

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ТРУСОВ ЮРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

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

3.1.20. Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Щукин Юрий Владимирович

Самара, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
Дисфункция эндотелия и миокардиальный фиброз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда	
1.1. Хроническая сердечная недостаточность – определение, эпидемиология, медико-социальная значимость проблемы	14
1.2. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов, перенесших инфаркт миокарда	17
1.3. Дисфункция эндотелия, ее значение при развитии ХСН у больных, перенесших инфаркт миокарда	23
1.4. Миокардиальный фиброз, его значение для прогноза развития ХСН у больных, перенесших инфаркт миокарда	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1. Общая клиническая характеристика исследования	42
2.2 Характеристика исследуемых групп	46
2.3 Оценка результатов коронароангиографии и чрескожного коронарного вмешательства	50
2.4 Инструментальные методы исследования	51
2.5 Лабораторные и специфические биохимические исследования	60
2.6 Статистические методы обработки материала	64
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	66
3.1. Оценка функционального состояния миокарда у пациентов с ХСН, перенесших ИМ, в зависимости от ФВ ЛЖ	66
3.2. Оценка состояния функции эндотелия на основании данных ЛДФ у пациентов с ХСН, перенесших ИМ, в зависимости от ФВ ЛЖ	72

3.3. Оценка биомаркерного профиля у пациентов с ХСН, перенесших ИМ, в зависимости от ФВ ЛЖ	78
3.4 Анализ взаимосвязи между показателями функции эндотелия, миокардиального фиброза и выраженностью поражения коронарного русла	83
3.5 Анализ клинических исходов и оценка предикторов неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН, перенесших ИМ	87
3.6 Разработка математической модели прогнозирования течения и оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов ХСН, перенесших ИМ	99
3.7 Клинические примеры	101
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	109
ВЫВОДЫ	124
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	126
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	127
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	131

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это многогранный и опасный для жизни синдром, характеризующийся значительной заболеваемостью и смертностью. Во всем мире ХСН страдает более 64 миллионов человек, что составляет 1–2% взрослого населения. В связи со старением 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 [73, 87, 123–124, 272].

В Российской Федерации распространенность ХСН в течение последних 20 лет увеличилась с 6,1 до 8,2%, при этом также наблюдается рост числа коморбидных состояний, способных вызвать и/или усугубить течение сердечной недостаточности. По результатам исследования ЭПОХА–ХСН, проведенном в Европейской части Российской Федерации, 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 [42]. Однако непоследовательная практика кодирования, не позволяющая признать ХСН основной причиной смерти, дает возможность предположить, что реальное бремя ХСН может быть выше, чем показывают текущие данные [137].

Изучение основных причин развития и прогрессирования ХСН имеет большое значение для профилактики и лечения данного состояния. Именно поэтому для борьбы с ХСН важно предотвращать и лечить первичные заболевания [73]. Инфаркт миокарда (ИМ) является наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) в мире и наиболее частой причиной сердечной недостаточности. Развитие и динамика ХСН после ИМ связаны с изменениями структуры и функции сердца, которые происходят под воздействием нейрогормональных факторов, активации воспалительного и иммунного ответа, а

также сложных патофизиологических процессов между различными сигнальными молекулами и системами. Понимание данных механизмов является важным условием как для создания новых подходов к терапии этого заболевания, так и для профилактики развития его осложнений [121, 151, 246].

После госпитализации по поводу острого ИМ у пациентов сохраняется повышенный риск смерти и повторных госпитализаций [293]. 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 рискометрии также могут предоставить ценные данные системам здравоохранения для планирования дальнейшего развития и облегчения распределения ресурсов [111, 275]. В связи с чем 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 [48, 146].

В последние годы широко изучается предиктивная роль деформационных свойств миокарда [27, 148, 222], а также биомаркеров миокардиального фиброза, эндотелиальной дисфункции и воспаления при ИМ у пациентов с различными фенотипами ХСН [22, 29–30, 34, 45, 50–51, 113, 215, 228, 261]. Однако консенсус по этому вопросу достигнут не был. Учитывая, что многие факторы отражают различные патофизиологические оси реакции после перенесенного ИМ, применение мультимаркерной стратегии позволяет получить значительно более полные сведения для оценки риска по сравнению с применением каждого маркера отдельно. Недавние исследования показали, что такой подход, включающий оценку маркеров мионекроза, деформации и напряжения миокарда, дисфункции эндотелия и сосудистого воспаления, может иметь аддитивную ценность [84, 175]. Однако прогностические модели, основанные на этих показателях, обычно не

используются в рутинной клинической практике для руководства терапией или последующего наблюдения [162, 202–203, 293].

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

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день мировое научное сообщество активно занимается вопросами прогнозирования течения ХСН [9, 36, 152, 168, 208, 219, 268]. 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 значимость sST2 варьируется среди различных групп пациентов с ХСН, что подчеркивает необходимость учитывать прогностические отличия между этими группами при клиническом мониторинге уровней sST2 [113]. Тем не менее на сегодняшний день отсутствуют убедительные и однозначные данные, подтверждающие его эффективность в качестве предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых событий среди реальных пациентов с ХСН [81, 113, 146, 224, 265]. 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 [26, 148, 223, 229]. Однако не установлено, могут ли потенциальные ограничения диагностической ценности GLS влиять на ее предиктивную роль [101, 145]. 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 долгосрочной перспективе.

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 показателями у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при прогнозировании развития отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий 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.

В ходе исследования выявлены факторы риска неблагоприятных исходов в течение одного года наблюдения, а также продемонстрирована потенциальная роль маркера sST2 в качестве независимого предиктора повторных сердечно-сосудистых событий у реальной группы 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 повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и перенесенным ИМ.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе настоящего исследования было установлено, что среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью нарастание концентраций sST2 выше 36,1 нг/мл и NT-proBNP выше 427 пг/мл служат независимыми предикторами развития повторных кардиоваскулярных событий в течение одного года после перенесенного инфаркта миокарда.

Разработанная прогностическая модель охватывает параметры, характеризующие разные аспекты патогенеза хронической сердечной недостаточности. Она учитывает сложные взаимосвязи между морфофункциональными изменениями миокарда, нарушениями гемомикроциркуляции и эндотелиальной дисфункцией, что позволяет осуществлять комплексную диагностику и более точную стратификацию риска у пациентов с хронической сердечной недостаточностью после инфаркта 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 был определен его объект и выбрана база современных методов исследования.

С целью реализации поставленных задач в исследовании были обследованы 96 пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда. Все участники были разделены на три группы: с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (58 человек), с промежуточной фракцией выброса (25 человек) и со сниженной фракцией выброса (13 человек). Минимальная длительность клинического наблюдения составила 12 месяцев. По истечении этого периода проводился телефонный опрос пациентов или их ближайших родственников.

При выполнении исследования и обработке данных использовались общенаучные (анализ, синтез, дедукция, наблюдение, сравнение, формализация) и специальные методы, включая физикальное обследование, инструментальные, лабораторные и статистические методы с применением современных компьютерных технологий и статистических методов анализа. На основе полученных результатов были сделаны выводы и сформулированы 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

Тема, цель и задачи диссертационного исследования были сформулированы автором лично. Автор разработал дизайн и определил методологию данной работы, осуществлял ведение пациентов, сбор первичных клинических данных и последующее наблюдение. Им были освоены техники, использованные для получения и оценки результатов, выполнены анализ и обобщение полученных и литературных данных, проведена статистическая обработка материала, написан текст всех глав диссертации, сформулированы выводы и основные положения, выносимые на защиту. Полученные результаты исследования составили основу разработанной автором модели прогнозирования и 3 программ для ЭВМ, подготовленных в соавторстве.

Соответствие заявленным специальностям

Проведенное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология и выполнено в соответствии с утвержденным планом

научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (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, обществах, 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 опубликованы в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus. Также получены 3 свидетельства о государственной регистрации

программ 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.), а также 1 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. Она состоит из 165 страниц текста и включает введение, четыре основные главы (обзор литературы, описание использованного материала и методов исследования, представление собственных результатов и их обсуждение), выводы, практические рекомендации, а также перечень сокращений и условных обозначений и список литературы, содержащий 46 отечественных и 251 зарубежный источник. Работа дополнена 21 таблицей и 10 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Дисфункция эндотелия и миокардиальный фиброз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда

1.1. Хроническая сердечная недостаточность – определение, эпидемиология, медико-социальная значимость проблемы

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является в настоящее время одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, что объясняется высокой частотой встречаемости данного состояния, негативным влиянием на качество жизни пациентов и неблагоприятным прогнозом [13, 40, 42, 72, 112, 131, 222]. До настоящего времени, несмотря на существенные достижения последних десятилетий в области разработки подходов к лекарственной терапии и изменения тактики ведения данной категории пациентов, отдаленный прогноз при ХСН остается неблагоприятным [5, 47–48, 284].

Согласно современным представлениям, СН представляет собой синдром, возникающий в результате нарушения способности сердца к адекватному наполнению и/или опорожнению. Этот синдром развивается на фоне дисбаланса между вазоконстрикторными и вазодилатирующими нейрогуморальными системами, что приводит к ухудшению перфузии органов и тканей. К основным клиническим проявлениям СН относятся одышка, слабость, сердцебиение, отеки и ряд других симптомов [43].

ХСН рассматривается в качестве финала сердечно-сосудистого континуума. Основными причинами ХСН являются артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [42]. В последние годы отмечается значительное увеличение частоты встречаемости «конкурирующих» причин развития ХСН – инфаркта миокарда (ИМ) и сахарного диабета (СД) [42, 174]. Значительно реже ХСН обусловлена другими заболеваниями (кардиомиопатии различного генеза, клапанные пороки сердца, врожденные пороки сердца,

патология перикарда, болезни эндокарда, аритмии и нарушения проводимости, перегрузка объемом и др.) [97].

Все большее значение приобретает выделение в рамках ХСН различных ее вариантов: ХСН с сохранной фракцией выброса (СНсФВ), ХСН с промежуточной фракцией выброса (СНпФВ) и ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ). Отмечается постепенное увеличение доли пациентов с СНсФВ, которые в настоящее время составляют уже до половины от общего количества лиц с ХСН. Накопление экспериментальных и клинических данных однозначно свидетельствует, что различные формы ХСН характеризуются выраженной гетерогенностью с точки зрения патогенетических механизмов развития и прогрессирования заболевания [32, 52, 98, 135–136, 253, 270].

В последние годы активно развивается подход, основанный на выделении отдельных фенотипов ХСН. Например, в рамках ХСНсФВ S. J. Shah и соавт. (2015) предложили по клинико-лабораторным и инструментальным показателям выделять 3 фенотипа, которые характеризуются различным риском госпитализации и летальности [206]. А. Brann и соавт. (2020) предложили выделять фенотипические кластеры ХСНсФВ в зависимости от динамики ФВ ЛЖ при 3-летнем наблюдении, также показав различия между ними в отношении прогноза [71]. Данный подход представляется перспективным для совершенствования терапевтических подходов при ХСН [44].

Распространенность ХСН в большинстве стран мира составляет 1–2%, а общее количество пациентов с ХСН в мире оценивается в 64,3 млн. человек [112]. По данным метаанализа, 1-, 5- и 10-летняя выживаемость пациентов с ХСН составляют 87, 57 и 35% соответственно [268]. В США заболеваемость ХСН в общей популяции составляет около 2,4%. Ежегодно в США ХСН диагностируется у 650 000 человек, а общее количество пациентов с ХСН в данной стране превышает 6,5 млн. человек. ХСН является состоянием с четким возраст-зависимым ростом распространенности, при этом у лиц старше 70 лет частота встречаемости ХСН составляет 70% и более [131]. По прогнозам, к 2030 году с учетом демографических тенденций в США ХСН будет выявляться у каждого

тридцатого жителя. Ежегодно с ХСН в США связаны около 300 тыс. летальных исходов, при этом до сих пор 5-летняя выживаемость при данном состоянии составляет около 50% [117, 253]. Следует отметить, что в последние годы отмечается увеличение абсолютного количества пациентов с ХСН, что может быть обусловлено как истинным ростом заболеваемости, так и увеличением продолжительности жизни пациентов [40, 42, 103, 112].

По данным анализа трех эпидемиологических исследований (ЭПОХА-ХСН, ЭПОХА-Госпиталь-ХСН и ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН), распространенность ХСН в нашей стране в 2014 году составила 10,2%, включая ХСН III-IV ФК – 4,1%. Отмечается значительное увеличение числа случаев ХСН в период с 1998 по 2023 гг., во многом обусловленное ростом доли пациентов с ИБС и перенесенным ИМ, а также возрастанием доли пациентов в возрасте 60–69 лет. Общая смертность пациентов с ХСН составляет около 6% в год. Риск смерти значительно возрастает при повторных госпитализациях по поводу декомпенсации ХСН [40].

В 2021 году были опубликованы результаты отечественного крупного исследования ЭПОХА-ХСН с включением репрезентативной выборки из более 19 тыс. пациентов, прослеженных в период с 2002 по 2017 гг., а также выборки из 1922 пациентов, осмотренных в 1998 году. Было показано, что за период с 1998 по 2017 гг. увеличилась распространенность ХСН с 6,1 до 8,2%, а наиболее тяжелых форм ХСН (III–IV ФК) – с 1,8 до 3,1%. Расчетное количество пациентов с ХСН в нашей стране по состоянию на 2017 году составляло около 12 млн человек, среди которых 4,5 млн человек – пациенты с ХСН III–IV ФК. Несмотря на достижения в области методов лекарственного лечения ХСН, прогноз при данном состоянии по-прежнему остается относительно неблагоприятным: медиана дожития при III–IV ФК составляет 3,2 года, при I–II ФК – 8,4 года. В данном исследовании было подтверждено, что доминирующими причинами развития ХСН являются АГ и ИБС. В 2017 году АГ выявлялась у 98,7% пациентов с ХСН, ИБС – у 63,3% пациентов. Примерно в 15% случаев основной причиной развития ХСН является ИМ, при этом важно отметить значительный рост данного показателя при мониторинге с 1998 по 2017 гг. (примерно в 3 раза, с 5,8 до 15,8%) [42].

ХСН часто сопровождается наличием сопутствующих заболеваний, что может оказать значительное влияние на ее течение и прогрессирование. У пациентов с ХСН наблюдается повышенная частота таких заболеваний, как сахарный диабет (СД), наджелудочковые нарушения ритма (фибриляция предсердий – ФП), острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), синдром Лериша и хроническая болезнь почек. Эти состояния имеют общие факторы риска как для их собственного прогрессирования, так и для развития ХСН [42, 154]. В настоящее время ОНМК, ФП и хроническая обструктивная болезнь легких считаются основными причинами, способствующими развитию ХСН [13].

1.2. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов, перенесших инфаркт миокарда

ИМ представляет собой одну из главных причин, способствующих формированию ХСН, при этом во многих работах показано увеличение значимости данного фактора в структуре причин ХСН [40, 42]. В зависимости от временной взаимосвязи с ИМ выделяют 3 основных варианта ХСН, которые отличаются по патофизиологическим механизмам, клиническим особенностям и влиянию на прогноз [62, 132]:

- СН, развивающаяся во время ИМ;
- СН, развивающаяся в ранние сроки после ИМ (во время госпитализации по поводу ИМ);
- СН, развивающаяся в отдаленные сроки.

Развитие СН на фоне ИМ, который, по сути, представляет собой острую форму СН, основывается на хорошо изученных механизмах. К ним относятся некроз кардиомиоцитов, феномен оглушения миокарда, а также различные механические факторы, такие как разрыв папиллярной мышцы, дефект межжелудочковой перегородки и разрыв свободной стенки желудочка. При успешном проведении реперфузии возможно развитие второй волны повреждения

миокарда, обусловленной прогрессирующим оксидативным стрессом с увеличением образования активных форм кислорода. Следует отметить, что даже в случае проведения реперфузии в миокарде сохраняются нарушения микроциркуляции, также вносящие вклад в прогрессирование СН. Еще один хорошо известный фактор – развитие воспалительной реакции в ответ на повреждение миокарда. В остром периоде ИМ большое значение в клиническом течении и усугублении тяжести СН имеет коморбидная патология (анемия, легочная патология и др.) [132].

В первые недели после развития ИМ СН развивается в 28% случаев [142]. В последние годы отмечается снижение частоты прогрессирования СН у пациентов с ИМ во время госпитализации, что может объясняться целым рядом факторов – активным внедрением методов реперфузии и чрескожных коронарных вмешательств, а также изменениями критериев диагностики ИМ с увеличением доли более легких случаев течения заболевания, при которых редко развивается СН [132]. Следует особо отметить, что одним из факторов, влияющих на прогноз, является срок развития СН. Позднее (на третьи и последующие сутки) появление признаков СН после ИМ ассоциировано с увеличением количества случаев летального исхода на 42% по сравнению с более ранним развитием СН [174].

В современном медицинском сообществе активно обсуждается перспектива отсроченного развития ХСН у пациентов, перенесших ИМ. Частота возникновения ХСН после перенесенного ИМ достаточно высока. В течение первого месяца после ИМ клинические проявления СН отмечаются примерно у 13% пациентов, а в течение первого года этот процент увеличивается до 20–30%. В дальнейшем риск развития ХСН у людей, перенесших ИМ, составляет около 1,3–2,2% ежегодно [132, 134, 283].

Развитие СН у пациентов, перенесших ИМ, оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни, увеличивает частоту госпитализаций и ухудшает прогноз. У пациентов, перенесших ИМ, наличие СН ассоциировано с 3-кратным увеличением риска общей смертности и 4-кратным увеличением смертности от кардиоваскулярной патологии [174]. В основе ХСН в отдаленные

сроки после ИМ (после выписки пациента) лежит нарушение контрактильности миокарда вследствие его патологического ремоделирования и изменения геометрии, которые, в свою очередь, обусловлены наличием миокардиального повреждения [132]. Ремоделирование миокарда после перенесенного инфаркта более выражено у мужчин, а также пациентов с большим размером очага и при неудачной или поздней реперфузии. В то же время показано, что после первичного повреждения миокарда наблюдается прогрессирование заболевания, обусловленное комплексом патофизиологических факторов: 1) повторным повреждением миокарда; 2) повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и активацией симпатoadреналовой системы в ответ на снижение систолической функции левого желудочка; 3) развитием дисфункции эндотелия; 4) воспалительными изменениями и нарушением баланса цитокинов [32].

Установлено большое количество факторов, влияющих на риск возникновения ХСН. АГ, являющаяся важнейшей причиной ХСН в целом, вносит значительный вклад в развитие ХСН после перенесенного ИМ. Наличие у пациента СД увеличивает риск формирования СН на 30–42%, предшествующего ИМ в анамнезе – на 21–89%, фибрилляции предсердий – на 20–51%. Риск развития СН возрастает на 20–50% с каждым увеличением возраста на 10 лет. Кроме возраста, важнейшим демографическим фактором, влияющим на риск постинфарктной СН, является пол. Установлено, что у женщин СН наблюдается на 15–34% чаще, чем у мужчин [132, 238]. Другими установленными предикторами постинфарктной СН являются скорость клубочковой фильтрации и снижение вариабельности сердечного ритма [154, 213].

В настоящее время активно развивающимся направлением исследований является поиск информативных биомаркеров оценки течения и прогнозирования ХСН после ИМ [10, 63, 67, 69, 173, 192]. Согласно определению Национального института здоровья (США), под биомаркером понимается объективно измеряемый параметр, который является индикатором нормально протекающего физиологического процесса, патологического состояния или ответа на

фармакологическую терапию [65]. Концепция биомаркеров в настоящее время широко используется во всех областях медицины [197]. Изучение биомаркеров ХСН имеет огромное значение не только для совершенствования подходов к диагностике и прогнозированию течения, но и для уточнения патофизиологии, а также разработки новых мишеней для терапии [59, 66–67, 178].

В настоящее время к разрабатываемым и изучаемым биомаркерам ХСН предъявляется ряд стандартизированных требований. Согласно American Heart Association (АНА), все биомаркеры ХСН должны пройти 6 обязательных этапов изучения, направленных на подтверждение концепции их применения, наличие дополнительной ценности, клинической полезности, проспективную валидацию, клиническую значимость использования и подтверждение экономической целесообразности [173]. R. R. Kimmenade и J. L. Januzzi (2014) предложили 4 основных критерия для биомаркеров ХСН: 1) проведение оценки данного биомаркера в исследованиях с включением всего спектра пациентов с ХСН с применением адекватных статистических методов; 2) возможность легкого, быстрого и точного определения с помощью метода с высокой аналитической точностью; 3) способность выявлять важный патофизиологический механизм ХСН; 4) возможность обеспечивать важную клиническую информацию относительно диагностики, стратификации риска и лечения ХСН, при этом он должен предоставлять дополнительную информацию по сравнению с другими методами [287].

Исучаемые в настоящее время биомаркеры ХСН подразделяются на несколько основных групп [67]:

- биомаркеры миокардиального повреждения, которые, в свою очередь, делятся на:

- ✓ биомаркеры миокардиального растяжения (предсердный натрийуретический пептид и срединный фрагмент прогормона; мозговой натрийуретический пептид В-типа (BNP) и NT-proBNP; фактор дифференцировки роста-15; нейрорегулин);

✓ биомаркеры собственно повреждения кардиомиоцитов (тропонины Т и I; МВ-изоформа креатинфосфокиназы; сердечный белок, связывающий жирные кислоты и др.);

✓ биомаркеры оксидативного стресса (миелопероксидаза, малондиальдегид, мочевые биопирины, окисленные липопротеины низкой плотности и др.).

- биомаркеры нейрогуморальной активации, которые подразделяются на:

- ✓ биомаркеры активации РААС (ренин, ангиотензин II, альдостерон);

- ✓ биомаркеры активации симпатической нервной системы (норадреналин, хромогранин А);

- ✓ биомаркеры системы аргинин-вазопрессин (аргинин-вазопрессин, копептин и др.);

- ✓ биомаркеры эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1 и др.).

- биомаркеры ремоделирования миокарда, которые подразделяются на:

- ✓ биомаркеры воспаления (С-реактивный белок, трансформирующий ростовой фактор-альфа, прокальцитонин, интерлейкины-1, -6, -18, адипокины, адипонектин и др.);

- ✓ биомаркеры миокардиального фиброза/гипертрофии миокарда (галектин-3, растворимая форма ST2, матриксные металлопротеиназы и др.).

Согласно другой распространенной классификации, выделяют следующие категории биомаркеров ХСН: биомаркеры миокардиального растяжения, повреждения кардиомиоцитов, ремоделирования, воспаления, почечной дисфункции, нейрогуморальной активности и оксидативного стресса [192]. В последние годы активно развиваются подходы, основанные на применении омиксных технологий и изучении в качестве потенциальных биомаркеров ХСН молекул микроРНК [10].

Следует отметить, что до настоящего времени, несмотря на наличие большого количества перспективных биомаркеров, подавляющее их большинство не входит в клинические рекомендации и не рекомендовано для применения в клинической практике [67, 280]. Так, например, по данным систематического обзора литературы, большинство исследованных биомаркеров не обладают

достаточной прогностической значимостью при ХСН, развившейся у пациентов после перенесенного ИМ [163].

Наиболее изученными биомаркерами ХСН в настоящее время являются предсердные натрийуретические пептиды, которые включены в рекомендации Американского колледжа кардиологии/Американской ассоциации сердца (АСС/АНА), Общества сердечной недостаточности Америки (HFSA) и Европейского кардиологического общества (ECS). Согласно отечественным рекомендациям Российского общества кардиологов (РКО), всем пациентам с предполагаемым диагнозом ХСН показано определение BNP и NT-proBNP в крови [32]. Для дополнительной стратификации риска, согласно рекомендациям АСС/АНА, при ХСН могут применяться маркеры миокардиального фиброза (растворимая форма ST2, галектин-3) и миокардиального повреждения (тропонин Т и I). Данные биомаркеры до настоящего времени не включены в рекомендации других обществ, включая РКО [48], так как их значимость в условиях клинической практики остается спорной.

Хотя натрийуретические пептиды (НУП) являются хорошо изученными биомаркерами ХСН, их применение для диагностики и прогнозирования ХСН имеет целый ряд ограничений. Показано, что в ряде случаев концентрация НУП является низкой у пациентов с подтвержденной ХСН. По данным одного из недавних исследований, в 4,9% случаев при ХСН концентрация BNP не превышает 50 пг/мл [286]. На содержание натрийуретических пептидов могут влиять различные факторы, включая ожирение, хроническую болезнь почек, фибрилляцию предсердий, наличие клапанной патологии сердца, прием ряда лекарственных препаратов и др. [60, 75, 133, 157]. Концентрация данного биомаркера зависит от пола и возраста. Кроме того, достаточно острой остается проблема так называемой «серой зоны» (особенно у пациентов с медленно прогрессирующей ХСН), что также ограничивает возможность применения данного биомаркера [67]. У пациентов после перенесенного ИМ натрийуретические пептиды обладают высокой отрицательной прогностической значимостью в отношении ремоделирования миокарда и развития ХСН, однако

роль данного биомаркера для прогнозирования и подтверждения ремоделирования миокарда у данной категории пациентов остается недостаточно ясной [63].

Таким образом, в последние десятилетия наблюдается значительный рост интереса к лабораторным биомаркерам ХСН. Идентифицировано несколько десятков биомаркеров, оценивающих различные патофизиологические компоненты развития и прогрессирования ХСН (биомаркеры миокардиального повреждения, нейрогуморальной активации, ремоделирования миокарда и др.).

Несмотря на многочисленные исследования в данной области, до сих пор единственным общепринятым биомаркером ХСН, включенным во все клинические рекомендации, являются натрийуретические пептиды, оценка которых связана с наличием целого ряда хорошо известных ограничений (зависимость от пола, массы тела, наличия экстракардиальной патологии). Все это определяет актуальность поиска новых прогностических биомаркеров при ХСН.

1.3. Дисфункция эндотелия, ее значение при развитии ХСН у больных, перенесших инфаркт миокарда

Эндотелиальная дисфункция является одним из хорошо изученных факторов развития и прогрессирования кардиоваскулярной патологии. Убедительно показана роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе атеросклероза, АГ и ИБС [106, 115, 149, 172, 187, 194, 216, 278, 295]. До настоящего времени патофизиологическая значимость эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХСН остается недостаточно изученной. Тем не менее отмечается, что данное направление представляется крайне значимым для уточнения патофизиологии ХСН, разработки новых диагностических и прогностических маркеров, а также мишеней для терапии [54, 109, 182, 214, 242, 285].

Эндотелий рассматривается как орган, обеспечивающий пара- и эндокринную регуляцию сосудистого тонуса, тромбообразования, воспалительных реакций, ремоделирования сосудистой стенки, клеточной

пролиферации [70]. Наиболее хорошо изученными регуляторами сосудистого тонуса, продуцируемыми эндотелием, являются оксид азота (NO) и эндотелин-1, которые обладают вазодилатирующим и вазоконстрикторным эффектом соответственно. Кроме оксида азота, впервые описанного в качестве эндотелиального фактора релаксации, к вазодилатирующим агентам, продуцируемым эндотелием, относятся также простаглицлин и брадикинин [126, 209, 211].

Эндотелиальная дисфункция представляет собой дисбаланс между вазодилатирующим и вазоконстрикторным эффектами с преобладанием последних. Кроме того, развитие эндотелиальной дисфункции сопровождается усилением тромбообразования, повышением адгезии лейкоцитов, увеличением образования целого ряда провоспалительных цитокинов и хемокинов [89, 110]. В качестве основного маркера дисфункции эндотелия рассматривается снижение синтеза и биодоступности оксида азота, что проявляется нарушением эндотелийзависимой вазодилатации (потокзависимой и вызываемой стимуляторами образования NO, такими как ацетилхолин) [54, 209]. В ряде случаев при наличии эндотелиальной дисфункции наблюдается парадоксальная вазоконстрикция в условиях, которые в норме вызывают дилатацию сосудов [191, 242].

Одним из наиболее хорошо изученных механизмов развития эндотелиальной дисфункции является оксидативный стресс [104, 195]. Разнообразные активные формы кислорода (включая пероксинитрит, супероксидный анион, перекись водорода и др.) значительно снижают биодоступность оксида азота. Следует отметить, что в условиях эндотелиальной дисфункции развивается так называемый феномен «разобщения NO-синтазы», суть которого заключается в возникновении способности фермента синтезировать молекулы O_2^- , которые в последующем участвуют в образовании пероксинитрита [118, 193].

В ряде исследований были получены подтверждения развития при ХСН эндотелиальной дисфункции в тесной патогенетической связи с оксидативным

стрессом [242]. Показано, что нарушение эндотелийзависимой вазодилатации при ХСН ассоциировано с увеличением активности ксантинооксидазы (фермент, образующий супероксидный радикал) и снижением внеклеточной активности супероксиддисмутазы. При этом фармакологическая коррекция с помощью аллопуринола (ингибитор ксантинооксидазы) и витамина С (выступает в качестве «ловушки» для свободных радикалов) приводит к статистически значимому улучшению функции эндотелия [53, 290]. Интересные данные были получены в работе, опубликованной Т. Shinke и соавт. (2007): у пациентов с ХСН после перенесенного ИМ болюсное введение витамина С в пробе с добутамином приводило к улучшению сократимости миокарда и увеличению эффективности его работы [291]. Косвенные подтверждения роли эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса при ХСН были получены также в некоторых наблюдательных исследованиях, показавших обратную корреляцию между плазменной концентрацией витамина С и риском развития ХСН [290, 292].

Особенно значимой, вероятно, является роль эндотелиальной дисфункции в развитии ХСН у пациентов с ИБС, в том числе, после перенесенного ИМ. Одним из механизмов может быть снижение активности эндотелиальной NO-синтазы в условиях повторяющегося ишемического повреждения в связи со снижением доступности тетрагидробиоптерина (ВН4) – ключевого кофактора NO-синтазы [94, 274]. Показано, что в условиях так называемого «постишемического сердца» у пациентов с перенесенным ИМ отмечается снижение коронарной вазодилатации и увеличение содержания активных форм кислорода [128]. Снижение доступности ВН4 в условиях ишемии связано с уменьшением запасов НАДФ(Н). В условиях дефицита ВН4 наблюдается не только снижение образования оксида азота, но и развитие феномена разобщения NO-синтазы, который усиливает оксидативный стресс [242].

Установлено, что эндотелиальная дисфункция может играть роль в патогенезе ХСН у пациентов с перенесенным ИМ как косвенно, посредством нарушений эндотелийзависимой вазодилатации в сосудах коронарного русла, так и напрямую, за счет влияния на сократительный аппарат кардиомиоцитов.

Известно, что оксид азота регулирует чувствительность миофиламентов к кальцию, при этом в условиях эндотелиальной дисфункции отмечается увеличение диастолической жесткости миокарда левого желудочка и снижение ударного объема левого желудочка [54].

Эндотелиальная дисфункция является значимым фактором патогенеза СНсФВ [82, 205, 285]. По данным одного из недавно опубликованных исследований, признаки микроваскулярной коронарной дисфункции выявляются у подавляющего большинства пациентов с СНсФВ [214]. В крупном популяционном исследовании установлена взаимосвязь между ремоделированием миокарда и наличием периферической эндотелиальной дисфункции [231]. Показано, что диастолическая дисфункция миокарда напрямую коррелирует с выраженностью эндотелиальной дисфункции [267].

Предполагается, что ключевым индуктором нарушений функции эндотелия при данном варианте ХСН являются метаболические нарушения и увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов, приводящие к снижению биодоступности оксида азота, индукции оксидативного стресса, разобщению эндотелиальной NO-синтазы и нарушению передачи по пути GMP-зависимой протеинкиназы G, которая играет ключевую роль в обеспечении гомеостаза титина и коллагена [125, 182, 184, 200]. Совокупность указанных событий приводит к нарушению расслабления миокарда и концентрическому ремоделированию миокарда. Кроме того, при снижении биодоступности оксида азота наблюдается увеличение синтеза эндотелина-1, ангиотензина II и альдостерона, а также повышение пролиферации миофибробластов [91, 127, 281].

Предложена следующая концептуальная схема участия эндотелиальной дисфункции в патогенезе ХСН. На первом этапе увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов приводит к увеличению образования активных форм кислорода, следствием чего является образование пероксинитрита и снижение биодоступности оксида азота. При дефиците оксида азота в кардиомиоцитах снижается активность растворимой гуанилатциклазы, протеинкиназы G и концентрации цГМФ. При низкой активности протеинкиназы

В результате гипофосфорилирования титина увеличивается жесткость кардиомиоцитов и развивается гипертрофия миокарда. Кроме того, вследствие увеличения экспрессии E-селектина эндотелиальными клетками коронарных сосудов наблюдается увеличение миграции моноцитов в субэндотелий с увеличением экспрессии трансформирующего ростового фактора-бета, следствием чего является конверсия фибробластов в миофибробласты и развитие миокардиального фиброза [242].

Для разработки прогностических биомаркеров ХСН большое значение имеет разработка и совершенствование методов оценки эндотелиальной дисфункции. Исторически оценка функции эндотелия основывалась на внутрикоронарном введении препаратов, вызывающих выделение оксида азота, с последующей оценкой вазодилатации при проведении коронароангиографии. Основные ограничения данного подхода – инвазивность и высокая стоимость. В последующем была разработана более простая методика определения потокзависимой вазодилатации, которая на долгие годы стала основным методом оценки эндотелиальной дисфункции в клинике [107–108, 116, 282]. Данный метод впервые был предложен в 1992 году D S. Celermajer и соавт. [188]. Суть его заключается в компрессии артерии (чаще всего плечевой) манжетой с давлением, превышающим систолическое, для достижения прекращения кровотока. В дальнейшем после прекращения компрессии наблюдается увеличение скорости кровотока, которое приводит к высвобождению оксида азота и потокзависимой вазодилатации. Степень дилатации артерии оценивается с помощью ультразвукового сканирования. Данная методика получила большое распространение как в фундаментальных, так и в клинических исследованиях [108]. Тем не менее данный метод также не лишен целого ряда ограничений. Так, например, примерно в 10% случаев не удается качественно визуализировать артерию для оценки результатов вазодилатации [279]. Другими ограничениями являются: 1) необходимость специального обучения и оператор-зависимость; 2) отсутствие референсных значений; 3) отсутствие стандартизированного протокола (продолжительность компрессии, давление в манжете при компрессии, время

оценки реактивной гиперемии и др.) [279]. К реже применяемым методам оценки функции эндотелия относятся фотоплетизмография и позитронно-эмиссионная томография [183]. Последний метод позволяет оценивать коронарный резерв перфузии, однако является дорогостоящим, что сильно ограничивает возможности его применения для разработки биомаркеров ХСН [237].

