

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

На правах рукописи

ПОЛУНИНА Екатерина Андреевна

КЛИНИКО - ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИХ ТЕЧЕНИЯ

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор медицинских наук,
профессор Воронина Людмила Петровна
доктор медицинских наук,
профессор Шварц Юрий Григорьевич

АСТРАХАНЬ – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	18
1.1. Хроническая сердечная недостаточность как ведущая медико-социальная и экономическая проблема	18
1.2. Хроническая сердечная недостаточность с различной фракцией выброса левого желудочка, смена приоритетов, изменения в классификации	20
1.3. Основы патогенеза хронической сердечной недостаточности	25
1.3.1. Миокардиальный фиброз и ремоделирование миокарда	27
1.3.1.1. Матриксная металлопротеиназа-1 и тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1	29
1.3.1.2. Трансформирующий фактор роста $\beta 1$	31
1.3.1.3. Карбокситерминальный пропептид и телопептид проколлагена I типа	33
1.3.1.4. Галектин-3	35
1.3.2. Системное воспаление в патогенезе хронической сердечной недостаточности	37
1.3.3. Эндотелиальная дисфункция как один из патогенетических факторов развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности	40
1.3.4. Оксидативный стресс и его роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
2.1. Общая характеристика исследования	46
2.2. Дизайн исследования и характеристика групп исследования	46
2.3. Методы исследования	49
2.3.1. Общеклинические методы	49
2.3.2. Специальные биохимические методы исследования	51
2.3.3. Расчет объёмной фракции интерстициального коллагена	52

2.3.4. Метод оценки функционального состояния сосудистого эндотелия и кожной микроциркуляции	53
2.4. Статистическая обработка данных	55
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	58
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	58
ГЛАВА 4. СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА	79
4.1. Анализ показателей локальной ионофоретической пробы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от фракции выброса левого желудочка	79
4.2. Типы реагирования микрососудистого эндотелия	88
4.3. Анализ показателей локальной ионофоретической пробы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от стадии и функционального класса заболевания	90
4.4. Биохимические маркеры состояния сосудистого эндотелия	115
4.5. Влияние полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота на состояние сосудистого эндотелия	126
ГЛАВА 5. МАРКЕРЫ БАЛАНСА КОЛЛАГЕНА И ФИБРОЗООБРАЗОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА	156
5.1. Биохимические маркеры баланса коллагена и фиброзообразования	156
5.2. Анализ значения объемной фракции интерстициального коллагена	187
ГЛАВА 6. УРОВЕНЬ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА	197

ГЛАВА 7. МАРКЕРЫ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА	215
ГЛАВА 8. ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА	227
8.1. Корреляционные взаимосвязи между данными эхокардиоскопии и функциональным классом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от фракции выброса левого желудочка	240
ГЛАВА 9. ФЕНОТИПЫ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И АЛГОРИТМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ	249
9.1. Фенотипы хронической сердечной недостаточности	249
9.2. Алгоритмы прогрессирования хронической сердечной недостаточности в зависимости от фенотипа	256
9.2.1. Алгоритм прогнозирования прогрессирования хронической сердечной недостаточности в течении трех лет у пациентов с фиброзно-ригидным фенотипом	256
9.2.2. Алгоритм прогнозирования прогрессирования прогрессирования хронической сердечной недостаточности в течении трех лет у пациентов с фиброзно-воспалительным фенотипом	259
9.2.3. Алгоритм прогнозирования прогрессирования прогрессирования хронической сердечной недостаточности в течении трех лет у пациентов с воспалительно-деструктивным фенотипом	262
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	269
ВЫВОДЫ	300
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	303
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	304
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	306

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Несмотря на непрерывное совершенствование методов диагностики и лечения, внедрение новых профилактических программ и большое количество исследований, посвященных сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), они остаются ведущей медико-социальной проблемой, уносящей ежегодно миллионы жизней.

По данным крупных эпидемиологических исследований смертность от ССЗ составляет около 31% всех случаев смерти в мире. В структуре смертности от ССЗ лидирующие позиции занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) (более 50%), далее за ней следует артериальная гипертензия (АГ) и другие заболевания сердечно-сосудистой системы [3; 34; 86].

В долгом пути пациента с ССЗ «финалом» является хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [9; 96; 110; 135; 174; 194].

По данным эпидемиологических исследований во всем мире за последние десятилетия зарегистрировано увеличение количества пациентов с ХСН. В США около 5,7 миллионов пациентов имеют диагноз ХСН, и по неутешительным прогнозам к 2030 году данная цифра увеличится до 8 миллионов [292; 318].

Похожая тенденция прослеживается в Европе, Китае, Японии, Индии и других странах мира [229; 239; 253; 272; 275; 277; 316; 317].

В РФ за последние 10 лет распространенность ХСН в популяции растет и в зависимости от региона варьирует от 7% до 10%. Регистрируется увеличение числа пациентов с тяжелыми функциональными классами ХСН, III-IV ФК [115].

Высокая распространенность ХСН, как в РФ, так и в других странах мира, увеличение процента инвалидизации среди лиц трудоспособного возраста, высокая частота повторных госпитализаций и высокий уровень смертности обуславливает постоянное увеличение расходов бюджета на борьбу с этой патологией [56; 234].

За последние годы произошли изменения в структуре заболеваний, приводящих к ХСН, классические причины ХСН (пороки сердца, миокардиты) встречаются реже. Примерно в 66% случаев ХСН имеет ишемическую этиологию. По данным ряда крупных эпидемиологических исследований до 75% случаев сердечной недостаточности связано именно с ИБС и ее осложнениями. Также в последние годы отмечают тенденцию к снижению роли АГ в генезе ХСН, что связывают с успехами, достигнутыми в ее лечении [115; 273].

Претерпел измена «профиль нарушений внутрисердечной гемодинамики» у пациентов с ХСН [132]. Отмечается увеличение количества пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) левого желудочка, которое составляет от 24 до 50%. При этом, в настоящее время изучению СНсФВ уделяется больше внимания. Это обусловлено как широкой распространённостью, так и трудностями её диагностики. Для СНсФВ к настоящему времени отсутствуют методы лечения с доказанной эффективностью, и зачастую специалисты сталкиваются с проблемой подбора терапевтической тактики у данной группы пациентов [49; 80; 92; 107; 220; 339].

С 2016 года в Клинических рекомендациях при классификации пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса стали выделять также группу пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса (СНпФВ) левого желудочка. Долгое время данную группу пациентов относили к «серой зоне». В современной литературе исследования и знания о данной группе пациентов находятся на стадии накопления [64; 95; 321].

Также за последнее время произошли изменения в «моделях» 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 [39; 89].

Таким образом, несмотря на многолетний период накопления знаний о ХСН, до сих пор остается множество нерешенных, спорных вопросов, а поиск путей их решения является безусловно актуальным для современной медицины.

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 [19; 21; 32; 74; 181; 320].

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 [237; 279; 318]. 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 представлены 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 (BNP).

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. [132; 154; 329; 332; 333]. По данным большинства авторов в основе патогенеза ХСН лежит взаимодействие нескольких сложных взаимноотягощающих, не изученных до конца 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 [276; 298; 338].

К настоящему времени, на наш взгляд, представлено незначительно 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 тоже 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 заболе-

ваниями [175; 226; 303; 307]. 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» [12; 226; 282].

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 пропептидпроколлагена I типа, объемная фракция интерстициального коллагена) у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка.
4. Выявить клинико-диагностическое и прогностическое значение исследования сывороточных медиаторов воспаления (С-реактивный белок, неоптерин, фракталкин/СХ3СL1) 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.

Научная новизна

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 (CNP) 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 (MMP-1), тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP-1), трансформирующий ростовой фактор $\beta 1$ (TGF-beta1), С-терминальный телопептид коллагена I типа (C1TP), 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/CX3CL1) 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.

Теоретическая и 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 и фиброобразования, значения объемной фракции интерстициального коллагена и показателей ЭХОКС. Методика комплексного изучения состояния сосудистого эндотелия на основе изучения функциональных, биохимических, генетических маркеров состояния 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 показателей состояния сосудистого эндотелия, генетических детерминант, оксидативного стресса, воспаления, маркеров баланса коллагена, фиброобразования и данных 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.

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.

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 инфаркта 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%), при-

чем 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 вазодилатора (ЭНВ) у пациентов с СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ, зависящее от стадии и функционального класса ХСН. У пациентов СНсФВ IIА и IIБ-III ст., 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 фракцией выброса левого желудочка, стадией и функциональным классом (ФК) ХСН. Установлено увеличение частоты встречаемости генотипа 4а/4b гена eNOS при СНнФВ, а также увеличение абсолютного, относительного риска и отношения шансов развития СНнФВ в группе пациентов-носителей генотипа 4а/4b гена eNOS. Увеличение тяжести ХСН у пациентов с разной фракцией выброса левого желудочка ассоциировано с носительством 4а/4b гена eNOS. У пациентов с ХСН с сохраненной, промежуточной и низкой фракцией выброса левого желудочка носительство 4а/4b генотипа гена eNOS ассоциировано с большей выраженностью ЭД.

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

4. Установлено увеличение маркеров системного воспаления (неоптерина, фракталкина/CX3CL1 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 (ФВ) 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 корреля-

ций 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.

Степень достоверности и апробация исследования

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. Ряд теоретических положений и выводов исследования используются в учебном процессе на кафедрах медицинской реабилитации, госпитальной терапии и профи-

лактической 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. Составляет 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.

Личный вклад автора

Тема диссертационного исследования, цель, задачи исследования и методологические подходы сформулированы соискателем совместно с научными консультантами. Диссертантом осуществлен аналитический обзор литературных источников, патентно-информационный поиск. Автор участвовал в клиническом обследовании пациентов, организовал проведение лабораторно-инструментальных исследований. Формирование компьютерной базы данных, анализ, статистическая обработка и оформление результатов диссертационного исследования выполнены соискателем лично. Выносимые на защиту научные положения, основные научные результаты диссертационного исследования, практические рекомендации сформулированы автором. Автором были подготовлены научные публикации по результатам выполненной работы.

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 сердечная 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

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

Впервые ХСН заявила о себе как серьезная медико-социальная и экономическая проблема в 1960 году, когда в США число пациентов с ХСН превысило 1% от всех госпитализированных в стационары, при этом общее число пациентов с ХСН по стране составило 1,4 млн человек [54; 331].

Уже к 1989 году число госпитализаций выросло до 2%, а общее количество пациентов с ХСН составило 4 млн человек [229]. В 2008 году по данным Американской Ассоциацией Сердца (American Heart Association) ХСН была причиной смерти 283 тысяч человек [53].

К настоящему времени во всем мире более чем у 26 млн пациентов диагностирована ХСН, а прогнозы о распространенности ХСН носят неутешительный характер [11; 340]. Это связывают в первую очередь с увеличением распространенности факторов риска развития ИБС и с увеличением продолжительности жизни населения [7; 158].

По данным Европейского общества кардиологов на 2016 год ХСН выявляется в среднем у 1-3% населения развитых стран и достигает 10% среди лиц старше 70 лет [108; 301].

В Азии распространенность ХСН выше, чем в западных странах, и колеблется, по данным Американской кардиологической ассоциации, в диапазоне 1,26% до 6,7%. В Китае зарегистрировано около 4,3 млн пациентов с ХСН, в Индии распространенность по разным данным колеблется от 1,3 до 23 млн пациентов, в Юго-Восточной Азии – около 9 млн [256; 257; 272; 290; 327].

Распространенность ХСН в РФ значительно превышает таковую в США и Европейских странах. По данным эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН в РФ количество пациентов с ХСН сильно разнится в зависимости от возраста, так среди лиц от 20 до 29 лет распространенность составляет 0,3%, а уже в

возрастной группе старше 90 лет около 70% пациентов имеет диагноз ХСН. Наибольший процент пациентов с ХСН находятся в возрастной группе от 60 до 80 лет. В 4,5% случаев (около 5 млн человек) среди пациентов с ХСН регистрируются лица с II-IV функциональным классом ХСН [115; 140].

Смертность от ХСН в РФ в 10 раз превышает смертность от инфаркта миокарда: ежегодно умирают до 612 тысяч человек, в США данный показатель составляет около 250 тысяч [95; 115].

Согласно статистическим данным, до 30% пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности после выписки из стационара умирают в течение года, а выживаемость пациентов в течение 5 лет при небольшой выраженности клинических симптомов ХСН составляет 50% [115].

Затраты на лечение пациентов с ХСН в РФ составляют в среднем от 175 млрд в год, а расходы на стационарное лечение декомпенсированных пациентов достигают до 3/4 расходов здравоохранения, связанных с хронической сердечной недостаточностью [53].

Среди ведущих факторов риска ХСН во всех странах выделяют наличие ИБС, АГ или коморбидной патологии АГ+ИБС, а также сахарный диабет, ожирение и инфаркт миокарда. Риск развития ХСН увеличивается с возрастом, особенно в возрасте старше 65 лет. В мире ХСН чаще встречается у мужчин, чем у женщин, и у мужчин заболевание, как правило, развивается раньше [4; 7; 90; 158; 195; 196].

Таким образом, статистически данные зарубежных и отечественных реестров, крупных эпидемиологических исследований, метанализов и проведенных исследований указывают на то, что ХСН является одной из ведущих проблем, затрагивающих социальные, медицинские и экономические аспекты, отличаясь стабильным ежегодным ростом во всем мире. Решение данной проблемы является первостепенной задачей для современного здравоохранения.

1.2. Хроническая сердечная недостаточность с различной фракцией выброса левого желудочка, смена приоритетов, изменения в классификации

В зависимости от нарушения сократительной функции сердца ХСН делят на систолическую и диастолическую (или с сохраненной фракцией выброса) [95].

Более известной и изученной является систолическая форма ХСН. Именно с данной формы ХСН много десятилетий назад и началось исследование проблемы сердечной недостаточности. При этом, долгие годы внимание исследователей и клиницистов при изучении ХСН было направлено именно на пациентов с нарушением систолической функции сердца, в результате чего к настоящему времени накоплена широкая доказательная база для данной группы пациентов, рекомендовано достаточно большое количество схем диагностики и лечения, достигнуты значительные успехи в изучении механизмов патогенеза и предложен ряд высокопрогностических маркеров ХСН [117; 152; 159; 168; 184].

С 80-х годов XX века стало появляться все больше исследований, доказывающих, что только систолическая дисфункция миокарда является гемодинамической причиной, ответственной за развитие ХСН [73; 79; 173; 230; 233].

В настоящее время сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса может быть обозначена как клинический синдром, при котором сердце не может доставлять необходимое количество кислорода к тканям в соответствии с их метаболическими потребностями или делает это, но только за счет увеличения наполнения левого желудочка, давления, несмотря на нормальную фракцию выброса. Среди других терминов, обозначающих ХСН с сохраненной фракцией выброса, встречается понятие «обратной сердечной недостаточности» или наиболее распространенное – «диастолическая сердечная недостаточность» [210].

Широкую распространенность ХСН с сохраненной фракцией выброса связывают, в первую очередь, с усовершенствованием методов эхокардиоскопии, изменениями в демографической ситуации (постарение населения) и увеличением распространенности факторов риска, связанных с образом жизни (ожирение, диабет и др.) [73; 102; 104].

Риск развития ХСН с сохраненной фракцией выброса резко возрастает с возрастом, дополнительными факторами риска является наличие ИБС, АГ, ожирение, сахарный диабет. При этом трудно точно обозначить вклад одного фактора риска или их взаимодействия в развитие и прогрессирование ХСН с сохраненной фракцией выброса [20; 172].

По данным крупных эпидемиологических исследований на 2017 год около 40-70% пациентов с ХСН имеет сохраненную фракцию выброса. И если благодаря профилактическим мероприятиям и современным методам лечения удастся снизить долю пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса, то среди пациентов с сохраненной фракцией выброса наблюдается обратная тенденция [41; 2; 232].

В США и странах Европы за последние 20 лет отмечается рост доли пациентов с сохраненной фракцией выброса на 10-20%, при отсутствии увеличения доли пациентов с низкой фракцией выброса [245; 251; 296; 330].

Наиболее часто, по данным крупномасштабных исследований, у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса регистрируется наличие АГ (50-80% случаев), и данный процент значительно выше, чем у пациентов с низкой фракцией выброса [248].

По данным Фрамингемского исследования (Framingham HeartStudy) АГ в 36% случаев, а ИБС в 37% случаев является причиной развития ХСН с сохраненной фракцией выброса [277].

Процент распространенности ХСН с сохраненной фракцией выброса среди мужчин и женщин практически одинаков, хотя в ряде исследований указывается о большей заболеваемости ХСН с сохраненной фракцией выброса среди лиц женского пола, а среди мужчин – о большем проценте заболеваемости ХСН с низкой фракцией выброса. Связывают это с более частым наличием инфаркта миокарда среди мужчин. Наличие коморбидной патологии встречается одинаково часто как у пациентов с низкой, так и с сохраненной фракцией выброса, при этом среди пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса в 50% случаев чаще регистрируется наличие 5 и более сопутствующих заболеваний [295; 309].

Смертность среди пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса колеблется от 1,3% до 17,5%, пятилетняя выживаемость составляет 20-25% [115].

Также за последние десятилетия отмечается тенденция к выходу на лидирующие позиции по количеству госпитализаций в связи с декомпенсацией среди пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса, опережая по этому показателю пациентов с низкой фракцией выброса. Данный факт по мнению ученых и клиницистов обусловлен отсутствием эффективных схем лечения таких пациентов [223; 251].

Установлено, что долгое время диастолическая дисфункция может оставаться бессимптомной. У пациентов с диастолической дисфункцией отсутствуют симптомы сердечной недостаточности, исследователи установили четкую взаимосвязь между степенью нарушения диастолической функции левого желудочка, долей госпитализаций пациентов в отдаленном периоде заболевания и низким процентом выживаемости у данной группы пациентов [210; 231].

В РФ, по данным эпидемиологического исследования ЭПОХА, 40-60% из госпитализируемых пациентов с ХСН II-IV ФК имеют сохраненную фракцию выброса [115].

Похожие данные по распространенности СНсФВ были выявлены по результатам популяционного исследования IMPROVEMENT Heart Failure в 2001 году [26].

В течение долгого времени ХСН с сохраненной фракцией выброса оставалась «клинически иллюзорным понятием», так как отсутствовали четкие критерии для её диагностики. Для пациентов с сохраненной фракцией выброса не описаны какие-либо специфические клинические проявления или специфические патофизиологические механизмы; зачастую у данной группы пациентов имеются сопутствующие заболевания, затрудняющие диагностику [126; 165; 167].

В современных руководствах Американской кардиологической ассоциации и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology) сформулированы диагностические признаки, на основании которых устанавливается диагноз ХСН с сохраненной фракцией выброса [286; 345].

При этом стоит учитывать, что не один метод диагностики диастолической дисфункции левого желудочка не является оптимально точным, поэтому рекомендуется диагностировать наличие диастолической дисфункции более чем одним методом. Отсутствие точных клинических симптомов также вносит проблематичность в постановку диагноза. Все это диктует необходимость дальнейшего изучения данного вопроса.

В 2016 году в рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению сердечной недостаточности и в клинических рекомендациях по ХСН в РФ в зависимости от фракции выброса левого желудочка стали выделять новую группу пациентов с промежуточной фракцией выброса, раньше ее обозначали как «серая зона» [115; 301].

В настоящее время знания о данной группе пациентов находятся на стадии накопления.

Результаты, полученные в ряде исследований, показали, что пациенты с промежуточной фракцией выброса левого желудочка не всегда имеют признаки и симптомы, типичные для пациентов с низкой или с сохраненной фракции выброса левого желудочка, и занимают промежуточное положение [40; 170; 171; 270].

Так, Chioncel O. (2017) с соавторами обнаружили, что уровень смертности в данной группе пациентов занимает промежуточное между показателями пациентов с сохраненной и низкой фракцией выброса [221].

В своем исследовании Pascual-Figa D. (2017) с соавторами пришли к выводу, что пациенты с промежуточной фракцией выброса по фенотипу более близки к группе пациентов с низкой фракцией выброса [298].

По данным других исследований прогноз у пациентов с промежуточной фракцией выброса аналогичен группе пациентов с сохраненной фракцией выброса [249; 268].

Вопрос об основных факторах риска и патофизиологических основах у пациентов с промежуточной ФВ в настоящее время остается нерешенным. Большинство авторов склоняется к выводу, что эта группа может представлять собой пациентов с прогрессирующей дисфункцией левого желудочка и ознаменовывать

переход от диастолической к систолической дисфункции. Установлено, что данная группа пациентов чаще всего имеет множество сопутствующих заболеваний, таких как СД, фибрилляция предсердий, хроническая обструктивная болезнь легких. При этом, среди пациентов с промежуточной фракцией выброса чаще, чем у пациентов с низкой фракцией выброса, выявляется АГ, и чаще, чем у пациентов с сохраненной фракцией выброса, регистрируется ИБС и сахарный диабет [276].

По данным реестра Get With The Guidelines HF, выявляемость пациентов с промежуточной фракцией выброса среди пациентов с ХСН составляла 14%, и по клиническим проявлениям данная группа пациентов занимала промежуточное значение между пациентами с сохраненной и низкой фракцией выброса, но была ближе к пациентам с сохраненной фракцией выброса [221].

По данным эпидемиологического исследования ЭПОХА, 20% среди пациентов, госпитализированных с клиническими проявлениями ХСН II-IV ФК, имеют промежуточную фракцию выброса [10; 64].

Также, по мнению ряда авторов у пациентов с ХСН с переходом от промежуточной к низкой фракции выброса прогноз значительно хуже, чем у пациентов с исходной низкой фракцией выброса левого желудочка [216; 287].

По результатам исследования OPTIMIZE-HF показатели смертности среди пациентов с ХСН составили 3,9% для пациентов с низкой фракцией выброса, 3,0% для пациентов с промежуточной фракцией выброса и 2,9% для пациентов с сохраненной фракцией выброса [208].

Лечение пациентов с промежуточной фракцией выброса, как и пациентов с сохраненной фракцией выброса, носит в настоящее время в большей степени эмпирический характер [171; 319].

Таким образом, из вышесказанного следует, что в настоящее время пациенты с сохраненной и промежуточной фракцией выброса представляют большой научный и клинический интерес. Появление новых исследований по изучению пациентов как с сохраненной, так с и промежуточной фракцией выброса позволяет приобрести новые знания о патофизиологических механизмах ХСН, способствовать разработке новых схем лечения, улучшению диагностики и прогноза.

Получившие в последние годы обоснованно пристальное внимание группы пациентов с сохраненной и промежуточной фракцией выброса требуют поиска и разработки новых методов диагностики и лечения, так как представленные выше статистические данные о распространенности, в особенности пациентов с сохраненной фракцией выброса, свидетельствуют о наличии пробелов в имеющихся научных знаниях. Также к настоящему времени существуют значительные трудности в диагностике у данных групп пациентов.

1.3. Основы патогенеза хронической сердечной недостаточности

Не только взгляды на классификацию ХСН претерпели изменения за последние десятилетия, изменились взгляды и на патофизиологические механизмы патогенеза ХСН, и на ведущую «модель» патогенеза ХСН.

Претерпели серьезные изменения и взгляды на патогенетические основы ХСН [24; 89; 130]. При этом, зачастую новые, современные знания о патогенезе ХСН – это критическая переработка «старых моделей патогенеза» ХСН [2].

В самых первых «моделях патогенеза» ХСН, к которым принадлежат кардиальная и кардиоренальная, основой патогенеза рассматривали развитие систолической дисфункции и задержку электролитов воды [24; 89; 130].

В середине 70-х гг. господствующей стала гемодинамическая теория патогенеза ХСН. В ней ведущая роль принадлежала нарушениям периферического кровообращения, и оптимальными средствами терапии были объявлены периферические вазодилататоры, которые расширяя артериолы и венулы, опосредованно снижают нагрузку на сердце [89].

Начало 90-х гг. ознаменовано появлением нейрогуморальной «модели патогенеза» ХСН, получившей широкое признание благодаря успешному использованию в качестве терапевтической мишени ангиотензинпревращающего фермента (начало применения группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) [135].

Следующей была предложена миокардиальная модель, которая учитывала вклад в патогенез ХСН как систолической, так и диастолической дисфункции миокарда [179].

Стоит отметить, что роль диастолической дисфункции и необходимость ее диагностики у пациентов находилась в разряде дискуссионных вопросов. Затем стали накапливаться подтверждения, диктующие необходимость установления причины развития диастолической дисфункции, введения критериев ее диагностики, изучения маркеров диастолической дисфункции. Было доказано, что диастолическая сердечная недостаточность может быть вызвана структурными аномалиями, которые изменяют приток крови к желудочкам, и эти структурные аномалии могут быть экстрамиокардиальными (констриктивный перикардит и митральный стеноз) или интрамиокардиальными (фиброз). Помимо структурных нарушений, физиологическое нарушение инактивации и релаксации миокарда может существенно способствовать диастолической дисфункции у пациентов с сердечной недостаточностью. Накапливалось все больше доказательств того, что прогрессирующая диастолическая сердечная недостаточность связана с нарушением притока крови в желудочки во время диастолы из-за увеличения толщины стенки, изменения коллагенового матрикса и нарушения диастолической релаксации гипертрофированного миокарда [180; 307; 343].

Затем (в конце 20-го века) была предложена новая «модель патогенеза» ХСН. В ее основу легли накопленные знания о роли воспаления, иммунной активации у пациентов с ХСН. Было доказано, что гемодинамическая перегрузка и ишемия миокарда могут активировать иммунную защиту организма и быть причинами развития как диастолической, так и систолической дисфункции миокарда. [39; 99].

На рубеже 20-го века было доказано, что в патогенезе ХСН особое место занимает ЭД. Основой развития ЭД у пациентов с ХСН является гемодинамическая перегрузка, дисбаланс в выработке эндотелиоцитами вазодилатирующих и вазоконстрикторных веществ, гиперактивация ренин-ангиотензин-

альдостероновой системы, симпатико-адреналовой и других нейрогуморальных систем [30; 72; 202].

Механизмы и маркеры миокардиального фиброза, ремоделирование миокарда активно изучаются в настоящее время, считаясь одними из ведущих механизмов патогенеза как развития, так и прогрессирования ХСН, в особенности у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса [73; 137].

Обсуждается роль оксидативного стресса в патогенезе ХСН. Доказано, что активные формы кислорода оказывают повреждающее действие на кардиомиоциты с последующим ремоделированием. Также активация процессов оксидативного стресса способна запускать и поддерживать активацию других процессов, лежащих в основе патогенеза ХСН, таких как эндотелиальная дисфункция, апоптоз, иммуно-воспалительные реакции [25; 143; 151].

Основное количество исследований, посвященных проблеме ХСН, в настоящее время направлено на изучение миокардиального фиброза, ремоделирования миокарда, неспецифического воспаления, эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса. Изучение механизмов данных патофизиологических процессов, поиск высокопрогностических маркеров и использование их в качестве терапевтических мишеней является приоритетным направлением.

1.3.1. Миокардиальный фиброз и ремоделирование миокарда

Понятие миокардиального фиброза появилось в 1957 году, благодаря патоморфологу E.G. Philpot, и было ознаменовано введением в 1953 году понятия внеклеточного матрикса миокарда (ВКМ). Под фиброзом миокарда понимают прогрессирующее избыточное замещение рабочего миокарда и ВКМ коллагеновыми волокнами (чем больше коллагена, тем выше жесткость не только сосудистой стенки, но и стенки миокарда) с последующим снижением сократимости и растяжимости сердца [155].

Ведущим фактором образования фиброзной ткани является нарушение баланса между синтезом и разрушением компонентов внеклеточного матрикса.

Внеклеточный матрикс представляет собой коллагеновую сеть, состоящую преимущественно из коллагенов I и III типов, а также фибронектина, мерозина, дистрофина, интегрина и винкулина [6; 93; 162].

Позже появилось понятие «ремоделирование миокарда» – это совокупность всех изменений формы, размеров, геометрии миокарда под действием различных патологических факторов, сопровождающаяся развитием систолической и диастолической дисфункции [27; 31; 52; 129; 149; 300].

Изучение этих двух патофизиологических процессов, как одной из ведущих основ патогенеза ХСН, является одним из самых актуальных направлений среди ученых и клиницистов в настоящее время. Доказано, что изменения именно в структуре и геометрии миокарда предшествуют клиническому проявлению сердечной и функциональной недостаточности, усугубляют систолическую и диастолическую дисфункцию миокарда, а также зачастую обуславливают прогноз у пациентов с ХСН [6; 31; 180; 261].

При этом, важное значение в научных исследованиях придается поиску доступных методов диагностики и выявлению маркеров миокардиального фиброза, в особенности маркерам обмена коллагена и ремоделирования миокарда, у пациентов с ХСН для их последующего использования в оценке прогноза и эффективности проводимого патогенетического лечения [128; 138; 288].

Наиболее изученными методами диагностики нарушения процессов коллагенообразования у пациентов с ХСН являются проведение прижизненной биопсии миокарда (эндомиокардиальная биопсия), которая является инвазивным методом и чаще всего используется у пациентов с ХСН неясного генеза или у пациентов с некоронарогенными заболеваниями миокарда, а также определение ОФИК с использованием данных ЭКГ и ЭХОКС (данный метод является золотым стандартом диагностики миокардиального фиброза) [22].

В исследовании Ахмедова Д.М. с соавторами (2014) установлено значительное увеличение значения ОФИК по мере прогрессирования ХСН, а также наличие корреляционных связей между индексом миокарда левого желудочка и

размером задней стенки левого желудочка, что указывало на зависимость структурных изменений от степени фиброза [14].

Подпрятова Т.В. с соавторами (2012) также в своем исследовании выявила увеличение выраженности ОФИК по мере прогрессирования ХСН на фоне АГ и наличие корреляционных связей между функциональным классом ХСН и значением ОФИК [147].

По данным Горшунова Н.К. с соавторами (2015), применение анализа значения ОФИК с сывороточными маркерами процессов коллагенообразования позволяет с высокой достоверностью судить о степени выраженности миокардиального фиброза у пациентов с ХСН [61].

Одним из наиболее доступных и информативных методов определения нарушения дисбаланса в синтезе и распаде коллагена является изучение уровня сывороточных маркеров обмена коллагена и фиброзообразования.

В современной литературе представлена следующая их классификация:

- маркеры деградации коллагена (CITP);
- маркеры синтеза коллагена (PICP);
- маркеры угнетения деградации коллагена (TIMP-1);
- маркеры активности фибробластов (TGF- β 1).

Наиболее изученными маркерами распада коллагена и фиброзообразования на данный момент являются: семейство матриксных металлопротеиназ (ММР) и их тканевые ингибиторы (ТИМР), а также трансформирующий фактор роста β 1.

1.3.1.1. Матриксная металлопротеиназа-1 и тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1

Функция семейства ММР связана с обменом белков межклеточного матрикса, они играют важную роль в физиологических и патологических процессах. В настоящее время известно более 30 ММР, объединенных в 6 различных групп (коллагеназы, желатиназы, стромелиназы, матрилизины, ММР мембранного типа и другие ММР) [160].

Количество вновь синтезируемых ММР регулируется в основном на уровне транскрипции, а протеолитическая активность существующих ММР контролируется как активацией проферментов, так и ингибированием активных ферментов эндогенными ингибиторами, $\alpha 2$ -макроглобулином и тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМР). Источниками ММР являются многие клетки: фибробласты, макрофаги, гладкомышечные клетки сосудистой стенки, нейтрофилы. Продукция ММР увеличивается под влиянием цитокинов [309; 311].

В норме активность ММР-1 скоординирована их взаимодействием с ТИМР. Наиболее изученным является ТИМР-1 [84].

В настоящее время большое количество исследований подтверждает научную и клиническую значимость определения уровня ММР-1 и ТИМР-1 или отношения уровня ММР-1 к ТИМР-1 у пациентов с ССЗ [5; 37; 66].

Василец Л.М. и соавторы (2014) установили, что уровень показателей фиброза (ТИМР-1, PСР) зависит от степени стеноза коронарных артерий у пациентов с ИБС. Чем выше уровень показателей фиброза, тем больше вероятность развития фибрилляции предсердий у данной группы пациентов [37].

К похожим выводам в своем исследовании пришла Громова О.И. с соавторами (2017). Авторы предположили, что повышение уровня ТИМР-1 в плазме ассоциировано с нарушением локальной сократимости миокарда левого желудочка у пациентов с фибрилляцией предсердий, что может быть отражением начинающейся предсердной кардиомиопатии, которая у пациентов с фибрилляцией предсердий нередко заканчивается развитием ХСН [66].

В своем исследовании Пигаревский П.В. с соавторами (2016) установили, что увеличение уровня ММР-1 в периферической крови и активная продукция макрофагами этого фермента в стенке магистральных сосудов является мощным протеолитическим процессом, вызывающим деградацию эластических и коллагеновых волокон и снижающим численность гладкомышечных клеток в стенке аорты. В результате перечисленных явлений резко снижается прочность покрышки атеросклеротической бляшки, что способствует ее дестабилизации [146].

Изменение уровня TIMP-1 и MMP-1 у пациентов с ИМ было выявлено в исследованиях Печерина Т.Б. с соавторами (2013) [145], Говорина А.В. с соавторами (2014) [57], Spinale F.G. с соавторами (2014) [334]. Данные изменения вызваны участием TIMP-1 и MMP-1 в ремоделировании компонентов внеклеточного матрикса у пациентов с ИМ для компенсации повреждений миокарда.

У пациентов с АГ наблюдается изменение уровня MMP-1 и TIMP-1. Причем, при развитии концентрической гипертрофии уровень TIMP-1 коррелирует с массой левого желудочка и степенью диастолической дисфункции, с повышенной артериальной жесткостью, что в итоге становится основой для развития ХСН [125; 254].

Исследования, проведенные у пациентов с ХСН, свидетельствуют о высокой прогностической значимости определения уровня MMP-1 и TIMP-1 [262; 308].

Jordán A. с соавторами в 2007 доказали наличие взаимосвязи повышения уровня MMP-1 и TIMP-1 у пациентов с ХСН с неблагоприятным прогнозом [262].

В своих исследованиях Sanchis L. с соавторами (2015) [318], а ранее Jungbauer C.G. с соавторами (2014) [263] установили, что повышение уровня TIMP-1 также связано с ухудшением прогноза у пациентов с ХСН.

Увеличение уровня TIMP-1 у пациентов с ХСН ишемического генеза было также обнаружено Шиловой Я.Э. с соавторами (2014) [197].

При анализе активности маркеров коллагенового обмена Сыволап В.Д. с соавторами (2015) у пациентов с ХСН ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса левого желудочка выявили, что дисбаланс в системе MMP/TIMP ведет к нарушению структурной полноценности экстрацеллюлярного матрикса миокарда, усиливая его функциональную несостоятельность [178].

1.3.1.2. Трансформирующий фактор роста beta 1

TGF-beta1 (Transforming growth factor beta1) – многофункциональный про-фибротический цитокин впервые был выделен из тромбоцитов в 90-х годах [124].

К основным эффектам TGF-beta1 относится регуляция клеточной пролиферации, дифференцировки, апоптоза, иммунного ответа и ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса [23].

Установлено, что TGF-beta1 играет существенную роль в развитии возраст-зависимого сердечного фиброза, включающего как дифференциацию миофибробластов в фибробласты, так и увеличение синтеза коллагена сердечными фибробластами [23].

Также, TGF-beta1 стимулирует синтез ингибиторов протеаз (TIMP), в результате чего замедляется процесс деградации коллагена и происходит накопление его количества [154].

TGF-beta1 является сильным стимулятором тканевых фибровоспалительных процессов. Этот эффект реализуется благодаря его влиянию на пролиферацию фибробластов и продукцию ими компонентов экстрацеллюлярного матрикса, в основном коллагена и фибронектина, а также снижению деградации этих компонентов. TGF-beta1 способствует фенотипической трансформации фибробластов в миофибробласты [35].

В современной литературе представлено значительное количество исследований, посвященных анализу уровня TGF-beta1 у пациентов с ХСН. В исследовании Бойко А.М. с соавторами (2016) [33] была обнаружена взаимосвязь сывороточного уровня TGF-beta1 у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса с клинико-инструментальными показателями гипертрофии миокарда (толщиной задней стенки левого желудка, массой миокарда левого желудка, толщиной межжелудочковой перегородки) и уровнем TIMP-1.

Izumiya Y. с соавторами (2014) [259] выявили положительные корреляционные связи уровня TGF-beta1 с уровнем BNP у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса.

По данным Яровой Е.С. с соавторами (2012) [204], у пациентов с ХСН по сравнению с группой контроля в среднем в 8,4 раза наблюдалось повышение уровня TGF-beta1, также было выявлено повышение содержания TGF-beta1 при увеличении функционального класса ХСН. Авторы исследования пришли к выво-

ду, что повышение уровня TGF-beta1 способствует развитию фиброза в стенке сердца и сосудов, что является основой для прогрессирования ХСН.

Шкорик Е.В. с соавторами (2014) [198] установили, что TGF-beta1 принимает непосредственное участие в процессе рубцевания после реваскуляризации миокарда путем подавления местного воспаления у пациентов с ХСН.

Исследование Mancini D. с соавторами (2018) [283] также подтверждает диагностическую значимость анализа уровня ТФР-beta1 в качестве биомаркера при нарушениях, связанных с патологическим фиброзом у пациентов с ХСН.

1.3.1.3. Карбокситерминальный пропептид и телопептид проколлагена I типа

Известно, что коллагеновая сеть миокарда – это метаболически активная структура, а баланс между образованием и распадом коллагена является процессом циклическим. При этом, основная часть коллагеновой сети состоит из фибриллярных коллагенов I и III типов [127; 218; 258]. Эта сеть имеет множество функций. Учитывая его прочность на растяжение, коллаген является основным определителем жесткости тканей. Его непропорциональное накопление в виде реактивного либо репаративного фиброза еще больше увеличивает жесткость. Дегградация коллагеновых волокон, с другой стороны, является анатомической предпосылкой для искажения архитектуры тканей и снижения жесткости, что может привести к расширению камеры, истончению стенки и даже разрыву миокарда. Баланс коллагена в миокарде динамичен. Когда синтез превышает распад коллагена, его избыточное накопление также может искажать структуру ткани [58; 278; 304].

Маркеры баланса коллагена делятся на: маркеры образования (синтеза) и распада (деградации) [156]. К последним относятся CITP (carboxyterminal telopeptide of type I collagen) и PICP (Procollagen I C-Terminal Propeptide).

CITP (маркер деградации коллагена) является фрагментом молекулы коллагена типа I, имеет важное значение для мониторинга резорбции кости при прове-

дении антирезорбционной терапии у женщин в период менопаузы и у пациентов с остеопенией и болезнью Педжета [222; 271].

РІСР (маркер синтеза коллагена) – тримерный глобулин, состоящий из трех полипептидных цепей: двух про- $\alpha 1$ (I) и одной про- $\alpha 2$ цепи. Является индикатором синтеза коллагена I типа. Расщепление РІСР необходимо для инициации формирования фибрилл. Уровень РІСР коррелирует с синтезом костного коллагена и скоростью образования костной ткани и считается хорошим маркером активности остеобластов. Оба синтезируются как проколлагены [306].

В современной литературе анализу уровня РІСР и СІТР, как маркерам баланса коллагена у пациентов с ССЗ, посвящено незначительное количество работ, но все имеющиеся исследования свидетельствуют о перспективности изучения данных маркеров [235; 258; 305].

По данным исследований Ramon Querejeta с соавторами (2000) [305] была установлена связь изменения уровня РІСР с миокардиальным фиброзом при АГ. Авторы исследования установили, что определение уровня РІСР может быть простым и надежным методом скрининга и диагностики выраженности фиброза миокарда у пациентов с артериальной гипертензией.

Данные другого исследования Ramon Querejeta с соавторами (2004) [304] свидетельствуют о том, что избыток синтеза и отложения коллагена типа I приводит к усилению фиброза миокарда, который сопровождается развитием ХСН при АГ. Кроме того, имеются данные, доказывающие, что сердце секретирует РІСР через коронарный синус в периферическое кровообращение у пациентов с ИБС. Таким образом, РІСР, определенный в периферической крови, может быть полезным маркером фиброза миокарда у данных групп пациентов.

Доказано, что высокий уровень СІТР у пациентов после ИМ является риском сердечно-сосудистых осложнений и риском неблагоприятных вариантов постинфарктного ремоделирования левого желудочка. К такому же выводу пришел в своем исследовании Eschaliere R с соавторами (2013) [235].

Barasch E. (2011) [211] с соавторами доказал, что повышение уровня СІТР является предиктором увеличения риска развития ССЗ среди пожилых пациентов,

учащения госпитализаций по поводу обострения и смертности среди пациентов с ХСН в пожилом возрасте. Авторы предположили, что повышение содержания СІТР отражает ключевую роль фиброза в развитии новых ССЗ, а также неблагоприятных исходов при ССЗ.

Löfsjögård J. (2017) [281] и соавторы выявили, что нарушения метаболизма коллагена могут изменять коллагеновую сеть миокарда и способствовать ремоделированию сердца, а также влиять на прогноз у пациентов с ХСН. Для оценки выраженности нарушений в балансе коллагена I типа авторы рекомендуют определять отношение уровня PІСР/СІТР, а сами биомаркеры PІСР и СІТР использовать в качестве независимых предикторов риска смертности при ХСН. Также авторы установили, что чрезмерная деградация коллагена I типа (повышение уровня СІТР) является преобладающим нарушением, связанным с повышением неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН.

В исследовании Рогожкина Ю.А. (2013) [161] у пациентов с ХСН II и III функциональным классом было обнаружено увеличение соотношения PІСР/СІТР, что свидетельствует об увеличении темпов синтеза коллагена и может способствовать прогрессированию ХСН.

1.3.1.4. Галектин-3

Отдельно стоит выделить активно изучаемый биомаркер при ХСН Gal-3, который относится к многофункциональной семье галектинов. Он принимает участие в процессах воспаления, заживления, фиброза и др. [1; 38; 68; 78; 119; 191].

У пациентов с ХСН Gal-3 является полезным биомаркером в прогнозировании и стратификации риска, особенно при ХСН с сохраненной фракцией выброса. Экспериментальные исследования показали, что Gal-3 непосредственно индуцирует патологическое ремоделирование сердца и поэтому считается белком, «виновным» в развитии фиброза сердца при ХСН. Многочисленные исследования показали, что Gal-3 является биомаркером с высокой прогностической ценностью для оценки риска сердечно-сосудистой смертности и повторной госпитализации

пациентов с ХСН. Однако есть и другие противоречивые исследования, показывающие неполноценность Gal-3 по сравнению с другими существующими ХСН-прогностическими биомаркерами, такими как NT-proBNP и ST2 (стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2). Тем не менее, Gal-3 имеет некоторые преимущества, такие как большая стабильность и устойчивость к гемодинамической нагрузке и разгрузке. Кроме того, Gal-3, по данным литературы, может выступать в качестве раннего индикатора фиброза сердца, ремоделирования желудочков и нарушения функции почек у пациентов с ХСН [182; 189; 200; 209].

В большом количестве исследований выявлена повышенная активность Gal-3 в гипертрофированном миокарде, его стимулирующий эффект в отношении миграции макрофагов, пролиферации фибробластов и развития фиброза. Эти данные имеют особенное значение, поскольку ремоделирование миокарда является важной детерминантой клинического исхода ХСН, будучи связано с прогрессированием заболевания и неблагоприятным прогнозом [137; 190].

Роль Gal-3 в патологических процессах миокарда впервые оказалась в центре внимания в фундаментальных исследованиях Sharma (2004) и соавторов [326], проведенных на экспериментальных животных. В основополагающей работе по участию Gal-3 в патогенезе декомпенсированной сердечной недостаточности авторы исследовали ген Gal-3 при тяжелой гипертензии с конечным повреждением органов-мишеней и при сердечной недостаточности. Gal-3 был самым сильным из регулируемых генов, экспрессия которого в декомпенсированном сердце увеличивалась, более чем в пять раз по сравнению с компенсированным сердцем.

Повышение экспрессии Gal-3 вызывает ремоделирование левого желудочка ЛЖ, что сопровождается кардиальной дисфункцией и снижением сократительной функции сердца [75; 190].

По данным многочисленных исследований доказана роль Gal-3 у пациентов с ХСН для стратификации риска, мониторинга эффективности терапии, прогноза, а также как биомаркера кардиофиброза и ремоделирования миокарда [29; 69; 94; 120; 192; 238].

1.3.2. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности

Важная роль воспаления в патогенезе ХСН подтверждена результатами большого количества отечественных и зарубежных исследований. Следует отметить, что, несмотря на полученные знания о механизмах процесса воспаления и накопленную доказательную базу о важной прогностической роли целого ряда биомаркеров воспаления, до сих пор остается множество спорных и до конца неизученных вопросов, касаемых роли воспаления в патогенезе ХСН [73; 135]

Наиболее изученными биомаркерами воспаления при ХСН являются цитокины. Активное изучение их роли в патогенезе ХСН началось в 1990-е годы, когда стало очевидным, что помимо нейрогормонов существенную роль в патогенезе ХСН играет воспаление [39; 99]. В многочисленных исследованиях у пациентов с ХСН (ишемического или неишемического генеза, с различной фракцией выброса) убедительно демонстрируется повышение уровня целого ряда провоспалительных цитокинов [83; 139; 141; 187; 193]. Несмотря на то, что воспаление и повышение ряда цитокинов является характерным как для пациентов с сохраненной, так и с низкой фракцией выброса левого желудочка, механизмы процесса воспаления у них различны. Для пациентов с СНсФВ была постулирована парадигма, что воспаление в данной группе в основном индуцировано сопутствующими заболеваниями через механическую нагрузку на эндотелиоциты. У пациентов с СНнФВ воспаление главным образом индуцировано повреждением кардиомиоцитов, вызванным, например, ишемией и приводящим к эксцентрическому ремоделированию миокарда и его дисфункции [73; 81; 85; 183].

Установлено, что повышенная продукция цитокинов имеет корреляционные связи с гипертрофией кардиомиоцитов, их апоптозом и развитием кардиофиброза, что, в свою очередь, является основой для прогрессирования ХСН [82; 139].

В современной литературе дискутируется прогностическая значимость анализа уровня фракталкина/CX3CL1 – хемоаттрактивного цитокина – в патогенезе ССЗ [18; 294].

Известно, что все хемокины имеют сходные аминокислотные участки, позволяющие формировать характерные трехмерные структуры [219; 236; 250; 297]. Уникальность фракталкина/CX3CL1 заключается в том, что он существует в двух формах – фиксированной и растворимой [123; 142].

Уже накоплено большое количество исследований, доказывающих роль данного хемокина и его рецептора (CX3CR1) в развитии рестеноза после коронарного стентирования, при отторжении трансплантированного сердца, участие в атерогенезе и дестабилизации бляшки и в развитии легочной гипертензии. Выявлено, что пациенты с ИБС имеют повышенный уровень фракталкина/CX3CL1. При этом, данные исследования в основном принадлежат зарубежным авторам [219; 236; 269; 293; 322].

Guo Y. с соавторами (2014) [250] выявили корреляционную взаимосвязь между уровнем фракталкина и риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Авторы предложили использовать значение уровня фракталкина у данной категории пациентов для стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

В другом исследовании Richter B. с соавторами (2012) [310] по результатам анализа уровня фракталкина у пациентов с ХСН с выраженной систолической сердечной недостаточностью установили, что он является прогностическим предиктором смертности. Обращало на себя внимание, что уровень фракталкина у пациентов с ХСН был ниже в группе пациентов, получавших ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Повышение уровня фракталкина/CX3CL1 у пациентов с ХСН было также выявлено в исследовании Hildemann S.K. с соавторами (2014) [252]. По результатам этого исследования фракталкин/CX3CL1 способен приводить к снижению биодоступности оксида азота (NO), что, в свою очередь, также может вносить вклад в развитие ЭД и в прогрессирование ХСН.

Недостаточно к настоящему времени изучены механизмы взаимодействия фракталкина с другими гуморальными и клеточными факторами воспалительного

процесса и возможность использования фракталкина в качестве терапевтической мишени.

Еще одним биомаркером воспаления, который привлекает внимание ученых и клиницистов, является неоптерин – неспецифический и высокочувствительный маркер активации моноцитарного звена клеточного иммунитета и повышенной выработки активных форм кислорода при различных заболеваниях [70; 164; 201].

Неоптерин – это низкомолекулярное производное гуанозинтрифосфата, которое продуцируется макрофагами при активации последних интерфероном- γ или фактором некроза опухоли- α . Известно, что изменение его уровня отражает совместное действие различных цитокинов на популяцию моноцитов/макрофагов [201].

Определение уровня неоптерина можно рассматривать как метод оценки активности ряда ССЗ и использовать для прогнозирования их прогрессирования и исхода [70; 164].

Несколько исследований показали, что концентрация циркулирующего неоптерина у пациентов с острым коронарным синдромом выше, чем со стабильной стенокардией напряжения и у практически здоровых пациентов. Повышение концентрации неоптерина ассоциируется с нестабильной или поврежденной атеросклеротической бляшкой и представляет собой маркер повышенного риска дальнейших сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом. Недавние исследования показали, что повышенный сывороточный неоптерин является предиктором развития больших коронарных событий у пациентов со стабильной стенокардией и у пациентов с АГ [131; 241; 313].

В современной литературе анализу уровня неоптерина у пациентов с ХСН посвящено незначительное количество работ. Yamamoto E. с соавторами (2016) [343] установили увеличение уровня неоптерина у пациентов ХСН по мере утяжеления функционального класса заболевания и наличие его положительной корреляции с показателями диастолической дисфункции.

В другом исследовании Berg K.S. с соавторами (2015) пришли к выводу, что уровень неоптерина достоверно коррелирует с показателями послеоперационной сердечной дисфункции [213].

При анализе уровня неоптерина в моче (Shao Z. с соавторами, 2014) [325] и в плазме крови (Озерова Е.А. с соавторами, 2005, Caruso R. с соавторами, 2013) [136; 217] у пациентов с ХСН были обнаружены корреляционные связи его уровня с прогрессированием нарушения функции и структуры левого желудочка.

1.3.3. Эндотелиальная дисфункция – патогенетический фактор развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности

В большом числе исследований убедительно продемонстрирована важная и самостоятельная роль эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [17; 43; 46; 65; 111; 148; 206].

Эндотелиальные клетки контролируют сосудистую функцию, реагируя на различные гормоны, нейромедиаторы и вазоактивные факторы, влияющие на вазомоцию, тромбоз, агрегацию тромбоцитов и воспаление [48; 111; 144; 176; 341].

К вазоактивным факторам относятся: сосудорасширяющие факторы, такие как оксид азота (NO), простаглицлин (PGI₂), эндотелиновый фактор деполяризации (EDHF), или сосудосуживающие факторы, такие как тромбоксан (TXA₂) и эндотелин-1 (ET-1). Возникающий дисбаланс продукции данных вазоактивных веществ приводит к ЭД [42; 336].

Важнейшим среди сосудорасширяющих факторов является NO [44; 45; 88; 299], который играет важную роль в поддержании базального сосудорасширяющего тонуса сосудов [101; 133; 188].

Образуется NO под влиянием фермента синтазы оксида азота (NOS), который превращает аминокислоту L-аргинин в NO.

Существуют три изоформы NOS:

- индуцибельная изоформа (iNOS), которая вырабатывается только в клетках, подвергшихся воздействию медиаторов воспаления или других вредных стимулов, которые активируют макрофаги;
- нейрональная изоформа (nNOS), которая продуцирует NO, чтобы действовать как нейрональный мессенджер, который регулирует высвобождение синаптических нейротрансмиттеров;
- эндотелиальная NOS (eNOS), которая продуцирует оксид азота в сосудистой системе.

В последние годы было опубликовано большое количество исследований, подтверждающих роли ЭД в патогенезе ССЗ [15; 43; 118; 122; 203; 205].

Самый мощный вазоконстриктор из эндотелинов – ET-1 – представляет собой крупный бициклический полипептид [8; 150]. Впервые 21-аминокислотный пептид – эндотелин, позже названный ET-1, идентифицировали из культуры эндотелиальных клеток аорты свиньи в 1988 году Yanagisawa M. с соавторами [267; 344].

Именно его признают одним из маркеров коронарного атеросклероза. Высокий уровень ET-1 в плазме крови наблюдается при таких состояниях, как ИБС, ИМ, нарушения ритма сердца, гипертрофия миокарда, АГ [13; 177; 214; 243].

Впервые повышение уровня ET-1 у пациентов с ХСН в начале 90-х годов установили Sakai S. (1996) [315] и Margulies K. (1990) с соавторами [284]. Далее эти результаты были подтверждены большим количеством исследований.

Boyer B. с соавторами (2012) зафиксировали активацию эндотелиновой системы у пациентов с тяжелой ХСН, маркером чего явилось повышение плазменного уровня ET-1 и его предшественника (Big-ET) [215]. Однако не было выявлено повышение уровня ET-1 у пациентов с начальными стадиями сердечной недостаточности.

В недавно проведенном исследовании Zhang C.L. и соавторы (2017) пришли к выводу о возможном использовании уровня ET-1 и его предшественника (Big-

ЕТ) в качестве прогностических маркеров неблагоприятного исхода у пациентов с ХСН [348].

К ингибиторам синтеза ЕТ-1 относится CNP. Несмотря на то, что CNP был выделен еще в 1990 году, к настоящему времени знания о данном пептиде находятся на стадии накопления, особенно сведения о его патофизиологической роли в патогенезе ССЗ [59].

Считается, что CNP действует локально, как паракрино/аутокринный регулятор, поскольку он быстро выводится из циркуляции и присутствует в плазме в очень низких концентрациях. Экзогенный CNP является мощным артериальным и венозным расширителем изолированных кровеносных сосудов. Данный пептид, в отличие от BNP и ANP, секретируется клетками эндотелия и вызывает расширение артерий через активацию гуанилатциклазы и повышение концентрации циклического гуанозинмонофосфата [228; 264; 347].

Выработка CNP стимулируется эндотелином, ангиотензином II, предсердным и мозговым натрийуретическими гормонами и напряжением сдвига. Секреция CNP снижается при повышении концентрации липопротеидов низкой плотности. Установлено, что этот пептид ускоряет реэндотелизацию, подавляет тромбоз и гиперплазию интимы. Также выявлено, что CNP имеет противовоспалительные, антимитогенные и антифиброзные функции [228; 264].

В исследованиях ряда авторов по изучению уровня CNP у пациентов с ХСН предполагается, что его высвобождение является цитопротективным механизмом, влияющим на клетки эндотелия и на миокард [16; 264; 344].

Yanagisawa M.A. (1988) с соавторами выявили в моче у пациентов с ХСН увеличение уровня CNP, превышающее каталитическую мощность нейтральной эндопептидазы, которая содержится в большом количестве в щеточных каемках эндотелиальных клеток проксимального отдела канальцев [344].

Dirk J.L. (2014) с соавторами указывал на прогностическую ценность исследования уровня CNP у пациентов с ХСН только с сохранной фракцией выброса, выявив корреляцию уровня CNP с такими факторами риска прогрессирования ХСН, как возраст и пол [228].

Исследования Kalra P.R. (2003) с соавторами свидетельствуют о компенсаторной выработке N-концевого предшественника натрийуретического пептида типа С (NT-proCNP) в ответ на ремоделирование миокарда, которое, безусловно, имеет место у пациентов с ХСН и носит прогрессирующий характер по мере усугубления функционального класса ХСН [264].

1.3.4. Оксидативный стресс и его роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности

Оксидативный стресс (окислительный стресс) – это процесс повреждения клетки в результате окисления. Возникает при развитии дисбаланса между свободнорадикальными процессами и деятельностью антиоксидантной системы [25; 105; 116].

Оксидативный стресс (ОС) характеризуется гиперсинтезом свободных радикалов, большая часть из которых представлена соединениями реактивного кислорода, их иначе называют активными формами кислорода (АФК). АФК обладают высокой окислительной способностью, которая создает угрозу для редокс-чувствительных компонентов клетки (белки, липиды, нуклеиновые кислоты) [116].

