

*На правах рукописи*

**ПОЛУНИНА Екатерина Андреевна**

**КЛИНИКО - ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ  
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ  
И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИХ ТЕЧЕНИЯ**

14.01.04 – Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ  
на соискание учёной степени  
доктора медицинских наук**

**АСТРАХАНЬ – 2019**

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

**Научные консультанты:**

**ВОРОНИНА Людмила Петровна**, доктор медицинских наук, профессор

**ШВАРЦ Юрий Григорьевич**, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**ШУТОВ Александр Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Минобрнауки России, Институт медицины, экологии и физической культуры, кафедра терапии и профессиональных болезней медицинского факультета имени Т.З. Биктимирова, заведующий кафедрой

**ОСИПОВА Ольга Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, кафедра госпитальной терапии, профессор кафедры

**КОСТЕНКО Виктор Авенирович**, доктор медицинских наук, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», отдел неотложной кардиологии и ревматологии, руководитель отдела

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита состоится «\_\_\_» октября 2019 г. в \_\_\_ часов на заседании совета Д 208.005.02 по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук при ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России (414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте <http://astgmu.ru> Астраханского ГМУ Минздрава России

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

Учёный секретарь диссертационного совета

к.м.н.

Севостьянова Ирина Викторовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** В долгом пути пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) «финалом» является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), которая в настоящее время является ведущей проблемой современной медицины в связи с ежегодным увеличением числа пациентов с ХСН во всем мире [Dokainish H., 2016; Мареев В.Ю., 2017; Gianluigi S., 2017].

За последние годы произошли изменения в структуре заболеваний, приводящих к ХСН, классические причины (пороки сердца, миокардиты) встречаются реже. По данным ряда крупных эпидемиологических исследований до 75% случаев сердечной недостаточности связано именно с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ее осложнениями, на втором месте как ведущая причина ХСН выступает артериальная гипертензия (АГ). Также за последние десятилетия изменился «профиль нарушения внутрисердечной динамики» у пациентов с ХСН. Отмечается увеличение количества пациентов с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) левого желудочка, которое составляет от 24 до 50% [Гаврюшина С.В., 2018]. С 2016 года в Клинических рекомендациях при классификации ХСН в зависимости от фракции выброса стали выделять группу пациентов с промежуточной фракцией выброса (СНпФВ) левого желудочка [Мареев В.Ю., 2017]. Долгое время данную группу пациентов относили к «серой зоне», в современной литературе исследования и знания о данной группе пациентов находятся на стадии накопления. Претерпевают изменения и «модели» научных и клинических взглядов на патогенез развития и прогрессирования ХСН. При этом большинство исследователей и клиницистов считают, что основа патогенеза ХСН – это сочетание ряда механизмов, что подчеркивает необходимость комплексного подхода к изучению основ патогенеза ХСН. Таким образом, несмотря на многолетний период накопления знаний о ХСН, до сих пор остается

множество нерешенных, спорных вопросов, и поиск путей их решения, безусловно, является актуальным для современной медицины.

**Цель исследования.** Улучшение клинической оценки и прогноза хронической сердечной недостаточности с сохраненной, промежуточной и низкой фракцией выброса в зависимости от патогенетических фенотипов.

### **Задачи исследования**

1. Провести клинико-anamnestическую и функциональную оценку пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка.

2. Изучить состояние сосудистого эндотелия у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка на основе исследования вазорегулирующей функции, уровня эндотелина-1, натрийуретического пептида типа С и полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота.

3. Исследовать маркеры баланса коллагена и фиброобразования (галектин-3, матриксная металлопротеиназа-1, тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, трансформирующий ростовой фактор бета 1, С-терминальный телопептид коллагена I типа, С-терминальный пропептид проколлагена I типа, объемная фракция интерстициального коллагена) у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса (ФВ) левого желудочка.

4. Выявить клинико-диагностическое и прогностическое значение исследования сывороточных медиаторов воспаления (С-реактивный белок, неоптерин, фракталкин/СХЗСL1) у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка.

5. Оценить патогенетическое и прогностическое значение маркеров оксидативного стресса (малоновый диальдегид, общая супероксиддисмутаза (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD), продукты глубокого окисления белков) у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка.

6. Изучить особенности ремоделирования миокарда у пациентов и выявить наличие взаимосвязей между показателями эхокардиоскопии и функциональным классом у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка.

7. С помощью кластерного анализа выделить фенотипы ХСН на основе изученных показателей.

8. Методом бинарной логистической регрессии создать алгоритмы прогноза прогрессирования ХСН у пациентов выделенных фенотипов.

### **Степень разработанности темы исследования**

В настоящее время представлено большое число исследований зарубежных и отечественных авторов, посвященных изучению ХСН. При этом, одним из главных направлений современных исследований является поиск «идеального высокопрогностического маркера» развития и прогрессирования ХСН, так как большинство уже изученных биомаркеров имеют большие индивидуальные различия, неуточненный диапазон значений для каждой из стадий/функционального класса ХСН, значимую суточную вариабельность, нестабильность в крови после забора, а также сложность методик их определения [Savarese G., 2014; Баранов А.П., 2016; Базаева Е.В., 2017]. Также большое число исследований посвящено изучению особенностей патогенеза, поискам новых методов диагностики и лечения пациентов с СНсФВ. Особое внимание в последнее время уделяется изучению биохимических и инструментальных маркеров фиброза, в особенности отражающих продукцию интерстициального коллагена I и III типа [López B., 2004; Fukui M., 2016]. При этом, ряд вопросов остается дискуссионным. С одной стороны, результаты исследований указывают на высокое прогностическое значение изменения уровня биохимических маркеров фиброза, а именно их ассоциацию с клиническими проявлениями ХСН и рядом показателей эхокардиоскопии (ЭХОКС). Также пред-

ставлены данные о возможности использования уровня данных маркеров как независимого предиктора общей и сердечно-сосудистой смертности при ХСН и др. С другой стороны, в некоторых исследованиях подвергается сомнению прогностическая значимость маркеров фиброза. По уровню ряда маркеров фиброза с установленной прогностической значимостью не предложены предельные значения, которые могут помочь в принятии клинических решений. При этом выявлено, что наибольший вклад в патогенез ХСН кардиофиброз вносит у пациентов с СНсФВ. Так Zile M.R. (2011) с соавторами пришел к выводу, что у пациентов с СНсФВ уровень маркеров фиброза является более весомым для прогнозирования течения и исхода ХСН, чем анализ уровня натрийуретического пептида типа В. Также пристальное внимание ученых обращено к изучению роли в патогенезе развития и прогрессирования ХСН с различной фракцией выброса процессов оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, воспаления и др. [Пушкарева А.Э., 2016; Никифорова Т.А., 2017; Sorop O., 2018]. По данным большинства авторов, в основе патогенеза ХСН лежит взаимодействие нескольких сложных взаимоотноотягующих, до конца неизученных механизмов. При этом считается, что патогенез у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) и СНсФВ имеет свои различия и особенности. В связи с ростом числа пациентов с СНсФВ и отсутствием к настоящему времени разработанных рекомендаций и схем лечения, направленных именно на эту группу пациентов, авторы в современных исследованиях пытаются обозначить клинический портрет пациента с СНсФВ и продолжают поиск патогенетических мишеней для терапевтического воздействия [319].

Выделение в современной классификации пациентов с СНпФВ диктует необходимость оценить у данной группы пациентов диагностическую и прогностическую значимость как ранее уже изученных, так и новых маркеров [Pascual-Figal D.A., 2017; Lam C.S., 2014].

К настоящему времени, на наш взгляд, представлено незначительное количество работ с комплексным анализом уровня патогенетических маркеров и выявлением взаимосвязей их уровня с клиническими и инструментальными данными, в особенности у пациентов с СНсФВ. В то же время установление наиболее информативных прогностических маркеров и использование их в аспекте персонализированной медицины улучшит прогноз у пациентов с ХСН, а также будет способствовать накоплению новых знаний о патогенезе развития и прогрессирования ХСН.

Еще одной проблемой, которую отмечают многие авторы в своих исследованиях, является высокая гетерогенность группы пациентов с ХСН, обусловленная как разнообразием этиологических причин, так и факторов, способствующих прогрессированию ХСН. Перспективным направлением решения данной проблемы является фенотип-ориентированный подход, достаточно широко используемый в последние десятилетия в исследованиях у пациентов с различными заболеваниями. Доказано, что такой подход может помочь выбрать конкретные патогенетические «точки воздействия», которые, в свою очередь, улучшат вероятность положительного ответа на лечение, будут способствовать улучшению тактики введения пациента в аспекте персонализированной медицины с «обозначенным фенотипом» [D'Elia E., 2015; Арутюнов А.Г., 2015].

### **Научная новизна исследования**

В результате исследования получены новые данные об особенностях состояния сосудистого эндотелия на основе комплексного анализа функциональных, биохимических и генетических маркеров состояния вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка. По результатам проведенного анализа выявлены патологические типы микроциркуляции у пациентов с ХСН, проанализирован уровень

натрийуретического пептида типа С (СNP) и выявлено наличие генетических детерминант (полиморфизма 4a/4b и 4b/4b гена эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS)) у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка.

Изучены и установлены закономерности изменения уровня ряда функциональных и биохимических маркеров баланса коллагена и фиброобразования (матриксная металлопротеиназа-1 (ММР-1), тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP-1), трансформирующий ростовой фактор  $\beta 1$  (TGF-beta1), С-терминальный телопептид коллагена I типа (СITP), С-терминальный пропептид проколлагена I типа (PICP), объемная фракция интерстициального коллагена (ОФИК)) у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка с выявлением корреляционных связей с показателями ремоделирования миокарда.

Оценено патогенетическое и прогностическое значение маркеров оксидативного стресса (малоновый диальдегид (MDA), общая супероксиддисмутаза (SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD)), продукты глубокого окисления белков (AOPP)) и воспаления (С-реактивный белок (СРБ), неоптерин, фракталкин/СХ3СL1) у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка.

Выявлены особенности ремоделирования миокарда у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка. По результатам корреляционного анализа выявлены связи между показателями ЭХОКС и выраженностью клинических проявлений у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка.