Предложено несколько лабораторных биомаркеров эндотелиальной дисфункции – асимметричный диметиларгинин (АДМА), окисленные липопротеины низкой плотности, эндотелиальные микрочастицы, эндотелиальные клетки-предшественники и ряд других [160, 285]. Например, для АДМА установлена связь с уровнями натрийуретических пептидов в сыворотке крови у пациентов, страдающих ХСН. Косвенная оценка функции эндотелия может быть осуществлена через анализ содержания провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, факторов, участвующих в тромбообразовании и фибринолизе и пр. [4].

Одним из перспективных методов оценки эндотелиальной дисфункции является метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) сосудов кожи с использованием лазерного анализатора микроциркуляции крови. Данный метод основан на регистрации доплеровского сдвига частоты оптического излучения на движущихся форменных элементах крови (прежде всего, эритроцитов) при зондировании поверхности ткани лазерным излучением. Измеряются индекс перфузии тканей или сама перфузия, которые могут оцениваться базово или при проведении различных функциональных проб (окклюзионная проба, проба с локальным нагреванием, различные фармакологические пробы и др.) [15, 93, 166]. Следует отметить, что ЛДФ оценивает микроциркуляцию не в определенном сосуде, а в определенном объеме ткани. Обоснованием для применения данного метода в кардиологии является корреляция показателей микроциркуляции в сосудах кожи с коронарным резервом по данным исследования у здоровых лиц [235]. Накоплен опыт применения данного метода для оценки микроциркуляции при СД, АГ, ИБС, облитерирующих заболеваниях сосудов нижних конечностей, хронической венозной недостаточности и других заболеваниях [6, 61, 88, 93, 158, 196]. При ХСН данный метод использовался лишь в единичных работах. М. L.

Edvinsson и соавт. (2011) выявили снижение сосудистой реактивности при использовании различных функциональных проб (пробы с ацетилхолином, нитропруссидом натрия, тепловая проба) у пациентов с ХСН без статистически значимых различий в зависимости от тяжести (II или IV ФК по NYHA) [102]. В другом исследовании была выявлена парадоксальная дилатация в ответ на введение эндотелина-1 у пациентов с ХСН [288]. По данным В. А. Кабанова и соавт. (2017), умеренная и выраженная эндотелиальная дисфункция по данным ЛДФ выявляется как у пациентов с СНсФВ, так и при СНнФВ [11]. Данные о нарушениях микроциркуляции при использовании ЛДФ были представлены также в исследовании С. С. Абдуллаевой и соавт. (2012) [20]. Таким образом, проведенные исследования с применением метода ЛДФ подтверждают возможность регистрации при ХСН эндотелиальной дисфункции, однако прогностическое значение данных изменений остается неизученным.

До настоящего времени прогностическая значимость эндотелиальной дисфункции при ХСН у пациентов с перенесенным ИМ изучалась лишь в нескольких работах. По данным исследования, проведенного D. Fischer и соавт. (2005), нарушение эндотелийзависимой вазодилатации лучевой артерии у пациентов с ХСН является независимым статистически значимым предиктором сердечной смерти и госпитализации [105]. Показано прогностическое значение эндотелиальной дисфункции у пациентов с СНсФВ: наличие микроваскулярной дисфункции в коронарном русле у данной категории пациентов ассоциировано со статистически значимым 5-кратным увеличением риска госпитализаций [90]. Еще в одном крупном исследовании с включением 321 пациента показано, что периферическая эндотелиальная дисфункция у пациентов с СНсФВ является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий, а ее оценка имеет дополнительную клиническую значимость для стратификации риска у данной категории пациентов [144]. В ряде работ изучалась прогностическая значимость при ХСН лабораторных биомаркеров эндотелиальной дисфункции. Значительное количество данных накоплено только для АДМА; при этом в недавно опубликованном метаанализе 10 исследований показано, что уровень данного

биомаркера является статистически значимым независимым предиктором неблагоприятных сосудистых событий у пациентов с ХСН [221].

Таким образом, эндотелиальная дисфункция является одним из важных механизмов развития и прогрессирования ХСН, а ее оценка представляется перспективным подходом для разработки новых прогностических биомаркеров. В то же время необходимо отметить, что прогностическая значимость эндотелиальной дисфункции при ХСН у пациентов, перенесших ИМ, остается недостаточно изученной. «Золотым стандартом» для оценки эндотелиальной дисфункции является определение потокзависимой вазодилатации. Перспективным подходом для оценки функции эндотелия является метод ЛДФ сосудов кожи. Высокая информативность данного метода показана при целом ряде состояний. При ХСН данный метод использовался в единичных работах, которые показали перспективность его применения. Большое значение может иметь дальнейшее изучение возможностей этого метода у пациентов с ХСН для разработки новых прогностических маркеров.

1.4. Миокардиальный фиброз, его значение для прогноза развития ХСН у больных, перенесших инфаркт миокарда

Миокардиальный фиброз рассматривается в настоящее время в качестве одного из наиболее значимых механизмов развития и прогрессирования ХСН [38, 99, 119, 181, 201]. Миокардиальный фиброз определяется как избыточное отложение коллагена в интерстициальном матриксе миокарда, которое приводит к его ремоделированию и развитию систолической и/или диастолической дисфункции ЛЖ [180, 220]. Миокардиальный фиброз играет большую роль в развитии ХСН различной этиологии, прежде всего ишемической. Важно также отметить, что он является значимым фактором развития как СНнФВ, так и СНсФВ [119, 185].

Несмотря на активное изучение, до настоящего времени точные механизмы развития миокардиального фиброза остаются окончательно неизученными. Тем не

менее подчеркивается, что дальнейшие исследования в этой области крайне значимы как для разработки новых диагностических и прогностических маркеров ХСН, так и новых стратегий терапии [95, 159, 179–181].

На основании результатов гистологических исследований описаны 2 основных варианта миокардиального фиброза: 1) репаративный, характерный для крупных участков некроза кардиомиоцитов (при ИМ); 2) реактивный, характеризующийся диффузным накоплением коллагеновых волокон в периваскулярном пространстве интрамуральных сосудов [180]. Нередко эти два типа фиброза могут сочетаться, например, у пациентов с ИБС после перенесенного ИМ [99].

Ключевым событием патогенеза миокардиального фиброза считается образование миофибробластов, которые секретируют основные компоненты экстрацеллюлярного матрикса [122, 164]. Источниками миофибробластов при миокардиальном фиброзе могут быть как резидуальные фибробласты, так и другие клеточные популяции (фибробласты, циркулирующие клетки-предшественники миофибробластов и др.). Миофибробласты сочетают в себе признаки гладкомышечных клеток (например, экспрессия альфа-актина) и фибробластов и характеризуются высокой синтетической активностью. Активный синтез проколлагена I и III типов, а также других структурных белков приводит к ремоделированию экстрацеллюлярного матрикса. Установлено большое количество соединений, которые могут стимулировать образование миофибробластов и миокардиальный фиброз, включая воспалительные цитокины и хемокины, трансформирующий ростовой фактор-бета, АФК и др. С патогенетической точки зрения развитие миокардиального фиброза тесно связано с воспалением и протекает с участием различных клеточных популяций (лимфоциты, тучные клетки, нейтрофилы/макрофаги) [140]. Следует также отметить, что стимуляция фиброгенеза в миокарде наблюдается при механическом стрессе и перегрузке давлением [99, 119, 122, 181, 207].

Основными триггерами миокардиального фиброза являются гибель кардиомиоцитов, перегрузка давлением, ишемия, метаболические нарушения. Во

многих случаях данные факторы сочетаются. Например, у пациентов с ХСН после перенесенного ИМ в качестве основного триггера развития миокардиального фиброза может выступать некроз кардиомиоцитов в зоне инфаркта (репаративный фиброз), при этом в дальнейшем развитие диффузного реактивного фиброза может быть обусловлено ишемией, перегрузкой давлением, хроническим персистирующим воспалением и нейрогуморальной активацией [180].

При ИМ нарушения регуляции фиброгенеза в области повреждения приводят к реактивному интерстициальному диффузному фиброзу из-за нарушения подавления воспаления, что может вносить значимый вклад в развитие и прогрессирование ХСН в отдаленном периоде [140, 269]. Постоянное высвобождение провоспалительных цитокинов и нарушение репарации области некроза при ИМ могут привести к развитию фиброза сначала в периинфарктной зоне, а в последующем, при сохранении триггеров фиброгенеза, и к диффузному фиброзу. Следует отметить, что по данным экспериментальных исследований, уже через несколько дней после ИМ в отдаленных от очага некроза участках миокарда выявляются активированные Т-лимфоциты и макрофаги [210, 271]. Важным механизмом развития реактивного фиброза у пациентов с перенесенным ИМ является увеличение образования в области инфаркта ангиотензина II, который активирует фибробласты и способствует их дифференцировке в миофибробласты. Кроме того, активированные миофибробласты в области рубца в течение длительного времени продолжают секретировать профибротические факторы (трансформирующий ростовой фактор-бета, ангиотензин II и др.), также способствующие реактивному фиброзу [269].

Наиболее убедительно показана связь миокардиального фиброза с развитием диастолической дисфункции ЛЖ [185]. В то же время подчеркивается, что развитие фиброза крайне значимо и для нарушения сократительной функции миокарда [119]. Следует также отметить, что наличие миокардиального фиброза ассоциировано с развитием предсердных и желудочковых аритмий [252, 289]. В исследованиях с применением различных методов показано, что выраженность миокардиального фиброза является значимым прогностическим маркером у

пациентов с ХСН [207]. В связи с этим важной представляется разработка новых биомаркеров фиброза миокарда.

«Золотым стандартом» диагностики миокардиального фиброза является эндомиокардиальная биопсия с определением объемной фракции коллагена. Понятны ограничения данного метода (прежде всего, инвазивность), не позволяющие рассматривать его для применения в широкой практике у пациентов с ХСН. Кроме того, даже при диффузном фиброзе результаты биопсии не всегда отражают реальную картину из-за неравномерности распределения коллагеновых волокон [38].

Основным методом инструментальной оценки миокардиального фиброза в настоящее время является МРТ с контрастным усилением. МРТ с поздним усилением гадолинием позволяет определить крупноочаговый фиброз миокарда. Другим подходом является оценка внеклеточного объема миокарда (с поправкой на массу ЛЖ) по данным T1-взвешенных изображений, по которому можно судить о наличии диффузного миокардиального фиброза [179, 185]. Другим развивающимся современным инструментальным подходом к оценке фиброза миокарда является speckle-tracking эхокардиография [95].

В последние годы актуальным направлением исследований является поиск лабораторных биомаркеров ремоделирования и фиброза миокарда. В недавно опубликованном обзоре представлена следующая классификация биомаркеров ремоделирования миокарда при ХСН: 1) биомаркеры миокардиального экстрацеллюлярного матрикса (галектин-3, растворимая форма ST2, матриксные металлопротеиназы, остеопонтин, интерлейкин-6, синдекан-4, миостатин); 2) биомаркеры метаболизма коллагена (С-терминальный пропептид проколлагена I типа, N-терминальный пропептид проколлагена III типа); 3) фактор роста эндотелия сосудов (от англ. – Vascular endothelial growth factor; VEGF); 4) NO-синтаза [69].

Одним из наиболее многообещающих биомаркеров миокардиального фиброза при ХСН считается sST2 (growth stimulation expressed gene 2) – растворимая форма фактора роста, экспрессирующегося геном 2. В научной

литературе этот биомаркер также встречается под названиями IL1RL1, DER4, T1 и FIT-1. ST2 входит в семейство Toll-like-рецепторов интерлейкина 1 (IL-1) [28, 39, 77, 83, 243, 251, 263, 276, 294].

ST2 был впервые описан еще в 1989 году в качестве «сиротского» рецептора. Длительное время изучение ST2 происходило только в контексте его возможной роли в развитии воспаления и аутоиммунных процессов [129]. Ген ST2 расположен в локусе 2q12 как часть кластеров гена интерлейкина-1. Существуют четыре изоформы данного гена – sST2, ST2L, ST2V и ST2LV, среди которых наибольший клинический интерес представляют трансмембранный рецептор ST2L и его растворимая форма sST2 [232, 251]. ST2L состоит из 556 аминокислотных остатков и является трансмембранным рецептором, состоящим из трех доменов. sST2 является растворимой циркулирующей формой ST2, которая может быть определена в сыворотке крови. В состав sST2 входит 328 аминокислотных остатков. В отличие от ST2L, sST2 лишена цитоплазматического и трансмембранного доменов, но содержит в своем составе уникальную С-концевую аминокислотную последовательность [232]. ST2L экспрессируется преимущественно тучными клетками и Th2-хелперами, в то время как экспрессия sST2 может наблюдаться практически в любых клеточных популяциях [198]. Значимым стало открытие лиганда рецептора ST2, им оказался IL-33 – цитокин, сходный с IL-1 и выполняющий достаточно большое количество биологических функций [76].

История изучения роли ST2 при сердечно-сосудистой патологии берет начало с работы E. Weinberg и соавт., опубликованной в 2002 году. В рамках данного исследования проводился анализ изменения экспрессии большого количества генов на модели неонатальных кардиомиоцитов, подвергнутых циклической деформации (биомеханический стресс). Было показано, что среди всех генов именно экспрессия ST2 увеличилась максимально; при этом показано увеличение экспрессии как ST2L, так и sST2. Этой же группой авторов выявлено увеличение экспрессии ST2L и sST2 в экспериментальных условиях на модели ИМ, а у пациентов с ИМ – увеличение содержания sST2 в сыворотке крови [114]. В

следующем исследовании было показано, что концентрация sST2 в сыворотке крови коррелирует с содержанием натрийуретических пептидов и является независимым предиктором неблагоприятных исходов при сердечно-сосудистой патологии [139].

Значительный прогресс в данной области связан с открытием IL-33 в качестве лиганда ST2 и определением роли сигнального пути IL-33/ST2 при сердечно-сосудистой патологии. Увеличение экспрессии IL-33 и sST2 наблюдается в эксперименте при моделировании ИМ, введении ангиотензина II и циклическом биомеханическом перенапряжении [266]. В серии экспериментальных исследований было показано, что IL-33 оказывает кардиопротективный эффект – уменьшает апоптоз кардиомиоцитов, гипертрофию миокарда и миокардиальный фиброз, а также улучшает функциональные свойства миокарда. Показаны кардиопротективные свойства IL-33 на моделях ангиотензин II-индуцированной и фенилэфрининдуцированной гипертрофии кардиомиоцитов, а также кардиомиопатии, индуцированной перегрузкой давлением [76, 83, 155, 198, 266]. Важно отметить наличие у IL-33 антиапоптотического эффекта на модели ишемии миокарда. К настоящему времени получены убедительные доказательства, что данные свойства IL-33 опосредованы ST2, так как применение моноклональных антител к данному рецептору нивелирует кардиопротективный эффект IL-33. Кроме того, нокаут гена ST2L также приводит к исчезновению кардиопротективных свойств IL-33 при биомеханической перегрузке [266].

В рамках исследования sST2 как маркера миокардиального фиброза у пациентов с ХСН, перенесших ИМ, значительное внимание привлекают результаты работы, проведенной J. Sánchez-Más с соавторами в 2014 году. На модели ИМ у крыс было установлено, что экспрессия sST2 значительно увеличивается после ИМ в течение первых 4 недель и статистически значимо коррелирует с экспрессией маркеров фиброза миокарда и воспаления [171].

В клинических исследованиях показано увеличение экспрессии sST2 при остром ИМ, ОЧН, а также ХСН, при этом установлено, что концентрация sST2 статистически значимо коррелирует с размером очага некроза и выраженностью

СН [83, 226, 230, 248, 250-251, 294, 297]. В крупном исследовании PRIDE (ProBrain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) было показано, что у пациентов с одышкой концентрация sST2 является предиктором наличия СН и обладает прогностической значимостью в отношении летальности, превышающей таковую для NT-proBNP [169]. При вторичном анализе результатов данного исследования была показана взаимосвязь sST2 с рядом морфологических показателей по данным эхокардиографии (в частности, фракцией выброса ЛЖ и конечным диастолическим объемом ЛЖ) [248]. В нескольких работах была показана сопоставимая с NT-proBNP прогностическая значимость sST2 при острой декомпенсации СН в отношении летальности [74, 250]. По данным анализа результатов недавно опубликованного исследования, sST2 обладает необходимыми характеристиками для включения в мультимаркерные прогностические модели у пациентов с СН. Данный маркер обладает сопоставимой с NT-proBNP диагностической ценностью и превосходит данный маркер по прогностической значимости [49].

Концентрация sST2 повышается при ХСН, коррелирует с тяжестью по NYHA и, по данным мультивариативного анализа, является предиктором наличия у пациента ХСН [143, 247, 265]. Следует отметить полученные данные о связи концентрации sST2 с обратным ремоделированием миокарда после перенесенного ИМ [64]. У пациентов, перенесших ИМ, концентрация sST2 коррелирует с наличием целого ряда морфологических параметров – индексом массы миокарда ЛЖ, толщиной межжелудочковой перегородки, ФВ, внутренним диаметром ЛЖ и др. [234]. По данным Ю. А. Дылевой и соавт. (2015), у пациентов с ИМ концентрация sST2 коррелирует с диастолической и систолической функцией ЛЖ [9]. По данным К. В. Копьевой (2018), концентрация sST2 у пациентов с перенесенным ИМ коррелирует со структурно-функциональными показателями и параметрами ремоделирования миокарда ЛЖ, являясь статистически значимым предиктором неблагоприятных исходов в течение первого года при наличии различных вариантов ХСН (СНсФВ, СНпФВ, СНнФВ) [14]. Тем не менее, следует

отметить, что до настоящего времени данных о связи sST2 с ремоделированием и фиброзом миокарда недостаточно.

Полученные данные позволяют рассматривать sST2 в качестве перспективной молекулы для разработки нового биомаркера ХСН [83, 251, 263, 294]. Следует отметить, что концентрация sST2 в сыворотке крови обратно пропорциональна количеству связанной формы, что позволяет использовать определение концентрации sST2 для косвенной оценки сигнальной системы IL-33/sST2 [143].

К настоящему времени диагностическая и прогностическая значимость sST2 при ХСН изучалась в нескольких крупных клинических исследованиях. В многоцентровом исследовании PHFS (Penn Heart Failure Study) с включением более 1100 пациентов с ХСН показано, что sST2 является статистически значимым прогностическим маркером риска смерти или проведения трансплантации сердца. В отношении способности дифференцировать пациентов с высоким и низким риском смерти sST2 показал сопоставимую с NT-proBNP прогностическую способность, при этом наибольшее увеличение риска смерти было характерно для пациентов, у которых было диагностировано повышение концентраций обоих биомаркеров [138]. В другом масштабном исследовании, в котором участвовал 891 пациент, также была установлена статистически значимая прогностическая ценность sST2 в контексте оценки риска летального исхода. Исследование продемонстрировало, что sST2 может рассматриваться в качестве надежного независимого предиктора неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН, при этом надежность прогноза увеличивалась при одновременном определении sST2 и NT-proBNP [86]. Исследование HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) подтвердило прогностическое значение sST2 в отношении риска смерти и госпитализации по поводу кардиоваскулярной патологии, которое сохранялось при использовании мультивариантной модели, тем не менее данных о дополнительном повышении точности стратификации риска при добавлении sST2 к другим параметрам получено не было [255].

Значительный интерес представляют результаты исследования по оценке прогностической значимости sST2 у пациентов с ХСН ишемической этиологии. При анализе базы данных, включающей 1449 пациентов, принимавших участие в исследовании CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure), установлено, что уровень sST2 выступает в качестве статистически значимого предиктора как первичных конечных точек, таких как сердечно-сосудистая смерть, ИМ или ОНМК, так и вторичных конечных точек, включая общую смертность и госпитализации, связанные с декомпенсацией ХСН. При коррекции разработанной модели с участием других известных факторов риска осталась достоверной прогностическая значимость sST2 в отношении смерти, обусловленной декомпенсацией ХСН, а также госпитализаций по поводу кардиоваскулярной патологии [258]. Следует отметить, что по данным D. Gruson и соавт. (2014), sST2 является более значимым предиктором летального исхода у пациентов с СНнФВ по сравнению с натрийуретическими пептидами [143].

Важные данные для понимания прогностической значимости sST2 при ХСН были получены при анализе данных более 4 тыс. пациентов с ХСН, у большинства из которых заболевание имело ишемическую этиологию. Исследования продемонстрировали, что sST2 является статистически значимым предиктором неблагоприятных исходов, таких как общая смертность, смертность от ССЗ и госпитализации по причине декомпенсации ХСН, независимо от уровня NT-proBNP и клинических факторов риска. Кроме того, прогностическая значимость sST2 для оценки риска смерти от всех причин и ССЗ была подтверждена в ходе метаанализа, который охватил 7 исследований и более 6 тыс. пациентов [227]. В недавно опубликованном метаанализе также показано, что концентрация sST2 является статистически значимым предиктором летальности у пациентов с кардиоваскулярной патологией, при этом отличная прогностическая значимость данного маркера показана у пациентов со стабильной ИБС и ХСН [262].

Независимая прогностическая значимость sST2 была также показана еще в одном крупном исследовании у пациентов с тяжелой ХСН (III–IV ФК по NYHA) [225]. По данным недавно опубликованного исследования, концентрация sST2

является статистически значимым независимым от уровня NT-proBNP предиктором смерти и наличия ХСН у пациентов с фибрилляцией предсердий [156].

Одним из направлений исследований последних лет является так называемое серийное тестирование sST2 – определение концентрации маркера в динамике, в том числе на фоне проводимой терапии. Среди наиболее важных результатов в данной области необходимо отметить данные, полученные в исследовании PROTECT (Use of NT-proBNP Testing to Guide Heart Failure Therapy in the Outpatient Setting), в рамках которого изучалось прогностическое значение серийного определения ряда биомаркеров ХСН. Было показано, что единственным биомаркером с прогностической значимостью является sST2 [130]. По данным В.Н. Протасова (2019), sST2 обладает независимой прогностической значимостью у пациентов, перенесших декомпенсацию ХСН. В этом же исследовании была показана информативность серийного определения sST2 для прогнозирования риска развития повторной декомпенсации СН [16].

Следует отметить, что sST2 обладает целым рядом преимуществ перед натрийуретическими пептидами при использовании данной молекулы в качестве биомаркера ХСН. В первую очередь необходимо отметить отсутствие зависимости концентрации sST2 от возраста и индекса массы тела, а также от функции почек, наличия у пациента ожирения и АГ [49, 251, 263, 266]. У пациентов с ХСН повышение sST2 является независимым предиктором наличия фибрилляции предсердий [277], что необходимо учитывать при определении данного маркера, хотя значимость данного факта для интерпретации прогностического значения sST2 не определена. Следует также отметить наличие гендерных различий концентраций sST2. По данным J. Lu и соавт. (2010), референсные значения плазменной концентрации sST2 составляют 8,6–49,3 нг/мл у мужчин и 7,2–33,5 нг/мл у женщин, что, однако, существенно не влияет на результаты прогнозирования при использовании единой прогностической точки (концентрация sST2 более 33,2 нг/мл) [165]. В недавно опубликованном исследовании подтверждено, что концентрация sST2 у женщин меньше, чем у

мужчин, при этом было предложено использовать дифференцированные по полу пограничные значения, что может улучшить стратификацию риска у пациентов с ХСН [78].

Таким образом, миокардиальный фиброз является одним из универсальных механизмов развития и прогрессирования ХСН. У пациентов после перенесенного ИМ не только развивается репаративный крупноочаговый фиброз в месте повреждения миокарда, но и реактивный диффузный интерстициальный фиброз. Развитие миокардиального фиброза является одним из факторов ремоделирования и изменения геометрии ЛЖ, приводит к развитию систолической и/или диастолической дисфункции, повышает риск развития аритмий и ухудшает прогноз. Одним из перспективных маркеров оценки ремоделирования и фиброза миокарда является sST2, играющий важную роль в патогенезе ХСН.

Заключение

Резюмируя обзор литературы, можно отметить, что эндотелиальная дисфункция и миокардиальный фиброз являются важнейшими патогенетическими механизмами развития и прогрессирования ХСН у пациентов, перенесших ИМ. Это определяет значимость изучения данных механизмов для разработки новых предикторов течения ХСН и направлений терапии. До настоящего времени основным методом оценки эндотелиальной дисфункции является определение потокзависимой вазодилатации. В то же время анализ представленных в литературе работ показывает, что этот метод имеет целый ряд ограничений для повсеместного применения в клинической практике. С нашей точки зрения, перспективным подходом для оценки функции эндотелия является метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) сосудов кожи. В проведенных исследованиях показана высокая информативность ЛДФ для оценки нарушений микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции. При ХСН этот метод использовался лишь в единичных работах. Остается неизученной

прогностическая значимость оценки эндотелиальной дисфункции при ХСН у пациентов, перенесших ИМ.

В последние годы наблюдается интенсивное изучение лабораторных биомаркеров ХСН. Наряду с хорошо известными и активно используемыми в клинической практике биомаркерами, в настоящее время исследуется ряд новых перспективных молекул, среди которых особенно выделяется sST2. В различных исследованиях последнего десятилетия у пациентов с ХСН была установлена взаимосвязь между плазменными концентрациями sST2 и структурно-функциональными параметрами ремоделирования миокарда, а также тяжестью заболевания. Кроме того, была показана диагностическая и прогностическая значимость данного биомаркера. В то же время необходимо отметить, что у пациентов с ХСН после перенесенного ИМ до настоящего времени прогностическая значимость sST2 остается малоизученной.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая клиническая характеристика исследования

В данной диссертационной работе предметом исследования выступала хроническая сердечная недостаточность. На различных этапах объектами исследования являлись пациенты с хронической сердечной недостаточностью, проходившие стационарное лечение по поводу острого инфаркта миокарда.

Проспективное когортное исследование проведено в период с 2020 по 2023 гг. на базе кардиологических отделений №1 и №2 клиник Самарского государственного медицинского университета. Включение участников в исследование проходило в 2021–2022 гг., а наблюдение за ними осуществлялось в течение 12 месяцев с 2022 по 2023 год.

Проводимое исследование, а также форма добровольного информированного согласия пациента на участие в исследовании получили одобрение комитета по биоэтике при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Материалом исследования служили специальные разработанные карты наблюдения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Форма разработанной карты наблюдения представлена в Приложении 1. Выкопировка и внесение данных в разработанную форму проводились из медицинской карты стационарного больного формы 003/у, а также на основании результатов лабораторных и инструментальных исследований.

В соответствии с поставленными задачами был применен комплекс современных методов исследования, включая проспективное когортное наблюдение, клинико-лабораторные методы, статистический анализ и методы математического моделирования.

В исследовании приняли участие 96 пациентов с хронической сердечной недостаточностью, госпитализированных в стационар по экстренным показаниям с диагнозом ИМ в сроки до 24 часов от момента развития

клинической картины, которым в эту же госпитализацию была проведена коронарная ангиография.

В исследование были включены пациенты старше 18 лет с документально подтвержденной хронической сердечной недостаточностью I–III функциональных классов, у которых на момент включения был установлен диагноз инфаркта миокарда. Дополнительно обязательными условиями являлись проведение коронароангиографии в период госпитализации и получение подписанного информированного добровольного согласия пациента на участие в исследовании.

В качестве критериев невключения в проводимое исследования выступали: декомпенсированный СД; выраженная почечная (снижение 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); АКШ в анамнезе; рефрактерная АГ; гемодинамически значимые врожденные и приобретенные пороки сердца; кардиомиопатии различного генеза; отягощенный онкологический анамнез.

Диагноз инфаркта миокарда был установлен всем пациентам, включенным в исследование, согласно действовавшим клиническим рекомендациям [21, 31]. Диагностика хронической сердечной недостаточности проводилась в соответствии с рекомендациями РКО и ОССН [32]. Для оценки клинического состояния и толерантности к физической нагрузке применялась функциональная классификация NYHA [63]. Степень выраженности симптомов, клинические особенности и проявления сердечной недостаточности оценивались посредством заполнения шкалы оценки клинических состояний (ШОКС) на третьи сутки госпитального периода [18].

В соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью, были определены три группы участников исследования: в группу 1 вошли 58 пациентов (60,4%) с сохраненной ($\geq 50\%$) ФВ

ЛЖ; в группу 2 – 25 пациентов (26%) с промежуточной (40–49%) ФВ ЛЖ; в группу 3 – 13 пациентов (13,5%) с низкой (<40%) ФВ ЛЖ.

Всем пациентам выполнен сбор анамнеза, физикальное обследование, оценка результатов лабораторных и инструментальных исследований, а также анализ данных коронароангиографии и чрескожных коронарных вмешательств (в случае их проведения).

Исследование общего клинического и биохимического анализов крови (включая определение уровня кардиоспецифических ферментов, тропонина, липидограммы, СРБ) проводилось в рамках рутинной клинической практики. Забор образцов крови для определения уровней NT-proBNP, sST2 и VEGF осуществлялся на третьи сутки госпитализации пациента. Структура и задачи исследования предполагали однократное определение указанных биомаркеров.

Инструментальное обследование включало запись электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях, проведение эхокардиографического исследования (ЭХОКГ) с оценкой ФВ ЛЖ и GLS, зон нарушения локальной сократимости, ИММ ЛЖ, ИНЛС, диастолической функции и внутрисердечной гемодинамики. Оценка показателей микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) проведена всем обследуемым на третьи сутки госпитализации.

Оценка клинических исходов проводилась через телефонные интервью с пациентами или их родственниками (в случае наступления смерти участника исследования) по истечении 12 месяцев наблюдения. Первичной комбинированной конечной точкой (ККТ) исследования считалось возникновение неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая сердечно-сосудистую смерть, госпитализации по поводу повторного нефатального ИМ, ОНМК, нестабильной стенокардии или декомпенсации ХСН.

С учетом связи с достижением ККТ, пациенты с ХСН были разделены на две группы: в группу А вошли те, у кого в течение годового периода наблюдения было зарегистрировано развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых

событий, в то время как в группу В вошли пациенты с благоприятным течением отдаленного постинфарктного периода.

Всем участникам также проведена оценка случаев планового проведения реваскуляризации миокарда (ЧКВ или АКШ). Дизайн проведенного исследования представлен на Рисунке 1.

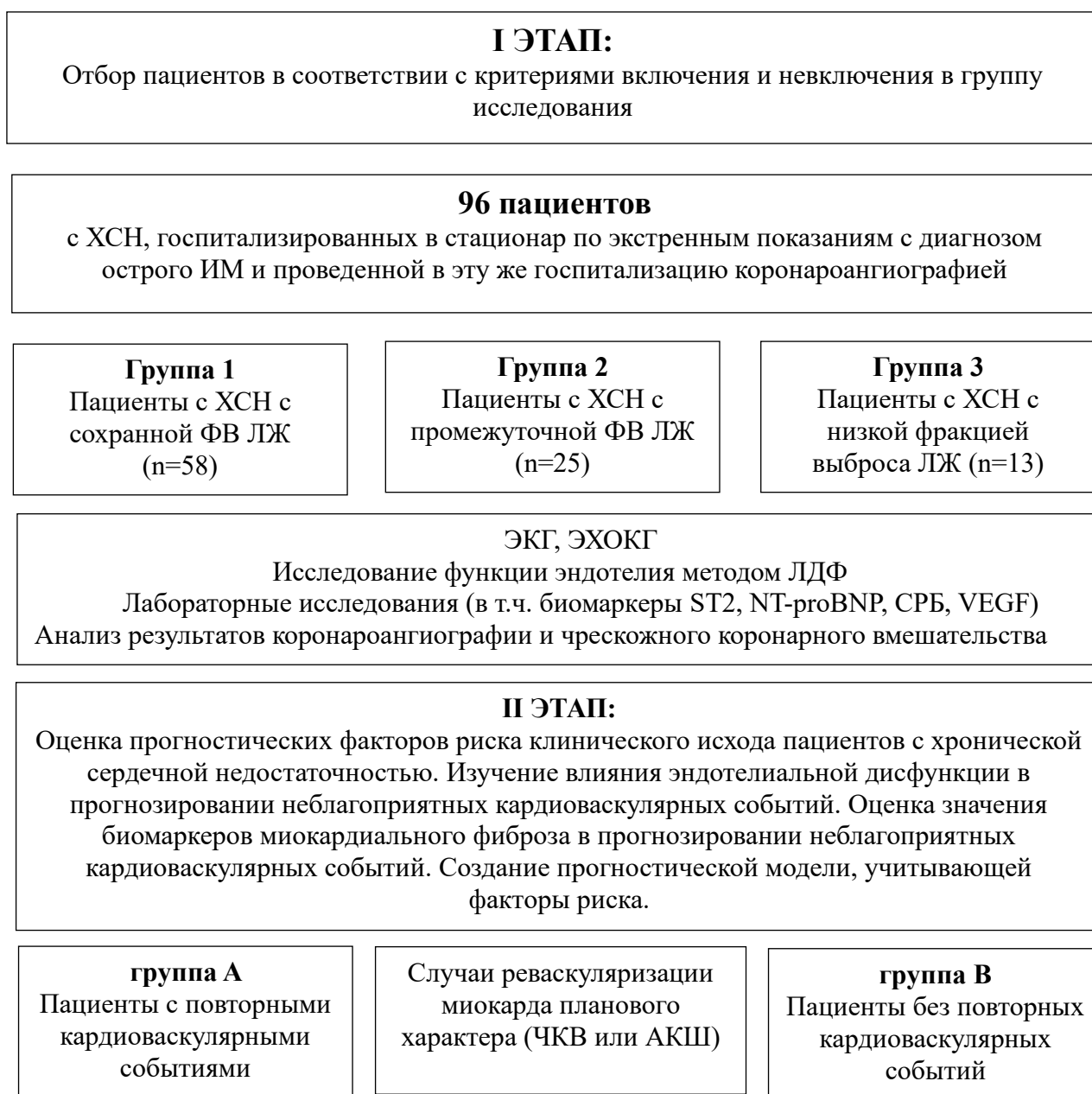


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

2.2. Характеристика исследуемых групп

Клинико-anamнестическая характеристика пациентов (общая когорта и исследуемые группы) представлена в Таблице 1. Среди участников, включенных в исследование ($n=96$), преобладали лица мужского пола – 67,7% (65/96), медиана возраста обследуемых составила 64,5 (57; 72,3) лет. У подавляющего большинства – 93,8% (90/96) пациентов в анамнезе регистрировались артериальная гипертензия (АГ), а также ХСН II ФК по NYHA – 91,7% (88/96). Наличие постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) имело место в 25 (26%) случаях, ОНМК – в 7 (7,3%). Верифицированный диагноз СД имели 18 (18,8%) обследуемых. Наиболее часто (59 (61,6%) случаев) у участников исследования регистрировался Q-необразующий ИМ; частота развития ИМ передней локализации составила 45 (46,9%) случаев. 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. Медиана баллов по шкале оценки клинического состояния пациента с ХСН (ШОКС) в общей когорте пациентов составила 5 (3; 6).