Стоит отметить, что при нормальных условиях концентрация АФК находится под контролем клеточных систем – все клетки и организм в целом имеют системы защиты от свободнорадикального окисления, главной из которых является антиоксидантная система. В патологических ситуациях АФК накапливаются из-за чрезмерной продукции или недостаточной деградации, что приводит к ОС. ОС вызывает окисление ДНК, мембран, клеточных липидов и белков, нарушая их нормальную функцию и приводит в конечном итоге к гибели клеток. В сердце процесс ОС увеличивается в ответ на ишемию/реперфузию, гипертрофию и сердечную недостаточность [25; 62].

В первую очередь АФК вступают в химические реакции с ненасыщенными жирными кислотами, запуская процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Активация ПОЛ вызывает альтерацию белков, нуклеиновых кислот, липидных структур клетки с увеличением продуктов метаболизма ПОЛ и перекисного окисления белков, самым известным из которых является MDA, который индуцирует процесс карбонилирования – образования окисленных модифицированных белков [116].

У пациентов с сердечно-сосудистой патологией АФК оказывают угнетающее влияние на сократительную функцию миокарда [25; 62; 240].

АФК оказывают повреждающее действие на состояние сосудистого эндотелия, которое проявляется в виде усиления вазоконстрикции, снижения синтеза NO и его окислительного разрушения, становясь основой для развития и прогрессирования ССЗ [62; 240].

Доказано, что усиление генерации АФК предшествует и способствует прогрессированию ССЗ [25; 186; 244; 255], выраженность ОС имеет корреляционные взаимосвязи с клиническими проявлениями ССЗ [240; 321], а также, чем больше факторов риска выявляется у пациента, тем сильнее протекают процессы окисления [62; 116].

Еще в 1991 году Belch J.J. с соавторами сообщали, что концентрации пероксида липидов плазмы крови и малонового диальдегида были достоверно выше у пациентов с ХСН, чем в контроле [212]. Автором была выявлена достоверная отрицательная корреляция между содержанием малонового диальдегида и фракцией выброса левого желудочка.

Sawyer D.B. с соавторами (2011) установили, что у пациентов с ХСН с выраженными клиническими симптомами уровень в плазме MDA выше, чем у пациентов без клинических проявлений [321].

В другом исследовании Горшунова Н.К. и соавторы (2017) у пациентов с ХСН на фоне АГ обнаружили увеличение уровня MDA и высокий уровень окисленных форм атерогенных липопротеидов низкой плотности, а также уменьшение уровня ферментов системы антиоксидантной защиты (каталаза и SOD) с наличием корреляционных связей с выраженностью ЭД и миокардиальной дисфункции [63].

Если суммировать данные современной литературы можно сделать вывод, что патогенез ХСН является сложным многофакторным процессом с участием большого количества механизмов и выделение одной какой-либо «модели» или одного ведущего патофизиологического процесса неправильно. При этом, несмотря на большое количество исследований, сохраняется противоречивость мнений о генезе и последовательности структурных и функциональных изменений сердца при ХСН, о возможностях их прогнозирования.

Изучение патогенеза ХСН должно основываться на комплексном подходе, попытка разграничить взаимоотношающееся влияние различных механизмов и выделить первопричину патогенеза является сложной задачей в виду того, что этиология ХСН очень гетерогенна, также гетерогенны и гемодинамические формы ХСН. Ежегодный прирост пациентов с ХСН как с сохраненной, так и со сниженной фракцией выброса свидетельствует о необходимости получения новых знаний о патогенезе ХСН, на основании которых будут разработаны и внедрены новые методы диагностики, профилактики и лечения для пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика исследования

Диссертационное исследование по плану научных исследований Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России) выполнено на клинической базе кафедры внутренних болезней педиатрического факультета – ГБУЗ АО «Городская клиническая больница №4 имени В.И. Ленина».

Исследование состояло из двух основных этапов: теоретического и практического. Теоретический этап включал поиск и ознакомление с публикациями отечественных и зарубежных авторов по тематике научной работы. Практический этап включал в себя формирование выборки участников исследования, проведение клинико-лабораторных исследований и анализ полученных данных.

В одномоментное исследование было включено 405 человек: 345 пациентов с ХСН (основная группа) и 60 соматически здоровых лиц Астраханского региона (в качестве контрольной группы).

Выборка основной и контрольной группы, их комплексное лабораторное и инструментальное обследование осуществлялось в условиях объединения стационар-поликлиника ГБУЗ АО «Городская клиническая больница №4 имени В.И. Ленина» и ГБУЗ АО «Александрo-Мариинская областная клиническая больница».

Все обследованные лица дали письменное согласие на участие в исследовании.

2.2. Дизайн исследования и характеристика групп исследования

Основная группа формировалась на основании критериев включения пациентов в исследование и критериев исключения.

Критерии включения:

- верифицированный диагноз ХСН на фоне: СТ, АГ, СТ+АГ, перенесенный в прошлом ИМ давностью не менее 12 месяцев, фибрилляция предсердий+перенесенный в прошлом ИМ;
- содержание в крови NT-proBNP >125 пг/мл;
- способность выполнить тест 6-минутной ходьбы (6МХТ);

Критерии исключения:

- пороки сердца (врожденные и приобретенные);
- 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, развитие признаков почечной недостаточности (снижение клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин);
- злокачественные новообразования и аутоиммунные заболевания в анамнезе;
- любые инфекционные заболевания;
- обострение хронических заболеваний;
- психические заболевания или недееспособность;
- индекс массы тела (ИМТ) более 40 кг/м² и менее <18,5 кг/м²;
- беременность, ранний послеродовой период, период лактации;
- отказ пациента от участия в данном исследовании.

В группу контроля вошли соматически здоровые лица, у которых по данным ЭКГ, ЭХОКС 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 представителями европеоидной расы, проживали в г. Астрахань и не являлись родственниками.

Пациенты с ХСН были разбиты на группы (рис. 1) в зависимости от:

- ФВ левого желудочка (соответственно Клиническим рекомендациям [95, 115]);
- функционального класса (ФК) (соответственно Классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) от 1964 г.);
- стадии ХСН (соответственно Классификации Стражеско-Василенко от 1935 г.).

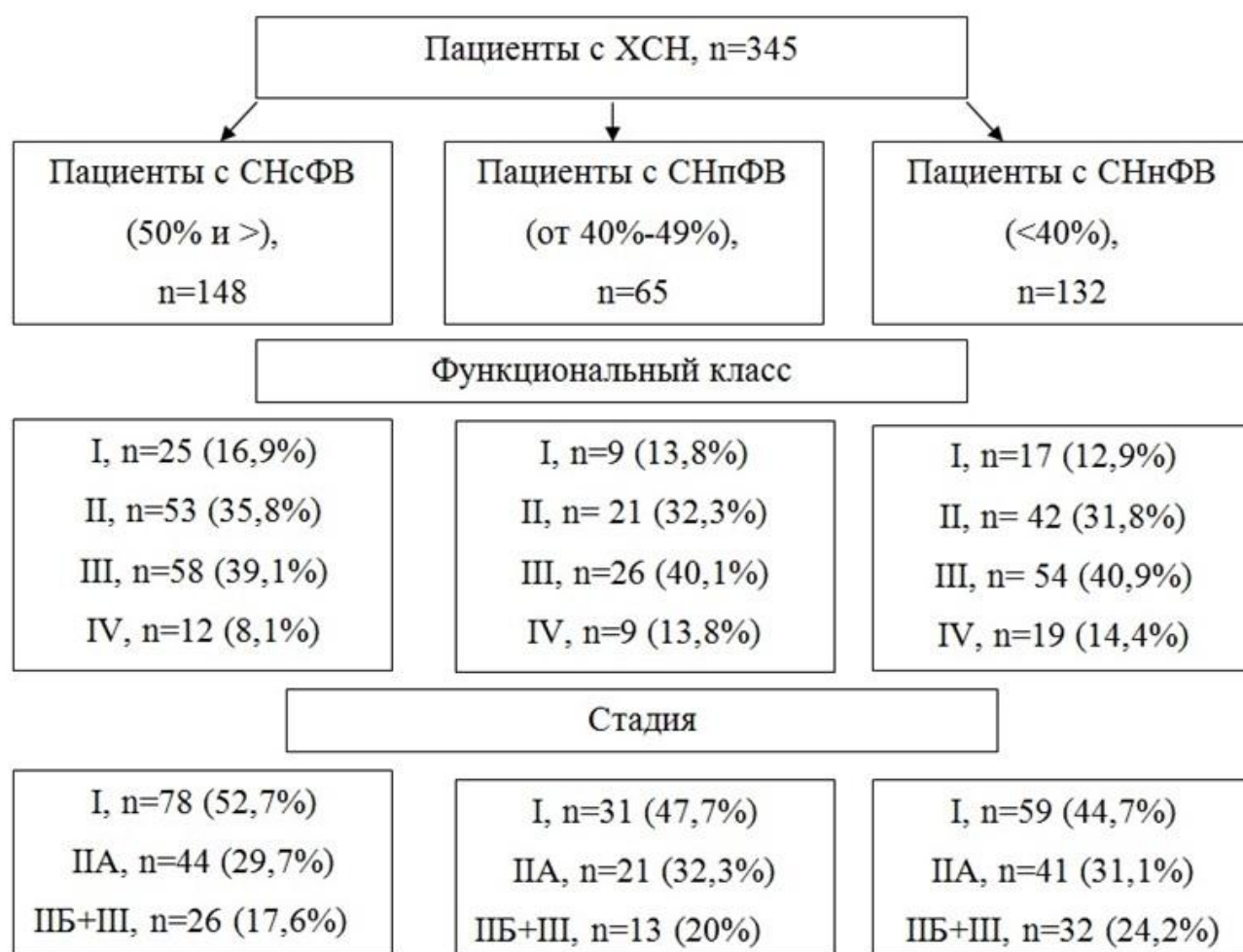


Рисунок 1 – Разделение пациентов с ХСН в зависимости от функционального класса и стадии заболевания. Примечание: группы пациентов с ХСН были сопоставимы по проценту распределения пациентов по функциональному классу и стадии заболевания

Диагноз ХСН выставлялся на основании Клинических рекомендаций, предложенных обществом специалистов по сердечной недостаточности и Российским кардиологическим обществом [95]. Терапию пациенты с ХСН получали также согласно Клиническим рекомендациям [95].

2.3. Методы исследования

2.3.1. Общеклинические методы

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 включало:

- опрос пациента (сбор жалоб, анамнез);
- физикальный осмотр;
- изучение медицинской документации (выписные эпикризы, амбулаторные карты, протоколы исследований);
- ряд антропометрических измерений (рост, вес, ИМТ).

Индекс массы тела рассчитывали по формуле: вес в кг/ (рост в метрах)². При ИМТ 18,5-24,9 кг/м² вес считали нормальным, при ИМТ 25,0-29,9 кг/м² – избыточным. При ИМТ 30-34,9 кг/м² фиксировали ожирение I степени, при ИМТ 35-39,9 кг/м² – ожирение II степени.

Лабораторные методы исследования включали:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- определение в крови глюкозы, креатинина, калия, общего белка, натрия, активности аланиновой и аспарагиновой трансфераз, билирубина, триглицеридов, фибриногена, общего холестерина, липопротеидов высокой плотности.

Для оценки тяжести клинических проявлений у пациентов с ХСН использовалась шкала оценки клинического состояния (ШОКС) (модификация Мареева В.Ю., 2000) и 6МХТ.

Соответствие баллов функциональному классу ХСН по ШОКС:

- I ФК ≤ 3 баллов;
- II ФК 4-6 баллов;
- III ФК 7-9 баллов;
- IV ФК > 9 баллов.

По 6МХТ ФК определялся в зависимости от расстояния, которое пациент проходит за 6 минут по коридору (Ю.Н. Беленков, 2001):

- I ФК – пациент проходит 550-426 метров;
- II ФК – пациент проходит 425-301 метров;
- III ФК – пациент проходит 300-151 метров;
- IV ФК – пациент проходит 150 метров и менее.

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 с определением динамики сегмента ST-T, частоты и характера нарушений ритма сердца и проводимости, среднесуточной частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Эхокардиографическое исследование выполняли одним исследователем на ультразвуковом сканере «Vivid 7» (GE DingedUltrasound AS, Норвегия) в одномерном (М), двумерном (В) режима, в режиме доплер-ЭХОКС и режиме тканевого доплера (Tissue Doppler Imaging) (частота датчика 3,5 МГц) в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии [224, 335].

2.3.2. Специальные биохимические методы исследования

Биохимические исследования выполнялись на базе лаборатории кафедры общей и биорганической химии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) по методикам, рекомендованным производителями реактивов, определялся уровень следующих биохимических маркеров:

- Натрийуретический пептид типа С (пмоль/л), коммерческая тест-система «NT-proCNP» (фирма «Biomedica Medizinprodukte GmbH&Co KG», Австрия);
- Эндотелин-1 (пг/мл), коммерческая тест-система для количественного определения эндотелина (1-21) в биологических жидкостях (фирма «Biomedica», Германия);
- Фракталкин/CX3CL1 (пг/мл), коммерческая тест-система «RayBio® HumanFractalkine» (фирма «RayBiotech, Inc.», США);
- Неоптерин (нг/мл), коммерческая тест-система для количественного определения неоптерина в плазме крови («Innovation Beyond LimitsInternational», Германия);
- С-реактивный белок ультрачувствительный (мг/л), коммерческая тест-система «s-CRPELISA» («Biomerica», США);
- Общая супероксиддисмутаза всех трех типов SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) (ед./мл), коммерческая тест-система «Superoxide Dismutase Assay Kit» («Cayman Chemical», США);
- Продукты глубокого окисления белков (мкмоль/л), коммерческая тест-система AOPP Kit («Immun Diagnostik», Германия);
- Натрийуретический пептид типа В (BNP) (пг/мл), коммерческая тест-система «Biomedica NT-proBNP» («Biomedica Medizinprodukte GmbH&Co KG», Австрия);

- С-концевой телопептид коллагена I типа (нг/мл), коммерческая тест-система для определения С-концевых телопептидов, образующихся при деградации коллагена I типа («IDS», Англия);
- Матриксная металлопротеиназа I типа (нг/мл), коммерческая тест-система «MMP-1 ELISA» («Bender Medsystems», Австрия);
- Тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (нг/мл), коммерческая тест-система «Human TIMP-1 ELISA» («Bender Medsystems», Австрия);
- С-терминальный пропептид проколлагена I типа (нг/мл), коммерческая тест-система «ELISA Kitfor Procollagen I C-Terminal Propeptide (PICP)» («CLOUD-CLONE CORP», США);
- Трансформирующий фактор роста-beta1 (нг/мл), коммерческая тест-система для количественного определения TGF- β 1 «Bender Med Systems» (Австрия);
- Галектин-3 (нг/мл), коммерческая тест-система «Human Galectin-3» («Bender Medsystems», Австрия).

Концентрацию MDA определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой спектрофотометрически (по методу K. Jagi, 1968) в модификации M. Uchiyama и M. Mihara (1995) [264].

Анализ частоты встречаемости генотипов 4a/4b и 4b/4b гена eNOS осуществляли у всех обследуемых. Аллели полиморфного участка гена eNOS выявляли методом анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Продукты амплификации обрабатывали соответствующими рестриктазами с дальнейшим разделением в 7%-ном акриламидном геле.

2.3.3. Расчет объёмной фракции интерстициального коллагена

Расчет объёмной фракции интерстициального коллагена (ОФИК) производился по методике, предложенной J. Shirani с соавторами (1992) [328], путем сопоставления результатов ЭКГ и ЭХОКС, на основании общего вольтажа комплекса QRS в 12 стандартных отведениях, роста, массы миокарда левого желудочка

(ММЛЖ), рассчитанной по формуле Penn Convention [205]:

$$\text{ОФИК (\%)} = \left(1 - 1,3 \times \frac{\text{общийQRS(мм)} \times \text{рост(м)}}{\text{ММЛЖ(г)}} \right) \times 100$$

2.3.4. Метод оценки функционального состояния сосудистого эндотелия и кожной микроциркуляции

Исследование функционального состояния сосудистого эндотелия и кожной микроциркуляции проводилось с использованием неинвазивного метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью аппарата «ЛАКК-02» и блока «ЛАКК-ТЕСТ» для ионофоретических проб («Лазма», Россия).

Данный метод исследования состояния микроциркуляции и сосудистого эндотелия широко используется при различных патологических процессах и заболеваниях [50; 51; 60; 153; 167].

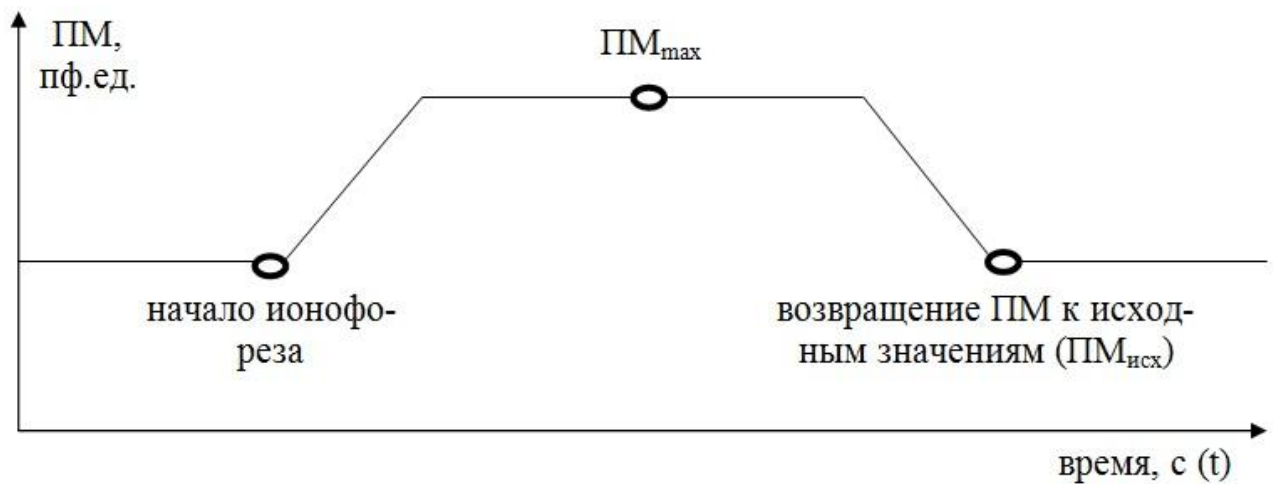
Локальные ионофоретические проба с нитропруссидом натрия (НпН, ЭНВ) и ацетилхолином (АцХ, ЭЗВ) проводилась по ранее предложенной методике [106].

Для записи ЛДФ-граммы использовался канал красного спектра лазерного излучения (длина волны 0,63 мкм). Глубина зондирования не < 1 мм. Объем зондируемой ткани около 1 мм³.

Для получения 5%-го раствора НпН в качестве растворителя использовался 5%-й раствор глюкозы, для разведения АцХ применяли дистиллированную воду. Локальный ионофорез растворов производился при силе тока 5 мкА в течение 3 минут. Пробник устанавливался на наружной поверхности левого предплечья.

Для выявления у обследуемых лиц наличия и выраженности эндотелиальной дисфункции сосудистого эндотелия рассчитывался КЭФ – коэффициент эндотелиальной функции, как отношение РКК АцХ (%) к РКК НпН (%), по ранее предложенной и запатентованной методике [134].

Схематическое изображение анализируемых показателей доплерограммы представлено на рисунке 2.



ПМ - показатель микроциркуляции, пф.ед.;

$t_{\max}$ - время развития максимальной вазодилатации, сек. (интервал от начала ионофореза до достижения $\text{ПМ}_{\max}$);

$t_{1/2}$ - время полувосстановления кровотока, сек. (интервал от момента достижения $\text{ПМ}_{\max}$ до момента полувосстановления);

РКК - резерв капиллярного кровотока, % (отношение $\text{ПМ}_{\max}$ к $\text{ПМ}_{\text{исх}} \times 100\%$).

Рисунок 2 – Схематическое изображение показателей, изучаемых при проведении локальных ионофоретических проб с НпН и АцХ.

Также на основании данных локальной ионофоретической пробы (с НпН) определяли тип реагирования микрососудистого эндотелия по ранее предложенной и запатентованной методике [47].

2.4. Статистическая обработка данных

Статистический анализ полученных данных проводился в программах STATISTICA 12.0, StatSoft, Inc и SPSS-16 [157].

Нормальность распределения количественных показателей определялась с помощью критерия Шапиро-Уилка и критерия Колмогорова-Смирнова. Так как в большинстве групп признаки имели распределение отличное от нормального, для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных 2 несвязанных групп использовали U-критерий Манна-Уитни. Полученные данные представлены в виде значения медианы и значения 5 и 95 перцентилей (Me [5;95]). Для выявления статистических различий между изучаемыми явлениями ориентировались на уровень статистической значимости $(p) < 0,05$.

Для проведения частотного анализа использовали критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона.

Тест Левене использовался для проверки гипотез о гомогенности генеральных дисперсий.

Оценку интенсивности корреляционной зависимости проводили при помощи рангового коэффициента корреляции (r) Спирмена.

Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга критерием χ^2 .

Производился расчет следующих значений: абсолютный риск (АР) события, повышение абсолютного риска (ПАР) развития события в первой группе относительно второй группы, рассчитывался относительный риск (ОР), отношение шансов (ОШ), доверительный интервал (ДИ) для ПАР. Расчет ДИ для ОР проводился по методу Katz, для отношения шансов – по методу Woolf. Ассоциацию изучаемого события (полиморфного генотипа) с риском заболевания оценивали следующим образом: при $ОР < 1$ – нет риска; 1,1-1,5 – низкий риск; 1,5-2 – средний риск; 2-2,5 – повышенный риск; $> 2,5$ – высокий риск.

Анализ вероятности наступления события для некоторого случая проводился методом бинарной логистической регрессии. Была применена формула:

$$p = 1/(1 + e^{-z}),$$

где $z = b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + \dots + b_n * X_n + a$,

e – константа, основание натурального логарифма, равная 2,72,

$X_{1, 2 \dots n}$ – значения независимых переменных,

$b_{1, 2 \dots n}$ – коэффициенты,

a – некоторая константа.

Если p (уровень статистической значимости) имел значение $< 0,5$, предполагалось, что событие не наступит; в противном случае предполагалось наступление события.

Для сравнения групп по качественному признаку (наличие или отсутствие полиморфного генотипа, ожидаемого события) абсолютные частоты признаков были внесены в четырехпольные таблицы сопряженности следующего вида:

Таблица 1 – Вид используемой четырехпольной таблицы

	Изучаемое событие (генотип) присутствует	Изучаемое событие (генотип) отсутствует
Больные (неблагоприятный прогноз), 1 группа	a (И+)	b (Л+)
Группа сравнения (благоприятный прогноз)	c (Л-)	d (И-)

Примечание: a, b, c, d – абсолютные частоты встречаемости признаков.

Для создания прогностических алгоритмов применялся метод бинарной логистической регрессии. Для каждого алгоритма нами производился расчет диагностической чувствительности (Se), диагностической специфичности (Sp), точности алгоритма (Ac), прогностической ценности положительного результата (PVP) и прогностической ценности отрицательного результата (PVN).

Значимость разработанных моделей была оценена при помощи Omnibus Test и Hosmerand Lemeshow Test. Значимость коэффициентов модели проверяли

при помощи критерия Вальда. Для каждой переменной в уравнениях рассчитывались: β -коэффициент регрессии, стандартная ошибка β -коэффициента, значение статистического критерия Вальда, число степеней свободы. Также рассчитывалась прогностическая критериальная валидность теста (r -коэффициент валидности).

Для оценки качества разработанных алгоритмов использовалось построение ROC-кривой. Оценивался показатель AUC (area under ROC curve – площадь под ROC-кривой).

Для выделения фенотипов ХСН использовался кластерный анализ (методы иерархической классификации и k -средних) и дисперсионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ
ОЦЕНКА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

На первом этапе исследования мы изучили и проанализировали клинико-анамнестическую и функциональную характеристику пациентов с ХСН в зависимости от ФВ левого желудочка. При проведении сравнительного внутригруппового анализа гендерно-анамнестических характеристик пациентов с ХСН было установлено преобладание женщин среди пациентов с СНсФВ ($\chi^2=10,5$; $df=1$; $p<0,001$) (табл. 2).

В группе пациентов с СНнФВ количество мужчин и женщин было сопоставимо ($\chi^2=0,08$; $df=1$; $p=0,776$). При межгрупповом сравнении по гендерному признаку статистически значимых различий между группами выявлено не было. Так, количество пациентов мужского ($\chi^2=2,62$; $df=1$; $p=0,105$) и женского ($\chi^2=1,61$; $df=1$; $p=0,205$) пола в группе пациентов с СНсФВ было сопоставимо с группой пациентов с СНнФВ.

В группе пациентов с СНсФВ возраст пациентов составил 62 [46; 69] лет, что было сопоставимо ($p=0,264$) с группой пациентов с СНнФВ, где возраст пациентов составил 60 [59; 76] лет. Однако группа пациентов с СНсФВ, в общем, была несколько моложе, на что указывали значения 5 и 95 перцентилей.

В группе пациентов с СНсФВ СТ без АГ была диагностирована статистически значимо реже ($\chi^2=0,68$; $df=1$; $p<0,001$) по сравнению с группой пациентов с СНнФВ. АГ без СТ в группе пациентов с СНсФВ выявлялась у 46 человек (чел.). В группе с СНнФВ пациентов с АГ без СТ выявлено не было.

В группе пациентов с СНсФВ стенокардия в сочетании с АГ (СТ+АГ) была диагностирована у 95 чел., что было сопоставимо ($\chi^2=0,68$; $df=1$; $p=0,408$) с группой пациентов с СНнФВ, где СТ+АГ была диагностирована у 72 чел.

Таблица 2 – Гендерно-анамнестическая характеристика пациентов с ХСН с сохраненной и с низкой фракцией выброса

Показатель/Группа	СНсФВ, n=148	СНнФВ, n=132
Пол:		
мужчины, n (%)	50 (33,8)	64 (48,5)
женщины, n (%)	98 (66,2)	68 (51,5)
	$\chi^2=10,5$; df=1; $p_1=0,001$	$\chi^2=2,62$; df=1; $p_2=0,105$ $\chi^2=1,61$; df=1; $p_2=0,205$ $\chi^2=0,08$; df=1; $p_1=0,776$
Возраст, лет	62 [46; 69]	60 [59; 76] $p_2=0,264$
СТ, n (%)	7 (4,7)	60 (45,5)
		$\chi^2=39,34$; df=1; $p_2<0,001$
АГ, n (%)	46 (31,1)	-
СТ+АГ, n (%)	95 (64,2)	72 (54,5)
		$\chi^2=0,68$; df=1; $p_2=0,408$
ФП, n (%)	39 (26,4)	34 (25,8)
		$\chi^2=0,01$; df=1; $p_2=0,931$
Перенесенный в прошлом ИМ, n (%)	51 (34,5)	64 (48,5)
		$\chi^2=2,36$; df=1; $p_2=0,124$
Перенесенный в прошлом не-Q ИМ, n (%)	47 (31,8)	28 (21,2)
		$\chi^2=2,3$; df=1; $p_2=0,129$
Перенесенный в прошлом Q-образующий ИМ, n (%)	4 (2,7)	36 (27,3)
		$\chi^2=25,8$; df=1; $p_2<0,001$

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю внутри группы; p_2 – по исследуемому показателю между группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ.

В группе пациентов с СНсФВ постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП) была диагностирована у 39 чел., что было сопоставимо ($\chi^2=0,01$; df=1; $p=0,931$) с группой пациентов с СНнФВ.

В группе пациентов с СНсФВ перенесенный в прошлом инфаркт миокарда был диагностирован у 51 чел., что было сопоставимо ($\chi^2=2,36$; df=1; $p=0,124$) с группой пациентов с СНнФВ, где количество пациентов с перенесенным в прошлом ИМ составило 64 чел.

В группе пациентов с СНсФВ количество пациентов с не Q-образующим ИМ в анамнезе составило 47 чел., что было статистически незначимо ($\chi^2=2,3$; df=1; $p=0,129$) больше по сравнению с группой пациентов с СНнФВ, где количество пациентов с не Q-образующим ИМ в анамнезе составило 28 чел.

В группе пациентов с СНсФВ количество пациентов с Q-образующим ИМ в анамнезе составило 4 чел., что было статистически значимо ($\chi^2=25,8$; $df=1$; $p<0,001$) меньше по сравнению с группой пациентов с СНнФВ, где количество пациентов с Q-образующим ИМ в анамнезе составило 36 чел.

По основным гендерно-анамнестическим характеристикам группа пациентов с СНпФВ была сопоставима с пациентами с СНсФВ и СНнФВ (табл. 3).

Таблица 3 – Гендерно-анамнестическая характеристика пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса

Показатель/Группа	СНпФВ, n=65	Уровень статистической значимости различий с группами пациентов с СНсФВ и с СНнФВ
Пол: мужчины, n (%) женщины, n (%)	31 (47,7) 34 (52,3) $\chi^2=0,9$; $df=1$; $p_3=0,761$	$\chi^2=1,6$; $df=1$; $p_1=0,205$ $\chi^2=0,01$; $df=1$; $p_2=0,934$ $\chi^2=0,9$; $df=1$; $p_1=0,324$ $\chi^2=0,01$; $df=1$; $p_2=0,953$
Возраст, лет	61 [54; 68]	$p_1=0,716$ $p_1=0,322$
СТ, n (%)	16 (24,6)	$\chi^2=14,04$; $df=1$; $p_1<0,001$ $\chi^2=3,75$; $df=1$; $p_2=0,053$
АГ, n (%)	12 (18,5)	$\chi^2=2,16$; $df=1$; $p_1=0,141$
СТ+АГ, n (%)	37 (56,9)	$\chi^2=0,24$; $df=1$; $p_1=0,623$ $\chi^2=0,03$; $df=1$; $p_2=0,866$
ФП, n (%)	15 (23,1)	$\chi^2=0,15$; $df=1$; $p_1=0,695$ $\chi^2=0,1$; $df=1$; $p_2=0,75$
Перенесенный в прошлом ИМ, n (%)	27 (41,5)	$\chi^2=0,44$; $df=1$; $p_1=0,505$ $\chi^2=0,32$; $df=1$; $p_2=0,573$
Перенесенный в прошлом не Q-образующим ИМ, n (%)	19 (29,2)	$\chi^2=0,7$; $df=1$; $p_1=0,789$ $\chi^2=0,93$; $df=1$; $p_2=0,335$
Перенесенный в прошлом Q-образующий ИМ, n (%)	8 (12,3)	χ^2 с поправ. Йетса=5,22; $df=1$; $p_1=0,022$ $\chi^2=3,74$; $df=1$; $p_2=0,53$

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю с группой пациентов с СНсФВ; p_2 – по исследуемому показателю с группой пациентов с СНнФВ; p_3 – по исследуемому показателю внутри группы пациентов с СНпФВ.

Однако в группе с СНпФВ количество пациентов с изолированной СТ было статистически значимо большим, чем в группе пациентов с СНсФВ ($\chi^2=14,04$; $df=1$; $p<0,001$).

По результатам анализа клинической характеристики пациентов одышка наблюдалась у всех пациентов с ХСН (100%), как в группе пациентов с СНсФВ, так и в группе пациентов с СНнФВ (табл. 4).

Таблица 4 – Клиническая характеристика пациентов с ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса

Показатель/Группа	СНсФВ, n=148	СНнФВ, n=132
Одышка, n (%)	148 (100)	132 (100)
Кашель, n (%)	12 (8)	72 (54,5) $\chi^2=39,02$; $df=1$; $p_1<0,001$
Перебои в работе сердца, n (%)	61 (41,2)	66 (50) $\chi^2=0,81$; $df=1$; $p_1=0,367$
Сердцебиение, n (%)	139 (93,9)	98 (74,2) $\chi^2=1,74$; $df=1$; $p_1=0,187$
Утомляемость, n (%)	48 (32,4)	98 (74,2) $\chi^2=15,42$; $df=1$; $p_1<0,001$
Отеки, n (%)	27 (18,2)	41 (31,1) $\chi^2=3,79$; $df=1$; $p_1=0,052$
Набухание шейных вен, n (%)	26 (17,6)	32 (24,2) $\chi^2=1,24$; $df=1$; $p_1=0,265$
Влажные хрипы в легких при аускультации, n (%)	70 (47,3)	73 (55,3) $\chi^2=0,58$; $df=1$; $p_1=0,447$
Расширение границ сердца перкуторно, n (%)	6 (4,1)	71 (53,8) $\chi^2=50$; $df=1$; $p_1<0,001$
Увеличение печени, n (%)	26 (17,6)	32 (24,2) $\chi^2=1,24$; $df=1$; $p_1=0,265$

Примечание: p_1 – по исследуемому признаку между группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ.

В группе пациентов с СНсФВ кашель наблюдался у 12 чел., что было статистически значимо ($\chi^2=39,02$; $df=1$; $p<0,001$) меньше по сравнению с группой пациентов с СНнФВ, где кашель наблюдался у 72 чел.

Перебои в работе сердца в группе пациентов с СНсФВ были обнаружены у 61 чел., что было сопоставимо ($\chi^2=0,81$; $df=1$; $p=0,367$) с группой пациентов с СНнФВ, где данные изменения наблюдались у 66 чел.

Жалобы на учащенное сердцебиение при физической нагрузке в группе пациентов с СНсФВ предъявляли 139 чел., что было статистически незначимо чаще ($\chi^2=1,74$; $df=1$; $p=0,187$), чем в группе пациентов с СНнФВ, где учащенное сердцебиение беспокоило 98 чел.

Утомляемость наблюдалась в группе пациентов с СНсФВ у 48 чел., что было статистически значимо реже ($\chi^2=15,42$; $df=1$; $p<0,001$) по сравнению с группой пациентов с СНнФВ, где утомляемость наблюдалась у 98 человек.

Отеки в группе пациентов с СНсФВ были обнаружены у 27 чел., что было статистически незначимо ($\chi^2=3,79$; $df=1$; $p=0,052$) реже, чем у группы пациентов с СНнФВ, где отеки наблюдались у 41 чел.

Набухание шейных вен в группе пациентов с СНсФВ было обнаружено у 26 чел., что было статистически незначимо ($\chi^2=1,24$; $df=1$; $p=0,265$) реже, чем у группы пациентов с СНнФВ, где данный клинический признак наблюдался у 32 чел.

Влажные хрипы в легких при аускультации в группе пациентов с СНсФВ были обнаружены у 70 чел., что было сопоставимо ($\chi^2=0,58$; $df=1$; $p=0,447$) с группой пациентов с СНнФВ, где данный клинический признак наблюдался у 73 чел.

Расширение границ сердца перкуторно в группе пациентов с СНсФВ было обнаружено у 6 чел., что было статистически значимо ($\chi^2=50$; $df=1$; $p<0,001$) реже, чем в группе пациентов с СНнФВ, где данный клинический признак наблюдался у 71 чел.

Увеличение печени в группе пациентов с СНсФВ было обнаружено у 26 чел., что было статистически незначимо ($\chi^2=1,24$; $df=1$; $p=0,265$) реже, чем у группы пациентов с СНнФВ, где данный клинический признак наблюдался у 32 чел.

Группа пациентов с СНпФВ по частоте встречаемости большинства клинических симптомов (одышка, перебои в работе сердца, сердцебиение, утомляемость, отеки, набухание шейных вен, влажные хрипы в легких при аускультации, увеличение печени) была сопоставима с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ (табл. 5).

Таблица 5 – Клиническая характеристика пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса

Показатель/Группа	СНпФВ, n=65	Уровень статистической значимости различий с группами пациентов с СНсФВ и сСНнФВ
Одышка, n (%)	65 (100)	
Кашель, n (%)	13 (20)	$\chi^2=4,69$; df=1; $p_1=0,03$ $\chi^2=9,3$; df=1; $p_2=0,002$
Перебои в работе сердца, n (%)	31 (47,7)	$\chi^2=0,3$; df=1; $p_1=0,583$ $\chi^2=0,03$; df=1; $p_2=0,859$
Сердцебиение, n (%)	57 (87,7)	$\chi^2=0,1$; df=1; $p_1=0,751$ $\chi^2=0,55$; df=1; $p_2=0,459$
Утомляемость, n (%)	34 (52,3)	$\chi^2=3,18$; df=1; $p_1=0,075$ $\chi^2=1,97$; df=1; $p_2=0,161$
Отеки, n (%)	15 (23,1)	$\chi^2=0,44$; df=1; $p_1=0,507$ $\chi^2=0,78$; df=1; $p_2=0,378$
Набухание шейных вен, n (%)	13 (20)	$\chi^2=0,12$; df=1; $p_1=0,729$ $\chi^2=0,28$; df=1; $p_2=0,595$
Влажные хрипы в легких при аускультации, n (%)	34 (52,3)	$\chi^2=0,15$; df=1; $p_1=0,695$ $\chi^2=0,05$; df=1; $p_2=0,829$
Расширение границ сердца перкуторно, n (%)	16 (24,6)	$\chi^2=15,73$; df=1; $p_1<0,001$ $\chi^2=6,31$; df=1; $p_2=0,012$
Увеличение печени, n (%)	13 (20)	$\chi^2=0,12$; df=1; $p_1=0,727$ $\chi^2=0,28$; df=1; $p_2=0,595$

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю с группой пациентов с СНсФВ; p_2 – по исследуемому показателю с группой пациентов с СНнФВ.

В группе пациентов с СНпФВ кашель ($\chi^2=4,69$; df=1; $p_1=0,03$ и $\chi^2=9,3$; df=1; $p=0,002$) и перкуторное расширение границ сердца ($\chi^2=15,73$; df=1; $p<0,001$ и $\chi^2=6,31$; df=1; $p=0,012$) выявлялись статистически значимо чаще, чем при СНсФВ, но статистически значимо реже, чем при СНнФВ.

Таким образом, клиническая характеристика пациентов с СНсФВ и с СНнФВ позволяет отметить наличие одышки у всех пациентов. Жалобы на перебои в работе сердца, учащенное сердцебиение, отеки, набухание шейных вен, влажные хрипы в легких, увеличение печени встречались с сопоставимой частотой. В то же время, в группе пациентов с СНнФВ чаще отмечались кашель и утомляемость. Также в группе пациентов с СНнФВ чаще выявлялось расширение границ относительной сердечной тупости перкуторно. Группа пациентов с СНпФВ по частоте встречаемости большинства клинических симптомов была со-

поставима с группами пациентов с СНсФВ и с СНнФВ, однако, кашель и расширение границ сердца перкуторно выявлялись в группе пациентов с СНпФВ статистически значимо чаще, чем при СНнФВ, но статистически значимо реже, чем при СНсФВ.

По данным инструментальных исследований в группе пациентов с СНсФВ рентгенологические признаки застоя в малом круге кровообращения (МКК) наблюдались у 70 чел., что было сопоставимо ($\chi^2=0,58$; $df=1$; $p=0,447$) с группой пациентов с СНнФВ, где данные нарушения выявлялись у 73 чел. (табл. 6).

Таблица 6 – Данные инструментальных исследований у пациентов с ХСН с сохранной и с низкой фракцией выброса

Показатель/Группа	СНсФВ, n=148	СНнФВ, n=132
Рентгенологические признаки застоя в МКК, n (%)	70 (47,3)	73 (55,3) $\chi^2=0,58$; $df=1$; $p_1=0,447$
Рентгенологические признаки кардиомегалии, n (%)	4 (2,7)	32 (24,2) $\chi^2=22,27$; $df=1$; $p_1<0,001$
Отклонение ЭОС по ЭКГ, n (%)	143 (96)	75 (56,8) $\chi^2=8,19$; $df=1$; $p_1=0,004$
БЛНПГ, n (%)	20 (13,5)	34 (25,8) $\chi^2=4,53$; $df=1$; $p_1=0,033$
Ишемические изменения на ЭКГ в покое, n (%)	7 (4,7)	29 (21,9) $\chi^2=14,25$; $df=1$; $p_1<0,001$
Рубцовые изменения на ЭКГ, n (%)	4 (2,7)	36 (27,3) χ^2 с поправ. Йетса=24,1; $df=1$; $p_1<0,001$

Примечание: p_1 – по исследуемому признаку между группами пациентов с СНсФВ и СНпФВ.

Рентгенологические признаки кардиомегалии в группе пациентов с СНсФВ наблюдались у 4 чел., что было статистически значимо ($\chi^2=22,27$; $df=1$; $p<0,001$) меньше по сравнению с группой пациентов с СНнФВ, где данные признаки наблюдались у 32 чел.

Отклонение электрической оси сердца (ЭОС) по данным ЭКГ в группе пациентов с СНсФВ было обнаружено у 143 чел., что было статистически значимо

($\chi^2=8,19$; $df=1$; $p=0,004$) чаще, чем в группе пациентов с СНнФВ, где данный признак был обнаружен у 75 человек.

Блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) в группе пациентов с СНнФВ наблюдалась у 20 чел., что было статистически значимо ($\chi^2=4,53$; $df=1$; $p=0,033$) реже по сравнению с группой пациентов с СНсФВ, где данные изменения наблюдались у 34 чел.

Ишемические изменения на ЭКГ в покое в группе пациентов с СНнФВ были обнаружены у 7 чел., что было статистически значимо ($\chi^2=14,25$; $df=1$; $p<0,001$) реже, чем в группе пациентов с СНсФВ, где данные изменения были обнаружены у 29 чел.

Рубцовые изменения на ЭКГ были обнаружены в группе пациентов с СНнФВ у 4 чел., что было статистически значимо реже (χ^2 с попр. Йетса=24,1; $df=1$; $p<0,001$), чем в группе пациентов с СНсФВ, где данные изменения были обнаружены у 36 чел.

В группе пациентов с СНпФВ частота выявления рентгенологических признаков застоя в малом круге кровообращения была сопоставима с частотой выявления данного признака в группах пациентов с СНсФВ ($\chi^2=0,15$; $df=1$; $p=0,694$) и с СНнФВ ($\chi^2=12,05$; $df=1$; $p=0,829$) (табл. 7).

Рентгенологические признаки кардиомегалии в группе пациентов с СНпФВ выявлялись статистически значимо чаще, чем в группе пациентов с СНсФВ ($\chi^2=6,67$; $df=1$; $p=0,009$), и с сопоставимой частотой по сравнению с группой пациентов с СНнФВ ($\chi^2=1,93$; $df=1$; $p=0,165$).

Отклонение ЭОС по ЭКГ в группе пациентов с СНпФВ встречалось с сопоставимой частотой по сравнению с группой пациентов с СНсФВ ($\chi^2=0,08$; $df=1$; $p=0,771$), но статистически значимо чаще по сравнению с группой пациентов с СНнФВ ($\chi^2=4,15$; $df=1$; $p=0,042$).

Частота выявления БЛНПГ и ишемических изменений на ЭКГ в покое в группе пациентов с СНпФВ была сопоставима с частотами выявления соответствующих признаков в группах пациентов с СНсФВ и СНнФВ.

Таблица 7 – Данные инструментальных исследований у пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса

Показатель/Группа	СНпрФВ, n=65	Уровень статистической значимости различий с группами пациентов с СНсФВ и с СНнФВ
Рентгенологические признаки застоя в МКК, n (%)	34 (52,3)	$\chi^2=0,15$; df=1; $p_1=0,694$ $\chi^2=12,05$; df=1; $p_2=0,829$
Рентгенологические признаки кардиомегалии, n (%)	9 (13,8)	$\chi^2=6,67$; df=1; $p_1=0,009$ $\chi^2=1,93$; df=1; $p_2=0,165$
Отклонение ЭОС по ЭКГ, n (%)	59 (90,8)	$\chi^2=0,08$; df=1; $p_1=0,771$ $\chi^2=4,15$; df=1; $p_2=0,042$
БЛНПГ, n (%)	11 (16,9)	$\chi^2=0,31$; df=1; $p_1=0,577$ $\chi^2=1,24$; df=1; $p_2=0,265$
Ишемические изменения на ЭКГ в покое, n (%)	8 (12,3)	$\chi^2=3,35$; df=1; $p_1=0,067$ $\chi^2=1,88$; df=1; $p_2=0,171$
Рубцовые изменения на ЭКГ, n (%)	8 (12,3)	χ^2 с попр. Йетса=5,22; df=1; $p_1=0,022$ $\chi^2=3,74$; df=1; $p_2=0,053$

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю с группой пациентов с СНсФВ; p_2 – по исследуемому показателю с группой пациентов с СНнФВ.

Рубцовые изменения на ЭКГ в группе пациентов с СНпрФВ выявлялись статистически значимо чаще по сравнению с группой пациентов с СНсФВ (χ^2 с попр. Йетса=5,22; df=1; $p=0,022$) и с сопоставимой частотой по сравнению с группой пациентов с СНнФВ ($\chi^2=3,74$; df=1; $p_2=0,053$).

В зависимости от анализа наличия вредных привычек и сопутствующих заболеваний в группе пациентов с СНсФВ курение, как вредная привычка, было выявлено у 11 чел., что было сопоставимо ($\chi^2=1,06$; df=1; $p=0,303$) с группой пациентов с СНнФВ, где курение выявлялось у 15 чел. (11,4%) (табл. 8).

Употребление алкоголя, как вредная привычка, в группе пациентов с СНсФВ было выявлено у 10 чел., что было сопоставимо ($\chi^2=0,75$; df=1; $p=0,387$) с группой пациентов с СНнФВ, где употребление алкоголя выявлялось у 13 чел.

Бронхолегочная патология в группе пациентов с СНсФВ была выявлена у 25 чел., что было сопоставимо ($\chi^2=1,26$; df=1; $p=0,262$) с группой пациентов с СНнФВ, где данные заболевания были выявлены у 31 чел.

Таблица 8 – Распределение пациентов с ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса в зависимости от наличия вредных привычек и сопутствующих заболеваний

Показатель/Группа	СНсФВ, n=148	СНнФВ, n=132
Курение, n (%)	11 (7,4)	15 (11,4) $\chi^2=1,06$; df=1; $p_1=0,303$
Алкоголь, n (%)	10 (6,8)	13 (9,8) $\chi^2=0,75$; df=1; $p_1=0,387$
Хронические заболевания легких, n (%)	25(16,8)	31 (23,5) $\chi^2=1,26$; df=1; $p_1=0,262$
Заболевания суставов, n (%)	3 (2)	7 (5,3) χ^2 с поправ. Йетса=0,02; df=1; $p_1=0,886$
ОНМК в анамнезе, n (%)	7 (4,7)	8 (6,1) $\chi^2=0,22$; df=1; $p_1=0,64$
Варикозное расширение вен нижних конечностей, n (%)	27(18)	35 (26,5) $\chi^2=1,76$; df=1; $p_1=0,185$
ЯБЖ и 12-перстной кишки, n (%)	9 (6,1)	10 (7,6) $\chi^2=0,21$; df=1; $p_1=0,643$
Хронический холецистит и/или панкреатит, n (%)	7 (4,7)	6 (4,5) $\chi^2=0,001$; df=1; $p_1=0,944$
Сахарный диабет, n (%)	22 (14,9)	25 (18,9) $\chi^2=0,59$; df=1; $p_1=0,443$

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю между группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ.

Заболевания суставов в группе пациентов с СНсФВ были выявлены у 3 чел., что было сопоставимо (χ^2 с поправ. Йетса=0,02; df=1; $p=0,886$) с группой пациентов с СНнФВ, где данные сопутствующие заболевания были выявлены у 7 чел.

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе в группе пациентов с СНсФВ были обнаружены у 7 чел. что было сопоставимо ($\chi^2=0,22$; df=1; $p=0,64$) с группой пациентов с СНнФВ, где данные события в анамнезе были выявлены у 8 чел.

Варикозное расширение вен нижних конечностей в группе пациентов с СНсФВ было выявлено у 27 чел., что было сопоставимо ($\chi^2=1,76$; df=1; $p=0,185$) с группой пациентов с СНнФВ, где данное заболевание было выявлено у 35 чел.

Язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и 12-перстной кишки в группе пациентов с СНсФВ была выявлена у 3 чел., что было статистически незначимо (χ^2 с поправ.

Йетса=0,74; df=1; p=0,618) реже по сравнению с группой пациентов с СНнФВ, где данная патология была выявлена у 5 чел.

Хронический холецистит и/или панкреатит в группе пациентов с СНсФВ был выявлен у 7 чел., что было сопоставимо ($\chi^2=0,001$; df=1; p=0,944) с группой пациентов с СНнФВ, у которых хронический холецистит и/или панкреатит был выявлен у 6 чел.

Результаты распределения пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса в зависимости от наличия вредных привычек и сопутствующих заболеваний представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Распределение пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса в зависимости от наличия вредных привычек и сопутствующих заболеваний

Показатель/Группа	СНпФВ, n=65	Уровень статистической значимости различий с группами пациентов с СНсФВ и с СНнФВ
Курение, n (%)	6 (7,4)	$\chi^2=2,0$; df=1; p ₁ =0,158 $\chi^2=0,17$; df=1; p ₂ =0,681
Алкоголь, n (%)	5 (6,8)	$\chi^2=1,09$; df=1; p ₁ =0,297 $\chi^2=0,2$; df=1; p ₂ =0,651
Хронические заболевания легких, n (%)	13 (20)	$\chi^2=0,21$; df=1; p ₁ =0,65 $\chi^2=0,2$; df=1; p ₂ =0,658
Заболевания суставов, n (%)	2 (3,1)	χ^2 с попр. Йетса =0,01; df=1; p ₁ =0,974 χ^2 с попр. Йетса=0,1; df=1; p ₁ =0,756
ОНМК в анамнезе, n (%)	3 (4,6)	χ^2 с попр. Йетса =0,1; df=1; p ₁ =0,751 χ^2 с попр. Йетса=0,01; df=1; p ₁ =0,949
Варикозное расширение вен нижних конечностей, n (%)	8 (12,3)	$\chi^2=0,85$; df=1; p ₁ =0,357 $\chi^2=3,45$; df=1; p ₂ =0,063
ЯБЖ и 12-перстной кишки, n (%)	5 (7,7)	$\chi^2=0,17$; df=1; p ₁ =0,683 $\chi^2=0,01$; df=1; p ₂ =0,978
Хронический холецистит и/или панкреатит, n (%)	3 (4,6)	$\chi^2=0,01$; df=1; p ₁ =0,972 $\chi^2=0,01$; df=1; p ₂ =0,983
Сахарный диабет, n (%)	10 (15,4)	$\chi^2=0,01$; df=1; p ₁ =0,933 $\chi^2=0,27$; df=1; p ₂ =0,606

Примечание: p₁ – по исследуемому показателю с группой пациентов с СНсФВ; p₂ – по исследуемому показателю с группой пациентов с СНнФВ.

По наличию вредных привычек и сопутствующих заболеваний группа пациентов с СНпФВ была сопоставима с группой пациентов с СНсФВ и СНнФВ.

Таким образом, пациенты всех исследуемых групп по частоте встречаемости вредных привычек и сопутствующих заболеваний были сопоставимы.

В результате анализа пациентов в зависимости от особенностей основного заболевания в группе с СНсФВ боли по типу стенокардии были диагностированы у 102 чел., что было статистически значимо ($\chi^2=4,38$; $df=1$; $p=0,036$) реже по сравнению с группой пациентов с СНнФВ, где данные изменения выявлялись у 132 чел. (табл. 10).

Таблица 10 – Распределение пациентов с ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса в зависимости от особенностей основного заболевания

Показатель/Группа	СНсФВ, n=148	СНнФВ, n=132
Стабильная стенокардия, n (% в группе / % среди пациентов со СТ) Функциональный класс: II III	102 (68,9) 54 (36,5 / 52,9) 48 (32,4 / 47) $\chi^2=0,26$; $df=1$; $p_1=0,608$	132 (100) $\chi^2=4,38$; $df=1$; $p_2=0,036$ 60 (45,5 / 45,5) $\chi^2=0,98$; $df=1$; $p_2=0,323$ 72 (54,5 / 54,5) $\chi^2=0,73$; $df=1$; $p_1=0,394$ $\chi^2=5,56$; $df=1$; $p_2=0,018$
Артериальная гипертензия, n (% в группе / % среди пациентов с АГ) Степень: 2-я 3-я Стадия: II III	141 (95,3) 35 (23,6 / 24,8) 106 (71,6 / 75,2) $\chi^2=24,9$; $df=1$; $p_1<0,001$ 46 (31,1 / 32,6) 95 (64,2 / 67,4) $\chi^2=11,68$; $df=1$; $p_1<0,001$	72 (54,5) $\chi^2=8,88$; $df=1$; $p_2=0,003$ 14 (10,6 / 19,4) $\chi^2=0,82$; $df=1$; $p_2=0,365$ 58 (43,9 / 80,6) $\chi^2=5,86$; $df=1$; $p_2=0,016$ $\chi^2=21,5$; $df=1$; $p_1<0,001$ - 72 (54,5 / 100) $\chi^2=0,68$; $df=1$; $p_2=0,408$
Длительность основного заболевания, лет	24 [15; 31]	26 [14; 32] $p_2=0,854$
Длительность симптомов ХСН, лет	6 [2; 12]	8 [3; 10] $p_2=0,057$

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю внутри группы; p_2 – по исследуемому показателю между группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ.

В группе пациентов с СНсФВ стенокардия II ФК была диагностирована у 54 чел. (36,5% и 52,9% среди пациентов со СТ), что было сопоставимо ($\chi^2=0,98$; $df=1$; $p=0,323$) с группой пациентов с СНнФВ, где данные изменения выявлялись у 60 чел. Стенокардия III ФК в группе пациентов с СНсФВ была диагностирована у 48 чел. (32,4% и 47% среди пациентов со СТ), что было статистически значимо ($\chi^2=5,56$; $df=1$; $p=0,018$) реже по сравнению с группой пациентов с СНнФВ, где данные изменения выявлялись у 72 чел. Внутри групп пациентов с СНсФВ ($\chi^2=0,26$; $df=1$; $p=0,608$) и с СНнФВ ($\chi^2=0,73$; $df=1$; $p=0,394$) количество пациентов со стенокардией II и III ФК было сопоставимо.

В группе пациентов с СНсФВ АГ была диагностирована у 141 чел., что было статистически значимо ($\chi^2=8,88$; $df=1$; $p=0,003$) чаще по сравнению с группой пациентов с СНнФВ, где АГ выявлялась у 72 чел. Вторая степень АГ в группе пациентов с СНсФВ была диагностирована у 35 чел. (23,6% пациентов с СНсФВ и 24,8% среди пациентов с АГ в данной группе), что было статистически незначимо чаще ($\chi^2=0,82$; $df=1$; $p=0,365$) по сравнению с группой пациентов с СНнФВ, где данные изменения выявлялись у 14 чел. (10,6% в группе пациентов с СНнФВ и 19,4% среди пациентов с АГ в данной группе). Третья степень АГ в группе пациентов с СНсФВ была диагностирована у 106 чел. (71,6% и 75,2% среди пациентов с АГ в данной группе), что было статистически значимо ($\chi^2=5,86$; $df=1$; $p=0,016$) чаще по сравнению с группой пациентов с СНнФВ, где данные изменения выявлялись у 58 чел. (43,9% и 80,6% среди пациентов с АГ в данной группе). Как в группе СНсФВ ($\chi^2=24,9$; $df=1$; $p<0,001$), так и в группе СНнФВ ($\chi^2=21,5$; $df=1$; $p<0,001$) АГ третьей степени выявлялась статистически значимо чаще, чем АГ второй степени.

Артериальная гипертензия II стадии в группе пациентов с СНсФВ была диагностирована у 46 чел. (31,1% в группе пациентов с СНсФВ и 32,6% среди пациентов с АГ в данной группе). Артериальная гипертензия III стадии в группе пациентов с СНсФВ была диагностирована у 95 чел. (64,2% и 67,4% среди пациентов с АГ в данной группе), что было статистически незначимо ($\chi^2=0,68$; $df=1$; $p=0,408$) выше по сравнению с группой пациентов с СНнФВ, где данные изменения на-

блюдались у 72 чел. (54,5% в группе пациентов с СНнФВ и 100% среди пациентов АГ в данной группе). При проведении сравнительного внутригруппового анализа было обнаружено, что у пациентов с СНсФВ АГ III стадии наблюдалась статистически значимо ($p < 0,001$) чаще, чем АГ II стадии. Среди пациентов с СНнФВ АГ II стадии выявлено не было.