С помощью кластерного анализа выделены фенотипы ХСН на основе анализа изучаемых показателей. Методом бинарной логистической регрессии созданы алгоритмы прогноза прогрессирования ХСН у пациентов выделенных фенотипов.

## **Практическая значимость работы**

Выделены и рекомендованы для клинической практики патогенетические фенотипы ХСН на основе результатов комплексного анализа клинико-инструментальных показателей, показателей состояния сосудистого эндотелия, маркеров оксидативного стресса, воспаления, баланса коллагена, значения объемной фракции интерстициального коллагена и показателей ЭХОКС. Методика комплексного изучения состояния сосудистого эндотелия на основе изучения функциональных, биохимических, генетических маркеров вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка рекомендована к применению в клинической практике.

С помощью метода бинарной логистической регрессии разработаны алгоритмы прогноза прогрессирования ХСН у пациентов выделенных фенотипов для применения в клинической практике.

Комплексное исследование клинических показателей состояния сосудистого эндотелия, генетических детерминант, оксидативного стресса, воспаления, маркеров баланса коллагена и ЭХОКС, а также оценка их прогностической значимости расширяет представления о механизмах развития и прогрессирования ХСН, создавая дополнительные возможности для разработки профилактических мероприятий, выбора тактики лечения пациентов с ХСН с разной фракцией выброса левого желудочка и выделения групп риска прогрессирования заболевания. Это, в свою очередь, будет способствовать улучшению прогноза, снижению частоты госпитализаций и сроков пребывания в стационаре пациентов с ХСН.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Для группы пациентов с СНсФВ характерно преобладание лиц женского пола, пациентов с артериальной гипертензией (АГ) или сочетанием стенокардии напряжения (СТ)+АГ, наличие в анамнезе преимущественно не-Q ин-

фаркта миокарда (ИМ) ( $\chi^2=31,41$ ;  $df=1$ ;  $p<0,001$ ). В группе с СНнФВ количество мужчин и женщин было сопоставимо. Основным заболеванием были СТ или сочетание СТ+АГ. Около половины в прошлом перенесли инфаркт миокарда (48,5%), причем не-Q ИМ (21,2%) и Q-образующий ИМ (27,3%) встречались одинаково часто. У пациентов с СНнФВ чаще, чем при СНсФВ, выявлялись рентгенологические признаки кардиомегалии (24,2%), блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) (25,8%), ишемические (21,9%) и рубцовые (27,3%) изменения на ЭКГ. В группе пациентов с СНпФВ количество пациентов с изолированной СТ было статистически значимо меньше, чем в группе пациентов с СНнФВ ( $\chi^2=14,04$ ;  $df=1$ ;  $p<0,001$ ).

2.1. По результатам проведения локальных ионофоретических проб было выявлено замедление реакции микрососудов, уменьшение продолжительности и выраженности вазодилатации на ионофорез эндотелий-независимого вазодилататора (ЭНВ) у пациентов с СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ, зависящее от стадии и функционального класса ХСН. У пациентов СНсФВ IIА и IIБ-III стадий, а также в группах пациентов с СНпФВ и СНнФВ наблюдалось замедление развития, уменьшение продолжительности и выраженности эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВ). Прослеживалось статистически значимое уменьшение частоты встречаемости умеренной эндотелиальной дисфункции (ЭД) и увеличение доли пациентов с выраженной ЭД у пациентов с ХСН с более тяжелыми стадиями заболевания и более высоким функциональным классом.

2.2. Выявлено увеличение уровня сывороточных маркеров дисфункции эндотелия: N-концевого предшественника натрийуретического пептида С-типа (NT-proCNP) и эндотелина-1 (ЕТ-1), ассоциированное с фракции выброса левого желудочка, стадией и функциональным классом (ФК) ХСН. Установлено увеличение частоты встречаемости генотипа 4a/4b гена eNOS при СНнФВ, а также увеличение абсолютно-

го, относительного риска и отношения шансов развития СНнФВ в группе пациентов-носителей генотипа 4a/4b гена eNOS. Увеличение тяжести ХСН у пациентов с разной фракцией выброса левого желудочка ассоциировано с носительством 4a/4b гена eNOS. У пациентов с ХСН с сохраненной, промежуточной и низкой фракцией выброса левого желудочка носительство 4a/4b генотипа гена eNOS ассоциировано с большей выраженностью ЭД.

3. Выявлены разнонаправленные изменения баланса коллагена и фиброзообразования у пациентов с ХСН с различной фракцией выброса левого желудочка, стадией и функциональным классом заболевания.

4. Установлено увеличение маркеров системного воспаления (неоптерина, фракталкина/СХ3СL1 и СРБ) у пациентов с ХСН с разной фракцией выброса левого желудочка и степенью тяжести заболевания, более выраженное при СНнФВ.

5. Выявлено повышение уровня MDA, AOPP и снижение активности SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD), свидетельствующее о наличии оксидативного стресса у пациентов с ХСН с сохраненной, промежуточной и с низкой фракцией выброса левого желудочка, зависящее от стадии и ФК ХСН.

6.1. Пациенты с ХСН с разной фракцией выброса левого желудочка имеют особенности ремоделирования сердца и крупных сосудов. Для пациентов с СНсФВ характерна сохранность линейных размеров и объемов левого желудочка с утолщением его стенок без изменения индекса сферичности левого желудочка. При СНпФВ развивалась дилатация левого желудочка с увеличением индекса сферичности без значимого изменения относительной толщины стенки (ОТС) левого желудочка. У пациентов с СНнФВ дилатация левого желудочка сопровождалась значимым уменьшением ОТС с увеличением индекса его сферичности. В группе пациентов с ХСН с сохраненной, промежуточной и низкой фракцией выброса

левого желудочка были выявлены признаки диастолической дисфункции левого желудочка с изменениями трансмитрального диастолического потока и движения фиброзного кольца митрального клапана.

6.2. Выявлены корреляционные связи между ФК ХСН и показателями ЭХОКС. При СНсФВ увеличение ФК ХСН ассоциировано с увеличением размеров толщины межжелудочковой перегородки (МЖП), левого предсердия (ЛП), задней стенки левого желудочка, а также относительной толщины стенок левого желудочка. При СНнФВ увеличение ФК ассоциировано с увеличением размеров ЛП, размеров и объемов левого желудочка, снижением фракции выброса, уменьшением ОТС левого желудочка и увеличением индекса сферичности. В группе пациентов с СНпФВ прослеживались аналогичные ассоциации, но сила корреляций была меньше, чем в группе пациентов СНнФВ. Ассоциации между показателями структурно-геометрической перестройки правых отделов сердца и ФК ХСН прослеживались во всех исследуемых группах. У пациентов с ХСН всех исследуемых групп прослеживались взаимосвязи между показателями кровотока в легочных венах и показателями тканевого доплера с ФК ХСН.

7. Были выделены фенотипы ХСН: фиброзно-ригидный (16,8%), фиброзно-воспалительный (31,6%), воспалительно-деструктивный (41,2%) и дилатационно-дезадаптивный (10,4%).

8. Разработаны алгоритмы прогноза прогрессирования ХСН у пациентов выделенных фенотипов методом бинарной логистической регрессии.

### **Связь с планом научных исследований**

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России при поддержке гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых за проект «Хроническая сердеч-

ная недостаточность с сохранной систолической функцией: эпидемиология, патогенез, диагностика, прогноз» (МК-4540.2014.7).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках комплексно-целевой программы «Хроническая сердечная недостаточность: эпидемиология, патогенез, диагностика, прогноз». Номер государственной регистрации №01201364804 – ЦМТИС г. Москва.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой диссертационного исследования явилось последовательное применение методов научного познания с использованием системного подхода, основанного на методах доказательной медицины. В работе использованы следующие методы исследования: клинические, лабораторные, генетические, инструментальные, аналитические и статистические.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Научные положения, выводы и рекомендации, содержащиеся в диссертации, соответствуют поставленным задачам, получены с использованием современных методических подходов, статистического анализа результатов, большого экспериментального материала, проанализированного и сопоставленного с имеющимися в литературе данными. Сформулированные положения, выводы и рекомендации аргументированы и логически вытекают из полученных данных.

Степень достоверности полученных в диссертационном исследовании данных определяются дизайном одномоментного исследования с применением критериев доказательной медицины и оценкой эффективности, а также достаточным объемом и репрезентативным характером выборки обследуемых пациентов, использованием современных адекватных методов клинического, лабораторного и инструментального обследования.

Результаты исследования были внедрены в практическую работу ГБУЗ АО «Городская клиническая больница №2 имени братьев Губиных» г. Астрахани. Теоретические положения и выводы исследования используются в учебном процессе на кафедрах медицинской реабилитации, госпитальной терапии и профилактической медицины и здорового образа жизни ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России.

Материалы диссертации представлены на Всероссийском научно-образовательном форуме «Кардиология 2012» (Москва, 2012); межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы кардионеврологии» (Астрахань, 2012); международной конференции «Современные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Таиланд, Паттайя, 2015); межрегиональной научно-практической конференции «Кардиология и кардиохирургия: инновационные решения – 2016» (Астрахань, 2016); международной научно-практической конференции «Наука и образование: сохраняя прошлое, создаём будущее» (Пенза, 2016) и на внутренних межкафедральных конференциях.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 49 научных работ, из них 33 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикации основных научных результатов диссертационных исследований.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация представлена на 338 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, характеристики групп наблюдения, методов исследования, 7-и глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Текст диссертации иллюстрирован 103 таблицами, 26 рисунками и 1 клиническим примером. Список литературы содержит 349 источников, из них 206 – отечественных и 143 – зарубежных.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Диссертационное исследование проведено по плану научных исследований ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России на клинической базе кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ГБУЗ АО «Городская клиническая больница №4 имени В.И. Ленина» и ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница».

В одномоментное исследование было включено 405 человек: 345 пациентов с ХСН (основная группа) и 60 соматически здоровых лиц Астраханского региона в качестве контрольной группы. Проведение исследования было рассмотрено и одобрено Этическим комитетом (заседание РНЭК от 17.09.2012 года, протокол №2).