Исследуемые группы были сопоставимы по половозрастным характеристикам, наличию в анамнезе АГ, СД, ОНМК, ФП. Однако пациенты группы 3 статистически значимо чаще имели III ФК по NYHA по сравнению с пациентами групп 1 и 2 ($p<0,001$ и $p=0,006$ соответственно) и более высокие баллы по ШОКС ($p<0,001$ и $p=0,015$), перенесенный ИМ в анамнезе ($p<0,001$ и $p=0,015$ соответственно), а также тяжесть ОСН по Killip II-III ($p<0,001$ в обоих случаях). Однако у пациентов группы 2 статистически значимо чаще имело место течение Q-образующего ИМ по сравнению с пациентами группы 1 ($p=0,003$). Статистически значимых различий между участниками групп 1 и 2 в отношении ФК ХСН и наличию ПИКС выявлено не было, однако группы различались по тяжести ОСН по классификации Killip ($p=0,002$) и количеству баллов по ШОКС ($p<0,001$).

Таблица 1 – Клинико-anamнестическая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=96) [37]

Характеристика	Все пациенты (n=96)	Группа 1 СНсФВ (n=58)	Группа 2 СНпФВ (n=25)	Группа 3 СНнФВ (n=13)	p
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
мужской, n (%)	65 (67,7)	36 (62,1)	19 (76)	10 (76,9)	
ФК ХСН (NYHA)					
II ФК, n (%)	88 (91,7)	56 (96,6)	24 (96)	8 (61,5)	0,001
III ФК, n (%)	8 (8,3)	2 (3,4%)	1 (4)	5 (38,5)	p ₁₋₂ =0,902 p ₂₋₃ =0,006 p ₁₋₃ <0,001
ОСН по Killip					
Killip I, n (%)	82 (85,4)	58 (100)	21 (84)	3 (23,1)	<0,001
Killip II-III, n (%)	14 (14,6)	0	4 (16)	10 (76,9)	
Вид ИМ					
без зубца Q, n (%)	59 (61,5)	41 (70,7)	9 (36)	9 (69,2)	0,011
с зубцом Q, n (%)	37 (38,5)	17 (29,3)	16 (64)	4 (30,8)	
ИМ передней стенки ЛЖ, n (%)	45 (46,9)	23 (39,7)	13 (52)	13 (69,2)	0,13
Медиана баллов	5 (3; 6)	4 (3; 5)	6 (5; 6)	9 (8; 10)	<0,001

по ШОКС					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
с ИМ, n (%)	8 (8,3)	4 (6,9)	2 (8)	2 (15,4)	

Примечание: описательные статистики представлены в виде абсолютной и относительной частот для качественных переменных, медианы и интерквартильного размаха (1-ый и 3-ий квартили) – 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 тест Фишера. Для сравнения 3 и более групп в отношении количественных переменных использовался тест Краскела–Уоллиса, в качестве post hoc метода для попарных сравнений – тест Данна.

Была также установлена статистически значимая обратная корреляция между величиной ФВ ЛЖ и количеством баллов по ШОКС ($R = -0,78$ (-0,85; -0,69), $p < 0,001$).

Назначение лекарственных препаратов в госпитальном периоде и на амбулаторный этап проводилось в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [21, 31–32]. Согласно рекомендациям, на момент включения в исследование медикаментозная терапия для пациентов включала такие группы препаратов, как антиагреганты, антикоагулянты, бета-адреноблокаторы (БАБ),

ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или сартаны, статины, агонисты минералкортикоидных рецепторов (АМР), петлевые диуретики, блокаторы кальциевых каналов (БКК). По частоте назначения двойной антиагрегантной терапии (ДААТ), статинов, ингибиторов АПФ/сартанов, БАБ и АМР статистически значимых различий между группами получено не было (Таблица 2), однако пациентам 1 и 2 групп значимо чаще назначались БКК по сравнению с пациентами 3 группы ($p=0,003$ и $p=0,022$ соответственно). Частота назначения петлевых диуретиков возрастала при снижении ФВ ЛЖ, при этом статистически значимые различия имели место во всех исследуемых группах. Пероральные антикоагулянты получали все пациенты, имевшие ритм ФП.

Таблица 2 – Медикаментозная терапия в исследуемой когорте пациентов и группах пациентов в зависимости от сохранности систолической функции ЛЖ

Характеристика	Все пациенты (n=96)	Группа 1 СНсФВ (n=58)	Группа 2 СНпФВ (n=25)	Группа 3 СНнФВ (n=13)	p
ДААТ, n (%)	94 (97,9)	56 (96,6)	25 (100)	13 (100)	0,512
Статины, n (%)	93 (96,9)	56 (96,6)	24 (96)	13 (100)	0,778
ИАПФ /сартаны, n (%)	87 (90,6)	54 (93,1)	22 (77)	11 (84,6)	0,556
БАБ, n (%)	90 (93,8)	53 (91,4)	25 (100)	12 (92,3)	0,322
АМР, n (%)	70 (72,9)	37 (63,8)	20 (80)	13 (100)	0,019
Петлевые диуретики, n (%)	52 (54,2)	23 (39,7)	16 (64)	13 (100)	<0,001 $p_{1-2}=0,042$ $p_{2-3}=0,013$ $p_{1-3}<0,001$
БКК, n (%)	33 (34,4)	25 (43,1)	8 (32)	0	0,012 $p_{1-2}=0,343$ $p_{2-3}=0,022$ $p_{1-3}=0,003$

Примечание: описательные статистики представлены в виде абсолютной и относительной частот. Для анализа взаимосвязи категориальных переменных применялся критерий Хи-квадрат Пирсона (χ^2), в случаях нарушения использования традиционного критерия – точный тест Фишера.

2.3. Оценка результатов коронароангиографии и чрескожного коронарного вмешательства

В первые 24 часа после госпитализации все пациенты направлялись в рентгенооперационную для проведения КАГ с определением показаний и проведением ЧКВ при их наличии (ангиограф General Electric Innova 3100IQ).

На основании данных КАГ проводилась оценка состояния коронарного русла, включая анализ поражения ствола левой коронарной артерии (стЛКА), передней нисходящей артерии, огибающей и правой коронарной артерии. При оценке анатомии коронарного русла рассчитывался балл по шкале Syntax. Гемодинамически значимым считали стеноз более 70%, тогда как для передней нисходящей артерии и стЛКА гемодинамически значимым считали стеноз свыше 50%. Согласно критериям включения КАГ была выполнена в 96 (100%) случаев. С учетом клинической и ангиографической картины, а также согласия пациента определялась хирургическая тактика и сроки проведения вмешательства (АКШ и/или стентирование симптом-зависимой артерии). Результаты выбранной тактики в отношении реваскуляризации пораженных коронарных артерий на основании данных КАГ представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Тактика проведения реваскуляризирующих процедур (n=96)

Характеристика	Все пациенты (n=96)	Группа 1 СНсФВ (n=58)	Группа 2 СНпФВ (n=25)	Группа 3 СНнФВ (n=13)	p
ЧКВ в	61 (63,5)	40 (69)	16 (64)	5 (38,5)	0,118

госпитальный период, n (%)					
Показано АКШ, n (%)	24 (25)	12 (20,7)	7 (28)	5 (38,5)	0,377
Показано ЧКВ II этапом, n (%)	34 (35,4)	19 (32,8)	9 (36)	6 (46,2)	0,658
Консервативное ведение, n (%)	38 (39,6)	27 (46,6)	9 (36)	2 (15,4)	0,106

Примечание: описательные статистики представлены в виде абсолютной и относительной частот для качественных переменных. Для анализа взаимосвязи категориальных переменных применялся критерий Хи-квадрат Пирсона (χ^2), в случаях нарушения использования традиционного критерия – точный тест Фишера.

По частоте проведения ЧКВ в период настоящей госпитализации, а также необходимости проведения АКШ и второго этапа ЧКВ группы не различались. Дальнейшее консервативное ведение рекомендовано в 38 (39,6%) случаях, из них в 19 (31,2%) – по результатам первичного ЧКВ.

2.4. Инструментальные методы исследования

Регистрация электрокардиограммы проводилась на аппарате Cardiovit-AT 2 (производство Schiller, Швейцария) в 12 стандартных отведениях.

Всем пациентам в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации [233] была проведена эхокардиография (при поступлении в стационар) и speckle-tracking эхокардиография в режиме 2D STE (третьи сутки госпитального периода) с использованием аппарата Philips iE33 (США). Пациенты находились в положении на левом боку после

десятиминутного периода полного покоя. Применялись следующие основные эхокардиографические режимы:

- 2D-режим (В-режим);
- М-режим;
- Трехмерная (3D) эхокардиография;
- Импульсно-волновой доплер (PW);
- Постоянно-волновой доплер (CW);
- Тканевой доплер (TDI);
- Цветное доплеровское картирование (ЦДК/CFM).

Полученные изображения сохранялись в памяти аппарата для последующего покадрового анализа в реальном времени. ФВ ЛЖ рассчитывалась по методу Симпсона с использованием 3D-ЭХОКГ.

В ходе эхокардиографического исследования в соответствии с клиническими рекомендациями [233] оценивались показатели систолической и диастолической функций ЛЖ, а также функции правого желудочка:

- ФВ ЛЖ (%) в 3D-режиме;
- Конечный систолический (КСО, мл) и диастолический объемы ЛЖ (КДО, мл) в 3D-режиме;
- Конечный систолический (КСР, мм) и диастолический размеры ЛЖ (КДР, мм) в 3D-режиме;
- Глобальная продольная деформация ЛЖ (GLS, %);
- Максимальные скорости раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения ЛЖ (м/с) с расчетом соотношения Е/А;
- Средние скорости раннего диастолического смещения медиального (e' медиальный) и латерального (e' латеральный) сегментов кольца митрального клапана, м/с;
- Соотношения Е/e' медиальный, Е/e' латеральный, Е/e' среднее;
- Скорость трикуспидальной регургитации ($V_{тр}$, м/с);
- Индексы объема левого (ИО ЛП) и правого (ИО ПП) предсердий (мл/м²);

- Систолическая экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана (TAPSE, мм);
- Систолическое давление в легочной артерии (ДЛАСист., мм рт. ст.).

Расчет массы миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ) проводился по формуле, включающей показатели толщины задней стенки ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки и КДР, с применением модели, приближенной к усеченному эллипсоиду. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ, г/м²) определялся как отношение ММ ЛЖ к площади поверхности тела. Верификация гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) проводилась при значениях ИММ ЛЖ свыше 102 г/м² у мужчин и 88 г/м² – у женщин.

Показатель глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ – global longitudinal strain, GLS (%) – характеризует степень деформации миокарда по длинной оси ЛЖ. Оценка GLS проводилась из апикального доступа с использованием технологии speckle-tracking, основанной на фиксации естественных акустических меток («пятен») миокарда. Для анализа сегментарной сократительной способности ЛЖ последовательно использовали изображения в апикальных четырех-, двух- и трехкамерных сечениях. В конце систолы была автоматически прослежена граница эндокарда, которая определялась как область интереса. Далее проводилась визуальная оценка обнаруженной области интереса и, при необходимости, вручную выполнялась ее коррекция, чтобы убедиться в правильности отслеживания «пятна». Если отслеживание охватывало всю сердечную стенку от эндокарда, оно считалось адекватным. По 2D-изображениям в парастеральных и апикальных позициях были выполнены кривые деформации для каждого сегмента миокарда.

Серийная эхокардиографическая оценка проводилась одним специалистом по функциональной диагностике с использованием слепого метода, что позволило минимизировать индивидуальный разброс показателей.

Исследование нарушений микроциркуляции проводилось на третий день госпитализации методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на анализаторе «ЛАКК-ОП» (ООО НПП «Лазма», Москва, 2010), широко

применяющимся для диагностики и оценки состояния микроциркуляторного русла при различных патологиях. Стандартный комплект данного прибора включает диагностический блок, световодный зонд и пульсоксиметр (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Аппарат ЛДФ «Лакк-ОП»

Диагностическое оборудование объединяет в себе несколько методологических подходов: оптическую тканевую оксиметрию, лазерную доплеровскую флоуметрию и пульсоксиметрию. Такое комплексное сочетание позволяет получить широкий спектр параметров, характеризующих функциональное состояние микроциркуляторного русла у исследуемого. Метод ЛДФ был включен в рекомендации по оценке эндотелиальной функции Европейского общества кардиологов (ESC, 2011) в рамках рабочих групп, специализирующихся на периферической циркуляции.

Использование анализатора происходило по протоколу:

1) Включение и запуск анализатора. После запуска компьютера необходимо выдержать анализатор в течение 30 минут для обеспечения установки рабочего режима составных частей анализатора. После 30-минутного прогрева осуществляется загрузка программного обеспечения.

2) Калибровка. Чтобы провести калибровку анализатора, в пальцевый фиксатор устанавливается калибровочный эталон, входящий в его комплектацию.

3) Подготовка пациента к проведению исследований:

1. У пациента выбирается рука, на палец которой будет установлен фиксатор оптического зонда и манжета. Для исследования рекомендуется правая рука. Однако для диагностики может быть также выбрана и левая рука.

2. На плечо правой (левой) руки пациента надевается манжета, применяемая для измерения артериального давления (в комплектацию анализатора не входит). Манжета фиксируется без пережатия кровообращения, не накачивается.

3. Далее устанавливаются на пальцы пациента датчик пульсоксиметра и фиксатор со световодным зондом. Световодный зонд фиксируют на втором пальце руки, на которую надета манжета, если не поврежден кожный покров. В случае сомнений в качестве кожного покрова второго пальца, следует установить фиксатор на третий или четвертый палец. Пульсоксиметр фиксируется на симметричный световодному зонду палец другой руки.

4) После калибровки анализатора и подготовки пациента проводят непосредственно исследование.

5) Подготовительный этап и методика регистрации диагностических данных. Процедура осуществлялась в соответствии с установленным стандартным протоколом, в связи с чем дополнительная подготовка персонала для проведения исследования не требовалась.

Исследование проводилось в положении пациента сидя с использованием пульсоксиметрического датчика и волоконно-оптического зонда, размещенных на указательных пальцах рук. Протокол исследования состоял из трех последовательных этапов:

1. Базовая регистрация кровотока осуществлялась в течение пяти минут для определения исходных параметров микроциркуляции.

2. Выполнялась дыхательная проба с задержкой дыхания на вдохе продолжительностью шестнадцать секунд, при этом мониторинг перфузионных показателей проводился на протяжении одной минуты для оценки реактивности сосудистого русла.

3. Оклюзионная проба включала наложение сфигмоманометровой манжеты на плечевую часть правой верхней конечности с постепенным повышением давления до 250 мм рт.ст. Продолжительность окклюзии составляла три минуты, во время которой фиксировались изменения в микроциркуляции, после чего давление манжеты быстро снижалось, и последующий мониторинг проводился еще три минуты. Эта проба направлена на выявление компенсаторных механизмов артериальной вазодилатации, обусловленных активацией выработки вазоактивных веществ в ответ на временное прекращение кровотока.

Управление и регистрация данных осуществлялись посредством встроенных элементов управления анализатора. Итоговые показатели автоматически обрабатывались и формировались в электронных протоколах, отображаемых на мониторе устройства.

Данный метод характеризуется высокой чувствительностью к изменениям в микроциркуляторном русле, предоставляя возможность выявления дисфункции его регуляторных процессов.

Принцип измерения основан на неинвазивном оптическом зондировании тканей с применением когерентного лазерного излучения и последующем спектральном анализе рассеянного сигнала, обусловленного движением эритроцитов в капиллярном русле (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Принцип метода лазерной доплеровской флоуметрии

Лазерное излучение с длиной волны около 800 нанометров обеспечивает проникновение света в кожные ткани на глубину, не превышающую 1 мм. При прохождении через ткани лазерный луч отражается от движущихся в потоке эритроцитов, которые выступают в качестве доплеровских отражателей. В результате столкновений эритроцитов с фотонами света происходит доплеровское смещение частоты отраженного лазерного луча. В процессе работы анализатора применяется алгоритм усреднения доплеровского сдвига частоты, который позволяет рассчитывать среднее значение по совокупности эритроцитов, находящихся в зоне оптического воздействия зонда. Объем исследуемой ткани при этом не превышает 1,0–1,5 мм³, что обеспечивает высокую локализацию измерений.

В рамках стандартного протокола исследования методом ЛДФ регистрируются следующие ключевые параметры микроциркуляции:

- показатель микроциркуляции (ПМ) крови в соответствии с формулой:

$$\text{ПМ} = K * N_{\text{эр}} * V_{\text{ср}},$$

где: K – коэффициент пропорциональности, $N_{\text{эр}}$ – число эритроцитов в объеме зондирования ткани, $V_{\text{ср}}$ – средняя скорость движения эритроцитов.

ПМ отражает динамические характеристики кровотока, характеризуя изменение скорости перфузии в единицу времени в исследуемом объеме ткани,

составляющем примерно 1 мм³. Значения ПМ представлены в относительных перфузионных единицах (пф. ед.), что обеспечивает количественную оценку микроциркуляторного кровотока;

- коэффициент вариации микрокровотока (K_v , %) в соответствии с формулой:

$$K_v = \sigma / M * 100\%,$$

где: σ – среднее квадратическое отклонение значений ПМ от среднего значения микроциркуляции (M).

K_v демонстрирует степень активности регуляторных систем микроциркуляторного русла. Повышенные значения K_v свидетельствуют о более выраженной работе механизмов регуляции микрокровотока, которые включают эндотелиальные, нейрогенные и миогенные процессы;

- A_Σ , A_n и A_m (пф. ед.) – эти показатели являются значениями амплитуд временных колебаний, соответствующих активности эндотелиальных, нейрогенных и миогенных регуляторных механизмов. Уровень этих показателей служит индикатором степени и характера регуляторной активности системы микроциркуляции;

- индекс дыхательной пробы (ИДП, %) в соответствии с формулой:

$$\text{ИДП} = (M - \text{ПМ}_{\text{мин}}) / M * 100\%.$$

Вазомоторный рефлекс, индуцируемый быстрым и глубоким вдохом продолжительностью 15 секунд, инициирует артериолярный вазоконстриктивный ответ, приводящий к кратковременному снижению кожного кровотока. Снижение перфузии, наблюдаемое в ходе дыхательной пробы, служит индикатором активности симпатической нервной регуляции. Амплитуда уменьшения параметра ПМ в данной пробе отражает интегративное влияние симпатической иннервации и реактивности гладкомышечных элементов сосудистой стенки;

- резерв капиллярного кровотока (РКК, %), оцениваемый при проведении окклюзионной пробы в соответствии с формулой:

$$\text{РКК} = 100\% * (\text{ПМ}_{\text{макс}} / \text{ПМ}_{\text{среднее}})$$

Окклюзионная проба проводится посредством наложения манжеты тонометра на плечо с созданием давления 220–255 мм рт. ст. в течение трех минут, что вызывает полную остановку кровотока. Цель пробы – стимулировать выработку вазодилататоров в ответ на временную ишемию. В период окклюзии в микроциркуляторном русле накапливаются вазоактивные вещества, а после снятия манжеты (декомпрессии) возникает реактивная гиперемия, сопровождающаяся максимальным расширением и наполнением микрососудов кровью.

В стандартный протокол исследования включены комплексные и динамические параметры микрокровотока, обеспечивающие многоаспектную оценку функционального состояния микроциркуляции:

- Индекс относительной перфузионной сатурации кислорода (S_m , усл. ед.) представляет собой параметр, обратно пропорциональный скорости тканевого потребления кислорода, отражающий взаимосвязь между уровнем перфузии микроциркуляторного русла и концентрацией неутилизованного кислорода в тканях. Данный индекс нормируется относительно показателя микроциркуляции, что позволяет минимизировать влияние экзогенных факторов, не связанных с патологическими изменениями или функциональными нарушениями микрокровотока;

- Индекс удельного потребления кислорода тканями (I , усл. ед.) характеризует общее количество потребляемого кислорода на единицу объема циркулирующей крови; данный показатель отражает вклад нейрогенных и миогенных регуляторных механизмов, действующих в области артерио-венозных анастомозов, и демонстрирует корреляцию с числом функционально активных капилляров;

- Показатель Херста (R/S) применяется для количественной оценки временной динамики перфузии и определения степени регулярности работы механизмов, контролирующих сосудистый тонус. Значения R/S обратно связаны с регулярностью регуляторных процессов: чем ниже R/S , тем более стабилен и предсказуем механизм регуляции;

- Относительная энтропия (H_0) – параметр, характеризующий степень хаотичности («энтропии») в регуляторных процессах микроциркуляции. Снижение значения H_0 свидетельствует о снижении активности или утрате функциональности определенных механизмов, участвующих в регуляции сосудистого тонуса;

- Корреляционная размерность фазового портрета (D_2) – отражает сложность и разнообразие динамических состояний микрососудистой системы. Повышение величины D_2 указывает на возрастание многокомпонентной активности регуляторных систем.

Анализ полученных данных проводится как по отдельным параметрам, так и с учетом их взаимных корреляций, что позволяет всесторонне оценить состояние микроциркуляции и выявить дисфункциональные изменения.

2.5. Лабораторные и специфические биохимические исследования

Всем пациентам исследуемой группы на третьи сутки госпитализации в рамках стандартной клинической практики выполнялись следующие лабораторные исследования:

- Общий клинический анализ крови с подсчетом количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, а также определением уровней гемоглобина и гематокрита;

- Биохимический анализ крови включал оценку уровней глюкозы, мочевины, креатинина (с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ), концентраций калия, натрия, С-реактивного белка, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатинфосфокиназы (КФК) и ее МВ-изофермента (КФК МВ), тропонина, а также оценку показателей липидограммы – общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ).

Лабораторные показатели изучались с помощью стандартных реактивов в локальной лаборатории.

В Таблице 4 представлены результаты лабораторного исследования в исследуемой когорте в целом и в зависимости от сохранности систолической функции ЛЖ. 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 участниками группы 1 ($p=0,012$) и группы 2 ($p=0,048$).

Таблица 4 – Результаты лабораторных исследований (n=96)

Показатель	Все пациенты (n=96)	Группа 1 СНсФВ (n=58)	Группа 2 СНпФВ (n=25)	Группа 3 СНнФВ (n=13)	p
Глюкоза, ммоль/л	6,13 (5,4; 8,1)	6 (5,2; 7,4)	6,5 (5,9; 7,5)	6,1 (5,8; 8,4)	0,473
Тропонин, пг/мл	705,6 (130,1; 2338,5)	556 (124; 2018)	1312 (151,4; 5241)	506,3 (259; 2000)	0,157
КФК, ЕД/л	314 (126; 769,8)	259,5 (115,7; 561,1)	459 (269; 1009)	256,8 (128,1; 829)	0,063
КФК МВ, ЕД/л	32,8 (21,3; 75,4)	29,4 (20,3; 73,3)	51,5 (23,8; 67)	49 (17,6; 115,8)	0,243
АСТ, ЕД/л	32,6 (22,5; 69,6)	29 (19,9; 54,7)	50,2 (29,1; 77)	48,1 (28,7; 70,8)	0,082
АЛТ, ЕД/л	21,5 (15,4; 34,3)	19,8 (15,3; 31,7)	21,7 (18; 33)	29,1 (15,6; 36,7)	0,384
Креатинин,	77,9 (62,3; 90)	75,4 (61; 86,6)	80 (68,5; 96,6)	85,3 (74,4; 96,6)	0,233

МКМОЛЬ/Л				106)	
СКФ, мл/мин/1,73м ²	74 (67; 80)	75,5 (67,3; 80)	75 (62; 80)	62 (52; 75)	0,029
Мочевина, ммоль/л	5 (4,4; 6,5)	4,9 (4; 6,1)	5,1 (4,4; 5,9)	6,8 (4,8; 8,7)	0,011 p ₁₋₂ =1,0 p ₂₋₃ =0,048 p ₁₋₃ =0,012
Калий, ммоль/л	4,3 (4; 4,6)	4,3 (4; 4,6)	4,2 (4; 4,5)	4,3 (4; 4,4)	0,529
Натрий, ммоль/л	142 (138; 146)	143 (140; 146)	141 (137; 144)	138 (135; 143)	0,135
Гемоглобин, г/л	137 (126; 144)	137 (126; 143)	134 (127; 142)	140 (126; 147)	0,816
Эритроциты, *10 ¹² /л	4,7 (4,4; 5)	4,8 (4,4; 5,1)	4,6 (4,3; 5)	4,6 (4; 4,8)	0,194
Гематокрит, %	40,1 (36,9; 42,9)	39,4 (36,8; 42,7)	39,4 (37; 42,1)	41,9 (39,6; 43,1)	0,599
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	9,2 (7,6; 10,9)	8,6 (6,7; 9,9)	9,6 (8,1; 12,5)	10 (8,4; 10,8)	0,056
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	251,5 (212; 306)	269 (223; 315)	242 (198; 286)	218 (208; 250)	0,038
ОХ, ммоль/л	5,1 (4,6; 5,6)	4,9 (4,3; 5,5)	5,1 (4,9; 5,4)	5,7 (5; 6,4)	0,101
ЛНПН, ммоль/л	3,2 (2,6; 3,4)	3,2 (2,6; 3,6)	3,1 (2,6; 3,3)	3,3 (2,7; 3,6)	0,785
ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1; 1,4)	1,2 (1; 1,4)	1,1 (1; 1,4)	1,4 (1,3; 1,5)	0,058
ТГ, ммоль/л	1,4 (1,2; 1,6)	1,4 (1,1; 1,6)	1,4 (1,3; 1,6)	1,5 (1,2; 1,8)	0,307

Примечание: описательные статистики для количественных переменных представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (1-ый и 3-ий квартили). Для сравнения 3 и более групп в отношении количественных

переменных использовался тест Краскела–Уоллиса, в качестве post hoc метода для попарных сравнений – тест Данна.

Забор венозной крови для определения концентраций исследуемых биомаркеров осуществлялся натощак на третьи сутки госпитализации пациента. Доставка биологических образцов в лабораторию производилась с соблюдением требований холодной цепи для обеспечения сохранности материала.

Анализ биомаркеров выполнялся специалистами Института экспериментальной медицины и биотехнологий СамГМУ в соответствии с протоколами, указанными в прилагаемых наборах для иммуноферментного анализа (ИФА).

Уровень NT-proBNP (пг/мл) измерялся с использованием тест-системы «NT-proBNP» от компании «Биомедика». Концентрации биомаркера, превышающие пороговое значение 125 пг/мл в сыворотке крови, служили диагностическим критерием наличия СН.

Уровень sST2 (нг/мл) использовался в качестве индикатора миокардиального фиброза и гемодинамической перегрузки миокарда. Для его количественного определения применялась тест-система «Presage ST2 Assay» (Critical Diagnostics, США), с установленным референсным интервалом 1,75–34,3 нг/мл.

Уровень VEGF (пг/мл) определяли методом ИФА с использованием реактивов «Human VEGF-A ELISA Kit» производства Bender MedSystems GmbH (Австрия). Для анализа использовали сыворотку крови и специфические антитела, направленные против человеческого VEGF. VEGF-A представляет собой гепарин-связывающий гликопротеин, секретируемый различными типами клеток, имеющий структуру гомодимера с молекулярной массой 45 кДа и играющий ключевую роль в регуляции ангиогенеза. Чувствительность метода – 7,9 пг/мл, диапазон определения – от 15,6 до 1000 пг/мл. В настоящее время референсные значения VEGF не установлены.

2.6. Статистические методы обработки материала

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 данных выполнялась с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка для одной выборки. В связи с отсутствием нормального распределения показателей в исследуемых группах для дальнейшего статистического анализа использовались непараметрические методы. Описательные статистики были представлены в виде абсолютной (n) и относительной (%) частот для качественных переменных, медианы (Me) с интерквартильным размахом ($Q1$; $Q3$) – для количественных переменных.

Для анализа ассоциаций между категориальными переменными применялся критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона. В случаях, когда условия его применения нарушались, использовался точный критерий Фишера.

Межгрупповые различия количественных показателей между двумя независимыми выборками анализировались с использованием 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 множественных попарных сравнениях для контроля увеличения вероятности ошибки I рода применялись корректировки уровня значимости p по методам Бонферрони и Холма.

Взаимосвязи между количественными переменными анализировались с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Определение прогностических факторов повторных сердечно-сосудистых событий осуществлялось с помощью однофакторного логистического регрессионного анализа с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95%

доверительного интервала (ДИ). Для оценки прогностической значимости параметров дополнительно проводился ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic), по результатам которого вычислялось значение площади под кривой (Area Under the 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 для построения прогностических моделей осуществлялся на основе информационного критерия Акаике (AIC). Предикторы, отобранные данным методом, включались в многофакторную логистическую регрессионную модель без учета взаимодействий между переменными.

Качество разработанной модели оценивалось с использованием следующих метрик: псевдо- R^2 Найджелкерке, коэффициента DXY Соммерса, С-индекса (AUC), а также скорректированных значений, полученных методом непараметрического бутстрепа с 1000 итерациями ($B=1000$) для оценки устойчивости модели и снижения риска переобучения.

Дополнительно определялся оптимальный порог предсказанной вероятности на основе J-статистики Юдена. Для выбранного порога рассчитывались показатели точности, чувствительности, специфичности, а также прогностическая ценность положительных и отрицательных результатов с указанием соответствующих 95% ДИ.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Оценка функционального состояния миокарда у пациентов с ХСН, перенесших ИМ, в зависимости от ФВ ЛЖ

Всем пациентам была проведена эхокардиография (в течение первых суток после поступления в стационар) и speckle-tracking эхокардиография (третьи сутки госпитального периода) с использованием аппарата Philips iE33 (США). В Таблице 5 представлены результаты сравнительного анализа эхокардиографических признаков в группах пациентов в зависимости от ФВ ЛЖ. Для сравнения 3 и более групп в отношении количественных переменных использовался тест Краскела–Уоллиса, в качестве post hoc метода для попарных сравнений – тест Данна. При проведении множественных попарных сравнений для контроля инфляции частоты ошибок I рода использовалась поправка Холма. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Сравнение взаимосвязей между количественными переменными выполнялся с применением коэффициента Спирмена.

Таблица 5 – Результаты эхокардиографического исследования [37]

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

ИММ ЛЖ, г/м ²	100 (82,5; 109,9)	107 (94; 118)	132,1 (98; 141)	0,009 p ₁₋₂ =0,08 p ₂₋₃ =0,404 p ₁₋₃ =0,019
ГЛЖ, n (%)				
эксцентрическая	6 (10,3%)	4 (16%)	2 (15,4%)	0,743
концентрическая	44 (75,9%)	17 (68%)	8 (61,5%)	
Индекс нарушения локальной сократимости (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
КДР, мм	48 (44,3; 50)	51 (48; 53)	53 (49; 58)	0,002 p ₁₋₂ =0,001 p ₂₋₃ =0,447 p ₁₋₃ =0,01
КСР, мм	32,5 (30; 35)	35 (32; 40)	45 (38; 46)	<0,001 p ₁₋₂ =0,004 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₃ <0,001
КДО, мл	116 (104,5; 134,8)	130 (116; 145)	159 (142; 167)	<0,001 p ₁₋₂ =0,056 p ₂₋₃ =0,01 p ₁₋₃ <0,001
КСО, мл	53 (45; 63,5)	71 (63; 78)	105 (94; 109)	<0,001 p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 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

Диаметр ВТ ЛЖ, мм				
проксимальный	28 (27; 31)	31 (28; 32)	28 (27; 34)	0,413
дистальный	25 (24; 26)	25 (24; 26)	26 (23; 29)	0,7
базальный	35 (31,3; 38)	37 (35; 39)	39 (36; 40)	0,013 p ₁₋₂ =0,157 p ₂₋₃ =0,231 p ₁₋₃ =0,02
средний	29 (27; 31)	31 (27; 33)	31 (25; 33)	0,387
TAPSE, мм	22 (20; 23)	22 (20; 22)	20 (20; 22)	0,331
ДЛАСист., мм рт. ст.	30 (27; 33)	32 (28; 40)	38 (29; 42)	0,015 p ₁₋₂ =0,097 p ₂₋₃ =0,27 p ₁₋₃ =0,035
E, м/с	0,56 (0,48; 0,7)	0,52 (0,46; 0,63)	0,64 (0,42; 0,8)	0,822
A, м/с	0,73 (0,66; 0,82)	0,75 (0,51; 0,92)	0,76 (0,64; 0,81)	0,767
E/A	0,8 (0,7; 1,1)	0,9 (0,6; 1,3)	0,84 (0,7; 1)	0,894
e` медиальный, м/с	0,07 (0,06; 0,08)	0,06 (0,05; 0,07)	0,05 (0,05; 0,06)	0,041
e` латеральный, м/с	0,09 (0,08; 0,1)	0,08 (0,07; 0,09)	0,07 (0,06; 0,08)	0,002 p ₁₋₂ =0,039 p ₂₋₃ =0,952 p ₁₋₃ =0,01
E/ e` медиальный	8,8 (7,1; 10,3)	10 (6,8; 11,1)	9,6 (7,4; 15)	0,618
E/ e` латеральный	6,9 (5,5; 8,8)	7 (5,8; 8,9)	8 (6,5; 11,3)	0,427
E/ e` средний	8 (7; 9,7)	8,3 (6; 10,5)	8,4 (6,8; 13,2)	0,621
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
Степень ДД ЛЖ				
GRADE 1, n (%)	17 (68)	14 (66,7)	4 (36,4)	0,164
GRADE 2, n (%)	8 (32)	7 (33,3)	7 (63,6)	

Примечание: описательные статистики представлены в виде абсолютной и относительной частот для качественных переменных, медианы и интерквартильного размаха (1-ый и 3-ий квартили) – для количественных переменных. Для анализа взаимосвязи категориальных переменных применялся критерий Хи-квадрат Пирсона (χ^2), в случаях нарушения использования традиционного критерия – точный тест Фишера. Для сравнения 3 и более групп в отношении количественных переменных использовался тест Краскела–Уоллиса, в качестве post hoc метода для попарных сравнений – тест Данна.