Длительность основного заболевания в группе пациентов с СНсФВ была сопоставима ($p = 0,854$) с группой пациентов с СНнФВ.

Длительность симптомов ХСН в группе пациентов с СНсФВ была статистически незначимо ($p = 0,057$) меньше, чем в группе пациентов с СНнФВ.

Группа пациентов с СНпФВ была сопоставима с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ по частоте встречаемости стабильной стенокардии (как II, так и III ФК), по частоте встречаемости АГ, пациентов с 2 и 3 степенью АГ, пациентов II и III стадией АГ. Также группы были сопоставимы по возрасту и длительности симптомов ХСН (табл. 11).

Таблица 11 – Распределение пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса в зависимости от особенностей основного заболевания

Показатель/Группа	СНпФВ, n=65	Уровень статистической значимости различий с группами пациентов с СНсФВ и с СНнФВ
Стабильная стенокардия, n (% в группе / % среди пациентов со СТ) Функциональный класс (ФК):	53 (81,5)	$\chi^2 = 0,56$; df=1; $p_2 = 0,456$ $\chi^2 = 0,84$; df=1; $p_3 = 0,358$
II	26 (40 / 49,1)	$\chi^2 = 0,11$; df=1; $p_2 = 0,744$ $\chi^2 = 0,21$; df=1; $p_3 = 0,647$
III	27 (41,5 / 50,9) $\chi^2 = 0,01$; df=1; $p_1 = 0,908$	$\chi^2 = 0,77$; df=1; $p_2 = 0,381$ $\chi^2 = 0,01$; df=1; $p_3 = 0,316$
Артериальная гипертензия (АГ), n (% в группе / % среди пациентов с АГ) Степень:	49 (75,4)	$\chi^2 = 1,11$; df=1; $p_2 = 0,293$ $\chi^2 = 1,83$; df=1; $p_3 = 0,176$
2-я	14 (21,5 / 28,6)	$\chi^2 = 0,07$; df=1; $p_2 = 0,789$ $\chi^2 = 3,11$; df=1; $p_3 = 0,078$
3-я	35 (53,8 / 71,4) $\chi^2 = 6,63$; df=1; $p_1 = 0,01$	$\chi^2 = 1,36$; df=1; $p_2 = 0,244$ $\chi^2 = 0,6$; df=1; $p_3 = 0,438$

Стадия: II III	12 (18,5 / 24,5) 37 (56,9 / 75,5) $\chi^2=9,45$; $df=1$; $p_1=0,002$	$\chi^2=0,24$; $df=1$; $p_2=0,623$ $\chi^2=0,03$; $df=1$; $p_3=0,866$
Длительность основного заболевания, лет	24 [16; 27]	$p_2=0,821$
Длительность симптомов ХСН, лет	8 [2; 11]	$p_2=0,422$

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю внутри группы пациентов с СНпФВ; p_2 – по исследуемому показателю с группой пациентов с СНсФВ; p_3 – по исследуемому показателю с группой пациентов с СНнФВ.

Таким образом, распределение пациентов в исследуемых группах в зависимости от течения заболевания имело некоторые особенности. Так, в группе пациентов с СНсФВ, пациентов с СНпФВ стенокардия II и III ФК встречалась с одинаковой частотой, тогда как в группе пациентов с СНнФВ преобладали пациенты со стенокардией III ФК. Во всех трех исследуемых группах преобладали пациенты с АГ 3 степени и III стадии. По длительности симптомов основного заболевания и длительности симптомов ХСН группы были сопоставимы.

В группе пациентов с СНсФВ I стадия ХСН диагностирована у 78 чел., что было сопоставимо ($\chi^2=0,62$; $df=1$; $p=0,433$) с группой пациентов с СНнФВ, где I стадия ХСН диагностирована у 59 чел. (табл. 12).

В группе пациентов с СНсФВ IIА стадия ХСН диагностирована у 44 чел., что также было сопоставимо ($\chi^2=0,33$; $df=1$; $p=0,859$) с группой пациентов с СНнФВ, где IIА стадия ХСН диагностирована у 41 чел.

В группе пациентов с СНсФВ IIБ стадия ХСН диагностирована у 22 чел., что было сопоставимо ($\chi^2=0,24$; $df=1$; $p=0,621$) с группой пациентов с СНнФВ, где IIБ стадия ХСН диагностирована у 23 чел.

В группе пациентов с СНсФВ III стадия ХСН диагностирована у 4 чел., что было сопоставимо (χ^2 с погр. Йетса=0,62; $df=1$; $p=0,203$) с группой пациентов с СНнФВ, где III стадия ХСН диагностирована у 9 чел.

Таблица 12 – Распределение пациентов в зависимости от стадии и функционального класса ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса

Показатель/Группа	СНсФВ, n=148	СНнФВ, n=132
Стадия ХСН, n (%)		
I	78 (52,7)	59 (44,7) $\chi^2=0,62$; df=1; $p_1=0,433$
IIА	44 (29,7) $\chi^2=6,75$; df=1; $p_2=0,009$	41 (31,1) $\chi^2=0,33$; df=1; $p_1=0,859$
IIБ	22 (14,9) $\chi^2=23,9$; df=1; $p_2<0,001$ $\chi^2=6,02$; df=1; $p_3=0,014$	23 (17,4) $\chi^2=0,24$; df=1; $p_1=0,621$ $\chi^2=12,19$; df=1; $p_2<0,001$ $\chi^2=4,09$; df=1; $p_3=0,043$
III	4 (2,7) $\chi^2=54,38$; df=1; $p_2<0,001$ $\chi^2=29,1$; df=1; $p_3<0,001$ $\chi^2=10,1$; df=1; $p_4<0,001$	9 (6,8) χ^2 с погр. Йетса=0,62; df=1; $p_1=0,203$ $\chi^2=29,9$; df=1; $p_2<0,001$ $\chi^2=17,4$; df=1; $p_3<0,001$ $\chi^2=5,48$; df=1; $p_4=0,019$
Функциональный класс ХСН, n (%)		
I	25 (16,9)	17 (12,9) $\chi^2=0,65$; df=1; $p_1=0,419$
II	53 (35,8) $\chi^2=8,0$; df=1; $p_5=0,005$	42 (31,8) $\chi^2=0,25$; df=1; $p_1=0,62$
III	58 (39,2) $\chi^2=10,3$; df=1; $p_5=0,001$ $\chi^2=0,16$; df=1; $p_6<0,686$	54 (40,9) $\chi^2=0,04$; df=1; $p_1=0,848$ $\chi^2=15,38$; df=1; $p_5<0,001$ $\chi^2=1,1$; df=1; $p_6=0,294$
IV	12 (8,1) $\chi^2=4,07$; df=1; $p_5=0,044$ $\chi^2=21,5$; df=1; $p_6<0,001$ $\chi^2=24,9$; df=1; $p_7<0,001$	19 (14,4) $\chi^2=2,24$; df=1; $p_1=0,135$ $\chi^2=0,1$; df=1; $p_5=0,755$ $\chi^2=7,08$; df=1; $p_6=0,008$ $\chi^2=13,29$; df=1; $p_7<0,001$
6МХТ, м	399 [137; 541]	259 [78; 459] $p_1<0,001$
Баллы по ШОКС	7 [2; 12]	8 [2; 18] $p_1=0,052$

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю между группами пациентов с СНсФВ и пациентов с СНнФВ; p_2 – по исследуемому показателю внутри группы с пациентами I стадии; p_3 – по исследуемому показателю внутри группы с пациентами IIА стадии; p_4 – по исследуемому показателю внутри группы с пациентами IIБ стадии; p_5 – по исследуемому показателю внутри группы с пациентами с I ФК; p_6 – по исследуемому показателю внутри группы с пациентами с II ФК; p_7 – по исследуемому показателю внутри группы с пациентами с III ФК.

При внутригрупповом анализе было установлено, что в группе пациентов с СНсФВ преобладали пациенты с ХСН I стадии, диагностированной статистически значимо чаще, чем ХСН IIА ст. ($\chi^2=6,75$; $df=1$; $p=0,009$), IIБ ст. ($\chi^2=23,9$; $df=1$; $p<0,001$) и III ст. ($\chi^2=54,38$; $df=1$; $p<0,001$). Количество пациентов с ХСН IIБ ст. было статистически значимо меньшим ($\chi^2=6,02$; $df=1$; $p=0,014$), чем с ХСН IIА. Пациенты с СНсФВ III ст. составили самую немногочисленную подгруппу, встречаясь статистически значимо реже, чем пациенты с СНсФВ IIА и IIБ ст. ($\chi^2=29,1$; $df=1$; $p<0,001$ и $\chi^2=10,1$; $df=1$; $p<0,001$ соответственно).

В группе пациентов с СНнФВ также преобладали больные с ХСН I ст., диагностированной статистически незначимо чаще, чем ХСН IIА ст. ($\chi^2=2,36$; $df=1$; $p=0,125$) и статистически значимо чаще, чем ХСН IIБ ($\chi^2=12,19$; $df=1$; $p<0,001$) и III ст. ($\chi^2=29,9$; $df=1$; $p<0,001$). Число пациентов с ХСН IIБ ст. было статистически значимо меньшим, чем с ХСН IIА ст. ($\chi^2=4,09$; $df=1$; $p=0,043$). Пациенты с ХСН III ст. встречались статистически значимо реже, чем пациенты с ХСН IIА ст. ($\chi^2=17,4$; $df=1$; $p<0,001$) и IIБ ст. ($\chi^2=5,48$; $df=1$; $p=0,019$).

По количеству пациентов с ХСН I ФК ($\chi^2=0,65$; $df=1$; $p=0,419$), ФК II ($\chi^2=0,25$; $df=1$; $p=0,62$), III ФК ($\chi^2=0,04$; $df=1$; $p=0,848$) и ФК IV ($\chi^2=2,24$; $df=1$; $p=0,135$) группы пациентов с СНсФВ и с СНнФВ были сопоставимы. Кроме того, в обеих группах преобладали пациенты с ХСН II и III ФК, причем количество пациентов с ХСН данных ФК в группах пациентов с СНсФВ и СНнФВ было сопоставимым ($\chi^2=0,16$; $df=1$; $p<0,686$ и $\chi^2=1,1$; $df=1$; $p=0,294$ соответственно).

Значение показателя 6МХТ у группы пациентов с СНсФВ, что было статистически значимо больше ($p<0,001$) по сравнению с группой пациентов с СНнФВ. По количеству баллов по ШОКС пациенты групп с СНсФВ и СНнФВ были сопоставимы ($p=0,052$).

Группа пациентов с СНпФВ по количеству пациентов с ХСН I ст. была сопоставима с группами пациентов с СНсФВ ($\chi^2=0,15$; $df=1$; $p=0,7$) и с СНнФВ ($\chi^2=0,06$; $df=1$; $p=0,809$) (табл. 13).

Таблица 13 – Распределение пациентов в зависимости от стадии и функционального класса ХСН в группе пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса

Показатель/Группа	СНпФВ, n=65	Уровень статистической значимости различий с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ
Стадия ХСН, n (%)		
I	31 (47,7)	$\chi^2=0,15$; df=1; $p_1=0,7$
IIА	21 (32,3)	$\chi^2=0,06$; df=1; $p_2=0,809$
	$\chi^2=1,38$; df=1; $p_3=0,241$	$\chi^2=0,07$; df=1; $p_1=0,785$
IIБ	10 (15,4)	$\chi^2=0,02$; df=1; $p_2=0,898$
	$\chi^2=8,3$; df=1; $p_3=0,004$	$\chi^2=0,01$; df=1; $p_1=0,933$
	$\chi^2=3,17$; df=1; $p_4=0,075$	$\chi^2=0,09$; df=1; $p_2=0,76$
III	3 (4,6)	χ^2 с попр. Йетса=0,08; df=1; $p_1=0,779$
	$\chi^2=17,2$; df=1; $p_3<0,001$	χ^2 попр. Йетса =0,07; df=1; $p_2=0,798$
	$\chi^2=11,55$; df=1; $p_4<0,004$	
	$\chi^2=3,43$; df=1; $p_5=0,064$	
Функциональный класс ХСН, n (%)		
I	9 (13,8)	$\chi^2=0,23$; df=1; $p_1=0,633$
II	21 (32,3)	$\chi^2=0,03$; df=1; $p_2=0,869$
	$\chi^2=3,92$; df=1; $p_6=0,048$	$\chi^2=0,12$; df=1; $p_1=0,729$
III	26 (40,1)	$\chi^2=0,01$; df=1; $p_2=0,96$
	$\chi^2=6,58$; df=1; $p_6=0,01$	$\chi^2=0,01$; df=1; $p_1=0,942$
	$\chi^2=0,39$; df=1; $p_7=0,532$	$\chi^2=0,01$; df=1; $p_2=0,937$
IV	9 (13,8)	$\chi^2=1,35$; df=1; $p_1=0,246$
	$\chi^2=0$; df=1; $p_6=1$	$\chi^2=0,01$; df=1; $p_2=0,928$
	$\chi^2=3,92$; df=1; $p_7=0,048$	
	$\chi^2=6,58$; df=1; $p_8=0,01$	
6МХТ, м	307 [112; 507]	$p_1=0,021$ $p_2=0,039$
Баллы по ШОКС	7 [2; 16]	$p_1=0,511$ $p_2=0,145$

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю с группой пациентов с СНсФВ; p_2 – по исследуемому показателю с группой пациентов с СНнФВ; p_3 – по исследуемому показателю внутри группы с пациентами Iст.; p_4 – по исследуемому показателю внутри группы с пациентами IIА стадии; p_5 – по исследуемому показателю внутри группы с пациентами IIБ стадии; p_6 – по исследуемому показателю внутри группы с пациентами с I ФК; p_7 – по исследуемому показателю внутри группы с пациентами с II ФК; p_8 – по исследуемому показателю внутри группы с пациентами III ФК.

По количеству пациентов с ХСН IIА, IIБ и III стадией группы также были сопоставимы.

По количеству пациентов различных ФК группа пациентов с СНпФВ была сопоставима как с группой пациентов с СНсФВ, так и с группой пациентов с СНнФВ.

Также группа пациентов с СНпФВ была сопоставима по количеству баллов по ШОКС ($p=0,511$ и $p=0,145$ соответственно) с группой пациентов с СНсФВ и с СНнФВ.

Значение показателя 6МХТ в группе пациентов с СНпФВ было статистически значимо меньше, чем в группе пациентов с СНсФВ ($p=0,021$), но статистически значимо больше, чем у пациентов с СНнФВ ($p=0,039$).

Таким образом, характерным для группы пациентов с СНсФВ является преобладание лиц женского пола, пожилого возраста, пациентов с АГ или сочетанием СТ+АГ. Около четверти пациентов страдали ФП, около трети пациентов в прошлом перенесли инфаркт миокарда, 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.

В группе 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, около половины в прошлом перенесли инфаркт миокарда, причем не-Q ИМ и Q-образующий ИМ встречались одинаково часто.

У пациентов с СНнФВ часто диагностировались рентгенологические признаки застоя рентгенограмме (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. Однако отклонение ЭОС по ЭКГ в группе пациентов с СНнФВ выявлялись значительно реже, чем при СНсФВ.

По основным гендерно-анамнестическим характеристикам группа пациентов с СНпФВ была сопоставима с группами пациентов с СНсФВ и с СНнФВ. Однако в группе пациентов с СНпФВ количество пациентов с изолированной СТ было статистически значимо меньше ($\chi^2=14,04$; $df=1$; $p<0,001$), 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%), причем с сопоставимой частотой с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ. Рентгенологические признаки кардиомегалии и рубцовые изменения на ЭКГ встречались чаще, чем при СНсФВ и с сопоставимой частотой с группой пациентов с СНнФВ.

Клиническая характеристика пациентов с СНсФВ и пациентов с СНнФВ позволяет отметить наличие одышки у всех пациентов. Жалобы на перебои в работе сердца, учащенное сердцебиение, отеки, набухание шейных вен, влажные хрипы в легких, увеличение печени встречались с сопоставимой частотой. В группе с СНнФВ пациентов чаще беспокоили кашель и утомляемость. Также в группе пациентов с СНнФВ чаще выявлялось расширение границ относительной сердечной тупости перкуторно. Группа пациентов с СНпФВ по частоте встречаемости большинства клинических симптомов была сопоставима с группами пациентов с СНсФВ и с СНнФВ, однако, кашель и расширение границ сердца перкуторно выявлялись в группе пациентов с СНпФВ статистически значимо чаще, чем при СНсФВ, но статистически значимо реже, чем при СНнФВ.

По частоте встречаемости вредных привычек и сопутствующих заболеваний пациенты исследуемых групп (СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ) были сопоставимы.

Распределение пациентов в исследуемых группах в зависимости от течения заболевания имело некоторые особенности. Так, в группе пациентов с СНсФВ и СНпФВ стенокардия II и III ФК встречалась с сопоставимой частотой, тогда как в группе пациентов с СНнФВ преобладали пациенты со стенокардией III ФК. Во всех трех исследуемых группах пациентов преобладали пациенты с АГ 3 степени

и III стадии. По длительности симптомов основного заболевания и длительности симптомов ХСН группы были сопоставимы.

По процентному распределению пациентов с ХСН различных стадий и ФК группы также были сопоставимы.

ГЛАВА 4. СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

4.1. Анализ показателей локальной ионофоретической пробы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от фракции выброса левого желудочка

Неотъемлемой причиной дезорганизации сердечно-сосудистого континуума являются нарушения функционирования эндотелиальной системы. В настоящее время отсутствует оптимальная методология изучения различных аспектов ЭД, включая ее диагностические критерии, стандартизацию проведения исследований; идет активный поиск альтернативных методов. Это послужило определению одной из задач настоящей работы, для выполнения которой была предпринята попытка оценки функционального состояния сосудистого эндотелия при помощи метода ЛДФ и исследования биохимических и генетических маркеров ЭД.

По результатам анализа локальной ионофоретической пробы с НпН было установлено, что значение $t_{\max}$ с НпН в группе пациентов с СНсФВ было статистически незначимо выше ($p=0,377$), чем в группе контроля.

У пациентов СНпФВ значение $t_{\max}$ с НпН было статистически незначимо выше, чем в группе контроля и группе пациентов с СНсФВ ($p=0,127$, $p=0,071$ соответственно), и статистически незначимо ниже, чем в группе с СНнФВ. Значение $t_{\max}$ с НпН в группе пациентов с СНнФВ было статистически значимо выше ($p<0,001$), чем в группе контроля и группе пациентов с СНсФВ (табл. 14).

Значение $t_{1/2}$ с НпН в группе пациентов с СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ было статистически значимо меньше ($p<0,001$), чем в группе контроля. У пациентов СНпФВ значение $t_{1/2}$ с НпН было статистически незначимо ниже, чем в группе пациентов с СНсФВ ($p=0,324$) и статистически незначимо выше ($p=0,157$), чем в группе с СНнФВ. В группе пациентов с СНнФВ значение $t_{1/2}$ с НпН было статистически значимо меньше ($p=0,025$) по сравнению с группой пациентов с СНсФВ.

Таблица 14 – Значение показателей локальной ионофоретической пробы с НпН у обследуемых

Показатель/Группа	Контроль n=60	СНсФВ n=148	СНпФВ n=65	СНнФВ n=132
$t_{\max}$, сек.	95,5 [65,9; 118,5]	99 [60; 132] $p_1=0,377$	109 [65; 138] $p_1=0,127$ $p_3=0,071$ $p_4=0,064$	118 [74; 142] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$
$t_{1/2}$, сек.	155,1 [48,5; 187,9]	44 [36; 163] $p_1<0,001$	43 [35; 152] $p_1<0,001$ $p_3=0,324$ $p_4=0,157$	41 [30,5; 101] $p_1<0,001$ $p_2=0,025$
РКК, %	158,2 [107,9; 190]	98 [85; 154] $p_1<0,001$	95 [81; 152] $p_1<0,001$ $p_3=0,258$ $p_4=0,215$	93 [71; 146] $p_1<0,001$ $p_2=0,004$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с СНсФВ; p_3 – с группой пациентов с СНсФВ; p_4 – с группой пациентов с СНнФВ.

Значение РКК с НпН в группе пациентов с СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ было статистически значимо меньше ($p<0,001$), чем в группе контроля. У пациентов СНпФВ значение РКК с НпН было статистически незначимо ниже, чем в группе пациентов с СНсФВ ($p=0,258$) и статистически незначимо выше ($p=0,215$), чем в группе с СНнФВ. В группе пациентов с СНнФВ значение РКК с НпН было статистически значимо меньше ($p=0,004$) по сравнению с группой пациентов с СНсФВ.

Таким образом, чувствительность микрососудов к ЭНВ у пациентов с СНсФВ и с СНпФВ была сопоставима с показателями в группе контроля, тогда как в группе пациентов с СНнФВ наблюдалось значимое уменьшение чувствительности микрососудов к ЭНВ. У всех пациентов с ХСН наблюдалось снижение способности микрососудов к поддержанию вазодилатации по сравнению с группой контроля. Причем в группе пациентов с СНнФВ данное снижение было статистически значимо более выраженным относительно группы пациентов с СНсФВ. Также у всех пациентов с ХСН выраженность ЭНВ была статистически значимо меньшей по сравнению с группой контроля.

Кроме того, в группе пациентов с СНнФВ наблюдалось статистически значимое уменьшение выраженности ЭНВ по сравнению с группой пациентов с СНсФВ.

При проведении корреляционного анализа были выявлены статистически значимые ($p < 0,001$) положительные и отрицательные взаимосвязи между значением ФВ и показателями локальной ионофоретической пробы с НпН (рис. 3).

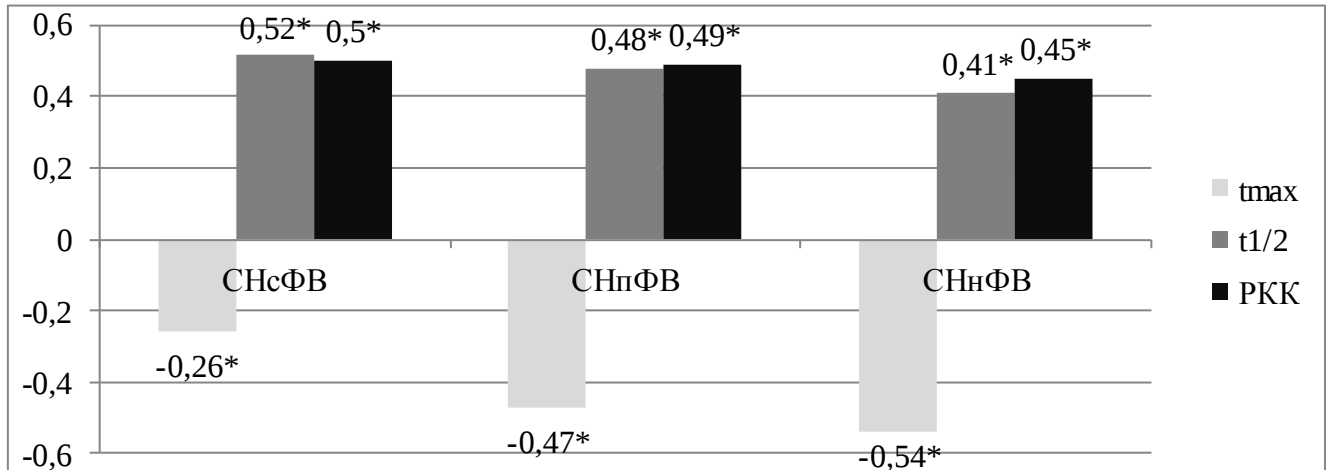


Рисунок 3 – Коэффициенты корреляции между показателями локальной ионофоретической пробы с НпН и фракцией выброса левого желудочка у пациентов с ХСН (*- p для коэффициента корреляции $< 0,001$).

В группе пациентов с СНсФВ имели место взаимосвязи между показателями локальной ионофоретической пробы с НпН и фракцией выброса левого желудочка. Данные взаимосвязи также прослеживались в группе пациентов с СНпФВ и в группе пациентов с СНнФВ. Это указывало на общую тенденцию к снижению способности микрососудов к ЭНВ у пациентов с ХСН при снижении сократительной функции левого желудочка.

По результатам анализа локальной ионофоретической пробы с АцХ выявлено, что значение t_{max} с АцХ в группе пациентов с СНсФВ было статистически незначимо выше ($p = 0,083$), чем в группе контроля (табл. 15).

Таблица 15 – Значение показателей локальной ионофоретической пробы с АцХ у обследуемых

Показатель/Группа	Контроль n=60	СНсФВ n=148	СНпФВ n=65	СНнФВ n=132
$t_{\max}$, сек.	130,0 [92,7; 164,1]	135,5 [83; 189] $p_1=0,083$	156 [89; 174] $p_1=0,052$ $p_3=0,061$ $p_4=0,049$	172 [112; 189] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$
$t_{1/2}$, сек.	168,7 [134,1; 196,9]	123 [112; 132] $p_1<0,001$	112 [101; 131] $p_1<0,001$ $p_3=0,351$ $p_4=0,304$	109 [98; 125] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$
РКК, %	230,1 [169,3; 374,5]	89,2 [65,5; 144,5] $p_1<0,001$	83 [54; 142,1] $p_1<0,001$ $p_3=0,288$ $p_4=0,301$	70,1 [48,3; 137,2] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с СНсФВ; p_3 – с группой пациентов с СНсФВ; p_4 – с группой пациентов с СНнФВ.

У пациентов СНпФВ значение $t_{\max}$ с АцХ было статистически незначимо выше, чем в группе контроля и группе пациентов с СНсФВ ($p=0,052$, $p=0,061$ соответственно) и статистически значимо ниже ($p=0,049$), чем в группе с СНнФВ. Значение $t_{\max}$ с АцХ в группе пациентов с СНнФВ было статистически значимо выше ($p<0,001$), чем в группе контроля и группе пациентов с СНсФВ. То есть, значение $t_{\max}$, которое отражает чувствительность эндотелиальных микрососудистых рецепторов и темпы выделения эндогенных вазодилататоров, в группах пациентов с СНсФВ и с СНпФВ было сопоставимо с группой контроля. Однако значение 5 перцентиля было меньше по сравнению с контролем, а значение 95 перцентиля превышало контрольное, что отражает наличие пациентов как с увеличенной, так и уменьшенной микрососудистой реактивностью. В то же время в группе пациентов с СНнФВ было зарегистрировано статистически значимое замедление темпов развития вазодилатации в ответ на ионофорез АцХ как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с группами пациентов с СНсФВ и пациен-

тов с СНпФВ. Причем снижение микрососудистой реактивности наблюдалось более чем у половины респондентов группы пациентов с СНнФВ.

Значение $t_{1/2}$ с АцХ в группе пациентов с СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ было статистически значимо меньше ($p < 0,001$), чем в группе контроля. У пациентов СНпФВ значение $t_{1/2}$ с АцХ было статистически незначимо ниже, чем в группе пациентов с СНсФВ ($p = 0,351$) и статистически незначимо выше ($p = 0,304$), чем в группе с СНнФВ. В группе пациентов с СНнФВ значение $t_{1/2}$ с АцХ было статистически значимо меньше ($p < 0,001$) по сравнению с группой пациентов с СНсФВ. То есть, у пациентов с ХСН наблюдалось уменьшение способности к поддержанию ЭЗВ, отражающее уменьшение продолжительности выработки вазодилататоров в микрососудистом эндотелии. Причем выраженность данных изменений была статистически значимо более выраженной в группе пациентов с СНнФВ.

Значение РКК с АцХ в группе пациентов с СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ было статистически значимо меньше ($p < 0,001$), чем в группе контроля. У пациентов СНпФВ значение РКК с АцХ было статистически незначимо ниже, чем в группе пациентов с СНсФВ ($p = 0,288$) и статистически незначимо ниже ($p = 0,215$), чем в группе с СНнФВ. В группе пациентов с СНнФВ значение РКК с АцХ было статистически значимо меньше ($p < 0,001$) по сравнению с группой пациентов с СНсФВ. То есть, у всех пациентов с ХСН наблюдалось уменьшение выраженности вазодилатации в пробе с АцХ, указывающее на развитие ЭД. Причем выраженность данных изменений в группе пациентов с СНнФВ была статистически значимо большей.

При проведении корреляционного анализа во всех исследуемых группах были выявлены статистически значимые положительные и отрицательные взаимосвязи между показателем ФВ и показателями локальной ионофоретической пробы с АцХ (рис. 4).

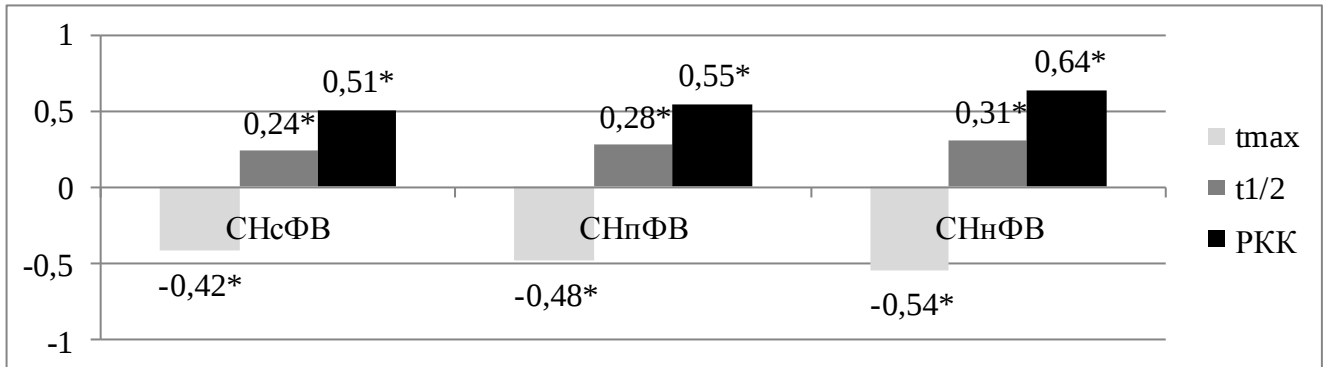


Рисунок 4 – Коэффициенты корреляции между показателями локальной ионофоретической пробы с АцХ и фракцией выброса левого желудочка у пациентов с ХСН (* - p для коэффициента корреляции $<0,001$).

В группе пациентов с СНсФВ имели место взаимосвязи между показателями локальной ионофоретической пробы с АцХ и фракцией выброса левого желудочка. Данные взаимосвязи также прослеживались в группе пациентов с СНпФВ и пациентов с СНнФВ и указывали на общую тенденцию к уменьшению способности микрососудов к ЭЗВ при снижении сократительной функции левого желудочка у пациентов с ХСН.

Итак, оценив показатели локальной ионофоретической пробы с НпН, можно резюмировать, что для пациентов с СНсФВ и СНпФВ характерны сохранность темпов развития ЭЗВ при уменьшении её выраженности и продолжительности. Для пациентов с СНнФВ характерно замедление темпов развития вазодилатации при статистически значимо меньшей выраженности вазодилатации и её продолжительности по сравнению пациентов с СНсФВ. Данные изменения отражают общую для пациентов с ХСН торпидность микроциркуляторного русла. При этом чувствительность рецепторов гладкомышечных клеток микроциркуляторного русла при СНсФВ и СНпФВ остается сохранной, а при СНнФВ – статистически значимо снижается. Данный вывод подтверждался также результатами корреляционного анализа, выявившего взаимосвязи между показателями локальной ионофоретической пробы с НпН и снижением сократительной способности левого желудочка, отражающие уменьшение чувствительности микрососудистых рецепторов к экзогенным вазодилататорам, уменьшение способности микрососудов к

поддержанию вазодилатации и степени выраженности ЭНВ при снижении сократительной способности левого желудочка.

Изучив результаты локальной ионофоретической пробы с АцХ, отражающей процессы ЭЗВ, можно сделать вывод, что, в общем, у пациентов с СНсФВ и СНпФВ наблюдалась нормальная микрососудистая реактивность при наличии у некоторых пациентов как её снижения, так и увеличения. Также для пациентов с СНсФВ и с СНпФВ было характерно уменьшение выраженности и продолжительности ЭЗВ, указывающее на развитие ЭД. В группе пациентов с СНнФВ была выявлена микрососудистая гипореактивность на фоне уменьшения выраженности и продолжительности ЭЗВ, т.е. развитие ЭД. При проведении корреляционного анализа во всех исследуемых группах были выявлены статистически значимые взаимосвязи между показателем ФВ и показателями локальной ионофоретической пробы с АцХ, подтверждающие замедление темпов выработки эндогенных вазодилаторов, уменьшение продолжительности выработки эндогенных вазодилаторов и степени выраженности ЭЗВ при снижении сократительной способности левого желудочка.

Для осуществления сравнительного анализа эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации (выявления пациентов с ЭД и ее выраженности) нами вычислялся КЭФ – показатель вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия. В зависимости от значения КЭФ нами выделялись пациенты с различным состоянием функционального состояния сосудистого эндотелия (выраженностью ЭД):

- $\text{КЭФ} \geq 1$ ед. – нормальное функциональное состояние сосудистого эндотелия;
- $\text{КЭФ} < 1 \leq 0,8$ ед. – умеренная дисфункция сосудистого эндотелия;
- $\text{КЭФ} < 0,8$ ед. – выраженная дисфункция сосудистого эндотелия.

Значение КЭФ в группе пациентов с СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ было статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в группе контроля (табл. 16).

Таблица 16 – Анализ показателя вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия у обследуемых

Показатель/Группа	Контроль n=60	СНсФВ n=148	СНпФВ n=65	СНнФВ n=132
КЭФ, ед.	1,59 [1,06; 2,36]	0,89 [0,76; 0,99] $p_1 < 0,001$	0,82 [0,71; 0,97] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,071$, $p_4 = 0,056$	0,79 [0,68; 0,94] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Выраженность ЭД, п (%)				
умеренная		108(73)	39 (60) $\chi^2 = 0,67$; df=1; $p_2 = 0,412$ $\chi^2 = 0,93$; df=1; $p_4 = 0,335$	62 (47) $\chi^2 = 3,67$; df=1; $p_2 = 0,056$
выраженная		40 (27) $\chi^2 = 20,9$; df=1; $p_3 < 0,001$	26 (40) $\chi^2 = 1,81$; df=1; $p_2 = 0,179$ $\chi^2 = 1,74$; df=1 $p_3 = 0,187$ $\chi^2 = 1,05$; df=1; $p_4 = 0,305$	70 (53) $\chi^2 = 0,32$; df=1; $p_3 = 0,569$ $\chi^2 = 9,42$; df=1; $p_2 = 0,002$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с СНсФВ; p_3 – с количеством пациентов с ХСН с умеренной эндотелиальной дисфункцией; p_4 – различия с группой пациентов с СНнФВ.

В группе пациентов с СНпФВ значение КЭФ было статистически незначимо ниже, чем в группе пациентов с СНсФВ ($p = 0,071$) и статистически незначимо выше, чем в группе пациентов с СНнФВ ($p = 0,056$). У пациентов с СНнФВ значение КЭФ было статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с СНсФВ ($p < 0,001$). Таким образом, у всех пациентов с ХСН было выявлено нарушение вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия, т.е. наличие ЭД, более выраженное в группе пациентов с СНнФВ.

По результатам анализа выраженности ЭД было установлено, что в группе с СНсФВ преобладали пациенты с умеренной ЭД, и их количество было статистически значимо ($\chi^2 = 20,9$; df=1; $p < 0,001$) больше количества пациентов с выраженной ЭД в данной группе пациентов.

В группе с СНнФВ количество пациентов с выраженной ЭД было статистически незначимо выше ($\chi^2=0,32$; $df=1$; $p=0,569$), чем количество пациентов с умеренной ЭД. При этом количество пациентов с умеренной и выраженной ЭД в группе с СНнФВ было сопоставимо с количеством пациентов в группе с СНсФВ ($\chi^2=3,67$; $df=1$; $p=0,056$, $\chi^2=9,42$; $df=1$; $p=0,002$ соответственно). Количество пациентов с умеренной и выраженной ЭД в группе с СНпФВ было сопоставимо с количеством пациентов в группе с СНсФВ ($\chi^2=0,67$; $df=1$; $p=0,412$, $\chi^2=1,81$; $df=1$; $p=0,179$ соответственно) и в группе пациентов с СНнФВ ($\chi^2=0,93$; $df=1$; $p=0,335$, $\chi^2=1,05$; $df=1$; $p=0,305$ соответственно).

При проведении корреляционного анализа в исследуемых группах прослеживались статистически значимые ($p<0,001$) отрицательные взаимосвязи между фракцией выброса левого желудочка и выраженностью ЭД (рис. 5).

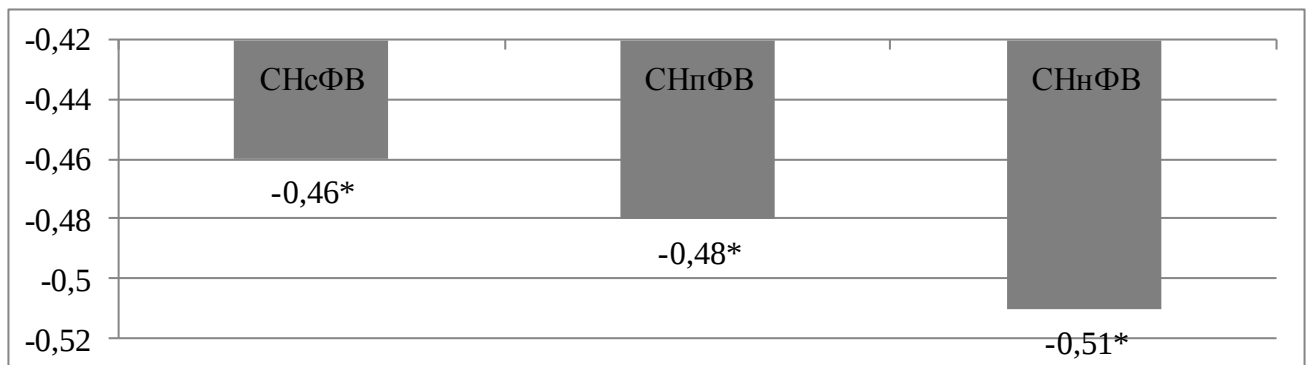


Рисунок 5 – Коэффициенты корреляции между фракцией выброса левого желудочка и выраженностью ЭД у пациентов с ХСН(* - p для коэффициента корреляции $<0,001$).

Таким образом, было установлено изменение состояния микрососудистого эндотелия у пациентов с ХСН, а именно нарушение его вазорегулирующей функции, т.е. развитие ЭД. Проанализировав выраженность ЭД, установили, что при СНсФВ умеренная ЭД встречается статистически значимо чаще, чем выраженная ЭД. В группе пациентов с СНпФВ и СНнФВ частота встречаемости умеренной и выраженной ЭД была сопоставима. В то же время в группе пациентов с СНнФВ частота встречаемости выраженной ЭД была больше по сравнению с группой па-

циентов с СНсФВ, что отражает наличие более глубоких расстройств в состоянии микрососудистого эндотелия при снижении сократительной функции левого желудочка. Ассоциация функциональных расстройств микрососудистого эндотелия у пациентов с СНнФВ также подтверждалась результатами корреляционного анализа, выявившего обратные взаимосвязи между ФВ и выраженностью ЭД.

4.2. Типы реагирования микрососудистого эндотелия

На основе анализа доплерограмм методом ЛДФ у пациентов с ХСН были выявлены следующие типы реагирования микрососудистого эндотелия:

- Нормореактивно-декрементный (НРД);
- Гиперреактивно-декрементный (ГиперРД);
- Гипореактивно-декрементный (ГипоРД).

По частоте встречаемости НРД типа реагирования группы пациентов с СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ были сопоставимы (табл. 17).

В группе пациентов с СНсФВ ГиперРД тип реагирования регистрировался с сопоставимой с НРД типом реагирования частотой ($\chi^2=0,32$; $df=1$; $p=0,574$). При этом ГиперРД тип реагирования у пациентов с СНсФВ регистрировался статистически значимо чаще по сравнению с группами пациентов с СНпФВ и с СНнФВ ($\chi^2=4,98$; $df=1$; $p=0,026$, χ^2 с поправ. Йетса=26,0; $df=1$; $p<0,001$ соответственно), а в группе пациентов с СНпФВ статистически значимо чаще, чем в группе пациентов с СНнФВ (χ^2 с поправ. Йетса=5,75; $df=1$; $p=0,017$).

У пациентов с СНсФВ ГипоРД тип реагирования регистрировался статистически незначимо реже, чем НРД ($\chi^2=1,16$; $df=1$; $p=0,281$) и ГиперРД ($\chi^2=2,67$; $df=1$; $p=0,102$) тип реагирования. В группе пациентов с СНсФВ и СНпФВ ГипоРД тип реагирования регистрировался с сопоставимой частотой ($\chi^2=2,75$; $df=1$; $p=0,098$). В группе пациентов СНнФВ ГипоРД тип реагирования регистрировался статистически статистически значимо чаще, чем в группе пациентов с СНсФВ ($\chi^2=8,64$; $df=1$; $p=0,003$) и статистически незначимо чаще, чем при СНпФВ ($\chi^2=0,54$; $df=1$; $p=0,462$).

Таблица 17 – Типы реагирования микрососудистого эндотелия у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса

Тип реагирования/Группа	СНсФВ n=148	СНпФВ n=65	СНнФВ n=132
НРД, чел. (%)	47 чел.(31,8%)	18 чел. (28%) $\chi^2=0,19$; df=1; $p_3=0,663$ $\chi^2=0,1$; df=1; $p_4=0,757$	33 чел. (25%) $\chi^2=0,87$; df=1; $p_3=0,351$
ГиперРД, чел. (%)	41 чел. (27,7%) $\chi^2=0,32$; df=1; $p_1=0,574$	7 чел. (10%) $\chi^2=4,08$; df=1; $p_1=0,043$ $\chi^2=17,63$; df=1; $p_2<0,001$ $\chi^2=4,98$; df=1; $p_3=0,026$	2 чел. (1,5%) χ^2 с попр. Йетса=22,8; df=1; $p_1<0,001$ χ^2 с попр. Йетса=26,0; df=1; $p_3<0,001$ χ^2 с попр. Йетса=5,75; df=1; $p_4=0,017$
ГипоРД, чел. (%)	60 чел. (40,5%) $\chi^2=1,16$; df=1; $p_1=0,281$ $\chi^2=2,67$; df=1; $p_2=0,102$	40 чел. (62%) $\chi^2=5,85$; df=1; $p_1=0,016$ $\chi^2=17,63$; df=1; $p_2<0,001$ $\chi^2=2,75$; df=1; $p_3=0,098$	97 чел. (73,5%) $\chi^2=21,68$; df=1; $p_1<0,001$ $\chi^2=71,2$; df=1; $p_2<0,001$ $\chi^2=8,64$; df=1; $p_3=0,003$ $\chi^2=0,54$; df=1; $p_4=0,462$

Примечание: p_1 – с количеством пациентов с НРД типом в соответствующих группах; p_2 – с количеством пациентов с ГиперРД типом в соответствующих группах; p_3 – с группой пациентов с СНсФВ; p_4 – с группой пациентов с СНпФВ.

Таким образом, в группе с СНсФВ количество пациентов с НРД, ГиперРД и ГипоРД типом реагирования было сопоставимо, что отражало разнородность данной группы по состоянию микрососудистой реактивности. Однако общим у пациентов данной группы было укорочение времени поддержания вазодилатации – все типы реагирования у пациентов данной группы были декрементными, что отражало уменьшение продолжительности выработки или действия собственных вазодилататоров и свидетельствовало о наличии ЭД.

В группе с СНпФВ статистически значимо по сравнению с группой с СНсФВ уменьшалось количество пациентов с ГиперРД типом реагирования. Кроме того, в группе пациентов с СНпФВ преобладающим типом реагирования становится ГипоРД.

В группе с СНнФВ преобладало количество пациентов с ГипоРД типом реагирования, выявлявшимся статистически значимо чаще не только по сравнению с другими типами реагирования у пациентов данной группы, но и по сравнению с

частотой выявления данного типа в группе с СНсФВ, что отражает большую торпидность микрососудистого эндотелия у пациентов с СНнФВ, а также односторонненность данных процессов со снижением сократительной функции левого желудочка.

4.3. Анализ показателей локальной ионофоретической пробы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от стадии заболевания

По результатам проведенного анализа локальной ионофоретической пробы с НпН в группе пациентов с СНсФВ было выявлено, что значение $t_{\max}$ у пациентов с ХСН I ст. было статистически незначимо выше ($p=0,797$), чем в группе контроля (табл. 18).

Таблица 18 – Значение показателей локальной ионофоретической пробы сНпН при ХСН с сохраненной фракцией выброса в зависимости от стадии заболевания

Показатель/Группа	Контроль n=60	I ст. n=78	IIA ст. n=44	IIБ+III ст. n=26
$t_{\max}$, сек.	95,4 [65,9; 118,5]	97 [59; 134] $p_1=0,797$	102 [73; 132] $p_1=0,014$ $p_2=0,043$	109 [98; 118] $p_1=0,049$ $p_2=0,065$ $p_3=0,111$
$t_{1/2}$, сек.	155,1 [48,5; 187,9]	98 [37; 167] $p_1<0,001$	65 [36; 87] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	44 [36; 45] $p_1<0,001$ $p_2=0,019$ $p_3=0,737$
РКК, %	158,2 [107,9; 190]	126 [86; 161] $p_1<0,001$	97 [84; 145] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	93 [83; 95] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,135$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с I ст.; p_3 – с группой пациентов с IIA ст.

В группе пациентов с ХСН IIA ст. значение $t_{\max}$ было выше, чем в группе контроля и группе пациентов с I ст. ($p=0,014$, $p=0,043$ соответственно). У пациен-

тов с ХСН IIБ+III ст. значение $t_{\max}$ было выше, чем в группе контроля ($p=0,049$) и статистически незначимо выше, чем в группе пациентов с I ст. и группе пациентов с IIА ст. ($p=0,111$ и $p=0,065$ соответственно).

Значение $t_{1/2}$ у пациентов с ХСН I ст. было статистически значимо ниже ($p<0,001$), чем в группе контроля. В группе пациентов с IIА ст. значение $t_{1/2}$ было статистически значимо ниже, чем в группе контроля и группе пациентов с ХСН I ст. ($p<0,001$). У пациентов с ХСН IIБ+III ст. значение $t_{1/2}$ было статистически значимо ниже, чем в группе контроля и группе пациентов с I ст. ($p<0,001$, $p=0,019$ соответственно) и статистически незначимо ниже ($p=0,737$), чем в группе пациентов с IIА ст.

Значение РКК у пациентов с ХСН I ст. было статистически значимо ниже ($p<0,001$), чем в группе контроля. В группе пациентов с ХСН IIА ст. значение $t_{1/2}$ было статистически значимо ниже, чем в группе контроля и группе пациентов с ХСН I ст. ($p<0,001$). У пациентов с ХСН IIБ+III ст. значение $t_{1/2}$ было статистически значимо ниже, чем в группе контроля и группе пациентов с ХСН I ст. ($p<0,001$, $p<0,001$ соответственно) и статистически незначимо ниже ($p=0,135$), чем в группе пациентов с ХСН IIА ст.

Таким образом, в группе пациентов с СНсФВ наблюдалось замедление реакции микрососудов, уменьшение времени сохранения вазодилатации и уменьшение выраженности ЭНВ в группах пациентов с СНсФВ I, II А и IIБ-III стст., выраженное больше в группе с IIА и IIБ-III ст. У пациентов с ХСН IIБ-III ст. значимого изменения показателей локальной ионофоретической пробы по сравнению с пациентами ХСН IIА ст. выявлено не было.

При проведении корреляционного анализа в группе пациентов с СНсФВ были выявлены взаимосвязи между показателями ЭНВ и стадией, а также функциональным классом ХСН (рис. 6, 7).

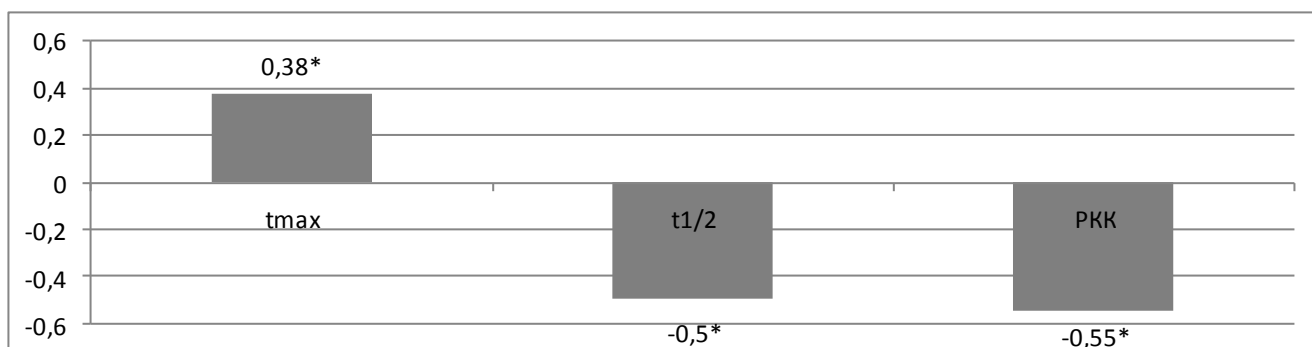


Рисунок 6 – Коэффициенты корреляции между показателями локальной ионофоретической пробы с НпН и стадией ХСН в группе пациентов с СНсФВ (* - p для коэффициента корреляции $<0,001$).

Полученные взаимосвязи между показателями локальной ионофоретической пробы с НпН и стадией ХСН отражали ассоциацию утяжеления ХСН и нарушений ЭНВ.

Взаимосвязи между показателями локальной ионофоретической пробы с НпН и функциональным классом ХСН отражали параллелизм нарушений ЭНВ и выраженности клинических проявлений ХСН.

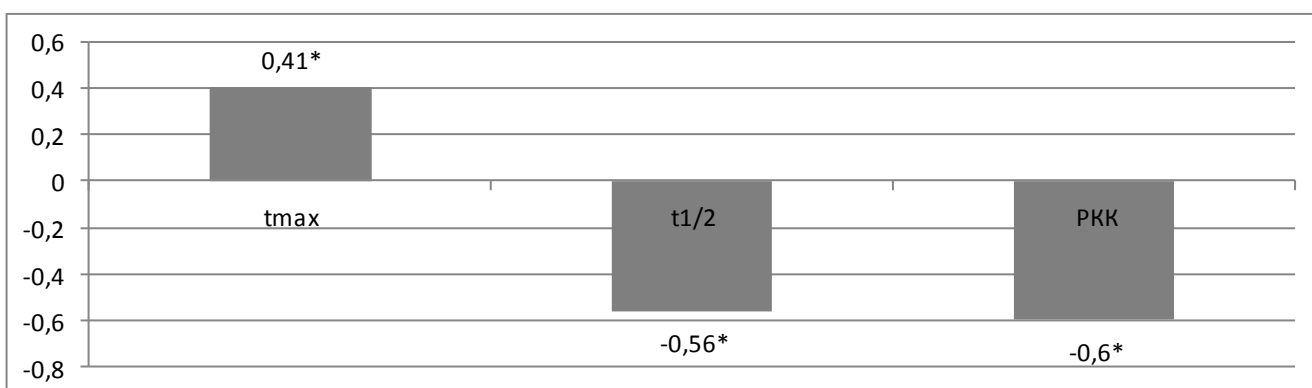


Рисунок 7 – Коэффициенты корреляции между показателями локальной ионофоретической пробы с НпН и функциональным классом ХСН в группе пациентов с СНсФВ (* - p для коэффициента корреляции $<0,001$).

По результатам анализа локальной ионофоретической пробы с АцХ в группе пациентов с СНсФВ значение $t_{\max}$ у пациентов с I ст. было статистически значимо меньше ($p=0,041$), чем в группе контроля (табл. 19).

Таблица 19 – Значение показателей локальной ионофоретической пробы с АцХ при ХСН с сохраненной фракцией выброса в зависимости от стадии заболевания

Показатель/Группа	Контроль n=60	I ст. n=78	IIA ст. n=44	IIБ+III ст. n=32
$t_{\max}$, сек.	130,0 [92,7; 164,1]	123 [83; 165] $p_1=0,041$	167 [84; 179] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	174 [171; 189] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,154$
$t_{1/2}$, сек.	168,7 [134,1; 196,9]	126 [114; 132] $p_1<0,001$	114 [111; 130] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	110 [109; 111] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
РКК, %	230,1 [169,3; 374,5]	114,8 [89,9; 148,9] $p_1<0,001$	75,7 [63,1; 136,3] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	63,6 [61,4; 70,3] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с I ст.; p_3 – с группой пациентов с IIA ст.

В группе пациентов с IIA ст. значение $t_{\max}$ было статистически значимо больше, чем в группе контроля и группе пациентов с I ст. ($p<0,001$). У пациентов с IIБ+III ст. значение $t_{\max}$ было статистически значимо больше, чем в группе контроля и группе пациентов с I ст. ($p<0,001$) и статистически незначимо больше ($p=0,154$), чем в группе пациентов с IIA ст.

Значение $t_{1/2}$ и РКК у пациентов с I ст. было статистически значимо меньше ($p<0,001$), чем в группе контроля. В группе пациентов с IIA ст. значение $t_{1/2}$ и РКК было статистически значимо меньше, чем в группе контроля и группе пациентов с I ст. ($p<0,001$). У пациентов с IIБ+III ст. значение $t_{1/2}$ и РКК было статистически значимо меньше, чем в группе контроля, группе пациентов с I и IIA ст. ($p<0,001$)

Таким образом, для пациентов с СНсФВ I ст., в общем, была характерна микрососудистая гиперреактивность, на что указывало уменьшение времени развития максимальной вазодилатации на ионофорез АцХ более чем у половины пациентов данной группы. В то же время у части пациентов наблюдалось снижение

микрососудистой реактивности, на что указывало значение 95 перцентиля $t_{\max}$ с АцХ, превышающее контрольное. Для пациентов с ПА ст. характерным было уменьшение микрососудистой реактивности более чем у половины пациентов, при сохранении у части пациентов увеличенной или сохранной микрососудистой реактивности. В группе пациентов ИБ+III ст. увеличение $t_{\max}$ наблюдалось у всех пациентов, что отражало снижение реактивности микрососудов. У пациентов с СНсФВ прослеживалось уменьшение времени продолжительности и вазодилатации во всех группах пациентов с СНсФВ (I, ПА и ИБ+III ст.), более выраженное в группе пациентов с ИБ+III ст., что отражало уменьшение продолжительности и объема выделения вазодилататоров в группе пациентов с более тяжелой стадией ХСН. Также в группе пациентов с СНсФВ наблюдалось уменьшение выраженности вазодилатации во всех группах пациентов, что свидетельствовало о развитии ЭД и об увеличении её выраженности у пациентов с более тяжелой стадией ХСН (ИБ+III ст.).

При проведении корреляционного анализа в группе пациентов с СНсФВ были выявлены взаимосвязи между показателями ЭЗВ и стадией ХСН.

Полученные взаимосвязи между показателями локальной ионофоретической пробы с АцХ и стадией ХСН, а также функциональным классом заболевания отражали ассоциацию утяжеления ХСН и нарушений ЭЗВ (рис. 8, 9).

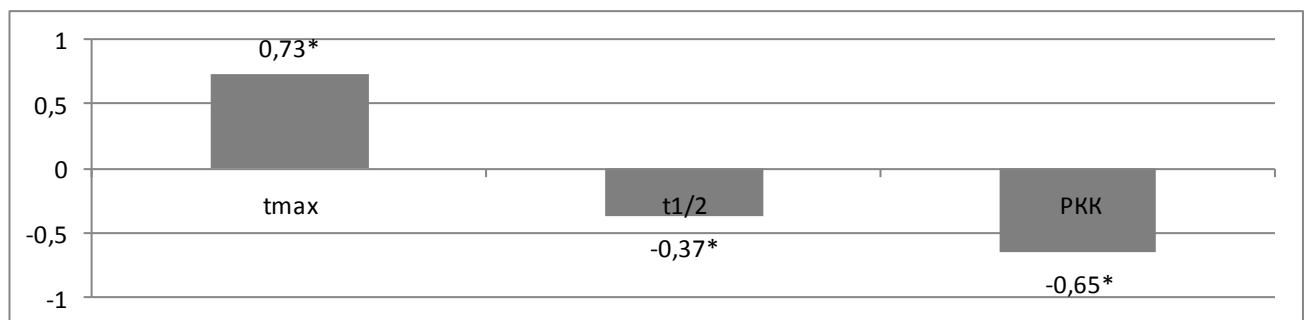


Рисунок 8 – Коэффициенты корреляции между показателями локальной ионофоретической пробы с АцХ и стадией ХСН в группе пациентов с СНсФВ (* - p для коэффициента корреляции $<0,001$).