Критериями включения пациентов в исследование были верифицированный диагноз ХСН на фоне: СТ, АГ, СТ+АГ, фибрилляция предсердий (ФП) + перенесенный в прошлом ИМ, перенесенный в прошлом ИМ давностью не менее 12 месяцев; содержание в крови NT-proBNP > 125 пг/мл; способность выполнить тест 6-минутной ходьбы (6МХТ); письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования: врождённые и приобретённые пороки сердца; острое нарушение мозгового кровообращения и транзиторная ишемическая атака в предшествующие 6 месяцев; кардиохирургическое лечение в анамнезе (в том числе стентирование и шунтирование коронарных артерий); острый коронарный синдром (менее 1 года до начала исследования); заболевания почек с нарушением их функции и развитием признаков почечной недостаточности (снижение клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин); злокачественные новообразования и аутоиммунные заболевания в анамнезе; инфекционные заболевания и обострение хронических заболеваний на момент включения в исследование; психические заболевания или недееспособность; индекс массы тела (ИМТ) более 40 кг/м<sup>2</sup> и ме-

нее  $<18,5 \text{ кг/м}^2$ ; беременность, ранний послеродовой период, период лактации; отказ пациента от участия в данном исследовании.

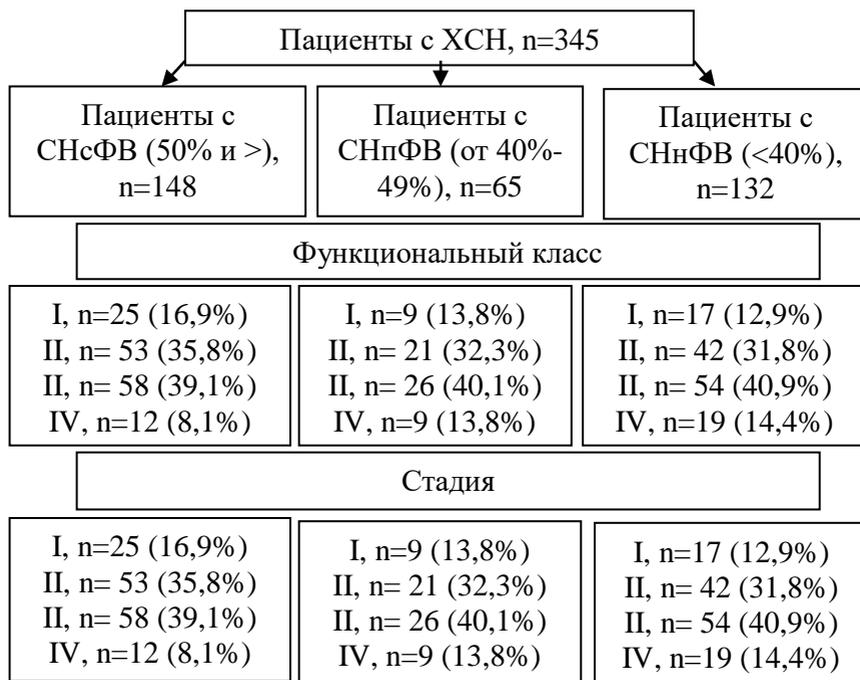


Рис. 1. Дизайн исследования. Примечание: группы пациентов с ХСН были сопоставимы по проценту распределения пациентов по функциональному классу и стадии заболевания.

В группу контроля вошли соматически здоровые лица, у которых по данным ЭКГ, ЭХОКС и рентгенографии органов грудной клетки отсутствовали объективные признаки дисфункции сердца, а содержание в крови NT-proBNP не превышало 125 пг/мл. Лица, вошедшие в группу контроля, были сопоставимы по возрасту и полу с основной группой пациентов. Все обследуемые были только европеоидной расы, проживали в г. Астрахань и не являлись родственниками.

Пациенты с ХСН были разбиты на группы (рис. 1) в зависимости от: фракции выброса левого желудочка (соответственно Клиническим рекомендациям от 2016 года), функционального класса (соответственно Классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) от 1964 г.) и стадии ХСН (соответственно Классификации Стражеско-Василенко от 1935 г.)

Диагноз ХСН выставлялся на основании Клинических рекомендаций, предложенных обществом специалистов по сердечной недостаточности и Российским кардиологическим обществом. Все данные на каждого пациента заносились в разработанную нами детализированную карту. Выявлялись возможные факторы риска: отягощенность семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям, курение, прием алкоголя, сопутствующая патология. Общеклиническое обследование заключалось в опросе пациента (сбор жалоб, анамнез), изучение медицинской документации (выписные эпикризы, амбулаторные карты, протоколы исследований), антропометрические измерения (рост, вес, ИМТ), физикальный осмотр.

Для оценки тяжести клинических проявлений у пациентов с ХСН использовалась шкала оценки клинического состояния (ШОКС) (модификация Мареева В.Ю., 2000) и результаты 6МХТ. Электрокардиографическое исследование проводилось по стандартной методике в 12 отведениях на четырехканальном аппарате Hellige Cardio Smart (Германия). Холтеровское мониторирование ЭКГ выполнялось портативным аппаратом «ДМС Передовые Технологии» (Россия, Москва) по стандартной методике. ЭХОКС выполнялось одним исследователем на ультразвуковом сканере «Vivid 7» (GE Dinged Ultrasound AS, Норвегия) в одномерном (М), двумерном (В) режимах, в режиме доплер-ЭХОКС и режиме тканевого доплера (Tissue Doppler Imaging) (частота датчика 3,5 МГц) в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии по стандартной методике.

Биохимические исследования выполнены на базе лаборатории кафедры общей и биоорганической химии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России. Методом иммуноферментного анализа по методикам, рекомендованным производителями реактивов, определялись уровни: N-концевого фрагмента натрийуретического пептида типа С (пмоль/л), эндотелина-1 (пг/мл), фракталкина (пг/мл), неоптерина (нг/мл), С-реактивного белка ультрачувствительного (мг/л), общей супероксиддисмутазы всех трех типов SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) (Ед./мл), продуктов глубокого окисления белков (мкмоль/л), натрийуретического пептида типа В (пг/мл), С-концевого телопептида коллагена I типа (нг/мл), матриксной металлопротеиназы I типа (нг/мл), тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (нг/мл), С-терминального пропептида проколлагена I типа (нг/мл), галектина-3 (нг/мл). Генотипирование по полиморфному маркеру гена eNOS проводили на геномной ДНК, выделенной из цельной крови. Фрагменты ДНК окрашивали бромистым этидием и визуализировали в УФ-свете на анализаторе UV-VIS IMAGER-II (США).

Расчет ОФИК производился по методике, предложенной J. Shirani с соавторами (1992), путем сопоставления результатов ЭКГ и ЭХОКС, на основании общего вольтажа комплекса QRS в 12 стандартных отведениях, роста, массы миокарда левого желудочка, рассчитанной по формуле Penn Convention.

Исследование функционального состояния сосудистого эндотелия и кожной микроциркуляции проводилось с использованием неинвазивного метода лазерной доплеровской флоуметрии с помощью аппарата «ЛАКК-02» и ионофоретического пробника блока ЛАКК-ТЕСТ.

Статистический анализ данных проводился при помощи статистических программ STATISTICA 12.0, Stat Soft, Inc и SPSS-16 и включал проверку закона распределения данных при помощи теста Колмогорова-Смирнова с коррекцией зна-

чимости по Лиллифору; проверку гипотез о гомогенности генеральных дисперсий с помощью теста Левене; вычисление основных статистических характеристик. Сравнение центральных параметров в группах проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни, частотный анализ – с помощью критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона. Определение зависимостей между сравниваемыми показателями проводилось с помощью рангового критерия корреляции Спирмена. Для выделения фенотипов ХСН использовался кластерный анализ (методы иерархической классификации и k-средних) и дисперсионный анализ. Для создания прогностических алгоритмов применялся метод бинарной логистической регрессии. Для оценки качества разработанных алгоритмов был применен ROC-анализ. Оценивался показатель AUC (площадь под ROC-кривой).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

По результатам анализа клинико-anamnestических и функциональных параметров пациентов с ХСН было установлено, что для пациентов с СНсФВ характерным является преобладание лиц женского пола, пожилого возраста, пациентов с АГ или сочетанием СТ+АГ. Около четверти пациентов страдали ФП (26,4%), около трети в прошлом перенесли инфаркт миокарда (34,5%), преимущественно не-Q ИМ. Особенностью инструментальной характеристики пациентов с СНсФВ является частое выявление рентгенологических признаков застоя (47,3%), а также отклонения ЭОС по ЭКГ. Частота выявления рентгенологических признаков кардиомегалии (2,7%), БЛНПГ (13,5%), ишемических (4,7%) и рубцовых изменений (2,7%) была невелика. Среди пациентов с СНнФВ количество мужчин и женщин было сопоставимо. В данной группе наблюдались пациенты пожилого возраста, страдающие СТ или сочетанием СТ+АГ. Около четверти пациентов страдали ФП (25,8%), около половины в прошлом перенесли

инфаркт миокарда (48,5%), причем не-Q ИМ (21,2%) и Q-образующий ИМ (27,3%) встречались одинаково часто. У пациентов с СНнФВ часто выявлялись рентгенологические признаки застоя (55,3%), чаще, чем при СНсФВ, выявлялись рентгенологические признаки кардиомегалии (24,2%), БЛНПГ (25,8%), ишемические (21,9%) и рубцовые (27,3%) изменения на ЭКГ. Но отклонение ЭОС по ЭКГ в группе пациентов с СНнФВ выявлялось значительно реже, чем при СНсФВ. По основным гендерно-анамнестическим характеристикам пациенты с СНпФВ были сопоставимы с группами пациентов с СНсФВ и с СНнФВ. Однако в группе пациентов с СНпФВ количество пациентов с изолированной СТ было статистически значимо меньшим, чем в группе пациентов с СНнФВ. Для пациентов с СНпФВ наиболее часто выявляемые инструментальные признаки: отклонение ЭОС по ЭКГ (90,8%) и рентгенологические признаки застоя в малом круге кровообращения (52,3%). Реже встречались БЛНПГ (16,9%) и ишемические изменения на ЭКГ в покое (12,3%). Рентгенологические признаки кардиомегалии и рубцовые изменения на ЭКГ встречались чаще, чем при СНсФВ, и с сопоставимой с СНнФВ частотой. По частоте встречаемости большинства клинических симптомов, вредных привычек и сопутствующих заболеваний группы были сопоставимы.