При сравнительном анализе было установлено, что у пациентов 2 и 3 групп показатели GLS были статистически значимо ниже по сравнению с пациентами 1 группы ($p<0,001$), при этом у лиц 3 группы также имели место статистически значимо более низкие показатели GLS по сравнению со 2 группой ($p=0,003$).

Статистически значимых различий между группами по частоте выявления и типу ГЛЖ не выявлено, однако пациенты 2 и 3 групп имели более высокие значения ИММ ЛЖ по сравнению с пациентами 1 группы ($p=0,08$ и $p=0,019$).

соответственно). Кроме того, у лиц 2 и 3 групп отмечены статистически значимо более высокие значения ИНЛС по сравнению с пациентами 1 группы ($p < 0,001$).

ФВ ЛЖ статистически значимо положительно коррелировала с величиной GLS ($R=0,58$, $p < 0,001$) и отрицательно – с ИММ ($R=-0,33$, $p < 0,001$) и ИНЛС ($R=-0,77$, $p < 0,001$).

Между объемом ЛП и ФВ ЛЖ также имела место статистически значимая отрицательная корреляционная связь ($R=-0,35$, $p < 0,001$), а пациенты 2 и 3 групп характеризовались большими объемами ЛП по сравнению с пациентами 1 группы ($p=0,004$ и $p=0,001$ соответственно).

Не было выявлено статистически значимой ассоциации между ФВ ЛЖ и проксимальным ($R= -0,06$, $p=0,543$), дистальным ($R=0,02$, $p=0,831$) и средним диаметром ($R=-0,08$, $p=0,454$) выводного тракта ЛЖ, равно как и статистически значимых различий между группами. Тем не менее, пациенты 3 группы имели статистически значимо большие показатели базального диаметра выводного тракта по сравнению с участниками 1 группы ($p=0,02$), однако у пациентов 2 группы при сравнении с участниками 1 и 3 групп различий выявлено не было ($p=0,157$ и $p=0,231$ соответственно). Величина базального диаметра выводного тракта ЛЖ статистически значимо коррелировала с ФВ ЛЖ ($R=-0,29$, $p=0,004$).

Статистически значимой ассоциации TAPSE с ФВ ЛЖ ($R=0,11$, $p=0,287$), а также различий по данному показателю между группами не установлено.

Установлена статистически значимая отрицательная корреляционная связь между уровнем ДЛАСист. и величиной ФВ ЛЖ ($R=-0,4$, $p < 0,001$). У пациентов 3 группы имели место более высокие показатели ДЛАСист. по сравнению с пациентами 1 группы ($p=0,035$), однако среди лиц 2 группы была отмечена только тенденция к более высоким его значениям по сравнению с пациентами 1 группы ($p=0,097$).

При анализе эхокардиографических показателей диастолической функции ЛЖ было выявлено, что участники 1 группы имели статистически значимо более высокие показатели средней скорости раннего диастолического смещения латерального сегмента кольца МК по сравнению с участниками 2 и 3 групп

($p=0,039$ и $p=0,01$ соответственно), тогда как между 2 и 3 группами статистически значимых различий не отмечено ($p>0,05$). Были установлены положительные корреляции между величиной ФВ ЛЖ и показателями средней скорости раннего диастолического смещения медиального и латерального сегментов кольца МК ($R=0,34$, $p<0,001$ и $R=0,4$, $p<0,001$ соответственно). Однако статистически значимых различий по показателям скоростей пиков E и A, а также индексов E/A, E/ e` медиальный, E/ e` латеральный и E/ e` средний во всех трех группах выявлено не было ($p>0,05$ во всех случаях).

Установлено, что пациенты 1 группы имели статистически значимо более низкие показатели ИО ЛП по сравнению с пациентами 2 и 3 групп ($p=0,001$ и $p=0,01$ соответственно), а также более низкие показатели ИО ПП и $V_{тр}$ по сравнению с участниками 3 группы ($p=0,019$ и $p<0,001$ соответственно). $V_{тр}$ у пациентов с промежуточной ФВ была статистически значимо меньше по сравнению с группой с сохранной ФВ ЛЖ ($p=0,02$). При этом величина ФВ ЛЖ отрицательно коррелировала как со скоростью трикуспидальной регургитации ($R=-0,48$ – $p<0,001$), так и с индексами объема ЛП ($R=-0,39$ – $p<0,001$) и ПП ($R=-0,28$ – $p=0,006$).

Была выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между величиной ФВ ЛЖ и частотой выявления ДД ЛЖ ($R=-0,5$, $p<0,001$).

При анализе взаимосвязей между значениями GLS и показателями диастолической функции выявлены положительные корреляции между GLS и средними скоростями раннего диастолического смещения медиального сегмента ($R=0,28$, $p=0,006$) и латерального ($R=0,41$, $p<0,001$) сегментов кольца МК и отрицательные – 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, была выявлена отрицательная ассоциация между степенью ДД ЛЖ и величиной GLS ($R=-0,43$, $p<0,001$).

ДД ЛЖ значимо чаще имела место у пациентов с промежуточной и низкой ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами с сохранной ФВ ЛЖ ($p<0,001$ и $p=0,007$ соответственно). При этом было отмечено, что частота выявления ДД ЛЖ GRADE 2 у пациентов с сохранной ФВ ЛЖ не отличалась от таковой у пациентов с промежуточной и низкой ФВ ЛЖ ($p=0,164$). Это может свидетельствовать о том,

что при ишемии миокарда диастолические свойства ЛЖ также уязвимы, как и показатели сократительной функции.

Таким образом, снижение ФВ ЛЖ ассоциировалось с ухудшением глобальной продольной деформации ЛЖ, увеличением ИНЛС, размеров ЛП, базального диаметра выносящего тракта ЛЖ, ИММ и повышением ДЛАСист., независимо от вида ГЛЖ. Кроме того, прогрессирование систолической дисфункции ЛЖ сопровождалось увеличением частоты выявления диастолической дисфункции, что связано со снижением растяжимости кардиомиоцитов и замедлением процессов релаксации ЛЖ, приводящих к увеличению преднагрузки и давления в ЛП, и отражает процессы фибротического ремоделирования миокарда.

3.2 Оценка состояния функции эндотелия на основании данных ЛДФ у пациентов с ХСН, перенесших ИМ, в зависимости от ФВ ЛЖ

Всем пациентам, включенным в исследование, была проведена ЛДФ с оценкой параметров микроциркуляции, представленных в Таблице 6.

Таблица 6 – Результаты ЛДФ у пациентов с ХСН, перенесших ИМ, в зависимости от ФВ ЛЖ

Показатель	Группа 1 СНсФВ (n=58)	Группа 2 СНпФВ (n=25)	Группа 3 СНнФВ (n=13)	Р
ПМ, пф. ед.	15,3 (14,3; 16,2)	15,1 (14,2; 15,6)	14,4 (12,8; 14,5)	0,011 p ₁₋₂ =0,998 p ₂₋₃ =0,044 p ₁₋₃ =0,008
K _v , %	7,19 (5,54; 8,67)	6,09 (4,19; 7,81)	4,33 (3,26; 6,01)	0,001 p ₁₋₂ =0,086 p ₂₋₃ =0,093 p ₁₋₃ =0,002

РКК,%	125 (123; 128)	130 (127; 133)	134 (133; 137)	<0,001 p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,01 p ₁₋₃ <0,001
ИДП,%	35,9 (34,4; 37,3)	34,3 (33,7; 35,4)	32,5 (30,8; 33,7)	<0,001 p ₁₋₂ =0,04 p ₂₋₃ =0,04 p ₁₋₃ <0,001
Аэ, пф. ед.	0,58 (0,52; 0,66)	0,53 (0,45; 0,59)	0,44 (0,39; 0,46)	<0,001 p ₁₋₂ =0,044 p ₂₋₃ =0,043 p ₁₋₃ <0,001
Ан, пф. ед.	0,57 (0,54; 0,61)	0,54 (0,50; 0,57)	0,47 (0,46; 0,53)	<0,001 p ₁₋₂ =0,036 p ₂₋₃ =0,028 p ₁₋₃ <0,001
Ам, пф. ед.	0,52 (0,47; 0,57)	0,44 (0,38; 0,48)	0,31 (0,3; 0,37)	<0,001 p ₁₋₂ =0,011 p ₂₋₃ =0,005 p ₁₋₃ <0,001
R/S	0,48 (0,42; 0,52)	0,40 (0,34; 0,44)	0,31 (0,28; 0,32)	<0,001 p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,078 p ₁₋₃ <0,001
H0	0,36 (0,33; 0,39)	0,32 (0,30; 0,34)	0,29 (0,28; 0,32)	<0,001 p ₁₋₂ =0,003 p ₂₋₃ =0,222 p ₁₋₃ <0,001
D2	1,46 (1,41; 1,52)	1,34 (1,27; 1,41)	1,24 (1,23; 1,25)	<0,001 p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,029 p ₁₋₃ <0,001

Sm, усл.ед	4,47 (4,15; 4,75)	4,01 (3,82; 4,31)	3,9 (3,79; 4,02)	<0,001 p ₁₋₂ =0,001 p ₂₋₃ =0,869 p ₁₋₃ <0,001
I, усл.ед.	33,5 (31,5; 36,3)	32,1 (28,7; 35,6)	29,3 (27,5; 30,9)	<0,001 p ₁₋₂ =0,158 p ₂₋₃ =0,031 p ₁₋₃ <0,001

Примечание: описательные статистики для количественных переменных представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (1-ый и 3-ий квартили). Для сравнения 3 и более групп в отношении количественных переменных использовался тест Краскела–Уоллиса, в качестве post hoc метода для попарных сравнений – тест Данна.

При исследовании показателей микроциркуляции по мере снижения ФВ ЛЖ отмечается статистически значимое уменьшение показателя микроциркуляции (ПМ) и коэффициента вариации (Kv) с одновременным повышением резерва капиллярного кровотока (РКК) по данным окклюзионной пробы. Так, пациенты 3 группы имели меньшие значения ПМ по сравнению с пациентами 1 и 2 групп (p=0,008 и p=0,044 соответственно), однако между 1 и 2 группами различий обнаружено не было (p=0,998). При этом ПМ статистически значимо положительно коррелировал с ФВ ЛЖ (R=0,35, p<0,001). В 3 группе пациентов зарегистрированы статистически значимо более низкие значения Kv по сравнению с 1 группой (p=0,002), при этом имелась тенденция к снижению данного показателя по сравнению со 2 группой. Аналогичная тенденция прослеживалась в отношении 1 и 2 групп (p=0,086). Установлена положительная корреляционная связь между Kv и ФВ ЛЖ (R=0,38, p<0,001). Наименьший показатель РКК отмечался в 1 группе и был статистически значимо ниже по сравнению со 2 и 3 группами (p<0,001); в 3 группе данный показатель был выше по сравнению со 2 группой (p=0,01). Следует отметить, что была выявлена статистически значимая отрицательная корреляция РКК с ФВ ЛЖ (R=-0,72,

$p < 0,001$). Кроме того, пациенты 2 и 3 групп имели статистически значимо меньшие значения индекса дыхательной пробы (ИДП) по сравнению с 1 группой ($p = 0,04$ и $p < 0,001$ соответственно), а во 2 группе – значимо больший ИДП по сравнению с 3 группой ($p = 0,04$). Установлена статистически значимая положительная корреляция ИДП с ФВ ЛЖ ($R = 0,53$, $p < 0,001$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что при снижении ФВ ЛЖ наблюдаются более выраженные нарушения микроциркуляции, определяемые ПМ и Kv. Однако у пациентов с ИМ со сниженной ФВ ЛЖ отмечено увеличение РКК, что может быть связано с повышенным ростом капилляризации периферических тканей в условиях выраженной гипоксии, а также ростом площади капилляров за счет рефлекторного снижения тонуса прекапиллярных сфинктеров в ответ на уменьшение сердечного выброса.

Также было выявлено, что по мере снижения ФВ ЛЖ имело место уменьшение значений амплитуд эндотелиальных, миогенных и нейрогенных колебаний, что свидетельствует об уменьшении роли активных механизмов в регуляции микрокровотока. Так, пациенты 3 группы характеризовались статистически значимо меньшими величинами Аэ, Ан, Ам по сравнению с пациентами 1 и 2 групп (в обоих случаях $p < 0,05$); во 2 группе по сравнению с 1 группой значения Аэ, Ан, Ам также оказались меньше ($p < 0,05$). Показатели Аэ, Ан, Ам статистически значимо прямо коррелировали с величиной ФВ ЛЖ ($R = 0,45$, $p < 0,001$; $R = 0,55$, $p < 0,001$ и $R = 0,72$, $p < 0,001$ соответственно).

Снижение показателя амплитуды колебаний микрокровотока в миогенном частотном диапазоне (Ам) на 40 % у пациентов с низкой ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами с сохранной ФВ ЛЖ указывает на нарастание мышечного тонуса артериол при прогрессировании систолической дисфункции. В то же время совокупное снижение показателя микроциркуляции, коэффициента вариации и эндотелиальных амплитудных характеристик может служить признаком прогрессирования эндотелиальной дисфункции при снижении ФВ ЛЖ.

Выявленные особенности колебаний кровотока нашли отражение в изменениях показателей нелинейных динамических процессов микроциркуляции.

У участников 1 группы отмечались статистически значимо более высокие значения показателя Херста (R/S) по сравнению с пациентами 2 и 3 групп ($p < 0,001$), однако между последними наблюдалась лишь тенденция его отличию ($p = 0,078$). Показатель относительной энтропии (H0) был статистически значимо выше у пациентов 1 группы по сравнению с участниками 2 и 3 групп ($p = 0,003$ и $< 0,001$ соответственно), что свидетельствует об уменьшении «хаоса» и упрощении регуляторных механизмов микрокровотока при снижении ФВ ЛЖ. Однако между 2 и 3 группами различий в величине H0 обнаружено не было ($p = 0,222$). Участники 3 группы имели статистически значимо более низкие значения D2 по сравнению с пациентами 1 и 2 групп ($p < 0,001$ и $p = 0,029$ соответственно). При этом у пациентов 2 группы также зарегистрированы статистически значимо меньшие значения данного показателя по сравнению с таковыми в 1 группе ($p < 0,001$).

Величина ФВ ЛЖ была прямо ассоциирована с исследуемыми параметрами нелинейных динамических процессов микроциркуляторного русла – R/S ($R = 0,61$, $p < 0,001$), H0 ($R = 0,45$, $p < 0,001$) и D2 ($R = 0,81$, $p < 0,001$) (Рисунок 3).

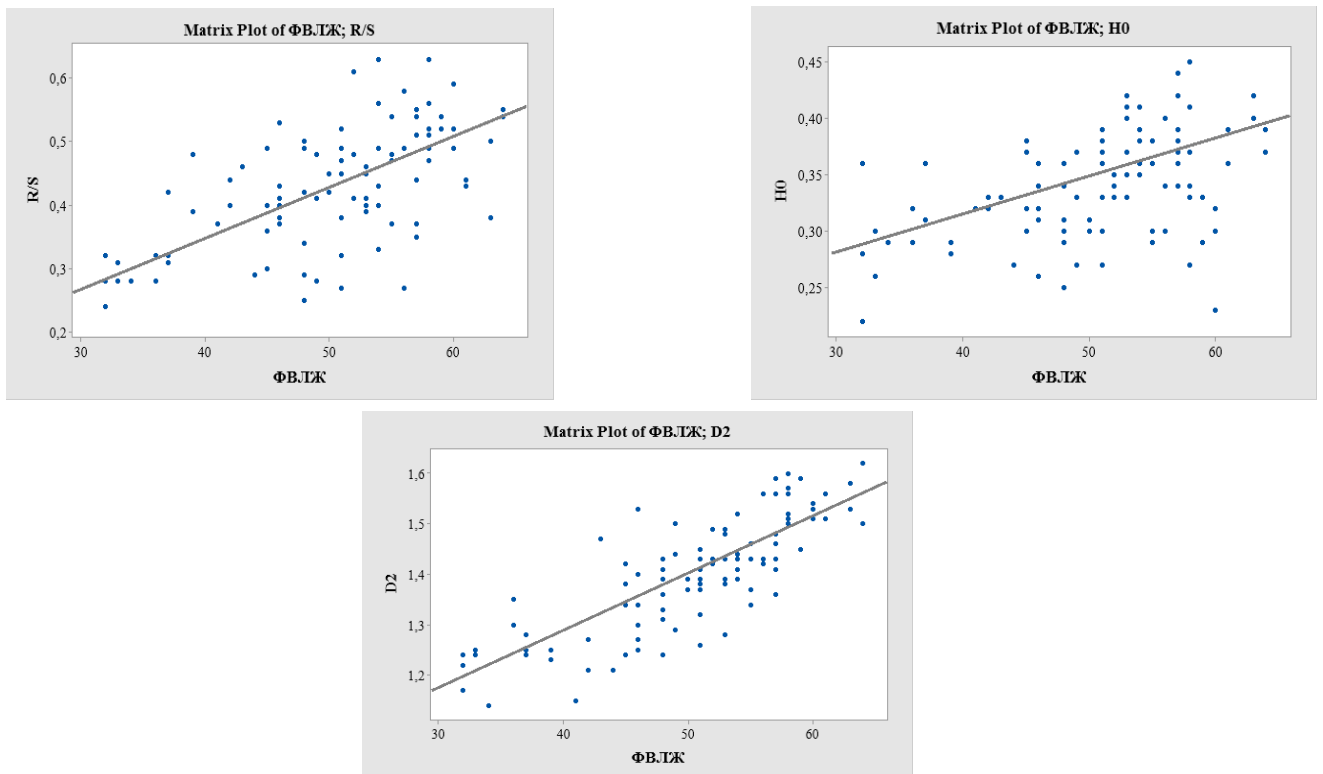


Рисунок 3 – Корреляционные связи ФВ ЛЖ с показателями нелинейных динамических процессов микроциркуляции

Полученные данные свидетельствуют о более существенных изменениях динамики кровотока в условиях ишемии у пациентов с сохранной ФВ ЛЖ, в то время как у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ отмечается уменьшение числа связей между факторами, отвечающими за функционирование микрососудистой гемодинамики.

Кроме того, пациенты со сниженной ФВ ЛЖ имели более низкие показатели относительной перфузионной сатурации кислорода в кровотоке (S_m) и удельного потребления кислорода в тканях (I), что может являться неблагоприятным прогностическим признаком в условиях имеющейся ишемии. Значения параметра S_m статистически значимо положительно коррелировали с ФВ ЛЖ ($R=0,57$, $p<0,001$). Пациенты 2 и 3 групп характеризовались меньшими значениями S_m по сравнению с участниками 1 группы ($p=0,001$ и $<0,001$ соответственно). Параметр I также статистически значимо положительно коррелировал с ФВ ЛЖ ($R=0,38$, $p<0,001$), а пациенты 3 группы имели статистически значимо меньшие значения данного параметра по сравнению с пациентами 1 и 2 групп ($p<0,001$ и $p=0,031$ соответственно), при этом различий между последними выявлено не было ($p=0,158$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о более выраженных нарушениях в микрососудистой гемодинамике у пациентов с низкой ФВ ЛЖ. Так, при снижении систолической функции ЛЖ отмечаются ухудшение тканевой перфузии, уменьшение изменчивости кровотока в сосудах микроциркуляторного русла, снижение амплитудно-частотного спектра колебаний перфузии и изменение его баланса, ограничение объемов регуляторных механизмов и разнообразия причинно-следственных изменений перфузии. Сохранность систолической функции ЛЖ определяет большую динамичность изменений периферического кровотока в ответ на ишемию и вовлеченность регулирующих факторов в эти изменения, что обуславливает стабильность работы сердечно-сосудистой системы, тогда как регуляция кровотока у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ обладает определенной «ригидностью», что свидетельствует о взаимосвязанном прогрессировании дисфункции микроциркуляторного русла и ремоделирования миокарда.

3.3 Оценка биомаркерного профиля у пациентов с ХСН, перенесших ИМ, в зависимости от ФВ ЛЖ

Проведена сравнительная оценка уровней биомаркеров, связанных с эндотелиальной дисфункцией и миокардиальным фиброзом, в зависимости от степени выраженности систолической дисфункции ЛЖ (Таблица 7).

Таблица 7 – Оценка концентрации биомаркеров у пациентов с ХСН, перенесших ИМ, в зависимости от ФВ ЛЖ

Биомаркер	Группа 1 СНсФВ (n=58)	Группа 2 СНпФВ (n=25)	Группа 3 СНнФВ (n=13)	р
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

Примечание: описательные статистики для количественных переменных представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (1-ый и 3-ий квартили). Для сравнения 3 и более групп в отношении количественных переменных использовался тест Краскела–Уоллиса, в качестве post hoc метода для попарных сравнений – тест Данна.

В ходе сравнительного анализа установлено, что максимальные концентрации NT-proBNP и sST2 наблюдались у пациентов 3 группы, тогда как

минимальные значения данных биомаркеров регистрировались у пациентов 1 группы. При этом статистически значимые различия по уровням указанных биомаркеров имели место между всеми исследуемыми группами.

Дополнительно корреляционный анализ продемонстрировал положительные взаимосвязи между уровнями СРБ, sST2 и NT-proBNP в исследуемой когорте пациентов (Таблица 8).

Таблица 8 – Взаимосвязь уровней биомаркеров у пациентов с ХСН, перенесших ИМ

		СРБ, мг/л	NT-proBNP, пг/мл	sST2, нг/мл	VEGF, пг/мл
СРБ, мг/л	R	-	0,32	0,3	0,11
	p	-	0,001	0,003	0,278
NT-proBNP, пг/мл	R	0,32	-	0,77	-0,02
	p	0,001	-	<0,001	0,884
sST2, нг/мл	R	0,3	0,77	-	-0,05
	p	0,003	<0,001	-	0,595
VEGF, пг/мл	R	0,11	-0,02	-0,05	-
	p	0,278	0,884	0,595	-

Примечание: оценка взаимосвязи признаков проводилась с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

По результатам корреляционного анализа связей уровней биомаркеров с эхокардиографическими показателями (Таблица 9) были установлены статистически значимые отрицательные взаимосвязи концентраций NT-proBNP и sST2 с ФВ ЛЖ и показателем GLS, а также положительные взаимосвязи с КДР, КСР и КСО, ИММ ЛЖ, ИНЛС, индексами объема ЛП и ПП, величиной ДЛАСист., скоростью трикуспидальной регургитации и развитием и типом (степенью) ДД ЛЖ. Установлена прямая корреляционная связь между уровнем sST2 и КДО.

Таблица 9 – Взаимосвязь уровней биомаркеров с эхокардиографическими показателями у пациентов с ХСН, перенесших ИМ

		СРБ, мг/л	NT-proBNP, пг/мл	sST2, нг/мл	VEGF, пг/мл
ФВ ЛЖ, %	R	-0,19	-0,42	-0,48	0,1
	p	0,07	<0,001	<0,001	0,354
КДР, мм	R	0,24	0,41	0,4	0,033
	p	0,018	<0,001	<0,001	0,747
КСР, мм	R	0,08	0,42	0,37	-0,04
	p	0,426	<0,001	<0,001	0,7
КДО, мл	R	0,02	0,06	0,2	-0,03
	p	0,866	0,534	0,046	0,788
КСО, мл	R	-0,19	0,29	0,42	-0,07
	p	0,071	0,004	<0,001	0,52
ИММ ЛЖ, г/м ²	R	0,15	0,37	0,35	-0,1
	p	0,154	<0,001	<0,001	0,317
ИНЛС	R	0,34	0,46	0,47	-0,01
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,949
GLS, %	R	-0,41	-0,78	-0,87	0,04
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,701
ДЛАСист, мм рт.ст.	R	0,14	0,3	0,23	-0,08
	p	0,177	0,004	0,023	0,445
ИО ЛП, мл/м ²	R	0,1	0,35	0,37	-0,08
	p	0,356	<0,001	<0,001	0,416
ИО ПП, мл/м ²	R	0,03	0,23	0,21	0,03
	p	0,804	0,023	0,04	0,802
Vтр, м/с	R	0,1	0,28	0,29	-0,03
	p	0,338	0,007	0,004	0,794

Наличие ДД ЛЖ	R	0,13	0,45	0,37	-0,01
	p	0,222	<0,001	<0,001	0,885
Тип ДДЛЖ	R	0,07	0,43	0,41	-0,07
	p	0,5	<0,001	<0,001	0,515

Примечание: оценка взаимосвязи признаков проводилась с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Кроме того, была выявлена положительная ассоциация уровня СРБ с КДР и ИНЛС, а также отрицательная корреляционная связь – с показателем GLS.

Однако в настоящем исследовании не было обнаружено каких-либо связей между концентрацией VEGF и морфофункциональными показателями миокарда.

Таким образом, установлено, что уровни NT-proBNP и sST2 у пациентов с ХСН, перенесших ИМ, имеют сопоставимые по силе и характеру корреляционные связи с определенными эхокардиографическими параметрами, в частности, с объемными показателями, и, очевидно, связаны с прогрессирующей дисфункцией и ремоделированием миокарда.

В Таблице 10 представлены результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателей, полученных при проведении ЛДФ, с уровнями исследуемых биомаркеров.

Таблица 10 – Взаимосвязь уровней биомаркеров с показателями ЛДФ-грамм у пациентов с ХСН, перенесших ИМ

		СРБ, мг/л	NT-proBNP, пг/мл	sST2, нг/мл	VEGF, пг/мл
ПМ, пф.ед.	R	-0,03	-0,22	-0,24	0,1
	p	0,787	0,034	0,017	0,35
Кv, %	R	-0,05	-0,26	-0,22	0,15
	p	0,653	0,009	0,03	0,145
Ам, пф.ед.	R	-0,11	-0,31	-0,34	0,03
	p	0,292	0,002	<0,001	0,77

Ан, пф.ед.	R	-0,17	-0,35	-0,33	0,14
	p	0,089	<0,001	<0,001	0,187
Аэ, пф.ед.	R	0,02	-0,23	-0,25	0,13
	p	0,867	0,023	0,014	0,22
Sm, усл.ед.	R	0,05	-0,13	-0,12	-0,05
	p	0,611	0,198	0,228	0,613
I, усл.ед.	R	0,17	-0,06	-0,08	0,07
	p	0,095	0,536	0,422	0,472
R/S	R	-0,02	-0,28	-0,28	0,01
	p	0,844	0,006	0,006	0,903
H0	R	-0,09	-0,21	-0,26	0,02
	p	0,402	0,042	0,012	0,83
D2	R	-0,03	-0,31	-0,39	0,07
	p	0,787	0,002	<0,001	0,526

Примечание: оценка взаимосвязи признаков проводилась с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Так, уровни NT-proBNP и sST2 статистически значимо отрицательно коррелировали с такими показателями микроциркуляции, как ПМ, Kv, Ам, Ан, Аэ, H0, R/S и D2.

Взаимосвязей уровней СРБ и VEGF с исследуемыми показателями микроциркуляции выявлено не было.

Таким образом, динамика уровней NT-proBNP и sST2 у пациентов с ХСН, перенесших ИМ, отражает выраженность морфофункциональных изменений миокарда и нарушений микроциркуляции. Так, увеличение размеров полостей сердца, выраженности систолической и диастолической дисфункции ЛЖ ассоциируется с повышением уровней NT-proBNP и sST2, что можно объяснить высокой чувствительностью указанных биомаркеров к гемодинамическому стрессу и ишемии. Кроме того, 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 ~~евязь~~ взаимосвязь нарушений микроциркуляции с эндотелиальной дисфункцией как ключевых звеньев патогенеза сердечной недостаточности.

3.4 Анализ взаимосвязи между показателями функции эндотелия, миокардиального фиброза и выраженностью поражения коронарного русла

При проведении сравнительного анализа было установлено, что у пациентов с низкой ФВ ЛЖ определялся статистически значимо более высокий балл по шкале Syntax по сравнению с пациентами с промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ ($p=0,015$ и $<0,001$ соответственно), при этом статистически значимых отличий в отношении данного показателя между двумя последними группами обнаружено не было ($p=0,209$). У подавляющего большинства (76,9%) пациентов с низкой ФВ ЛЖ выявлено многососудистое поражение коронарного русла, у 38,5% (5/13) – гемодинамически значимое поражение стЛКА. 5,2% (3/58) пациентов с сохранной ФВ ЛЖ имели гемодинамически незначимые стенозы коронарных артерий, а однососудистое поражение выявлено в 15,5% (9/58) случаев. При этом исследуемые группы не различались как по количеству пораженных коронарных артерий, так и по частоте выявления поражения стЛКА. Результаты КАГ в группах пациентов в зависимости от ФВ ЛЖ представлены в Таблице 11.

При оценке взаимосвязей эхокардиографических показателей с тяжестью поражения коронарного русла, оцененной по шкале Syntax, была выявлена статистически значимая отрицательная корреляционная связь последней с ФВ ЛЖ ($R = -0,31$, $p=0,002$).

Также была установлена статистически значимая отрицательная корреляционная связь выраженности коронарного атеросклероза, оцененной по шкале Syntax, с показателем GLS ($R=-0,73$, $p<0,001$).

Таблица 11 – Результаты КАГ [37]

Характеристика	Группа 1 СНсФВ (n=58)	Группа 2 СНпФВ (n=25)	Группа 3 СНнФВ (n=13)	Р
Syntax, баллы	17,5 (12; 35)	28 (16; 37)	38 (35; 47)	<0,001 p ₁₋₂ =0,209 p ₂₋₃ =0,015 p ₁₋₃ <0,001
Количество пораженных КА, n (%)				
0	3 (5,2)	0	0	0,242
1	9 (15,5)	2 (8)	0	
2	14 (24,1)	7 (28)	3 (23,1)	
3 и более	32 (55,2)	16 (64)	10 (76,9)	
Поражение стЛКА ≥50%, n (%)	9 (15,5)	6 (24)	5 (38,5)	0,168

Примечание: описательные статистики представлены в виде абсолютной и относительной частот для качественных переменных, медианы и интерквартильного размаха (1-ый и 3-ий квартили) – для количественных переменных. Для анализа взаимосвязи категориальных переменных применялся критерий Хи-квадрат Пирсона (χ^2), в случаях нарушения использования традиционного критерия – точный тест Фишера. Для сравнения 3 и более групп в отношении количественных переменных использовался тест Краскела–Уоллиса, в качестве post hoc метода для попарных сравнений – тест Данна.

При анализе взаимосвязей показателей ЛДФ-грамм с выраженностью поражения коронарного русла было отмечено, что оценка по шкале Syntax статистически значимо отрицательно коррелировала с коэффициентом вариации кровотока (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, индексом Херста

(R/S) ($R=-0,2$, $p=0,045$) и D2 ($R=-0,2$, $p=0,045$), а также положительно – с показателем РКК ($R=0,29$, $p=0,005$). Однако статистически значимой ассоциации оценки по шкале Syntax со значениями показателя микроциркуляции (ПМ), ИДП, параметрами Sm, I и H0 установлено не было ($p>0,05$).

Анализ взаимосвязей уровней биомаркеров и тяжести поражения коронарного русла показал, что имеется статистически значимая положительная корреляционная связь между оценкой по шкале Syntax и концентрациями СРБ ($R=0,32$, $p=0,002$), NT-proBNP ($R=0,71$, $p<0,001$) и sST2 ($R=0,77$, $p<0,001$). Статистически значимой ассоциации оценки по шкале Syntax с концентрацией VEGF установлено не было ($R=-0,11$, $p=0,289$).

Корреляционный анализ не показал статистически значимой ассоциации количества пораженных коронарных артерий с GLS ($R=-0,16$, $p=0,127$), равно как и с ПМ ($R=-0,06$, $p=0,568$), Аэ ($R=-0,01$, $p=0,909$), Ам ($R=-0,08$, $p=0,444$), Sm ($R=-0,03$, $p=0,792$), I ($R=-0,02$, $p=0,819$), ИДП ($R=-0,11$, $p=0,281$), РКК ($R=0,01$, $p=0,902$), H0 ($R=-0,16$, $p=0,114$) и D2 ($R=-0,1$, $p=0,348$). Однако количество пораженных коронарных артерий статистически значимо отрицательно коррелировало с Kv ($R=-0,36$, $p<0,001$) и Ан ($R=-0,24$, $p=0,019$), и была отмечена тенденция к наличию ассоциации с индексом Херста ($R=-0,19$, $p=0,07$).

Также в исследовании не было установлено статистически значимой ассоциации количества пораженных коронарных артерий с концентрациями исследуемых биомаркеров – СРБ ($R=0,1$, $p=0,312$), NT-proBNP ($R=0,19$, $p=0,06$), sST2 ($R=0,06$, $p=0,54$) и VEGF ($R=-0,13$, $p=0,196$).

При проведении сравнительного анализа показателей функции эндотелия и миокардиального фиброза в зависимости от наличия поражения ствола ЛКА (таблица 12) было установлено, что пациенты с поражением ствола ЛКА имели статистически значимо меньшие показатели Ан и Ам и статистически значимо более высокий РКК. Уровни исследуемых биомаркеров у пациентов с наличием и отсутствием поражения ствола ЛКА не различались.

Таблица 12 – Показатели функции эндотелия и миокардиального фиброза в зависимости от наличия поражения ствола ЛКА

Показатель	Нет поражения стЛКА (n=76)	Имеется поражение стЛКА (n=20)	Р
GLS, %	18,2 (16,55; 20)	18 (16; 19,8)	0,639
ПМ, пф. ед.	14,9 (14,2; 16,1)	15 (13,9; 16,1)	0,701
Кv, %	6,8 (4,9; 8)	6,5 (5; 8,6)	0,681
Аэ, пф.ед.	0,55 (0,47; 0,63)	0,53 (0,46; 0,6)	0,675
Ан, пф.ед.	0,56 (0,53; 0,6)	0,52 (0,49; 0,56)	0,009
Ам, пф.ед.	0,49 (0,41; 0,55)	0,4 (0,37; 0,47)	0,01
ИДП, %	35,2 (33,6; 37,1)	35,2 (34,1; 35,8)	0,829
РКК, %	126,8 (124,2; 130,2)	131,2 (126,2; 133,2)	0,01
Sm, усл.ед.	4,3 (4; 4,6)	4,1 (3,9; 4,5)	0,334
I, усл.ед.	32,4 (30,5; 35,6)	33 (30,3; 34,7)	0,711
R/S	0,45 (0,38; 0,5)	0,41 (0,32; 0,48)	0,141
H0	0,34 (0,30; 0,37)	0,34 (0,31; 0,37)	0,697
D2	1,42 (1,34; 1,5)	1,37 (1,25; 1,48)	0,269
СРБ, мг/л	18,2 (9,9; 26,4)	18,4 (13,8; 25,8)	0,591
NT-proBNP, пг/мл	578,7 (169,5; 1339,7)	578 (183; 802,9)	0,95
sST2, нг/мл	35,5 (26,1; 45)	35 (27,2; 54,5)	0,688
VEGF, пг/мл	330,3 (153,8; 433,4)	298,8 (237,7; 436,5)	0,715

Примечание: описательные статистики представлены для количественных переменных в виде медианы и интерквартильного размаха (1-ый и 3-ий квартили). Для сравнения двух групп в отношении количественных переменных использовался U-тест Манна–Уитни.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи степени поражения коронарных артерий с выраженностью

нарушений гемодинамики на уровне микроциркуляторного русла и уровнями таких биомаркеров, как СРБ, NT-proBNP и sST2.