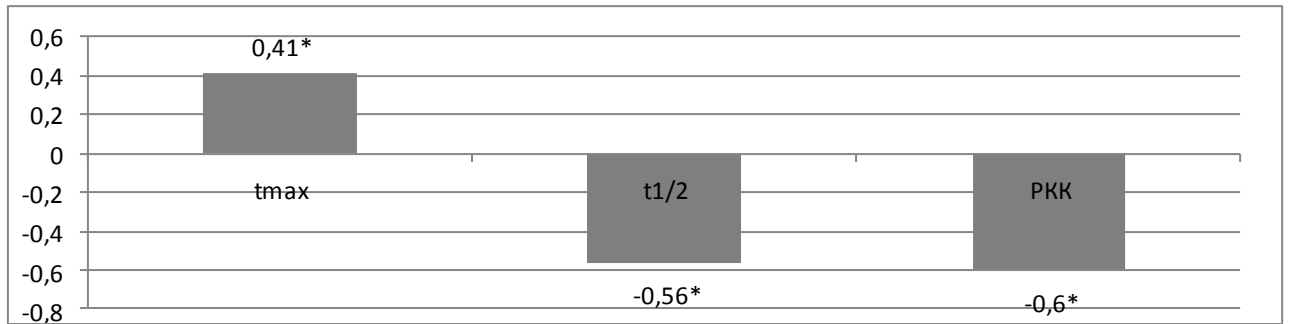


Рисунок 9 – Коэффициенты корреляции между показателями эндотелий-зависимой вазодилатации и функциональным классом в группе пациентов с СНсФВ (* - p для коэффициента корреляции $<0,001$).

Итак, проанализировав показатели локальных ионофоретических проб у пациентов с СНсФВ в зависимости от стадии ХСН, можно сделать вывод, что в данной группе пациентов наблюдалось замедление реакции микрососудов на ионофорез НпН, уменьшение времени сохранения вазодилатации и её выраженности в группах пациентов с I и IIА ст. При этом, у пациентов со IIБ+III ст. значимых различий с пациентами IIА ст. выявлено не было. Ассоциация утяжеления ХСН в группе пациентов с СНсФВ и нарушений ЭНВ была также подтверждена результатами корреляционного анализа.

Кроме того, для пациентов с I ст., в общем, была характерна микрососудистая гиперреактивность на ионофорезе АцХ. Для пациентов со II ст. характерным было уменьшение микрососудистой реактивности более чем у половины пациентов, при сохранении у части пациентов увеличенной или нормальной микрососудистой реактивности. У всех пациентов со IIБ+III ст. наблюдалось увеличение времени развития вазодилатации, что отражало общую тенденцию снижения реактивности микрососудов в группах пациентов с более тяжелой стадией заболевания. Также у пациентов с СНсФВ прослеживалась общая тенденция к уменьшению времени продолжительности и выраженности вазодилатации при увеличении стадии ХСН, что отражало уменьшение продолжительности и объема выделения вазодилататоров в группах пациентов с более тяжелой стадией ХСН и увеличение застойных явлений в периферическом сосудистом русле. Взаимосвязь между тем-

пами развития ЭЗВ, её выраженностью, продолжительностью и степенью тяжести ХСН в группе пациентов с СНсФВ была подтверждена также результатами корреляционного анализа.

По результатам анализа локальной ионофоретической пробы с НпН в группе пациентов с СНсФВ значение $t_{\max}$ у пациентов с I ст. было статистически значимо больше ($p=0,041$), чем в группе контроля, и статистически незначимо больше ($p=0,137$), чем в группе пациентов с СНсФВ I ст. (табл. 20)

Таблица 20 – Значение показателей локальной ионофоретической пробы с НпН при ХСН с низкой фракцией выброса в зависимости от стадии заболевания

Показатель/Группа	Контроль n=60	I ст. n=59	IIA ст. n=41	IIБ+III ст. n=32
$t_{\max}$, сек.	95,4 [65,9; 118,5]	107 [66; 141] $p_1=0,014$ $p_4=0,137$	126 [74; 145] $p_1<0,001$ $p_2=0,007$ $p_4<0,001$	117 [74; 141] $p_1<0,001$ $p_2=0,321$ $p_3=0,167$ $p_4=0,581$
$t_{1/2}$, сек.	155,1 [48,5; 187,9]	85 [57; 103] $p_1<0,001$ $p_4=0,021$	41 [37; 96] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_4<0,001$	40,5 [36; 45] $p_1<0,001$ $p_2=0,011$ $p_3=0,006$ $p_4=0,959$
РКК, %	158,2 [107,9; 190]	112 [105; 158] $p_1<0,001$ $p_4=0,003$	86,5 [73; 121] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_4<0,001$	75,5 [68; 115] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4=0,051$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с I ст.; p_3 – с группой пациентов с IIA ст.; p_4 – с группой пациентов с СНсФВ соответствующей ст.

В группе пациентов с IIA ст. значение $t_{\max}$ было статистически значимо больше, чем в группе контроля, группе пациентов с I ст. и группе пациентов с СНсФВ IIA ст. ($p<0,001$, $p<0,007$, $p<0,001$ соответственно). У пациентов со IIБ+III ст. значение $t_{\max}$ было статистически значимо больше ($p<0,001$), чем в группе контроля, статистически незначимо больше ($p=0,321$), чем в группе пациентов с I ст., статистически незначимо ниже ($p=0,167$), чем в группе пациентов с IIA ст., стати-

стически незначимо выше ($p=0,581$), чем в группе пациентов с СНсФВ IIБ+III ст. То есть, в группе пациентов с СНнФВ наблюдалось замедление реакции микрососудов при ионофорезе НпН в группах пациентов с I и IIА ст. У пациентов с СНнФВ I и IIБ+III ст. статистически значимых различий с группами пациентов с СНнФВ I и IIА ст. выявлено не было. У пациентов с СНнФВ IIА ст. наблюдалось уменьшение микрососудистой реактивности по сравнению с пациентами с СНсФВ соответствующей стадии.

Значение $t_{1/2}$ и РКК у пациентов с I ст. было статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($p<0,001$) и группе пациентов с СНсФВ I ст. ($p=0,021$, $p=0,003$ соответственно). В группе пациентов с IIА ст. значение $t_{1/2}$ и РКК было статистически значимо ниже, чем в группе контроля, группе пациентов с I ст. и группе пациентов с СНсФВ IIА ст. ($p<0,001$). У пациентов с IIБ+III ст. значение $t_{1/2}$ и РКК было статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($p<0,001$), группе пациентов с I ст. ($p=0,011$, $p<0,001$ соответственно) и IIА ст. ($p=0,006$, $p<0,001$ соответственно) и статистически незначимо ниже, чем в группе пациентов с СНсФВ IIБ+III ст. ($p=0,959$, $p=0,051$ соответственно). То есть, у пациентов с СНнФВ было выявлено статистически значимое уменьшение продолжительности вазодилатации и уменьшение выраженности вазодилатации на ионофорез эндотелий-независимого вазодилататора при I, IIА и IIБ+III ст. Примечательно, что данные изменения у пациентов с СНнФВ I и IIА ст. были выражены в большей степени, чем у пациентов с СНсФВ I и IIА ст., а у пациентов со IIБ+III ст. различия между группами пациентов с ХСН с сохраненной и с низкой фракцией выброса нивелировались.

При проведении корреляционного анализа в группе пациентов с СНнФВ были выявлены взаимосвязи между показателями эндотелий-независимой вазодилатации и стадией, а также функциональным классом ХСН (рис. 10, 11).

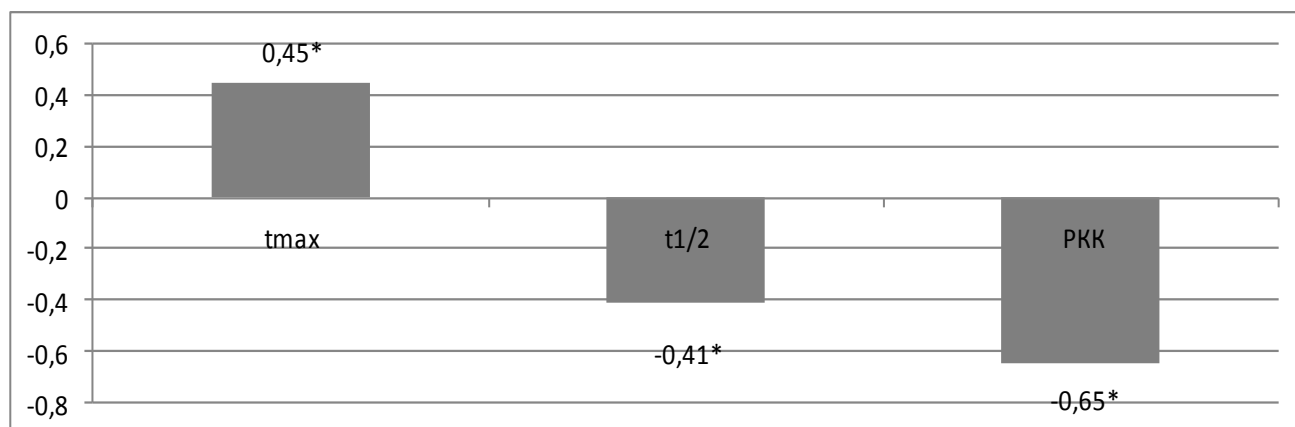


Рисунок 10 – Коэффициенты корреляции между показателями локальной ионофоретической пробы с НпН и стадией ХСН в группе пациентов с СНнФВ (* - p для коэффициента корреляции $<0,001$).

Полученные взаимосвязи между показателями локальной ионофоретической пробы с НпН и стадией ХСН, а также функциональным классом заболевания отражали ассоциацию утяжеления ХСН и нарушений ЭЗВ.

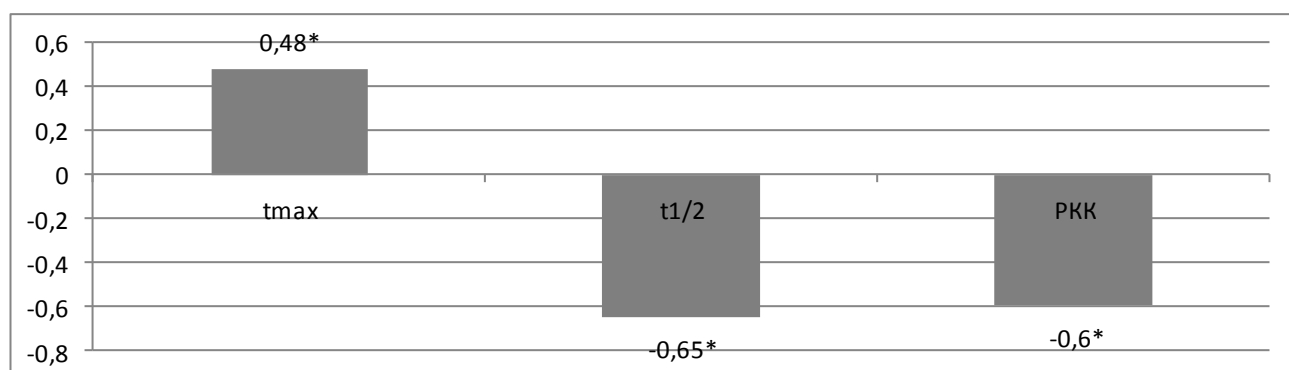


Рисунок 11 – Коэффициенты корреляции между показателями локальной ионофоретической пробы с НпН и функциональным классом ХСН в группе пациентов с СНнФВ (*-p для коэффициента корреляции $<0,001$).

Причем сила взаимосвязей между стадией ХСН и показателями ЭНВ у пациентов с СНнФВ была больше, чем в группе пациентов с СНсФВ.

Как видно из таблицы 21, значение $t_{\max}$ у пациентов с I ст. было статистически значимо выше ($p<0,001$), чем в группе контроля и в группе пациентов с СНсФВ I ст. ($p=0,012$).

Таблица 21 – Значение показателей локальной ионофоретической пробы с АцХ при ХСН с низкой фракцией выброса в зависимости от стадии заболевания

Показатель/Группа	Контроль n=60	I ст. n=59	IIA ст. n=41	IIБ+III ст. n=32
$t_{\max}$, сек.	130,0 [92,7; 164,1]	144 [112; 178] $p_1<0,001$ $p_4=0,012$	172 [122; 189] $p_1<0,001$ $p_2=0,005$ $p_4=0,036$	175,5 [166; 189] $p_1<0,001$ $p_2=0,021$ $p_3<0,001$ $p_4=0,724$
$t_{1/2}$, сек.	168,7 [134,1; 196,9]	119 [112; 128] $p_1<0,001$ $p_4<0,001$	108 [98; 124] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_4=0,041$	103 [97; 111] $p_1<0,001$ $p_2=0,011$ $p_3=0,031$ $p_4=0,051$
РКК, %	230,1 [169,3; 374,5]	102,2 [75,6; 148,5] $p_1<0,001$ $p_4<0,001$	61,3 [52,5; 98,3] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_4<0,001$	55,4 [47,6; 84,6] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4=0,051$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с I ст.; p_3 – с группой пациентов с IIA ст.; p_4 – с группой пациентов с СНсФВ соответствующей ст.

В группе пациентов с IIA ст. значение $t_{\max}$ было статистически значимо выше, чем в группе контроля, группе пациентов с I ст. и группе пациентов с СНсФВ IIA ст. ($p<0,001$, $p=0,005$, $p=0,036$ соответственно). У пациентов со IIБ+III ст. значение $t_{\max}$ было статистически значимо выше, чем в группе контроля, в группе пациентов с I ст. и IIA ст. ($p<0,001$, $p=0,021$, $p<0,001$ соответственно) и статистически незначимо выше, чем в группе пациентов с СНсФВ IIБ+III ст. ($p=0,724$). То есть, в группе пациентов с СНсФВ наблюдалось замедление развития ЭЗВ в группах пациентов с более тяжелой стадией ХСН. Причем у пациентов с СНсФВ I и IIA ст. замедление реакции на эндотелий-зависимый вазодилататор было выра-

жено в большей степени, чем у пациентов с СНсФВ I и IIА ст., а при IIБ+III ст. различия между группами пациентов с ХСН с сохраненной и с низкой фракцией выброса нивелировались.

Значение $t_{1/2}$ и РКК у пациентов с I ст. было статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($p < 0,001$) и группе пациентов с СНсФВ I ст. ($p < 0,001$). В группе пациентов с IIА ст. значение $t_{1/2}$ и РКК было статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($p < 0,001$), группе пациентов с I ст. ($p < 0,001$) и группе пациентов с СНсФВ IIА ст. ($p < 0,041$, $p < 0,001$ соответственно). У пациентов со IIБ+III ст. значение $t_{1/2}$ и РКК было статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($p < 0,001$), группе пациентов с I ст. ($p = 0,011$, $p < 0,001$ соответственно) и IIА ст. ($p = 0,031$, $p < 0,001$ соответственно) и статистически незначимо ниже, чем в группе пациентов с СНсФВ IIБ+III ст. ($p = 0,051$). Таким образом, в группе пациентов с СНсФВ наблюдалось уменьшение продолжительности и уменьшение выраженности эндотелий-зависимой вазодилатации в группах пациентов с более тяжелой стадией ХСН. Причем у пациентов с СНсФВ I и IIА ст. уменьшение способности микрососудов к поддержанию ЭЗВ было выражено в большей степени, чем у пациентов с СНсФВ I и IIА ст., а у пациентов с ХСН IIБ+III ст. различия между группами пациентов с ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса были статистически незначимы.

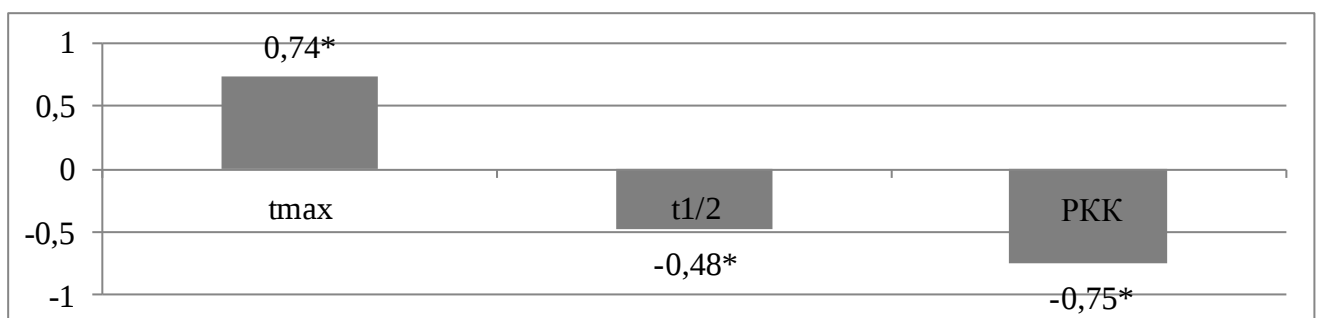


Рисунок 12 – Коэффициенты корреляции между показателями локальной ионофоретической пробы с ацетилхолином и стадией ХСН в группе пациентов с СНсФВ (*- p для коэффициента корреляции $< 0,001$).

При проведении корреляционного анализа в группе пациентов с СНнФВ были выявлены взаимосвязи между показателями ЭЗВ и стадией, а также функциональным классом ХСН (рис. 12, 13).

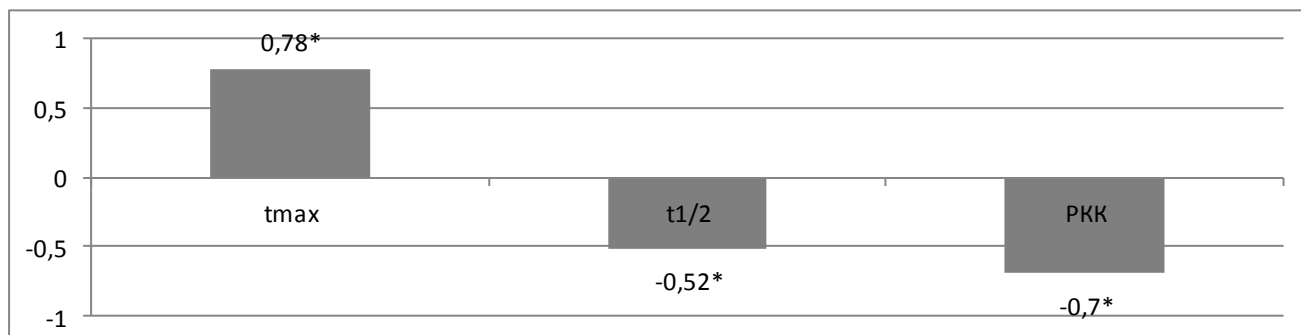


Рисунок 13 – Коэффициенты корреляции между показателями локальной ионофоретической пробы с АцХ и функциональным классом ХСН в группе пациентов с СНнФВ (*- р для коэффициента корреляции <0,001).

Полученные взаимосвязи отражали ассоциацию утяжеления ХСН и нарушений ЭЗВ. Причем сила взаимосвязей между показателями ЭЗВ и стадией ХСН в группе пациентов с СНнФВ была больше, чем в группе пациентов с СНсФВ.

Далее мы предприняли попытку оценить функциональное состояние сосудистого эндотелия у пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса в зависимости от стадии ХСН.

Значение $t_{\max}$ с НпН у пациентов с СНпФВ I ст. было статистически незначимо выше, чем в группе контроля и в группе пациентов с СНсФВ I ст. ($p=0,052$, $p=0,051$ соответственно) и статистически незначимо ниже, чем в группе пациентов с СНнФВ I ст. ($p=0,051$) (табл. 22).

В группе пациентов с СНпФВ IIА ст. значение $t_{\max}$ с НпН было статистически значимо выше, чем в группе контроля, группе пациентов с СНпФВ I ст., ($p=0,011$, $p=0,049$ соответственно), статистически незначимо выше ($p=0,052$), чем в группе пациентов с СНсФВ IIА ст., а также статистически незначимо ниже, чем в группе пациентов с СНнФВ I ст. ($p=0,053$).

Таблица 22 – Значение показателей локальной ионофоретической пробы с НпН и АцХ при ХСН с промежуточной фракцией выброса в зависимости от стадии заболевания

Показатель/Группа	Контроль n=60	I ст. n=31	IIA ст. n=21	IIБ+III ст. n=13
с НпН				
$t_{\max}$, сек.	95,4 [65,9; 118,5]	101 [61; 137] $p_1=0,052$ $p_4=0,051$ $p_5=0,051$	113 [72; 139] $p_1=0,011$ $p_2=0,049$ $p_4=0,052$ $p_5=0,053$	116 [82; 127] $p_1<0,001$ $p_2=0,065$ $p_3=0,126$ $p_4=0,061$ $p_5=0,137$
$t_{1/2}$, сек.	155,1 [48,5; 187,9]	92 [43; 145] $p_1<0,001$ $p_4=0,051$ $p_5=0,054$	52 [37; 91] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_4=0,056$ $p_5=0,054$	41 [34; 43] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,047$ $p_4=0,254$ $p_5=0,617$
РКК, %	158,2 [107,9; 190]	118 [97; 159] $p_1<0,001$ $p_4=0,112$ $p_5=0,475$	91 [79; 136] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_4=0,067$ $p_5=0,052$	86 [74; 99] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,035$ $p_4=0,062$ $p_5=0,261$
с АцХ				
$t_{\max}$, сек.	130,0 [92,7; 164,1]	132 [86; 173] $p_1=0,257$ $p_4=0,053$ $p_5=0,052$	169 [99; 183] $p_1<0,001$ $p_2=0,002$ $p_4=0,165$ $p_5=0,112$	175 [165; 188] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,032$ $p_4=0,244$ $p_5=0,289$
$t_{1/2}$, сек.	168,7 [134,1; 196,9]	122 [112; 131] $p_1<0,001$ $p_4=0,114$ $p_5=0,207$	111 [105; 128] $p_1<0,001$ $p_2=0,041$ $p_4=0,217$ $p_5=0,081$	106 [101; 112] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,021$ $p_4=0,311$ $p_5=0,518$
РКК, %	230,1 [169,3; 374,5]	109 [81; 142] $p_1<0,001$ $p_4=0,049$ $p_5=0,048$	69 [59; 121] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_4=0,047$ $p_5=0,011$	59 [51; 78] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4=0,041$ $p_5=0,061$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с I ст.; p_3 – с группой пациентов с IIA ст.; p_4 – с группой пациентов с СНсФВ соответствующей стадии; p_5 – с группой пациентов с СНсФВПА соответствующей ст.

У пациентов с СНпФВ IIБ+III ст. значение $t_{\max}$ с НпН было статистически значимо выше ($p<0,001$), чем в группе контроля, статистически незначимо выше, чем в группе пациентов с СНпФВ I ст. и ПА ст. и в группе пациентов с СНсФВ IIБ+III ст. ($p<0,065$, $p=0,126$, $p=0,061$ соответственно), а также статистически незначимо ниже, чем в группе пациентов с СНнФВ IIБ+III ст. ($p=0,137$). То есть, для пациентов с СНпФВ, как и для пациентов с СНсФВ и СНнФВ было характерно увеличение времени развития вазодилатации в локальной ионофоретической пробе с НпН, что указывало на микрососудистую гипореактивность.

Значение $t_{1/2}$ и РКК с НпН у пациентов с СНпФВ I ст. было статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($p<0,001$), статистически незначимо ниже, чем в группе пациентов с СНсФВ I ст. ($p=0,051$, $p=0,112$), и статистически незначимо выше, в группе пациентов с СНнФВ I ст. ($p=0,054$, $p=0,475$ соответственно). В группе пациентов с СНпФВ ПА ст. значение $t_{1/2}$ и РКК с НпН было статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($p<0,001$), группе пациентов с I ст. ($p<0,001$), статистически незначимо ниже, чем в группе пациентов с СНсФВ ПА ст. ($p=0,056$, $p=0,067$), и статистически незначимо выше, в группе пациентов с СНнФВ ПА ст. ($p=0,054$, $p=0,052$ соответственно). У пациентов с СНпФВ IIБ+III ст. $t_{1/2}$ и РКК с НпН было статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($p<0,001$), группе пациентов с I ст. ($p<0,001$) и группе пациентов с СНсФВ ПА ст. ($p=0,047$, $p=0,035$). Различия значений $t_{1/2}$, РКК с НпН у пациентов СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ IIБ+III ст. были статистически незначимы.

То есть, для пациентов с СНпФВ, как и для пациентов с СНсФВ и СНнФВ было характерно уменьшение времени восстановления кровотока в локальной ионофоретической пробе с НпН, что указывало на снижение способности микрососудов к поддержанию вазодилатации в ответ на воздействие прямого вазодилатора. Кроме того, для всех групп пациентов с СНпФВ было характерно уменьшение выраженности вазодилатации при ионофорезе НпН при I, ПА и IIБ+III ст. по сравнению с контролем и более низкий показатель РКК в группах пациентов с более тяжелой стадией СНпФВ. Статистически значимых различий с группами

пациентов с СНсФВ и СНнФВ в значении анализируемых показателей (соответствующих стадий) выявлено не было.

При проведении корреляционного анализа в группе пациентов с СНпФВ были выявлены взаимосвязи между показателями ЭНВ и стадией, а также функциональным классом ХСН (рис. 14, 15).

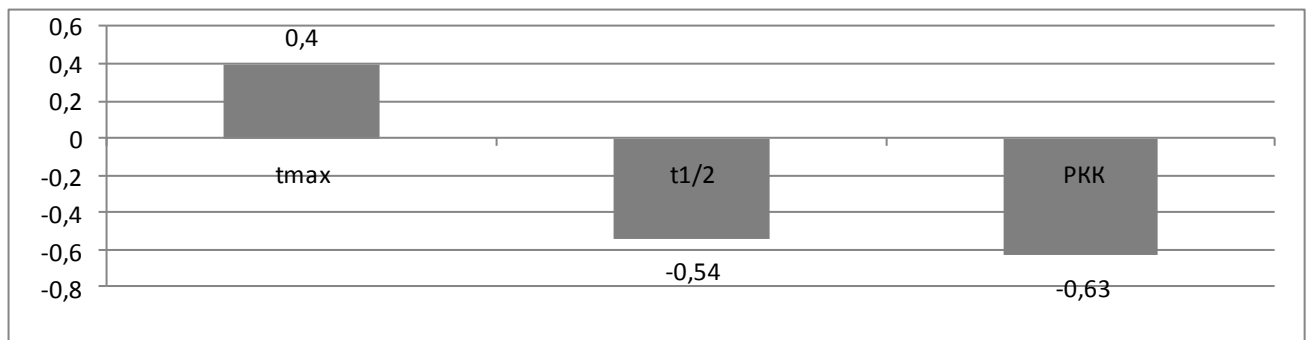


Рисунок 14 – Коэффициенты корреляции между показателями локальной ионофоретической пробы с НпН и стадией ХСН в группе пациентов с СНпФВ (*- р для коэффициента корреляции <0,001).

Полученные взаимосвязи отражали ассоциацию утяжеления СНпФВ и нарушений ЭНВ. Причем сила взаимосвязей между стадией ХСН и показателями эндотелий-независимой вазодилатации у пациентов с СНпФВ в пробе с НпН была сопоставима с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ.

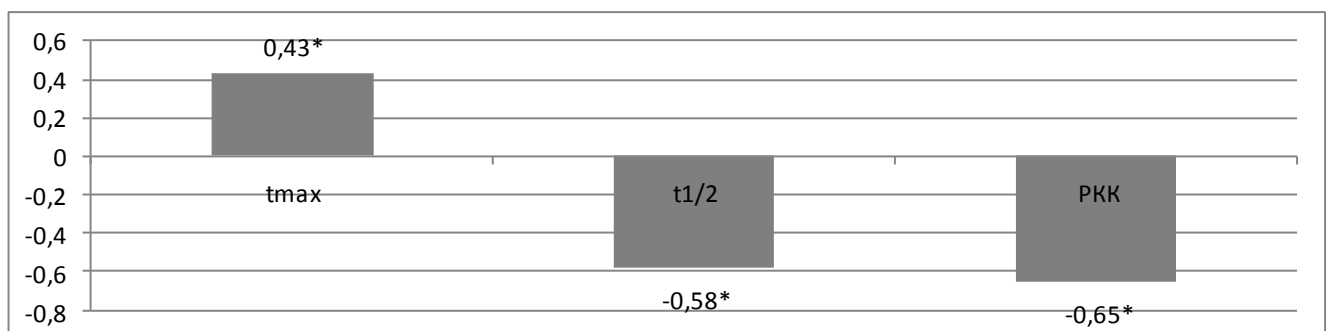


Рисунок 15 – Коэффициенты корреляции между показателями локальной ионофоретической пробы с НпН и функциональным классом ХСН в группе пациентов с СНпФВ (*- р для коэффициента корреляции <0,001).

Значение $t_{\max}$ с АцХ (табл. 22) у пациентов с СНпФВ I ст. было статистически незначимо выше, чем в группе контроля и в группе пациентов с СНсФВ I ст. ($p=0,257$, $p=0,053$ соответственно), и статистически незначимо ниже, чем в группе пациентов с СНнФВ I ст. ($p=0,052$). В группе пациентов с СНпФВ IIА ст. значение $t_{\max}$ с АцХ было статистически значимо выше, чем в группе контроля, группе пациентов с СНпФВ I ст., ($p<0,011$, $p=0,002$ соответственно), статистически незначимо выше ($p=0,165$), чем в группе пациентов с СНсФВ IIА ст., а также статистически незначимо ниже, чем в группе пациентов с СНнФВ I ст. ($p=0,112$). У пациентов с СНпФВ IIБ+III ст. значение $t_{\max}$ с АцХ было статистически значимо выше ($p<0,001$), чем в группе контроля, группе пациентов с СНпФВ I ст. и IIА ст. ($p<0,001$, $p=0,032$ соответственно), статистически незначимо выше, чем в группе пациентов с СНсФВ IIБ+III ст. ($p=0,244$) и статистически незначимо ниже, чем в группе пациентов с СНнФВ IIБ+III ст. ($p=0,289$). То есть, для пациентов с СНпФВ, как и для пациентов с СНсФВ и СНнФВ, было характерно увеличение времени развития вызодилатации в локальной ионофоретической пробе с АцХ, что указывало на микрососудистую гипореактивность.

Значение $t_{1/2}$ и РКК с АцХ у пациентов с СНпФВ I ст. было статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($p<0,001$), статистически незначимо ниже ($p=0,114$, $p=0,049$ соответственно), чем в группе пациентов с СНсФВ I ст. и статистически незначимо выше, чем в группе пациентов с СНнФВ I ст. ($p=0,207$, $p=0,048$ соответственно). В группе пациентов с СНпФВ IIА ст. значение $t_{1/2}$ с АцХ было статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($p<0,001$), группе пациентов с I ст. ($p=0,041$), сопоставимо с группой пациентов с СНсФВ IIА ст. ($p=0,217$) и СНнФВ IIА ст. ($p=0,081$). Значение РКК с АцХ у пациентов с СНпФВ IIА ст. было статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($p<0,001$), группе пациентов с СНпФВ I ст. ($p<0,001$), а также было статистически значимо ниже, чем при СНсФВ IIА ст. ($p=0,047$) и статистически значимо выше, чем в группе пациентов с СНнФВ IIА ст. ($p=0,011$).

У пациентов с СНпФВ IIБ+III ст. $t_{1/2}$ с АцХ было статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($p<0,001$), группе пациентов с I ст. ($p<0,001$) и груп-

пе пациентов с СНпФВ IIА ст. ($p=0,021$) и сопоставимо с группой пациентов с СНсФВ и СНнФВ IIА ст. ($p=0,311$, $p=0,518$ соответственно). Значение РКК с АцХ у пациентов с СНпФВ IIБ+III ст. было статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($p<0,001$), группе пациентов с I ст. ($p<0,001$) и группе пациентов с СНпФВ IIА ст. ($p<0,001$), статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с СНсФВ IIБ+III ст. ($p=0,041$) и сопоставимо с группой пациентов с СНнФВ IIБ+III ст. ($p=0,061$ соответственно).

То есть, для пациентов с СНпФВ, как и для пациентов с СНсФВ и СНнФВ, было характерно уменьшение времени восстановления кровотока в локальной ионофоретической пробе с АцХ, что указывало на снижение способности микрососудов к поддержанию вазодилатации в ответ на воздействие ЭЗВ, то есть косвенно свидетельствовало о наличии ЭД. Кроме того, для всех пациентов с СНпФВ было характерно статистически значимое уменьшение РКК с АцХ по сравнению с контролем. Уменьшение РКК с АцХ в группе пациентов с СНпФВ по сравнению с контролем свидетельствовало о ЭД у пациентов данной группы. Причем выраженность ЭД в группах пациентов с более тяжелой стадией ХСН была выше. Были выявлены статистически значимые различия в значении РКК с АцХ с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ. То есть, для пациентов с СНпФВ, как и для пациентов с СНсФВ и СНнФВ, было характерно уменьшение выраженности вазодилатации на ионофорез с НпН, а, следовательно, развитие ЭД. Выраженность ЭД в группе пациентов с СНпФВ была больше, чем в группе пациентов с СНсФВ и сопоставима с группой пациентов с СНнФВ.

При проведении корреляционного анализа в группе пациентов с СНпФВ были выявлены взаимосвязи между показателями ЭЗВ и стадией, а также функциональным классом ХСН (рис. 16, 17).

Выявленные взаимосвязи отражали ассоциацию утяжеления ХСН и нарушений ЭЗВ у пациентов с СНпФВ. Сила взаимосвязей между ФК и показателями ЭЗВ у пациентов с СНпФВ была сопоставима с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ.

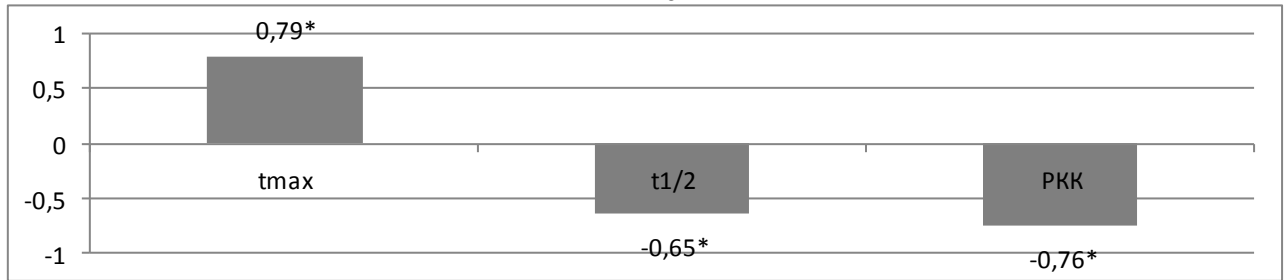


Рисунок 16 – Коэффициенты корреляции между показателями локальной ионофоретической пробы с АцХ и стадией ХСН в группе пациентов СНпФВ (* - p для коэффициента корреляции $<0,001$).

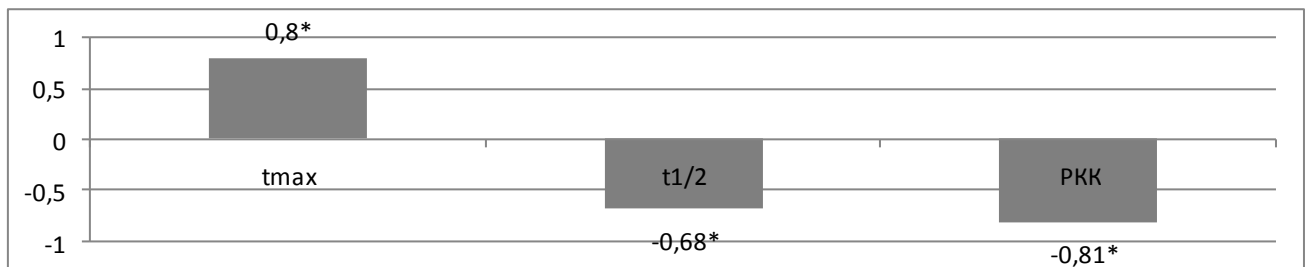


Рисунок 17 – Коэффициенты корреляции между показателями локальной ионофоретической пробы с АцХ и функциональным классом ХСН в группе пациентов СНпФВ (* - p для коэффициента корреляции $<0,001$).

Итак, проанализировав показатели локальной ионофоретической пробы с НпН и АцХ при ХСН с сохраненной, с низкой и промежуточной фракцией выброса в зависимости от стадии ХСН, можно сделать вывод, что у всех пациентов наблюдалось замедление реакции микрососудов, уменьшение продолжительности и выраженности вазодилатации на ионофорез ЭНВ в группах пациентов с I и IIА ст. Примечательно, что данные изменения у пациентов с СНпФВ I и IIА ст. были выражены в большей степени, чем у пациентов с СНсФВ I и IIА ст., а в группах пациентов с IIБ+III ст. различия между пациентами с ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса нивелировались.

Для пациентов с СНсФВ I ст., в общем, была характерна микрососудистая гиперреактивность в ответ на ионофорез ЭЗВ. Для пациентов с СНсФВ IIА ст. характерным было уменьшение микрососудистой реактивности более чем у половины пациентов при сохранении у части пациентов увеличенной или сохранной

микрососудистой реактивности. В группах пациентов с СНсФВ IIБ+III ст. увеличение времени развития вазодилатации наблюдалось у всех пациентов, что отражало общую тенденцию снижения реактивности микрососудов при утяжелении ХСН. Также при СНсФВ прослеживалась общая тенденция к уменьшению времени продолжительности и выраженности вазодилатации в группах с более тяжелой стадией ХСН, что отражало уменьшение продолжительности и объема выделения вазодилататоров.

При СНпФВ и СНнФВ наблюдалось замедление развития, уменьшение продолжительности и выраженности ЭЗВ в группах с более тяжелой стадией ХСН. Причем, у пациентов с СНнФВ I и IIА ст. данные изменения были выражены в большей степени, чем у пациентов с СНсФВ I и IIА ст., а у пациентов с ХСН IIБ+III ст. различия между группами пациентов с сохраненной и низкой фракцией выброса нивелировались.

Выраженность нарушений эндотелий-независимой и эндотелий-зависимой вазодилатации в группах пациентов с более тяжелой стадией заболевания и более высоким функциональным классом ХСН прослеживалась у пациентов с сохраненной, промежуточной и с низкой фракцией выброса и подтверждалась результатами корреляционного анализа. Однако сила корреляционных связей в группе пациентов с СНнФВ была большей, чем в группе пациентов с СНсФВ.

Далее мы изучили состояние сосудистого эндотелия у пациентов с ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса в зависимости от стадии заболевания.

Значение КЭФ в группе пациентов с СНсФВ I, IIА и IIБ+III ст. было статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в группе контроля (табл. 23).

В группе пациентов с СНсФВ IIА ст. значение КЭФ было статистически значимо ниже по сравнению с группой пациентов с СНсФВ I ст. ($p < 0,001$). У пациентов с СНсФВ IIБ+III ст. значение КЭФ было статистически значимо ниже ($p < 0,001$) по сравнению с группой пациентов с СНсФВ I ст. и II А ст. То есть, в группах пациентов с СНсФВ с более тяжелой стадией заболевания было установлено ухудшение функционального состояния микрососудистого эндотелия.

Таблица 23 – Анализ показателя вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия при ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса в зависимости и от стадии заболевания

Показатель/Группа	Контроль n=60	СНсФВ, n=148		
		I ст. n=78	IIA ст. n=44	IIБ+III ст. n=26
КЭФ, ед.	1,59 [1,06; 2,36]	0,95 [0,86; 0,99] $p_1 < 0,001$	0,81 [0,74; 0,95] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,77 [0,74; 0,79] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Выраженность ЭД, п (%)				
-умеренная		93 чел. (100)	15 чел. (34) $\chi^2=10,98$; df=1; $p_2=0,001$	-
-выраженная		-	29 чел. (66%) $\chi^2=10,98$; df=1; $p_5=0,083$	11 чел. (100) $\chi^2=0,73$; df=1; $p_3=0,392$
Показатель/Группа	Контроль n=60	СНнФВ, n=132		
		I ст. n=59	IIA ст. n=41	IIБ+III ст. n=32
КЭФ, ед.	1,59 [1,06; 2,36]	0,89 [0,82; 0,95] $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	0,78 [0,68; 0,91] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_4=0,002$	0,73 [0,67; 0,73] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4=0,021$
Выраженность ЭД, п (%)				
- умеренная		31 чел. (97%) $\chi^2=0,01$; df=1; $p_4=0,913$	29 чел. (44%) $\chi^2=5,61$; df=1 $p_2=0,018$ $\chi^2=0,46$; df=1; $p_4=0,496$	-
- выраженная		1чел. (3%) χ^2 с попр. Йет-са=20,78; df=1; $p_5 < 0,001$	37 чел. (56%) χ^2 с попр. Йет-са=13,43; df=1; $p_2 < 0,001$ $\chi^2=0,26$; df=1; $p_4=0,608$ $\chi^2=0,65$; df=1; $p_5=0,421$	34 чел. (100%) $\chi^2=19,62$; df=1; $p_2 < 0,001$ $\chi^2=3,34$; df=1; $p_3=0,068$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с I ст.; p_3 – с группой пациентов с II A ст.; p_4 – с группой пациентов с СНсФВ; p_5 – с количеством пациентов с ХСН с умеренной эндотелиальной дисфункцией.

В группе с СНсФВ I ст. все обследуемые пациенты были с умеренной ЭД. Среди пациентов с СНсФВ IIА ст. количество человек с умеренной ЭД было статистически значимо меньше ($\chi^2=10,98$; $df=1$; $p=0,001$), чем в группе пациентов с СНсФВ I ст., а количество пациентов с выраженной ЭД было статистически незначимо больше ($\chi^2=10,98$; $df=1$; $p=0,083$), чем пациентов с умеренной ЭД в группе с СНсФВ IIА ст. В группе с СНсФВ IIБ+III ст. все обследуемые пациенты были с выраженной ЭД, их количество было статистически незначимо ниже, чем в группе с СНсФВ IIА ст. Таким образом, в группе пациентов с СНсФВ прослеживалась тенденция к статистически значимому уменьшению частоты встречаемости умеренной ЭД и увеличению доли пациентов с выраженной ЭД в группах пациентов с более тяжелой стадией ХСН.

Значение КЭФ в группе пациентов с СНнФВ I, IIА и IIБ+III ст. было статистически значимо ниже ($p<0,001$), чем в группе контроля. В группе пациентов с СНнФВ IIА ст. значение КЭФ было статистически значимо ниже по сравнению с группой пациентов с СНнФВ I ст. и по сравнению с группой пациентов с СНсФВ IIА ст. ($p<0,001$, $p=0,002$ соответственно). У пациентов с СНнФВ IIБ+III ст. значение КЭФ было статистически значимо ниже ($p<0,001$) по сравнению с группой пациентов с СНнФВ I ст. и II А ст. и по сравнению с группой пациентов с СНсФВ IIБ+III ст. ($p<0,021$). То есть, в группах пациентов с СНнФВ, как и в группах пациентов с СНсФВ, у лиц с более тяжелой стадией заболевания было установлено ухудшение функционального состояния микрососудистого эндотелия, более выраженное по сравнению с СНсФВ соответствующих стадий.

При этом, в группе с СНнФВ I ст. количество пациентов с умеренной ЭД было статистически незначимо меньше ($\chi^2=0,01$; $df=1$; $p=0,913$), чем в группе с СНсФВ I ст., а количество пациентов с выраженной ЭД было статистически значимо меньше (χ^2 с попр. Йетса=20,78; $df=1$; $p<0,001$), чем количество пациентов с умеренной ЭД в группе с СНнФВ I ст.

Среди пациентов с СНнФВ IIА ст. количество пациентов с умеренной ЭД было статистически значимо меньше ($\chi^2=5,61$; $df=1$; $p=0,018$), чем в группе с СНнФВ I ст. и статистически незначимо больше ($\chi^2=0,46$; $df=1$; $p=0,496$), чем в

группе с СНсФВ IIА ст. Количество пациентов с выраженной ЭД у пациентов с СНнФВ IIА ст. было статистически значимо больше (χ^2 с поправ. Йетса=13,43; df=1; $p<0,001$), чем пациентов с умеренной ЭД в группе СНнФВ I ст., и сопоставимо с количеством пациентов с выраженной ЭД в группах СНсФВ IIА ст. ($\chi^2=0,26$; df=1; $p=0,608$) и количеством пациентов с умеренной ЭД у пациентов с СНнФВ IIА ст. ($\chi^2=0,65$; df=1; $p=0,421$).

В группе с СНнФВ IIБ+III ст. все обследуемые пациенты имели выраженную ЭД, их количество было статистически значимо больше ($\chi^2=19,62$; df=1; $p<0,001$) по сравнению с количеством пациентов с выраженной ЭД при СНнФВ I ст. и сопоставимо с количеством пациентов с выраженной ЭД при СНнФВ IIА ст. ($\chi^2=3,34$; df=1; $p=0,068$).

Итак, в группе пациентов с СНнФВ отмечалось уменьшение частоты встречаемости умеренной ЭД и увеличение частоты встречаемости выраженной ЭД в группах пациентов с более тяжелой стадией заболевания. По количеству пациентов с выраженной ЭД группы пациентов с СНсФВ и СНнФВ соответствующих стадий статистически значимых различий не имели.

Значение КЭФ в группе пациентов с СНпФВ I, IIА и IIБ+III ст. было статистически значимо ниже ($p<0,001$), чем в группе контроля (табл. 24).

В группе пациентов с СНпФВ IIА ст. значение КЭФ было статистически значимо ниже по сравнению с группой пациентов с СНпФВ I ст. и группой пациентов с СНсФВ IIА ст. ($p<0,001$, $p=0,048$ соответственно), а также статистически незначимо выше ($p=0,107$), чем в группе пациентов с СНнФВ IIА ст. У пациентов с СНпФВ IIБ+III ст. значение КЭФ было статистически значимо ниже по сравнению с группой пациентов с СНпФВ I и IIА ст. ($p<0,001$) и группой пациентов с СНсФВ IIБ+III ст. ($p=0,032$), а также статистически незначимо выше ($p=0,052$), чем в группе пациентов с СНнФВ IIБ+III ст. Таким образом, у пациентов с СНпФВ было выявлено ухудшение функционального состояния микрососудистого эндотелия в группе пациентов с более тяжелой стадией ХСН, более выраженное по сравнению с СНсФВ соответствующих стадий. Статистически значимых

различий с подгруппами пациентов с СНнФВ соответствующих стадий выявлено не было.

Таблица 24 – Анализ показателя вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия при ХСН с промежуточной фракцией выброса в зависимости от стадии заболевания

Показатель/Группа	Контроль n=60	СНпФВ, n=65		
		I ст. n=31	IIA ст. n=21	IIБ+III ст. n=13
КЭФ, ед.	1,59 [1,06; 2,36]	0,9 [0,84; 0,97] $p_1 < 0,001$ $p_4 = 0,002$ $p_5 = 0,072$	0,79 [0,7; 0,94] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_4 = 0,048$ $p_5 = 0,107$	0,74 [0,67; 0,77] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 = 0,032$ $p_5 = 0,052$
Выраженность ЭД, п (%)				
- умеренная		30 чел. (97%) $\chi^2 = 0,01$; df=1; $p_4 = 0,911$ $\chi^2 = 0,001$; df=1; $p_5 = 0,998$	9 чел. (43%) $\chi^2 = 3,02$; df=1; $p_2 = 0,082$ $\chi^2 = 0,21$; df=1; $p_4 = 0,646$ $\chi^2 = 0,001$; df=1; $p_5 = 0,956$	-
- выраженная		1 чел. (3%) χ^2 с погр. Йет-са=0,48; df=1; $p_5 = 0,486$ χ^2 с погр. Йет-са=18,62; df=1; $p_6 = 0,486$	12 чел. (57%) χ^2 с погр. Йет-са=9,21; df=1; $p_2 = 0,002$ $\chi^2 = 0,11$; df=1; $p_4 = 0,742$ $\chi^2 = 0,001$; df=1; $p_5 = 0,963$ $\chi^2 = 0,21$; df=1; $p_6 = 0,593$	13 чел. (100%) $\chi^2 = 17,21$; df=1; $p_2 < 0,001$ $\chi^2 = 1,11$; df=1; $p_3 = 0,293$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с I ст.; p_3 – с группой пациентов с IIA ст.; p_4 – с группой пациентов с СНсФВ; p_5 – с группой пациентов с СНнФВ; p_6 – с количеством пациентов с ХСН с умеренной эндотелиальной дисфункцией.

Оценив частоту встречаемости пациентов с ЭД различной выраженности в зависимости от стадии, мы выявили, что в группе с СНпФВ I ст. количество пациентов с умеренной и выраженной ЭД было сопоставимо с группой с СНсФВ I ст.

($\chi^2=0,01$; $df=1$; $p=0,911$ χ^2 с попр. Йетса= $0,48$; $df=1$; $p=0,486$) и группой с СНнФВ I ст. ($\chi^2=0,001$; $df=1$; $p=0,998$ χ^2 с попр. Йетса= $18,62$; $df=1$; $p=0,486$).

Среди пациентов с СНпФВ IIА ст. количество пациентов с умеренной ЭД было сопоставимо с группой СНпФВ I ст. ($\chi^2=3,02$; $df=1$; $p=0,082$), группой СНсФВ IIА ст. ($\chi^2=0,21$; $df=1$; $p=0,646$) и группой СНнФВ IIА ст. ($\chi^2=0,001$; $df=1$; $p=0,956$).

Количество пациентов с выраженной ЭД в группе СНпФВ IIА ст. было статистически значимо больше (χ^2 с попр. Йетса= $9,21$; $df=1$; $p=0,002$), чем в группе с СНпФВ I ст., и сопоставимо с группами СНсФВ IIА ст. ($\chi^2=0,11$; $df=1$; $p=0,742$) и СНнФВ IIА ст. ($\chi^2=0,001$; $df=1$; $p=0,963$), а также сопоставимо с количеством пациентов с умеренной ЭД в группе СНпФВ IIА ст. ($\chi^2=0,21$; $df=1$; $p=0,593$).

В группе с СНпФВ IIБ+III ст. все обследуемые пациенты имели выраженную ЭД, их количество было статистически значимо больше ($\chi^2=17,21$; $df=1$; $p<0,001$), чем в группе пациентов с СНпФВ I ст. и статистически незначимо больше ($\chi^2=1,11$; $df=1$; $p<0,293$), чем в группе пациентов с СНпФВ IIА ст.

Итак, в группе пациентов с СНпФВ отмечалось уменьшение частоты встречаемости умеренной ЭД и увеличение частоты встречаемости выраженной ЭД в группах пациентов с более тяжелой стадией заболевания ХСН. Статистически значимых различий по количеству пациентов как с умеренной, так и с выраженной ЭД с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ соответствующих стадий выявлено не было.

При проведении корреляционного анализа в группах пациентов с СНсФВ, СНнФВ и СНпФВ были выявлены взаимосвязи между стадией ХСН и значением КЭФ, а также выраженностью ЭД (рис. 18).

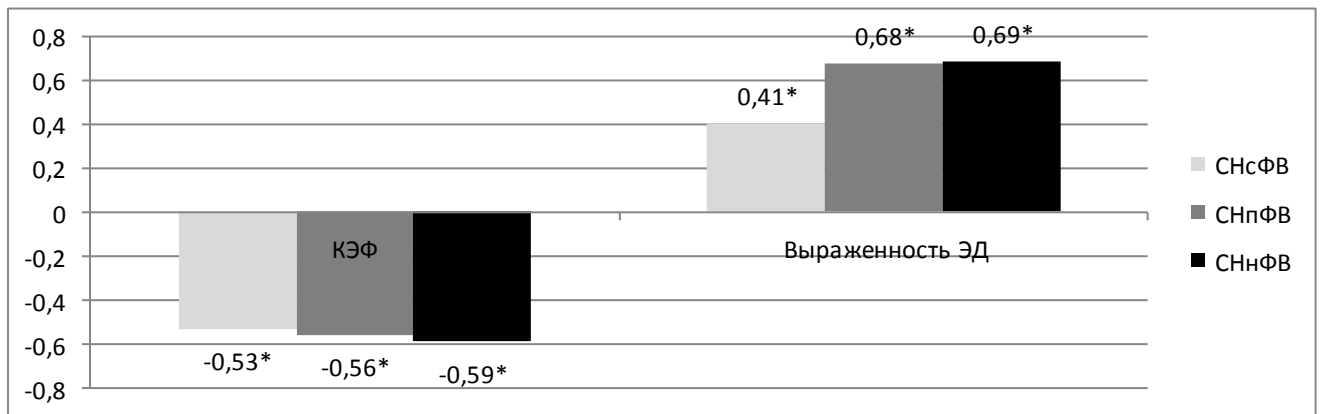


Рисунок 18 – Значения коэффициентов корреляции между стадией ХСН, значением КЭФ и выраженностью ЭД в исследуемых группах (* - p для коэффициента корреляции $<0,001$).

Выявленные взаимосвязи отражали ассоциацию утяжеления ХСН и выраженности ЭД. Причем сила данных взаимосвязей в группе пациентов с СНнФВ была больше, чем в группе пациентов с СНсФВ и СНпФВ.

Также были выявлены корреляционные взаимосвязи аналогичной направленности и силы между функциональным классом ХСН и значением КЭФ, а также выраженностью ЭД (рис. 19).

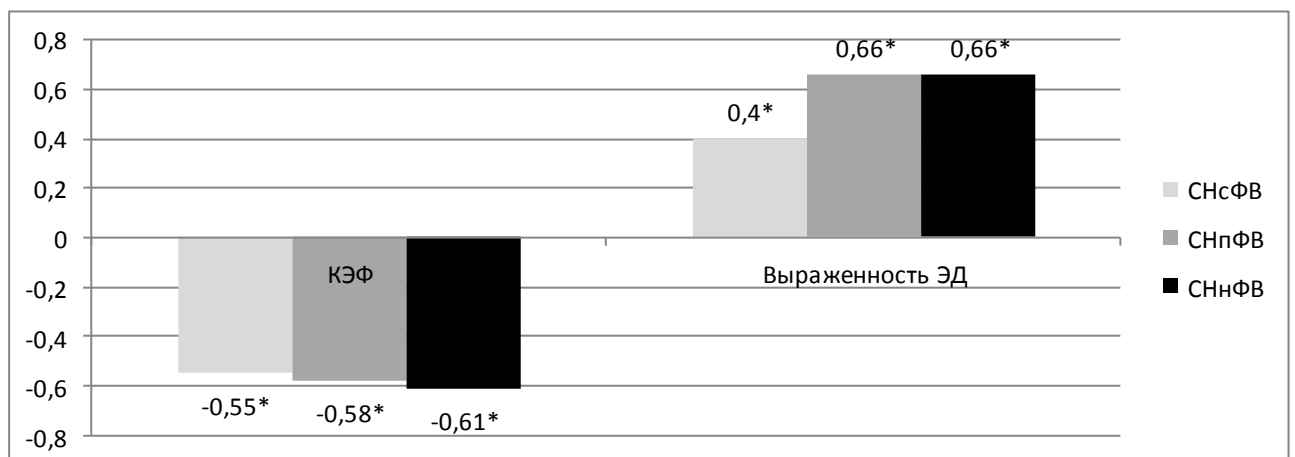


Рисунок 19 – Значения коэффициентов корреляции между стадией ХСН, значениями КЭФ и выраженностью ЭД в исследуемых группах (* - p для коэффициента корреляции $<0,001$).

Таким образом, проанализировав функциональное состояние сосудистого эндотелия у пациентов с ХСН с сохраненной, низкой и промежуточной фракцией выброса в зависимости от стадии заболевания, можно сделать вывод об ухудшении функционального состояния микрососудистого эндотелия с большей выраженностью ЭД в группах пациентов с более тяжелой стадией заболевания. При этом прослеживалась тенденция к статистически значимому уменьшению частоты встречаемости умеренной ЭД и увеличению доли пациентов с выраженной ЭД в группах пациентов с более тяжелой стадией ХСН.