Было установлено нарушение вазорегулирующей функции микрососудистого эндотелия у пациентов с ХСН, т.е. эндотелиальная дисфункция (ЭД). Прогрессирование нарушений эндотелий-независимой и эндотелий-зависимой вазодилатации и тенденция к статистически значимому уменьшению частоты встречаемости умеренной ЭД и увеличению доли пациентов с выраженной ЭД прослеживалась у пациентов с более тяжелой стадией заболевания и более высоким функциональным классом ХСН у пациентов с СНсФВ, СНпФВ и с СНнФВ. В группе пациентов с СНнФВ частота встречаемости выраженной ЭД была больше по сравнению с группой пациентов с СНсФВ.

Проанализировав уровень биохимических маркеров состояния сосудистого эндотелия у пациентов с ХСН, мы установили наличие ЭД, сопровождающееся увеличением не только уровня вазоконстриктора ET-1, но и «замещающего» вазодилататора NT-proCNP (табл. 1).

Таблица 1 – Уровень биохимических маркеров состояния сосудистого эндотелия в исследуемых группах

Показатель /Группа	Контроль n=60	СНсФВ n=148	СНпФВ n=65	СНнФВ n=132
NT-proCNP, пмоль/л	6,5 [5,32; 8,5]	9,2 [7,5; 18,6] $p_1 < 0,001$	10,1 [8,1; 24,3] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,041$	10,9 [8,12; 44,7] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,012$ $p_3 = 0,053$
ET-1, пг/мл	3,25 [2,9; 3,9]	7,1 [3,9; 15,3] $p_1 < 0,001$	9,7 [4,2; 20,6] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,006$	10,3 [5,3; 21,4] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,091$

Примечание:  $p_1$  – с группой контроля;  $p_2$  – с группой пациентов с СНсФВ;  $p_3$  – с группой пациентов с СНпФВ.

Обращала на себя внимание большая выраженность ЭД у пациентов с СНпФВ и СНнФВ по сравнению с группой пациентов с СНсФВ, отражающая параллельное, а возможно, и взаимно усугубляющее развитие процессов ЭД и снижения сократительной функции миокарда. Это подтверждали результаты корреляционного анализа, выявившего ассоциацию снижения фракции выброса левого желудочка с нарушением баланса уровней вазоконстриктора и вазодилататора (рис. 2).

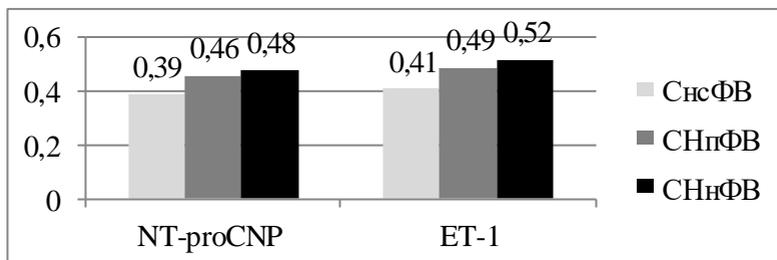


Рис. 2. Значения коэффициентов корреляции между функциональным классом ХСН и уровнем NT-proCNP и эндотелином-1.

Обращало на себя внимание нарастание уровня вышеуказанных маркеров у пациентов с более тяжелой стадией заболевания и более высоким функциональным классом ХСН у пациентов с СНсФВ, СНпФВ и с СНнФВ, отражающее прогрессирование поражения эндотелия при нарастании периферических застойных процессов с утяжелением ХСН. Данный вывод подтверждался также результатами корреляционного анализа, выявившего связи между стадией, а также функциональным классом ХСН и уровнями NT-proCNP и ET-1.

По результатам исследования было установлено увеличение частоты встречаемости полиморфного генотипа 4a/4b гена eNOS у пациентов с СНнФВ по сравнению с частотой встречаемости 4b/4b генотипа, в то время как в группе контроля, группе пациентов с СНсФВ и СНпФВ данные генотипы по частоте встречаемости были сопоставимы (табл. 2).

Было установлено увеличение частоты встречаемости, а также абсолютного, относительного риска и отношения шансов наличия СНнФВ в группе пациентов-носителей генотипа 4a/4b по сравнению с носителями генотипа 4b/4b. У пациентов с СНсФВ, СНпФВ и с СНнФВ - носителей генотипа 4a/4b было выявлено замедление, уменьшение выраженности и продолжительности эндотелий-зависимой вазодилатации, уменьшение значения коэффициента эндотелиальной функ-

ции (КЭФ), повышение уровня NT-proCNP и ET-1. Это указывает на влияние изучаемого полиморфизма гена NO-синтазы на выраженность ЭД у пациентов с ХСН.

Таблица 2 – Частота встречаемости генотипов 4a/4b и 4b/4b гена eNOS в исследуемых группах

Группа/ Генотип	Кон- троль n=60	СНсФВ n=148	СНпФВ n=65	СНнФВ n=132
4b/4b, чел. (%)	37 (62)	75 (51) $\chi^2=0,6$ ; df=1; $p_1= 0,437$	31 (48) $\chi^2=0,72$ ; df=1; $p_1=0,395$ $\chi^2=0,05$ ; df=1; $p_2=0,816$ $\chi^2=1,86$ ; df=1; $p_4=0,173$	43 (33) $\chi^2=5,54$ ; df=1; $p_1= 0,019$ $\chi^2=3,86$ ; df=1; $p_2= 0,049$
4a/4b, чел. (%)	23 (38) $\chi^2=2,19$ ; df=1; $p_1= 0,139$	73 (49) $\chi^2=0,79$ ; df=1; $p_1= 0,374$ $\chi^2=0,02$ ; df=1; $p_3= 0,893$	34 (52) $\chi^2=0,92$ ; df=1; $p_1=0,337$ $\chi^2=0,05$ ; df=1; $p_2=0,818$ $\chi^2=0,25$ ; df=1; $p_3= 0,62$ $\chi^2=1,02$ ; df=1; $p_4= 0,314$	89 (67) $\chi^2=4,09$ ; df=1; $p_1=0,043$ $\chi^2=2,49$ ; df=1; $p_2= 0,114$ $\chi^2=10,83$ ; df=1; $p_3=0,001$

Примечание:  $p_1$  – с группой контроля;  $p_2$  – с группой пациентов с СНсФВ;  $p_3$  – с носителями генотипа 4b/4b в соответствующей группе;  $p_4$  – с группой пациентов с СНнФВ.

При различных формах ХСН были выявлены признаки дисбаланса маркеров обмена коллагена и фиброобразования (табл. 3).

Таблица 3 – Уровень маркеров баланса коллагена в исследуемых группах

Показатель /Группа	Контроль n=60	СНсФВ n=148	СНпФВ n=65	СНнФВ n=132
Gal-3, нг/мл	6,35 [2,3; 13]	24 [3; 45] $p_1 < 0,001$	25 [4; 37] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,567$ $p_3 = 0,258$	27 [7; 36] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,061$
ММР-1, нг/мл	3,1 [2,15; 4,1]	5,4 [3,4; 8,6] $p_1 < 0,001$	8,1 [4,4; 17,1] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,002$ $p_3 < 0,001$	10 [5,7; 22,2] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ТИМР-1, нг/мл	175 [155; 192]	243 [167; 349] $p_1 < 0,001$	225 [159; 311] $p_1 = 0,013$ $p_2 = 0,051$ $p_3 = 0,017$	209 [104; 283] $p_1 = 0,027$ $p_2 < 0,001$
TGF-beta1, нг/мл	5,35 [3,5; 8,5]	23,5 [8,4; 50,1] $p_1 < 0,001$	18,1 [7,2; 45,2] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,043$ $p_3 < 0,001$	13,4 [4,6; 35,9] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
СІТР, нг/мл	0,28 [0,154; 0,688]	0,741 [0,403; 1,238] $p_1 < 0,001$	1,123 [0,484; 1,838] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,021$ $p_3 < 0,001$	1,623 [0,732; 2,284] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
РІСР, нг/мл	31,2 [22,4; 83]	122 [59; 470] $p_1 < 0,001$	111,2 [49,1; 134,8] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,132$ $p_3 = 0,215$	117,5 [38; 149] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,051$
РІСР/СІТР	111,7 [49,7; 130,5]	164,7 [55,1; 309,4] $p_1 = 0,001$	99,5 [60,3; 281,1] $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,032$ $p_3 = 0,046$	76,8 [58,0; 94,8] $p_1 = 0,001$ $p_2 < 0,001$
ОФИК, %	2,9 [0,9; 4,9]	11,3 [6,2; 17,5] $p_1 < 0,001$	9,7 [5,1; 15,7] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,024$ $p_3 = 0,035$	8,1 [3,9; 12,7] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примечание:  $p_1$  – с группой контроля;  $p_2$  – с группой пациентов с СНсФВ,  $p_3$  – с группой пациентов с СНнФВ.

Так, в группах пациентов с СНсФВ, СНнФВ и СНпФВ мы наблюдали прогрессивное возрастание уровня Gal-3 при утяжелении ХСН. У пациентов с СНсФВ прослеживалось усиление процессов фиброза и образования коллагена I типа, о чем свидетельствовало увеличение уровня TIMP-1, уровня TGF-beta1, увеличение соотношения PICP/CITP и значения ОФИК как по сравнению с контролем, так и по сравнению с пациентами с СНнФВ, а также и увеличение уровня PICP по сравнению с контролем. У пациентов с СНнФВ превалировало усиление процессов деградации интерстициального коллагена I типа, на это указывало увеличение уровня MMP-1 и CITP и уменьшение соотношения PICP/CITP как по сравнению с контролем, так и по сравнению с пациентами с СНсФВ. У пациентов с СНпФВ наблюдалось как усиление фиброобразования, так и усиление процессов деградации интерстициального коллагена I типа.