3.5 Анализ клинических исходов и оценка предикторов неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН, перенесших ИМ

Через 12 месяцев после перенесенного индексного ИМ всем пациентам была проведена оценка частоты развития повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или декомпенсации ХСН, развитие ОНМК или повторного ИМ, наступление смерти от болезней системы кровообращения. Также оценивалась частота проведения плановой реваскуляризации (ЧКВ, АКШ). При этом госпитальная летальность в исследуемой когорте пациентов зарегистрирована не была.

В таблице 13 представлены клинические исходы (комбинированная конечная точка (смерть + несмертельные сердечно-сосудистые события), госпитализации по поводу любых несмертельных сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистая смерть в группах пациентов в зависимости от сохранности систолической функции ЛЖ.

Таблица 13 – Клинические исходы в течение 12 месяцев в зависимости от сохранности систолической функции ЛЖ [37]

Показатели	Группа 1 СНсФВ (n=58)	Группа 2 СНпФВ (n=25)	Группа 3 СНнФВ (n=13)	p
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

Примечание: описательные статистики представлены в виде абсолютной и относительной частот для качественных переменных. Для анализа взаимосвязи категориальных переменных применялся критерий Хи-квадрат Пирсона (χ^2), в случаях нарушения использования традиционного критерия – точный тест Фишера.

Так, в течение года для пациентов с низкой ФВ ЛЖ в целом была характерна более высокая частота развития повторных сердечно-сосудистых событий, включая сердечно-сосудистую смерть, по сравнению с пациентами с промежуточной ($p=0,03$) и сохранной ФВ ЛЖ ($p<0,001$), при этом различий между последними двумя группами пациентов в отношении частоты развития комбинированной конечной точки обнаружено не было ($p=0,14$). Также имелась четкая тенденция к увеличению количества случаев развития повторных ИМ в группе пациентов с низкой ФВ ЛЖ, что, вероятно, обусловлено большей частотой многососудистого поражения коронарных артерий у пациентов данной группы.

Кроме того, пациенты с низкой и промежуточной ФВ ЛЖ статистически значимо чаще в течение года были госпитализированы по поводу декомпенсации ХСН по сравнению с пациентами с сохранной ФВ ЛЖ ($p<0,001$ и $p=0,008$ соответственно), однако между 2 и 3 группами пациентов значимых различий

выявлено не было ($p=0,715$). Сердечно-сосудистая смерть в течение года была зарегистрирована исключительно в группе пациентов с низкой ФВ ЛЖ (15,4% – 2/13). Кроме того, прослеживалась тенденция к более частому проведению плановых реваскуляризаций, в частности АКШ, при снижении ФВ ЛЖ (Таблица 14).

В итоге была выявлена статистически значимая ассоциация между ФВ ЛЖ и шансами развития повторных сердечно-сосудистых событий (ОШ=0,9 (95% ДИ: 0,84; 0,95), $p<0,001$) (Рисунок 4) – медиана ФВ ЛЖ у пациентов, имевших неблагоприятное сердечно-сосудистое событие, составила 48% (39; 54), у пациентов без события – 54% (49,8; 57,2). Статистически значимой связи величины ФВ ЛЖ с потребностью в плановой реваскуляризации выявлено не было (ОШ=0,95 (95% ДИ: 0,9; 1,01), $p=0,125$).

Таблица 14 – Частота проведения плановых реваскуляризаций в течение года после перенесенного ИМ

Показатели	Группа 1 (n=58)	Группа 2 (n=25)	Группа 3 (n=13)	p
Реваскуляризация плановая, n (%)	10 (17,2)	5 (20)	6 (46,2)	0,072
АКШ, n (%)	2 (3,4)	0	2 (15,4)	0,072
ЧКВ, n (%)	8 (13,8)	5 (20)	4 (30,8)	0,329

Примечание: описательные статистики представлены в виде абсолютной и относительной частот для качественных переменных. Для анализа взаимосвязи категориальных переменных применялся критерий Хи-квадрат Пирсона (χ^2), в случаях нарушения использования традиционного критерия – точный тест Фишера.

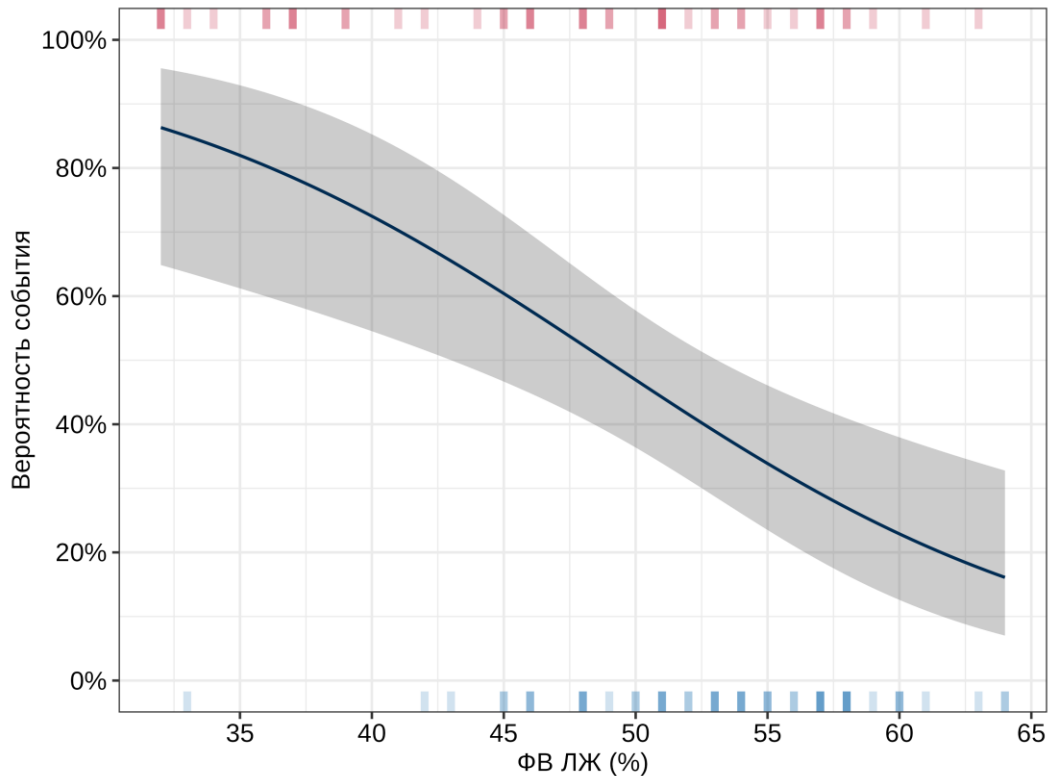


Рисунок 4 – Вероятность развития повторных сердечно-сосудистых событий в зависимости от ФВ ЛЖ

При изучении предиктивной роли клинико-анамнестических показателей в оценке вероятности развития повторных кардиоваскулярных событий (комбинированной конечной точки) в течение года после индексного ИМ у пациентов с ранее верифицированной ХСН не было выявлено статистически значимых ассоциаций с полом, возрастом, видом и локализацией ИМ, тяжестью ОСН по Killip, проведением ЧКВ в госпитальный период, наличием в анамнезе ПИКС, СД, АГ, ОНМК, ФП ($p > 0,05$ во всех случаях) и ФК ХСН по NYHA ($p = 0,367$) (Таблица 15).

Все эти факторы, за исключением локализации ИМ, также не были ассоциированы с потребностью в проведении плановой реваскуляризации ($p > 0,05$). Так, пациенты с ИМ передней локализации значимо чаще направлялись на плановую реваскуляризацию (14 (66,7% – 14/21) против 31 (41,3% – 31/75) без последующей реваскуляризации, $p = 0,04$).

Таблица 15 – Клинико-anamнестические факторы, влияющие на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН, перенесших ИМ

Показатель	Нет ККТ, n=52	Развитие ККТ, n=44	ОШ (95%ДИ)	p
Возраст, лет	61,5 (56,5; 72)	66 (59,5; 73)	1,02 (0,98; 1,07)	0,257
Мужской пол, n (%)	35 (67,3)	30 (68,2)	1,04 (0,44; 2,46)	0,927
СД, n (%)	10 (19,2)	8 (18,2)	1,08 (0,4; 2,95)	0,881
ФП, n (%)	7 (13,5)	3 (6,8)	0,47 (0,11; 1,94)	0,288
ОНМК в анамнезе, n (%)	3 (5,8)	4 (9,1)	1,63 (0,35; 7,73)	0,533
ИМ в анамнезе, n (%)	12 (23,1)	13 (29,5)	1,4 (0,56; 3,49)	0,472
АГ, n (%)	50 (96,2)	40 (90,9)	0,4 (0,07; 2,3)	0,29
Q-образующий ИМ, n (%)	17 (32,7)	20 (45,5)	1,72 (0,74; 3,93)	0,2
Передний ИМ, n (%)	24 (46,2)	21 (47,7)	1,07 (0,48; 2,38)	0,878
Killip II–III, n (%)	5 (9,6)	9 (20,5)	2,42 (0,75; 7,85)	0,134
ЧКВ в период госпитализации, n (%)	34 (65,4)	27 (61,4)	0,84 (0,37; 1,94)	0,683

Примечание: описательные статистики представлены в виде абсолютной и относительной частот для качественных переменных, медианы и интерквартильного размаха (1-ый и 3-ий квартили) – для количественных переменных. Для оценки ассоциации качественных и количественных предикторов с бинарными исходами использовались однофакторные логистические регрессионные модели, в качестве оценки размера эффекта выступало отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95% доверительным интервалом (95% ДИ).

Однако при анализе было выявлено, что высокий балл по ШОКС являлся значимым предиктором развития повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН в течение года после перенесенного ИМ (ОШ=1,44 (95% ДИ:

1,17; 1,82), $p=0,001$) (Рисунок 5) и проведения плановой реваскуляризации (ОШ=1,23 (95% ДИ: 1; 1,54), $p=0,05$).

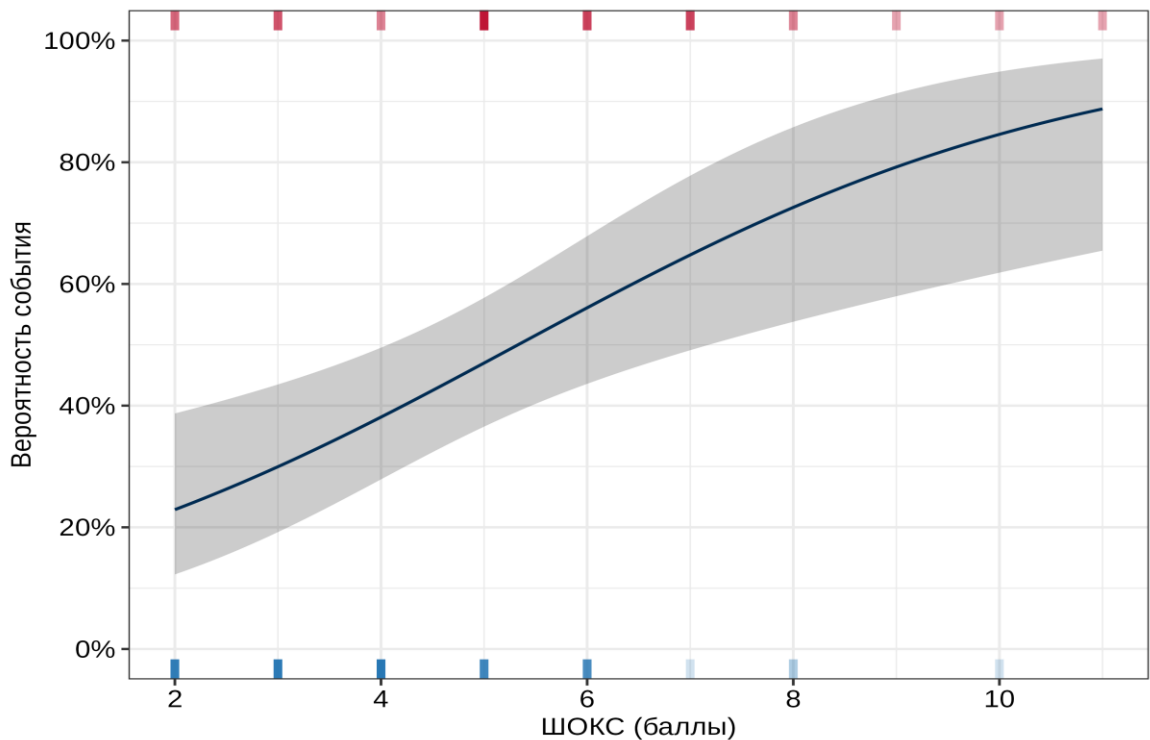


Рисунок 5 – Вероятность повторных сердечно-сосудистых событий в зависимости от ШОКС

При анализе взаимосвязей эхокардиографических показателей и результатов КАГ с клиническими исходами (Таблица 16) статистически значимыми предикторами развития повторных сердечно-сосудистых событий были ФВ ЛЖ, GLS, ИММ ЛЖ, ИНЛС, КДР, КСР, КСО, величина базального диаметра ВТ ЛЖ и скорости трикуспидальной регургитации, наличие ДД ЛЖ и количество баллов по шкале Syntax. Также отмечена тенденция к ассоциации развития неблагоприятного исхода в течение года с уровнем ДЛАСист ($p=0,073$) и количеством пораженных коронарных артерий ($p=0,081$).

Величина GLS, базальный диаметр выводного тракта ЛЖ и оценка по шкале Syntax также были значимыми предикторами необходимости повторной реваскуляризации.

Таблица 16 – Результаты анализа ассоциации эхокардиографических показателей и результатов КАГ с клиническими исходами [37]

Показатель	Повторное событие		Реваскуляризация	
	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
ФВ ЛЖ, %	0,9 (0,84; 0,95)	<0,001	2,79 (0,9; 4,01)	0,493
GLS, %	0,37 (0,26; 0,54)	<0,001	0,57 (0,43; 0,77)	<0,001
ИММ ЛЖ, г/м ²	1,02 (1; 1,04)	0,018	1,01 (0,99; 1,02)	0,557
Наличие ГЛЖ	0,7 (0,23; 2,13)	0,527	0,49 (0,15; 1,76)	0,249
ИНЛС	4,6 (1,55; 15,4)	0,009	2,54 (0,8; 7,99)	0,107
КДР, мм	1,11 (1,02; 1,21)	0,018	1,05 (0,96; 1,15)	0,248
КСР, мм	1,09 (1,02; 1,17)	0,013	1,04 (0,97; 1,12)	0,276
КДО, мл	1,01 (0,99; 1,02)	0,261	1 (0,99; 1,02)	0,657
КСО, мл	1,03 (1,01; 1,05)	0,013	1,01 (0,99; 1,03)	0,306
Объем ЛП, мл	1,02 (0,99; 1,04)	0,202	1,02 (0,99; 1,05)	0,125
Диаметр ВТ ЛЖ, мм				
проксимальный	1,06 (0,95; 1,19)	0,273	1,08 (0,95; 1,23)	0,249
дистальный	0,98 (0,86; 1,11)	0,748	1,04 (0,89; 1,2)	0,64
базальный	1,08 (1; 1,18)	0,045	1,12 (1,02; 1,24)	0,028
средний	1,02 (0,92; 1,14)	0,699	1,05 (0,92; 1,2)	0,462
ТАРСЕ, мм	0,96 (0,81; 1,12)	0,575	0,88 (0,72; 1,06)	0,176
ДЛАСист., мм рт.ст.	1,05 (1; 1,1)	0,073	1 (0,94; 1,05)	0,939
Е/А	0,58 (0,21; 1,6)	0,283	1,66 (0,62; 4,37)	0,525
е' медиальный, м/с	2,21 (1,53; 2,88)	0,209	1,06 (0,38; 2,96)	0,634
е' латеральный, м/с	2,99 (0,52; 4,32)	0,064	1,07 (0,24; 2,4)	0,054
Е/е' средний	0,95 (0,83; 1,09)	0,497	0,9 (0,75; 1,08)	0,266

ИО ЛП, мл/м ²	1,0 (0,98; 1,01)	0,526	1,0 (0,98; 1,01)	0,755
ИО ПП, мл/м ²	1,01 (0,96; 1,07)	0,639	1,03 (0,97; 1,09)	0,354
Vтр, м/с	3,27 (1,09; 9,82)	0,033	1,49 (0,47; 4,78)	0,495
Наличие ДД ЛЖ	2,39 (1,02; 5,55)	0,042	1,96 (0,69; 5,62)	0,203
Syntax, баллы	1,2 (1,13; 1,29)	<0,001	1,09 (1,04; 1,15)	<0,001
Количество пораженных КА	1,58 (0,96; 2,74)	0,081	1,05 (0,6; 1,97)	0,862
Поражение стЛКА	0,96 (0,35; 2,58)	0,933	0,57 (0,12; 1,94)	0,408

Примечание: для оценки ассоциации качественных и количественных предикторов с бинарными исходами использовались однофакторные логистические регрессионные модели, в качестве оценки размера эффекта выступало отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95% доверительным интервалом (95% ДИ).

В Таблице 17 представлены результаты анализа ассоциации показателей ЛДФ с клиническими исходами в исследуемой когорте пациентов. Шансы развития повторных сердечно-сосудистых событий были статистически значимо ассоциированы с показателями 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), $p=0,039$).

Статистически значимой ассоциации показателей ЛДФ с шансами развития потребности в реваскуляризации установлено не было.

Таблица 17 – Результаты анализа ассоциации показателей ЛДФ с клиническими исходами

Показатель	Повторное событие		Реваскуляризация	
	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
ПМ, пф.ед.	0,76 (0,57; 1)	0,055	0,85 (0,61; 1,17)	0,33
Kv, %	0,89 (0,75; 1,06)	0,205	0,97 (0,79; 1,19)	0,758
Аэ, пф.ед. (0,1 ед.)	0,58 (0,37; 0,88)	0,013	0,75 (0,45; 1,22)	0,249
Ан, пф.ед. (0,1 ед.)	0,32 (0,14; 0,67)	0,004	0,74 (0,32; 1,67)	0,46
Ам, пф.ед. (0,1 ед.)	0,52 (0,32; 0,8)	0,004	0,7 (0,41; 1,15)	0,172
ИДП, %	0,81 (0,66; 0,97)	0,025	0,91 (0,74; 1,13)	0,403
РКК, %	1,15 (1,05; 1,27)	0,005	1,1 (0,99; 1,22)	0,094
Sm, усл.ед.	0,58 (0,22; 1,46)	0,249	1 (0,32; 3,02)	>0,999
I, усл.ед.	0,95 (0,85; 1,05)	0,282	0,99 (0,87; 1,12)	0,855
R/S (0,1 ед)	0,62 (0,39; 0,96)	0,036	0,79 (0,47; 1,31)	0,365
Н0 (0,1 ед)	0,58 (0,24; 1,39)	0,23	1,01 (0,35; 2,89)	0,991
D2 (0,1 ед)	0,68 (0,46; 0,97)	0,039	0,86 (0,56; 1,31)	0,488

Примечание: для оценки ассоциации качественных и количественных предикторов с бинарными исходами использовались однофакторные логистические регрессионные модели, в качестве оценки размера эффекта выступало отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95% доверительным интервалом (95% ДИ).

При анализе уровней биомаркеров в зависимости от развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после индексного ИМ было установлено, что у пациентов, имевшие неблагоприятные исходы, уровни СРБ, NT-proBNP и sST2 были значимо выше (Таблица 18).

Таблица 18 – Уровни биомаркеров в зависимости от развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного ИМ

Показатель	Нет ККТ (n=52)	Развитие ККТ (n=44)	p
СРБ, мг/л	14,9 (7,9; 21,1)	22,3 (12,5; 31,9)	0,004
NT-proBNP, пг/мл	192,4 (111,2; 517,8)	1339,7 (605,4; 1886,9)	<0,001
sST2, нг/мл	27,2 (21,3; 34,8)	45,8 (37; 63,4)	<0,001
VEGF, пг/мл	387 (187,5; 461,6)	249,7 (153,8; 370)	0,116

Примечание: описательные статистики представлены для количественных переменных в виде медианы и интерквартильного размаха (1-ый и 3-ий квартили). Для сравнения двух групп в отношении количественных переменных использовался U-тест Манна–Уитни.

При проведении последующего 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 19).

Таблица 19 – 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

В Таблице 20 представлены результаты анализа ассоциации лабораторных показателей, включая исследуемые биомаркеры, с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после индексного ИМ. Статистически значимыми предикторами повторных событий были величина СКФ, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ, уровни глюкозы, СРБ, NT-proBNP и sST2. При превышении оптимальных пороговых значений отношение шансов 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), $p < 0,001$.

Концентрация СРБ, NT-proBNP и sST2 также являлись статистически значимыми предикторами потребности в повторной реваскуляризации. При этом отношение шансов при превышении порогового уровня для NT-proBNP составило 9,76 (95% ДИ: 2,12; 44,86), $p = 0,003$; для sST2 – 9,52 (95% ДИ: 2,57; 35,19), $p = 0,001$.

Таблица 20 – Результаты анализа ассоциации лабораторных показателей с клиническими исходами

Показатель	Повторное событие		Реваскуляризация	
	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
Глюкоза, ммоль/л	1,17 (1,01; 1,36)	0,029	1,06 (0,95; 1,18)	0,312
Тропонин, пг/мл	1,0 (1,0; 1,0)	0,146	1,03 (0,96; 1,06)	0,224
КФК, ЕД/л	1,0 (1,0; 1,0)	0,707	1,0 (1,0; 1,0)	0,91
КФК МВ, ЕД/л	0,99 (0,82; 1,0)	0,439	1,0 (1,0; 1,0)	0,146
АСТ, ЕД/л	1,0 (1,0; 1,0)	0,423	1,01 (1,0; 1,01)	0,1
АЛТ, ЕД/л	1,01 (0,99; 1,04)	0,295	1,02 (0,99; 1,04)	0,153
Креатинин, мкмоль/л	1 (0,99; 1,02)	0,605	1,01 (0,99; 1,02)	0,459
СКФ СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м ²	0,95 (0,92; 0,98)	0,006	0,97 (0,94; 1,01)	0,151
Мочевина, ммоль/л	1,15 (0,95; 1,44)	0,185	1,12 (0,9; 1,39)	0,304

Калий, ммоль/л	0,88 (0,43; 1,79)	0,728	0,7 (0,31; 1,61)	0,386
Натрий, ммоль/л	0,98 (0,94; 1,02)	0,41	1 (0,96; 1,05)	0,884
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	1,04 (0,91; 0,2)	0,546	0,98 (0,83; 1,16)	0,814
Гемоглобин, г/л	1,0 (0,97; 1,03)	0,884	1,0 (0,96; 1,03)	0,878
Эритроциты, *10 ¹² /л	0,59 (0,24; 1,46)	0,244	0,64 (0,22; 1,81)	0,392
Гематокрит, %	1,01 (0,91; 1,11)	0,877	1,0 (0,89; 1,13)	0,946
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	1,0 (0,99; 1,0)	0,729	1,0 (0,99; 1,01)	0,654
ОХ, ммоль/л	0,86 (0,58; 1,22)	0,396	0,82 (0,5; 1,26)	0,406
ЛНПН, ммоль/л	0,94 (0,61; 1,42)	0,759	0,99 (0,58; 1,59)	0,956
ЛПВП, ммоль/л	1,47 (0,37; 5,91)	0,583	1,09 (0,19; 5,43)	0,918
ТГ, ммоль/л	0,75 (0,37; 1,23)	0,338	0,5 (0,15; 1,16)	0,205
СРБ, мг/л	1,06 (1,02; 1,11)	0,004	1,04 (1,0; 1,08)	0,027
NT-proBNP, пг/мл	1,03 (1,02; 1,08)	<0,001	1,08 (1,02; 1,13)	0,003
sST2, нг/мл	1,13 (1,07; 1,2)	<0,001	1,04 (1,01; 1,07)	<0,001
VEGF, пг/мл	0,99 (0,99; 1,0)	0,288	1,0 (0,99; 1,0)	0,739

Примечание: для оценки ассоциации количественных предикторов с бинарными исходами использовались однофакторные логистические регрессионные модели, в качестве оценки размера эффекта выступало отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95% доверительным интервалом (95% ДИ).

Таким образом, развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН, перенесших ИМ, в течение последующего года ассоциируется со снижением глобальной деформации ЛЖ, выраженностью коронарного атеросклероза, нарушениями микроциркуляции, уровнем гликемии, наличием почечной дисфункции и повышением таких биомаркеров, как СРБ, NT-proBNP и sST2, в то время как клиничко-anamнестические характеристики в качестве предикторов отдаленных неблагоприятных исходов уходят на второй план.

3.6. Разработка математической модели прогнозирования течения и оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов ХСН, перенесших ИМ

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 рискометрии, с исключением на основании информационного критерия Акаике (AIC). В анализ были включены такие предикторы, как количество баллов по ШОКС и Syntax, величина ФВ ЛЖ, GLS, ИММ ЛЖ, ИНЛС, КДР, КСР, КСО, базального диаметра ВТ ЛЖ и $V_{тр}$, наличие ДД ЛЖ, значения ИДП и РКК, величины показателя Херста, корреляционной размерности фазового портрета и амплитудно-частотного спектра колебаний перфузии, а также концентрации глюкозы, СРБ, NT-proBNP, sST2 и уровень СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ. Кроме того, учитывался 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 21) вошли такие факторы, как величина GLS, количество баллов по шкале Syntax и концентрации NT-proBNP и sST2.

Таблица 21 – 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 0,70 (скорректированное – 0,66), коэффициентом DXY Соммерса – 0,89 (скорректированное – 0,86), а также площадью под ROC-кривой (AUC), равной 0,94 (95% ДИ: 0,89-0,97; скорректированное – 0,93) (Рисунок 6).

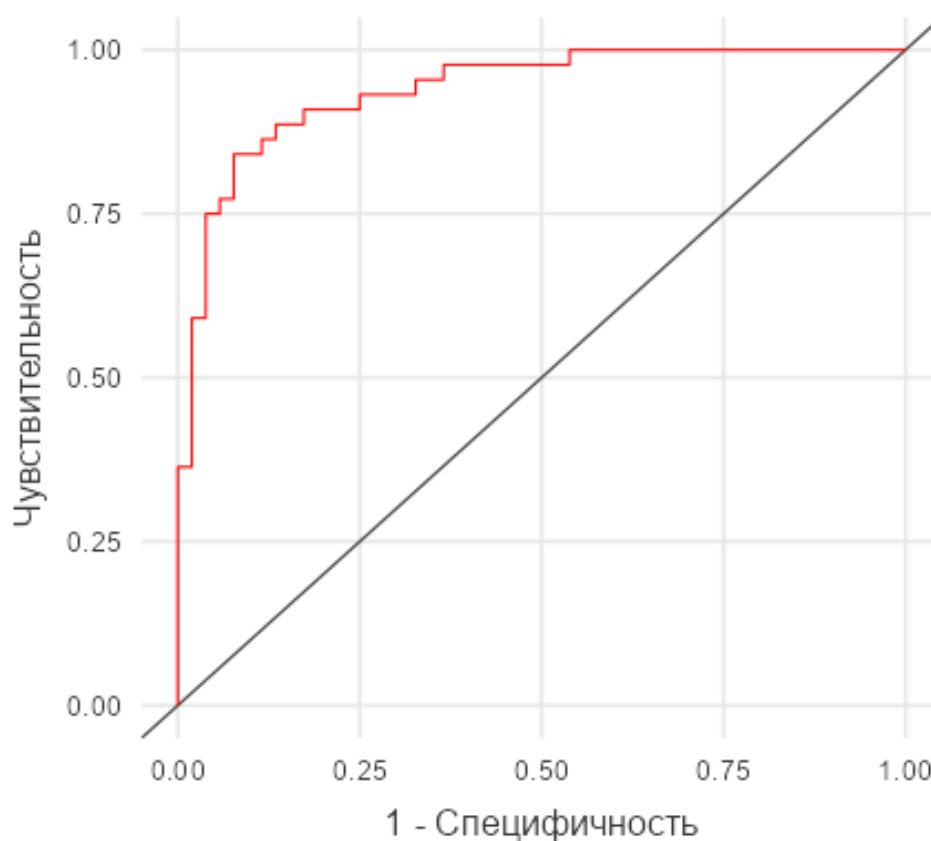


Рисунок 6 – ROC-кривая для предсказаний, полученных с использованием модели

Прогностическая модель при использовании в качестве порогового значения предсказанной вероятности события 60% продемонстрировала точность 87,5% (95% ДИ: 84,2–91,3), чувствительность 81,8% (95% ДИ: 72,6–90,8) и специфичность 92,3% (95% ДИ: 87,8–98,1). Прогностическая ценность положительного результата составила 93,5% (95% ДИ: 83,9–96,4).

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

$P=1/(1+e^{-(B_0 + B_1*x_1 + B_2*x_2 + B_3*x_3 + B_4*x_4)})$, 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, пг/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:

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

На основании коэффициентов модели был разработан калькулятор (программа ЭВМ) для определения риска развития повторных сердечно-сосудистых событий и смерти в течение года после перенесенного инфаркта миокарда у пациентов с предшествующей ХСН (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2025613731 от 14.02.2025). На основании калькулятора была разработана программа с функцией локального сохранения и анализа данных (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2025614596 от 24.02.2025) и программа с функцией дистанционной передачи и хранения данных (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2025616242 от 13.03.2025)

3.7 Клинические примеры

Клинический пример № 1.

Пациент К., 66 лет, госпитализирован в кардиологическое отделение с диагнозом: ИБС. Инфаркт миокарда Q-необразующий, задне-нижний, задне-

базальный, Killip I. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий вне пароксизма. ХСН IIА, ФК II. Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. Дислипидемия. Сахарный диабет 2 типа, целевой HbA1c < 7,5%.

Из анамнеза: табакокурение и злоупотребление алкоголем отрицает, семейный анамнез по ССЗ не отягощен; длительность АГ составляет 4 года, СД 2 типа – 1 год (лечение включает диету и пероральные сахароснижающие препараты).

При физикальном обследовании ИМТ составил 26,8 кг/м²; тест 6-минутной ходьбы показал дистанцию 360 м, оценка по шкале ШОКС – 4 балла.

Лабораторные показатели: глюкоза – 7,2 ммоль/л, тропонин Т – 319,4 пг/мл, СКФ по формуле СКД-ЕРІ – 74 мл/мин/1,73 м², ОХС – 5,2 ммоль/л, ТГ – 1,4 ммоль/л, ЛПНП – 4,24 ммоль/л, ЛПВП – 1,35 ммоль/л.

Результаты ЭХОКГ: ФВ ЛЖ по Симпсону составила 58%, выявлены зоны гипокинезии базальных и средних сегментов задней стенки с ИНЛС 1,1, ИММ ЛЖ – 102 г/м², объем ЛП – 53 мл (ИО ЛП 32 мл/м²), GLS – 18,7%, ДЛАСист. – 30 мм рт.ст.; показатели диастолической функции: E/A – 0,8, E/e среднее – 9.

Результаты ЭКГ: синусовый ритм с частотой 82 уд/мин, депрессия сегмента ST до 2 мм в отведениях I, II, aVR, V4–V6 и отрицательный зубец T в отведении III.

Результаты КАГ: правый тип кровотока; стеноз передней нисходящей артерии (проксимально-медиальный сегмент) 60–84%, стеноз огибающей артерии от устья – 65–88%, стеноз интермедиальной артерии в медиальном сегменте – 56–80%, протяженный стеноз правой коронарной артерии (проксимально-медиальный сегмент) – 70–90%, стЛКА интактный; индекс тяжести поражения по шкале Syntax составил 34 балла. Вмешательство завершено на этапе КАГ, рекомендована консервативная терапия ввиду малого диаметра коронарных артерий.

Пациент получал стандартную терапию при инфаркте миокарда и сахароснижающие препараты.

Концентрации биомаркеров, определенных методом ИФА: sST2 – 35,11 нг/мл; NT-proBNP – 375,8 пг/мл; С-реактивный белок – 31,18 мг/л; VEGF – 287,96 пг/мл.

Согласно расчетам по калькулятору (Рисунок 7) вероятность развития повторных сердечно-сосудистых событий в течение года составила 84,42%.

Предиктор

NTproBNP, пг/мл	376,80
GLS, %	18,70
Syntax, баллы	34,00
ST2, пг/мл	35,11

Номер карты пациента: 001

ФИО: К.

Дата рождения: 04.12.1958

Диагноз: I21.4

Медицинская организация, где выполняется исследование: Клиника СамГМУ

Рассчитать: 84,42% p = 0,844237

Прогностическая вероятность: **высокая**

Врач: Иванов И.И.

Дата: 12.06.2024

Рисунок 7 – Расчет вероятности развития повторных сердечно-сосудистых событий у пациента К.

В последующем периоде наблюдения у пациента имела место госпитализация по поводу декомпенсации ХСН (через 7 месяцев от момента включения в исследование).

Клинический пример № 2.

Пациент Г., 73 лет, госпитализирован в кардиологическое отделение с диагнозом: ИБС. Инфаркт миокарда Q-необразующий, задне-нижний, задне-базальный. Killip III. ХСН IIА, ФК II. Гипертоническая болезнь III ст., риск 4. Дислипидемия. Резидуальный период ОНМК.