4.4. Биохимические маркеры состояния сосудистого эндотелия

Далее мы предприняли попытку оценить состояние сосудистого эндотелия у пациентов с ХСН в зависимости от ФВ левого желудочка на основе изучения биохимических маркеров ЭД: ET-1 и CNP (в нашем исследовании представлен анализ уровня N-концевого предшественника натрийуретического пептида С-типа (NT-proCNP), так как этот N-концевой фрагмент гораздо более стабилен и присутствует в кровотоке в больших количествах, чем активный гормон).

Уровень NT-proCNP в группе пациентов с СНсФВ был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля (табл. 25).

Таблица 25 – Уровень биохимических маркеров состояния сосудистого эндотелия у пациентов с ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса левого желудочка

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

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

В группе пациентов с СНнФВ уровень NT-proCNP был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p<0,001$) и группой пациентов с СНсФВ ($p=0,012$).

Уровень ET-1 в группе пациентов с СНсФВ был статистически значимо выше ($p<0,001$), чем в группе контроля. У группы пациентов с СНнФВ уровень ET-1 был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p<0,001$) и группой пациентов с СНсФВ ($p<0,001$).

Уровень биохимических маркеров ЭД (ET-1 и NT-proCNP) в группе пациентов с СНпФВ были статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p<0,001$), в группе пациентов с СНсФВ ($p=0,041$ и $p=0,006$ соответственно), но сопоставим с показателями в группе пациентов с СНнФВ ($p=0,053$ и $p=0,091$ соответственно) (табл. 26).

Таблица 26 – Уровень биохимических маркеров состояния сосудистого эндотелия у пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса левого желудочка

Показатель/Группа	Контроль n=60	СНпФВ n=65	Уровень статистической значимости различий с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ
NT-proCNP, пмоль/л	6,5 [5,32; 8,5]	10,1 [8,1; 24,3] $p_1<0,001$	$p_1=0,041$ $p_2=0,053$
ET-1, пг/мл	3,25 [2,9; 3,9]	9,7 [4,2; 20,6] $p_1<0,001$	$p_1=0,006$ $p_2=0,091$

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

Таким образом, у пациентов с ХСН было выявлено увеличение уровня NT-proCNP, статистически значимо более выраженное в группах пациентов с СПпФВ и СНнФВ, отражающее большую выраженность ЭД с увеличением выработки «замещающих» вазодилататоров при СНпФВ и СНнФВ. Кроме того, было выявлено увеличение уровня ET-1, свидетельствующее о наличии ЭД, статистически значимо более выраженное в группе пациентов с СНпФВ и СНнФВ. Причем, в

группах пациентов с СНпФВ и СНнФВ уровни ET-1 и NT-proCNP были сопоставимы.

При проведении корреляционного анализа в исследуемых группах были выявлены отрицательные взаимосвязи между ФВ левого желудочка и уровнем NT-proCNP и ET-1 (рис. 20).

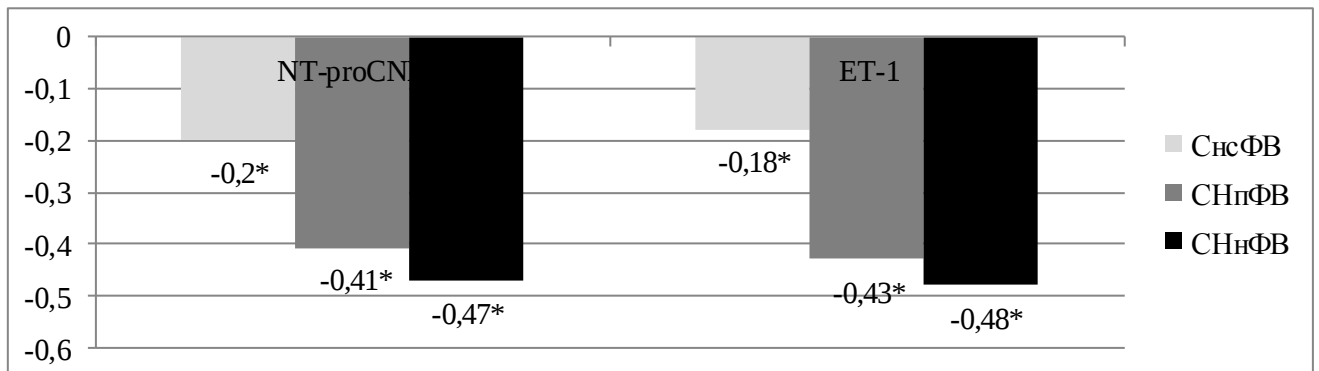


Рисунок 20 – Значения коэффициентов корреляции между фракцией выброса левого желудочка и уровнем NT-proCNP и ET-1 (*- р для коэффициента корреляции <0,05).

Причем, в группе пациентов с СНсФВ прослеживались взаимосвязи слабой силы, в группе пациентов с СНпФВ сила взаимосвязей между ФВ левого желудочка и уровнем NT-proCNP и ET-1 была больше, чем в группе пациентов с СНсФВ. В группе пациентов с СНнФВ сила взаимосвязей между ФВ левого желудочка и уровнями NT-proCNP и ET-1 была больше по сравнению как с группой пациентов с СНсФВ, так и с группой пациентов с СНпФВ. Данные взаимосвязи указывали, что снижение фракции выброса левого желудочка у пациентов с ХСН, ассоциированное с функциональными расстройствами микрососудистого эндотелия, влечет за собой нарушение баланса уровней вазоконстрикторов и вазодилаторов, что может играть важную роль в развитии и поддержании микро- и гемодинамических расстройств, а также полиорганных поражений.

Итак, проанализировав биохимические маркеры состояния сосудистого эндотелия у пациентов с ХСН, мы установили наличие ЭД, сопровождающееся не только увеличением уровня вазоконстриктора ET-1, но и «замещающего» вазоди-

лататора NT-proCNP. Обращала на себя внимание большая выраженность ЭД в группах 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, что было также подтверждено результатами корреляционного анализа, выявившего ассоциацию снижения ФВ левого желудочка с нарушением баланса уровня вазоконстриктора и вазодилататора.

Далее мы предприняли попытку проанализировать уровень изучаемых маркеров ЭД у пациентов с ХСН с различной ФВ левого желудочка в зависимости от стадии заболевания и ФК ХСН.

Уровень NT-proCNP в группе пациентов с СНсФВ I ст. был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля (табл. 27).

У пациентов с СНсФВ IIА ст. уровень NT-proCNP был статистически значимо выше, чем в группе контроля и в группе пациентов с СНсФВ I ст. ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно). Уровень NT-proCNP в группе пациентов с СНсФВ IIБ+III ст. был статистически значимо выше, чем в группе контроля, в группе пациентов с СНсФВ I и IIА ст. ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно).

Известно, что CNP относится к вазодилаторам, которые начинают «компенсаторно» выделяться эндотелием при недостаточной выработке оксида азота, и поэтому может считаться косвенным маркером ЭД. У пациентов с СНсФВ с более тяжелой стадией заболевания уровень NT-proCNP был статистически значимо выше, что указывает на «дефицит» NO и усиление выраженности ЭД.

Уровень ET-1 в группе пациентов с СНсФВ I ст. был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля. У пациентов с СНсФВ IIА ст. уровень ET-1 был статистически значимо выше, чем в группе контроля и в группе пациентов с СНсФВ I ст. ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно). В группе пациентов с СНсФВ IIБ+III ст. уровень ET-1 был статистически значимо выше, чем в группе контроля, в группе пациентов с СНсФВ I и IIА ст. ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно).

Таблица 27 – Уровень биохимических маркеров состояния сосудистого эндотелия у пациентов с ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса левого желудочка в зависимости от стадии заболевания

Показатель/Группа	Контроль n=60	СНсФВ, n=148		
		I ст. n=78	IIA ст. n=44	IIБ+III ст. n=26
NT-proCNP, пмоль/л	6,5 [5,32; 8,5]	8,24 [7,52; 11,34] $p_1 < 0,001$	10,2 [8,5; 18,6] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	17,6 [9,6; 19,6] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
ЕТ-1, пг/мл	3,25 [2,9; 3,9]	5,4 [3,9; 10,2] $p_1 < 0,001$	9,3 [5,4; 15,3] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	13,2 [7,5; 16,5] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Показатель/Группа	Контроль n=60	СНнФВ, n=132		
		I ст. n=59	IIA ст. n=41	IIБ+III ст. n=32
NT-proCNP, пмоль/л	6,5 [5,32; 8,5]	9,13 [7,71; 15,3] $p_1 < 0,001$ $p_4 = 0,048$	14,66 [10,2; 39,24] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	22,9 [10,4; 45,5] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
ЕТ-1, пг/мл	3,25 [2,9; 3,9]	6,05 [5,2; 13,1] $p_1 < 0,001$ $p_4 = 0,002$	11,3 [5,7; 18,4] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_4 = 0,001$	16,1 [11,3; 22,4] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с I ст.; p_3 – с группой пациентов с IIA ст.; p_4 – с группой пациентов с СНсФВ.

Таким образом, у пациентов с СНсФВ было выявлено увеличение уровня ЕТ-1 у пациентов с более тяжелой стадией заболевания, что отражает не только наличие ЭД у пациентов с СНсФВ, но и большую её выраженность в группе пациентов с более тяжелой стадией заболевания.

Уровень NT-proCNP в группе пациентов с СНнФВ I ст. был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля и в группе пациентов с СНсФВ I ст. ($p = 0,048$). У пациентов с СНнФВ IIA ст. уровень NT-proCNP был статистиче-

ски значимо выше, чем в группе контроля и в группе пациентов с СНнФВ I ст. ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно), а также в группе пациентов с СНсФВ ПА ст. ($p < 0,001$). Уровень NT-proCNP в группе пациентов с СНнФВ II Б+III ст. был статистически значимо выше, чем в группе контроля, в группе пациентов с СНнФВ I и ПА ст. ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно), а также статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе пациентов с СНсФВ ПБ+III ст.

То есть, увеличение уровня «компенсаторного» вазодилатора CNP, выявленное в группах пациентов с СНнФВ с более тяжелой стадией заболевания, косвенно свидетельствует об увеличении выраженности ЭД. Кроме того, уровень CNP и, следовательно, выраженность ЭД, у пациентов с СНнФВ I, ПА и ПБ+III ст. был статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с СНсФВ (в группах пациентов соответствующих стадий).

Уровень ET-1 в группе пациентов с СНнФВ I ст. был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля. У пациентов с СНнФВ ПА ст. уровень ET-1 был статистически значимо выше, чем в группе контроля и в группе пациентов с СНнФВ I ст. ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно), а также статистически значимо выше ($p = 0,001$), чем в группе пациентов с СНсФВ ПА ст. В группе пациентов с СНнФВ ПБ+III ст. уровень ET-1 был статистически значимо выше, чем в группе контроля, в группе пациентов с СНнФВ I и ПА ст. ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно), а также статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе пациентов с СНсФВ ПБ+III ст.

Таким образом, у пациентов СНнФВ было выявлено увеличение уровня ET-1 в группах пациентов с более тяжелой стадией ХСН. Кроме того, уровень ET-1 и, следовательно, выраженность ЭД у пациентов с СНнФВ I, ПА и ПБ+III был статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с СНсФВ (в группах пациентов соответствующих стадий).

У пациентов с СНнФВ I, ПА и ПБ+III ст. уровень ET-1 и NT-proCNP был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) (табл. 28).

Таблица 28 – Уровень биохимических маркеров состояния сосудистого эндотелия у пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от стадии заболевания

Показатель/Группа	Контроль n=60	I ст. n=31	IIA ст. n=21	IIБ+III ст. n=13
NT-proCNP, пмоль/л	6,5 [5,32; 8,5]	8,9 [7,6; 13,21] $p_1 < 0,001$ $p_4 = 0,056$ $p_5 = 0,119$	13,35 [9,82; 27,41] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_4 = 0,002$ $p_5 = 0,119$	21,1 [10,3; 34,5] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 = 0,023$ $p_5 = 0,216$
ЕТ-1, пг/мл	3,25 [2,9; 3,9]	5,9 [4,8; 12,7] $p_1 < 0,001$ $p_4 = 0,051$ $p_5 = 0,226$	10,8 [5,8; 17,2] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_4 = 0,043$ $p_5 = 0,307$	15,6 [10,4; 21,7] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$ $p_5 = 0,265$

Примечание: p_1 –с группой контроля; p_2 –с группой пациентов с ХСН I ст.; p_3 –с группой пациентов с ХСН II A ст.; p_4 –с группой пациентов с СНсФВ; p_5 –с группой пациентов с СНнФВ

У пациентов с СНпФВIIA ст. уровень данных маркеров были статистически значимо выше, чем при СНпФВIст, а у пациентов с СНпФВ IIБ+III ст. – статистически значимо выше, чем при СНпФВ I и IIA ст. ($p < 0,001$). При сопоставлении уровня ЕТ-1 и NT-proCNP в группах пациентов с СНпФВ с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ соответствующих стадий установлено, что уровни изучаемых маркеров во всех группах пациентов с I ст. ХСН были сопоставимы. У пациентов с СНпФВ IIA ст. и IIБ+III ст. уровни ЕТ-1 и NT-proCNP были статистически значимо выше, чем в группах пациентов с СНсФВIIA ст. и IIБ+III ст., но сопоставимы с группой пациентов с СНнФВ соответствующих стадий.

То есть, уровень ЕТ-1 и NT-proCNP и, следовательно, выраженность ЭД в группе пациентов с СНпФВ IIA ст. и IIБ+III ст. были больше, чем при СНсФВ, но сопоставимы с группой пациентов с СНнФВ соответствующих стадий.

У пациентов с СНсФВ и с СНнФВ I, II, III, IV ФК уровень NT-proCNP и ЕТ-1 были статистически значимо выше, чем в группе контроля (табл. 29).

Таблица 29 – Уровень биохимических маркеров состояния сосудистого эндотелия у пациентов с ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса левого желудочка в зависимости от функционального класса заболевания

Показатель/Группа	Контроль n=60	СНсФВ, n=148			
		I ФК n=25	II ФК n=53	III ФК n=58	IV ФК n=12
NT-proCNP, пмоль/л	6,5 [5,32; 8,5]	7,85 [7,52; 10,1] p ₁ =0,041	9,24 [8,1; 15,34] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	13,1 [8,5; 17,8] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	17,6 [11,5; 19,6] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001
ЕТ-1, пг/мл	3,25 [2,9; 3,9]	4,1 [3,9; 6,9] p ₁ =0,045	6,7 [5,9; 13,2] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	10,5 [5,4; 15,3] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	14,1 [8,8; 16,5] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ =0,021
Показатель/Группа	Контроль n=60	СНнФВ, n=148			
		I ФК n=17	II ФК n=42	III ФК n=54	IV ФК n=19
NT-proCNP, пмоль/л	6,5 [5,32; 8,5]	8,24 [7,71; 10,3] p ₁ <0,001 p ₅ =0,061	10,35 [8,71; 11,3] p ₁ <0,001 p ₂ =0,046 p ₅ =0,092	17,51 [8,2; 41,15] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₅ <0,001	27,14 [12,3; 45,5] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001 p ₅ <0,001
ЕТ-1, пг/мл	3,25 [2,9; 3,9]	5,01 [5,2; 7,1] p ₁ <0,001 p ₅ =0,245	7,13 [6,3; 10,1] p ₁ <0,001 p ₂ =0,011 p ₅ =0,071	14,3 [5,7; 20,8] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₅ <0,001	17,1 [11,3; 22,4] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ =0,011 p ₅ <0,001

Примечание: p₁ – с группой контроля; p₂ – с группой пациентов с I ФК; p₃ – с группой пациентов с II ФК; p₄ – с группой пациентов с III ФК; p₅ – с группой пациентов с СНсФВ.

В группе пациентов с СНсФВ и с СНнФВ II ФК уровень изучаемых маркеров был статистически значимо выше, чем в группе пациентов с СНсФВ и с СНнФВ I ФК, у пациентов с СНсФВ и с СНнФВ III ФК статистически значимо выше, чем в группе пациентов с СНсФВ и с СНнФВ I и II ФК, и у пациентов с СНсФВ и с СНнФВ IV ФК статистически значимо выше, чем в группе пациентов

с СНсФВ и с СНнФВ I, II и III ФК, что отражало ассоциацию увеличения выраженности клинических симптомов ХСН и ЭД.

Обращало на себя внимание отсутствие статистически значимых различий уровня NT-proCNP и ET-1 между группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ I и II ФК. В то же время в группах пациентов с СНнФВ III и IV ФК уровни NT-proCNP и ET-1 были статистически значимо выше, чем у пациентов с СНсФВ III и IV ФК, что указывает на большую выраженность ЭД при СНнФВ III и IV ФК.

У пациентов с СНпФВ I, II, III, IV ФК уровень NT-proCNP и ET-1 были статистически значимо выше, чем в группе контроля (табл. 30).

Таблица 30 – Уровень биохимических маркеров состояния сосудистого эндотелия у пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от функционального класса заболевания

Показатель/Группа	Контроль n=60	I ФК n=9	II ФК n=21	III ФК n=26	IV ФК n=9
NT-proCNP, пмоль/л	6,5 [5,32; 8,5]	8,1 [7,6; 10,4] $p_1<0,001$ $p_5=0,117$ $p_6=0,216$	10,21 [8,6; 13,21] $p_1<0,001$ $p_2=0,047$ $p_5=0,186$ $p_6=0,315$	15,84 [9,82; 24,45] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_5=0,046$ $p_6=0,128$	20,8 [13,23; 45] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4<0,001$ $p_5=0,004$ $p_6=0,051$
ET-1, пг/мл	3,25 [2,9; 3,9]	4,9 [4,8; 6,3] $p_1<0,001$ $p_5=0,071$ $p_6=0,311$	6,9 [5,7; 12,7] $p_1<0,001$ $p_2=0,031$ $p_5=0,324$ $p_6=0,208$	13,6 [6,8; 17,2] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_5=0,043$ $p_6=0,307$	16,5 [10,8; 21,7] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4<0,001$ $p_5=0,002$ $p_6=0,189$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с I ФК; p_3 – с группой пациентов с II ФК; p_4 – с группой пациентов с III ФК; p_5 – с группой пациентов с СНсФВ; p_6 – с группой пациентов с СНнФВ.

В группе пациентов с СНпФВ II ФК уровень изучаемых маркеров был статистически значимо выше, чем в группе пациентов СНпФВ I ФК, у пациентов с СНпФВ III ФК статистически значимо выше, чем в группе пациентов СНпФВ I и

II ФК, и у пациентов СНпФВ IV ФК статистически значимо выше, чем в группе пациентов СНпФВ I, II и III ФК. Данная тенденция совпадает с тенденцией в группах пациентов с СНсФВ и СНнФВ и также отражает ассоциацию увеличения выраженности клинических симптомов ХСН и ЭД.

Обращало на себя внимание отсутствие статистически значимых различий уровня NT-proCNP и ET-1 между группами пациентов с СНпФВ и СНсФВ, а также СНнФВ I и II ФК. При этом, в группах пациентов с СНпФВ III и IV ФК уровень NT-proCNP и ET-1 были статистически значимо выше, чем в пациентов с СНсФВ III и IV ФК, что указывает на большую выраженность ЭД при СНпФВ III и IV ФК. Уровень NT-proCNP и ET-1 в группах пациентов с СНпФВ I, II, III, IV ФК и СНнФВ соответствующих ФК были сопоставимы.

При проведении корреляционного анализа как в группе пациентов с СНсФВ, так и в группах пациентов с СНпФВ и СНнФВ были выявлены статистически значимые положительные взаимосвязи между стадией ХСН и уровнем NT-proCNP и ET-1 (рис. 21).

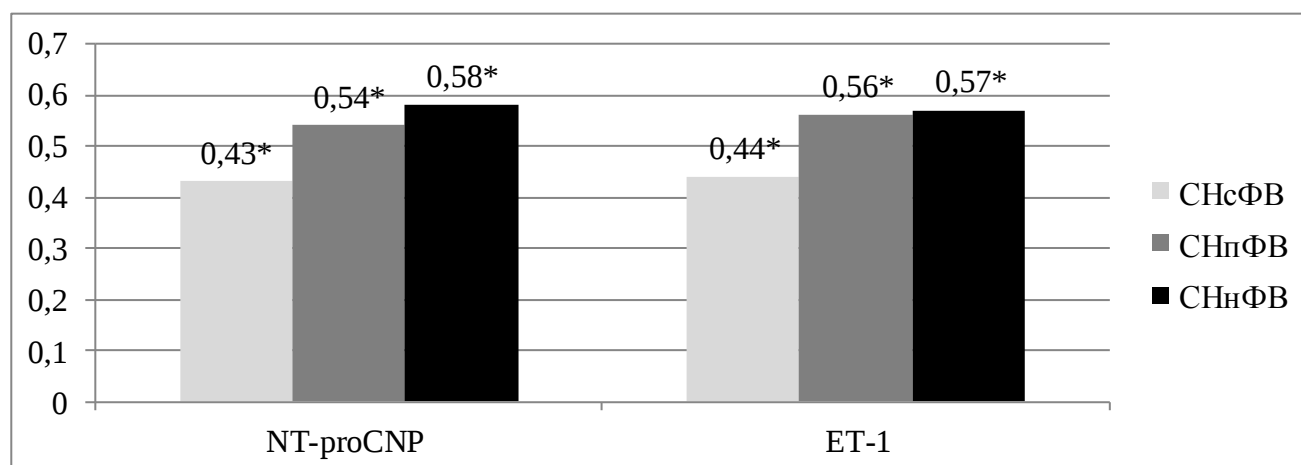


Рисунок 21 – Значения коэффициентов корреляции между стадией ХСН и уровнем NT-proCNP и ET-1 (* - p для коэффициента корреляции $<0,001$).

Полученные взаимосвязи отражали ассоциацию утяжеления ХСН и увеличения уровня изучаемых биохимических маркеров ЭД. Причем сила данных

взаимосвязей в группах пациентов с СНнФВ и СНпФВ была больше, чем в группе пациентов с СНсФВ.

Также при проведении корреляционного анализа в исследуемых группах пациентов с ХСН были выявлены взаимосвязи между функциональным классом ХСН и уровнем NT-proCNP и ET-1 (рис. 22).

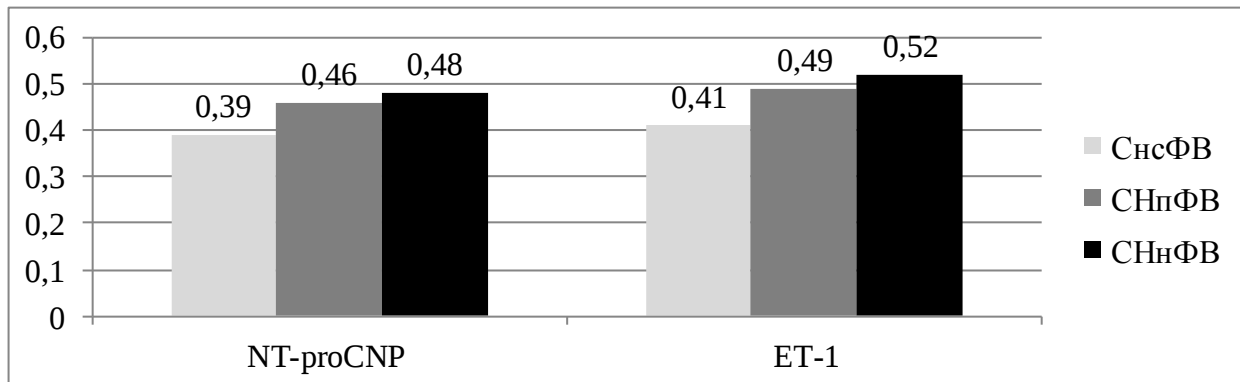


Рисунок 22 – Значения коэффициентов корреляции между функциональным классом ХСН и уровнем NT-proCNP и ET-1 (* - p для коэффициента корреляции <0,001).

Выявленные взаимосвязи отражали ассоциацию утяжеления клинических симптомов ХСН и увеличения уровня биохимических маркеров ЭД.

Итак, оценив состояние сосудистого эндотелия у пациентов с ХСН с сохраненной, промежуточной и низкой фракцией выброса в зависимости от стадии и функционального класса ХСН с помощью исследования биохимических маркеров ЭД, мы выявили признаки ЭД, проявляющиеся повышением концентрации в крови NT-proCNP и ET-1. Обращало на себя внимание увеличение уровня выше указанных маркеров в группах пациентов с более тяжелой стадией и более высоким функциональным классом ХСН, отражающее прогрессирование поражения эндотелия при нарастании периферических застойных процессов с утяжелением ХСН. Данный вывод подтверждался также результатами корреляционного анализа, выявившего взаимосвязи между стадией, а также функциональным классом ХСН и уровнями NT-proCNP и ET-1. Также интерес представляет большая выраженность

ЭД у пациентов с СНпФВ и СНнФВ по сравнению с пациентами с СНсФВ, указывающая на роль не только застойных процессов, но и тканевой гипоперфузии на фоне снижения фракции выброса левого желудочка в поддержании и усугублении выраженности ЭД у пациентов с ХСН.

4.5. Влияние полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота на состояние сосудистого эндотелия

Интерес при изучении состояния сосудистого эндотелия и развития ЭД представляет полиморфизм интрона 4a/4b гена eNOS, который является одним из трех изоформ фермента NO-синтазы, участвующей в образовании NO, который в свою очередь, является ведущим фактором поддержания сосудистого тонуса.

По результатам нашего исследования у пациентов с СНсФВ частота носительства генотипа 4b/4b была сопоставима ($\chi^2=0,6$; $df=1$; $p=0,437$) с частотой выявления данного генотипа в группе контроля (табл. 31).

Таблица 31 – Частота встречаемости генотипов 4a/4b и 4b/4b гена eNOS у пациентов с ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса левого желудочка

Группа/ Генотип	Контроль n=60	СНсФВ n=148	СНнФВ n=132
4b/4b, чел. (%)	37 (62)	75 (51) $\chi^2=0,6$; $df=1$; $p_1=0,437$	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) $\chi^2=0,79$; $df=1$; $p_1=0,374$ $\chi^2=0,02$; $df=1$; $p_3=0,893$	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.

В группе пациентов с СНнФВ частота носительства генотипа 4b/4b была статистически значимо реже, чем в группе контроля ($\chi^2=5,54$; $df=1$; $p=0,019$) и в группе пациентов с СНсФВ ($\chi^2=3,86$; $df=1$; $p=0,049$). У пациентов с СНсФВ частота носительства генотипа 4a/4b была сопоставима ($\chi^2=0,79$; $df=1$; $p=0,374$) с частотой

той выявления данного генотипа в группе контроля. В группе пациентов с СНнФВ частота генотипа 4a/4b регистрировалась статистически значимо чаще ($\chi^2=4,09$; $df=1$; $p=0,043$), чем в группе контроля, но сопоставимо с частотой выявления данного генотипа в группе пациентов с СНсФВ ($\chi^2=2,49$; $df=1$; $p=0,114$).

При проведении внутригрупповых сравнений было установлено, что по частоте выявления генотипы 4b/4b и 4a/4b в группе контроля ($\chi^2=2,19$; $df=1$; $p=0,139$) и группе пациентов с СНсФВ ($\chi^2=0,02$; $df=1$; $p=0,893$) были сопоставимы. В то же время в группе пациентов с СНнФВ генотип 4a/4b выявлялся статистически значимо чаще ($\chi^2=10,83$; $df=1$; $p=0,001$), чем генотип 4b/4b.

Таким образом, в группе пациентов с СНнФВ было выявлено увеличение частоты встречаемости генотипа 4a/4b по сравнению с частотой встречаемости генотипа 4b/4b, в то время как в группе контроля и группе пациентов с СНсФВ данные генотипы по частоте встречаемости были сопоставимы.

У пациентов с СНпФВ частота носительства генотипа 4b/4b была сопоставима ($\chi^2=0,72$; $df=1$; $p=0,395$) с частотой выявления данного генотипа в группе контроля, в группе пациентов с СНсФВ ($\chi^2=0,05$; $df=1$; $p=0,816$) и с СНнФВ ($\chi^2=1,86$; $df=1$; $p=0,173$) (табл. 32).

Таблица 32 – Частота встречаемости генотипов 4a/4b и 4b/4b гена eNOS у пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса левого желудочка

Группа/ Генотип	Контроль n=60	СНпФВ n=65	Уровень статистической значимости различий с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ
4b/4b, чел. (%)	37 (62)	31 (48) $\chi^2=0,72$; $df=1$; $p_1=0,395$	$\chi^2=0,05$; $df=1$; $p_3=0,816$ $\chi^2=1,86$; $df=1$; $p_4=0,173$
4a/4b чел. (%)	23 (38) $\chi^2=2,19$; $df=1$; $p_1=0,139$	34 (52) $\chi^2=0,92$; $df=1$; $p_1=0,337$ $\chi^2=0,25$; $df=1$; $p_2=0,62$	$\chi^2=0,05$; $df=1$; $p_3=0,818$ $\chi^2=1,02$; $df=1$; $p_4=0,314$

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

Частота носительства генотипа 4a/4b в группе пациентов с СНпФВ была сопоставима с частотой выявления данного генотипа в группе контроля ($\chi^2=0,92$; $df=1$; $p=0,337$), в группе пациентов с СНсФВ ($\chi^2=0,05$; $df=1$; $p=0,818$) и с СНнФВ ($\chi^2=1,02$; $df=1$; $p=0,314$).

Частота выявления носительства генотипа 4b/4b и 4a/4b у пациентов с СНпФВ также были сопоставимы ($\chi^2=0,25$; $df=1$; $p=0,62$).

Таким образом, в группе пациентов с СНпФВ не удалось выявить значимых различий частоты встречаемости 4b/4b и 4a/4b генотипов как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ.

Далее мы предприняли попытку оценить ассоциацию выявления генотипа 4a/4b и у пациентов в группах пациентов с СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ относительно группы контроля (табл. 33).

Таблица 33 – Анализ ассоциации выявления генотипа 4a/4b и у пациентов в группах пациентов с СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ относительно группы контроля

Показатель/ Группа	СНсФВ	СНпФВ	СНнФВ
АР	0,49 (49%) против 0,38 (38%) в группе контроля	0,52 (52%) против 0,38 (38%) в группе контроля	0,67 (67%) против 0,38 (38%) в группе контроля
ПАР	0,11 (11%)	0,14 (14%)	0,29 (29%)
95% ДИ для АР	[-0,04; 0,26]	[-0,04; 0,32]	[0,139; 0,443]
ОР	1,29	1,36	1,76
95% ДИ для ОР	[1,11; 1,37]	[1,14; 1,48]	[1,51; 1,87]
ОШ	1,57	1,76	3,33
95% ДИ для ОШ	[1,28; 1,82]	[1,35; 2,11]	[2,69; 3,88]

Как видно из таблицы 33, не было получено убедительных данных увеличения частоты встречаемости, а также относительного, абсолютного риска и ОШ наличия генотипа 4a/4b в группе пациентов с СНсФВ и с СНпФВ по сравнению с группой контроля. При этом, было выявлено увеличение частоты встречаемости,

а также относительного, абсолютного риска и отношения шансов наличия генотипа 4a/4b в группе пациентов с СНнФВ по сравнению с группой контроля.

По результатам анализа ассоциации выявления генотипа 4a/4b у пациентов изучаемых групп было установлено увеличение абсолютного и относительного риска, а также отношения шансов наличия генотипа 4a/4b в группе пациентов с СНнФВ относительно группы пациентов с СНсФВ (табл. 34).

Таблица 34 – Анализ ассоциации выявления генотипа 4a/4b и у пациентов в группах пациентов с СНнФВ относительно группы пациентов с СНсФВ

Показатель/ Группа	СНнФВ
АР	0,67 (67%) против 0,49 (49%) в группе пациентов с СНсФВ
ПАР	0,18 (18%)
95% ДИ для АР	[0,06; 0,44]
ОР	1,37
95% ДИ для ОР	[1,21; 1,87]
ОШ	2,13
95% ДИ для ОШ	[1,88; 2,39]

Нами не было получено убедительных данных о ПАР наличия 4a/4b генотипа в группе пациентов с СНпФВ относительно группы пациентов с СНсФВ (ПАР=0,03 [95% ДИ -0,12; 0,18]), ОР был низким и составил 1,06 [95% ДИ 0,91; 1,11], ОШ=1,13 [95% ДИ 0,94; 1,31].

Также не было получено данных о повышении АР наличия 4a/4b генотипа в группе пациентов с СНнФВ относительно группы пациентов с СНпФВ (ПАР=0,15 [95% ДИ 0,001; 0,3]), ОР был низким и составил 1,29 [95% ДИ 1,11; 1,34], ОШ 1,89 [95% ДИ 1,55; 2,19].

Таким образом, было установлено увеличение частоты встречаемости, а также АР и ОШ наличия генотипа 4a/4b в группе пациентов с СНнФВ по сравнению с группой пациентов с СНсФВ. В то же время ОР встречаемости полиморфо-

ного генотипа 4a/4b в группе пациентов с СНнФВ относительно пациентов с СНсФВ был низким.

Нами не было получено убедительных данных об изменении риска наличия 4a/4b генотипа в группе пациентов с СНпФВ относительно группы пациентов с СНсФВ и СНнФВ.

Учитывая неоднозначность полученных выводов, была проведена оценка риска развития СНнФВ у пациентов-носителей генотипа 4a/4b относительно пациентов-носителей генотипа 4b/4b (табл. 35).

Таблица 35 – Анализ риска развития СНнФВ у пациентов-носителей генотипа 4a/4b относительно пациентов-носителей генотипа 4b/4b

Показатель/ Группа	СНнФВ
АР	0,48 (48%) против 0,28 (28%) носителей генотипа 4b/4b
ПАР	0,2 (20%)
95% ДИ для АР	[0,09; 0,31]
ОР	1,73
95% ДИ для ОР	[1,56; 1,81]
ОШ	2,41
95% ДИ для ОШ	[2,17; 2,68]

Таким образом, 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.

Далее мы предприняли попытку проследить распределение пациентов по стадиям ХСН в исследуемых группах в зависимости от генотипа. Было выявлено, что у пациентов с СНсФВ I ст. генотип 4a/4b регистрировался статистически значимо реже, чем генотип 4b/4b ($\chi^2=14,09$; $df=1$; $p<0,001$) (табл. 36).

Таблица 36 – Распределение пациентов по стадиям заболевания у пациентов с ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса в зависимости от генотипа eNOS

Группа/ Стадия ХСН	СНсФВ n=148		СНнФВ n=132	
	4b/4b, n=75	4a/4b, n=73	4b/4b, n=43	4a/4b, n=89
I ст. (СНсФВ, n=78, СНнФВ, n=59) - чел. (% встречаемости генотипа у пациентов с I ст. в соотв. группе/% встречаемости пациентов с I ст. у носителей генотипа в соотв. группе)	59 (76/79)	19 (24/26) $\chi^2=14,09$; df=1; $p_1<0,001$	36 (61/84) $\chi^2=0,62$; df=1; $p_2=0,431$	23 (39/26) $\chi^2=1,92$; df=1; $p_1=0,166$ $\chi^2=1,77$; df=1; $p_2=0,183$
IIA ст. (СНсФВ, n=44, СНнФВ, n=41) - чел. (% встречаемости генотипа у пациентов с IIA ст. в соотв. группе/% встречаемости пациентов с IIA ст. у носителей генотипа в соотв. группе)	12 (27/16) $\chi^2=8,0$; df=1; $p_3=0,005$	32 (73/44) $\chi^2=6,2$; df=1; $p_1=0,013$ $\chi^2=10,39$; df=1; $p_3=0,001$	4 (10/9) χ^2 с поправ. Йетса=2,08; df=1; $p_2=0,15$ χ^2 с поправ. Йетса=11,21; df=1; $p_3<0,001$	37 (90/42) χ^2 с поправ. Йетса=19,08; df=1; $p_1<0,001$ $\chi^2=0,44$; df=1; $p_2=0,506$ $\chi^2=6,11$; df=1; $p_3=0,011$
IIБ+III ст. (СНсФВ, n=26, СНнФВ, n=32) - чел. (% встречаемости генотипа у пациентов со IIБ+III ст. в соотв. группе/% встречаемости пациентов со IIБ+III ст. стадии у носителей генотипа в соотв. группе)	4 (15/5) χ^2 с поправ. Йетса=9,26; df=1; $p_3=0,002$ χ^2 с поправ. Йетса=0,4; df=1; $p_4=0,529$	22 (85/30) χ^2 с поправ. Йетса=7,37; df=1; $p_1=0,007$ $\chi^2=10,91$; df=1; $p_3=0,001$ $\chi^2=0,17$; df=1; $p_4=0,683$	3 (9/7) χ^2 с поправ. Йетса=0,05; df=1; $p_2=0,829$ $\chi^2=9,12$; df=1; $p_3=0,003$ χ^2 с поправ. Йетса=0,12; df=1; $p_4=0,727$	29 (81/32) χ^2 с поправ. Йетса=13,5; df=1; $p_1<0,001$ $\chi^2=0,03$; df=1; $p_2=0,859$ $\chi^2=5,74$; df=1; $p_3=0,17$ $\chi^2=0,01$; df=1; $p_4=0,99$

Примечание: p_1 – с группой пациентов с генотипом 4b/4b в подгруппе пациентов с ХСН соответствующей стадии; p_2 – с группой пациентов с СНсФВ в соответствующих подгруппах; p_3 – с группой пациентов с I ст. в соответствующих подгруппах; p_4 – с группой пациентов с IIA ст. в соответствующих подгруппах; p_4 – между группами пациентов с генотипом 4b/4b и 4a/4b генотипа в соответствующих подгруппах.

У пациентов с СНнФВ I ст. частота носительства генотипа 4b/4b была сопоставима ($\chi^2=0,62$; $df=1$; $p=0,431$) с частотой встречаемости данного генотипа в группе пациентов с СНсФВ I ст. Частота носительства генотипа 4a/4b в группе пациентов с СНнФВ I ст. сопоставима как по сравнению с частотой встречаемости генотипа 4b/4b в данной группе ($\chi^2=1,92$; $df=1$; $p=0,166$), так и по сравнению с частотой встречаемости генотипа 4a/4b в группе пациентов с СНсФВ I ст. ($\chi^2=1,77$ $df=1$; $p=0,183$).

Таким образом, среди пациентов с ХСН I ст. с сохраненной фракцией выброса преобладал генотип 4b/4b, выявлявшийся статистически значимо чаще, чем генотип 4a/4b. В группе пациентов с СНнФВ I ст. частоты встречаемости 4b/4b и 4a/4b были сопоставимы.

Генотип 4a/4b в группе пациентов с СНсФВ IIА ст. регистрировался статистически значимо чаще ($\chi^2=6,2$; $df=1$; $p=0,013$) по сравнению с частотой встречаемости генотипа 4b/4b. У пациентов с СНнФВ IIА ст. частота встречаемости генотипа 4b/4b была сопоставима (χ^2 с поправ. Йетса=2,08; $df=1$; $p=0,15$) с частотой встречаемости данного генотипа в группе пациентов с СНсФВ IIА ст. Генотип 4a/4b в группе пациентов с СНнФВ IIА ст. встречался статистически значимо чаще (χ^2 с поправ. Йетса=19,08; $df=1$; $p<0,001$) по сравнению с частотой встречаемости генотипа 4b/4b в данной группе, но сопоставимо ($\chi^2=0,44$; $df=1$; $p=0,506$) с частотой встречаемости генотипа 4a/4b в группе пациентов с СНсФВ IIА ст.

То есть, среди пациентов с ХСН IIА ст. как с сохраненной, так и низкой фракцией выброса преобладающим был генотип 4a/4b, выявлявшийся статистически значимо чаще, чем генотип 4b/4b. Кроме того, у пациентов с СНнФВ IIА ст. и с СНсФВ IIА ст. частоты выявления генотипа 4a/4b были сопоставимы.

У пациентов с СНсФВ IIБ+III ст. генотип 4a/4b встречался статистически значимо чаще, чем генотип 4b/4b (χ^2 с поправ. Йетса=7,37; $df=1$; $p=0,007$). У пациентов с СНнФВ IIБ+III ст. носительство генотипа 4b/4b встречалось с сопоставимой частотой (χ^2 с поправ. Йетса=0,05; $df=1$; $p=0,829$) с группой пациентов с СНсФВ IIБ+III ст. Носительство генотипа 4a/4b в группе пациентов с СНнФВ IIБ+III ст.

регистрировалось статистически значимо чаще по сравнению с частотой носительства генотипа 4b/4b в данной группе (χ^2 с погр. Йетса =13,5; df=1; $p<0,001$) и сопоставимо с частотой встречаемости генотипа 4a/4b в группе пациентов с СНсФВ IIБ+III ст. ($\chi^2=0,03$ df=1; $p=0,859$).

Таким образом, среди пациентов с ХСН IIБ+III ст. с сохраненной и низкой фракций выброса преобладал генотип 4a/4b, выявляясь статистически значимо чаще, чем генотип 4b/4b. Кроме того, у пациентов с СНнФВ IIБ+III ст. и СНсФВ IIБ+III ст. частоты выявления генотипа 4a/4b, как и частоты выявления генотипа 4b/4b, были сопоставимы.

При определении встречаемости ХСН различных стадий у носителей определенных генотипов в исследуемых группах (СНсФВ и СНнФВ) было установлено, что в группе пациентов с СНсФВ - носителей генотипа 4b/4b ($n=75$ чел.) ХСН I ст. диагностирована у 59% (79 чел.), ХСН IIА ст. выявлялась статистически значимо ($\chi^2=8,0$; df=1; $p=0,005$) реже – у 16% (12 чел.) по сравнению с ХСН I ст. Частота встречаемости ХСН IIБ-III ст. в группе больных СНсФВ - носителей генотипа 4b/4b была статистически значимо меньше по сравнению с ХСН I ст. (χ^2 с погр. Йетса= 9,26; df=1; $p=0,002$), и сопоставима частотой встречаемости ХСН IIА ст. (χ^2 с погр. Йетса=0,4; df=1; $p=0,529$), составляя 5% (4 чел.).

Таким образом, среди пациентов СНсФВ - носителей генотипа 4b/4b преобладали пациенты с I ст. Частоты встречаемости ХСН IIА ст. и ХСН IIБ+III ст. были сопоставимы.

В группе пациентов СНсФВ - носителей генотипа 4a/4b ($n=73$ чел.) ХСН I ст. диагностирована у 26% (19 чел.). Частота встречаемости ХСН IIА ст. составила 44% (32 чел.), что было статистически значимо чаще ($\chi^2=10,39$; df=1; $p=0,001$) по сравнению с частотой встречаемости I ст. Частота встречаемости ХСН IIБ-III ст. в группе пациентов СНсФВ - носителей генотипа 4a/4b была статистически значимо меньше по сравнению с частотой встречаемости I ст. ($\chi^2=10,91$; df=1; $p=0,001$), но сопоставима с частотой встречаемости IIА ст. ($\chi^2=0,17$; df=1; $p=0,683$), составляя 30% (22 чел.).

Таким образом, среди пациентов СНсФВ - носителей генотипа 4a/4b с сопоставимой частотой встречались пациенты с IIА ст. и со IIБ-III ст. Пациенты с I ст. среди носителей генотипа 4a/4b выявлялись статистически значимо реже.

При проведении межгрупповых сравнений было выявлено, что в группе СНсФВ - носителей генотипа 4a/4b (n=73 чел.) пациенты с I ст. встречались статистически значимо ($\chi^2=13,19$; df=1; $p<0,001$) реже, чем в группе СНсФВ - носителей генотипа 4b/4b (n=75 чел.) (26% против 79%). Пациенты с IIА ст., напротив, в группе СНсФВ - носителей генотипа 4a/4b встречались статистически значимо ($\chi^2=7,5$; df=1; $p=0,006$) чаще, чем в группе СНсФВ-носителей генотипа 4b/4b (44% против 16%). Пациенты с IIБ+III ст. среди СНсФВ - носителей генотипа 4a/4b также встречались статистически значимо (χ^2 с поправкой Йетса=9,73; df=1; $p=0,002$) чаще, чем в группе СНсФВ - носителей генотипа 4b/4b (30% против 5%).

В группе пациентов СНнФВ - носителей генотипа 4b/4b (n=43 чел.) ХСН I ст. диагностирована у 84% (36 чел.), а ХСН IIА ст. выявлялась статистически значимо (χ^2 с погр. Йетса=11,21; df=1; $p<0,001$) реже – у 9% (4 чел.), по сравнению с I ст. Частота встречаемости IIБ-III ст. в группе СНсФВ - носителей генотипа 4b/4b была статистически значимо меньше по сравнению с I ст. ($\chi^2=9,12$; df=1; $p=0,003$) и сопоставима с частотой встречаемости IIА ст. (χ^2 с погр. Йетса=0,12; df=1; $p=0,727$), составляя 7% (3 чел.).

Таким образом, среди пациентов СНнФВ - носителей генотипа 4b/4b преобладали пациенты с I ст. заболевания.

В группе пациентов СНнФВ - носителей генотипа 4a/4b (n=89 чел.) I ст. диагностирована у 26% (23 чел.). Стадия IIА встречалась статистически значимо ($\chi^2=6,11$; df=1; $p=0,011$) чаще, чем I ст., и составила 42% (37 чел.). Частота встречаемости IIБ+III ст. в группе пациентов СНнФВ - носителей генотипа 4a/4b была сопоставима с частотой встречаемости I ст. ($\chi^2=5,74$; df=1; $p=0,17$), и с частотой встречаемости IIА ст. ($\chi^2=0,01$; df=1; $p=0,99$), составляя 32% (29 чел.).

Таким образом, среди пациентов СНнФВ - носителей генотипа 4a/4b преобладали пациенты с ПА ст. Частота встречаемости пациентов с ПБ+П ст. и I ст. в группе пациентов СНнФВ - носителей генотипа 4a/4b была сопоставима.

При проведении межгрупповых сравнений было выявлено, что в группе пациентов с СНнФВ - носителей генотипа 4a/4b пациенты с I ст. встречались статистически значимо ($\chi^2=13,6$; $df=1$; $p<0,001$) реже, чем в группе пациентов СНнФВ - носителей генотипа 4b/4b (26% против 84%). Среди пациентов СНнФВ - носителей генотипа 4a/4b ПА ст. встречалась статистически значимо (χ^2 с поправ. Йетса=7,12; $df=1$; $p=0,008$) чаще, чем в группе пациентов СНнФВ - носителей генотипа 4b/4b (42% против 9%). Среди пациентов СНнФВ-носителей генотипа 4a/4b с ПБ+П ст. встречалась статистически значимо (χ^2 с поправ. Йетса=5,77; $df=1$; $p=0,016$) чаще, чем в группе пациентов с СНнФВ - носителей генотипа 4b/4b (32% против 7%).

В группе пациентов с СНпФВ I ст. 4a/4b генотип встречался статистически значимо реже по сравнению с 4b/4b генотипом ($\chi^2=8,62$; $df=1$; $p=0,003$) (табл. 37).

Частота встречаемости 4a/4b и 4b/4b генотипов среди пациентов с СНпФВ I ст. была сопоставима с соответствующими частотами встречаемости данных генотипов в группах пациентов с СНсФВ I ст. и с СНнФВ I ст. Частота встречаемости ХСН I ст. среди носителей генотипов 4a/4b и 4b/4b в группе пациентов с СНпФВ и группах пациентов с СНсФВ и СНнФВ также была сопоставима.

В группе пациентов с СНпФВ ПА ст. 4a/4b генотип встречался статистически значимо чаще по сравнению с 4b/4b генотипом (χ^2 с поправ. Йетса=6,13; $df=1$; $p=0,013$). Частота встречаемости 4a/4b и 4b/4b генотипов среди пациентов с СНпФВ ПА ст. была сопоставима с соответствующими частотами встречаемости данных генотипов в группах пациентов с СНсФВ ПА ст. и СНнФВ ПА ст. Частота встречаемости ХСН ПА ст. среди носителей генотипов 4a/4b и 4b/4b в группе пациентов с СНпФВ и группах пациентов с СНсФВ и СНнФВ также была сопоставима.

Таблица 37 – Распределение пациентов по стадиям заболевания в группе пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса в зависимости от генотипа eNOS

Группа/ Стадия ХСН	СНпФВ n=65		Уровень статистической значимости различий с группами пациентов с СНсФВ и СНпФВ	
	4b/4b, n=31	4a/4b, n=34	4b/4b	4a/4b
I ст. (n=31) - чел. (% встречаемости генотипа у больных I ст./% встре- чаемости па- циентов с I ст. у носителей генотипа)	26 (84/84)	5 (16/15) $\chi^2=8,62$; df=1; $p_1=0,003$	$\chi^2=0,11$; df=1; $p_4=0,745$ $\chi^2=0,88$; df=1; $p_5=0,349$ $\chi^2=0,4$; df=1; $p_6=0,84$ $\chi^2=0,001$; df=1; $p_7=0,996$	χ^2 с попра. Йетса=0,26; df=1; $p_4=0,613$ χ^2 с попра. Йетса =2,04; df=1; $p_5=0,153$ χ^2 с попра. Йетса =0,66; df=1; $p_6=0,417$ $\chi^2=0,69$; df=1; $p_7=0,407$
IIA ст. (n=21) чел. (% встре- чаемости гено- типа у пациен- тов с IIA ст./% встречаемости пациентов с IIA стадией у носителей ге- нотипа)	3 (14/10) χ^2 с попра. Йет- са=6,68; df=1; $p_2=0,009$	18 (86/53) χ^2 с попра. Йет- са=6,13; df=1; $p_1=0,013$ $\chi^2=6,31$; df=1; $p_2=0,012$	χ^2 с попра. Йет- са=0,39; df=1; $p_4=0,532$ χ^2 с попра. Йетса =0,01; df=1; $p_5=0,957$ χ^2 с попра. Йетса =0,19; df=1; $p_6=0,66$ χ^2 с попра. Йет- са=0,12; df=1; $p_7=0,726$	$\chi^2=0,17$; df=1; $p_4=0,778$ $\chi^2=0,02$; df=1; $p_5=0,896$ $\chi^2=0,27$; df=1; $p_6=0,6$ $\chi^2=0,48$; df=1; $p_7=0,491$
IIБ+III ст. (n=13) (% встречаемости генотипа у па- циентов с IIБ+III ст./% встречаемости пациентов с IIБ+III ст. ста- дией у носите- лей)	2 (15/6) $\chi^2=3,94$; df=1; $p_2=0,047$ χ^2 с попра. Йет- са=0,52; df=1; $p_3=0,47$	11 (85/32) χ^2 с попра. Йет- са=3,05; df=1; $p_1=0,081$ $\chi^2=5,94$; df=1; $p_2=0,015$ $\chi^2=0,01$; df=1; $p_3=0,098$	χ^2 с попра. Йет- са=0,22; df=1; $p_4=0,642$ χ^2 с попра. Йет- са=0,26; df=1; $p_5=0,607$ χ^2 с попра. Йет- са=0,06; df=1; $p_6=0,805$ χ^2 с попра. Йет- са=0,15; df=1; $p_7=0,699$	$\chi^2=0,1$; df=1; $p_4=0,748$ $\chi^2=0,02$; df=1; $p_5=0,891$ $\chi^2=0,03$; df=1; $p_6=0,867$ $\chi^2=0,03$; df=1; $p_7=0,852$

Примечание: p_1 – с подгруппой пациентов с генотипом 4b/4b среди пациентов с СНпФВ соответствующей стадии; p_2 – с группой пациентов с I ст. в соответствующих подгруппах; p_3 – с группой пациентов с IIA ст. в соответствующих подгруппах; p_4 – с группой пациентов с СНсФВ в подгруппах соответствующей стадии; p_5 – с группой пациентов с СНпФВ в подгруппах соответствующей стадии; p_6 – с группой пациентов с СНсФВ в подгруппах соответствующего генотипа; p_7 – с группой пациентов с СНпФВ в подгруппах соответствующего генотипа.

В группе пациентов с СНпФВ IIБ+III ст. частота встречаемости 4a/4b и 4b/4b генотипов была сопоставима (χ^2 с попр. Йетса=3,05; df=1; p=0,081). Частота встречаемости 4a/4b и 4b/4b генотипов среди пациентов с СНпФВ IIБ+III ст. была сопоставима с соответствующими частотами встречаемости данных генотипов в группах СНсФВ IIБ+III ст. и СНнФВ IIБ+III ст. Частота встречаемости IIБ+III ст. среди носителей генотипов 4a/4b и 4b/4b в группе пациентов с СНпФВ и группах пациентов с СНсФВ и СНнФВ также была сопоставима.

Таким образом, при анализе встречаемости ХСН различных стадий у носителей определенных генотипов в исследуемых группах, было установлено, что как при СНсФВ, СНпФВ, так и при СНнФВ носительство генотипа 4b/4b было ассоциировано с развитием ХСН более легкой стадии (I ст.), то есть являлось прогностическим относительно тяжести ХСН. Носительство генотипа 4a/4b у пациентов с ХСН, напротив, было ассоциировано с развитием более тяжелой стадии ХСН: IIА и IIБ+III ст., то есть являлось неблагоприятным относительно тяжести ХСН.

При проведении корреляционного анализа в группе пациентов с СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ были выявлены взаимосвязи между наличием генотипа 4a/4b гена eNOS и стадией заболевания, а также ФК ХСН, отражающие ассоциацию носительства данного генотипа с увеличением выраженности клинических признаков сердечной недостаточности (рис. 23).

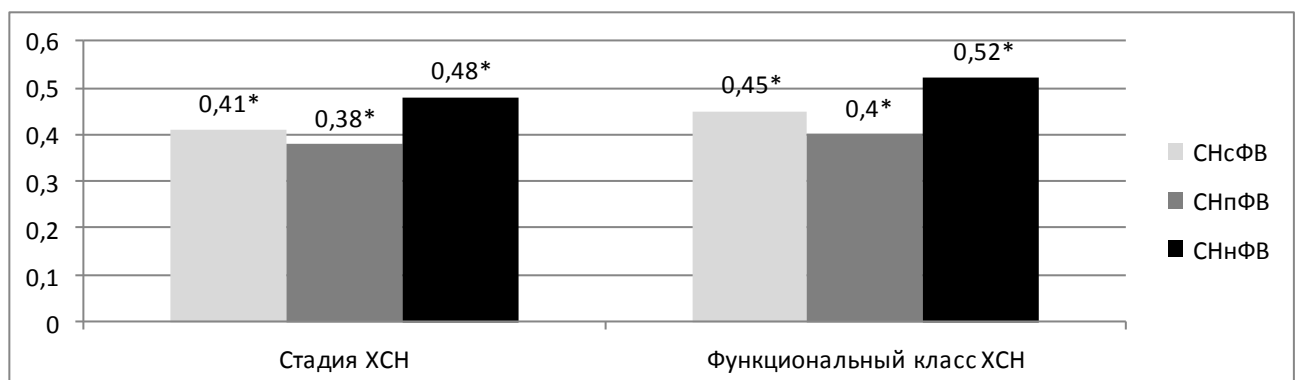


Рисунок 23 – Значения коэффициентов корреляции между носительством генотипа 4a/4b гена eNOS и стадией ХСН (*-р для коэффициента корреляции <0,001).

В таблице 38 представлены результаты анализа ассоциации наличия ХСН II-III ст. у пациентов-носителей генотипа 4a/4b относительно пациентов-носителей генотипа 4b/4b в группах пациентов с СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ.

Таблица 38 – Анализ ассоциации наличия ХСН II-III ст. у пациентов-носителей генотипа 4a/4b относительно пациентов-носителей генотипа 4b/4b в группах пациентов с СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ

Показатель/ Группа	СНсФВ	СНпФВ	СНнФВ
АР	0,74 (74 %) против 0,21 (21%) носителей генотипа 4b/4b	0,85 (85%) против 0,16 (16%) носителей генотипа 4b/4b	0,74 (74%) против 0,16 (16%) носителей генотипа 4b/4b
ПАР	0,53 (53%)	0,69 (69%)	0,58 (58%)
95% ДИ для АР	[0,38; 0,67]	[0,51; 0,87]	[0,43; 0,73]
ОР	3,67	5,29	4,56
95% ДИ для ОР	[3,01; 3,87]	[4,41; 7,52]	[3,93; 5,86]
ОШ	10,48	30,16	14,76
95% ДИ для ОШ	[7,73; 12,09]	[11,57; 36,27]	[9,28; 17,14]

По результатам анализа было установлено увеличения частоты встречаемости, а также относительного, абсолютного риска и ОШ развития ХСН II-III ст. во всех группах пациентов с ХСН - носителей генотипа 4a/4b относительно пациентов-носителей генотипа 4b/4b.