Таблица 4 – Уровень маркеров воспаления в исследуемых группах

Показатель/ Группа	Контроль n=60	СНсФВ n=148	СНпФВ n=65	СНнФВ n=132
Неоптерин, нг/мл	1,95 [0,18; 2,92]	4,84 [0,18; 10,18] p <sub>1</sub> =0,002	6,02 [1,45; 11,18] p <sub>1</sub> * p <sub>2</sub> =0,039 p <sub>3</sub> =0,045	7,35 [4,3; 12,6] p <sub>1</sub> * p <sub>2</sub> *
Фракталкин/СХЗС L1, пг/мл	327 [226; 452]	498 [331; 804] p <sub>1</sub> *	602 [354; 1812] p <sub>1</sub> * p <sub>2</sub> =0,001 p <sub>3</sub> =0,024	790 [402; 2041] p <sub>1</sub> * p <sub>2</sub> =0,03
СРБ, мг/л	0,7 [0,1; 1,8]	1,45 [0,77; 6,23] p <sub>1</sub> *	6,34 [0,85; 11,05] p <sub>1</sub> * p <sub>2</sub> * p <sub>3</sub> *	8,81 [1,67; 14,98] p <sub>1</sub> * p <sub>2</sub> *

Примечание: p<0,001\*, p<sub>1</sub> – с группой контроля; p<sub>2</sub> – с группой пациентов с СНсФВ; p<sub>3</sub> – с группой пациентов с СНнФВ.

У всех пациентов с ХСН была выявлена гиперпродукция неоптерина, фракталкина и СРБ по сравнению с группой контроля, отражающая наличие системной воспалительной активации (табл. 4).

В то же время у пациентов с СНнФВ имело место статистически значимо большее повышение продукции изучаемых маркеров воспаления по сравнению с СНсФВ и СНпФВ, что отражает роль иммунного воспаления в процессах ремоделирования и снижения сократительной функции миокарда.

У всех пациентов с ХСН было установлено наличие оксидативного стресса, на что указывало повышение уровня MDA, AOPP и снижение активности общей SOD (табл. 5).

Таблица 5 – Уровень маркеров оксидативного стресса в исследуемых группах

Показатель/Группа	Контроль n=60	СНсФВ n=148	СНпФВ n=65	СНнФВ n=132
MDA, мкмоль/мл	2,04 [0,61; 4,26]	5,12 [0,79; 8,7] $p_1=0,003$	6,4 [0,83; 9,7] $p_1^* p_2=0,124$ $p_3=0,351$	7,9 [3,91; 9,9] $p_1^*$ $p_2=0,025$
AOPP, мкмоль/л	60,24 [16,17; 153,32]	99,1 [51,14; 289,6] $p_1^*$	132 [62,2; 301,1] $p_1^* p_2=0,163$ $p_3=0,128$	159,6 [86,22; 305,2] $p_1^* p_2^*$
Общая SOD, Ед./мл	0,1002 [0,046; 0,2578]	0,0605 [0,0331; 0,1358] $p_1^*$	0,0418 [0,0376; 0,0854] $p_1^* p_2=0,021$ $p_3=0,034$	0,021 [0,0143; 0,0601] $p_1^* p_2^*$

Примечание:  $p < 0,001^*$ ,  $p_1$  – с группой контроля;  $p_2$  – с группой пациентов с СНсФВ;  $p_3$  – с группой пациентов с СНнФВ.

Выраженность данных изменений у пациентов с СНнФВ была статистически значимо больше по сравнению с

пациентами с СНсФВ. В группе пациентов с СНпФВ интенсивность перекисного окисления липидов и белков была сопоставима с группой пациентов с СНсФВ и СНнФВ.

Также у всех пациентов с ХСН прослеживались особенности структурно-геометрической перестройки различных отделов сердца и крупных сосудов. С помощью корреляционного анализа были выявлены связи между ФК ХСН и различными особенностями кардиогемодинамического ремоделирования. Так, при СНсФВ с увеличением ФК ХСН ассоциировано увеличение размеров ЛП при относительной сохранности размеров левого желудочка и его объемов, увеличение толщины МЖП ( $r=0,61$   $p<0,001$ ), задней стенки ЛЖ ( $r=0,58$   $p<0,001$ ), а также ОТС ЛЖ ( $r=0,46$   $p=0,018$ ) без изменения сферичности ЛЖ. В группе пациентов с СНнФВ увеличение ФК ассоциировано с увеличением размеров ЛП, размеров и объемов ЛЖ ( $p<0,001$ ), снижением ФВ ( $r=-0,88$   $p<0,001$ ), уменьшением ОТС левого желудочка ( $r=-0,41$   $p=0,012$ ) и увеличением индекса сферичности ( $r=0,49$   $p=0,001$ ), а также с уменьшением скорости позднего диастолического наполнения ( $r=-0,41$   $p=0,012$ ) и отношения скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ( $r=0,38$   $p=0,029$ ). В группе пациентов с СНпФВ прослеживались аналогичные ассоциации, но сила корреляций была меньше, чем в группе пациентов с СНнФВ. Ассоциации между показателями структурно-геометрической перестройки правых отделов сердца и ФК ХСН прослеживались во всех исследуемых группах. Также у пациентов с ХСН всех исследуемых групп параллельно с увеличением ФК ХСН происходит изменение параметров трансмитрального диастолического потока, кровотока в легочных венах и показателей ЭХОКС.

Группа пациентов с ХСН в нашем исследовании весьма гетерогенна по гендерным, анамнестическим признакам, выраженности клинических симптомов, биохимических параметров, особенностям миокардиального ремоделирования и течению заболевания. В связи с этим является актуальным

выделение отдельных «фенотипов» ХСН с учетом комплекса клинико-лабораторных и инструментальных показателей. Для кластерного анализа популяции пациентов с ХСН было использовано 49 параметров и выделено 4 группы признаков (кластеров).

С помощью дисперсионного анализа был оценен вклад каждого исследуемого показателя в разделение популяции пациентов с ХСН на кластеры (фенотипы). Было установлено, что параметры: возраст, пол, баллы по ШОКС, 6МХТ, частота обращения в поликлинику, частота стационарного лечения, частота вызовов скорой медицинской помощи (СМП), СТ, АГ, перенесенный в прошлом Q-образующий ИМ, СД, тип реагирования сосудистого эндотелия, ММП-1, TIMP-1, PICP/CTP, ОФИК, фракталкин, СРБ, MDA, AOPP, общая SOD), КДР, КДО, ФВ, ОТС ЛЖ, E/A, DT, стадия (тип) диастолической дисфункции (ДД) вносят наибольший вклад в разделение группы больных ХСН на фенотипические группы.

Было выделено 4 фенотипа ХСН.

Кластер 1 (Фиброзно-ригидный фенотип). Характеризуя данный фенотип, следует отметить средний возраст пациентов, преобладание женщин, относительно сохранную или умеренно сниженную толерантность к физической нагрузке (тест 6МТХ), умеренное количество баллов по ШОКС, редкое обращение в поликлинику по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, низкую частоту стационарного лечения по поводу ССЗ, низкую частоту вызовов СМП по поводу ССЗ, наличие у всех пациентов АГ, СТ – менее чем у половины пациентов, небольшую частоту встречаемости перенесенного в прошлом Q-образующий ИМ, преобладающий тип реагирования сосудистого эндотелия ГиперРД, низкую интенсивность распада интерстициального коллагена при выраженной интенсивности интерстициального фиброза, низкую системную воспалительную активацию, низкий уровень оксидативного стресса, сохраненные размеры и объемы

левого желудочка при увеличении толщины его стенок, сохраненная фракция выброса, 1 стадия (ригидный тип ДД).

Кластер 2 (фиброзно-воспалительный фенотип). Для пациентов данного фенотипа характерны средний и пожилой возраст, преобладание женщин, умеренное снижение толерантности к физической нагрузке, умеренное увеличение баллов по ШОКС, частоты обращения в поликлинику, стационарного лечения и вызовов СМП, наличие у всех пациентов АГ, СТ – более чем у половины пациентов, небольшая частота встречаемости перенесенного в прошлом Q-образующего ИМ; с сопоставимой частотой встречаются НРД, ГиперРД и ГипоРД типы реагирования сосудистого эндотелия; низкая интенсивность распада интерстициального коллагена при выраженной интенсивности интерстициального фиброза, выраженная системная воспалительная активация, умеренный уровень оксидативного стресса, сохраненные размеры и объемы ЛЖ при нормальной или несколько уменьшенной толщине его стенок, сохраненная фракция выброса, преобладает 2 стадия (псевдонормальный тип ДД).

Кластер 3 (воспалительно-деструктивный фенотип). Для данного фенотипа характерно преобладание пациентов пожилого возраста, с одинаковой частотой встречаются мужчины и женщины, умеренное и выраженное снижение толерантности к физической нагрузке, умеренное увеличение баллов по ШОКС, увеличение частоты обращения в поликлинику, стационарного лечения и вызовов СМП, наличие у 70% пациентов АГ, СТ – у большинства пациентов, у большинства пациентов в прошлом перенесенный Q-образующий ИМ; преобладает ГипоРД тип реагирования сосудистого эндотелия; высокая интенсивность распада интерстициального коллагена при умеренной интенсивности интерстициального фиброза, выраженная системная воспалительная активация, выраженный оксидативный стресс, увеличение размеров и объемов левого желудочка при несколько уменьшенной тол-

щине его стенок, преобладает промежуточная фракция выброса и 2 стадия (псевдонормальный тип ДД).

Кластер 4 (дилатационно-дезадаптивный фенотип). Данный фенотип отличается пожилым возрастом пациентов, сопоставимой частотой встречаемости мужчин и женщин, низкой толерантностью к физическим нагрузкам и высокими баллами по ШОКС, частыми обращениями в поликлинику по поводу ССЗ; пациенты требуют частого стационарного лечения и экстренной медицинской помощи (вызов СМП по поводу ССЗ), у всех пациентов данного фенотипа имелась СТ, а АГ – лишь у половины, почти все пациенты в прошлом перенесли ИМ, все имели ГипоРД тип сосудистого эндотелия, выраженную интенсивность процессов деградации интерстициального коллагена при умеренной и небольшой выраженности процессов интерстициального фиброза, умеренную выраженность системной воспалительной активации, высокий уровень оксидативного стресса, дилатированный левый желудочек, низкую ФВ, тонкие стенки левого желудочка, преимущественно псевдонормальный тип ДД.