Из анамнеза: не курит 18 лет, стаж курения 21 год, злоупотребление алкоголем отрицает, семейный анамнез по ССЗ не отягощен. Длительность АГ составляет более 10 лет.

При физикальном исследовании: ИМТ равен 25,3 кг/м². Тест шестиминутной ходьбы показал дистанцию 225 метров, оценка по шкале ШОКС составила 7 баллов.

Лабораторные показатели: глюкоза – 5,58 ммоль/л; тропонин Т – 88,54 пг/мл; СКФ по формуле СКД-ЕРІ – 77 мл/мин/1,73 м²; ОХС – 4,9 ммоль/л; ТГ – 1,2 ммоль/л; ЛПНП – 3,07 ммоль/л; ЛПВП – 1,42 ммоль/л.

Результаты ЭХОКГ: ФВ ЛЖ по Симпсону составила 45%, выявлены зоны гипокинезии базальных, средних и апикальных сегментов нижней стенки с ИНЛС 1,18; ИММ ЛЖ – 147 г/м²; объем ЛП – 85 мл, ИО ЛП – 52 мл/м²; GLS – 18,4%; ДЛАСист. – 49 мм рт.ст.; показатели диастолической функции: E/A – 0,75, E/e среднее – 14, ДД ЛЖ – GRADE 2.

Результаты ЭКГ: синусовый ритм с частотой 76 уд/мин, депрессия сегмента ST до 1,5 мм в отведениях II, III, aVR, V5–V6 и отрицательный зубец T в отведениях III и V6.

Результаты КАГ: правый тип кровоснабжения сердца, стеноз передней нисходящей артерии в проксимально-медиальном сегменте 60–84%, стеноз огибающей артерии в проксимальном сегменте 40–55%, протяженный стеноз правой коронарной артерии в проксимально-медиальном сегменте 70%, стеноз стЛКА 55%. Индекс тяжести поражения по шкале Syntax составил 26 баллов. Вмешательство завершено на этапе КАГ, рекомендовано проведение АКШ в плановом порядке.

Пациент получал стандартную терапию при ИМ.

Концентрации биомаркеров, определенных методом ИФА, составили: sST2 – 33,25 нг/мл; NT-proBNP – 181,94 пг/мл; С-реактивный белок – 19,1 мг/л; VEGF – 88,7 пг/мл.

Согласно расчетам по калькулятору (Рисунок 8) вероятность развития повторных сердечно-сосудистых событий в течение года составила 14,87%.

The screenshot shows a software window titled "Предиктор" (Predictor). It contains several input fields and a calculation button. The input fields are:

- NTproBNP, пг/мл: 181,94
- GLS, %: 18,40
- Syntax, баллы: 26,00
- ST2, пг/мл: 33,25
- Номер карты пациента: 002
- ФИО: Г.
- Дата рождения: 02.05.1950
- Диагноз: I21.4
- Медицинская организация, где выполняется исследование: Клиника СамГМУ
- Врач: Иванов И.И.
- Дата: 11.04.2024

The calculation results are displayed below the input fields:

- Кнопка: **Рассчитать**
- Вероятность: **14,87%**
- Результат: **p = 0,148654**
- Прогностическая вероятность: **низкая**

Рисунок 8 – Расчет вероятности развития повторных сердечно-сосудистых событий у пациента Г.

В последующем периоде у пациента неблагоприятных сердечно-сосудистых событий не зарегистрировано. Плановое АКШ не проводилось по причине отказа пациента от вмешательства.

Клинический пример № 3.

Пациент Б., 46 лет, госпитализирован в кардиологическое отделение с диагнозом: ИБС. Инфаркт миокарда, повторный (2), Q-необразующий, передне-перегородочный. Killip I. Постинфарктный (Q-образующий, нижней стенки ЛЖ) кардиосклероз. Ангиопластика со стентированием передней нисходящей артерии, задней межжелудочковой ветви огибающей артерии. Рестеноз в стенте. Ангиопластика со стентированием ПНА in stent. ХСН IIА, ФК II. Сахарный диабет 2 типа, инсулинозависимый, целевой HbA1c < 7,5%». Диабетическая полинейропатия, диабетическая нефропатия. ХБП С4.

Из анамнеза: не курит, злоупотребление алкоголем отрицает, семейный анамнез по ССЗ не отягощен. АГ не выявлена. ФП не регистрировалась.

Длительность СД 2 типа составляет 4 года, лечение включает диету и инсулинотерапию. Два года назад перенес Q-образующий ИМ нижней стенки ЛЖ. По результатам КАГ выполнена ангиопластика со стентированием передней нисходящей артерии и задней межжелудочковой ветви огибающей артерии. Рекомендованную терапию принимал в полном объеме.

При физикальном осмотре: ИМТ составил 27,5 кг/м². Тест шестиминутной ходьбы показал дистанцию 200 метров, оценка по шкале ШОКС – 9 баллов.

Лабораторные показатели: глюкоза – 12,2 ммоль/л; тропонин Т – более 50 000 пг/мл; СКФ по формуле СКД-ЕРІ – 28 мл/мин/1,73 м²; ОХС – 5,0 ммоль/л; ТГ – 2,5 ммоль/л; ЛПНП – 3,07 ммоль/л; ЛПВП – 0,86 ммоль/л.

Результаты ЭХОКГ: ФВ ЛЖ по Симпсону составила 36%, выявлены зоны гипокинезии средних и апикальных сегментов передней и задней стенок, а также нижне-базальных и апикальных сегментов левого желудочка с ИНЛС 1,8; ИММ ЛЖ – 139 г/м²; объем ЛП – 53 мл, ИО ЛП – 44 мл/м²; GLS – 15,1%; ДЛАСист. – 49 мм рт.ст.; показатели диастолической функции: E/A – 0,6, E/e среднее – 8, ДД ЛЖ – GRADE 1. Результаты ЭКГ: синусовый ритм с частотой 74 уд/мин, рубцовые изменения нижней стенки левого желудочка, снижение амплитуды зубца R и отрицательный зубец T в отведениях V2–V6, признаки гипертрофии левого желудочка.

Результаты КАГ: левый тип кровоснабжения сердца, окклюзия стента в проксимальном сегменте передней нисходящей артерии, окклюзия устья задней межжелудочковой ветви огибающей артерии, хроническая окклюзия первой ветви тупого края в средней трети малого диаметра, стеноз правой коронарной артерии в проксимальном сегменте 50%, интактный стЛКА. Индекс тяжести поражения по шкале Syntax составил 47 баллов. Выполнена ангиопластика с повторным стентированием (in stent) передней нисходящей артерии.

Пациент получал стандартную терапию при ИМ и сахароснижающую терапию.

Концентрации исследуемых биомаркеров, определенные методом ИФА: sST2 – 56,49 нг/мл; NT-proBNP – 1648,24 пг/мл; С-реактивный белок – 17,7 мг/л; VEGF – 237,91 пг/мл.

Согласно расчетам по калькулятору (Рисунок 9) вероятность развития повторных сердечно-сосудистых событий в течение года составила 100%.

Предиктор

NTproBNP, пг/мл	1648,24
GLS, %	15,10
Syntax, баллы	47,00
ST2, нг/мл	56,49

Номер карты пациента
003

ФИО
Б.

Дата рождения
14.08.1977

Диагноз
I22

Медицинская организация, где выполняется исследование
Клиника СамГМУ

Рассчитать 100,00% p = 1,000000

Прогностическая вероятность **высокая**

Врач Иванов И.И.

Дата 13.06.2024

Рисунок 9 – Расчет вероятности развития повторных сердечно-сосудистых событий у пациента Б.

В последующем периоде наблюдения у пациента имела место госпитализация по поводу повторного ИМ (через 4 месяца от момента включения в исследование).

Таким образом, для пациентов с ХСН, перенесших ИМ, при снижении систолической функции ЛЖ характерно увеличение объемных показателей полостей сердца и ИММ ЛЖ, а также более частое развитие диастолической дисфункции, что связано с патологическим ремоделированием миокарда.

Кроме того, по мере снижения ФВ ЛЖ наблюдалось прогрессирование эндотелиальной дисфункции, отражающееся в снижении показателей микроциркуляции, амплитудно-частотного спектра колебаний перфузии, а также

объема и разнообразия механизмов, отвечающих за функционирование микроциркуляторного русла.

Изменения концентраций NT-proBNP и sST2 демонстрировали прямую корреляцию с объемно-структурными эхокардиографическими параметрами и обратную корреляцию с показателями систолической функции ЛЖ, а также с параметрами микрососудистой гемодинамики. Кроме того, у пациентов с ХСН, перенесших инфаркт миокарда, наблюдались значимые прямые взаимосвязи между уровнями С-реактивного белка, NT-proBNP и sST2.

Снижение ФВ ЛЖ у пациентов с ХСН также ассоциировалось с нарастанием частоты развития повторных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного ИМ [37], при этом поло-возрастные показатели и клиничко-anamнестические характеристики не продемонстрировали свою предиктивную значимость. Однако факторами, ассоциированными с неблагоприятным годовым прогнозом, являлись высокий балл по ШОКС, эхокардиографические параметры систолической и диастолической функции миокарда, нарушения микроциркуляции, выраженность коронарного атеросклероза, лабораторные показатели углеводного обмена, почечной функции, воспаления и фиброза.

По результатам многофакторного регрессионного анализа была получена математическая модель прогнозирования неблагоприятного течения отдаленного постинфарктного периода, в которую вошли такие факторы, как величина GLS, количество баллов по шкале Syntax, концентрации NT-proBNP и sST2. Полученная модель характеризуется высокой точностью, чувствительностью и специфичностью, а прогностическое значение положительного результата составило 93,5%. Внедрение предложенной программы в клиническую практику обеспечит эффективную стратификацию риска возникновения повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН после ИМ, а также позволит своевременно идентифицировать лиц с высоким риском неблагоприятного исхода в течение одного года, что может обеспечить персонализированный подход к лечебно-профилактическим мероприятиям для каждого пациента.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Прошло более двадцати лет с момента признания ХСН новой «эпидемией». За это время научные исследования позволили существенно расширить имеющиеся знания о патофизиологии ХСН, а также о возможностях хирургического и медикаментозного лечения и профилактики данного состояния. Однако, несмотря на значительный прогресс в медицине, сердечная недостаточность по-прежнему сопровождается высокой заболеваемостью и смертностью, особенно среди людей старше 65 лет [12, 153, 199, 240].

К ключевым факторам развития и прогрессирования сердечной недостаточности традиционно относят гемодинамические нарушения, ремоделирование желудочков, нейрогормональную активацию и воспалительные реакции [167]. Компенсаторные механизмы (экстра- и интракардиальные) могут иметь контррегуляторный характер с противоположными патофизиологическими эффектами, приводящими к усугублению ХСН. На основе понимания этих процессов были разработаны и внедрены в практическую медицину современные стратегии лечения пациентов с сердечной недостаточностью [43, 153, 167, 199]. Несмотря на хорошо изученные механизмы, лежащие в основе указанного патологического состояния, поиски новых высокочувствительных маркеров для стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе остаются приоритетной задачей современной кардиологии. При этом мультимаркерный подход к оценке рисков и прогнозированию сердечно-сосудистых осложнений приобретает все большую значимость и предпочтение по сравнению с использованием мономаркерных стратегий [17, 47, 176].

Как известно, ИМ является одной из наиболее частых причин развития ХСН. Многочисленные работы посвящены изучению патофизиологии процесса «ИМ – ремоделирование – ХСН – неблагоприятные исходы», а также разработке различных подходов к стратификации рисков и оптимизации терапии и профилактических мероприятий в случае реализации указанной модели. В связи с

этим представляет интерес изучение особенностей патофизиологических изменений у пациентов с ХСН различной этиологии в зависимости от степени выраженности систолической дисфункции в период развития ИМ, а также оценка прогностического значения этих изменений для возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в долгосрочной перспективе.

В данном исследовании проведен анализ данных 96 пациентов, которые были госпитализированы в стационар с острым инфарктом миокарда. Средний возраст пациентов составил 63,7 (9,9) лет, преобладали лица мужского пола (65 исследуемых или 67,7%). ХСН вследствие перенесенного ранее ИМ имела место у 25 (26%) пациентов; наиболее распространенным фактором сердечно-сосудистого риска являлась АГ – 93,8% (90/96). На основании величины ФВ ЛЖ все участники были разделены на три группы: группа 1 – 58 (60,4%) пациентов с сохранной ФВ ЛЖ ($\leq 50\%$); группа 2 – 25 (26%) пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ (40-49%); группа 3 – 13 (13,5%) пациентов с низкой ФВ ЛЖ ($< 40\%$). Исследуемые группы были сопоставимы по половозрастным характеристикам, а также таким факторам сердечно-сосудистого риска, как АГ, СД, курение и ФП. При включении в исследование участникам были проведены электрокардиографическое и эхокардиографическое исследование, оценка функции эндотелия методом ЛДФ, а также коронарография и (по показаниям) чрескожное коронарное вмешательство (в 63,5% (61/96) случаев). Помимо общего клинического и биохимического анализов крови также определены концентрации таких биомаркеров, как СРБ, NT-proBNP, sST2 и VEGF. Через 12 месяцев путем телефонного опроса нами проведена оценка клинических исходов (развитие ОНМК или повторного ИМ, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или декомпенсации ХСН, а также смертность от сердечно-сосудистых событий), которые вошли в состав комбинированной конечной точки; данные получены по всем пациентам. Плановая реваскуляризация в течение года выполнена 21 (21,9%) пациенту. Развитие повторных неблагоприятных кардиоваскулярных событий зарегистрировано у 44 (45,8%) участников, в т.ч. сердечно-сосудистой смерти – у 2 (2% – 2/96) из группы с низкой ФВ ЛЖ.

Наиболее часто развитие комбинированной конечной точки регистрировалось среди пациентов с низкой ФВ ЛЖ – 92,3% (12/13), тогда как для пациентов с сохранной ФВ ЛЖ этот показатель составил 32,8% (19/58) ($p < 0,001$). Полученные нами данные сопоставимы с результатами ряда ранее проведенных исследований, согласно которым снижение ФВ ЛЖ менее 40% ассоциировано с увеличением смертности и частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде наблюдения [68, 190].

Существует множество доказательств того, что ремоделирование и фиброз являются неотъемлемой частью причинно-следственного пути от факторов риска к развитию и прогрессированию сердечной недостаточности. Доказано, что качественные и количественные характеристики фиброза миокарда обуславливают нарушение его эластических свойств с последующим развитием ДД ЛЖ, снижение сократимости и формирование систолической дисфункции ЛЖ, а также изменения коронарного кровотока у пациентов с ХСН [24, 38]. В исследовании А. В. Осокиной с соавторами было установлено, что прогрессирование систолической и диастолической дисфункции миокарда ЛЖ в течение года после ИМ было ассоциировано с повышенной активностью сывороточных биомаркеров фиброза миокарда [8]. Н. В. Федорова с соавторами провели оценку степени фиброзирования миокарда у пациентов, перенесших ИМ. Было отмечено, что лица с промежуточной ФВ ЛЖ через год имели более высокий процент фиброзирования по сравнению с таковыми с сохранной ФВ ЛЖ, что свидетельствует о наличии тесной связи между величиной ФВ ЛЖ и степенью выраженности фиброза [46]. Известно, что высокая профибротическая активность приводит к неуклонному прогрессированию сердечной недостаточности, определяя неблагоприятный прогноз для пациентов. Установлено также, что ДД ЛЖ может развиваться независимо от формирования систолической дисфункции ЛЖ, тогда как систолическая дисфункция не бывает изолированной [2, 204]. ДД ЛЖ определяется как ремоделирование механики сердца, которое характеризует повышение давления наполнения ЛЖ. Одним из общепризнанных показателей ДД ЛЖ является увеличение объема ЛП более 34 мл/м², однако ведущее значение

имеют показатели скорости движения фиброзного кольца МК [7]. Полученные в настоящем исследовании результаты демонстрируют более широкую распространенность ДД ЛЖ у пациентов со сниженной (84,6% – 11/13) и промежуточной (84% – 21/25) ФВ ЛЖ, тогда как у пациентов с сохранной ФВ ЛЖ нарушение диастолической функции выявлено лишь в 43,1% (25/58) случаев. Также у лиц с сохранной систолической функцией ЛЖ определялись более высокие средние скорости раннего диастолического смещения септального и латерального сегментов кольца МК и более низкие показатели ИО ЛП. Кроме того, была выявлена взаимосвязь между степенью тяжести ДД ЛЖ и поражением коронарного русла, оцененной по шкале Syntax ($R=0,31$; $p=0,002$). Аналогичная тенденция прослеживалась в исследовании Д. А. Хомяковой с соавторами, которые определили, что у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла, перенесших ИМ, имела место более тяжелая степень ДД ЛЖ по сравнению с пациентами с однососудистым поражением как в дебюте ИМ, так и в течение года наблюдения [41].

Несмотря на то, что ФВ ЛЖ является важным показателем в диагностике и наблюдении за пациентами с ХСН, в ряде случаев ее оценка может быть недостаточно информативной и не отражать тяжесть клинического состояния, в частности при прогрессировании атеросклеротического процесса и в дебюте сердечной недостаточности. В нашем исследовании была выявлена обратная ассоциация тяжести коронарного атеросклероза, оцененной по шкале Syntax, с ФВ ЛЖ ($R = -0,31$, $p=0,002$), а также GLS ($R=-0,73$, $p<0,001$). Полученные данные согласуются с результатами исследования Х. Г. Фозилова с соавторами, где была продемонстрирована взаимосвязь тяжести коронарного атеросклероза и показателями деформации ЛЖ: у пациентов с высоким баллом по Syntax (пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений) определялись значимо более низкие показатели GLS и ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами промежуточного и низкого риска [19].

Связь величины GLS и уровня BNP с развитием патологического ремоделирования после перенесенного ИМ была продемонстрирована в

исследовании Олейникова В.Э. с соавторами. На 7-9-е сутки течения ИМ пациенты с патологическим ремоделированием ЛЖ имели статистически значимо более низкие значения GLS, а в течение 6 месяцев доля пациентов с низкой и промежуточной ФВ ЛЖ составила 24,4% и 60% соответственно. Снижение GLS менее 11,7% являлось высокочувствительным и специфичным предиктором развития постинфарктной патологической дилатации ЛЖ [27]. Е. Joусе с соавторами была показана прогностическая значимость снижения GLS менее 14,9% в развитии постинфарктного ремоделирования ЛЖ [56]. В нашем исследовании у пациентов с ХСН, перенесших ИМ, не проводилась оценка динамики эхокардиографических показателей, однако была установлена положительная корреляционная связь между ФВ ЛЖ и GLS, при этом в группах с умеренной и выраженной систолической дисфункцией ЛЖ показатели GLS были ниже референсных значений.

В последние годы была создана теоретическая основа для нового направления фундаментальных и клинических исследований – изучения роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и поиска путей ее эффективной коррекции. В клинической практике эндотелиальная дисфункция в первую очередь связана с ухудшением капиллярного кровотока, что обуславливает ухудшение обмена веществ между кровью и тканями [92]. Нарушение сбалансированной функции эндотелия способствует развитию вазоспазма, воспалительной реакции сосудистой стенки, адгезии лейкоцитов, усилению оксидативного стресса, активации тромбоцитов, нарушению коагуляции и формированию тромбоза, что характеризуется как дисфункция эндотелия. В свою очередь, секреторная функция эндотелия в значительной степени зависит от механического воздействия кровотока на стенку сосуда [296].

Функциональное нарушение эндотелия сердца чаще всего оценивается путем инвазивного измерения резерва коронарного кровотока или косвенно по периферической поток-опосредованной вазодилатации при окклюзионной (гиперемической) пробе. Обе пробы определяют степень дисбаланса между кровоснабжением коронарной артерии и метаболическими потребностями

миокарда [55, 170, 189]. Однако комплексный анализ доплерограмм, полученных при проведении окклюзионной пробы, позволяет не только выявлять наличие системных и/или органных нарушений микроциркуляции, но и детальнее проследивать закономерность их патогенетических изменений и производить качественную оценку выявляемых нарушений гемомикроциркуляции [33].

Доказано, что на начальных стадиях ХСН основным фактором, определяющим состояние гемодинамики, является сердечный выброс, тогда как при прогрессировании сердечной недостаточности на первый план выступают нарушения периферического кровообращения и дисфункции микроциркуляторного русла [23]. С целью изучения взаимосвязи параметров внутрисердечной гемодинамики с основными показателями, отражающими регуляцию микроциркуляции как одно из звеньев патогенеза ХСН, всем пациентам была проведена лазерная доплеровская флоуметрия. При проведении анализа нами были установлены значимые корреляционные связи выраженности систолической дисфункции у пациентов с ХСН, перенесших ИМ, как с показателем микроциркуляции (ПМ) и коэффициентом вариации (K_v), так и с показателями активных регуляторных механизмов, что свидетельствует об истощении компенсаторных резервов на уровне микроциркуляторного русла при прогрессировании сердечной недостаточности. При этом значимое снижение амплитуд колебаний кровотока в эндотелиальном частотном диапазоне по мере снижения ФВ ЛЖ может свидетельствовать о прогрессировании эндотелиальной дисфункции. Однако в исследовании В. И. Подзолкова с соавторами, оценивавшими взаимосвязи показателей микроциркуляции и внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ХСН, ПМ значимо не отличались при различной степени систолической дисфункции ЛЖ, а также в группе контроля, однако K_v был значимо ниже у пациентов с ХСН по сравнению с контрольной группой, а наиболее низкие значения этого показателя регистрировались у лиц с промежуточной ФВ ЛЖ. При этом авторами не было выявлено ассоциаций между показателями внутрисердечной гемодинамики и амплитудами колебаний кровотока в эндотелиальном и нейрогенном частотном диапазоне, тогда как

миогенный компонент имел наибольшее количество связей с эхокардиографическими показателями (ФВ ЛЖ, систолические и диастолические размеры и объемы ЛЖ, ИММ ЛЖ) [25].

Кроме того, в ходе проведенной нами работы было установлено, что значения показателя резерва капиллярного кровотока (РКК) во всех исследуемых нами группах были ниже нормативных значений (норма РКК для здоровых лиц составляет 200–300%), что также свидетельствовало об истощении резервов микроциркуляторного кровотока у лиц с ХСН, перенесших ИМ. Однако интересным представляется тот факт, что в группе пациентов со сниженной ФВ ЛЖ определялись статистически значимо более высокие показатели РКК в сравнении с пациентами с сохранной и промежуточной ФВ ЛЖ (Me (Q1; Q3) составили 134% (133; 137), 125% (123; 128) и 130% (127; 133) соответственно, $p < 0,001$). Как известно, кожная вазоконстрикция в покое практически не подвергается влиянию центральной гемодинамики [35], что приводит нас к выводу о необходимости дальнейшего изучения влияния различных факторов на изменения параметров микроциркуляции, в т.ч. у лиц с ИБС.

Проспективные когортные исследования, посвященные постинфарктному ремоделированию, сообщают о тесной связи между биологическими маркерами эндотелиальной дисфункции, фиброза и воспаления (в частности, СРБ и sST2) и развитием сердечной недостаточности [120, 161, 224]. Наиболее часто используемые в клинической практике натрийуретические пептиды В-типа, которые весьма полезны при диагностике, стратификации риска и определении оптимального лечения, имеют хорошо известные ограничения, поскольку на их уровень оказывают влияние такие факторы, как почечная дисфункция, возраст, ожирение, фибрилляция предсердий, а также ряд других кардиологических и некардиологических заболеваний [80]. Основным источником sST2 являются эндотелиальные клетки сердца и периферических тканей, и его выработке способствуют повреждение тканей, воспаление и ремоделирование внеклеточного матрикса. Повреждение миокарда или механический стресс стимулируют высвобождение sST2. sST2 конкурирует с мембраносвязанным рецептором

(лигандом ST2, или ST2L) за связывание интерлейкина-33 (IL-33), ингибируя положительные эффекты, вызванные взаимодействием ST2L/IL-33, так что избыток sST2 может способствовать развитию миокардиального фиброза и ремоделирования желудочков [256].

Полученные нами результаты дополняют ранее опубликованные сообщения о том, что повышенный уровень sST2 ассоциируется с прогрессирующим ремоделированием миокарда и развитием неблагоприятных исходов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В рамках проведенного нами исследования было показано, что уровни NT-proBNP и sST2 у пациентов с ХСН, перенесших ИМ, в разной степени коррелируют с объемными и сократительными параметрами миокарда, что подтверждает диагностическую и прогностическую значимость указанных биомаркеров в оценке патологического ремоделирования. Полученные результаты согласуются с рядом работ, представленных ранее. Так, например, в исследовании S. Dimitropoulos с соавторами была изучена связь свойств артериальной стенки и эндотелиальной функции с концентрациями sST2 у пациентов с ХСН ишемической этиологии и сниженной ФВ ЛЖ. Авторы показали, что у пациентов с ХСН III ФК по классификации NYHA уровни sST2 были значимо выше, чем у пациентов со II ФК. Однако авторы не выявили связи уровня sST2 с величиной ФВ ЛЖ и уровнем NT-proBNP, что, возможно, объяснялось особенностями исследуемой популяции, в частности, стабильным клиническим состоянием в течение не менее 3 месяцев. Также было обнаружено, что у лиц с ХСН существует обратная связь между функцией эндотелия, оцененной посредством исследования периферической поток-опосредованной вазодилатации, и уровнем sST2 [57]. Однако в более ранних исследованиях отмечается, что уровень sST2 отражает размер и функцию правых отделов сердца, а его повышение более 28,25 нг/мл является независимым предиктором однолетней смертности [58]. В то же время Robin A. P. Weir с соавторами продемонстрировали, что у пациентов с ИМ концентрация sST2 отрицательно коррелирует с ФВ ЛЖ и положительно – с объемом инфарктированной зоны и является предиктором постинфарктного ремоделирования [249]. F. S. Nasibuan с

соавторами также отмечали ассоциацию между повышением концентрации sST2 и снижением GLS с развитием ремоделирования ЛЖ после перенесенного ИМ [140]. Следует также отметить, что прогностическая значимость sST2 в контексте ремоделирования ЛЖ была подтверждена в когортах пациентов с аортальным стенозом [259], АГ и гипертензивной СН [257, 273], дилатационной и воспалительной кардиомиопатиями [260], а также у пациентов, находящихся на системном гемодиализе [236] и после трансплантации стволовых клеток [100].

Проведенное нами исследование продемонстрировало наличие обратной взаимосвязи между уровнем sST2 и функциональным состоянием эндотелия, оцененного методом ЛДФ, что свидетельствует о значимости данного биомаркера в оценке степени выраженности эндотелиальной дисфункции. В свою очередь, эндотелиальная дисфункция представляет собой диагностический маркер, позволяющий дифференцировать тяжесть заболевания у пациентов с ХСН. Также в ходе работы были установлены положительные ассоциации между уровнями таких биомаркеров, как sST2 и NT-proBNP, с выраженностью атеросклеротического поражения коронарного русла по шкале Syntax ($R=0,77$, $p<0,001$ и $R=0,71$, $p<0,001$ соответственно).

В последнее время активно изучается прогностическая значимость sST2 и ее преимущества перед натрийуретическими пептидами. Так, например, Ку В. с соавторами изучили значимость sST2 при дифференциации риска развития сердечно-сосудистой смерти и необходимости трансплантации сердца у 1141 пациента с ХСН. Была установлена умеренная корреляционная связь ($R=0,41$, $p<0,001$) между уровнями sST2 и NT-proBNP, указывающая на то, что эти два маркера оценивают разные аспекты синдрома сердечной недостаточности. У пациентов с уровнем sST2 выше 27,5 мг/мл или уровнем NT-proBNP выше 566 пг/мл продемонстрировано двукратное увеличение риска достижения конечных точек, тогда как у пациентов с одновременным повышением обоих биомаркеров этот риск увеличивался втрое. При этом прогностически значимым был определен пороговый уровень sST2 36,3 нг/мл [138].

Аналогичные выводы были сделаны позже М. Emdin с соавторами, которые в своем исследовании продемонстрировали, что sST2 является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности, а также госпитализации по поводу ХСН. Прогностическим порогом для sST2 в исследовании был определен уровень 28 нг/мл. В предложенной модели, в которую помимо традиционных факторов риска были также включены NT-proBNP и высокочувствительный тропонин Т, при удвоении порогового уровня sST2 риск смерти от сердечно-сосудистых причин возрастал на 25%, риск госпитализации по поводу прогрессирования сердечной недостаточности – на 30% [264].

В другом исследовании, проведенном J. L. Januzzi с соавторами, было продемонстрировано, что уровень sST2 выше 35 нг/мл у пациентов с ХСН выступает независимым предиктором негативного ремоделирования левого желудочка, а серийные измерения sST2 способствуют более точной стратификации риска прогрессирования сердечной недостаточности, необходимости госпитализации и сердечно-сосудистой смертности [147]. Кроме того, исследование STRONG показало, что определение уровня sST2 наряду с NT-proBNP может быть использовано для оптимизации медикаментозной терапии у пациентов с ХСН. sST2 является мощным маркером риска у пациентов с ХСН и в сочетании с NT-proBNP дает умеренное улучшение прогностической оценки по сравнению с использованием только клинических факторов риска [245]. Значимость sST2 как прогностического биомаркера установлена также для пациентов с инфарктом миокарда при прогнозировании отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [150, 224, 244, 254]. Так, W. S. Jenkins с соавторами определили, что при повышении концентрации sST2 более 37 нг/мл риск сердечно-сосудистой смерти в течение 5 лет после перенесенного ИМ возрастал почти вдвое [224]. При этом в работе X. Liu было установлено, что у пациентов с ИМпСТ, которым было выполнено первичное ЧКВ, повышение концентрации sST2 более 58,7 нг/мл ассоциировалось с пятикратным увеличением риска смерти в течение года [254]. Примечательно, что для пациентов старшей возрастной группы (более 70 лет) с течением ИМ в

исследовании О. Ю. Айдумовой с соавторами в отношении развития комбинированной конечной точки был определен значительно более низкий прогностически значимый уровень sST2, составивший 8,2 нг/мл [1]. В нашем исследовании у пациентов с ХСН, перенесших ИМ, была установлена положительная ассоциация между уровнями sST2 и NT-proBNP ($R=0,77$, $p<0,001$). Проведенный ROC-анализ позволил определить пороговые значения для каждого из указанных биомаркеров в прогнозе развития комбинированной конечной точки в течение одного года после ИМ у пациентов с ХСН. Для sST2 «cut-off» составила 36,1 нг/мл, для NT-proBNP – 427 пг/мл. По данным однофакторного анализа, превышение указанных пороговых значений у пациентов с ХСН в остром периоде ИМ было связано с повышением риска развития комбинированной конечной точки (включающей неблагоприятные сердечно-сосудистые события и смерть) в годовом периоде наблюдения в 16,77 раза (для sST2) и в 33,7 раза (для NT-proBNP) по сравнению с пациентами, у которых концентрация этих биомаркеров была ниже указанных значений.

Безусловно, указанные различия в прогностических уровнях sST2 связаны с половозрастными, анамнестическими и клиническими особенностями исследуемых групп пациентов, а также регистрируемыми конечными точками, однако уже на данном этапе можно уверенно говорить о том, что нарастание уровня sST2 ассоциируется с увеличением частоты развития неблагоприятных клинических событий в рамках имеющейся сердечно-сосудистой патологии в долгосрочном периоде наблюдения.

Таким образом, определение уровня sST2 у пациентов с ХСН, перенесших ИМ, может служить чувствительным инструментом для прогнозирования последующего патологического ремоделирования миокарда, оценки состояния функции сосудистого эндотелия, общего сердечно-сосудистого риска и контроля эффективности проводимой терапии.

Для оценки рисков развития неблагоприятных исходов в течение года для исследуемой когорты пациентов нами была предложена математическая модель, на основе которой разработана прогностическая номограмма для определения

риска развития повторных сердечно-сосудистых событий и смерти в течение 12 месяцев у пациентов с ХСН, перенесших ИМ. Исходно в анализ были включены все клинико-инструментальные и лабораторные показатели, которые по данным однофакторного анализа имели значимость в развитии комбинированной конечной точки, а также традиционные факторы, имеющие доказательную базу в отношении риск-стратификации. В ходе проведенного многофакторного регрессионного анализа были установлены в качестве независимых предикторов развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий следующие показатели: величина GLS, количество баллов по шкале Syntax и концентрации sST2 и NT-proBNP.

Стоит отметить, что в ходе проведения многофакторного анализа NT-proBNP сохранил свою независимую прогностическую значимость. Несмотря на то, что добавление в мультипараметрические модели, помимо традиционных натрийуретических пептидов, новых биомаркеров существенно повышает точность стратификации рисков отдаленных неблагоприятных исходов [85, 245, 261], в ряде исследований демонстрируется уменьшение вклада NT-proBNP в построении прогностических моделей [3, 64, 177] и все чаще появляются новые данные, которые ставят под сомнение роль натрийуретических пептидов в качестве ориентира при лечении сердечной недостаточности, в то время как высокочувствительные тропонины и sST2 представляются более надежными биомаркерами для стратификации риска [79].

Предложенная нами модель прогнозирования рисков неблагоприятных исходов в течение одного года у пациентов с ХСН, перенесших ИМ, показала 87,5% точность, 81,8% чувствительность и 92,3% специфичность при использовании порогового значения предсказанной вероятности события в 60%. Прогностическая ценность положительного результата составила 93,5% (Рисунок 10).