Итак, изучив частоту встречаемости генотипов 4a/4b и 4b/4b у пациентов с ХСН с сохраненной, промежуточной и низкой фракцией выброса, мы установили увеличение частоты встречаемости генотипа 4a/4b в группе 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.

Было установлено увеличение абсолютного риска и отношения шансов наличия генотипа 4a/4b в группе пациентов с СНнФВ по сравнению с группой кон-

троля и группой пациентов с СНсФВ. В то же время ОР встречаемости генотипа 4a/4b в группе пациентов с СНнФВ относительно СНсФВ был низким.

Нами не было получено убедительных данных об изменении риска наличия 4a/4b генотипа в группе пациентов с СНпФВ относительно группы пациентов с СНсФВ и СНнФВ.

Убедительных данных увеличения частоты встречаемости, а также относительного, абсолютного риска и отношения шансов наличия генотипа 4a/4b в группе пациентов с СНсФВ по сравнению с группой контроля также получено не было.

Учитывая неоднозначность полученных выводов, была проведена оценка риска развития СНнФВ у пациентов-носителей полиморфного генотипа 4a/4b по сравнению с группой пациентов с СНнФВ-носителей генотипа 4b/4b. 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 группой носителей генотипа 4b/4b.

При изучении распределения пациентов по генотипам в исследуемых группах в зависимости от стадии ХСН было установлено, что среди пациентов с I ст. как с сохраненной, так и с промежуточной фракцией выброса преобладал генотип 4b/4b, выявлявшийся статистически значимо чаще, чем генотип 4a/4b. У пациентов с СНнФВ I ст. частота встречаемости 4a/4b и 4b/4b генотипов была сопоставима. При сравнении частоты встречаемости указанных генотипов между группами пациентов с I ст. с СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ статистически значимых различий выявлено не было.

Среди пациентов с ХСН IIA ст. с сохраненной, промежуточной и с низкой фракцией выброса преобладающим был генотип 4a/4b, выявлявшийся статистически значимо чаще, чем генотип 4b/4b. При сравнении частот встречаемости указанных генотипов между группами пациентов с СНсФВ IIA ст., СНпФВ IIA ст. и СНнФВ IIA ст. статистически значимых различий выявлено не было.

Среди пациентов с ХСН IIB+III ст. с сохраненной и с низкой фракцией выброса преобладающим был также генотип 4a/4b, выявлявшийся статистически

значимо чаще, чем генотип 4b/4b. У пациентов с СНпФВ IIБ+III ст. частота встречаемости 4a/4b и 4b/4b генотипов была сопоставима. При сравнении частоты встречаемости указанных генотипов между группами пациентов с СНсФВ IIБ+III ст., СНпФВ IIБ+III ст. и СНнФВ IIБ+III ст. статистически значимых различий выявлено не было.

При анализе встречаемости ХСН различных стадий у носителей определенных генотипов в исследуемых группах было установлено, что как при СНсФВ, СНпФВ, так и при СНнФВ носительство генотипа 4b/4b было ассоциировано с развитием ХСН более легкой стадии (I ст.), то есть являлось протективным относительно тяжести ХСН. Носительство генотипа 4a/4b у пациентов с ХСН было ассоциировано с развитием более тяжелой ХСН: IIА и IIБ+III ст., то есть являлось неблагоприятным относительно тяжести ХСН. Было установлено увеличения частоты встречаемости, а также относительного, абсолютного риска и отношения шансов развития ХСН II-III ст. у пациентов с СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ - носителей генотипа 4a/4b относительно пациентов носителей генотипа 4b/4b.

Резюмируя, можно сделать вывод о том, что увеличение тяжести ХСН как с сохраненной, промежуточной, так и низкой фракцией выброса генетически детерминировано и ассоциировано с носительством 4a/4b полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота. Носительство 4b/4b полиморфизма, напротив, является протективным относительно прогрессирования ХСН.

На наш взгляд, также представляет интерес анализ значения показателей эндотелий-независимой и эндотелий-зависимой вазодилатации у пациентов с ХСН с сохраненной и с низкой ФВ в зависимости от носительства полиморфизма гена eNOS.

Как видно из таблицы 39, у пациентов с СНсФВ с генотипом 4b/4b значение $t_{\max}$ с НпН было сопоставимо ($p=0,231$) с соответствующей по генотипу подгруппой контроля.

Таблица 39 – Значение показателей локальной ионофоретической пробы с НпН у пациентов с ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса в зависимости от генотипа гена eNOS

Показатель/ Группа	Контроль, n=60		СНсФВ, n=148		СНнФВ, n=132	
	4b/4b n=37	4a/4b n=23	4b/4b n=75	4a/4b n=73	4b/4b n=43	4a/4b n=89
$t_{\max}$, сек.	99 [65,9; 119]	92 [66; 118] $p_2=0,261$	97 [60; 129] $p_1=0,231$	103 [59; 134] $p_1=0,01$ $p_2=0,051$	116 [66; 138] $p_1=0,005$ $p_3=0,021$	118 [74; 145] $p_1<0,001$ $p_2=0,065$ $p_3<0,001$
$t_{1/2}$, сек.	154 [42; 198]	156 [112; 187] $p_2=0,761$	75 [37; 165] $p_1<0,001$	44 [36; 146] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	68 [37; 101] $p_1<0,001$ $p_3=0,011$	41 [36; 101] $p_1<0,001$ $p_2=0,01$ $p_3=0,033$
РКК, %	162 [108; 190]	158 [107; 180] $p_2=0,438$	111 [88; 154] $p_1<0,001$	91 [84; 143] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	133 [76; 158] $p_1<0,001$ $p_3=0,399$	86,5 [71; 132,5] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,007$

Примечание: p_1 – с соответствующей подгруппой контроля; p_2 – с подгруппами пациентов, имеющими генотип 4b/4b, в соответствующих группах; p_3 – с группой пациентов с СНсФВ в соответствующих подгруппах.

В группе пациентов с СНсФВ с генотипом 4a/4b $t_{\max}$ с НпН было статистически значимо больше ($p=0,01$) по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, но сопоставимо с группой пациентов с СНсФВ с генотипом 4b/4b ($p=0,051$). В группе пациентов с СНнФВ с генотипом 4b/4b значение $t_{\max}$ с НпН было статистически значимо больше как по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, так и по сравнению с группой пациентов с СНсФВ с генотипом 4b/4b ($p=0,005$, $p=0,021$ соответственно). В группе пациентов с СНнФВ с генотипом 4a/4b значение $t_{\max}$ с НпН было статистически значимо больше по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, с группой пациентов с СНсФВ с генотипом 4a/4b ($p_1<0,001$, $p<0,001$ соответственно), но сопоставимо с группой пациентов с СНнФВ с генотипом 4b/4b ($p=0,065$).

Таким образом, как у пациентов с сохраненной, так и низкой фракцией выброса не было выявлено зависимости времени развития эндотелий-независимой вазодилатации от изучаемого генотипа гена эндотелиальной синтазы оксида азота.

Значение $t_{1/2}$ с НпН у пациентов с СНсФВ с генотипом 4b/4b было статистически значимо меньше ($p_1 < 0,001$) по сравнению с соответствующей подгруппой контроля. В группе пациентов с СНсФВ с генотипом 4a/4b значение $t_{1/2}$ с НпН было статистически значимо меньше ($p < 0,001$) по сравнению с соответствующей подгруппой контроля и статистически значимо меньше ($p < 0,001$) по сравнению с группой пациентов с СНсФВ с генотипом 4b/4b. В группе пациентов с СНнФВ с генотипом 4b/4b значение $t_{1/2}$ с НпН было статистически значимо меньше как по сравнению с соответствующей подгруппой контроля ($p < 0,001$), так и по сравнению с группой пациентов с СНсФВ с генотипом 4b/4b, ($p = 0,011$). В группе пациентов с СНнФВ с генотипом 4a/4b значение $t_{1/2}$ с НпН составило 41 [36; 101] сек., что было статистически значимо меньше как по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, так и по сравнению с группой пациентов с СНнФВ с генотипом 4b/4b ($p < 0,001$, $p = 0,01$ соответственно), а также статистически значимо меньше по сравнению с группой пациентов с СНсФВ с генотипом 4a/4b ($p = 0,033$).

Таким образом, как в группе пациентов с СНсФВ, так и в группе пациентов с СНнФВ было выявлено уменьшение времени восстановления кровотока в пробе с эндотелий-независимым вазодилататором у пациентов-носителей генотипа 4a/4b, что указывает на ухудшение способности микрососудов к поддержанию вазодилатации, вызванной прямым вазодилататором. Очевидно, что даже при прямом воздействии вазодилататора на гладкомышечные клетки микрососудов и их расширении способность к поддержанию вазодилатации опосредована, в том числе и эндотелиальными механизмами, и может нарушаться при дефекте выработки собственного вазодилататора оксида азота.

В группе пациентов с СНсФВ с генотипом 4b/4b значение РКК с НпН было статистически значимо меньше ($p < 0,001$) по сравнению с соответствующей подгруппой контроля. В группе пациентов с СНсФВ с генотипом 4a/4b значение РКК

с НпН было статистически значимо меньше как по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, так и по сравнению с группой СНсФВ с генотипом 4b/4b ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно). В группе пациентов с СНнФВ с генотипом 4b/4b значение РКК с НпН было статистически значимо меньше ($p < 0,001$) по сравнению с соответствующей подгруппой контроля и сопоставимо ($p = 0,399$) с группой СНсФВ с генотипом 4b/4b. В группе пациентов с СНнФВ с генотипом 4a/4b значение РКК с НпН было статистически значимо меньше по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, с группой пациентов с СНнФВ с генотипом 4b/4b и с группой пациентов с СНсФВ с генотипом 4a/4b ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,007$ соответственно).

Таким образом, как в группе пациентов с СНсФВ, так и в группе пациентов с СНнФВ было выявлено снижение резерва капиллярного кровотока в пробе с ЭНВ среди пациентов носителей генотипа 4a/4b, что отражает ухудшение способности микрососудов к развитию вазодилатации, вызванной прямым вазодилататором.

В группе пациентов с СНпФВ было выявлено увеличение значения $t_{\max}$ с НпН у пациентов носителей 4a/4b генотипа по сравнению с пациентами группы контроля носителями 4b/4b генотипа ($p = 0,002$) (табл. 40).

Различия с подгруппой пациентов с СНпФВ носителями генотипа 4b/4b были статистически незначимы. При сопоставлении значений $t_{\max}$ с НпН в группе СНпФВ и группах СНсФВ и СНнФВ в соответствующих подгруппах носителей 4b/4b и 4a/4b генотипов статистически значимых различий выявлено не было.

Кроме того, у пациентов с СНпФВ было выявлено уменьшение значения $t_{1/2}$ по сравнению с контролем как у пациентов-носителей 4b/4b, так и носителей 4a/4b генотипа ($p < 0,001$). Обращало на себя внимание уменьшение значения $t_{1/2}$ у пациентов с СНпФВ - носителей 4a/4b по сравнению с подгруппой пациентов с СНпФВ - носителей 4b/4b генотипа. Различия с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ в соответствующих подгруппах носителей 4b/4b и 4a/4b генотипов были статистически незначимы.

Таблица 40 – Значение показателей локальной ионофоретической пробы с НпН у пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса в зависимости от генотипа гена eNOS

Показатель/ Группа	Контроль, n=60		СНпФВ, n=65		Уровень статистической значимости различий с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ	
	4b/4b n=37	4a/4b n=23	4b/4b n=31	4a/4b n=34	4b/4b	4a/4b
$t_{\max}$, сек.	99 [65,9; 119]	92 [66; 118] $p_2=0,261$	104 [65; 132] $p_1=0,051$	111 [69; 138] $p_1=0,002$ $p_2=0,06$	$p_3=0,135$ $p_4=0,116$	$p_3=0,076$ $p_4=0,052$
$t_{1/2}$, сек.	154 [42; 198]	156 [112; 187] $p_2=0,761$	71 [39; 152] $p_1<0,001$	43 [35; 124] $p_1<0,001$ $p_2=0,021$	$p_3=0,312$ $p_4=0,051$	$p_3=0,452$ $p_4=0,217$
РКК, %	162 [108; 190]	158 [107; 180] $p_2=0,438$	138 [85; 152] $p_1<0,001$	89 [81; 138] $p_1<0,001$ $p_2=0,001$	$p_3=0,131$ $p_4=0,524$	$p_3=0,435$ $p_4=0,522$

Примечание: p_1 – с соответствующей подгруппой контроля; p_2 – с подгруппами пациентов, имеющими генотип 4b/4b, в соответствующих группах; p_3 – с группой пациентов с СНсФВ в соответствующих подгруппах; p_4 – с группой пациентов с СНнФВ в соответствующих подгруппах.

Также в группе пациентов с СНпФВ прослеживалось уменьшение значения РКК с НпН по сравнению с контролем, а у пациентов-носителей генотипа 4a/4b – по сравнению с подгруппой пациентов с СНпФВ - носителей генотипа 4b/4b. Различия с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ в соответствующих подгруппах носителей генотипов 4b/4b и 4a/4b были статистически незначимы.

Итак, проанализировав показатели локальной ионофоретической пробы с НпН у пациентов с сохраненной, промежуточной и низкой фракцией выброса, мы не получили убедительных данных о зависимости темпов развития эндотелий-независимой вазодилатации от изучаемого полиморфизма гена eNOS. В то же время было выявлено уменьшение выраженности и продолжительности ЭНВ у пациентов-носителей генотипа 4a/4b, что указывает на ухудшение способности микрососудов к развитию и поддержанию вазодилатации, вызванной прямым ва-

зодилатором. Очевидно, что даже при прямом воздействии вазодилатора на гладкомышечные клетки микрососудов и расширении последних способность к развитию и поддержанию вазодилатации опосредована несколькими механизмами, в том числе с участием эндотелиальных релаксирующих факторов, и нарушается при дефекте выработки собственного вазодилатора оксида азота. У пациентов с ХСН - носителей полиморфного генотипа 4a/4b генетически детерминированный дефект выработки NO может приводить к снижению способности микрососудов к развитию и поддержанию вазодилатации, что может усугублять тканевую гипоперфузию и, как следствие, приводить к полиорганной недостаточности.

У пациентов с СНсФВ с генотипом 4b/4b значение $t_{\max}$ в пробе с АцХ было статистически значимо меньше ($p=0,025$) по сравнению с соответствующей подгруппой контроля (табл. 41).

Таблица 41 – Значение показателей локальной ионофоретической пробы с АцХ у пациентов с ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса в зависимости от генотипа гена eNOS

Показатель/Группа	Контроль, n=60		СНсФВ, n=148		СНнФВ, n=132	
	4b/4b n=37	4a/4b n=23	4b/4b n=75	4a/4b n=73	4b/4b n=43	4a/4b n=89
$t_{\max}$, сек.	129 [92,7; 161]	131 [94; 164] $p_2=0,976$	112 [83; 124] $p_1=0,025$	170 [104; 189] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	154 [109; 169] $p_1<0,001$ $p_3<0,001$	171 [112; 186,5] $p_1<0,001$ $p_2=0,021$ $p_3=0,225$
$t_{1/2}$, сек.	164 [42; 198]	166 [112; 187] $p_2=0,826$	127,5 [115; 132] $p_1<0,001$	115 [110; 129] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	124 [107; 128] $p_1<0,001$ $p_3=0,031$	106 [98; 122,5] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,001$
РКК, %	231 [173; 365]	227 [169; 374] $p_2=0,494$	101,5 [79,1; 152,5] $p_1<0,001$	78,3 [63,1; 130,6] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	124,4 [59,3; 150,1] $p_1<0,001$ $p_3=0,853$	64,1 [48,3; 122,1] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$

Примечание: p_1 – с соответствующей подгруппой контроля; p_2 – с подгруппами пациентов, имеющими генотип 4b/4b, в соответствующих группах; p_3 – с группой пациентов с СНсФВ в соответствующих подгруппах.

В группе пациентов с СНсФВ с генотипом 4a/4b значение $t_{\max}$ с АцХ было статистически значимо больше как по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, так и по сравнению с группой СНсФВ с генотипом 4b/4b ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно). В группе пациентов с СНнФВ с генотипом 4b/4b значение $t_{\max}$ с АцХ было статистически значимо больше как по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, так и по сравнению с группой пациентов с СНсФВ с генотипом 4b/4b ($p < 0,001$; $p < 0,001$ соответственно). В группе пациентов с СНнФВ с генотипом 4a/4b значение $t_{\max}$ с АцХ было статистически значимо больше как по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, так и по сравнению с группой пациентов с СНнФВ с генотипом 4b/4b ($p < 0,001$, $p = 0,021$ соответственно), но сопоставимо ($p = 0,225$) с группой пациентов с СНсФВ с генотипом 4a/4b.

Таким образом, у пациентов с ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса было выявлено увеличение времени развития вазодилатации в пробе с эндотелий-зависимым вазодилататором у пациентов-носителей генотипа 4a/4b гена eNOS. Это является свидетельством того, что изучаемый полиморфизм гена eNOS оказывает влияние на темпы развития эндотелий-зависимой вазодилатации у пациентов с ХСН.

У пациентов с СНсФВ с генотипом 4b/4b значение $t_{1/2}$ с АцХ было статистически значимо меньше ($p < 0,001$) по сравнению с соответствующей подгруппой контроля. В группе пациентов с СНсФВ с генотипом 4a/4b значение $t_{1/2}$ с АцХ было статистически значимо меньше как по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, так и по сравнению с группой пациентов с СНсФВ с генотипом 4b/4b ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно). В группе пациентов с СНнФВ с генотипом 4b/4b значение $t_{1/2}$ с АцХ было статистически значимо меньше как по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, так и по сравнению с группой пациентов с СНсФВ с генотипом 4b/4b ($p < 0,001$, $p = 0,031$ соответственно).

В группе пациентов с СНнФВ с генотипом 4a/4b значение $t_{1/2}$ с АцХ было статистически значимо меньше по сравнению с соответствующей подгруппой

контроля, с группой пациентов с СНнФВ с генотипом 4b/4b и с группой пациентов с СНсФВ с генотипом 4a/4b ($p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,001$ соответственно).

Таким образом, у пациентов с ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса было выявлено уменьшение времени восстановления микрокровотока в пробе с эндотелий-зависимым вазодилататором у пациентов-носителей генотипа 4a/4b гена eNOS. Этот факт свидетельствует о том, что изучаемый полиморфизм гена eNOS оказывает влияние на способность микрососудов к поддержанию ЭЗВ и, следовательно, на продолжительность выработки вазодилататора NO у пациентов с ХСН.

В группе пациентов с СНсФВ с генотипом 4b/4b значение РКК с АцХ было статистически значимо меньше ($p<0,001$) по сравнению с соответствующей подгруппой контроля. В группе пациентов с СНсФВ с генотипом 4a/4b значение РКК с АцХ было статистически значимо меньше как по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, так и по сравнению с группой СНсФВ с генотипом 4b/4b ($p<0,001$, $p<0,001$ соответственно). В группе пациентов с СНнФВ с генотипом 4b/4b значение значение РКК с АцХ было статистически значимо меньше ($p<0,001$) по сравнению с соответствующей подгруппой контроля и сопоставимо ($p=0,853$) с группой СНсФВ с генотипом 4b/4b. В группе пациентов с СНнФВ с генотипом 4a/4b значение РКК с АцХ было статистически значимо меньше по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, с группой пациентов с СНнФВ с генотипом 4b/4b и с группой пациентов с СНсФВ с генотипом 4a/4b ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ соответственно).

Таким образом, у пациентов с ХСН с сохраненной и низкой ФВ было выявлено уменьшение резерва капиллярного кровотока в пробе с эндотелий-зависимым вазодилататором у пациентов-носителей генотипа 4a/4b гена eNOS. Это свидетельствовало о том, что изучаемый полиморфизм гена NO-синтазы оказывает влияние на выраженность ЭЗВ микрососудов, а следовательно, на объемы выработки вазодилататора NO у пациентов с ХСН.

В группе пациентов с СНпФВ значение $t_{\max}$ с АцХ у носителей генотипа 4b/4b было сопоставимо с показателем в группе контроля и группе пациентов с

СНнФВ, но было статистически значимо больше, чем при СНсФВ в соответствующих подгруппах носителей генотипа 4b/4b (табл. 42).

Таблица 42 – Значение показателей локальной ионофоретической пробы с АцХ у пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса в зависимости от генотипа гена eNOS

Показатель/Группа	Контроль, n=60		СНпФВ, n=65		Уровень статистической значимости различий с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ	
	4b/4b n=37	4a/4b n=23	4b/4b n=31	4a/4b n=34	4b/4b	4a/4b
$t_{\max}$, сек.	129 [92,7; 161]	131 [94; 164] $p_2=0,976$	138 [89; 167] $p_1=0,318$	165 [108; 174] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	$p_3=0,001$ $p_4=0,052$	$p_2=0,049$ $p_3=0,051$
$t_{1/2}$, сек.	164 [42; 198]	166 [112; 187] $p_2=0,826$	125 [112; 131] $p_1<0,001$	107 [101; 124] $p_1<0,001$ $p_2=0,001$	$p_3=0,112$ $p_4=0,141$	$p_3=0,041$ $p_4=0,32$
РКК, %	231 [173; 365]	227 [169; 374] $p_2=0,494$	126,2 [63,3; 142,1] $p_1<0,001$	67,4 [54; 127,1] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	$p_3<0,001$ $p_4=0,714$	$p_3=0,021$ $p_4=0,052$

Примечание: p_1 – с соответствующей подгруппой контроля; p_2 – с подгруппами пациентов, имеющими генотип 4b/4b, в соответствующих группах; p_3 – уровень статистической значимости различий с группой пациентов с СНсФВ в соответствующих подгруппах; p_4 – с группой пациентов с СНнФВ в соответствующих подгруппах.

У пациентов с СНпФВ - носителей генотипа 4a/4b наблюдалось увеличение значения $t_{\max}$ с АцХ по сравнению с контролем ($p<0,001$), группой пациентов с СНпФВ - носителей генотипа 4b/4b ($p<0,001$), а также группой пациентов с СНсФВ - носителей генотипа 4a/4b ($p=0,049$), тогда как с группой пациентов с СНнФВ - носителей генотипа 4a/4b показатели были сопоставимы ($p=0,051$).

То есть, у пациентов с СНпФВ носительство генотипа 4a/4b ассоциировано с более медленным развитием эндотелий-зависимой вазодилатации как по сравнению с контролем, группой пациентов с СНпФВ с генотипом 4b/4b, так и по

сравнению с группой пациентов с СНсФВ. С группой пациентов с СНнФВ с генотипом 4a/4b различия были статистически незначимы.

Кроме того, у пациентов с СНпФВ с генотипом 4b/4b значение $t_{1/2}$ с АцХ у носителей генотипа 4b/4b было статистически значимо ($p < 0,001$) меньше как по сравнению с показателем в группе контроля, так и по сравнению с группой пациентов с СНпФВ - носителей генотипа 4b/4b. Различия с группой пациентов с СНнФВ в подгруппах с соответствующими генотипами были статистически незначимы. У пациентов-носителей генотипа 4b/4b в группах СНпФВ и СНсФВ значение $t_{1/2}$ с АцХ было сопоставимо ($p = 0,112$). Однако в группе пациентов с СНпФВ с генотипом 4a/4b значение $t_{1/2}$ с АцХ было статистически значимо меньше, чем у пациентов с СНсФВ с генотипом 4a/4b.

То есть, у пациентов с СНпФВ носительство генотипа 4a/4b ассоциировано с меньшей продолжительностью ЭЗВ по сравнению с контролем, с группой пациентов с СНпФВ с генотипом 4b/4b и по сравнению с группой пациентов с СНсФВ с генотипом 4a/4b. Статистически значимых различий с группами пациентов с СНнФВ в подгруппах с соответствующими генотипами и СНсФВ с генотипом 4b/4b выявить не удалось.

Также, у пациентов с СНпФВ с генотипом 4b/4b значение РКК с АцХ было статистически значимо ($p < 0,001$) меньше как по сравнению с показателем в группе контроля, так и по сравнению с группой пациентов с СНпФВ - носителей генотипа 4b/4b. По сравнению с группой пациентов с СНсФВ у пациентов с СНпФВ в подгруппах с соответствующими генотипами значение РКК с АцХ был статистически значимо меньше. Различия с группой пациентов с СНнФВ в подгруппах с соответствующими генотипами были статистически незначимы.

То есть, у пациентов с СНпФВ носительство генотипа 4a/4b ассоциировано с меньшей выраженностью ЭЗВ по сравнению и с контролем, и с группой пациентов с СНпФВ с генотипом 4b/4b, и по сравнению с группой пациентов с СНсФВ. Статистически значимых различий с группой пациентов с СНнФВ в подгруппах с соответствующими генотипами выявить не удалось.

Итак, после исследования показателей ЭЗВ у пациентов с ХСН с сохраненной, промежуточной и низкой фракцией выброса, было выявлено замедление развития, уменьшение выраженности и продолжительности вазодилатации у пациентов - носителей генотипа 4a/4b. Это указывает на влияние изучаемого полиморфизма гена eNOS на темпы, выраженность и продолжительность ЭЗВ микрососудов и, следовательно, на скорость, объемы и продолжительность выработки вазодилатора NO у пациентов с ХСН. Таким образом, генетически детерминированный дефект выработки NO у пациентов с ХСН - носителей полиморфного генотипа 4a/4b может приводить к снижению способности микрососудов к развитию и поддержанию вазодилатации, опосредованной реакцией эндотелия, что может усугублять тканевую гипоперфузию и, как следствие, приводить к полиорганной недостаточности.

При анализе уровня биохимических маркеров состояния сосудистого эндотелия в зависимости от носительства генотипа гена eNOS было установлено, что у пациентов с СНсФВ с генотипом 4b/4b уровень NT-proCNP был статистически значимо выше ($p < 0,001$) по сравнению с соответствующей подгруппой контроля (табл. 43).

В группе пациентов с СНсФВ с генотипом 4a/4b уровень NT-proCNP был статистически значимо выше как по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, так и по сравнению с группой пациентов с СНсФВ с генотипом 4b/4b ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно). В группе пациентов с СНнФВ с генотипом 4b/4b уровень NT-proCNP был статистически значимо выше как по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, так и по сравнению с группой пациентов с СНсФВ с генотипом 4b/4b ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно). В группе пациентов с СНнФВ с генотипом 4a/4b уровень NT-proCNP был статистически значимо выше по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, с группой пациентов с СНнФВ с генотипом 4b/4b и с группой пациентов с СНсФВ с генотипом 4a/4b ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,047$ соответственно).

Таблица 43 – Уровень биохимических маркеров состояния сосудистого эндотелия у пациентов с ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса в зависимости от генотипа гена eNOS

Показатель/Группа	Контроль, n=60		СНсФВ, n=148		СНнФВ, n=132	
	4b/4b n=37	4a/4b n=23	4b/4b n=75	4a/4b n=73	4b/4b n=43	4a/4b n=89
NT-proCNP, пмоль/л	6,5 [4,3; 8,5]	6,54 [5,4; 8,5] p ₂ =0,498	7,99 [7,51; 13,23] p ₁ <0,001	13,2 [8,48; 19,56] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	8,26 [7,71; 18,42] p ₁ <0,001 p ₃ <0,001	19,2 [9,88; 44,72] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ =0,047
ЕТ-1, пг/мл	3,2 [2,9;3,9]	3,4 [3,0; 3,9] p ₂ =0,149	4,8 [3,8; 11,1] p ₁ <0,001	10,75 [5,9; 16,5] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	5,75 [5,2; 12,5] p ₁ <0,001 p ₃ <0,001	11,7 [6,9; 21,4] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ =0,572
КЭФ,	1,59 [1,1;2,36]]	1,58 [1,05; 1,95] p ₂ =0,915	0,96 [0,86; 0,99] p ₁ <0,001	0,86 [0,74; 0,96] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,94 [0,77; 0,95] p ₁ <0,001 p ₃ <0,001	0,75 [0,68; 0,92] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001

Примечание: p₁ – с группой контроля; p₂ – с подгруппами пациентов, имеющими генотип 4b/4b, в соответствующих группах; p₃ – уровень статистической значимости различий с группой пациентов с СНсФВ в соответствующих подгруппах.

Таким образом, у пациентов с ХСН с сохраненной и низкой ФВ было выявлено увеличение уровня NT-proCNP у пациентов-носителей генотипа 4a/4b гена NO-синтазы. Это является свидетельством того, что изучаемый полиморфизм гена NO-синтазы, уменьшая выработку NO, оказывает косвенное влияние на выработку «замещающего» вазодилататора CNP у пациентов с ХСН.

У пациентов с СНсФВ с генотипом 4b/4b уровень ЕТ-1 был статистически значимо выше (p<0,001) по сравнению с соответствующей подгруппой контроля. В группе пациентов с СНсФВ с генотипом 4a/4b уровень ЕТ-1 был статистически значимо выше как по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, так и по сравнению с группой СНсФВ с генотипом 4b/4b (p<0,001, p<0,001 соответственно).

В группе пациентов с СНнФВ с генотипом 4b/4b уровень ЕТ-1 был статистически значимо выше как по сравнению с соответствующей подгруппой кон-

троля, так и по сравнению с группой пациентов с СНсФВ с генотипом 4b/4b ($p<0,001$, $p<0,001$ соответственно). В группе пациентов с СНнФВ с генотипом 4a/4b уровень ET-1 был статистически значимо выше по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, с группой пациентов с СНнФВ с генотипом 4b/4b ($p<0,001$, $p<0,001$ соответственно) и сопоставим ($p=0,572$) с группой пациентов с СНсФВ с генотипом 4a/4b.

Таким образом, у пациентов с ХСН как с сохраненной, так и низкой ФВ было выявлено увеличение уровня ET-1 у пациентов-носителей генотипа 4a/4b гена NO-синтазы. Это свидетельство того, что изучаемый полиморфизм гена NO-синтазы, уменьшая выработку NO, оказывает косвенное влияние на выработку вазоконстриктора ET-1 у пациентов с ХСН.

У пациентов с СНсФВ с генотипом 4b/4b значение КЭФ было статистически значимо меньше ($p<0,001$) по сравнению с соответствующей подгруппой контроля. В группе пациентов с СНсФВ с генотипом 4a/4b значение КЭФ было статистически значимо меньше как по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, так и по сравнению с группой пациентов с СНсФВ с генотипом 4b/4b ($p<0,001$, $p<0,001$ соответственно).

В группе пациентов с СНнФВ с генотипом 4b/4b значение КЭФ было статистически значимо меньше как по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, так и по сравнению с группой пациентов с СНсФВ с генотипом 4b/4b ($p<0,001$, $p<0,001$ соответственно). В группе пациентов с СНнФВ с генотипом 4a/4b значение КЭФ было статистически значимо меньше по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, с группой пациентов с СНнФВ с генотипом 4b/4b и группой пациентов с СНсФВ с генотипом 4a/4b ($p<0,001$, $p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно).

У пациентов с СНпФВ как с генотипом 4b/4b, так и 4a/4b прослеживалось увеличение ($p<0,001$) уровня NT-proCNP по сравнению с соответствующими подгруппами контроля (табл. 44).

Таблица 44 – Уровень биохимических маркеров состояния сосудистого эндотелия у пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса в зависимости от генотипа гена eNOS

Показатель/Группа	Контроль, n=60		СНпФВ, n=65		Уровень статистической значимости различий с группами больных СНсФВ и СНнФВ	
	4b/4b n=37	4a/4b n=23	4b/4b n=31	4a/4b n=34	4b/4b	4a/4b
NT-proCNP, пмоль/л	6,5 [4,3; 8,5]	6,54 [5,4; 8,5] p ₂ =0,498	8,19 [8,1; 16,58] p ₁ <0,001	16,2 [9,27; 24,3] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	p ₃ =0,051 p ₄ =0,112	p ₃ =0,041 p ₄ =0,011
ЕТ-1, пг/мл	3,2 [2,9; 3,9]	3,4 [3,0; 3,9] p ₂ =0,149	5,4 [3,9; 12,3] p ₁ <0,001	11,2 [6,3; 20,6] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	p ₃ =0,137 p ₄ =0,216	p ₃ =0,042 p ₄ =0,125
КЭФ	1,59 [1,1; 2,36]	1,58 [1,05; 1,95] p ₂ =0,915	0,95 [0,82; 0,97] p ₁ <0,001	0,79 [0,71; 0,93] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	p ₃ =0,051 p ₄ =0,058	p ₃ =0,045 p ₄ =0,058

Примечание: p₁ – с группой контроля; p₂ – уровень статистической значимости различий с подгруппами пациентов, имеющими генотип 4b/4b, в соответствующих группах; p₃ – уровень статистической значимости различий с группой пациентов с СНсФВ в соответствующих подгруппах; p₄ – уровень статистической значимости различий с группой пациентов с СНнФВ в соответствующих подгруппах.

Однако в группе СНпФВ с генотипом 4a/4b уровень NT-proCNP был статистически значимо выше, чем у пациентов с СНпФВ с генотипом 4b/4b (p<0,001). При сравнении с показателями в группах пациентов с СНсФВ и СНнФВ было выявлено, что у пациентов с СНпФВ с генотипом 4b/4b уровень NT-proCNP был сопоставим с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ с генотипом 4b/4b. У пациентов с СНпФВ с генотипом 4a/4b уровень NT-proCNP был статистически значимо выше, чем у пациентов с СНсФВ (p=0,041), и статистически значимо ниже, чем у пациентов с СНнФВ (p=0,011) соответствующего генотипа.

Также у пациентов с СНпФВ как с генотипом 4b/4b, так и 4a/4b прослеживалось увеличение (p<0,001) уровня ЕТ-1 по сравнению с соответствующими подгруппами контроля. Однако в группе пациентов с СНпФВ с генотипом 4a/4b уро-

вень ET-1 был статистически значимо выше, чем у пациентов с СНпФВ с генотипом 4b/4b ($p < 0,001$). При сравнении с показателями в группах пациентов с СНсФВ и СНнФВ было выявлено, что у пациентов СНпФВ с генотипом 4b/4b уровень ET-1 был сопоставим с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ с генотипом 4b/4b. У пациентов с СНпФВ с генотипом 4a/4b уровень ET-1 был статистически значимо выше, чем у пациентов с СНсФВ ($p = 0,042$), и сопоставим с группой у пациентов с СНнФВ ($p = 0,125$) соответствующего генотипа.

Обращало на себя внимание уменьшение значения КЭФ у пациентов с СНпФВ с генотипом как 4b/4b, так и 4a/4b по сравнению с соответствующими подгруппами контроля. Однако в группе пациентов с СНпФВ с генотипом 4a/4b значение КЭФ было статистически значимо меньше, чем у пациентов с СНпФВ с генотипом 4b/4b ($p < 0,001$). При сравнении с показателями в группах пациентов с СНсФВ и СНнФВ было выявлено, что у пациентов с СНпФВ с генотипом 4b/4b значение КЭФ было сопоставимо с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ с генотипом 4b/4b. У пациентов с СНпФВ с генотипом 4a/4b значение КЭФ было статистически значимо ниже, чем у пациентов с СНсФВ ($p = 0,045$), и сопоставимо с группой у пациентов с СНнФВ ($p = 0,058$) соответствующего генотипа.

Таким образом, у пациентов с ХСН с сохраненной, промежуточной и низкой ФВ было выявлено уменьшение значения КЭФ у пациентов-носителей генотипа 4a/4b гена eNOS. Это свидетельство того, что изучаемый полиморфизм гена eNOS, уменьшая выработку NO, оказывает влияние на выраженность эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХСН.

Итак, после исследования биохимических маркеров состояния сосудистого эндотелия у пациентов с ХСН с сохраненной, промежуточной и низкой фракцией выброса было выявлено повышение уровня NT-proCNP, ET-1 и снижение значения КЭФ у пациентов-носителей генотипа 4a/4b.

Это указывает на влияние изучаемого полиморфизма гена NO-синтазы на выраженность эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХСН. Таким образом, генетически детерминированный дефект выработки NO у пациентов с ХСН - носителей полиморфного генотипа 4a/4b может приводить к разбалансировке про-

цессов «вазодилатация-вазоконстрикция» со снижением способности микрососудов к вазодилатации и увеличением вазоконстрикции, что может усугублять тканевую гипоперфузию и, как следствие, приводить к полиорганной недостаточности.

ГЛАВА 5. МАРКЕРЫ БАЛАНСА КОЛЛАГЕНА И ФИБРОЗООБРАЗОВАНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕКРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

На следующим этапе нашего исследования мы изучили и проанализировали инструментальные (ОФИК) и биохимические маркеры баланса коллагена и фиброзообразования (Gal-3, MMP-1, TIMP-1, TGF-beta1, C1TR, PICP) при ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка и тяжести заболевания.

5.1. Биохимические маркеры баланса коллагена и фиброзообразования

Уровень Gal-3 в группе пациентов с СНсФВ был статистически значимо выше ($p<0,001$) по сравнению с группой контроля (табл. 45).

Таблица 45 – Уровень Gal-3 у пациентов с ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса

Показатель/Группа	Контроль n=60	СНсФВ n=148	СНнФВ n=132
Gal-3, нг/мл	6,35 [2,3; 13]	24 [3; 45] $p_1<0,001$	27 [7; 36] $p_1<0,001$ $p_2=0,061$

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

В группе пациентов с СНнФВ уровень Gal-3 был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля и статистически незначимо выше относительно группы пациентов с СНсФВ ($p<0,001$, $p=0,061$ соответственно) (таб. 46).

В группе пациентов с СНпФВ уровень Gal-3 был статистически значимо выше ($p<0,001$), чем в группе контроля. Однако различия с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ были статистически незначимы ($p=0,567$ и $p=0,258$ соответственно). То есть, в целом, медиана уровня Gal-3 и диапазон интерпроцентильных размахов в исследуемых группах пациентов с ХСН были сопоставимы.

Таблица 46 – Уровень Gal-3 у пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса

Показатель/Группа	Контроль n=60	СНпФВ n=65	Уровень статистической значимости различий с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ
Gal-3, нг/мл	6,35 [2,3; 13]	25 [4; 37] $p_1 < 0,001$	$p_2 = 0,567$ $p_3 = 0,258$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с СНсФВ; p_3 – уровень статистической значимости различий с группой пациентов с СНнФВ.

Чтобы оценить зависимость галектинемии от выраженности ХСН, нами был исследован уровень Gal-3 у пациентов с ХСН различной степени тяжести в зависимости от ФВ левого желудочка. Выявлено, что уровень Gal-3 в группе пациентов с СНсФВ I, IIА и IIБ+III ст. был статистически значимо выше ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля (табл. 47).

Таблица 47 – Уровень Gal-3 у пациентов с ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса в зависимости от стадии

Показатель/Группа	Контроль n=60	СНсФВ, n=148		
		I ст. n=78	IIА ст. n=44	IIБ+III ст. n=26
Gal-3, нг/мл	6,35 [2,3; 13]	13 [3; 24] $p_1 < 0,001$	23 [9; 35] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	41 [19; 45] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Показатель/Группа	Контроль n=60	СНнФВ, n=132		
		I ст. n=59	IIА ст. n=41	IIБ+III ст. n=32
Gal-3, нг/мл	6,35 [2,3; 13]	12,5 [7; 27] $p_1 < 0,001$ $p_4 = 0,271$	27,5 [13; 36] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_4 = 0,112$	31 [15; 35] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,047$ $p_4 < 0,001$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с I ст.; p_3 – с группой пациентов с IIА ст.; p_4 – с группой пациентов с СНсФВ.

У пациентов с СНсФВ IIА ст. уровень Gal-3 был статистически значимо выше ($p<0,001$), чем у пациентов с СНсФВ I ст. В группе пациентов с СНсФВ IIБ+III ст. значение уровня Gal-3 было статистически значимо выше ($p<0,001$) по сравнению с группой пациентов с СНсФВ IIА ст. Такая же тенденция изменения уровня Gal-3 наблюдалась в группе пациентов с СНнФВ.

При этом в группе пациентов с СНнФВ IIА уровень Gal-3 был сопоставим с пациентами с СНсФВ соответствующей стадии, а в группе с СНнФВ IIБ+III ст. был статистически значимо выше, чем при СНсФВ соответствующей стадии.

В группе пациентов с СНпФВ I, IIА и IIБ+III ст. уровень Gal-3 был статистически значимо выше ($p<0,001$), чем в группе контроля (табл. 48).

Таблица 48 – Уровень Gal-3 у пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса в зависимости от стадии

Показатель/Группа	Контроль n=60	I ст. n=31	IIА ст. n=21	IIБ+III ст. n=13
Gal-3, нг/мл	6,35 [2,3; 13]	13 [4; 25] $p_1<0,001$ $p_4=0,561$ $p_5=0,488$	25 [9; 33] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_4=0,662$ $p_5=0,088$	35 [31; 37] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4=0,052$ $p_5=0,068$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с I ст.; p_3 – с группой пациентов с IIА ст.; p_4 – с группой пациентов с СНсФВ; p_5 – с группой пациентов с СНнФВ.

В группе пациентов с IIА ст. уровень Gal-3 был статистически значимо выше ($p<0,001$), чем у пациентов с I ст., а в группе пациентов с IIБ+III ст. статистически значимо выше ($p<0,001$), чем у пациентов с I и IIА ст. При этом уровень Gal-3 в группе пациентов с СНпФВ I, IIА и IIБ+III ст. был сопоставим с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ соответствующих стадий.

То есть, в группах пациентов с СНсФВ, СНнФВ и СНпФВ мы наблюдали прогрессивное возрастание уровня Gal-3 у пациентов с более тяжелой степенью ХСН, что еще раз указывает на возможность использования данного показателя в качестве универсального маркера тяжести сердечной недостаточности.

Уровень Gal-3 в группе пациентов с СНсФВ и I, II, III и IV ФК был статистически значимо выше ($p<0,001$) по сравнению с группой контроля (табл. 49).

Таблица 49 – Уровень Gal-3 у пациентов с ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса в зависимости от функционального класса

Показатель/Группа	Контроль n=60	СНсФВ, n=148			
		I ФК n=25	II ФК n=53	III ФК n=58	IV ФК n=12
Gal-3, нг/мл	6,35 [2,3; 13]	11 [3; 17] $p_1=0,001$	15 [7; 24] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	27 [9; 39] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$	43 [28; 45] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4<0,001$
Показатель/Группа	Контроль n=60	СНнФВ, n=148			
		I ФК n=17	II ФК n=42	III ФК n=54	IV ФК n=19
Gal-3, нг/мл	6,35 [2,3; 13]	9 [7; 15] $p_1=0,031$ $p_5=0,073$	12,5 [8; 27] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,615$	29,5 [13; 36] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4=0,517$	27 [15; 31] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4=0,238$ $p_5<0,001$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с I ФК; p_3 – с группой пациентов с II ФК; p_4 – с группой пациентов с III ФК; p_5 – с группой пациентов с СНсФВ.

У пациентов с СНсФВ II ФК уровень Gal-3 был статистически значимо выше ($p<0,001$), чем у пациентов с СНсФВ I ФК, в группе пациентов с СНсФВ III ФК значение уровня Gal-3 было статистически значимо выше ($p<0,001$) по сравнению с группой пациентов с СНсФВ I и II ФК. У пациентов с СНсФВ IV ФК уровень Gal-3 был статистически значимо выше, чем у пациентов с СНсФВ I, II и III ФК.

Как видно из таблицы 49, в группе пациентов с СНсФВ четко прослеживалось статистически значимое увеличение уровня Gal-3 у пациентов с более тяжелым ФК ХСН, что, по нашему мнению, является отражением ассоциации утяжеления СНсФВ с прогрессированием миокардиофиброза.

В группе пациентов с СНнФВ и I, II, III и IV ФК уровень Gal-3 был статистически значимо выше ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля. У пациентов с СНнФВ II ФК уровень Gal-3 был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с СНсФВ I ФК, в группе пациентов с СНсФВ III ФК значение уровня Gal-3 было статистически значимо выше ($p < 0,001$) по сравнению с группой пациентов с СНнФВ I и II ФК. У пациентов с СНнФВ IV ФК уровень Gal-3 был статистически значимо выше, чем у пациентов с СНнФВ I, II ФК и статистически незначимо ниже ($p = 0,238$), чем у пациентов с СНнФВ III ФК. При этом у пациентов с СНнФВ и I, II, III ФК уровень Gal-3 был сопоставим с уровнем Gal-3 у пациентов с СНсФВ I, II, III ФК у пациентов с СНнФВ IV ФК уровень Gal-3 был статистически значимо ниже, чем у пациентов с СНсФВ IV ФК.

То есть, в группе пациентов с СНнФВ четко прослеживалось статистически значимое увеличение уровня Gal-3 в группах пациентов с более тяжелым ФК ХСН до III ФК. В группе пациентов с СНнФВ IV ФК наблюдается тенденция к снижению уровня Gal-3 по сравнению с пациентами с СНнФВ III ФК и статистически значимое снижение уровня Gal-3 по сравнению с группой пациентов с СНсФВ IV ФК. То есть, увеличение тяжести СНнФВ с III ФК до IV ФК не ассоциировано с прогрессированием миокардиофиброза, а вызвано комплексом иных факторов, что требует дальнейшего изучения.

В группе пациентов с СНпФВ I, II, III и IV ФК уровень Gal-3 был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля (табл. 50).

В группе пациентов с СНпФВ II ФК уровень Gal-3 был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с СНпФВ I ФК, в группе пациентов с СНпФВ III ФК статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с СНпФВ I и II ФК, а у пациентов с СНпФВ IV ФК статистически значимо выше, чем у пациентов СНпФВ с I, II и III ФК. При этом уровень Gal-3 в группе пациентов с СНпФВ I, II, III ФК был сопоставим с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ соответствующих стадий. У пациентов с СНпФВ IV ФК уровень Gal-3 был статистически значимо ниже, чем у пациентов с СНсФВ IV ФК и пациентов с СНнФВ IV ФК.

Таблица 50 – Уровень Gal-3 у пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса в зависимости от функционального класса заболевания

Показатель/Группа	Контроль n=60	I ФК n=9	II ФК n=21	III ФК n=26	IV ФК n=9
Gal-3, нг/мл	6,35 [2,3; 13]	10 [5; 16] $p_1=0,001$ $p_5=0,731$ $p_6=0,315$	13 [7; 23] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_5=0,226$ $p_6=0,365$	27 [10; 34] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_5=0,813$ $p_6=0,522$	33 [16; 37] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4<0,001$ $p_5<0,001$ $p_6=0,024$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с I ФК; p_3 – с группой пациентов с II ФК; p_4 – с группой пациентов с III ФК; p_5 – с группой пациентов с СНсФВ; p_6 – с группой пациентов с СНнФВ.

Таким образом, обращает на себя внимание, что группы пациентов с СНсФВ и СНнФВ I ст. и IА ст. по уровню Gal-3 были сопоставимы. В группе пациентов с IIБ+III ст. уровень Gal-3, напротив, был выше у пациентов с СНсФВ. Возможно, это обусловлено тем, что ремоделирование миокарда в данной группе в большей степени ассоциировано с процессами фиброза и гиперпродукции интерстициального коллагена, что требует дальнейшего изучения. В группе пациентов с СНпФВ уровень Gal-3 был сопоставим с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ соответствующих стадий.

Кроме того, в группе пациентов с СНсФВ наблюдалось увеличение уровня Gal-3 в группах пациентов с более тяжелым ФК ХСН, что, по нашему мнению, является отражением утяжеления СНсФВ по мере прогрессирования миокардиофиброза.

У пациентов с СНнФВ данная тенденция прослеживалась с I по III ФК. То есть, прогрессирование СНнФВ с I по III ФК также ассоциировано с нарастанием миокардиофиброза. Увеличение тяжести СНнФВ с ФК III до ФК IV не ассоциировано с процессами миокардиофиброза, а вызвано комплексом иных факторов, что также требует дальнейшего изучения.

В группе пациентов с СНпФВ у пациентов I, II, III уровень Gal-3 был сопоставим с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ в соответствующих подгруппах. Однако у пациентов IV ФК в группе пациентов с СНпФВ уровень Gal-3 был статистически значимо ниже, чем у пациентов с ФК IV СНсФВ, но статистически значимо выше, чем у пациентов с ФК IV СНнФВ, занимая промежуточное по уровню положение.

Уровень MMP-1 у пациентов с СНсФВ и СНнФВ был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля (табл. 51).

Таблица 51 – Уровень маркеров баланса коллагена у пациентов с ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса

Показатель/Группа	Контроль n=60	СНсФВ n=148	СНнФВ n=132
MMP-1, нг/мл	3,1 [2,15; 4,1]	5,4 [3,4; 8,6] $p_1 < 0,001$	10 [5,7; 22,2] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
TIMP-1, нг/мл	175 [155; 192]	243 [167; 349] $p_1 < 0,001$	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] $p_1 < 0,001$	13,4 [4,6; 35,9] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
CITP, нг/мл	0,28 [0,154; 0,688]	0,741 [0,403; 1,238] $p_1 < 0,001$	1,623 [0,732; 2,284] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
PICP, нг/мл	31,2 [22,4; 83]	122 [59; 470] $p_1 < 0,001$	117,5 [38; 149] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,051$
PICP/CITP	111,7 [49,7; 130,5]	164,7 [55,1; 309,4] $p_1 = 0,001$	76,8 [58,0; 94,8] $p_1 = 0,001$ $p_2 < 0,001$

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

В группе пациентов с СНнФВ уровень MMP-1 был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе пациентов с СНсФВ. То есть, у пациентов с ХСН наблюдалось значимое усиление процессов деградации интерстициального коллагена, на что указывало увеличение уровня MMP-1 по сравнению с контролем. Однако выраженность данных процессов в группе пациентов с СНнФВ была большей по сравнению с группой пациентов с СНсФВ.

Уровень TIMP-1 у пациентов с СНсФВ и СНнФВ был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля. В группе пациентов с СНнФВ уровень TIMP-1 был статистически значимо ниже ($p = 0,027$), чем в группе пациентов с СНсФВ. При этом, известно, что уменьшение антагонистического воздействия тканевых ингибиторов на матриксные протеиназы приводит к смещению баланса синтез/распад коллагеновых волокон в сторону коллагенообразования. Увеличение уровня TIMP-1 у пациентов с ХСН указывает на увеличение синтеза коллагеновых волокон при данной патологии. Причем, при СНсФВ выраженность процессов фиброза была большей, чем при СНнФВ.

Уровень TGF-beta1 у пациентов с СНсФВ и СНнФВ был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля. В группе пациентов с СНнФВ уровень TGF-beta1 был статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в группе пациентов с СНсФВ. Последние годы TGF-beta1 рассматривается как основной профибротический цитокин, повышение уровня которого ассоциировано с процессами фиброза в стенках сердца и сосудов. Также представляет интерес и активно изучается иммуно-воспалительная патогенетическая концепция ХСН, а также связь процессов воспаления и фиброза с формой и степенью тяжести ХСН. То есть, если рассматривать TGF-beta1 в качестве универсального маркера иммунного воспаления и миокардиофиброза, то можно отметить статистически значимое увеличение уровня данного цитокина при ХСН по сравнению с контролем, что согласуется с описанной выше патогенетической концепцией ХСН. Причем, выраженность данных процессов в группе пациентов с СНсФВ была статистически значимо выше.

Уровень СІТР у пациентов с СНсФВ и СНнФВ был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля. В группе пациентов с СНнФВ уровень СІТР был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе пациентов с СНсФВ. Как известно, СІТР является одним из маркеров деградации коллагена I. По результатам исследования было выявлено усиление процессов деградации коллагена I типа, характерное для ХСН; процессы деградации в d большей степени были выражены у пациентов с СНнФВ.

Уровень РІСР у пациентов с СНсФВ и СНнФВ был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля. В группе пациентов с СНнФВ уровень РІСР был сопоставим ($p = 0,051$) с группой пациентов с СНсФВ. Уровень С-концевого пропептида проколлагена I типа (РІСР) отражает продукцию интерстициального коллагена I типа и считается маркером фиброзных процессов, в том числе в миокарде. Таким образом, по результатам анализа уровня РІСР было выявлено статистически значимое увеличение уровня РІСР у пациентов с ХСН по сравнению с контролем, что отражает патогенетическое значение процессов миокардиофиброза при данной патологии.

Для большей объективизации баланса синтез/распад коллагена I типа было изучено соотношение РІСР/СІТР. Причем, увеличение данного соотношения свидетельствует об усилении коллагенообразования, а уменьшение, напротив, – об интенсификации процессов деградации коллагена I типа. Значение соотношения РІСР/СІТР в группе пациентов с СНсФВ было статистически значимо выше ($p = 0,001$), чем в группе контроля. В группе пациентов с СНнФВ значение отношения РІСР/СІТР было статистически значимо ниже как по сравнению с контролем ($p = 0,001$) так и по сравнению с группой пациентов с СНсФВ ($p < 0,001$). То есть, в обеих исследуемых группах пациентов с ХСН наблюдался дисбаланс обмена коллагена I типа. Причем, у пациентов с СНсФВ наблюдался статистически значимый сдвиг в сторону избыточного коллагенообразования I типа, у пациентов с СНнФВ, напротив, в сторону избыточной деградации коллагена I типа.

У пациентов с СНпФВ наблюдалось усиление как процессов образования, так и деградации интерстициального коллагена (табл. 52).

Таблица 52 – Уровень маркеров баланса коллагена у пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса

Показатель/Группа	Контроль n=60	СНпФВ n=65	Уровень статистической значимости различий с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ
ММР-1, нг/мл	3,1 [2,15; 4,1]	8,1 [4,4; 17,1] $p_1 < 0,001$	$p_2 = 0,002$ $p_3 < 0,001$
ТИМР-1, нг/мл	175 [155; 192]	225 [159; 311] $p_1 = 0,013$	$p_2 = 0,051$ $p_3 = 0,017$
TGF-beta1, нг/мл	5,35 [3,5; 8,5]	18,1 [7,2; 45,2] $p_1 < 0,001$	$p_2 = 0,043$ $p_3 < 0,001$
СИТР, нг/мл	0,28 [0,154; 0,688]	1,123 [0,484; 1,838] $p_1 < 0,001$	$p_2 = 0,021$ $p_3 < 0,001$
РІСР, нг/мл	31,2 [22,4; 83]	111,2 [49,1; 134,8] $p_1 < 0,001$	$p_2 = 0,132$ $p_3 = 0,215$
РІСР/СИТР	111,7 [49,7; 130,5]	99,5 [60,3; 281,1] $p_1 = 0,001$	$p_2 = 0,032$ $p_3 = 0,046$

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

При этом, уровни маркеров баланса коллагена в группе пациентов с СНпФВ были сопоставимы с группой пациентов с СНсФВ (ТИМР-1 $p=0,051$; РІСР $p=0,132$) или были статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с СНсФВ (TGF-beta1 $p=0,043$), но статистически значимо выше, чем в группе пациентов с СНнФВ (ТИМР-1 $p=0,017$; TGF-beta1 $p<0,001$), или сопоставимы с группой пациентов с СНнФВ (РІСР $p=0,215$). Уровни маркеров деградации интерстициального коллагена в группе пациентов с СНпФВ были статистически значимо выше, чем в группе пациентов с СНсФВ (ММР-1 $p=0,002$; СИТР $p=0,021$), но статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с СНнФВ (ММР-1 $p<0,001$; СИТР $p<0,001$).

Значение соотношения PICP/CITP в группе пациентов с СНпФВ также было статистически значимо меньше, чем в группе пациентов с СНсФВ ($p=0,032$), но статистически значимо больше, чем при СНнФВ ($p=0,046$).

Таким образом, проанализировав уровень маркеров баланса коллагена у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка, можно сделать вывод о патогенетической роли дисбаланса обмена коллагена при разных формах ХСН. При этом, пациенты с ХСН с разной фракцией выброса имели разнонаправленные сдвиги в коллагеновом обмене.