Затем при помощи метода бинарной логистической регрессии была предпринята попытка разработки математических моделей для осуществления прогноза течения сердечной недостаточности у пациентов ХСН выделенных фенотипов с расчетом коэффициента вероятности. В качестве исходов в моделях использовались два варианта развития ХСН: 1 – ХСН не прогрессирует, 2 – ХСН прогрессирует, т.е. функциональный класс ХСН по NYHA в течение трех лет увеличится минимум на 1 пункт.

Алгоритм прогнозирования 3-летнего прогрессирования ХСН фиброзно-ригидного фенотипа:  $p = 1 / (1 + e^{-z})$ ,

где  $z = 0,041 * \text{PISР/СIТР} + 0,695 * \text{LAVI} - 38,012$ ,

$p$  – вероятность прогрессирования ХСН в течение 3 лет,

$e$  – константа 2,72 (основание натурального логарифма),

$\text{PISР/СIТР}$  – отношение уровня С-концевого пропептида проколлагена I типа к уровню С-концевого телопептида

коллагена I типа, LAVI – значение объемного индекса левого предсердия, мм/м<sup>2</sup>.

Диагностическая чувствительность прогностической модели составила 71%. Диагностическая специфичность (представительность) теста составила 89%. Точность (диагностическая эффективность теста) составила 83%. Прогностическая ценность положительного результата составила 79%. Прогностическая ценность отрицательного результата составила 15%. Коэффициент валидности  $r=0,69$ . Значение показателя AUC составило 0,73 и указывало на хорошее (AUC в диапазоне 0,7-0,8) качество данной математической модели.

Алгоритм прогнозирования 3-летнего течения ХСН фиброзно-воспалительного фенотипа:  $p=1/(1+e^{-z})$ ,

где  $z= 0,391 * \text{TGF-beta1} + 0,013 * \text{фракталкин/CX3CL1-16,792}$ ,

$p$  – вероятность прогрессирования ХСН в течение 3 лет,

$e$  – константа 2,72 (основание натурального логарифма),

$\text{TGF-beta1}$  – уровень трансформирующего фактора роста  $\text{beta1}$ , нг/мл,

$\text{Фракталкин/CX3CL1}$  – уровень фракталкина/CX3CL1, пг/мл.

Диагностическая чувствительность прогностической модели составила 89,7%. Диагностическая специфичность (представительность) теста составила 87,8%. Точность (диагностическая эффективность теста) составила 88,9%. Прогностическая ценность положительного результата составила 92,4%. Прогностическая ценность отрицательного результата составила 16,3%. Коэффициент валидности  $r=0,71$ . Значение показателя AUC составило 0,74 и указывало на хорошее качество данной математической модели.

Алгоритм прогнозирования 3-летнего течения ХСН воспалительно-деструктивного фенотипа:  $p=1/(1+e^{-z})$ ,

где  $z= 0,161 * \text{КДО} + 0,013 * \text{фракталкин} / \text{CX3CL1} + 1,998 * \text{ММР-1} - 45,852$

$p$  – вероятность прогрессирования ХСН в течение 3 лет,  
 $e$  – константа 2,72 (основание натурального логарифма),  
КДО – конечный диастолический объем, мл,  
фракталкин/СХЗСL1 – уровень фракталкина/СХЗСL1,  
пг/мл,  
ММР-1 – уровень матриксной металлопротеиназы 1,  
нг/мл.

Диагностическая чувствительность прогностическая алгоритма составила 88,3%. Диагностическая специфичность (представительность) теста составила 77,2%. Точность (диагностическая эффективность теста) составила 86,6%. Прогностическая ценность положительного результата составила 95,5%. Прогностическая ценность отрицательного результата составила 45,1%. Коэффициент валидности  $r=0,69$ . Значение показателя АUC составило 0,74 и указывало на хорошее качество данной математической модели.

Таким образом, была доказана принципиальная возможность при помощи разработанных алгоритмов прогнозировать прогрессирование ХСН выделенных фенотипов. Включение в алгоритмы маркеров, определенных регрессионным анализом, отражает основные патогенетические звенья прогрессирования ХСН различных фенотипов и может стать основой для создания и применения персонализированных терапевтических подходов.

В группе больных ХСН дилатационно-дезадаптивного фенотипа осуществить корректный прогноз 3-летнего прогрессирования не представлялось возможным, поскольку из 36 пациентов у 19 была диагностирована ХСН IV ФК, в т.ч. у 9 – ХСН III ст. Из 17 пациентов с ХСН IIБ ст. ФК III у 10 наступил летальный исход до достижения 3-летней точки исследования. У 7 пациентов, достигших 3-летней точки исследования, наблюдалось прогрессирование ХСН. Всего летальность в этой группе составила 81% (29 чел.) То есть, принадлежность к данному фенотипу уже является показателем неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН.

## ВЫВОДЫ

1. Были установлены значимые клинико-anamnestические и функциональные особенности у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка.

2. У пациентов с ХСН с сохраненной, промежуточной и низкой фракцией выброса левого желудочка были выявлены нарушения эндотелий-независимой и эндотелий-зависимой вазодилатации, зависящие от стадии и функционального класса ХСН. Прослеживалось статистически значимое уменьшение частоты встречаемости умеренной ЭД и увеличение доли пациентов с выраженной ЭД при ХСН с более тяжелой стадией и более высоким ФК. У пациентов с ХСН выявлено увеличение уровня в плазме вазоконстриктора ET-1 и замещающего вазодилататора NT-proCNP, свидетельствующее о наличии ЭД, зависящее от стадии и функционального класса ХСН и более выраженное при СНнФВ. Носительство генотипа 4a/4b гена eNOS у пациентов с ХСН ассоциировано с увеличением тяжести ХСН и с большей выраженностью ЭД. Носительство 4b/4b полиморфизма, напротив, является протективным относительно развития ХСН II-III стадий.

3. Выявлены разнонаправленные изменения баланса коллагена и фиброобразования при ХСН с различной фракцией выброса левого желудочка. У пациентов с СНсФВ четко прослеживалось превалирование процессов фиброза и избыточного образования коллагена I типа, более выраженное у пациентов с высоким функциональным классом и стадией ХСН. Для СНнФВ характерно усиление процессов дегградации интерстициального коллагена, зависящее от стадии и функционального класса ХСН, на фоне усиления процессов фиброобразования и коллагеногенеза, выраженного статистически значимо меньше, чем у пациентов с СНсФВ. У пациентов с СНпФВ наблюдалось как усиление фиброобразования и коллагеногенеза, так и усиление процессов дегра-

дации интерстициального коллагена, ассоциированные со стадией и функциональным классом ХСН.

4. У пациентов с ХСН с сохраненной, промежуточной и низкой фракцией выброса была выявлена гиперпродукция неоптерина, фракталкина/СХЗСL1 и СРБ, отражающая наличие системной воспалительной активации, статистически значимо более выраженной при СНнФВ. Наблюдалась ассоциация увеличения уровня неоптерина, фракталкина и СРБ с увеличением количества баллов по ШОКС и уменьшением дистанции в 6МХТ при СНсФВ с I и IIА стадий, при СНпФВ и СНнФВ с I, IIА и IIБ+III стадий.

5. У пациентов с ХСН было установлено наличие оксидативного стресса с повышением уровня MDA, AOPP и снижением активности SOD, более выраженным в группе пациентов с СНнФВ. Прослеживалась зависимость выраженности оксидативного стресса от формы, стадии и функционального класса ХСН.

6.1. У пациентов с ХСН с сохраненной, промежуточной и низкой фракцией выброса ЛЖ были установлены особенности структурно-геометрической перестройки различных отделов сердца и крупных сосудов. При СНсФВ развивалась дилатация ЛП при сохранности линейных размеров (КДР, КСР) и объемов левого желудочка (КДО, КСО, ударный объем), утолщение стенок левого желудочка (ТМЖП, ТЗС, ОТС) без изменения индекса сферичности ЛЖ. У пациентов с СНпФВ дилатация ЛП сочеталась с дилатацией левого желудочка с увеличением КДР, КСР, КДО и КСО и уменьшением ударного объема; увеличение ТМЖП, ТЗС сопровождалось увеличением индекса сферичности без значимого изменения ОТС левого желудочка. При СНнФВ дилатация ЛП и левого желудочка сопровождалась увеличением индекса сферичности левого желудочка и статистически значимым уменьшением ОТС левого желудочка. Структурные изменения левого желудочка у пациентов исследуемых групп сопровождалось изменениями трансмитрального диастолического потока и

движения фиброзного кольца митрального клапана, свидетельствующими о наличии диастолической дисфункции левого желудочка. При СНнФВ наблюдалось уменьшение частоты встречаемости диастолической дисфункции I стадии и увеличение доли диастолической дисфункции II и III стадии по сравнению с группой пациентов с СНсФВ. Группа пациентов с СНпФВ по частоте встречаемости диастолической дисфункции разных стадий была сопоставима с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ.

6.2. По результатам корреляционного анализа были выявлены ассоциации между функциональным классом ХСН и особенностями кардиогемодинамического ремоделирования. Ассоциации между показателями структурно-геометрической перестройки левых и правых отделов сердца, показателями кровотока в легочных венах и ФК ХСН прослеживались во всех исследуемых группах.

7. Выделены фенотипы ХСН: фиброзно-ригидный фенотип (выраженная интенсивность интерстициального фиброза, ригидный тип диастолической дисфункции), фиброзно-воспалительный фенотип (выраженная интенсивность интерстициального фиброза, выраженная системная воспалительная активация), воспалительно-деструктивный фенотип (высокая интенсивность распада интерстициального коллагена при умеренной интенсивности интерстициального фиброза, выраженная системная воспалительная активация, выраженный оксидативный стресс, увеличение размеров и объемов левого желудочка при несколько уменьшенной толщине его стенок) и дилатационно-дезадаптивный фенотип (выраженная интенсивность процессов деградации интерстициального коллагена при небольшой выраженности процессов фиброобразования и синтеза коллагена, умеренная выраженность системной воспалительной активации, высокий уровень оксидативного стресса, дилатация левого желудочка, низкая ФВ, тонкие стенки левого желудочка).