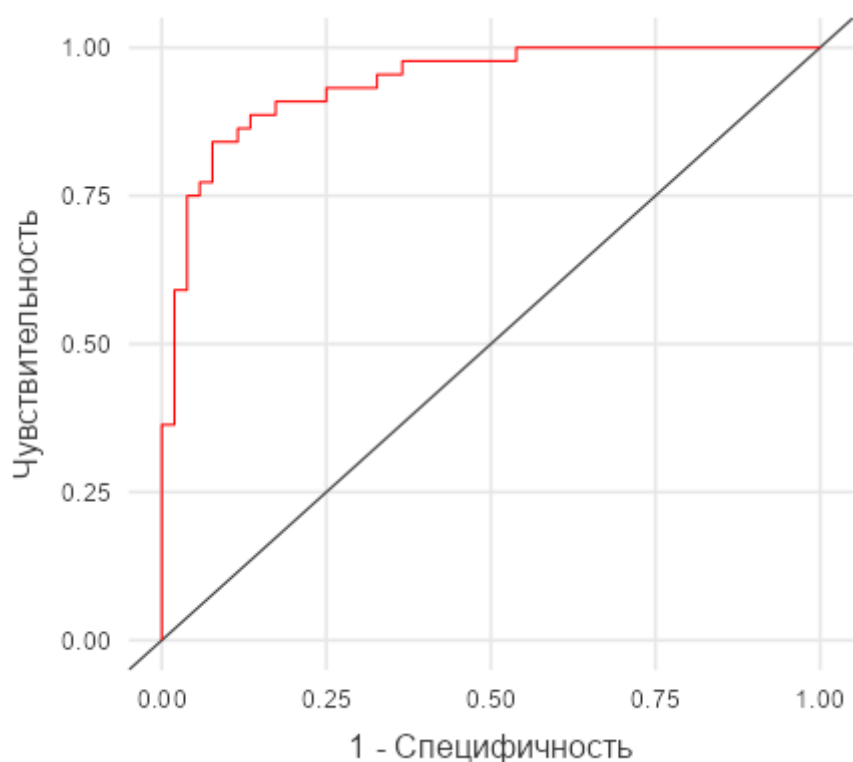


Рисунок 10 – ROC-кривая для предсказаний, полученных с использованием модели

Данные, полученные в отношении прогностической мощности предложенной модели, согласуются с результатами исследования эффективности других моделей риск-стратификации при ХСН [96, 177, 190, 218].

Оценка рисков у пациентов с ИБС и ХСН требует тщательности, полноты и точности получения информации и измерений для выявления наиболее уязвимых групп. Для того чтобы любой новый фактор риска был полезен в клинических условиях, он должен значительно улучшать прогнозирование событий, основанное на легко измеряемых традиционных факторах риска, таких как возраст, уровень холестерина, артериальное давление, индекс массы тела и пр. [217]. В настоящее время существует множество исследований, демонстрирующих различные предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с сердечной недостаточностью: данные эхокардиографии, тестов с физической нагрузкой и уровней биомаркеров (например, NT-proBNP, высокочувствительного тропонина Т, галектина-3, СРБ). Однако, несмотря на выявление множества прогностических маркеров, принятие клинических решений при ХСН по-прежнему основывается

преимущественно на таких параметрах, как наличие симптомов сердечной недостаточности (класс NYHA), ФВ ЛЖ, продолжительность и морфология комплекса QRS [241].

Эффективное лечение и профилактика осложнений при сердечно-сосудистых заболеваниях во многом зависят от таких важнейших аспектов, как раннее выявление и стратификация риска. Пациенты с ИМ, которому предшествовала клиническая манифестация ХСН, представляют собой весьма сложную для предсказания дальнейшего течения заболевания группу, и наиболее важным этапом для оценки клинического прогноза у них является момент поступления в стационар. В настоящее время существуют различные оценочные шкалы, применяемые при остром коронарном синдроме [212] и острой сердечной недостаточности [239], основанные на различных клинических характеристиках, оценке изменений электрокардиограммы, а также уровнях биохимических маркеров, таких как сердечные тропонины, NT-proBNP, уровень сывороточного креатинина. Однако ни одна из валидизированных шкал не учитывает в полной мере разносторонность происходящих патофизиологических изменений. Именно этот факт обуславливает актуальность настоящего исследования.

Применение современных лабораторных и инструментальных маркеров в аналитических подходах в значительной мере способствует повышению чувствительности и специфичности прогностических оценок. В реальной клинической практике крайне важно, чтобы используемые биомаркеры обладали высокой чувствительностью и специфичностью и отражали динамику течения заболевания и эффективность проводимой терапии, а их определение было доступным, легко воспроизводимым, стандартизированным и экономически оправданным. Полученные результаты исследования подтверждают надежность общепризнанных факторов риска для прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН после перенесенного ИМ, а также демонстрируют высокую информативность speckle-tracking эхокардиографии с определением глобальной продольной деформации ЛЖ и современного биомаркера миокардиального фиброза – sST2 – в повышении эффективности рискометрии. 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 профибротической и воспалительной активности. В клинической практике такой комплексный подход к прогнозированию неблагоприятного течения заболевания у лиц с ХСН, перенесших ИМ, позволит персонифицировать и в значительной мере повысить эффективность проводимого лечения и профилактических мероприятий, а также улучшить их качество жизни.

Безусловно, остается ряд вопросов, ответы на которые в рамках настоящего исследования дать невозможно. Например, имеется ли в клинической практике необходимость повторных измерений GLS и концентраций sST2 и какова должна быть их кратность? Является ли sST2 терапевтической мишенью? Есть ли будущее у рутинного проведения ЛДФ и какова ее значимость для применения в клинической практике? Однако все эти вопросы открывают новые перспективы для дальнейших исследований.

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 продольной деформации ($p<0,001$), коэффициента вариации кровотока ($p=0,003$), амплитудных показателей колебаний микрокровотока 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 ($p=0,005$), 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- AUC – Area Under the Curve
- BNP – натрийуретический пептид типа В
- D2 – корреляционная размерность фазового портрета
- GLS – global longitudinal strain, глобальная продольная деформация
- H0 – относительная энтропия
- IL - интерлейкин
- NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида В-типа
- NYHA – New York Heart Association
- R/S – показатель Херста
- ROC – receiver operating characteristic
- sST2 – растворимый рецептор стимулирующего фактора роста, экспрессирующегося геном 2
- TAPSE – Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана
- VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor, фактор роста эндотелия сосудов
- АГ – артериальная гипертензия
- АДМА – асимметричный диметиларгинин
- АКШ – аорто-коронарное шунтирование
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АМР – агонисты минералкортикоидных рецепторов
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- БАБ – β-адреноблокаторы
- БКК – блокаторы кальциевых каналов
- ВАК – высшая аттестационная комиссия
- ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов
- ВО – выводной отдел
- ВТ – выводной тракт

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ДААТ – двойная антитромбоцитарная терапия
ДД ЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка
ДИ – доверительный интервал
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
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
ИФА – иммуноферментный анализ
КА – коронарные артерии
КАГ - коронароангиография
КДО – конечный диастолический объем
КДР – конечный диастолический размер
ККТ – комбинированная конечная точка
КСО – конечный систолический объем
КСР – конечный систолический размер
КФК – креатинфосфокиназа
КФК МВ – МВ-изомер креатинфосфокиназы
ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия
ЛЖ – левый желудочек
ЛКА – левая коронарная артерия
ЛП – левое предсердие
ЛПВП - липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МК – митральный клапан
МРТ – магнитно-резонансная томография

НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НУП – натрийуретические пептиды
ОА – огибающая артерия
ОДСН – острая декомпенсированная сердечная недостаточность
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОР – отношение рисков
ОСН – острая сердечная недостаточность
ОХС – общий холестерин
ОШ – отношение шансов
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
ПМ – показатель микроциркуляции
ПП – правое предсердие
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКК – резерв капиллярного кровотока
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГ – триглицериды
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ФП – фибрилляция предсердий
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС – частота сердечных сокращений
ШОКС – шкала оценки клинического состояния
ЭКГ – электрокардиография
ЭХОКГ – эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айдумова, О. Ю. Прогнозирование неблагоприятных исходов в течение 12 месяцев у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда с учетом наличия синдрома старческой астении / О. Ю. Айдумова, Ю. В. Щукин, А. О. Рубаненко // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 12. – С. 75–82.

2. Ассоциация размеров фиброза левого предсердия со структурным ремоделированием левого желудочка у больных с фибрилляцией предсердий / Т. П. Гизатулина, А. В. Павлов, Л. У. Мартьянова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2019. – Т. 34, № 2. – С. 39–46.

3. Березин, И. И. Патогенетическое и прогностическое значение галектина-3 при хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии: дис. ... канд. мед. наук: 14.05.01 / Березин Иван Игоревич – Самара, 2013. – 146 с.

4. Булаева, Н. И. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии / Н. И. Булаева, Е. З. Голухова // Креативная кардиология. – 2013. – Т. 7, № 1. – С. 14–22.

5. Виноградова, Н. Г. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике / Н. Г. Виноградова, Д. С. Поляков, И. В. Фомин // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 4. – С. 91–100.

6. Влияние гендерных различий на параметры микрогемодинамики кожи, оцененные в ходе тепловой и окклюзионной проб / А. А. Глазков, П. А. Глазкова, Д. А. Куликов [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 33–41.

7. Диастолическая дисфункция миокарда: эхокардиографический феномен или вид сердечной недостаточности? / П. Г. Шахнович, А. И. Захарова, Д. В. Черкашин [и др.] // Вестник Российской Военно-Медицинской Академии. – 2015. Т. 51, № 3. – С. 54–57.

8. Динамика показателей трансмитрального кровотока и маркеров фиброза миокарда у больных инфарктом миокарда / А. В. Осокина, В. Н. Каретникова, О. М. Поликутина [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 6. – С. 84–91.

9. Дылева, Ю. А. Значение стимулирующего фактора роста ST2 и NT-proBNP в оценке постинфарктного ремоделирования сердца / Ю.А. Дылева, О. В. Груздева, О. Е. Акбашева // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 12. – С. 63–71.

10. Ишевская, О. П. Биомаркеры сердечной недостаточности: современное состояние вопроса / О. П. Ишевская, А. М. Намитоков, Е. Д. Космачева // Инновационная медицина Кубани. – 2021. – № 4. – С. 67–72.

11. Кабанов, В. А. Неинвазивная оценка вазомоторной функции эндотелия при хронической сердечной недостаточности / В. А. Кабанов, Е. А. Полунина, Г. Ю. Масляева // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2017. – № 5. – С. 46–48.

12. Клинико-экономический анализ увеличения охвата лекарственной терапией пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью / В. И. Игнатьева, А. В. Концевая, М. М. Лукьянов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 4. – С. 70–79.

13. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 6S. – С. 8–158.

14. Копьева, К. В. Роль ST2 в прогнозировании развития сердечно-сосудистых осложнений и выборе стратегии терапии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с и без нарушений углеводного обмена: дис. ... канд. мед. наук: 14.05.01 / Копьева Кристина Васильевна – Томск, 2018. – 177 с.

15. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови / В. И. Козлов, Г. А. Азизов, О. А. Гурова [и др.] – Москва: Изд-во РУДН, 2012. – 32 с.

16. Многомаркерный подход в стратификации риска у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью / В. Н. Протасов, О. Ю. Нарусов, А. А. Скворцов [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 1S. – С. 53–64.

17. Многофакторная прогностическая модель у пациентов с инфарктом миокарда в отдаленном периоде на основе современных биомаркеров / А. Ф. Хамитова, И. А. Лакман, Р. Р. Ахметвалеев [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 3. – С. 14–20.

18. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) / В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2010. – Т. 11, № 1. – С. 3–62.

19. Особенности деформационных свойств левого желудочка у больных с поражением коронарных артерий / Х. Г. Фозилов, А. Б. Шек, Ф. М. Бекметова [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2021. – Т. 9, № 3. – С. 118–124.

20. Особенности реологических и микроциркуляторных показателей у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью / С. С. Абдуллаева, В. В. Якуевич, А. С. Петроченко [и др.] // Ярославский педагогический вестник. – 2012. – Т. III, № 3. – С. 162–168.

21. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / О. Л. Барбараш, Д. В. Дупляков, Д. А. Затейщиков [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 149–202.

22. Патогенетическая и прогностическая значимость ростовых факторов в развитии хронической сердечной недостаточности / А. Т. Тепляков, Е. Н. Березикова, С. Н. Шилов [и др.] // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 10. – С. 20–28.

23. Патология периферического кровообращения при хронической сердечной недостаточности / А. Т. Тепляков, В. В. Калюжин, Е. В. Калюжина [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 162–178.

24. Печерина, Т. Б. Биомаркеры фиброза миокарда и их генетическое регулирование у пациентов с сердечной недостаточностью / Т. Б. Печерина, А. Г. Кутихин // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 10. – С. 139–144.

25. 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 др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 7. – С. 49–57.

26. Прогностическая роль продольной деформации и механической дисперсии левого желудочка по данным спекл-трекинг эхокардиографии у пациентов с ишемической и неишемической кардиомиопатией: систематический обзор и метаанализ / Е. З. Голухова, Н. И. Булаева, Д. В. Мрикаев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 3S. – С. 79–90.

27. Ранние маркеры формирования патологического ремоделирования левого желудочка у больных после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST по результатам speckle tracking эхокардиографии / В. Э. Олейников, А. В. Голубева, В. А. Галимская [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 6. – С. 100–107.

28. Растворимый ST2 – как биомаркер, инструмент стратификации риска и терапевтическая мишень у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Д. Х. Камардинов, Р. Н. Сонгуров, В. И. Иошина [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 2. – С. 111–121.

29. Роль раннего повышения уровня сосудистого эндотелиального фактора роста-А после коронарного стентирования в развитии рестеноза стента с лекарственным покрытием / В. В. Тишко, Е. И. Сенькина, М. Е. Мешкова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 5. – С. 62–68.

30. Роль растворимого ST2 в краткосрочном прогнозировании острой сердечной недостаточности при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST / О. С. Донирова, К. В. Протасов, Б. А. Дониров [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 74–80.

31. Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 251–310.

32. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 311–374.

33. Сагайдачный, А. А. Оклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения / А. А. Сагайдачный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 5–22.

34. Скворцов, А. А. sST2 – биомаркер для оценки прогноза и мониторинга больных декомпенсированной сердечной недостаточностью / А. А. Скворцов, О. Ю. Нарусов, М. Д. Муксинова // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 11S. – С. 18–27.

35. Скедина, М. А. Анализ показателей кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека и их связь с показателями центральной гемодинамики / М. А. Скедина, А. А. Ковалева, А. М. Носовский // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 76–86.

36. Соловьева, А. Е. Предикторы и прогноз различных вариантов сердечно-печеночного синдрома при декомпенсации сердечной недостаточности / А. Е. Соловьева, С. В. Виллевалде, Ж. Д. Кобалава // Евразийский кардиологический журнал. – 2016. – № 3. – С. 139–140.

37. 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.

38. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы / В. Н. Каретникова, В. В. Кашталап, С. Н. Косарева [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 1. – С. 88–93.

39. Физиологическая и патофизиологическая роль стимулирующего фактора роста ST2 / Ю. А. Дылева, О. В. Груздева, О. Е. Акбашева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62, № 10. – С. 599–605.

40. Фомин, И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И. В. Фомин // Российский Кардиологический Журнал. – 2016. – № 8. – С. 7–13.

41. Хомякова, Д. А. Особенности диастолической функции левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда без зубца Q после чрескожного вмешательства / Д. А. Хомякова, С. А. Сайганов, Ю. Н. Гришкин // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 44–50.

42. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА – ХСН / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 4. – С. 4–14.

43. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 / А. С. Галявич, С. Н. Терещенко, Т. М. Ускач [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 11. – С. 251–349.

44. Цыганкова, О. В. Фенотипические кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса: новые данные и перспективы / О. В. Цыганкова, В. В. Веретюк // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 81–92.

45. Шепель, Р. Н. Уровни маркеров ангиогенеза у пациентов с различными фенотипами хронической сердечной недостаточности / Р. Н. Шепель, О. М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 36–41.

46. Эхокардиографические корреляты фиброза миокарда у пациентов с инфарктом миокарда и сохранной фракцией выброса левого желудочка / Н. В. Федорова, А. И. Герман, А. Н. Коков [и др.] // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2019. – Т. 4, № 2. – С. 17–27.

47. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37, № 27. – P. 2129–2200.

48. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America / C. W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al.]. – Text: electronic // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136, № 6. – P. e137–e161. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000509> (date accessed: 11.05.2025).

49. A novel paradigm based on ST2 and its contribution towards a multimarker approach in the diagnosis and prognosis of heart failure: A prospective study during the pandemic storm / R.-S. Miftode, D. Constantinescu, C. M. Cianga [et al.] // *Life*. – 2021. – Vol. 11, № 10. – P. 1080.

50. Ability of soluble ST2 to predict left ventricular remodeling in patients with acute coronary syndrome / S. Park, I.-C. Kim, H. Kim [et al.] // *Heart and Vessels*. – 2022. – Vol. 37, № 2. – P. 173–183.

51. Abstract 11538: Association of ST2 serum levels with endothelial dysfunction and aortic wall properties in heart failure subjects / E. Oikonomou, E. Dimitropoulos, G. Siasos [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138, № Suppl_1. – P. A11538–A11538.

52. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / M. G. Crespo-Leiro, M. Metra, L. H. Lund [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2018. – Vol. 20. – Advanced heart failure. – № 11. – P. 1505–1535.

53. Alem, M. M. Allopurinol and endothelial function: A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials / M. M. Alem. – Text : electronic // *Cardiovascular Therapeutics*. – 2018. – Vol. 36, № 4. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1755-5922.12432> (date accessed: 17.05.2025).

54. Alem, M. M. Endothelial dysfunction in chronic heart failure: assessment, findings, significance, and potential therapeutic targets / M. M. Alem // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 13. – P. 3198.

55. Allbritton-King, J. D. Endothelial cell dysfunction in cardiac disease: driver or consequence? / J. D. Allbritton-King, G. García-Cardena // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. – 2023. – Vol. 11. – P. 1278166.

56. Association between left ventricular global longitudinal strain and adverse left ventricular dilatation after st-segment-elevation myocardial infarction / E. Joyce, G. E. Hoogslag, D. P. Leong [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2014. – Vol. 7, № 1. – P. 74–81.

57. Association of soluble suppression of tumorigenesis-2 (ST2) with endothelial function in patients with ischemic heart failure / S. Dimitropoulos, V. C. Mystakidi, E. Oikonomou [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21, № 24. – P. 9385.

58. Association of ST2 levels with cardiac structure and function and mortality in outpatients / L. B. Daniels, P. Clopton, N. Iqbal [et al.] // *American Heart Journal*. – 2010. – Vol. 160, № 4. – P. 721–728.

59. Ataklte, F. Heart failure risk estimation based on novel biomarkers / F. Ataklte, R. S. Vasan // *Expert Review of Molecular Diagnostics*. – 2021. – Vol. 21, № 7. – P. 655–672.

60. Atrial natriuretic peptide: structure, function, and physiological effects: a narrative review / S. Rao, C. Pena, S. Shurmur [et al.] // *Current Cardiology Reviews*. – 2021. – Vol. 17, № 6. – P. e051121191003.

61. Babos, L. Evaluation of microvascular reactivity with laser doppler flowmetry in chronic kidney disease / L. Babos // *World Journal of Nephrology*. – 2013. – Vol. 2, № 3. – P. 77.

62. Bahit, M. C. Post-myocardial infarction heart failure / M.C. Bahit, A. Kochar, C.B. Granger // *JACC: Heart Failure*. – 2018. – Vol. 6, № 3. – P. 179–186.
63. Berezin, A. E. Adverse cardiac remodelling after acute myocardial infarction: old and new biomarkers / A. E. Berezin, A. A. Berezin // *Disease Markers*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 1–21.
64. Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: The ST2-R2 score / J. Lupón, H. K. Gaggin, M. De Antonio [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 184. – P. 337–343.
65. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2001. – Vol. 69, № 3. – P. 89–95.
66. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure / V. Castiglione, A. Aimo, G. Vergaro [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2022. – Vol. 27, № 2. – P. 625–643.
67. Biomarkers in heart failure: the past, current and future / M. Sarhene, Y. Wang, J. Wei [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2019. – Vol. 24, № 6. – P. 867–903.
68. Biomarkers of Cardiovascular Disease / Y. Huang, K. Gulshan, T. Nguyen [et al.] // *Disease Markers*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1–2.
69. Biomarkers of myocardial injury and remodeling in heart failure / B. Ponikowska, G. Iwanek, A. Zdanowicz [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2022. – Vol. 12, № 5. – P. 799.
70. Boulanger, C. M. Endothelium / C. M. Boulanger. – Text : electronic // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2016. – Vol. 36, № 4. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.116.306940> (date accessed: 17.05.2025).
71. Brann, A. Association of prior left ventricular ejection fraction with clinical outcomes in patients with heart failure with midrange ejection fraction / A. Brann, S. Janvanishstaporn, B. Greenberg // *JAMA Cardiology*. – 2020. – Vol. 5, № 9. – P. 1027.
72. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017 / N. L. Bragazzi, W. Zhong, J. Shu [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2021. – Vol. 28, № 15. – P. 1682–1690.

73. Burden, trends, and inequalities of heart failure globally, 1990 to 2019: a secondary analysis based on the global burden of disease 2019 study / T. Yan, S. Zhu, X. Yin [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2023. – Vol. 12, № 6. – P. e027852.

74. Cardiac biomarkers in the emergency department: the role of soluble ST2 (sST2) in acute heart failure and acute coronary syndrome – there is meat on the bone / A. Aleksova, A. Paldino, A. P. Beltrami [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8, № 2. – P. 270.

75. Cardiac natriuretic peptides / J. P. Goetze, B. G. Bruneau, H. R. Ramos [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. – 2020. – Vol. 17, № 11. – P. 698–717.

76. Cayrol, C. Interleukin–33 (IL–33): A critical review of its biology and the mechanisms involved in its release as a potent extracellular cytokine / C. Cayrol, J.-P. Girard // *Cytokine*. – 2022. – Vol. 156. – P. 155891.

77. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association (HFA), European Society of Cardiology (ESC) / W. C. Meijers, A. Bayes-Genis, A. Mebazaa [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2021. – Vol. 23, № 10. – P. 1610–1632.

78. Circulating levels and prognostic cut-offs of sST2, hs-cTnT, and NT-proBNP in women vs. men with chronic heart failure / G. Vergaro, F. Gentile, A. Aimo [et al.] // *ESC Heart Failure*. – 2022. – Vol. 9, № 4. – P. 2084–2095.

79. Clemente, G. Heart failure: is there an ideal biomarker? / G. Clemente, J. S. Soldano, A. Tuttolomondo // *Reviews in Cardiovascular Medicine*. – 2023. – Vol. 24, № 11. – P. 310.

80. Clerico, A. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: A review / A. Clerico, M. Emdin // *Clinical Chemistry*. – 2004. – Vol. 50, № 1. – P. 33–50.

81. Clinical and prognostic significance of SST2 in heart failure / A. Aimo, J. L. Januzzi, A. Bayes-Genis [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 74, № 17. – P. 2193–2203.

82. Clinical assessment of endothelial function in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis with meta-regressions / P. Ambrosino, A. Papa, A. Buonauro [et al.]. – Text : electronic // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2021. – Vol. 51, № 8. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eci.13552> (date accessed: 17.05.2025).

83. Clinical value of soluble ST2 in cardiology / M. Dudek, M. Kałużna-Oleksy, J. Migaj [et al.] // *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. – 2020. – Vol. 29, № 10. – P. 1205–1210.

84. Combination biomarkers for risk stratification in patients with chronic heart failure biomarkers prognostication in HF / Z. Feng, O. P. Akinrimisi, J. A. Gornbein [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2021. – Vol. 27, № 12. – P. 1321–1327.

85. Combined use of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide improves measurements of performance over established mortality risk factors in chronic heart failure / M. De Antonio, J. Lupon, A. Galan [et al.] // *American Heart Journal*. – 2012. – Vol. 163, № 5. – P. 821–828.

86. Combined use of high-sensitivity ST2 and NT-proBNP to improve the prediction of death in heart failure / A. Bayes-Genis, M. De Antonio, A. Galán [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2012. – Vol. 14, № 1. – P. 32–38.

87. Contemporary epidemiology of hospitalised heart failure with reduced versus preserved ejection fraction: a study of whole-population electronic health records in England / R. A. Fletcher, I. J. Walter, S. B. Logothetis [et al.]. // *The Lancet Public Health*. – 2024. – Vol. 9, № 11. – P. e871–e885.

88. Coronary microcirculation in acute myocardial ischaemia: From non-invasive to invasive absolute flow assessment / J. Adjedj, F. Picard, G. Durand-Viel [et al.] // *Archives of Cardiovascular Diseases*. – 2018. – Vol. 111, № 4. – P. 306–315.

89. Coronary microvascular dysfunction / S. Godo, A. Suda, J. Takahashi [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2021. – Vol. 41, № 5. – P. 1625–1637.

90. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction / V. R. Taqueti, S. D. Solomon, A. M. Shah [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39, № 10. – P. 840–849.

91. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction / S. F. Mohammed, S. Hussain, S. A. Mirzoyev [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131, № 6. – P. 550–559.

92. Correlation between the capillary blood flow characteristics and endothelium function in healthy volunteers and patients suffering from coronary heart disease and atrial fibrillation: A pilot study / P. Ermolinskiy, Y. Gurfinkel, E. Sovetnikov [et al.] // *Life*. – 2023. – Vol. 13, № 10. – P. 2043.

93. Deegan, A. J. Microvascular imaging of the skin / A. J. Deegan, R. K. Wang // *Physics in Medicine & Biology*. – 2019. – Vol. 64, № 7. – P.07TR01.

94. Depletion of NADP(H) due to CD38 activation triggers endothelial dysfunction in the postischemic heart / L. A. Reyes, J. Boslett, S. Varadharaj [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2015. – Vol. 112, № 37. – P. 11648–11653.

95. Detection of myocardial fibrosis by speckle-tracking echocardiography: from prediction to clinical applications / M. Lisi, M. Cameli, G. E. Mandoli [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2022. – Vol. 27, № 5. – P. 1857–1867.

96. Development and validation of multivariable models to predict mortality and hospitalization in patients with heart failure / A. A. Voors, W. Ouwerkerk, F. Zannad [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. – Vol. 19, № 5. – P. 627–634.

97. Di Palo, K. E. Hypertension and heart failure / K.E. Di Palo, N.J. Barone // *Heart Failure Clinics*. – 2020. – Vol. 16, № 1. – P. 99–106.

98. Differential clinical profiles, exercise responses, and outcomes associated with existing HFpEF definitions / J. E. Ho, E. K. Zern, L. Wooster [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140, № 5. – P. 353–365.

99. Diffuse myocardial fibrosis: mechanisms, diagnosis and therapeutic approaches / B. López, S. Ravassa, M. U. Moreno [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. – 2021. – Vol. 18, № 7. – P. 479–498.

100. Early soluble ST2 elevation predicts future left ventricular systolic dysfunction after stem cell transplant / C. E. Dandoy, T. D. Ryan, J. L. Jefferies [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. S241–S242.

101. Echocardiographic longitudinal strain analysis in heart failure: Real usefulness for clinical management beyond diagnostic value and prognostic correlations? a comprehensive review / G. D. Sanna, M. E. Canonico, C. Santoro [et al.] // *Current Heart Failure Reports*. – 2021. – Vol. 18, № 5. – P. 290–303.

102. Edvinsson, M.-L. Deteriorated function of cutaneous microcirculation in chronic congestive heart failure / M.-L. Edvinsson, E. Uddman, S. E. Andersson // *Journal of geriatric cardiology: JGC*. – 2011. – Vol. 8, № 2. – P. 82–87.

103. Effectiveness of a multidisciplinary heart failure disease management programme on 1-year mortality: Prospective cohort study / H. Laborde-Castérot, N. Agrinier, F. Zannad [et al.] // *Medicine*. – 2016. – Vol. 95, № 37. – P. e4399.

104. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies / S. Xu, I. Ilyas, P. J. Little [et al.] // *Pharmacological Reviews*. – 2021. – Vol. 73, № 3. – P. 924–967.

105. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death / D. Fischer, S. Rossa, U. Landmesser [et al.] // *European Heart Journal*. – 2005. – Vol. 26, № 1. – P. 65–69.

106. Endothelial function and dysfunction in the cardiovascular system: the long non-coding road / J. P. Monteiro, M. Bennett, J. Rodor [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2019. – Vol. 115, № 12. – P. 1692–1704.

107. Endothelial function assessment by flow-mediated dilation method: a valuable tool in the evaluation of the cardiovascular system / S. Mućka, M. Miodońska, G. K. Jakubiak [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2022. – Vol. 19, № 18. – P. 11242.

108. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and

Microcirculation, and Thrombosis / Y. Alexander, E. Osto, A. Schmidt-Trucksäss [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2021. – Vol. 117, № 1. – P. 29–42.

109. Endothelial-cell-mediated mechanism of coronary microvascular dysfunction leading to heart failure with preserved ejection fraction / Y. Wang, J. Zhang, Z. Wang [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2022. – Vol. 28, № 1. – P. 169–178.

110. Endothelium in coronary macrovascular and microvascular diseases / S. Godo, J. Takahashi, S. Yasuda, H. Shimokawa // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2021. – Vol. 78, № 6S. – P. S19–S29.

111. Epidemiological trends, etiology, and burden study of heart failure in china, 1990–2019 / T. Ying, H. Wang, Q. Nie [et al.] // *Journal of Interventional Cardiology*. – 2024. – Vol. 2024, № 1. – P. 5139756.

112. Epidemiology of heart failure / A. Groenewegen, F. H. Rutten, A. Mosterd, A. W. Hoes // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – Vol. 22, № 8. – P. 1342–1356.

113. Examining the long-term prognostic significance of serum sst2: influence of myocardial infarction history and subgroup level standardization / X.-Q. Guan, L. Guan, G. Cheng [et al.] // *Journal of Inflammation Research*. – 2024. – Vol. 17. – P. 7733–7744.

114. Expression and regulation of ST2, an Interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction / E. O. Weinberg, M. Shimpo, G. W. De Keulenaer [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106, № 23. – P. 2961–2966.

115. Fitridge, R. Mechanisms of vascular disease: a reference book for vascular specialists. Mechanisms of vascular disease / R. Fitridge, M. Thompson. – Text : electronic // University of Adelaide Press, 2011. – URL: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781922064004/type/book> (date accessed: 11.05.2025).

116. Flow-mediated dilation and heart failure: a review with implications to physical rehabilitation / G. P. T. Areas, A. Mazzuco, F. R. Caruso [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2019. – Vol. 24, № 1. – P. 69–80.

117. Forecasting the impact of heart failure in the United States: A policy statement from the American Heart Association / P. A. Heidenreich, N. M. Albert, L. A. Allen [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2013. – Vol. 6, № 3. – P. 606–619.

118. Förstermann, U. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis / U. Förstermann, N. Xia, H. Li // *Circulation Research*. – 2017. – Vol. 120, № 4. – P. 713–735.

119. Frangogiannis, N. G. Cardiac fibrosis / N. G. Frangogiannis // *Cardiovascular Research*. – 2021. – Vol. 117, № 6. – P. 1450–1488.

120. Fraser, C. G. Inherent biological variation and reference values / C. G. Fraser. – Text : electronic // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. – 2004. – Vol. 42, № 7. – URL: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/CCLM.2004.128/html> (date accessed: 11.05.2025).

121. Gabriel-Costa, D. The pathophysiology of myocardial infarction-induced heart failure / D. Gabriel-Costa // *Pathophysiology*. – 2018. – Vol. 25, № 4. – P. 277–284.

122. Gibb, A. A. Myofibroblasts and fibrosis: mitochondrial and metabolic control of cellular differentiation / A. A. Gibb, M. P. Lazaropoulos, J. W. Elrod // *Circulation Research*. – 2020. – Vol. 127, № 3. – P. 427–447.

123. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950–2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / H. Wang, K. M. Abbas, M. Abbasifard [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 396, № 10258. – P. 1160–1203.

124. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology / G. Savarese, P. M. Becher, L. H. Lund [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2023. – Vol. 118, № 17. – P. 3272–3287.

125. Godo, S. Divergent roles of endothelial nitric oxide synthases system in maintaining cardiovascular homeostasis / S. Godo, H. Shimokawa // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2017. – Vol. 109. – P. 4–10.

126. Godo, S. Endothelial functions / S. Godo, H. Shimokawa. – Text : electronic // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2017. – Vol. 37, № 9. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.117.309813> (date accessed: 17.05.2025).

127. Gomberg-Maitland, M. Inflammation in heart failure with preserved ejection fraction / M. Gomberg-Maitland, S. J. Shah, M. Guazzi // *JACC: Heart Failure*. – 2016. – Vol. 4, № 4. – P. 325–328.

128. Granger, D. N. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept / D. N. Granger, P. R. Kvietys // *Redox Biology*. – 2015. – Vol. 6. – P. 524–551.

129. Griesenauer, B. The ST2/IL-33 Axis in Immune Cells during Inflammatory Diseases / B. Griesenauer, S. Paczesny. – Text : electronic // *Frontiers in Immunology*. – 2017. – Vol. 8. – URL: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.00475/full> (date accessed: 17.05.2025).

130. Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitive troponin t measurements in patients with chronic heart failure / H. K. Gaggin, J. Szymonifka, A. Bhardwaj [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2014. – Vol. 2, № 1. – P. 65–72.

131. Heart disease and stroke statistics – 2019 update: a report from the American Heart Association / E. J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso [et al.]. – Text : electronic // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139, № 10. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000659> (date accessed: 17.05.2025).

132. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors / D. Jenča, V. Melenovský, J. Stehlik [et al.] // *ESC Heart Failure*. – 2021. – Vol. 8, № 1. – P. 222–237.

133. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations / C. Mueller, K. McDonald, R.

A. De Boer [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Vol. 21, № 6. – P. 715–731.

134. Heart failure complicating acute myocardial infarction; burden and timing of occurrence: a nation-wide analysis including 86 771 patients from the Cardiovascular Disease in Norway (CVDNOR) Project / G. Sulo, J. Iglund, S. E. Vollset [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. e002667.

135. Heart failure with preserved ejection fraction: a comprehensive review and update of diagnosis, pathophysiology, treatment, and perioperative implications / P. S. Pagel, J. N. Tawil, B. T. Boettcher [et al.] // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2021. – Vol. 35, № 6. – P. 1839–1859.

136. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction / K. S. Shah, H. Xu, R. A. Matsouaka [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 70, № 20. – P. 2476–2486.

137. HF STATS 2024: Heart failure epidemiology and outcomes statistics an updated 2024 report from the Heart Failure Society of America / B. Bozkurt, T. Ahmad, K. Alexander [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2025. – Vol. 31, № 1. – P. 66–116.

138. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure / B. Ky, B. French, K. McCloskey [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2011. – Vol. 4, № 2. – P. 180–187.

139. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker / E. O. Weinberg, M. Shimpo, S. Hurwitz [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, № 5. – P. 721–726.

140. Immune regulation of cardiac fibrosis post myocardial infarction / Y. Zaidi, E. G. Aguilar, M. Troncoso [et al.] // *Cellular Signalling*. – 2021. – Vol. 77. – P. 109837.