Так, у пациентов с СНсФВ четко прослеживалось усиление процессов фиброза и образования коллагена I типа, о чем свидетельствовало увеличение уровня TIMP-1, уровня TGF-beta1, увеличение соотношения PICP/CITP (как по сравнению с контролем, так и по сравнению с группой пациентов с СНнФВ) и увеличение уровня PICP по сравнению с контролем. Также у пациентов с СНсФВ наблюдалось одновременное увеличение деструкции компонентов внеклеточного матрикса, на что указывало увеличение уровня MMP-1 и уровня CITP по сравнению с контролем.

У пациентов с СНнФВ превалировало усиление процессов деградации интерстициального коллагена. На этот факт указывало увеличение уровня MMP-1, увеличение уровня CITP и уменьшение соотношения PICP/CITP как по сравнению с контролем, так и по сравнению с группой пациентов с СНсФВ.

У пациентов с СНпФВ наблюдалось как усиление фиброобразования, так и усиление процессов деградации интерстициального коллагена. То есть, пациенты с СНпФВ занимали промежуточное положение.

При проведении корреляционного анализа у пациентов с СНнФВ были выявлены взаимосвязи между уровнем маркеров деградации интерстициального коллагена и ФК ХСН (с MMP-1 $r=0,71$ $p<0,001$; с CITP $r=0,67$ $p<0,001$), количеством баллов по ШОКС (с MMP-1 $r=0,65$ $p<0,001$; с CITP $r=0,61$ $p<0,001$), отражающие ассоциацию процессов разрушения экстрацеллюлярного матрикса и выраженности симптомов СНнФВ. По-видимому, это вызвано структурно-функциональными изменениями в миокарде, связанными с разрушением внекле-

точного коллагенового матрикса, что подтверждалось выявленными корреляциями между уровнем MMP-1 и C1TR с некоторыми показателями миокардиального ремоделирования по ЭХОКС: с ФВ ЛЖ – $r=0,72$ $p<0,001$; $r=0,69$ $p<0,001$ соответственно и с КДР ЛЖ – $r=0,68$ $p<0,001$; $r=0,57$ $p<0,001$ соответственно).

В то же время интересным представляется одновременное усиление процессов коллагенообразования и фиброобразования, что отражало увеличение уровня TIMP-1, C1TR у пациентов с СНнФВ по сравнению с контролем. Однако интенсивность процессов коллагенообразования у пациентов с СНнФВ была статистически значимо меньшей, чем у пациентов с СНсФВ. По всей видимости, такая гиперпродукция компонентов экстрацеллюлярного матрикса у пациентов с СНнФВ несет органосохраняющую и в некоторой степени компенсаторную функцию, ограничивая процессы дилатации сердечных камер за счет усиления жесткости стенок. Данное предположение подтверждалось выявленными в группе пациентов с СНнФВ взаимосвязями между КДР и TIMP-1 ($r=-0,52$; $p=0,001$), КДО и C1TR ($r=-0,49$; $p=0,011$).

Представляет интерес увеличение уровня TGF-beta1, выраженное в группе пациентов не только с СНсФВ, но и с СНнФВ. По нашему мнению, это обусловлено двойной функцией данного цитокина (профибротической и иммунновоспалительной) и ассоциацией данных процессов при СНнФВ.

У пациентов с СНсФВ, напротив, именно избыточная жесткость и ригидность миокарда является ключевым моментом ремоделирования миокарда, появления клинических симптомов и прогрессирования ХСН. В данной группе пациентов статистически значимые взаимосвязи с выраженностью симптомов ХСН (ФК ХСН, баллы по ШОКС) имели именно маркеры коллагенообразования (TIMP-1 $r=0,64$ $p<0,001$ и соотношение PICP/C1TR $r=0,69$ $p<0,001$).

В то же время при СНсФВ одновременно с избыточным коллагенообразованием и фиброобразованием происходит активация процессов распада интерстициального коллагена, выраженная в меньшей степени, чем при СНнФВ. Возможно данная активация является компенсаторным механизмом, сдерживающим избыточный коллагеногенез.

Анализ изучаемых маркеров баланса коллагена у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ левого желудочка в зависимости от стадии заболевания и ФК ХСН показал, что уровень MMP-1 у пациентов с I, IIА и IIБ+III ст. был статистически значимо выше ($p<0,001$), чем в группе контроля (табл. 53).

Таблица 53 – Уровень маркеров баланса коллагена у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса в зависимости от стадии

Показатель/Группа	Контроль n=60	I ст. n=78	IIА ст. n=44	IIБ+III ст. n=26
MMP-1, нг/мл	3,1 [2,15; 4,1]	5,2 [3,1; 6,3] $p_1<0,001$	8,3 [4,3; 9,6] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	4,5 [1,5; 7,1] $p_1<0,001$ $p_2=0,061$ $p_3<0,001$
TIMP-1, нг/мл	175 [155; 192]	201 [164; 226] $p_1<0,001$	306 [202; 353] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	412 [210; 484] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
TGF-beta1, нг/мл	5,35 [3,5; 8,5]	10,2 [8,1; 20,5] $p_1<0,001$	22,4 [9,6; 34,1] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	36,15 [19,2; 51,2] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
CITP, нг/мл	0,28 [0,154; 0,688]	0,558 [0,388; 0,924] $p_1=0,021$	0,869 [0,489; 1,240] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	0,728 [0,421; 1,088] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,421$
PICP, нг/мл	31,2 [22,4; 83]	71,9 [58,6; 248,5] $p_1<0,001$	126,2 [81,4; 391] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	185,8 [176,2; 470] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
PICP/CITP	111,7 [49,7; 130,5]	128,9 [53,5; 269,4] $p_1<0,001$	145,2 [74,8; 316,1] $p_1<0,001$ $p_2=0,025$	255,2 [82,3; 316] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с I ст.; p_3 – с группой пациентов с IIА ст.

В группе пациентов с IIА ст. уровень MMP-1 был статистически значимо выше ($p<0,001$) по сравнению с группой пациентов с I ст. Уровень MMP-1 в груп-

пе пациентов с ПБ+III ст. был статистически незначимо ниже ($p=0,061$) по сравнению с группой пациентов с I ст. и статистически значимо ниже ($p<0,001$) по сравнению с группой пациентов с IIА ст. То есть, у пациентов с СНсФВ наблюдается активизация процессов деградации экстрацеллюлярного матрикса в группах пациентов с I и IIА ст., на что указывает увеличение уровня MMP-1, а у пациентов с ПБ+III ст. процессы деградации интерстициального коллагена становятся менее интенсивными, что выражается в более низком уровне MMP-1 по сравнению с группой пациентов с СНсФВ IIА ст.

Уровень TIMP-1 у пациентов с I, IIА и ПБ+III ст. был статистически значимо выше ($p<0,001$) по сравнению с группой контроля. При этом, у пациентов с IIА ст. уровень TIMP-1 был статистически значимо выше ($p<0,001$), чем у пациентов с I ст., а в группе пациентов с ПБ+III ст. значение уровня TIMP-1 было статистически значимо выше ($p<0,001$) по сравнению с группой пациентов с I и IIА ст. Данное увеличение уровня TIMP-1 отражало патогенетическую роль процессов фиброобразования в прогрессировании СНсФВ у пациентов с более тяжелой стадией ХСН.

Уровень TGF-beta1 у пациентов с I, IIА и ПБ+III ст. был статистически значимо выше ($p<0,001$) по сравнению с группой контроля. В группе пациентов с IIА ст. уровень TGF-beta1 был статистически значимо выше ($p<0,001$), чем у пациентов с I ст., а в группе пациентов с ПБ+III ст. значение уровня TGF-beta1 было статистически значимо выше ($p<0,001$) по сравнению с группой пациентов с I и IIА ст. Увеличение уровня TGF-beta1 в группах пациентов с более тяжелой стадией СНсФВ указывает не только на роль процессов фиброза в прогрессировании СНсФВ, но и подкрепляет иммуно-воспалительную теорию прогрессирования ХСН, в том числе у пациентов с сохранной систолической функцией левого желудочка.

Уровень СІТР у пациентов с I, IIА и ПБ+III ст. был статистически значимо выше ($p<0,001$) по сравнению с группой контроля. В группе пациентов с IIА ст. уровень СІТР был статистически значимо выше ($p<0,001$), чем у пациентов с I ст. При этом, у пациентов со ПБ+III ст. значение уровня СІТР было статистически

значимо выше ($p < 0,001$) по сравнению с пациентами с I ст. и статистически незначимо ниже ($p < 0,421$) по сравнению с пациентами с IIА ст. По-видимому, при СНсФВ процессы деградации интерстициального коллагена I типа выполняют компенсаторную функцию, направленную на сдерживание миокардиофиброза. Это представляется необходимым, поскольку процессы образования интерстициального коллагена I типа по результатам анализа прогрессивно интенсифицируются у пациентов с более тяжелой стадией СНсФВ. Так, уровень P1CP у пациентов с I, IIА и IIБ+III ст. был статистически значимо выше ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля. В группе пациентов с IIА ст. уровень P1CP был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с I ст., а в группе пациентов с IIБ+III ст. значение уровня P1CP было статистически значимо выше ($p < 0,001$) по сравнению с группой пациентов с I и IIА ст.

На ассоциацию процессов миокардиофиброза и тяжести СНсФВ указывает также нарастание соотношения P1CP/C1TP в группах пациентов с более тяжелой стадией СНсФВ. Так, значение соотношения P1CP/C1TP у пациентов с I, IIА и IIБ+III ст. было статистически значимо выше ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля. В группе пациентов с ХСН IIА ст. значение соотношения P1CP/C1TP было статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с I ст., а в группе пациентов с IIБ+III ст. значение соотношения P1CP/C1TP было статистически значимо выше ($p < 0,001$) по сравнению с группой пациентов с I и IIА ст.

У пациентов с СНсФВ I, II, III и IV ФК уровень маркеров продукции интерстициального коллагена (TIMP-1, TGF-beta1, P1CP и соотношения P1CP/C1TP) был статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$) (табл. 54).

В группе пациентов с II ФК уровень маркеров продукции интерстициального коллагена был статистически значимо выше, чем у пациентов с I ФК, в группе пациентов с III ФК статистически значимо выше, чем у пациентов с I и II ФК, и в группе пациентов с IV ФК статистически значимо выше, чем у пациентов с I, II и III ФК.

Таблица 54 – Уровень маркеров баланса коллагена у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса в зависимости от функционального класса

Показатель/Группа	Контроль n=60	I ФК n=25	II ФК n=53	III ФК n=58	IV ФК n=12
ММР-1, нг/мл	3,1 [2,15; 4,1]	4,4 [3,1; 5,9] $p_1=0,041$	5,7 [3,1; 6,3] $p_1<0,001$ $p_2=0,035$	8,3 [4,3; 9,6] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,024$	4,5 [1,5; 7,1] $p_1<0,001$ $p_2=0,718$ $p_3=0,341$ $p_4=0,011$
TIMP-1, нг/мл	175 [155; 192]	194 [164; 211] $p_1=0,031$	208 [181; 226] $p_1<0,001$ $p_2=0,045$	365 [202; 401] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$	398 [283; 484] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4<0,001$
TGF-beta1, нг/мл	5,35 [3,5; 8,5]	7,8 [3,9; 14,2] $p_1<0,001$	13,2 [8,9; 20,5] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	29,4 [8,6; 44,2] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$	42,15 [26,3; 51,2] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4<0,001$
CITP, нг/мл	0,28 [0,154; 0,688]	0,451 [0,388; 0,624] $p_1=0,041$	0,579 [0,412; 0,924] $p_1=0,019$ $p_1=0,031$	0,887 [0,489; 1,118] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$	0,703 [0,421; 0,988] $p_1=0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4=0,021$
PICP, нг/мл	31,2 [22,4; 83]	64 [58,6; 129] $p_1=0,011$	101 [79,4; 248] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	169 [81; 418] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$	218 [182; 470] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4<0,001$
PICP/CITP	111,7 [49,7; 130,5]	141,9 [63,5; 212,1] $p_1<0,001$	174 [98,5; 269,4] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	190,5 [74,8; 383,5] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,045$	310 [114,1; 470,3] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4<0,001$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с I ФК; p_3 – с группой пациентов с II ФК; p_4 – с группой пациентов с III ФК.

В то же время уровень маркеров деградации интерстициального коллагена (ММР-1, CITP) у пациентов с I, II, III и IV ФК был статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p<0,001$). В группе пациентов с II ФК уровень CITP был

статистически значимо выше ($p=0,031$), чем у пациентов с I ФК, в группе пациентов с III ФК статистически значимо выше ($p<0,001$), чем у пациентов с I и II ФК, и в группе пациентов с IV ФК статистически значимо выше, чем у пациентов с I, II ($p<0,001$) и III ($p=0,021$) ФК. Уровень ММР-1 у пациентов с II ФК был статистически значимо выше ($p=0,035$), чем у пациентов с I ФК, в группе пациентов с III ФК статистически значимо выше, чем у пациентов с I и II ФК ($p<0,001$, $p=0,024$ соответственно). В группе пациентов с IV ФК уровень ММР-1 был сопоставим с показателями пациентов с I и II ФК ($p<0,718$, $p=0,341$ соответственно), но был статистически значимо ниже, чем у пациентов с III ФК ($p=0,011$).

Таким образом, при СНсФВ в группах пациентов с I, II, III и IV ФК было выявлено увеличение уровня изучаемых маркеров продукции интерстициального коллагена, при этом несколько усиливались и процессы деградации интерстициального коллагена, на что указывало увеличение уровня ММР-1 и СІТР при СНсФВ в группах пациентов с I, II, III и IV ФК по сравнению с контролем. По-видимому, данный механизм имеет некое компенсаторное значение, направленное на сдерживание миокардиофиброза. Так, мы наблюдали прогрессивную активизацию данного механизма в группах пациентов с I и II ст. и у пациентов с I, II, III ФК, а также тенденцию к уменьшению органопротективного влияния данного механизма в группах пациентов с IIБ+III ст. и у пациентов с IV ФК.

Уровень ММР-1 у пациентов с СНнФВ I ст. был статистически значимо выше ($p<0,001$), чем в группе контроля, а также статистически значимо выше по сравнению группой пациентов с СНсФВ I ст. ($p<0,001$) (табл. 55).

В группе пациентов с СНнФВ II ст. уровень ММР-1 был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля и группой пациентов с СНнФВ I ст. ($p<0,001$, $p<0,001$ соответственно), а также статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с СНсФВ II ст. ($p<0,001$). В группе пациентов с СНнФВ IIБ+III ст. уровень ММР-1 был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля, группой пациентов с СНнФВ I ст. и группой пациентов с

СНнФВ ПА ст. ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ соответственно), а также статистически значимо выше по сравнению группой пациентов с СНсФВ ПБ+III ст. ($p<0,001$).

Таблица 55 – Уровень маркеров баланса коллагена у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса в зависимости от стадии

Показатель/Группа	Контроль n=60	I ст. n=78	ПА ст. n=44	ПБ+III ст. n=26
ММР-1, нг/мл	3,1 [2,15; 4,1]	7,1 [4,3; 9,8] $p_1<0,001$ $p_4<0,001$	10,1 [6,7; 11,4] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_4<0,001$	16,7 [9,1; 24,5] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4<0,001$
ТИМР-1, нг/мл	175 [155; 192]	192 [168; 224] $p_1=0,035$ $p_4=0,081$	248 [189; 285] $p_1<0,001$ $p_2=0,021$ $p_4<0,001$	207 [172; 229] $p_1=0,031$ $p_2=0,071$ $p_3=0,024$ $p_4<0,001$
TGF-beta1, нг/мл	5,35 [3,5; 8,5]	9,8 [7,6; 15,2] $p_1<0,001$ $p_4=0,625$	14,1 [11,5; 28,3] $p_1<0,001$ $p_2=0,002$ $p_4=0,225$	25,5 [13,7; 29,3] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,059$ $p_4<0,001$
СИТР, нг/мл	0,28 [0,154; 0,688]	0,949 [0,711; 1,203] $p_1<0,001$ $p_4<0,001$	1,633 [1,031; 1,802] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_4<0,001$	1,97 [1,112; 2,293] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4<0,001$
РІСР, нг/мл	31,2 [22,4; 83]	68 [38; 106] $p_1<0,001$ $p_4=0,212$	85 [52; 121] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_4<0,001$	101 [54; 149] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,651$ $p_4<0,001$
РІСР/СИТР	111,7 [49,7; 130,5]	71,7 [31,5; 98,3] $p_1<0,001$ $p_4<0,001$	52,5 [50,4; 91,1] $p_1<0,001$ $p_2=0,011$ $p_4<0,001$	51,3 [49,1; 74] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,125$ $p_4<0,001$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с I ст.; p_3 – с группой пациентов с ПА ст.; p_4 – с группой пациентов с СНсФВ.

То есть, в группе пациентов с СНнФВ наблюдалось увеличение уровня MMP-1 с группами пациентов с более тяжелой стадией ХСН, что указывает на ассоциацию выраженности клинических симптомов кардиальной декомпенсации и усиления деградации экстрацеллюлярного матрикса.

Уровень TIMP-1 у пациентов с СНснФВ I ст. был статистически значимо выше ($p=0,035$), чем в группе контроля и статистически незначимо ниже, чем в группе пациентов с СНсФВ I ст. ($p<0,081$). В группе пациентов с СНнФВ IIА ст. уровень TIMP-1 был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля и группой пациентов с СНнФВ I ст. ($p<0,001$, $p=0,021$ соответственно), но статистически незначимо ниже по сравнению с группой пациентов с СНсФВ IIА ст. ($p<0,001$). В группе пациентов с СНнФВ IIБ+III ст. уровень TIMP-1 был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля и статистически незначимо выше по сравнению с группой пациентов с СНнФВ I ст. ($p=0,031$, $p=0,071$ соответственно), а также статистически значимо ниже по сравнению с группой пациентов с СНнФВ IIА ст. и СНсФВ IIБ+III ст. ($p=0,024$, $p<0,001$ соответственно). То есть, при СНнФВ наблюдалось увеличение уровня TIMP-1 по сравнению с контролем, выраженное, однако, в меньшей степени, чем в соответствующих группах пациентов с СНсФВ, указывающее на усиление процессов коллагенообразования. Причем данное усиление наблюдалось в группах пациентов с I и IIА ст., а у пациентов с IIБ+III ст. процессы коллагенообразования были менее интенсивны. Данное увеличение TIMP-1 свидетельствует о том, что интенсификация процессов деградации интерстициального коллагена сопровождается при СНнФВ усилением процессов фиброзирования миокарда, что может иметь компенсаторное значение для сдерживания бесконтрольного реструктурирования миокарда. Однако при СНнФВ IIБ+III ст. происходит истощение данного компенсаторного механизма, приводящее к преобладанию распада интерстициального коллагена над процессами коллагеногенеза.

На некоторое усиление процессов миокардиофиброза и иммунного воспаления при СНнФВ указывает увеличение уровня профибротического цитокина TGF-beta1. Так, уровень TGF-beta1 у пациентов с СНнФВ I ст. был статистически

значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля и статистически незначимо ниже ($p = 0,625$) относительно группы пациентов с СНсФВ I ст. В группе пациентов с СНнФВ IIА ст. уровень TGF-beta1 был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля и группой пациентов с СНнФВ I ст. ($p < 0,001$, $p = 0,002$ соответственно), но статистически незначимо ниже ($p = 0,225$) по сравнению с группой пациентов с СНсФВ IIА ст. В группе пациентов с СНнФВ IIБ+III ст. уровень TGF-beta1 был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля, группой пациентов с СНнФВ I ст. ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно), статистически незначимо ниже по сравнению с группой СНнФВ IIА ст. и статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с СНсФВ IIБ+III ст. ($p < 0,001$).

Уровень СІТР у пациентов с СНнФВ I ст. был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля, а также статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с СНсФВ I ст. ($p < 0,001$). В группе пациентов с СНнФВ IIА ст. уровень СІТР был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля и группой пациентов с СНнФВ I ст. ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно), а также статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с СНсФВ IIА ст. ($p < 0,001$). В группе пациентов с СНнФВ IIБ+III ст. уровень СІТР был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля, группой пациентов с СНнФВ I и IIА ст. ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно), а также статистически значимо выше по сравнению группой пациентов с СНсФВ IIБ+III ст. ($p < 0,001$). То есть, у пациентов с СНнФВ увеличение уровня СІТР наблюдалось по мере утяжеления стадии, а также по сравнению с пациентами с СНсФВ соответствующих стадий.

При этом, на фоне усиления распада коллагена I типа усиливается также его образование, о чем свидетельствует увеличение уровня PІСР. Так, уровень PІСР у пациентов с СНнФВ I ст. был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля, но сопоставим с группой пациентов с СНсФВ I ст. ($p = 0,212$). В группе пациентов с СНнФВ IIА ст. уровень PІСР был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля, с группой пациентов с СНнФВ I ст. ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно), но статистически значимо ниже по сравнению с группой

пациентов с СНсФВ IIА ст. ($p < 0,001$). В группе пациентов с СНнФВ IIБ+III ст. уровень P1СР был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля, группой пациентов с СНнФВ I ст. ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно), сопоставим с группой пациентов с СНнФВ IIА ст. ($p = 0,651$), но статистически значимо ниже по сравнению группой пациентов с СНсФВ IIБ+III ст. ($p < 0,001$).

Расчетный индекс фиброзирования (значение соотношения P1СР/С1ТР) у пациентов СНнФВ I ст. был статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в группе контроля, а также статистически значимо ниже по сравнению группой пациентов с СНсФВ I ст. ($p < 0,001$). В группе пациентов с СНнФВ IIА ст. значение соотношения P1СР/С1ТР было статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля и группой пациентов с СНнФВ I ст. ($p < 0,001$, $p = 0,011$ соответственно), а также статистически значимо ниже по сравнению с группой пациентов с СНсФВ IIА ст. ($p < 0,001$). В группе пациентов с СНнФВ IIБ+III ст. значение соотношения P1СР/С1ТР было статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля, группой пациентов с СНнФВ I ст., сопоставимо с группой пациентов с СНнФВ IIА ст. ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,125$ соответственно), а также статистически значимо ниже по сравнению группой пациентов с СНсФВ IIБ+III ст. ($p < 0,001$). То есть, при СНнФВ у пациентов с более тяжелой стадией ХСН не наблюдалось значимого усиления миокардиофиброза, а напротив, было выявлено усиление процессов дегградации интерстициального внеклеточного матрикса.

У пациентов с СНнФВ I, II, III и IV ФК уровень маркеров продукции интерстициального коллагена (TIMP-1, TGF-beta1, P1СР и соотношения P1СР/С1ТР) был статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$) (табл. 56).

В группе пациентов с СНнФВ I ФК уровень маркеров продукции интерстициального коллагена был статистически незначимо ниже, чем у пациентов СНсФВ I ФК ($p = 0,051$, $p = 0,582$, $p = 0,054$ для TIMP-1, TGF-beta1, P1СР соответственно). Уровень TGF-beta1 и P1СР у пациентов СНнФВ II ФК был статистически значимо выше, чем у пациентов с СНнФВ I ФК ($p = 0,004$, $p = 0,041$ соответственно), и статистически значимо меньше, чем у пациентов СНсФВ II ФК ($p = 0,045$, $p = 0,033$ соответственно).

Таблица 56 – Уровень маркеров баланса коллагена у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса в зависимости от функционального класса

Показатель/Группа	Контроль n=60	I ФК n=25	II ФК n=53	III ФК n=58	IV ФК n=12
ММР-1, нг/мл	3,1 [2,15; 4,1]	6,2 [4,3; 8,1] $p_1 < 0,001$ $p_5 < 0,001$	8,4 [6,5; 9,8] $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$ $p_5 < 0,001$	13,1 [6,7; 19,2] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_5 < 0,001$	19,1 [12,2; 24,5] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$ $p_5 < 0,001$
ТИМР-1, нг/мл	175 [155; 192]	186 [168; 203] $p_1 = 0,046$ $p_5 = 0,051$	198 [183; 224] $p_1 = 0,014$ $p_2 = 0,721$ $p_5 < 0,001$	257 [189; 285] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_5 < 0,001$	196 [172; 217] $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,044$ $p_3 = 0,614$ $p_4 < 0,001$ $p_5 < 0,001$
TGF-beta1, нг/мл	5,35 [3,5; 8,5]	8,9 [7,6; 13,2] $p_1 < 0,001$ $p_5 = 0,582$	12,3 [7,9; 15,2] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,004$ $p_5 = 0,045$	20,2 [11,5; 29,3] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_5 = 0,025$	19,3 [15,2; 25,3] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 = 0,541$ $p_5 < 0,001$
СИТР, нг/мл	0,28 [0,154; 0,688]	0,814 [0,708; 0,928] $p_1 = 0,041$ $p_5 = 0,001$	1,023 [0,815; 1,203] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_5 < 0,001$	1,725 [1,031; 2,013] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_5 < 0,001$	2,005 [1,622; 2,293] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$ $p_5 < 0,001$
РІСР, нг/мл	31,2 [22,4; 83]	61 [38; 97] $p_1 < 0,001$ $p_5 = 0,054$	81 [65; 116] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,041$ $p_5 = 0,033$	108 [52; 149] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_5 = 0,013$	92 [54; 121] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,031$ $p_4 = 0,151$ $p_5 < 0,001$
РІСР/СИТР	111,7 [49,7; 130,5]	74,6 [76,2; 116] $p_1 = 0,034$ $p_5 < 0,001$	79,2 [78,3; 98,3] $p_1 = 0,011$ $p_2 = 0,611$ $p_5 < 0,001$	62,8 [50,4; 91,1] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_4 = 0,011$ $p_5 < 0,001$	45,8 [43,1; 71] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$ $p_5 < 0,001$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с I ФК; p_3 – с группой пациентов с II ФК; p_4 – с группой пациентов с III ФК; p_5 – с группой пациентов с СНсФВ.

У пациентов СНнФВ III ФК уровень TGF-beta1 и PICP был статистически значимо выше, чем у пациентов с СНнФВ I и II ФК ($p < 0,001$), и статистически значимо меньше, чем у пациентов СНсФВ III ФК ($p = 0,025$, $p = 0,013$ соответственно). В группе пациентов СНнФВ IV ФК уровень TGF-beta1 и PICP был статистически значимо выше, чем у пациентов СНнФВ I и II ФК, статистически незначимо ниже, чем у пациентов СНнФВ III ФК ($p = 0,541$, $p = 0,151$ соответственно), а также статистически значимо ниже, чем у пациентов СНсФВ III ФК ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно). Уровень TIMP-1 у пациентов СНнФВ II ФК был статистически незначимо выше, чем у пациентов с СНнФВ I ФК ($p = 0,721$), и статистически значимо меньше, чем у пациентов СНсФВ II ФК ($p < 0,001$). У пациентов СНнФВ III ФК уровень TIMP-1 был статистически значимо выше, чем у пациентов с СНнФВ I и II ФК ($p < 0,001$) и статистически значимо меньше, чем у пациентов СНсФВ III ФК ($p < 0,001$). В группе пациентов СНнФВ IV ФК уровень TIMP-1 был статистически значимо выше ($p = 0,044$), чем у пациентов СНнФВ I ФК, статистически незначимо ниже, чем у пациентов СНнФВ II ФК ($p = 0,614$), статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем у пациентов СНнФВ III ФК, а также статистически значимо ниже, чем у пациентов СНсФВ III ФК ($p < 0,001$).

Значение соотношения PICP/CITP у пациентов СНнФВ II ФК было статистически незначимо выше, чем у пациентов с СНнФВ I ФК ($p = 0,611$), и статистически значимо меньше, чем у пациентов СНсФВ II ФК ($p < 0,001$). У пациентов СНнФВ III ФК значение соотношения PICP/CITP было статистически значимо выше, чем у пациентов с СНнФВ I и II ФК ($p < 0,001$, $p = 0,011$), и статистически значимо меньше, чем у пациентов СНсФВ III ФК ($p < 0,001$). В группе пациентов СНнФВ IV ФК значение соотношения PICP/CITP было статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов СНнФВ I, II и III ФК, а также статистически значимо ниже, чем у пациентов СНсФВ III ФК ($p < 0,001$).

Уровень маркеров деградации интерстициального коллагена (MMP-1, CITP) у пациентов с СНнФВ I, II, III и IV ФК был статистически значимо выше, чем в группе контроля. В группе пациентов с СНнФВ II ФК уровень маркеров деграда-

ции интерстициального коллагена был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с СНнФВ I ФК и СНсФВ II ФК. У пациентов с СНнФВ III ФК уровень маркеров деградации интерстициального коллагена был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с СНнФВ I и II ФК и СНсФВ III ФК, а в группе пациентов с СНнФВ IV ФК статистически значимо выше, чем у пациентов с СНнФВ I, II и III ФК, а также статистически значимо выше, чем у пациентов с СНсФВ IV ФК.

Таким образом, при СНнФВ была выявлена ассоциация процессов деградации интерстициального коллагена и клинических симптомов сердечной недостаточности, на что указывало увеличение уровня ММР-1, уровня СІТР и уменьшение соотношения РІСР/СІТР в группах пациентов с более тяжелой стадией заболевания и увеличением функционального класса у пациентов с СНнФВ. При этом, также было выявлено усиление процессов фиброзирования миокарда, на что указывало увеличение уровня TIMP-1, TGF-beta1, РІСР и у пациентов с I и IIА стадией заболевания, и у пациентов I, II и III ФК по сравнению с группой контроля. По нашему мнению, данный механизм имеет компенсаторное значение, направленное на сдерживание процессов распада экстрацеллюлярного матрикса.

У пациентов с СНпФВ I, IIА и IIБ+III ст. уровень маркеров деградации интерстициального коллагена (ММР-1, СІТР) был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля (табл. 57).

В группе пациентов с IIА ст. уровень ММР-1, СІТР был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с СНпФВ I ст., а в группе пациентов с СНпФВ IIБ+III ст. статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с I и IIА ст. Также уровень данных маркеров в группе пациентов с СНпФВ I, IIА и IIБ+III ст. был статистически значимо выше, чем при СНсФВ, и статистически значимо ниже по сравнению с группой пациентов с СНнФВ (соответствующих стадий).

Уровень маркеров продукции интерстициального коллагена (TIMP-1, TGF-beta1 и РІСР) у пациентов с СНнФВ I, IIА и IIБ+III ст. был статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$).

Таблица 57 – Уровень маркеров баланса коллагена у пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса в зависимости от стадии

Показатель/Группа	Контроль n=60	I ст. n=78	IIA ст. n=44	IIБ+III ст. n=26
MMP-1, нг/мл	3,1 [2,15; 4,1]	6,5 [4,4; 8,7] p ₁ <0,001 p ₄ =0,041 p ₅ =0,046	8,9 [5,3; 10,6] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₄ =0,041 p ₅ =0,042	13,8 [7,4;17,1] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001 p ₅ =0,032
TIMP-1, нг/мл	175 [155; 192]	199 [159; 215] p ₁ =0,003 p ₄ =0,626 p ₅ =0,516	286 [208; 311] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₄ =0,056 p ₅ =0,024	274 [201; 304] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ =0,841 p ₄ <0,001 p ₅ =0,001
TGF-beta1, нг/мл	5,35 [3,5; 8,5]	9,9 [7,2; 19,8] p ₁ <0,001 p ₄ =0,781 p ₅ =0,812	18,2 [8,8; 32,2] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₄ =0,135 p ₅ =0,056	31,15 [16,2; 45,2] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ =0,059 p ₅ =0,015
CITP, нг/мл	0,28 [0,154; 0,688]	0,702 [0,484; 1,112] p ₁ <0,001 p ₄ =0,001 p ₅ =0,014	1,301 [0,805; 1,613] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₄ <0,001 p ₅ =0,002	1,533 [0,996; 1,838] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ =0,001 p ₄ <0,001 p ₅ <0,001
PICP, нг/мл	31,2 [22,4; 83]	80 [49,1; 118] p ₁ =0,001 p ₄ =0,813 p ₅ =0,452	118 [54; 134,8] p ₁ <0,001 p ₂ =0,031 p ₄ =0,073 p ₅ =0,024	109 [92; 125] p ₁ <0,001 p ₂ =0,051 p ₃ =0,351 p ₄ <0,001 p ₅ =0,256
PICP/CITP	111,7 [49,7; 130,5]	113,9 [80,3; 281,1] p ₁ =0,161 p ₄ =0,043 p ₅ =0,002	90,7 [64,2; 171,1] p ₁ =0,113 p ₂ =0,285 p ₄ =0,013 p ₅ =0,002	71,1 [60,3; 131,2] p ₁ =0,119 p ₂ =0,041 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001 p ₅ <0,001

Примечание: p₁ – с группой контроля; p₂ – с группой пациентов с I ст.; p₃ – с группой пациентов с IIA ст.; p₄ – с группой пациентов с СНсФВ; p₅ – с группой пациентов с СНнФВ.

Уровень TIMP-1 у пациентов с СНпФВ I ст. был статистически незначимо ниже ($p < 0,626$), чем у пациентов с СНсФВ I ст., и статистически незначимо выше ($p < 0,516$), чем у пациентов с СНнФВ I ст. В группе пациентов с СНпФВ IIА ст. уровень TIMP-1 был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с СНпФВ I ст., статистически незначимо ниже ($p < 0,056$), чем у пациентов с СНсФВ IIА ст., и статистически значимо выше ($p < 0,024$), чем у пациентов с СНнФВ IIА ст. У пациентов с СНпФВ IIБ+III ст. уровень TIMP-1 был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с СНпФВ I ст., статистически незначимо ниже ($p = 0,841$), чем у пациентов с СНпФВ IIА ст., статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем у пациентов с СНсФВ IIБ+III ст., и статистически значимо выше ($p = 0,001$), чем у пациентов с СНнФВ IIБ+III ст.

Уровень TGF-beta1 у пациентов с СНпФВ I ст. был статистически незначимо ниже ($p < 0,781$), чем у пациентов с СНсФВ I ст., и статистически незначимо выше ($p < 0,812$), чем у пациентов с СНнФВ I ст. В группе пациентов с СНпФВ II ст. уровень TGF-beta1 был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с СНпФВ I ст., статистически незначимо ниже ($p < 0,135$), чем у пациентов с СНсФВ IIА ст., и статистически незначимо выше ($p < 0,056$), чем у пациентов с СНнФВ IIА ст. У пациентов с СНпФВ IIБ+III ст. уровень TGF-beta1 был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с СНпФВ I и IIА ст., а также статистически незначимо ниже ($p = 0,059$), чем у пациентов с СНсФВ IIБ+III ст., и статистически значимо выше ($p = 0,015$), чем у пациентов с СНнФВ IIБ+III ст.

Уровень PICP у пациентов с СНпФВ I ст. был статистически незначимо выше ($p = 0,813$), чем у пациентов с СНсФВ I ст., и статистически незначимо выше ($p = 0,452$), чем у пациентов с СНнФВ I ст. В группе пациентов с СНпФВ IIА ст. уровень PICP был статистически значимо выше ($p = 0,031$), чем у пациентов с СНпФВ I ст., статистически незначимо ниже ($p = 0,073$), чем у пациентов с СНсФВ IIА ст., и статистически значимо выше ($p = 0,024$), чем у пациентов с СНнФВ IIА ст. У пациентов с СНпФВ IIБ+III ст. уровень PICP был статистически незначимо ниже ($p = 0,051$), чем у пациентов с СНпФВ I ст., статистически незначимо выше

($p=0,351$), чем у пациентов с СНсФВ IIА ст., статистически значимо ниже ($p<0,001$), чем у пациентов с СНсФВ IIБ+III ст., и статистически незначимо выше ($p=0,256$), чем у пациентов с СНнФВ IIБ+III ст.

Значение соотношения P1СР/С1ТР у пациентов с СНпФВ I ст. было статистически незначимо выше ($p=0,161$), чем в группе контроля, а у пациентов с СНпФВIIА и IIБ+III ст. статистически незначимо ниже ($p=0,113$ $p=0,119$ соответственно), чем в группе контроля. У пациентов с СНпФВ I ст. значение соотношения P1СР/С1ТР было статистически значимо ниже ($p=0,043$), чем у пациентов с СНсФВ I ст., и статистически значимо выше ($p=0,002$), чем у пациентов с СНнФВ I ст. В группе пациентов с СНпФВIIА ст. значение соотношения P1СР/С1ТР было статистически незначимо ниже ($p=0,285$), чем у пациентов с СНпФВ I ст., статистически значимо ниже ($p=0,013$), чем у пациентов с СНсФВ IIА ст., и статистически значимо выше ($p=0,002$), чем у пациентов с СНнФВ IIА ст. У пациентов с СНпФВ IIБ+III ст. значение соотношения P1СР/С1ТР было статистически значимо ниже ($p=0,041$), чем у пациентов с СНпФВ I ст., статистически значимо ниже ($p<0,001$), чем у пациентов с СНсФВ IIА ст., статистически значимо ниже ($p<0,001$), чем у пациентов с СНсФВ IIБ+III ст., и статистически значимо выше ($p<0,001$), чем у пациентов с СНнФВ IIБ+III ст.

Уровень ММР-1 у пациентов с СНпФВ I, II, III и IV ФК был статистически значимо выше ($p<0,001$), чем в группе контроля (табл. 58).

В группе пациентов с СНпФВ I ФК уровень ММР-1 был статистически значимо выше ($p=0,042$), чем у пациентов с СНсФВ I ФК, и статистически значимо ниже ($p<0,036$), чем у пациентов с СНнФВ I ФК. У пациентов с СНпФВ II ФК уровень ММР-1 был статистически незначимо выше ($p=0,091$), чем у пациентов с СНпФВ I ФК, статистически значимо выше ($p=0,021$), чем у пациентов с СНсФВ II ФК, и статистически значимо ниже ($p=0,031$), чем у пациентов с СНнФВ II ФК.

В группе пациентов с СНпФВ III ФК уровень ММР-1 был статистически значимо выше ($p<0,001$), чем у пациентов с СНпФВ I и II ФК, статистически зна-

чимо выше ($p=0,028$), чем у пациентов с СНсФВ III ФК, и статистически значимо ниже ($p=0,001$), чем у пациентов с СНнФВ IIБ+III ст.

Таблица 58 – Уровень баланса коллагена у пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса в зависимости от функционального класса

Показатель/Группа	Контроль n=60	I ФК n=25	II ФК n=53	III ФК n=58	IV ФК n=12
ММР-1, нг/мл	3,1 [2,15; 4,1]	5,9 [4,4; 6,8] $p_1<0,001$ $p_5=0,042$ $p_6=0,036$	7,1 [4,6; 8,7] $p_1<0,001$ $p_2=0,091$ $p_5=0,021$ $p_6=0,031$	9,4 [5,3; 15,2] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_5=0,028$ $p_6=0,001$	14,2 [10,3; 17,1] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4=0,001$ $p_5<0,001$ $p_5=0,025$
TIMP-1, нг/мл	175 [155; 192]	182 [159; 194] $p_1=0,563$ $p_5=0,056$ $p_6=0,245$	202 [178; 215] $p_1=0,002$ $p_2=0,001$ $p_5=0,713$ $p_6=0,664$	298 [208; 311] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_5=0,044$ $p_6=0,032$	265 [201; 291] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4=0,008$ $p_5<0,001$ $p_6<0,001$
TGF-beta1, нг/мл	5,35 [3,5; 8,5]	8,8 [7,2; 15,8] $p_1<0,001$ $p_5=0,031$ $p_6=0,684$	10,6 [8,1; 19,8] $p_1<0,001$ $p_2=0,025$ $p_5=0,072$ $p_6=0,655$	22,4 [8,8; 45,2] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_5=0,338$ $p_6=0,054$	28,5 [16,2; 37,1] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4=0,051$ $p_5<0,001$ $p_6=0,021$
СITP, нг/мл	0,28 [0,154; 0,688]	0,611 [0,484; 0,902] $p_1<0,001$ $p_5=0,015$ $p_6=0,137$	0,853 [0,598; 1,112] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_5<0,001$ $p_6<0,001$	1,386 [0,805; 1,701] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_5<0,001$ $p_6<0,001$	1,618 [0,996; 1,838] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4=0,001$ $p_5<0,001$ $p_6<0,001$
PICP, нг/мл	31,2 [22,4; 83]	71,2 [49,1; 98,3] $p_1=0,012$ $p_5=0,625$ $p_6=0,637$	88,3 [62,1; 118] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_5=0,031$ $p_6=0,544$	122,2 [54; 134,8] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_5=0,571$ $p_6=0,057$	109,2 [92; 119,3] $p_1<0,001$ $p_2=0,001$ $p_3=0,418$ $p_4<0,001$ $p_5<0,001$ $p_6=0,021$

РІСР/СІТР	111,7 [49,7; 130,5]	116,5 [91,3; 281,1] $p_1=0,061$ $p_5=0,022$ $p_6<0,001$	103,5 [80,3; 143,5] $p_1=0,161$ $p_2=0,041$ $p_5<0,001$ $p_6=0,012$	88,2 [64,2; 141,1] $p_1=0,113$ $p_2=0,025$ $p_3=0,421$ $p_5<0,001$ $p_6<0,001$	67,5 [62,3; 131,2] $p_1=0,113$ $p_2<0,001$ $p_3=0,002$ $p_4=0,003$ $p_5<0,001$ $p_6<0,001$
-----------	------------------------	---	--	--	---

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с I ФК; p_3 – с группой пациентов с II ФК; p_4 – с группой пациентов с III ФК; p_5 – с группой пациентов с СНсФВ; p_6 – с группой пациентов с СНнФВ.

У пациентов с СНпФВ IV ФК уровень ММР-1 был статистически значимо выше, чем у пациентов с СНпФВ I, II и III ФК ($p=0,001$), статистически значимо выше, чем у пациентов с СНсФВ IV ФК ($p<0,001$), и статистически значимо ниже ($p=0,025$), чем у пациентов с СНнФВ IV ФК.

Уровень TIMP-1 у пациентов с СНпФВ I ФК был статистически незначимо выше ($p=0,563$), чем в группе контроля. При этом, у пациентов с СНпФВ II, III и IV ФК уровень TIMP-1 был статистически значимо выше, чем в группе контроля. В группе пациентов с СНпФВ I ФК уровень TIMP-1 был сопоставим с группой пациентов с СНсФВ I ФК ($p=0,056$) и группой пациентов с СНнФВ I ФК ($p=0,245$). У пациентов с СНпФВ II ФК уровень TIMP-1 был статистически значимо выше ($p=0,001$), чем у пациентов с СНпФВ I ФК, сопоставим с группой пациентов с СНсФВ II ФК ($p=0,713$) и группой пациентов с СНнФВ II ФК ($p=0,664$). В группе пациентов с СНпФВ III ФК уровень TIMP-1 был статистически значимо выше ($p<0,001$), чем у пациентов с СНпФВ I и II ФК, статистически значимо ниже ($p=0,044$), чем у пациентов с СНсФВ III ФК, и статистически значимо выше ($p=0,032$), чем у пациентов с СНнФВ IIБ+III ст. У пациентов с СНпФВ IV ФК уровень TIMP-1 был статистически значимо выше, чем у пациентов с СНпФВ I, II ($p<0,001$) ФК, III ФК ($p=0,008$), статистически значимо ниже ($p<0,001$), чем у пациентов с СНсФВ IV ФК, и статистически значимо выше ($p<0,001$), чем у пациентов с СНнФВ IV ФК.

Уровень TGF-beta1 у пациентов с СНпФВ I, II, III и IV ФК был статистически значимо выше, чем в группе контроля. В группе пациентов с СНпФВ I ФК уровень TGF-beta1 был статистически незначимо выше ($p=0,031$), чем у пациентов с СНсФВ I ФК, и статистически незначимо ниже ($p=0,684$), чем у пациентов с СНнФВ I ФК. У пациентов с СНпФВ II ФК уровень TGF-beta1 был статистически значимо выше ($p=0,025$), чем у пациентов с СНпФВ I ФК, и сопоставим с группой пациентов с СНсФВ II ФК ($p=0,072$) и СНнФВ II ФК ($p=0,655$). В группе пациентов с СНпФВ III ФК уровень TGF-beta1 был статистически значимо выше ($p<0,001$), чем у пациентов с СНпФВ I и II ФК, и сопоставим с группой пациентов СНсФВ III ФК ($p=0,338$) и СНнФВ III ФК ($p=0,054$). У пациентов с СНпФВ IV ФК уровень TGF-beta1 был статистически значимо выше ($p<0,001$), чем у пациентов с СНпФВ I и II ФК, сопоставим с группой пациентов СНпФВ III ФК ($p=0,051$), статистически значимо ниже ($p<0,001$), чем у пациентов с СНсФВ IV ФК, и статистически значимо выше ($p=0,021$), чем у пациентов с СНнФВ IV ФК.

Уровень СІТР у пациентов с СНпФВ I, II, III и IV ФК был статистически значимо выше, чем в группе контроля. В группе пациентов с СНпФВ I ФК уровень СІТР был статистически значимо выше ($p=0,015$), чем у пациентов с СНсФВ I ФК, и сопоставим с группой СНнФВ I ФК ($p=0,137$). У пациентов с СНпФВ II ФК уровень СІТР был статистически значимо выше ($p<0,001$), чем у пациентов с СНпФВ I ФК, статистически значимо выше ($p<0,001$), чем у пациентов с СНсФВ II ФК, и статистически значимо ниже ($p<0,001$), чем у пациентов с СНнФВ II ФК. В группе пациентов с СНпФВ III ФК уровень СІТР был статистически значимо выше ($p<0,001$), чем у пациентов с СНпФВ I и II ФК, статистически значимо выше ($p<0,001$), чем у пациентов с СНсФВ III ФК, и статистически значимо ниже ($p<0,001$), чем у пациентов с СНнФВ III ФК. У пациентов с СНпФВ IV ФК уровень СІТР был статистически значимо выше, чем у пациентов с СНпФВ I, II, III ФК, статистически значимо выше ($p<0,001$), чем у пациентов с СНсФВ IV ФК, и статистически значимо ниже ($p<0,001$), чем у пациентов с СНнФВ IV ФК.

Уровень RISR у пациентов с СНпФВ I, II, III и IV ФК был статистически значимо выше, чем в группе контроля. В группе пациентов с СНпФВ I ФК уровень RISR был сопоставим с группой пациентов СНсФВ I ФК ($p=0,625$) и СНнФВ I ФК ($p=0,637$). У пациентов с СНпФВ II ФК уровень RISR был статистически значимо выше ($p<0,001$), чем у пациентов с СНпФВ I ФК, статистически значимо ниже ($p=0,031$), чем у пациентов с СНсФВ II ФК, и сопоставим с группой пациентов СНнФВ II ФК ($p=0,544$). В группе пациентов с СНпФВ III ФК уровень RISR был статистически значимо выше ($p<0,001$), чем у пациентов с СНпФВ I и II ФК, сопоставим с группой пациентов с СНсФВ III ФК ($p=0,571$) и пациентов с СНнФВ III ФК ($p=0,057$). У пациентов с СНпФВ IV ФК уровень RISR был статистически значимо ниже ($p=0,001$), чем у пациентов с СНпФВ I ФК, сопоставим с группой пациентов с СНпФВ II ФК ($p=0,418$), статистически значимо ниже ($p<0,001$, $p<0,001$ соответственно), чем у пациентов с СНсФВ III и IV ФК, и статистически значимо выше ($p=0,021$), чем у пациентов с СНнФВ IV ФК.

Значение отношения RISR/CITP у пациентов с СНпФВ I, II ФК было статистически незначимо выше, чем в группе контроля, а у пациентов с СНпФВ III и IV ФК было статистически незначимо ниже, чем в группе контроля. В группе пациентов с СНпФВ I ФК значение отношения RISR/CITP было статистически значимо ниже ($p=0,022$), чем у пациентов с СНсФВ I ФК, и статистически значимо выше ($p<0,001$), чем у пациентов с СНнФВ I ФК. У пациентов с СНпФВ II ФК значение отношения RISR/CITP было статистически значимо ниже ($p=0,041$), чем у пациентов с СНпФВ I ФК, статистически значимо ниже ($p<0,001$), чем у пациентов с СНсФВ II ФК, и статистически значимо выше ($p<0,001$), чем у пациентов с СНнФВ II ФК. В группе пациентов с СНпФВ III ФК значение отношения RISR/CITP было статистически значимо ниже, чем у пациентов с СНпФВ I ФК и сопоставимо с группой пациентов СНпФВ с II ФК, ($p=0,025$; $p=0,421$ соответственно), статистически значимо ниже ($p<0,001$), чем у пациентов СНсФВ III ФК и статистически значимо выше ($p<0,001$), чем у пациентов с СНнФВ III ФК. У пациентов с СНпФВ IV ФК значение отношения RISR/CITP было статистически

значимо ниже, чем у пациентов с СНпФВ I, II и III ФК ($p<0,001$, $p=0,002$, $p=0,003$ соответственно), статистически значимо ниже ($p<0,001$), чем у пациентов СНсФВ IV ФК и статистически значимо выше ($p<0,001$), чем у пациентов с СНнФВ IV ФК.

5.2. Анализ значения объемной фракции интерстициального коллагена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Значение объемной фракции интерстициального коллагена (ОФИК) как в группе пациентов с СНсФВ ($p<0,001$), СНпФВ ($p<0,001$), так и в группе пациентов с СНнФВ ($p<0,001$) было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля, что отражает патогенетическую роль гиперпродукции интерстициального коллагена при ХСН (табл. 59).

Таблица 59 – Значение ОФИК у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса

Показатель	Контроль n=60	СНсФВ n=148	СНпФВ n=65	СНнФВ n=132
ОФИК, %	2,9 [0,9;4,9]	11,3 [6,2; 17,5] $p_1<0,001$	9,7 [5,1; 15,7] $p_1<0,001$ $p_2=0,024$	8,1 [3,9; 12,7] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,035$

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

Однако выраженность миокардиофиброза в группе пациентов с СНсФВ была большей, чем при СНпФВ и СНнФВ, на что указывало значение ОФИК, которое было статистически значимо выше в группе пациентов с СНсФВ не только по сравнению с контролем ($p<0,001$), но и по сравнению с группами пациентов с СНпФВ ($p=0,024$) и СНнФВ ($p<0,001$). В группе пациентов с СНпФВ значение ОФИК было статистически значимо больше ($p=0,035$) по сравнению с группой

пациентов с СНнФВ и статистически значимо меньше ($p=0,024$) по сравнению с группой пациентов с СНсФВ.

У пациентов с СНсФВ I, IIА, IIБ+III ст. значение ОФИК было статистически значимо выше ($p<0,001$) по сравнению с группой контроля во всех исследуемых группах (табл. 60).

Таблица 60 – Значение ОФИК у пациентов с ХСН с сохраненной, промежуточной и низкой фракцией выброса в зависимости от стадии

Показатель/Группа	Контроль n=60	СНсФВ, n=148		
		I ст. n=78	IIА ст. n=44	IIБ+III ст. n=26
ОФИК, %	2,9 [0,9; 4,9]	7,8 [6,2; 9,4] $p_1<0,001$	11,2 [7,9; 12,3] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	14,2 [11,5; 17,6] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
Показатель/Группа	Контроль n=60	СНпФВ, n=65		
		I ст. n=31	IIА ст. n=21	IIБ+III ст. n=13
ОФИК, %	2,9 [0,9; 4,9]	6,6 [5,1; 7,8] $p_1<0,001$ $p_4=0,031$	9,5 [6,4; 15,7] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_4=0,053$	8,9 [5,5; 14,6] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,051$ $p_4<0,001$
Показатель/Группа	Контроль n=60	СНнФВ, n=132		
		I ст. n=59	IIА ст. n=41	IIБ+III ст. n=32
ОФИК, %	2,9 [0,9; 4,9]	5,4 [3,9; 6,5] $p_1<0,001$ $p_4<0,001$ $p_5=0,035$	8,5 [5,8; 12,7] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_4=0,049$ $p_5=0,035$	7,2 [5,3; 10,1] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,051$ $p_4<0,001$ $p_5=0,043$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с I ст.; p_3 – с группой пациентов с IIА ст.; p_4 – с группой пациентов с СНсФВ в соответствующих подгруппах; p_5 – с группой пациентов с СНпФВ в соответствующих подгруппах.

При исследовании ОФИК у пациентов с ХСН в зависимости от стадии было выявлено, что в группе пациентов с СНсФВ IIА ст. значение ОФИК было статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с СНсФВ I ст., а в группе пациентов с СНсФВ IIБ+III ст. – статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с СНсФВ I и IIА ст. Полученные данные указывают на роль гиперпродукции интерстициального коллагена и процессов миокардиофиброза в прогрессировании ХСН СНсФВ.

В группе пациентов с СНпФВ I ст. значение ОФИК было статистически значимо ниже ($p = 0,031$) по сравнению с пациентами с СНсФВ I ст. У пациентов с СНпФВ IIА ст. значение ОФИК было статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с СНпФВ I ст., и сопоставимо ($p = 0,053$) с пациентами с СНсФВ IIА ст. В группе пациентов с СНпФВ IIБ+III ст. значение ОФИК было статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с СНпФВ I ст., сопоставимо ($p = 0,051$) с группой пациентов с СНпФВ IIА ст. и статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем у пациентов с СНсФВ IIБ+III ст.

В группе пациентов с СНнФВ I ст. значение ОФИК было статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с СНсФВ ($p < 0,001$) и СНпФВ I ст. ($p = 0,035$). У пациентов с СНнФВ IIА ст. значение ОФИК было статистически значимо выше, чем у пациентов с СНнФВ I ст., и статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с СНсФВ и СНпФВ IIА ст. ($p = 0,049$, $p = 0,035$ соответственно). В группе пациентов с СНнФВ IIБ+III ст. значение ОФИК было статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с СНнФВ I ст., сопоставимо ($p = 0,051$) с группой пациентов с СНпФВ IIА ст., а также статистически значимо ниже, чем у пациентов с СНсФВ ($p < 0,001$) и СНпФВ ($p = 0,043$) IIБ+III ст.

При исследовании ОФИК при ХСН в зависимости от стадии в группах пациентов с СНсФВ был выявлено нарастание данного показателя при увеличении стадии ХСН, что указывает на роль гиперпродукции интерстициального коллагена и процессов миокардиофиброза в прогрессировании ХСН СНсФВ.

В группах пациентов с СНпФВ и СНнФВ прослеживалось статистически значимое нарастание ОФИК у пациентов с более тяжелой стадией заболевания (с

Ипо ПАст.). У пациентов групп СНпФВ и СНнФВ IIБ+III ст. данный показатель более не увеличивался и оставался сопоставимым с группой пациентов с СНнФВ IIА ст. По-видимому, прогрессирование СНпФВ и СНнФВ с IIА по IIБ-III ст. обусловлено не нарастанием миокардиофиброза, а комплексом иных факторов.

Значение ОФИК у пациентов с СНсФВ I, II, III и IV ФК было статистически значимо выше ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля (табл. 61).

Таблица 61 – Значение ОФИК у пациентов с ХСН с сохраненной, промежуточной и низкой фракцией выброса в зависимости от функционального класса

Показатель/Группа	Контроль n=60	СНсФВ, n=148			
		I ФК n=25	II ФК n=53	III ФК n=58	IV ФК n=12
ОФИК, %	2,9 [0,9; 4,9]	6,5 [6,2; 7,7] $p_1 < 0,001$	8,6 [7,3; 9,4] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	10,8 [7,9; 15,3] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,001$	13,6 [11,5; 17,6] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
Показатель/Группа	Контроль n=60	СНпФВ, n=65			
		I ФК n=9	II ФК n=21	III ФК n=26	IV ФК n=9
ОФИК, %	2,9 [0,9; 4,9]	5,7 [5,1; 6,9] $p_1 < 0,001$ $p_5 = 0,031$	6,8 [5,8; 7,8] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,041$ $p_5 = 0,007$	9,8 [6,4; 15,7] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_5 = 0,061$	8,5 [5,5; 13,8] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 = 0,051$ $p_5 < 0,001$
Показатель/Группа	Контроль n=60	СНнФВ, n=148			
		I ФК n=17	II ФК n=42	III ФК n=54	IV ФК n=19
ОФИК, %	2,9 [0,9; 4,9]	4,9 [3,9; 5,4] $p_1 < 0,001$ $p_5 < 0,001$ $p_6 = 0,008$	5,8 [4,5; 6,5] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,031$ $p_5 = 0,014$ $p_6 = 0,006$	8,6 [5,8; 12,7] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_5 = 0,049$ $p_6 = 0,035$	7,1 [5,3; 9,8] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 = 0,527$ $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,001$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с I ФК; p_3 – с группой пациентов с II ФК; p_4 – с группой пациентов с III ФК; p_5 – с группой пациентов с СНсФВ; p_6 – с группой пациентов с СНпФВ.