8. Разработаны алгоритмы прогнозирования прогрессирования в течение трех лет ХСН у пациентов выделенных фенотипов: фиброзно-ригидного фенотипа с использованием значения отношения PICP к C1TP и значения LAVI; фиброзно-воспалительного фенотипа с использованием уровня TGF-beta1 и фракталкина/CX3CL1, воспалительно-деструктивного фенотипа с использованием значения КДО, уровня фракталкина/CX3CL1 и MMP-1. В группе пациентов с ХСН дилатационно-дезадаптивного фенотипа осуществить корректный прогноз трехлетнего прогрессирования не представлялось возможным. Принадлежность к данному фенотипу уже является показателем неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН.

### **Практические рекомендации**

1. Для оценки выраженности дисфункции эндотелия при ХСН рекомендовано комплексное исследование вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия, определение уровней в плазме вазоконстриктора ET-1 и замещающего вазодилатора NT-proCNP.

2. Для распознавания и формирования групп риска с генетической предрасположенностью к развитию СНнФВ и ХСН IIБ-III стадии рекомендовано определение 4a/4b полиморфизма гена eNOS у пациентов с ХСН.

3. При формировании групп повышенного риска по неблагоприятному течению ХСН предлагается комплексное исследование биохимических маркеров (Gal-3, MMP-1, TIMP-1, TGF-beta1, C1TP, PICP) и функциональных (ОФИК) маркеров баланса коллагена и фиброобразования.

4. В качестве маркеров системного воспаления при ХСН наряду с традиционным исследованием уровня СРБ рекомендовано изучение уровней неоптерина, фракталкина/CX3CL1.

5. В интересах раннего распознавания прогрессирования ХСН рекомендовано определение маркеров оксидативно-

го стресса: MDA, AOPP, активности общей SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD).

6. Предложено для клинической практики фенотипирование ХСН, основанное на анализе маркеров, отражающих основные патогенетические звенья прогрессирования ХСН. Это расширяет возможности врача в своевременной патогенетической коррекции стандартной терапии ХСН в зависимости от фенотипа.

7. Рекомендовано применение разработанных алгоритмов для прогнозирования прогрессирования ХСН у пациентов выделенных фенотипов, что позволит стать основой для создания и применения персонализированных терапевтических подходов.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Полунина, Е.А. Прогностическое значение изучения vntr-полиморфизма intron 4 гена эндотелиальной синтазы оксида азота у больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.А. Полунина, Ю.Г. Шварц, И.В. Севостьянова, О.С. Полунина, Л.П. Воронина // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. – 2018. – Т.17, № 1. – С. 37-42.

2. Полунина, Е.А. Клинико-диагностическое значение проведения фармакологических проб для исследования функции эндотелия при хронической сердечной недостаточности / Е.А. Полунина, Л.П. Воронина, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова // **Медицинский вестник Северного Кавказа**. – 2018. – Т. 13, № 1.1. – С. 104-108.

3. Полунина, Е.А. Ассоциация полиморфизма 4a/4b и 4b/4b гена эндотелиальной синтазы оксида азота с маркерами дисфункции эндотелия у больных хронической сердечной недостаточностью / Е.А. Полунина, Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова, О.С. Полунина, Д.С. Тарасочкина // **Кардиология**. – 2018. – Т. 58, № S4. – С. 4-9.

4. Полунина, Е.А. Уровень фракталкина при хрониче-

ской сердечной недостаточности различной степени тяжести / Е.А. Полунина, Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова, Б.И. Кантемирова, О.С. Полунина // **Кардиология**. – 2018. – Т. 58, № S8. – С. 54-57.

5. Полунина, Е.А. Анализ уровня маркеров окислительного стресса при хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка / Е.А. Полунина, Л.П. Воронина, Е.А. Попов, О.С. Полунина // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 34-39.

6. Полунина, Е.А. Анализ уровня маркеров воспаления у больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.А. Попов, Е.А. Полунина, Л.П. Воронина, О.С. Полунина, И.С. Белякова // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 47-52.

7. Полунина, Е.А. Прогностические алгоритмы прогрессирования хронической сердечной недостаточности в зависимости от клинического фенотипа / Е.А. Полунина, Л.П. Воронина, Е.А. Попов, И.С. Белякова, О.С. Полунина, Д.С. Тарасочкина // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 41-47.

8. Полунина, Е.А. Взаимосвязь повышения уровня фракталкина и дисфункции сосудистого эндотелия при хронической сердечной недостаточности / Е.А. Полунина, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина, О.С. Полунина, Д.С. Митрохина // **Астраханский медицинский журнал**. – Том 9, № 2. – 2014. – С. 69-74.

9. Полунина, Е.А. Исследование уровня С-концевого тепептида коллагена I типа в зависимости от стадии и функционального класса хронической сердечной недостаточности / О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Е.А. Полунина, Д.О. Климчук, Л.П. Воронина // **Вестник новых медицинских технологий**. – 2016. – Т. 23, № 1. – С. 130-134.

10. Полунина, Е.А. Оценка уровня С-концевого тепептида коллагена I типа у больных хронической сердечной

недостаточностью на фоне фибрилляции предсердий и постинфарктного кардиосклероза / Д.О. Климчук, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина, Е.А. Полунина, Т.В. Прокофьева // **Кубанский научный медицинский вестник**. – 2016. – №1 (156). – С. 74-77.

11. Полунина, Е.А. Размеры левого предсердия у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от уровня С-концевого телопептида коллагена I типа / Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова, Е.А. Полунина, Д.О. Климчук, О.С. Полунина // **Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»**. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 5-8.

12. Полунина, Е.А. Уровень карбокситерминального телопептида коллагена I типа и ремоделирование правых отделов сердца у больных хронической сердечной недостаточностью / Е.А. Полунина, И.В. Севостьянова, О.С. Полунина, Л.П. Воронина, Д.О. Климчук // **Современные проблемы науки и образования**. – 2016. – № 6; URL: [http://www.science-education.ru /article/view?id=25455](http://www.science-education.ru/article/view?id=25455) (дата обращения: 02.11.2016).

13. Полунина, Е.А. Влияние С-концевого телопептида коллагена I типа на линейные и объёмные характеристики левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью / Л.П. Воронина, Е.А. Полунина, И.В. Севостьянова, Д.О. Климчук, О.С. Полунина, Н.Ю. Перова // **Кубанский научный медицинский вестник**. – 2016. – № 5 (160). – С. 14-19.

14. Полунина, Е.А. Уровень эндотелина-1 и натрийуретического пептида типа Су больных хронической сердечной недостаточностью / О.С. Полунина, Л.П. Воронина, Е.А. Полунина, И.В. Севостьянова // **Журнал Сердечная Недостаточность**. – 2017. – Т. 18, № 4. – С. 290-294.

15. Полунина, Е.А. Влияние нарушений эндотелий-независимой вазодилатации на течение хронической сердечной недостаточности ишемического генеза по данным корреляционного анализа / О.С. Полунина, Р.А. Фалчари, Л.П. Во-

ронина, Е.А. Полунина, И.В. Севостьянова // **Современные проблемы науки и образования.** – 2017. – № 4; URL: <http://www.science-education.ru/article/viewid=26625> (дата обращения: 24.07.2017).

16. Полунина, Е.А. Взаимосвязь между ремоделированием линейных размеров аорты, левого предсердия и уровнем С-концевого телопептида коллагена I типа у больных хронической сердечной недостаточностью / Е.А. Полунина, Д.О. Климчук, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина // **Астраханский медицинский журнал.** – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 69-75.

17. Полунина, Е.А. С-концевой телопептид коллагена I типа при хронической сердечной недостаточности с сохранной и сниженной систолической функцией / Л.П. Воронина, Е.А. Полунина, И.В. Севостьянова, Д.О. Климчук, О.С. Полунина // **Вестник Дагестанской медицинской академии.** – 2017. – № 3 (24). – С. 12-15.

18. Полунина, Е.А. Частота встречаемости носительства 4a/4b и 4b/4b полиморфизма гена eNOS у больных хронической сердечной недостаточностью / Р.А. Фалчари, Е.А. Полунина // **Современные проблемы науки и образования.** – 2017. – № 5; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=26779> (дата обращения: 19.09.2017).

19. Полунина, Е.А. Мультифункциональный натрийуретический пептид типа С и дискуссионно/перспективное его исследование при хронической сердечной недостаточности / Е.А. Полунина, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина // **Астраханский медицинский журнал.** – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 28-37.

20. Полунина, Е.А. Анализ реактивности эндотелия микрососудов кожи при хронической сердечной недостаточности / О.С. Полунина, Л.П. Воронина, Е.А. Полунина, И.В. Севостьянова // **Регионарное кровообращение и микроциркуляция.** – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 50-55.

21. Полунина, Е.А. Результаты анализа состояния вазомоторной функции сосудистого эндотелия при хронической сердечной недостаточности / Е.А. Полунина, Ю.Г. Шварц, Г.Т. Гусейнов // **Современные проблемы науки и образования**. – 2017. – № 6; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=27351>(дата обращения: 19.01.2018).

22. Полунина, Е.А. Оценка показателей функциональной пробы с локальным ионофорезом вазодилатора у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / Е.А. Полунина, Д.С. Тарасочкина // **Астраханский медицинский журнал**. – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 44-50.

23. Полунина, Е.А. Анализ уровня галектина-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Л.П. Воронина, Ю.Г. Шварц, Е.А. Полунина, Д.С. Тарасочкина // **Забайкальский медицинский вестник**. – 2018. – № 1. – С. 1-6.

24. Полунина, Е.А. Сывороточные маркеры воспаления при хронической сердечной недостаточности / И.С. Белякова, Д.С. Тарасочкина, О.С. Полунина, Л.П. Воронина, Е.А. Полунина // **Современные проблемы науки и образования**. – 2018. – № 2; URL: <http://www.science-education.ru/artile/view?id=27563>(дата обращения: 28.04.2018).