141. Importance of basal soluble ST2 and global longitudinal strain 2d-speckle tracking echocardiography to detect left ventricle remodeling in post-myocardial infarction patients / F. S. Hasibuan, M. Aminuddin, B. Utomo, I. S. Pratama // *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. – 2020. – Vol.441, № 1. – P. 012172.

142. Incidence, temporal trends, and prognostic impact of heart failure complicating acute myocardial infarction / L. Desta, T. Jernberg, I. Löfman [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2015. – Vol. 3, № 3. – P. 234–242.

143. Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction / D. Gruson, T. Lepoutre, S. A. Ahn, M. F. Rousseau // *International Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 172, № 1. – P. e250–e252.

144. Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction / E. Akiyama, S. Sugiyama, Y. Matsuzawa [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 60, № 18. – P. 1778–1786.

145. Inter-Vendor differences in speckle tracking strain – A ten-year follow-up on the Strain Standardization Task Force Inter-Vendor Comparison Study / A. E. Balinisteanu, J. Duchenne, A. Puvrez [et al.] // *European Heart Journal*. – 2024. – Vol. 45, № Supplement_1. – P. ehae666.042.

146. Januzzi, J. L. ST2 and prognosis in acutely decompensated heart failure: the international ST2 consensus panel / J. L. Januzzi, A. Mebazaa, S. Di Somma // *The American Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 115, № 7. – P. 26B–31B.

147. Januzzi, J. L. ST2 testing for chronic heart failure therapy monitoring: the international st2 consensus panel / J. L. Januzzi, D. Pascual-Figal, L. B. Daniels // *The American Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 115, № 7. – P. 70B–75B.

148. Janwetchasil, P. Prognostic value of global longitudinal strain in patients with preserved left ventricular systolic function: A cardiac magnetic resonance real-world study / P. Janwetchasil, A. Yindeengam, R. Krittayaphong // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. – 2024. – Vol. 26, № 2. – P. 101057.

149. Jensen, H. A. Endothelial cell dysfunction as a novel therapeutic target in atherosclerosis / H. A. Jensen, J. L. Mehta // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2016. – Vol. 14, № 9. – P. 1021–1033.

150. Ji, H. Long-term prognostic importance of high levels of sST2 in patient with AMI: a meta-analysis / H. Ji // *American Journal of Translational Research*. – 2024. – Vol. 16, № 1. – P. 1–11.
151. Jiang, H. Mechanism of heart failure after myocardial infarction / H. Jiang, T. Fang, Z. Cheng // *Journal of International Medical Research*. – 2023. – Vol. 51, № 10. – P. 03000605231202573.
152. Jones, N. R. Prognosis following a diagnosis of heart failure and the role of primary care: a review of the literature / N. R. Jones, F. R. Hobbs, C. J. Taylor // *BJGP Open*. – 2017. – Vol. 1, № 3. – P. bjgpopen17X101013.
153. Kemp, C. D. The pathophysiology of heart failure / C. D. Kemp, J. V. Conte // *Cardiovascular Pathology*. – 2012. – Vol. 21, № 5. – P. 365–371.
154. Kidney function and specific mortality in 60–80 years old post-myocardial infarction patients: A 10-year follow-up study / E. K. Hoogeveen, J. M. Geleijnse, E. J. Giltay [et al.] // *PLOS ONE*. – 2017. – Vol. 12, № 2. – P. e0171868.
155. Kotsiou, O. S. IL–33/ST2 axis in organ fibrosis / O. S. Kotsiou, K. I. Gourgoulianis, S. G. Zarogiannis. – Text: electronic // *Frontiers in Immunology*. – 2018.–Vol.9. – URL: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.02432/full> (date accessed: 17.05.2025).
156. Krittayaphong, R. Soluble ST2 in the prediction of heart failure and death in patients with atrial fibrillation / R. Krittayaphong, S. Pumprueg, P. Sairat // *Clinical Cardiology*. – 2022. – Vol. 45, № 4. – P. 447–456.
157. Kuwahara, K. The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications / K. Kuwahara // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2021. – Vol. 227. – P. 107863.
158. Laser doppler flowmetry in manual medicine research / R. Zegarra-Parodi, E. J. Snider, P. Y. Soo Park [et al.] // *Journal of Osteopathic Medicine*. – 2014. – Vol. 114, № 12. – P. 908–909.
159. Left atrial strain by speckle tracking predicts atrial fibrosis in patients undergoing heart transplantation / M. Lisi, G. E. Mandoli, M. Cameli [et al.] //

European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. – 2022. – Vol. 23, № 6. – P. 829–835.

160. Left ventricular diastolic dysfunction and plasma asymmetric dimethylarginine concentration in persons with essential hypertension / R. Poręba, P. Gać, M. Poręba [et al.] // Archives of Medical Science. – 2015. – Vol. 3. – P. 521–529.

161. Left ventricular function and c-reactive protein levels in acute myocardial infarction / A. M. Arruda-Olson, M. Enriquez-Sarano, F. Bursi [et al.] // The American Journal of Cardiology. – 2010. – Vol. 105, № 7. – P. 917–921.

162. Lippi, G. Biomarker validation in the emergency department. General criteria and clinical implications / G. Lippi, C. Mattiuzzi, G. Cervellin. – Text: electronic // Emergency Care Journal. – 2014. – Vol. 10, № 1. – URL: <http://www.pagepressjournals.org/index.php/ecj/article/view/ecj.2014.1860> (date accessed: 25.05.2025).

163. Lippi, G. Risk assessment of post-infarction heart failure. Systematic review on the role of emerging biomarkers / G. Lippi, G. Cervellin // Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. – 2014. – Vol. 51, № 1. – P. 13–29.

164. Liu, M. Cardiac fibrosis: Myofibroblast-mediated pathological regulation and drug delivery strategies / M. Liu, B. López De Juan Abad, K. Cheng // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2021. – Vol. 173. – P. 504–519.

165. Lu, J. Establishment of reference intervals for soluble ST2 from a United States population / J. Lu, J. V. Snider, D. G. Grenache // Clinica Chimica Acta. – 2010. – Vol. 411, № 21–22. – P. 1825–1826.

166. Marie-Louise, E. Deteriorated function of cutaneous microcirculation in chronic congestive heart failure / E. Marie-Louise, U. Erik, A. Sven E // Journal of Geriatric Cardiology. – 2011. – Vol. 8, № 2. – P. 82–87.

167. McDonagh, T. A. The pathophysiology of heart failure / T. A. McDonagh, H. J. Dargie. – Text: electronic // Oxford Textbook of Heart Failure / eds. A. L. Clark [et al.]. – Oxford University Press, 2022. – P. 181–192. – URL: <https://academic.oup.com/book/42077/chapter/355946809> (date accessed: 11.05.2025).

168. Measurement of novel biomarkers to predict chronic heart failure outcomes and left ventricular remodeling / S. R. Motiwala, J. Szymonifka, A. Belcher [et al.] // *Journal of Cardiovascular Translational Research*. – 2014. – Vol. 7, № 2. – P. 250–261.

169. Measurement of the interleukin family member st2 in patients with acute dyspnea / J. L. Januzzi, W. F. Peacock, A. S. Maisel [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 50, № 7. – P. 607–613.

170. Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans / J.-L. Cracowski, C. T. Minson, M. Salvat-Melis[et al.] // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 2006. – Vol. 27, № 9. – P. 503–508.

171. Modulation of IL-33/ ST 2 system in postinfarction heart failure: correlation with cardiac remodelling markers / J. Sánchez-Más, A. Lax, M. D. C. Asensio-López [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2014. – Vol. 44, № 7. – P. 643–651.

172. Molecular mechanisms and therapeutic implications of endothelial dysfunction in patients with heart failure / V. Tsigkou, E. Oikonomou, A. Anastasiou [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, № 5. – P. 4321.

173. Morrow, D. A. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers / D. A. Morrow, J. A. De Lemos // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, № 8. – P. 949–952.

174. Mortality associated with heart failure after myocardial infarction: a contemporary community perspective / Y. Gerber, S. A. Weston, M. Enriquez-Sarano [et al.]. – Text: electronic // *Circulation: Heart Failure*. – 2016. – Vol. 9, № 1. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002460> (date accessed: 17.05.2025).

175. Multimarker approach with cystatin C, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein and red blood cell distribution width in risk stratification of patients with acute coronary syndromes / C. Vieira, S. Nabais, V. Ramos [et al.] // *Revista Portuguesa de Cardiologia*. – 2014. – Vol. 33, № 3. – P. 127–136.

176. Multimarker risk stratification in patients with acute myocardial infarction / M. L. O'Donoghue, D. A. Morrow, C. P. Cannon [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2016. – Vol. 5, № 5. – P. e002586.

177. Multimarker testing with ST2 in chronic heart failure / A. Bayes-Genis, A. M. Richards, A. S. Maisel [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 115, № 7. – P. 76B–80B.
178. Multiple plasma biomarkers for risk stratification in patients with heart failure and preserved ejection fraction / J. A. Chirinos, A. Orlenko, L. Zhao [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 75, № 11. – P. 1281–1295.
179. Myocardial fibrosis in heart failure: anti-fibrotic therapies and the role of cardiovascular magnetic resonance in drug trials / M. Webber, S. P. Jackson, J. C. Moon, G. Captur // *Cardiology and Therapy*. – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. 363–376.
180. Myocardial interstitial fibrosis in heart failure / A. González, E. B. Schelbert, J. Díez, J. Butler // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 71, № 15. – P. 1696–1706.
181. Myocardial interstitial fibrosis in the era of precision medicine. Biomarker-based phenotyping for a personalized treatment / S. Ravassa, A. González, A. Bayés-Genís [et al.] // *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. – 2020. – Vol. 73, № 3. – P. 248–254.
182. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction / C. Franssen, S. Chen, A. Unger [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2016. – Vol. 4, № 4. – P. 312–324.
183. Myocardial perfusion imaging using positron emission tomography / K. C. El-Tallawi, A. Aljizeeri, F. Nabi, M. H. Al-Mallah // *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. – 2020. – Vol. 16, № 2. – P. 114.
184. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin / M. R. Zile, C. F. Baicu, J. S. Ikonomidis [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131, № 14. – P. 1247–1259.
185. Myocardial tissue characterization in heart failure with preserved ejection fraction: from histopathology and cardiac magnetic resonance findings to therapeutic targets / P. Severino, A. D'Amato, S. Prospero [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 14. – P. 7650.

186. Nikolov, A. Extracellular matrix in heart disease: Focus on circulating collagen type I and III derived peptides as biomarkers of myocardial fibrosis and their potential in the prognosis of heart failure: A Concise Review / A. Nikolov, N. Popovski // *Metabolites*. – 2022. – Vol. 12, № 4. – P. 297.

187. Nitric oxide and endothelial dysfunction / A. R. Cyr, L. V. Huckaby, S. S. Shiva, B. S. Zuckerbraun // *Critical Care Clinics*. – 2020. – Vol. 36, № 2. – P. 307–321.

188. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch [et al.] // *The Lancet*. – 1992. – Vol. 340, № 8828. – P. 1111–1115.

189. Non-invasive diagnostic tools for investigating endothelial dysfunction / L. Ghiadoni, D. Versari, C. Giannarelli [et al.] // *Current Pharmaceutical Design*. – 2008. – Vol. 14, № 35. – P. 3715–3722.

190. Novel biomarker-driven prognostic models to predict morbidity and mortality in chronic heart failure: the EMPEROR-Reduced trial / S. J. Pocock, J. P. Ferreira, J. Gregson [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42, № 43. – P. 4455–4464.

191. Novel biomarkers for evaluation of endothelial dysfunction / A. R. Leite, M. Borges-Canha, R. Cardoso [et al.] // *Angiology*. – 2020. – Vol. 71, № 5. – P. 397–410.

192. Novel biomarkers of heart failure / A. Savic-Radojevic, M. Pljesa-Ercegovac, M. Matic [et al.]. – Text: electronic // *Advances in Clinical Chemistry*. – Elsevier, 2017. – Vol. 79. – P. 93–152. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065242316300816> (date accessed: 18.05.2025).

193. Oxidative stress and cardiovascular disease: new insights / P. Pignatelli, D. Menichelli, D. Pastori, F. Violi // *Kardiologia Polska*. – 2018. – Vol. 76, № 4. – P. 713–722.

194. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases / M. A. Incalza, R. D’Oria, A. Natalicchio [et al.] // *Vascular Pharmacology*. – 2018. – Vol. 100. – P. 1–19.

195. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction in cardiovascular diseases / A. Shaito, K. Aramouni, R. Assaf [et al.] // *Frontiers in Bioscience-Landmark*. – 2022. – Vol. 27, № 3. – P. 105.

196. P1.26: Microvascular reactivity parameters fail to predict cardiovascular events in patients with chronic kidney disease / J. Nemcsik, O. Cseprekal, J. Egresits [et al.] // *Artery Research*. – 2013. – Vol. 7. – № 3–4. – P. 117.

197. Paraskevas, K. I. Novel biomarkers/predictors of cardiovascular disease and cardiovascular events / K. I. Paraskevas, M. K. Ježovnik, P. Poredoš // *Current Vascular Pharmacology*. – 2021. – Vol. 19, № 4. – P. 444–447.

198. Pascual-Figal, D. A. The biology of ST2: The international ST2 consensus panel / D. A. Pascual-Figal, J. L. Januzzi // *The American Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 115, № 7. – P. 3B–7B.

199. Pathophysiology of chronic heart failure / R. B. Singh, S. N. Tsonev, H. S. Buttar [et al.]. – Text : electronic // *Pathophysiology, Risk Factors, and Management of Chronic Heart Failure*. – Elsevier, 2024. – P. 115–120. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128229729000110> (date accessed: 11.05.2025).

200. Paulus, W. J. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction / W. J. Paulus, C. Tschöpe // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 62, № 4. – P. 263–271.

201. Paulus, W. J. From systemic inflammation to myocardial fibrosis: The heart failure with preserved ejection fraction paradigm revisited / W. J. Paulus, M. R. Zile // *Circulation Research*. – 2021. – Vol. 128, № 10. – P. 1451–1467.

202. Performance of current risk stratification models for predicting mortality in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis / T. J. Siddiqi, A. Ahmed, S. J. Greene [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2022. – Vol. 29, № 15. – P. 2027–2048.

203. Performance of prognostic risk scores in chronic heart failure patients enrolled in the European Society of Cardiology heart failure long-term registry / M.

Canepa, C. Fonseca, O. Chioncel [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2018. – Vol. 6, № 6. – P. 452–462.

204. Perioperative assessment of diastolic dysfunction / R. Matyal, N. J. Skubas, S. K. Sherman, F. Mahmood // *Anesthesia & Analgesia*. – 2011. – Vol. 113, № 3. – P. 449–472.

205. Persistent endothelial dysfunction in post-acute covid-19 syndrome: A case-control study / P. Ambrosino, I. Calcaterra, A. Molino [et al.] // *Biomedicines*. – 2021. – Vol. 9, № 8. – P. 957.

206. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction / S. J. Shah, D. H. Katz, S. Selvaraj [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131, № 3. – P. 269–279.

207. Phenotyping of myocardial fibrosis in hypertensive patients with heart failure. Influence on clinical outcome / S. Ravassa, B. López, R. Querejeta [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2017. – Vol. 35, № 4. – P. 853–861.

208. Physical functional performance and prognosis in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis / I. J. Fuentes-Abolafio, B. Stubbs, L. M. Pérez-Belmonte [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 512.

209. Poredos, P. Endothelial dysfunction and its clinical implications / P. Poredos, A. V. Poredos, I. Gregoric // *Angiology*. – 2021. – Vol. 72, № 7. – P. 604–615.

210. Prabhu, S. D. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis / S. D. Prabhu, N. G. Frangogiannis // *Circulation Research*. – 2016. – Vol. 119, № 1. – P. 91–112.

211. Preclinical atherosclerosis and cardiovascular events: Do we have a consensus about the role of preclinical atherosclerosis in the prediction of cardiovascular events? / P. Poredoš, R. Cífková, J. A. M. Maier [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2022. – Vol. 348. – P. 25–35.

212. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE) / K. A. A. Fox, O. H. Dabbous, R. J. Goldberg [et al.] // *BMJ*. – 2006. – Vol. 333, № 7578. – P. 1091.

213. Predictors of late development of heart failure in stable survivors of myocardial infarction / E. F. Lewis, L. A. Moye, J. L. Rouleau [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – Vol. 42, № 8. – P. 1446–1453.

214. Prevalence of coronary artery disease and coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction / C. J. Rush, C. Berry, K. G. Oldroyd [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2021. – Vol. 6, № 10. – P. 1130.

215. Prevalence of microvascular and endothelial dysfunction in the nonculprit territory in patients with acute myocardial infarction: The FISIOIAM Study / F. Díez-Delhoyo, E. Gutiérrez-Ibañes, R. Sanz-Ruiz [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Interventions*. – 2019. – Vol. 12, № 2. – P. e007257.

216. Prevalence, neurohormonal correlates, and prognosis of heart failure stages in the community / V. Xanthakis, D. M. Enserro, M. G. Larson [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2016. – Vol. 4, № 10. – P. 808–815.

217. Prognostic modelling studies of coronary heart disease – a systematic review of conventional and genetic risk factor studies / N. Nasr, B. Soltész, J. Sándor [et al.] // *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. – 2022. – Vol. 9, № 9. – P. 295.

218. Prognostic models derived in PARADIGM-HF and validated in ATMOSPHERE and the Swedish Heart Failure Registry to Predict Mortality and Morbidity in Chronic Heart Failure / J. Simpson, P. S. Jhund, L. H. Lund [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2020. – Vol. 5, № 4. – P. 432.

219. Prognostic models for mortality and morbidity in heart failure with preserved ejection fraction / K. McDowell, T. Kondo, A. Talebi [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2024. – Vol. 9, № 5. – P. 457.

220. Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction / D. Neglia, C. Michelassi, M. G. Trivieri [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105, № 2. – P. 186–193.

221. Prognostic value of asymmetric dimethylarginine in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis / W. Pan, B. Lian, H. Lu [et al.] // *BioMed Research International*. – 2020. – Vol. 2020, № 1. – P. 6960107.

222. Prognostic value of follow-up measures of left ventricular global longitudinal strain in patients with st-segment elevation myocardial infarction / L. Caunite, R. Myagmardorj, X. Galloo [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2024. – Vol. 37, № 7. – P. 666–673.

223. Prognostic value of global longitudinal strain in patients with heart failure with improved ejection fraction / S. Janwanishstaporn, J. Y. Cho, S. Feng [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2022. – Vol. 10, № 1. – P. 27–37.

224. Prognostic value of soluble ST2 after myocardial infarction: A community perspective / W. S. Jenkins, V. L. Roger, A. S. Jaffe [et al.] // *The American Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 130, № 9. – P. 1112.e9–1112.e15.

225. Prognostic value of soluble ST2 biomarker in heart failure patients with reduced ejection fraction – A multicenter study / C. G. Bahuleyan, G. K. Alummoottil, J. Abdullakutty [et al.] // *Indian Heart Journal*. – 2018. – Vol. 70. – P. S79–S84.

226. Prognostic value of soluble ST2 during hospitalization for st-segment elevation myocardial infarction / O. Barbarash, O. Gruzdeva, E. Uchasova [et al.] // *Annals of Laboratory Medicine*. – 2016. – Vol. 36, № 4. – P. 313–319.

227. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenicity-2 in chronic heart failure / A. Aimò, G. Vergaro, C. Passino [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2017. – Vol. 5, № 4. – P. 280–286.

228. Prognostic value of sST2 in heart failure / E. Sciatti, A. Merlo, C. Scangiuzzi [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12, № 12. – P. 3970.

229. Prognostic value of temporal patterns of global longitudinal strain in patients with chronic heart failure / S. Abou Kamar, Y. S. Aga, M. De Bakker [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2023. – Vol. 9. – P. 1087596.

230. Prognostic value of β 1 adrenergic receptor autoantibody and soluble suppression of tumorigenicity-2 in patients with acutely decompensated heart failure / Y. Sun, L. Feng, B. Hu [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 821553.

231. Proteomic profiling for detection of early-stage heart failure in the community / N. Cauwenberghs, F. Sabovčik, A. Magnus [et al.] // ESC Heart Failure. – 2021. – Vol. 8, № 4. – P. 2928–2939.

232. Pusceddu, I. ST2 and the ST2/IL-33 signalling pathway—biochemistry and pathophysiology in animal models and humans / I. Pusceddu, B. Dieplinger, T. Mueller // Clinica Chimica Acta. – 2019. – Vol. 495. – P. 493–500.

233. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 1-39.e14.

234. Relationship between left ventricular geometry and soluble ST 2 in a cohort of hypertensive patients / D. B. Ojji, L. H. Opie, S. Lecour [et al.] // The Journal of Clinical Hypertension. – 2013. – Vol. 15, № 12. – P. 899–904.

235. Relationship between peripheral and coronary function using laser Doppler imaging and transthoracic echocardiography / F. Khan, D. Patterson, J. J. F. Belch [et al.] // Clinical Science. – 2008. – Vol. 115, № 9. – P. 295–300.

236. Relationship between soluble ST2 and left ventricular geometry in maintenance hemodialysis patients / Z. Zhang, Y. Xie, B. Shen [et al.] // Blood Purification. – 2021. – Vol. 50, № 1. – P. 84–92.

237. Resolving the disproportionate left ventricular enlargement in mitral valve prolapse due to barlow disease / K. C. El-Tallawi, D. Kitkungvan, J. Xu [et al.] // JACC: Cardiovascular Imaging. – 2021. – Vol. 14, № 3. – P. 573–584.

238. Risk factors and trends in incidence of heart failure following acute myocardial infarction / J. Wellings, J. B. Kostis, D. Sargsyan [et al.] // The American Journal of Cardiology. – 2018. – Vol. 122, № 1. – P. 1–5.

239. Risk stratification scores for patients with acute heart failure in the Emergency Department: A systematic review / Ò. Miró, X. Rossello, E. Platz [et al.] // European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care. – 2020. – Vol. 9, № 5. – P. 375–398.

240. Roger, V. L. Epidemiology of heart failure: a contemporary perspective / V. L. Roger // *Circulation Research*. – 2021. – Vol. 128, № 10. – P. 1421–1434.
241. Role of confirmed and potential predictors of an unfavorable outcome in heart failure in everyday clinical practice / A. Chuda, M. Banach, M. Maciejewski, A. Bielecka-Dabrowa // *Irish Journal of Medical Science (1971 -)*. – 2022. – Vol. 191, № 1. – P. 213–227.
242. Role of endothelial dysfunction in heart failure / C. Zuchi, I. Tritto, E. Carluccio [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2020. – Vol. 25, № 1. – P. 21–30.
243. Role of the IL-33/ST2 axis in cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis / Y. Sun, H. Pavey, I. Wilkinson, M. Fisk // *PLOS ONE*. – 2021. – Vol. 16, № 11. – P. e0259026.
244. Roles of ST 2, IL - 33 and BNP in predicting major adverse cardiovascular events in acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention / Y. Wang, J. Wang, X. Wang [et al.] // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2017. – Vol. 21, № 11. – P. 2677–2684.
245. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial / A. Mebazaa, B. Davison, O. Chioncel [et al.] // *The Lancet*. – 2022. – Vol. 400, № 10367. – P. 1938–1952.
246. Schwinger, R. H. G. Pathophysiology of heart failure / R. H. G. Schwinger // *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 263–276.
247. Serum Cat S, TSP-1, IL-11, BNP and sST2 diagnostic and prognostic value in chronic heart failure / Y. Xiang, Z. Zhang, C. Xie [et al.] // *Alternative Therapies in Health and Medicine*. – 2022. – Vol. 28, № 4. – P. 55–59.
248. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acute dyspnea / R. V. Shah, A. A. Chen-Tournoux, M. H. Picard [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2009. – Vol. 2, № 4. – P. 311–319.
249. Serum soluble ST2 / R. A. P. Weir, A. M. Miller, G. E. J. Murphy [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55, № 3. – P. 243–250.

250. Serum soluble ST2 is a valuable prognostic biomarker in patients with acute heart failure / Z. Wang, X. Pan, H. Xu [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 812654.

251. Sharim, J. Soluble ST2 and soluble markers of fibrosis: emerging roles for prognosis and guiding therapy / J. Sharim, L. B. Daniels // *Current Cardiology Reports*. – 2020. – Vol. 22, № 6. – P. 41.

252. Shenasa, M. Fibrosis and Ventricular Arrhythmogenesis / M. Shenasa // *Cardiac Electrophysiology Clinics*. – 2019. – Vol. 11, № 3. – P. 551–562.

253. Snipelisky, D. The many faces of heart failure / D. Snipelisky, S.-P. Chaudhry, G. C. Stewart // *Cardiac Electrophysiology Clinics*. – 2019. – Vol. 11, № 1. – P. 11–20.

254. Soluble ST2 for prediction of clinical outcomes in patients with st-segment elevation myocardial infarction receiving primary PCI / X. Liu, Y. Hu, W. Huang [et al.] // *International Heart Journal*. – 2019. – Vol. 60, № 1. – P. 19–26.

255. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure: association with functional capacity and long-term outcomes / G. M. Felker, M. Fiuzat, V. Thompson [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2013. – Vol. 6, № 6. – P. 1172–1179.

256. Soluble ST2 in heart failure: A clinical role beyond b-type natriuretic peptide / M. Riccardi, P. L. Myhre, T. A. Zelniker [et al.] // *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. – 2023. – Vol. 10, № 11. – P. 468.

257. Soluble ST2 is a biomarker associated with left ventricular hypertrophy and concentric hypertrophy in patients with essential hypertension / X. Wang, S.-J. Han, X.-L. Wang [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2024. – Vol. 37, № 12. – P. 987–994.

258. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology / K. Broch, T. Ueland, S. H. Nymo [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2012. – Vol. 14, № 3. – P. 268–277.

259. Soluble ST2 levels are related to replacement myocardial fibrosis in severe aortic stenosis / V. Arrieta, E. Jover, A. Navarro [et al.] // *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. – 2023. – Vol. 76, № 9. – P. 679–689.

260. Soluble ST2 receptor: Biomarker of left ventricular impairment and functional status in patients with inflammatory cardiomyopathy / D. M. Obradovic, P. Büttner, K.-P. Rommel [et al.] // *Cells*. – 2022. – Vol. 11, № 3. – P. 414.

261. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure / D. A. Pascual-Figal, S. Manzano-Fernández, M. Boronat [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2011. – Vol. 13, № 7. – P. 718–725.

262. Soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) for predicting disease severity or mortality outcomes in cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis / C. Ip, K. S. Luk, V. L. C. Yuen [et al.] // *IJC Heart & Vasculature*. – 2021. – Vol. 37. – P. 100887.

263. sST2 as a value-added biomarker in heart failure / M. Lotierzo, A. M. Dupuy, E. Kalmanovich [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2020. – Vol. 501. – P. 120–130.

264. sST2 predicts outcome in chronic heart failure beyond nt-probnp and high-sensitivity troponin t / M. Emdin, A. Aimo, G. Vergaro [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 72, № 19. – P. 2309–2320.

265. ST2 as a predictor of late ventricular remodeling after myocardial infarction / L. Bière, G. Garcia, S. Guillou [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 259. – P. 40–42.

266. ST2/IL-33 signaling in cardiac fibrosis / E. Vianello, E. Dozio, L. Tacchini [et al.] // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. – 2019. – Vol. 116. – P. 105619.

267. Subclinical heart remodeling and dysfunction in relation to peripheral endothelial dysfunction: A general population study / N. Cauwenberghs, S. Godderis, F. Sabovčik [et al.]. – Text: electronic // *Microcirculation*. – 2021. – Vol. 28, № 8. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/micc.12731> (date accessed: 17.05.2025).

268. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis / N. R. Jones, A. K. Roalfe, I. Adoki [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Vol. 21, № 11. – P. 1306–1325.

269. Talman, V. Cardiac fibrosis in myocardial infarction—from repair and remodeling to regeneration / V. Talman, H. Ruskoaho // *Cell and Tissue Research*. – 2016. – Vol. 365, № 3. – P. 563–581.

270. Tanai, E. Pathophysiology of heart failure / E. Tanai, S. Frantz. – Text: electronic // *Comprehensive Physiology* / ed. Y. S. Prakash. – Wiley, 2015. – P. 187–214. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.c140055> (date accessed: 18.05.2025).

271. Targeting inflammation after myocardial infarction / D. Mahtta, D. Sudhakar, S. Koneru [et al.] // *Current Cardiology Reports*. – 2020. – Vol. 22, № 10. – P. 110.

272. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction / C. W. Tsao, A. Lyass, D. Enserro [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2018. – Vol. 6, № 8. – P. 678–685.

273. The effect of left ventricular remodelling on soluble ST2 in a cohort of hypertensive subjects / D. B. Ojji, L. H. Opie, S. Lecour [et al.] // *Journal of Human Hypertension*. – 2014. – Vol. 28, № 7. – P. 432–437.

274. The endothelial nitric oxide synthase cofactor tetrahydrobiopterin shields the remote myocardium from apoptosis after experimental myocardial infarction in vivo / F. M. Heidrich, M. C. Jercke, A. Ritzkat [et al.] // *Kardiologia Polska*. – 2017. – Vol. 75, № 12. – P. 1339–1350.

275. The present clinical treatment and future emerging interdisciplinary for heart failure: where we are and what we can do / Y. Yang, J. Gao, Z. Qin [et al.] // *Intensive Care Research*. – 2023. – Vol. 3, № 1. – P. 3–11.

276. The Role of Galectin-3 and ST2 in cardiology: A short review / A. Merino-Merino, J. Gonzalez-Bernal, D. Fernandez-Zoppino [et al.] // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11, № 8. – P. 1167.

277. The sST2 level is an independent influencing factor associated with atrial fibrillation in heart failure patients: a case-control study / X. Yan, Y. Guo, L. Li [et al.] // *Journal of Thoracic Disease*. – 2022. – Vol. 14, № 5. – P. 1578–1587.

278. Todiras, M. Evaluation of endothelial dysfunction in vivo / M. Todiras, N. Alenina, M. Bader. – Text: electronic // Hypertension: Methods in Molecular Biology / eds. R. M. Touyz, E. L. Schiffrin. – New York, NY: Springer New York, 2017. – Vol. 1527. – P. 355–367. – URL: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-6625-7_28 (date accessed: 18.05.2025).

279. Tomiyama, H. Measurement of flow-mediated vasodilatation: A lesson from the FMDJ Study / H. Tomiyama, T. Saisu, A. Yamashina // International Heart Journal. – 2017. – Vol. 58, № 2. – P. 158–162.

280. Tousoulis, D. Novel biomarkers in heart failure. What they add in daily clinical practice? / D. Tousoulis // Hellenic Journal of Cardiology. – 2018. – Vol. 59, № 4. – P. 193–195.

281. Transition from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in pulmonary hypertension / M. Gomberg-Maitland, V. F. Tapson, R. L. Benza [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2005. – Vol. 172, № 12. – P. 1586–1589.

282. Tremblay, J. C. Flow-mediated dilation stimulated by sustained increases in shear stress: A useful tool for assessing endothelial function in humans? / J. C. Tremblay, K. E. Pyke // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 2017. – № 3. – P. ajpheart.00534.

283. Trends from 1996 to 2007 in incidence and mortality outcomes of heart failure after acute myocardial infarction: A population-based study of 20 812 patients with first acute myocardial infarction in western Australia / J. Hung, T. K. Teng, J. Finn [et al.]. – Text: electronic // Journal of the American Heart Association. – 2013. – Vol. 2, № 5. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.113.000172> (date accessed: 17.05.2025).

284. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: Population based cohort study / C. J. Taylor, J. M. Ordóñez-Mena, A. K. Roalfe [et al.] // BMJ. – 2019. – P. 1223.

285. Understanding the association between endothelial dysfunction and left ventricle diastolic dysfunction in development of coronary artery disease and heart

failure / L. Sušić, L. Maričić, J. Vincelj [et al.] // *Acta Biomedica Atenei Parmensis*. – 2021. – Vol. 92, № 3. – P. e2021204.

286. Unexpectedly low natriuretic peptide levels in patients with heart failure / K. N. Bachmann, D. K. Gupta, M. Xu [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2021. – Vol. 9, № 3. – P. 192–200.

287. Van Kimmenade, R. R. J. Emerging biomarkers in heart failure / R. R. J. Van Kimmenade, J. L. Januzzi // *Clinical Chemistry*. – 2012. – Vol. 58, № 1. – P. 127–138.

288. Vasodilator effect of endothelin in cutaneous microcirculation of heart failure patients / S. E. Andersson, M. Edvinsson, K. Alving, L. Edvinsson // *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. – 2005. – Vol. 97, № 2. – P. 80–85.

289. Verheule, S. Electrophysiological consequences of cardiac fibrosis / S. Verheule, U. Schotten // *Cells*. – 2021. – Vol. 10, № 11. – P. 3220.

290. Vitamin C and cardiovascular disease: An update / M. B. Morelli, J. Gambardella, V. Castellanos [et al.] // *Antioxidants*. – 2020. – Vol. 9, № 12. – P. 1227.

291. Vitamin C restores the contractile response to dobutamine and improves myocardial efficiency in patients with heart failure after anterior myocardial infarction / T. Shinke, J. Shite, H. Takaoka [et al.] // *American Heart Journal*. – 2007. – Vol. 154, № 4. – P. 645.e1–645.e8.

292. Vitamin C: historical perspectives and heart failure / A. Malik, A. K. Bagchi, K. Vinayak [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2021. – Vol. 26, № 3. – P. 699–709.

293. Where Are we with treatment and prevention of heart failure in patients post-myocardial infarction? / J. Carberry, G. Marquis-Gravel, E. O'Meara, K. F. Docherty // *JACC: Heart Failure*. – 2024. – Vol. 12, № 7. – P. 1157–1165.

294. Zach, V. Suppression of Tumourigenicity 2 in heart failure with preserved ejection fraction / V. Zach, F. L. Bähr, F. Edelmann // *Cardiac Failure Review*. – 2020. – Vol.6. – P. e02.

295. Zhang, J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases / J. Zhang // *Reviews in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 23, № 2. – P. 73.

296. Zhou, H. L. Role of blood flow in endothelial functionality: a review / H. L. Zhou, X. Z. Jiang, Y. Ventikos // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. – 2023. – Vol. 11. – P. 1259280.

297. Zhu, J. Correlation between Serum LP-PLA2 and sST2 levels and the condition of patients with acute heart failure and their prognostic value / J. Zhu, Z. Ruan, L. Zhu // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. – 2021. – Vol. 2021. – P. 1–7.