25. Полунина, Е.А. Анализ показателей фармакологической пробы с ацетилхолином в зависимости от носительства полиморфизма 4 VNTR гена eNOS у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Д.С. Тарасочкина, Л.П. Воронина, Е.А. Полунина, Х.М. Галимзянов, Б.И. Кантемирова // **Астраханский медицинский журнал**. – 2018. – Т. 13, № 2. – С. 103-110.

26. Полунина, Е.А. Клинико-прогностическое значение определения уровня неоптерина у больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса/ О.С. Полунина, Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова, Е.А. Полунина // **Медицинский вестник Юга России**. – 2018. – Т. 9, № 3. – С. 84-89.

27. Полунина, Е.А. Уровень фракталкина и неоптерина при хронической сердечной недостаточности / Л.П. Воронина, Е.А. Полунина, Ю.Г. Шварц // **Забайкальский медицинский вестник**. – 2018. – № 3. – С. 13-20.

28. Полунина, Е.А. Анализ уровня фракталкина (СХ3СL1) у больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка / Е.А. Полунина // **Дневник казанской медицинской школы** – 2018. – № III (XXI). – С. 28-32.

29. Полунина, Е.А. Анализ уровня трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  при хронической сердечной недостаточности / Л.П. Воронина, Ю.Г. Шварц, Р.Б. Якушев, Е.А. Полунина // **Астраханский медицинский журнал**. – 2018. – Т. 13, № 3. – С. 9-15.

30. Полунина, Е.А. Анализ состояния сосудистого эндотелия при хронической сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса левого желудочка / Д.С. Тарасочкина, И.С. Белякова, Е.А. Полунина, О.А. Клочихина, Л.П. Воронина, О.С. Полунина // **Современные проблемы науки и образования**. – 2019. – № 1; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28567>(дата обращения: 18.02.2019).

31. Полунина, Е.А. Сывороточный уровень продуктов глубокого окисления белков и активность супероксиддисмутазы как маркеров оксидативного стресса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Е.А. Полунина // **Кубанский научный медицинский вестник**. – 2019. – Т. 26, № 1. – С. 122-130.

32. Полунина, Е.А. Анализ уровня N-концевого предшественника натрийуретического пептида С – типа и эндотелина-1 при хронической сердечной недостаточности / Л.П. Воронина, Е.А. Полунина, И.С. Белякова // **Вестник новых медицинских технологий** – 2019 – Т. 26, № 1 – С. 10-13.

33. Полунина, Е.А. Значение показателя объёмной фракции интерстициального коллагена при хронической сер-

дечной недостаточности / Д.С. Тарасочкина, Л.П. Воронина, Е.А. Полунина, Е.И. Мясоедова, О.С. Полунина // **Астраханский медицинский журнал**. – 2019. – Т. 14, № 1. – С. 78-84.

34. Полунина, Е.А. Анализ структурно-функциональных показателей левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Е.А. Полунина, Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова, Д.С. Тарасочкина, О.С. Полунина // *Естественные науки*. – №1 (50). – 2015. – С. 67-72.

35. Полунина, Е.А. Структура и функция правых отделов сердца при хронической сердечной недостаточности / Е.А. Полунина, Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова, Д.О. Климчук, О.С. Полунина // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2016. – № 2-1. – С. 128-129.

36. Полунина, Е.А. Дисфункция эндотелия при хронической сердечной недостаточности / Е.А. Полунина// *Успехи современной науки и образования*. – 2017. – Т. 4, № 3. – С. 34-36.

37. Полунина, Е.А. Особенности клинического портрета пациента с хронической сердечной недостаточностью / Е.А. Полунина, В.А. Кабанов// *Успехи современной науки*. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 144-147.

38. Полунина, Е.А. Evaluation of endothelial function in patients with chronic heart failure / В.А. Кабанов, Е.А. Полунина// *Modern science*. – 2017. – № 2. – С. 213-215.

39. Полунина, Е.А. Клинико-диагностическое значение проведения фармакологической пробы с нитропруссидом натрия у больных хронической сердечной недостаточностью / Е.А. Полунина, В.А. Кабанов, Б.Ю. Кузьмичев // *Actual Science*. – 2017. – Т. 3, № 3. – С. 45-46.

40. Полунина, Е.А. Анализ ионофоретической пробы у больных хронической сердечной недостаточностью / Б.И. Кантемирова, Е.А. Полунина, И.А. Кудряшева // *Actual Science*. – 2017. – Т. 3, № 3. – С. 51-52.

41. Полунина, Е.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; URL: <http://medicine.science-review.ru/article/view?id=> (дата обращения: 10.08.2017).

42. Полунина, Е.А. Биохимические маркеры состояния сосудистого эндотелия у больных хронической сердечной недостаточностью / В.А. Кабанов, Е.А. Полунина // Actual Science. – 2017. – Т. 3, № 2. – С. 11-12.

43. Полунина, Е.А. Биохимические маркеры фиброобразования миокарда / О.С. Полунина, А.И. Аксенов, Е.А. Полунина, И.В. Севостьянова, Е.И. Мясоедова, Л.П. Воронина // Учебное пособие. – Астрахань, 2016. – 51 с.

44. Полунина, Е.А. Исследование уровня плазменного натрийуретического пептида типа С в зависимости от тяжести хронической сердечной недостаточности / Е.А. Полунина, И.В. Севостьянова, О.С. Полунина, Г.Ю. Масляева, Е.В. Кузнецова // Материалы Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология 2012», Журнал «Профилактическая медицина». – Москва, 2012 г. – С. 125.

45. Полунина, Е.А. Состояние сосудистого эндотелия при хронической сердечной недостаточности в зависимости от сохранности систолической функции миокарда / Л.П. Воронина, Е.А. Полунина, Р.Б. Якушев, И.В. Севостьянова, Е.А. Липницкая // Материалы Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология 2012», Журнал «Профилактическая медицина». – Москва, 2012 г. – С. 48.

46. Полунина, Е.А. Хроническая сердечная недостаточность и оксидативный стресс / Е.А. Полунина, Л.П. Воронина, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Н.А. Степина, Р.Р. Муртазаева // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Кардионеврология» (18 мая 2012 г.). – Астрахань: Издательство АГМА. – 2012. – С. 76-80.

47. Полунина, Е.А. Толщина стенок левого желудочка и величина скоростей трансмитрального диастолического потока у больных хронической сердечной недостаточностью / Д.О. Климчук, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Е.А. Полунина, Л.П. Воронина // Материалы международной конференции «Современные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Таиланд, Паттайя, 19-27 февраля). Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 12 (часть 4). – С. 543.

48. Полунина, Е.А. Уровень С-концевого телопептида коллагена I типа у больных хронической сердечной недостаточностью / Д.О. Климчук, Е.А. Полунина, Л.П. Воронина, Б.И. Кантемирова, Н.С. Головки // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Кардиология и кардиохирургия: инновационные решения – 2016» (8-9 апреля). – Астрахань, 2016. – С. 138-141.

49. Полунина, Е.А. Величина скоростей трансмитрального диастолического потока и толщины стенок левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от уровня С-концевого телопептида коллагена-I типа / Е.А. Полунина, Д.О. Климчук, И.В. Севостьянова // Наука и образование: сохраняя прошлое, создаём будущее: сборник статей III Международной научно-практической конференции / Под общ. ред. Г.Ю. Гуляева – Пенза: МЦНС «Наука и просвещение». – 2016. – С. 119-123.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

6МХТ	Тест с 6-минутной ходьбой
АГ	Артериальная гипертензия
БЛНПГ	Блокада левой ножки пучка Гиса
ГиперРД	Гиперреактивно-декрементный
ГипоРД	Гипореактивно-декрементный
ДД	Диастолическая дисфункция
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИМ	Инфаркт миокарда
ИМТ	Индекс массы тела
КДО	Конечный диастолический объём
КДР	Конечный диастолический размер
КСР	Конечный систолический размер
КСО	Конечный систолический объём
КЭФ	Коэффициент эндотелиальной функции
ЛЖ	Левый желудочек
ЛП	Левое предсердие
МЖП	Межжелудочковая перегородка
НРД	Нормореактивно-декрементный
ОТС	Относительная толщина стенки
ОФИК	Объёмная фракция интерстициального коллагена
СМП	Скорая медицинская помощь
СНнФВ	Сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
СНпФВ	Сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса
СНсФВ	Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания
СТ	Стенокардия напряжения

ТЗС	Толщина задней стенки
ФВ	Фракция выброса
ФК	Функциональный класс
ФП	Фибрилляция предсердий
ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
ШОКС	Шкала оценки клинического состояния
ЭД	Эндотелиальная дисфункция
ЭЗВ	Эндотелий-зависимая вазодилатация
ЭНВ	Эндотелий-независимая вазодилатация
ЭОС	Электрическая ось сердца
ЭХОКС	Эхокардиоскопия
С1ТР	С-терминальный телопептид коллагена I типа
СNР	Натрийуретический пептид типа С
Е/А	Отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения
eNOS	Эндотелиальная синтаза оксида азота
ЕТ-1	Эндотелин-1
Gal-3	Галектин-3
IVRT	Время изоволюметрического расслабления
LAVI	Индекс объема левого предсердия
MDA	Малоновый диальдегид
MMP-1	Матриксная металлопротеиназа-1
NT-proCNP	N-терминальный фрагмент предшественника натрийуретического пептида типа С
p (p-value)	уровень статистической значимости
PICP	С-терминальный пропептид проколлагена I типа
SOD	Супероксиддисмутаза
TGF-beta1	Трансформирующий ростовой фактор бета 1
TIMP-1	Тканевой ингибитор металлопротеиназы-1

ПОЛУНИНА Екатерина Андреевна

КЛИНИКО - ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ  
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ  
И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИХ ТЕЧЕНИЯ

14.01.04 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ  
на соискание учёной степени  
доктора медицинских наук

Подписано в печать  
Тираж 200 экз. Заказ №

---

Издательство ФГБОУ ВО «Астраханский государственный  
медицинский университет» Минздрава России  
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121