В группе пациентов с СНсФВ II ФК значение ОФИК было статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с СНсФВ I ФК. В группе пациентов с СНсФВ III ФК значение ОФИК было статистически значимо выше, чем у пациентов с СНсФВ I ($p < 0,001$) и II ФК ($p = 0,001$). В группе пациентов с СНсФВ IV ФК значение ОФИК было статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с СНсФВ I, II и III ФК.

В группе пациентов с СНпФВ I ФК значение ОФИК было статистически значимо ниже ($p = 0,031$) по сравнению с пациентами с СНсФВ I ФК. У пациентов с СНпФВ II ФК значение ОФИК было статистически значимо ($p = 0,041$) выше, чем у пациентов с СНпФВ I ФК, и статистически значимо ниже ($p = 0,007$) по сравнению с пациентами с СНсФВ II ФК. В группе пациентов с СНпФВ III ФК значение ОФИК было статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с СНпФВ I и II ФК, и сопоставимо с группой пациентов с СНсФВ III ФК ($p = 0,061$). У пациентов с СНпФВ IV ФК значение ОФИК было статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем у пациентов с СНпФВ I и II ФК, сопоставимо с группой пациентов с СНсФВ VI ФК ($p = 0,051$), а также статистически значимо ниже ($p < 0,001$) по сравнению с пациентами с СНсФВ IV ФК.

В группе пациентов с СНнФВ I ФК значение ОФИК было статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с СНсФВ ($p < 0,001$) и СНпФВ ($p = 0,008$) I ФК. У пациентов с СНнФВ II ФК значение ОФИК было статистически значимо выше ($p = 0,031$), чем у пациентов с СНнФВ I ФК, но статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с СНсФВ и СНпФВ II ФК ($p = 0,014$, $p = 0,006$). В группе пациентов с СНнФВ III ФК значение ОФИК было статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с СНнФВ I и II ФК, но статистически значимо ниже, чем у пациентов с СНсФВ ($p = 0,049$) и СНпФВ ($p = 0,035$) III ФК. У пациентов с СНнФВ IV ФК значение ОФИК было статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем у пациентов с СНнФВ I и II ФК, сопоставимо с группой пациентов с СНнФВ III ФК ($p = 0,527$) и статистически значимо ($p < 0,001$) ниже по сравнению с пациентами с СНсФВ и СНпФВ IV ФК.

Таким образом, гиперпродукция интерстициального коллагена является важным патогенетическим фактором развития и прогрессирования ХСН, а показатель ОФИК – удобным, неинвазивным и информативным параметром, характеризующим процессы миокардиофиброза. При СНсФВ прогрессирование ХСН и нарастание ее клинической симптоматики в группах пациентов всех стадий и ФК ассоциировано с усилением миокардиофиброза и увеличением ОФИК. У пациентов с СНпФВ и СНнФВ данная тенденция прослеживается в группах пациентов I и IIА ст. и I, II, III ФК. В группах пациентов с IIБ+III ст. и IV ФК значимого увеличения ОФИК при увеличении тяжести ХСН не происходит, а прогрессирование ХСН обусловлено, по-видимому, комплексом других факторов (гемодинамическая перегрузка, эндотелиальная дисфункция, тканевая гипоперфузия с дистрофическими изменениями органов, системное воспаление, оксидативный стресс и др.).

Таким образом, проанализировав уровень маркеров баланса коллагена и фиброзообразования у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка, можно сделать вывод о патогенетической роли дисбаланса обмена коллагена и фиброзообразования в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности. При этом, пациенты с разной фракцией выброса имели разнонаправленные сдвиги в уровне маркеров баланса коллагена.

Так, в группах пациентов с СНсФВ, СНнФВ и СНпФВ мы наблюдали более высокий уровень Gal-3 в группах пациентов с более тяжелой стадией ХСН и более высоким функциональным классом, что еще раз указывает на возможность использования данного показателя в качестве универсального маркера тяжести сердечной недостаточности.

В группах пациентов с СНсФВ четко прослеживался высокий уровень маркеров фиброзообразования, о чем свидетельствовали статистически значимо более высокий уровень TIMP-1, TGF-beta1, значения соотношения PICP/CITP и значения ОФИК как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с группой пациентов с СНнФВ, а также увеличение уровня PICP по сравнению с группой контроля. Кроме того, у пациентов с СНсФВ наблюдалось одновременное увели-

чение деструкции компонентов внеклеточного матрикса, на что указывало увеличение уровня ММР-1 и уровня СІТР по сравнению с группой контроля.

У пациентов с СНнФВ превалировало усиление процессов деградации интерстициального коллагена. На этот факт указывало увеличение уровня ММР-1, СІТР и уменьшение соотношения РІСР/СІТР как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с группой пациентов с СНсФВ.

В группах пациентов с СНпФВ наблюдалось как усиление коллагенообразования и фиброобразования, так и усиление процессов деградации интерстициального коллагена.

При этом, интересным представляется одновременное усиление процессов коллагенообразования и фиброобразования, что отражало увеличение уровня ТІМР-1, СІТР и ОФИК у пациентов с СНнФВ по сравнению с группой контроля. Однако интенсивность процессов коллагенообразования и фиброобразования у пациентов с СНнФВ была статистически значимо меньшей, чем у пациентов с СНсФВ. По всей видимости, такая гиперпродукция компонентов экстрацеллюлярного матрикса у пациентов с СНнФВ несет органосохраняющую и в некоторой степени компенсаторную функцию, ограничивая процессы дилатации сердечных камер за счет усиления жесткости стенок. Данное предположение подтверждалось выявленными взаимосвязями между КДР и ТІМР-1 ($r=-0,52$; $p=0,001$), КДО и СІТР ($r=-0,49$; $p=0,011$).

Представляет интерес увеличение уровня TGF-beta1, выраженное в группах пациентов не только с СНсФВ, но и с СНнФВ, а также с СНпФВ. Возможно, это обусловлено двойной функцией данного цитокина (профибротической и иммуновоспалительной) и ассоциацией данных процессов при ХСН.

Исходя из полученных данных, в группах пациентов с СНсФВ, напротив, именно избыточная жесткость и ригидность миокарда является ключевым моментом ремоделирования миокарда, появления клинических симптомов и прогрессирования ХСН. В то же время, при СНсФВ одновременно с избыточным коллагенообразованием и фиброобразованием происходит активация процессов распада интерстициального коллагена, выраженная в меньшей степени, чем при СНнФВ.

Возможно данная активация является компенсаторным механизмом, сдерживающим избыточный коллагеногенез.

При СНсФВ мы наблюдали ассоциацию процессов миокардиофиброза и клинических симптомов декомпенсации сердечной деятельности, на что указывало увеличение уровня TIMP-1, TGF-beta1, PICP, ОФИК, соотношения PICP/CITP в группах пациентов с более тяжелой стадией заболевания и более высоким функциональным классом ХСН. При этом, несколько усиливались и процессы деградации коллагена I типа, на что указывало увеличение уровня MMP-1 и CITP при СНсФВ у пациентов различных стадий по сравнению с контролем. По-видимому, данный механизм имеет некое компенсаторное значение, направленное на сдерживание миокардиофиброза. Так, мы наблюдали прогрессивную активацию данного механизма в группах пациентов с I и IIА ст., I, II и III ФК и тенденцию к уменьшению органопротективного влияния данного механизма при СНсФВ в группе пациентов с IIБ+III ст., IV ФК.

При СНнФВ мы наблюдали ассоциацию процессов деградации интерстициального коллагена и клинических симптомов сердечной недостаточности, на что указывало увеличение уровня MMP-1, CITP и уменьшение соотношения PICP/CITP в группах пациентов с более тяжелой стадией заболевания и более высоким функциональным классом ХСН. При этом, несколько усиливались и процессы фиброзирования миокарда, на что указывало увеличение уровня TIMP-1, TGF-beta1, PICP и значения уровня ОФИК. По нашему мнению, данный механизм имеет компенсаторное значение, направленное на сдерживание процессов распада экстрацеллюлярного матрикса. Так, мы наблюдали прогрессивную активацию данного механизма в группах пациентов с I и IIА ст., I, II и III ФК и тенденцию к уменьшению органопротективного влияния данного механизма в группе пациентов с IIБ+III ст., IV ФК.

У пациентов с СНпФВ наблюдался статистически значимо более высокий уровень маркеров деградации интерстициального коллагена (MMP-1, CITP) в группах пациентов с более тяжелой стадией заболевания и более высоким функциональным классом ХСН. Причем, уровень данных маркеров в группе пациентов

с СНпФВ был статистически значимо выше, чем при СНсФВ, но статистически значимо ниже по сравнению с группой пациентов с СНнФВ.

Уровни профибротических маркеров (TIMP-1, TGF-beta1, PICP) в группе пациентов с СНпФВ I ст. были сопоставимы с уровнями данных маркеров в группах СНсФВ и СНнФВ I ст. У пациентов с СНпФВ IIА ст. уровни TIMP-1 и PICP были сопоставимы с данными в группе пациентов с СНсФВ IIА ст., но статистически значимо выше, чем у пациентов с СНнФВ IIА ст. У пациентов с СНпФВ IIБ+III ст. уровень TIMP-1 был статистически значимо выше, чем у пациентов с СНнФВ IIБ+III ст., но статистически значимо ниже, чем при СНсФВ IIБ+III ст., уровень TGF-beta1 у пациентов с СНпФВ IIБ+III ст. был статистически значимо выше, чем у пациентов с СНнФВ IIБ+III ст., но сопоставим с уровнем данного маркера при СНсФВ IIБ+III ст. Уровень PICP у пациентов с СНпФВ IIБ+III ст. был статистически значимо ниже, чем у пациентов с СНнФВ IIБ+III ст., но сопоставим с уровнем данного маркера при СНнФВ IIБ+III ст. Значение уровня ОФИК у пациентов с СНпФВ было статистически значимо меньше, чем при СНсФВ, но статистически значимо больше, чем при СНнФВ соответствующих стадий и ФК. Данные особенности различий пациентов с СНпФВ, СНсФВ и СНнФВ по уровню маркеров фиброобразования, возможно, являются отражением патогенетического полиморфизма группы пациентов с СНпФВ с активизацией различных механизмов фиброгенеза.

Уровни профибротических маркеров (TIMP-1, TGF-beta1, PICP) в группе пациентов с СНпФВ I ФК были сопоставимы с уровнями данных маркеров в группах СНсФВ и СНнФВ соответствующего ФК.

В группах пациентов с более высоким функциональным классом с СНпФВ уровень TIMP-1 и PICP был статистически значимо выше по сравнению с пациентами с более низким функциональным классом, а у пациентов IV ФК был статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с III ФК, что отражает тенденцию к уменьшению продукции интерстициального коллагена у пациентов с III ФК. Уровень TGF-beta1 у пациентов с СНпФВ был статистически значимо выше у пациентов с более высоким функциональным классом, что не только представляет

его универсальным маркером прогрессирования ХСН, но и указывает на роль иммунологических механизмов в данном процессе. Кроме того, общим для пациентов с СНпФВ является снижение интенсивности коллагенообразования и фиброобразования в группах пациентов с более высоким функциональным классом, на что указывает уменьшение соотношения P1CP/C1TP в группах пациентов с более высоким функциональным классом СНпФВ.

ГЛАВА 6. УРОВЕНЬ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Проведя исследование уровней маркеров воспаления – неоптерина, фракталкина/СХЗСL1 и СРБ – у пациентов с ХСН, мы получили следующие результаты, представленные в таблице 62. Как видно из таблицы, уровень неоптерина в группе пациентов с СНсФВ был статистически значимо выше ($p=0,002$) по сравнению с группой контроля.

Таблица 62 – Уровень маркеров воспаления у пациентов с ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса

Показатель/Группа	Контроль n=60	СНсФВ n=148	СНнФВ n=132
Неоптерин, нг/мл	1,95 [0,18; 2,92]	4,84 [0,18; 10,18] $p_1=0,002$	7,35 [4,3; 12,6] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$
Фрактал-кин/СХЗСL1, пг/мл	327 [226; 452]	498 [331; 804] $p_1<0,001$	790 [402; 2041] $p_1<0,001$ $p_2=0,038$
СРБ, мг/л	0,7 [0,1; 1,8]	1,45 [0,77; 6,23] $p_1<0,001$	8,81 [1,67; 14,98] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$

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

В группе пациентов с СНнФВ уровень неоптерина был статистически значимо выше как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с группой пациентов с СНсФВ ($p<0,001$, $p<0,001$ соответственно). То есть, было выявлено увеличение уровня неоптерина при ХСН, статистически значимо более выраженное при СНнФВ, указывающее на ассоциацию активации клеточного иммунитета с развитием ХСН. Большая выраженность неоптеринемии в группе пациентов с СНнФВ отражает роль иммунного воспаления в процессах снижения сократительной функции миокарда.

Уровень фракталкина/CX3CL1 в группе пациентов с СНсФВ был статистически значимо выше ($p<0,001$) по сравнению с группой контроля. В группе пациентов с СНнФВ уровень фракталкина/CX3CL1 был статистически значимо выше как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с группой пациентов с СНсФВ ($p<0,001$, $p=0,038$ соответственно). То есть, у всех пациентов с ХСН наблюдалось статистически значимое увеличение уровня фракталкина, более выраженное при СНнФВ.

Уровень СРБ в группе пациентов с СНсФВ был статистически значимо выше ($p<0,001$) по сравнению с группой контроля. В группе пациентов с СНнФВ уровень СРБ был статистически значимо выше как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с группой пациентов с СНсФВ ($p<0,001$, $p<0,001$ соответственно).

У пациентов с СНпФВ также как и в группах пациентов с СНсФВ и СНнФВ были выявлены лабораторные признаки системной воспалительной активации, которые выражались в статистически значимом увеличении уровня неоптерина ($p<0,001$), фракталкина/CX3CL1 ($p<0,001$) и СРБ ($p<0,001$) по сравнению с группой контроля (табл. 63).

Таблица 63 – Уровень маркеров воспаления у пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса

Показатель/Группа	Контроль n=60	СНпФВ n=65	Уровень статистической значимости различий с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ
Неоптерин, нг/мл	1,95 [0,18; 2,92]	6,02 [1,45; 11,18] $p_1<0,001$	$p_1=0,039$ $p_2=0,045$
Фракталкин/ CX3CL1, пг/мл	327 [226; 452]	602 [354; 1812] $p_1<0,001$	$p_1=0,001$ $p_2=0,024$
СРБ, мг/л	0,7 [0,1; 1,8]	6,34 [0,85; 11,05] $p_1<0,001$	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$

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

Уровень изучаемых маркеров воспаления (неоптерина, фракталкина/СХ3СL1, СРБ) в группе пациентов с СНпФВ был статистически значимо больше ($p=0,039$, $p=0,001$, $p<0,001$ соответственно) по сравнению с группой пациентов с СНсФВ, но статистически значимо меньше ($p=0,045$, $p=0,024$, $p<0,001$ соответственно), чем при СНнФВ.

По результатам корреляционного анализа между уровнем маркеров воспаления и стадией, а также ФК у пациентов с ХСН было выявлено, что в группе пациентов с СНсФВ статистически значимую зависимость от стадии ХСН имел лишь уровень СРБ (рис. 24).

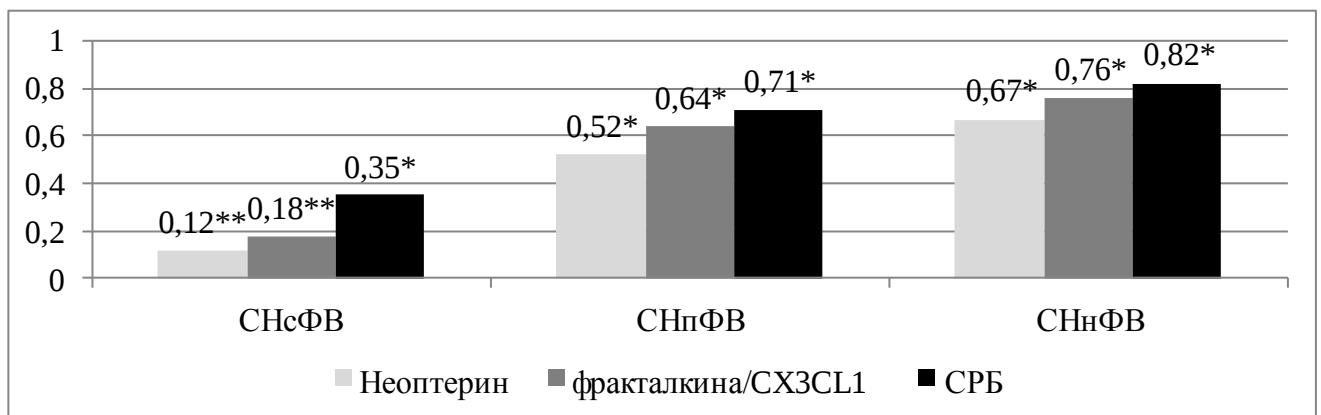


Рисунок 24 – Корреляционные связи между изучаемыми маркерами воспаления и стадией ХСН (p для коэффициента корреляции $*<0,001$, $**>0,05$).

Выявленные взаимосвязи между стадией ХСН и уровнем неоптерина и фракталкина/СХ3СL1 были слабой силы и статистически незначимы. В группах пациентов с СНпФВ и СНнФВ были выявлены статистически значимые ($p<0,001$) взаимосвязи между стадией ХСН и уровнем изучаемых маркеров воспаления.

В группе пациентов с СНсФВ статистически значимую зависимость между ФК ХСН и уровнем изучаемых маркеров воспаления также имел лишь уровень СРБ (рис. 25).

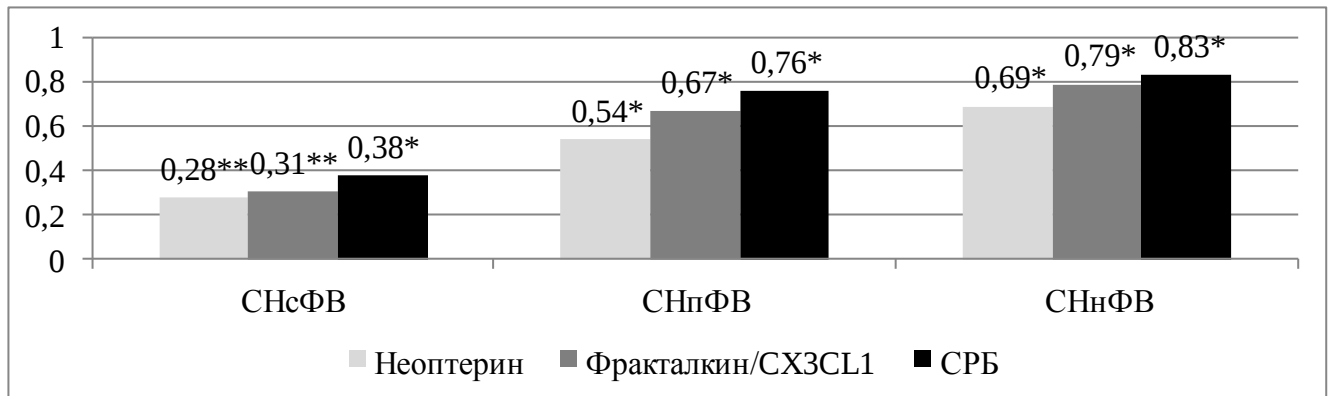


Рисунок 25 – Корреляционные взаимосвязи между изучаемыми показателями и функциональным классом ХСН (р для коэффициента корреляции * $<0,001$, ** $>0,05$).

Выявленные взаимосвязи между функциональным классом ХСН и уровнем неоптерина и фракталкина/CX3CL1 были статистически незначимы. В группах пациентов с СНпФВ и СНнФВ были выявлены статистически значимые взаимосвязи между ФК ХСН и изучаемыми маркерами воспаления.

Далее представлены результаты анализа активности процессов воспаления при ХСН в зависимости от стадии и ФК заболевания. Как видно из таблицы 64, уровень неоптерина был статистически значимо выше ($p < 0,001$) у пациентов с СНсФВ I, IIА и IIБ+III ст. по сравнению с группой контроля. У пациентов с IIА ст. уровень неоптерина был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с I ст. У пациентов с IIБ+III ст. значение уровня неоптерина было статистически незначимо выше ($p = 0,803$) по сравнению с группой пациентов с I ст. и статистически незначимо ниже ($p = 0,405$) по сравнению с группой пациентов с IIА ст.

То есть, уже при СНсФВ I ст. мы наблюдали активацию иммунного воспаления. При этом, у пациентов с СНсФВ IIА ст. было выявлено увеличение неоптеринемии по сравнению с пациентами СНсФВ I ст., отражающее ассоциацию иммуно-воспалительных процессов с нарастанием выраженности клинических симптомов при СНсФВ, что подтверждалось выявленными у пациентов с СНсФВ IIА ст. взаимосвязями между уровнем неоптерина и количеством баллов по

ШОКС ($r=0,67$ $p<0,001$), а также величиной пройденной дистанции в 6МХТ ($r=0,74$ $p<0,001$).

Таблица 64 – Уровень маркеров воспаления у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса в зависимости от стадии

Показатель/Группа	Контроль n=60	I ст. n=78	IIA ст. n=44	IIБ+III ст. n=26
Неоптерин, нг/мл	1,95 [0,18; 2,92]	4,57 [0,18; 6,15] $p_1<0,001$	6,06 [1,07; 10,18] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	4,84 [0,18; 8,28] $p_1<0,001$ $p_2=0,803$ $p_3=0,405$
Фракталкин/CX3CL1, пг/мл	327 [226; 452]	486 [316; 509] $p_1<0,001$	762 [462; 808] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	501 [464; 522] $p_1<0,001$ $p_2=0,061$ $p_3<0,001$
СРБ, мг/л	0,7 [0,1; 1,8]	1,17 [0,74; 1,6] $p_1=0,051$	4,47 [2,13; 6,83] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	4,6 [3,5; 5,6] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,744$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с I ст.; p_3 – с группой пациентов с IIA ст.

Однако у пациентов с СНсФВ IIБ+III ст. роль иммунного воспаления становится менее значимой, так как выраженность неоптеринемии не только не нарастает, но даже снижается. Сила корреляционных взаимосвязей между уровнем неоптерина и количеством баллов по ШОКС, а также величиной пройденной дистанции в 6МХТ в группе пациентов с СНсФВ IIБ+III ст. была меньше, чем в группе пациентов с СНсФВ IIA ($r=0,43$ $p=0,001$ и $r=-0,47$ $p=0,001$ соответственно). По-видимому, в дальнейшем прогрессировании СНсФВ ведущую роль начинает играть не воспалительное повреждение миокарда, а напротив, увеличение его жесткости, вызванное развитием миокардиофиброза. Так, четко прослеживалось увеличение силы корреляционных связей между уровнем TIMP-1 и количеством баллов по ШОКС, а также величиной пройденной дистанции в 6МХТ в группах пациентов с СНсФВ с более тяжелой стадией ХСН (I ст. $r=0,31$ $p=0,011$ и $r=-0,33$

$p=0,009$ соответственно; ПА ст. $r=0,45$ $p=0,001$ и $r=0,49$ $p=0,001$ соответственно; ИБ+III ст. $r=0,59$ $p<0,001$ и $r=0,65$ $p<0,001$ соответственно).

Аналогичная тенденция прослеживалась в выраженности фракталкинемии у пациентов с СНсФВ различных стадий. Уровень фракталкина/СХЗСЛ1 у пациентов с СНсФВ I, ПА и ИБ+III ст. был статистически значимо выше ($p<0,001$), чем в группе контроля. В группе пациентов с ПА ст. уровень фракталкина/СХЗСЛ1 был статистически значимо выше ($p<0,001$) по сравнению с группой пациентов с I ст. В группе пациентов с ИБ+III ст. значение уровня фракталкина/СХЗСЛ1 было статистически незначимо выше ($p=0,061$) по сравнению с группой пациентов с I ст. и статистически значимо ниже ($p<0,001$), чем в группе пациентов с ПА ст.

То есть, процессы воспаления и хемотаксиса активированы при СНсФВ на любой стадии, но выраженность этих процессов нарастает у пациентов с ПА ст. и уменьшается у пациентов с ИБ+III ст. Данная тенденция подтверждалась изменением силы корреляционных взаимосвязей между уровнем фракталкина/СХЗСЛ1 и количеством баллов по ШОКС, а также величиной пройденной дистанции в 6МХТ в группах пациентов с СНсФВ с более тяжелой стадией ХСН (I ст. $r=0,3$ $p=0,021$ и $r=-0,34$ $p=0,008$ соответственно; ПА ст. $r=0,49$ $p<0,001$ и $r=0,54$ $p<0,001$ соответственно; ИБ+III ст. $r=0,38$ $p=0,002$ и $r=0,41$ $p<0,001$ соответственно).

Значение уровня СРБ у пациентов с СНсФВ I ст. было статистически незначимо выше ($p=0,051$), чем в группе контроля. В группе пациентов с ПА и ИБ+III ст. уровень СРБ был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p<0,001$). При ПА ст. уровень СРБ был статистически значимо выше ($p<0,001$) по сравнению с группой пациентов с I ст. У пациентов с ИБ+III ст. уровень СРБ был статистически значимо выше по сравнению с контролем и группой пациентов с I ст. ($p<0,001$), но сопоставим с группой пациентов с ПА ст. ($p=0,744$).

То есть, изменение уровня СРБ у пациентов с СНсФВ различных стадий еще раз подтверждает прослеживаемую выше тенденцию в изменении уровня неоптерина и фракталкина/СХЗСЛ1: уровень СРБ увеличивается в группе пациентов с ПА ст. по сравнению с группой пациентов с I ст., а у пациентов с ИБ+III ст. не наблюдается статистически значимого увеличения уровня СРБ по сравнению с

группой пациентов с ПА ст. Сила корреляционных взаимосвязей между уровнем СРБ и тяжестью клинических проявлений ХСН (баллы по ШОКС и величина пройденной дистанции в 6МХТ) увеличивалась в группе пациентов с ПА ст. ($r=0,55$ $p<0,001$ и $r=-0,61$ $p<0,001$) против ($r=0,34$ $p=0,008$ и $r=-0,36$ $p=0,005$) группы пациентов с I ст., однако, была меньшей силы в группе пациентов с ПБ+III ст. ($r=0,47$ $p<0,001$ и $r=-0,58$ $p<0,001$).

Таким образом, у пациентов с СНсФВ наблюдалось увеличение воспалительной активности уже у пациентов на I ст., ее нарастание у пациентов ПА ст. и стабилизация (или некоторое снижение) у пациентов с ПБ+III ст.

При анализе уровня маркеров воспаления у пациентов с СНсФВ в зависимости от функционального класса установлено, что у пациентов с СНсФВ I, II, III и IV ФК уровни неоптерина и фракталкина/СХ3СL1 были статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p<0,001$) (табл. 65).

Таблица 65 – Уровень маркеров воспаления у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса в зависимости от функционального класса

Показатель/Группа	Контроль n=60	I ФК n=25	II ФК n=53	III ФК n=58	IV ФК n=12
Неоптерин, нг/мл	1,95 [0,18; 2,92]	3,12 [0,18; 4,93] $p_1=0,041$	5,1 [0,95; 6,15] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	6,98 [1,07; 13,22] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,001$	4,12 [0,18; 12,9] $p_1<0,001$ $p_2=0,033$ $p_3=0,405$ $p_4=0,653$
Фрактал- кин/СХ3СL1, пг/ мл	327 [226; 452]	412 [316; 458] $p_1=0,021$	497 [411; 509] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	762 [462; 808] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$	501 [464; 522] $p_1<0,001$ $p_2=0,001$ $p_3=0,361$ $p_4<0,001$
СРБ, мг/л	0,7 [0,1; 1,8]	0,83 [0,74; 1,21] $p_1=0,271$	1,24 [0,99; 1,6] $p_1=0,051$ $p_2=0,021$	4,76 [2,8; 6,83] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$	4,21 [2,13; 5,6] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4=0,653$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с I ФК; p_3 – с группой пациентов с II ФК; p_4 – с группой пациентов с III ФК.

Так же уровень неоптерина и фракталкина/CX3CL1 в группе пациентов с II ФК был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с I ФК, а в группе пациентов с III ФК статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с I и II ФК. В группе пациентов с IV ФК значение уровня неоптерина было статистически значимо выше ($p = 0,033$), чем у пациентов с I ФК, и статистически незначимо ниже, чем у пациентов с II и III ФК ($p = 0,405$, $p = 0,653$ соответственно). Уровень фракталкина/CX3CL1 в группе пациентов с IV ФК был статистически значимо выше, чем у пациентов с I ФК ($p = 0,001$), сопоставим с группой пациентов с II ФК ($p = 0,361$) и был статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем у пациентов с III ФК.

Уровень СРБ у пациентов с I и II ФК, был статистически незначимо выше, чем в группе контроля ($p = 0,271$, $p = 0,051$ соответственно). У пациентов с III и IV ФК уровень СРБ был статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$). В группе с II ФК уровень СРБ был статистически значимо выше ($p = 0,021$), чем у пациентов с I ФК, а в группе пациентов с III ФК статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с I и II ФК. При этом, в группе пациентов с IV ФК уровень СРБ был статистически значимо выше, чем у пациентов с I и II ФК и сопоставим с группой пациентов с III ФК.

Далее была предпринята попытка оценить активность воспаления в группе пациентов с СНнФВ в зависимости от стадии ХСН. Как видно из таблицы 66, уровень неоптерина у пациентов с СНнФВ I ст. был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля.

В группе пациентов с IIА ст. уровень неоптерина был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля и группой пациентов с I ст. ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно). В группе пациентов с IIБ+III ст. уровень неоптерина был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля, с группой пациентов с I и IIА ст. ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно).

То есть, было выявлено нарастание неоптеринемии в группах пациентов с более тяжелой стадией СНнФВ, что отражает важную роль иммунного воспаления в прогрессировании СНнФВ. При этом, в группе пациентов с СНнФВ I ст.

различия с группой пациентов с СНсФВ I ст. были статистически незначимы ($p=0,619$), то есть выраженность неоптеринемии в группах пациентов с СНсФВ и СНнФВ I ст. была сопоставима.

Таблица 66 – Уровень маркеров воспаления у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса в зависимости от стадии

Показатель/Группа	Контроль n=60	I ст. n=59	IIA ст. n=41	IIБ+III ст. n=32
Неоптерин, нг/мл	1,95 [0,18; 2,92]	4,95 [1,5; 5,8] $p_1<0,001$ $p_4=0,619$	7,55 [5,2; 8,8] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_4=0,008$	9,81 [7,36; 12,61] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4<0,001$
Фракталкин/СХ3СL1, пг/мл	327 [226; 452]	478 [379; 588] $p_1<0,001$ $p_4=0,122$	979 [522; 1056] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_4=0,009$	1839 [1034; 2089] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4<0,001$
СРБ, мг/л	0,7 [0,1; 1,8]	2,41 [1,28; 3,54] $p_1<0,001$ $p_4<0,001$	8,96 [3,42; 13,82] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_4<0,001$	12,46 [8,75; 16,17] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4<0,001$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с I ст.; p_3 – с группой пациентов с IIA ст.; p_4 – с группами пациентов с СНсФВ соответствующих ст.

В группах пациентов с СНнФВ IIA, IIБ+III ст. выраженность клеточного иммунного воспаления была выше, чем в соответствующих группах СНсФВ, на что указывало статистически значимое увеличение уровня неоптерина ($p=0,008$ и $p<0,001$ соответственно).

Уровень фракталкина/СХ3СL1 у пациентов с СНнФВ I ст. был статистически значимо выше ($p<0,001$), чем в группе контроля. В группе пациентов с IIA ст. уровень фракталкина был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля и группой пациентов с I ст. ($p<0,001$, $p<0,001$ соответственно). В группе пациентов со IIБ+III ст. уровень фракталкина был статистически значимо выше по

сравнению с группой контроля, с группой пациентов с I и IIА ст. ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно).

То есть, было выявлено прогрессивное нарастание фракталкинемии в группах пациентов с более тяжелой стадией СНнФВ, что указывает на роль воспаления и процессов хемотаксиса в прогрессировании СНнФВ. Различия с группой пациентов с СНсФВ I ст. были статистически незначимы ($p = 0,122$). При этом, выраженность фракталкинемии в группах пациентов с СНнФВ IIА и IIБ+III ст. была статистически значимо выше, чем в соответствующих группах пациентов с СНсФВ ($p = 0,009$, $p < 0,001$ соответственно).

Уровень СРБ у пациентов с СНнФВ I ст. был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля. В группе пациентов с IIА ст. уровень СРБ был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля и группой пациентов с СНнФВ I ст. ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно). В группе пациентов с СНнФВ IIБ+III ст. уровень СРБ был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля, с группой пациентов с СНнФВ I и IIА ст. ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно). Кроме того, уровень СРБ в группе пациентов с СНнФВ у пациентов любой из стадий был статистически значимо выше, чем при СНсФВ соответствующей стадии ($p < 0,001$).

В группе пациентов с СНнФВ I, II, III и IV ФК уровень всех исследуемых маркеров воспаления был статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$) (табл. 67).

Также уровень всех исследуемых маркеров воспаления в группе пациентов с II ФК был статистически значимо выше, чем у пациентов с I ФК, в группе пациентов с III ФК статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с I и II ФК и у пациентов с IV ФК, статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с I, II и III ФК. Такая тенденция может отражать роль процессов воспаления в прогрессировании СНнФВ.

Таблица 67 – Уровень маркеров воспаления у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса в зависимости от функционального класса

Показатель/Группа	Контроль n=60	I ФК n=17	II ФК n=42	III ФК n=54	IV ФК n=19
Неоптерин, нг/мл	1,95 [0,18; 2,92]	3,83 [1,5; 5,12] $p_1 < 0,001$ $p_5 = 0,664$	5,2 [2,34; 5,8] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,045$ $p_5 = 0,731$	7,94 [5,2; 10,24] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_5 = 0,068$	9,81 [7,77; 12,61] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$ $p_5 < 0,001$
Фрактал- кин/CX3CL1, пг/мл	327 [226; 452]	434 [379; 511] $p_1 < 0,001$ $p_5 = 0,213$	524 [403; 588] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_5 = 0,115$	864 [522; 1431] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_5 < 0,001$	1944 [1212; 2089] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$ $p_5 < 0,001$
СРБ, мг/л	0,7 [0,1; 1,8]	1,84 [1,28; 2,31] $p_1 < 0,001$ $p_5 < 0,001$	2,69 [1,93; 3,54] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_5 < 0,001$	9,38 [3,42; 15,21] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_5 < 0,001$	13,11 [10,17; 16,17] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$ $p_5 < 0,001$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с I ФК; p_3 – с группой пациентов с II ФК; p_4 – с группой пациентов с III ФК; p_5 – с группой пациентов с СНсФВ.

Кроме того, как видно из таблицы 67, уровень неоптерина и фракталкина/CX3CL1 был статистически незначимо выше у пациентов с СНнФВ I и II ФК по сравнению с пациентами с СНсФВ соответствующих ФК. У пациентов СНнФВ III ФК уровень неоптерина был статистически незначимо выше ($p=0,068$), чем в группе пациентов СНсФВ III ФК. При этом, в группе пациентов с СНнФВ IV ФК уровень неоптерина был уже статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с СНсФВ IV ФК. Уровень фракталкина/CX3CL1 у пациентов с III и IV ФК был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с СНсФВ соответствующих ФК. Уровень СРБ был статистически значимо выше ($p < 0,001$) в группе пациентов с СНнФВ II, III и IV ФК по сравнению с пациентами с СНсФВ соответствующих ФК.

У пациентов с СНнФВ были выявлены статистически значимые корреляционные связи между уровнем изучаемых показателей (неоптерин, фракталкин/СХ3СL1 и СРБ) и показателями клинических проявлений ХСН (количество баллов по ШОКС, величиной пройденной дистанции в 6МТХ) (табл. 68).

Таблица 68 – Корреляционные связи между изучаемыми маркерами воспаления и показателями клинических проявлений ХСН в зависимости от стадии у пациентов с сохраненной фракцией выброса

Показатели	Неоптерин	фракталкин/СХ3СL1	С-РБ
I ст.			
Баллы по ШОКС	$r=0,37, p=0,002$	$r=0,39, p=0,001$	$r=0,4^*$
Величина пройденной дистанции в 6МТХ	$r=-0,42^*$	$r=-0,45^*$	$r=-0,44^*$
IIA ст.			
Баллы по ШОКС	$r=0,48^*$	$r=0,53^*$	$r=0,58^*$
Величина пройденной дистанции в 6МТХ	$r=-0,54^*$	$r=-0,61^*$	$r=-0,65^*$
IIБ+ III ст.			
Баллы по ШОКС	$r=0,63^*$	$r=0,68^*$	$r=0,71^*$
Величина пройденной дистанции в 6МТХ	$r=-0,72^*$	$r=-0,75^*$	$r=-0,79^*$

Примечание: * – $p<0,001$.

Далее мы проанализировали уровни изучаемых маркеров у пациентов с СНпФВ в зависимости от стадии заболевания. Как видно из таблицы 69, в группе пациентов с СНпФВ I, IIA и IIБ+III ст. уровень всех изучаемых маркеров воспаления был статистически значимо выше ($p<0,001$), чем в группе контроля.

Также уровень всех исследуемых маркеров воспаления в группе пациентов с IIA ст. был статистически значимо выше ($p<0,001$), чем у пациентов с I ст., а в группе пациентов с IIБ+III ст. статистически значимо выше ($p<0,001$), чем у пациентов с I и IIA ст.

Таблица 69 – Уровень маркеров воспаления у пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса в зависимости от стадии

Показатель/Группа	Контроль n=60	I ст. n=31	IIA ст. n=21	IIБ+III ст.n=13
Неоптерин, нг/мл	1,95 [0,18; 2,92]	4,64 [1,45; 6,2] $p_1<0,001$ $p_4=0,721$ $p_5=0,816$	6,81 [2,54; 9,31] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_4=0,613$ $p_5=0,743$	8,65 [4,24; 11,18] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4<0,001$ $p_5=0,046$
Фракталин/CX3CL1 пг/мл	327 [226; 452]	492 [354; 566] $p_1<0,001$ $p_4=0,814$ $p_5=0,857$	835 [471; 996] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_4=0,061$ $p_5=0,052$	1512 [631; 1812] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4<0,001$ $p_5=0,034$
СРБ мг/л	0,7 [0,1; 1,8]	1,96 [0,85; 2,5] $p_1<0,001$ $p_4=0,051$ $p_5=0,054$	6,18 [2,94; 9,14] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_4=0,036$ $p_5=0,027$	8,91 [5,7; 11,05] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4<0,001$ $p_5<0,001$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с I ст.; p_3 – с группой пациентов с II A ст.; p_4 – с СНсФВ; p_5 – с группой пациентов с СНнФВ.

Уровень неоптерина в группе пациентов с СНпФВ I и II A ст. был статистически незначимо выше ($p=0,721$, $p=0,613$), чем в группе пациентов СНсФВ, и статистически незначимо ниже ($p=0,816$, $p=0,743$ соответственно), чем в группе пациентов СНнФВ соответствующих стадий. Такая же тенденция прослеживалась в изменении уровня фракталина/CX3CL1 в группе пациентов с СНпФВ I и II A ст. При этом, уровень неоптерина и фракталина/CX3CL1 в группе пациентов с СНпФВ II+III ст. был статистически значимо выше ($p<0,001$), чем в группе пациентов СНсФВ II+III ст., и статистически значимо ниже ($p=0,046$, $p=0,034$ соответственно), чем в группе пациентов СНнФВ II+III ст. Уровень СРБ в группе пациентов СНпФВ I ст. был статистически незначимо выше ($p=0,051$), чем в группе пациентов СНсФВ I ст., и статистически незначимо ниже ($p=0,054$), чем в группе

пациентов СНнФВ I ст. При этом, в группе пациентов с СНпФВ IIА и II+III ст. уровень СРБ был статистически значимо выше ($p=0,036$, $p<0,001$ соответственно), чем в группе пациентов СНсФВ, и статистически значимо ниже ($p=0,027$, $p<0,001$ соответственно), чем в группе пациентов СНнФВ (соответствующих стадий).

В группе пациентов с СНпФВ I, II, III и IV ФК уровень неоптерина и фракталкина/СХЗСL1 был статистически значимо выше, чем в группе контроля (табл. 70).

Таблица 70 – Уровень маркеров воспаления у пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса в зависимости от функционального класса

Показатель/Группа	Контроль n=60	I ФК n=9	II ФК n=21	III ФК n=26	IV ФК n=9
Неоптерин, нг/мл	1,95 [0,18; 2,92]	3,52 [1,45; 4,8] $p_1=0,025$ $p_5=0,825$ $p_6=0,864$	5,16 [2,16; 6,2] $p_1<0,001$ $p_2=0,023$ $p_5=0,841$ $p_6=0,627$	7,05 [2,54; 9,81] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,048$ $p_5=0,619$ $p_6=0,418$	8,76 [5,13; 11,18] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4=0,007$ $p_5<0,001$ $p_6=0,047$
Фракталкин/СХЗСL1, пг/мл	327 [226; 452]	431 [354; 497] $p_1=0,006$ $p_5=0,521$ $p_6=0,889$	503 [417; 566] $p_1<0,001$ $p_2=0,009$ $p_5=0,801$ $p_6=0,868$	851 [471; 1025] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_5=0,029$ $p_6=0,021$	1538 [712; 1812] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4<0,001$ $p_5<0,001$ $p_6<0,001$
СРБ, мг/л	0,7 [0,1; 1,8]	1,16 [0,85; 1,48] $p_1=0,118$ $p_5=0,051$ $p_6=0,054$	2,05 [1,19; 2,5] $p_1<0,001$ $p_2=0,008$ $p_5=0,016$ $p_6=0,028$	6,28 [2,94; 9,77] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_5=0,039$ $p_6<0,001$	9,14 [6,5; 11,05] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4<0,001$ $p_5<0,001$ $p_6<0,001$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с I ФК; p_3 – с группой пациентов с II ФК; p_4 – с группой пациентов с III ФК; p_5 – с группой пациентов с СНсФВ; p_6 – с группой пациентов с СНнФВ.

Также уровень неоптерина и фракталкина/CX3CL1 в группе пациентов с СНпФВ II ФК был статистически значимо выше ($p=0,023$ и $p=0,009$ соответственно), чем у пациентов с СНпФВ I ФК, в группе пациентов с СНпФВ III ФК статистически значимо выше, чем у пациентов с СНпФВ I ($p<0,001$) и II ФК ($p=0,048$ и $p<0,001$ соответственно), и у пациентов с СНпФВ IV ФК статистически значимо выше, чем у пациентов СНпФВ с I, II и IV ФК. При этом, уровень неоптерина и фракталкина/CX3CL1 в группе пациентов с СНпФВ I и II ФК был статистически незначимо выше, чем в группе пациентов СНсФВ, и статистически незначимо ниже, чем в группе пациентов СНнФВ (соответствующих ФК). У пациентов с СНпФВ III ФК уровень неоптерина был статистически незначимо выше ($p=0,619$), чем у пациентов с СНсФВ III ФК, и статистически незначимо ниже ($p=0,418$), чем у пациентов с СНсФВ III ФК. В группе пациентов с СНпФВ IV ФК уровень неоптерина и фракталкина/CX3CL1 был статистически значимо выше ($p<0,001$), чем в группе пациентов с СНсФВ IV ФК, и статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с СНнФВ IV ФК ($p=0,047$, $p<0,001$ соответственно).

Уровень СРБ в группе пациентов с СНпФВ I ФК был статистически незначимо выше по сравнению с уровнем группы контроля и группой пациентов с СНсФВ I ФК ($p=0,118$, $p=0,051$ соответственно), а также статистически незначимо ниже ($p=0,054$) по сравнению с группой пациентов с СНнФВ I ФК. В группе пациентов с СНпФВ II, III и IV ФК уровень СРБ был статистически значимо выше ($p<0,001$), чем в группе контроля. Уровень СРБ в группе пациентов с СНпФВ II ФК был статистически значимо выше ($p=0,008$), чем у пациентов с СНнФВ I ФК, в группе пациентов с СНпФВ III ФК статистически значимо выше ($p<0,001$), чем у пациентов с СНпФВ I и II ФК и у пациентов с СНпФВ IV ФК, статистически значимо выше ($p<0,001$), чем у пациентов с СНпФВ I, II и III ФК. У пациентов с СНпФВ II, III и IV ФК уровень СРБ был статистически значимо выше, чем у пациентов с СНсФВ, и статистически значимо ниже, чем у пациентов с СНнФВ соответствующего ФК.

У пациентов всех стадий СНпФВ были выявлены статистически значимые корреляционные связи между уровнем изучаемых маркеров воспаления и показателями клинических проявлений ХСН. Причем, сила данных взаимосвязей была выше у пациентов с СНпФВ с более тяжелой стадией (табл. 71).

Таблица 71 – Корреляционные связи между изучаемыми маркерами воспаления и показателями клинических проявлений ХСН в зависимости от стадии у пациентов с сохраненной фракцией выброса

Показатели	Неоптерин	фракталкин/CX3CL1	С-РБ
I ст.			
Баллы по ШОКС	$r=0,34, p=0,015$	$r=0,35, p=0,011$	$r=0,38, p=0,012$
Величина пройденной дистанции в 6МТХ	$r=-0,39, p=0,008$	$r=-0,36, p=0,013$	$r=-0,41^*$
IIA ст.			
Баллы по ШОКС	$r=0,44^*$	$r=0,48^*$	$r=0,52^*$
Величина пройденной дистанции в 6МТХ	$r=-0,49^*$	$r=-0,57^*$	$r=-0,58^*$
IIIB+ III ст.			
Баллы по ШОКС	$r=0,58^*$	$r=0,61^*$	$r=0,67^*$
Величина пройденной дистанции в 6МТХ	$r=-0,67^*$	$r=-0,68^*$	$r=-0,72^*$

Примечание: * – $p < 0,001$.

Таким образом, у пациентов с ХСН была выявлена гиперпродукция неоптерина, фракталкина и СРБ по сравнению с группой соматически здоровых лиц, что отражает наличие системной воспалительной активации. В то же время у пациентов с СНпФВ имело место статистически значимо более высокое повышение продукции изучаемых маркеров воспаления по сравнению с СНсФВ и СНпФВ, что отражает роль иммунного воспаления в процессах ремоделирования и снижения сократительной функции миокарда.

Кроме того, фракталкин является также и хемотаксическим цитокином, поэтому увеличение его уровня при ХСН может запускать повреждение миокарда привлеченными лейкоцитами. Это отражает возможность использования фрак-

талкина не только в качестве маркера воспалительной активации, но и в качестве терапевтической мишени при разработке лекарственных препаратов для лечения ХСН. Увеличение же уровня СРБ у пациентов исследуемых групп указывает не только на роль системной воспалительной активации в развитии ХСН, но и позволяет выделить пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, маркером которого является СРБ, более выраженным в группе пациентов с СНнФВ.

При оценке активности воспаления у пациентов в зависимости от стадии и ФК ХСН уже при СНсФВ I стадии и ФК I мы наблюдали активацию иммунного воспаления. В группах пациентов с более тяжелой стадией и более высоким функциональным классом (IIA ст., II, III ФК) было выявлено увеличение уровня изучаемых маркеров, что может отражать ассоциацию иммуно-воспалительных процессов с нарастанием выраженности клинических симптомов при СНсФВ, что подтверждалось выявленными взаимосвязями между уровнями неоптерина, фракталкина и СРБ и количеством баллов по ШОКС, а также величиной пройденной дистанции в 6МХТ.

Однако в группах пациентов с СНсФВ IIB+III ст. и IV ФК роль процессов воспаления становится менее значимой, так как значения уровня изучаемых маркеров воспаления не нарастают, а зачастую несколько снижаются. Возможно, в дальнейшем прогрессировании СНсФВ ведущую роль начинают играть не воспалительное повреждение миокарда, а напротив, увеличение его жесткости, вызванное развитием миокардиофиброза, на что указывало увеличение силы корреляционных взаимосвязей между уровнем TIMP-1 и количеством баллов по ШОКС, а также величиной пройденной дистанции в 6МХТ в группах пациентов с СНсФВ с более тяжелой стадией заболевания.

У пациентов с СНнФВ и СНпФВ мы наблюдали увеличение уровня изучаемых маркеров в группах пациентов с более тяжелой стадией заболевания и более высоким ФК ХСН, что отражает важную роль процессов воспаления и хемотаксиса в прогрессировании СНнФВ и СНпФВ.

У пациентов всех стадий СНнФВ и СНпФВ были выявлены статистически значимые корреляционные взаимосвязи между уровнем изучаемых показателей

(неоптерин, фракталкин и СРБ) и показателями клинических проявлений хронической сердечной недостаточности (количество баллов по ШОКС, величиной пройденной дистанции в 6МХТ). Причем, сила данных взаимосвязей была выше в группах пациентов с более тяжелой стадией заболевания и более высоким ФК СНнФВ.

ГЛАВА 7. МАРКЕРЫ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Далее мы предприняли попытку оценить выраженность оксидативного стресса у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса, изучив интенсивность перекисного окисления липидов по уровню MDA, перекисного окисления белков по уровню AOPP и антиоксидантной защиты по активности SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD).

У пациентов с ХСН было выявлено наличие оксидативного стресса, на что указывало статистически значимое повышение уровня MDA, AOPP и снижение активности SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) в исследуемых группах пациентов по сравнению с группой контроля (табл. 72).

Таблица 72 – Уровень маркеров оксидативного стресса у пациентов с ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса

Показатель/Группа	Контроль n=60	СНсФВ n=148	СНнФВ n=132
MDA, мкмоль/мл	2,04 [0,61; 4,26]	5,12 [0,79; 8,7] $p_1=0,003$	7,9 [3,91; 9,9] $p_1<0,001$ $p_2=0,025$
AOPP, мкмоль/л	60,24 [16,17; 153,32]	99,1 [51,14; 289,6] $p_1<0,001$	159,6 [86,22; 305,2] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$
SOD, (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) Ед./мл	0,1002 [0,046; 0,2578]	0,0605 [0,0331; 0,1358] $p_1<0,001$	0,021 [0,0143; 0,0601] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$

Примечания: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с СНсФВ.

При этом, выраженность данных изменений в группе пациентов с СНнФВ была статистически значимо большей по сравнению с группой пациентов с СНсФВ.

У пациентов с СНпФВ уровень изучаемых маркеров оксидативного стресса был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля (табл. 73).

Таблица 73 – Уровень маркеров оксидативного стресса у пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса

Показатель/Группа	Контроль n=60	СНпФВ n=65	Уровень статистической значимости различий с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ
MDA, мкмоль/мл	2,04 [0,61; 4,26]	6,4 [0,83; 9,7] $p_1 < 0,001$	$p_2 = 0,124$ $p_3 = 0,351$
AOPP, мкмоль/л	60,24 [16,17; 153,32]	132 [62,2; 301,1] $p_1 < 0,001$	$p_2 = 0,163$ $p_3 = 0,128$
SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD), Ед./мл	0,1002 [0,046; 0,2578]	0,0418 [0,0376; 0,0854] $p_1 < 0,001$	$p_2 = 0,021$ $p_3 = 0,034$

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

При этом, уровень MDA и AOPP в данной группе пациентов был сопоставим с показателями в группах пациентов с СНсФВ и СНнФВ. Однако уровень SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) в группе пациентов с СНпФВ был статистически значимо ниже ($p = 0,021$), чем у пациентов с СНсФВ, и статистически значимо выше ($p = 0,034$), чем при СНнФВ.

По результатам анализа уровня маркеров оксидативного стресса у пациентов с СНсФВ было установлено, что в группе пациентов I, IIА и IIБ+III ст. уровень MDA и AOPP был статистически значимо выше, чем в группе контроля, а уровень SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) статистически значимо ниже, чем в группе контроля (табл. 74).

Уровень MDA и AOPP у пациентов с IIА ст. был статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с I ст., а у пациентов с IIБ+III ст. был статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с I и IIА ст. При этом, уровень SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) у пациентов с IIА ст. был статистически значимо ниже по сравнению с группой пациентов с I ст., а у паци-

ентов с IIБ+III ст. был статистически значимо ниже по сравнению с группой пациентов с I и IIА ст.

Таблица 74 – Уровень маркеров оксидативного стресса у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса в зависимости от стадии

Показатель/Группа	Контроль n=60	I ст. n=78	IIА ст. n=44	IIБ+III ст. n=26
MDA, мкмоль/мл	2,04 [0,61; 4,26]	4,8 [0,73; 5,1] $p_1=0,024$	6,2 [4,7; 6,8] $p_1<0,001$ $p_2=0,021$	7,5 [6,4; 8,9] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,004$
AOPP, мкмоль/л	60,24 [16,17; 153,32]	79,15 [50,22; 168,18] $p_1=0,031$	125,23 [71,21; 192,6] $p_1<0,001$ $p_2=0,011$	151,31 [122,24; 292,11] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,024$
SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD), Ед./мл	0,1002 [0,046; 0,2578]	0,0935 [0,0602; 0,1361] $p_1=0,021$	0,0728 [0,0489; 0,0893] $p_1<0,001$ $p_2=0,035$	0,0482 [0,0301; 0,0621] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,041$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с I ст.; p_3 – с группой пациентов с IIА ст.

Таким образом, у пациентов с СНсФВ наблюдалось увеличение выраженности оксидативного стресса у пациентов с более тяжелой стадией ХСН, на что указывало увеличение уровня MDA, AOPP и снижение активности SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD).

Далее в таблице 75 приведены результаты анализа уровня маркеров оксидативного стресса у пациентов с СНсФВ в зависимости от функционального класса.

У пациентов с I ФК уровень всех изучаемых маркеров был сопоставим с уровнем в группе контроля. В группе пациентов с II, III и IV ФК уровень MDA и AOPP был статистически значимо выше, чем в группе контроля, а уровень SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) был статистически значимо ниже, чем в группе контроля. Уровень MDA и AOPP у пациентов с II ФК был статистически значимо выше, чем у пациентов с I ФК, в группе пациентов с III ФК статистически значи-

мо выше, чем у пациентов с I и II ФК, и у пациентов с IV ФК статистически значимо выше, чем у пациентов с I, II, III ФК.

Таблица 75 – Уровень маркеров оксидативного стресса у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса в зависимости от функционального класса

Показатель/Группа	Контроль n=60	I ФК n=25	II ФК n=53	III ФК n=58	IV ФК n=12
MDA, мкмоль/мл	2,04 [0,61; 4,26]	3,6 [0,63; 4,35] $p_1=0,052$	5,0 [2,81; 6,14] $p_2=0,008$	6,4 [4,5; 7,2] $p_1<0,001$ $p_2=0,001$ $p_3=0,013$	7,9 [6,5; 8,9] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4=0,025$
AOPP, мкмоль/л	60,24 [16,17; 153,32]	71,12 [46,21; 140,17] $p_1=0,057$	86,34 [68,22; 168,15] $p_1=0,003$ $p_2=0,025$	138,11 [70,15; 206,41] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,001$	167,22 [134,25; 296,31] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4=0,022$
SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD), Ед./мл	0,1002 [0,046; 0,2578]	0,0985 [0,0442; 0,1361] $p_1=0,054$	0,0892 [0,038; 0,1114] $p_1=0,012$ $p_2=0,006$	0,0696 [0,031; 0,0886] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,002$	0,0461 [0,0301; 0,0621] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4=0,035$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с I ФК; p_3 – с группой пациентов с II ФК; p_4 – с группой пациентов с III ФК.

Уровень SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) у пациентов с II ФК был статистически значимо ниже, чем у пациентов с I ФК, в группе пациентов с III ФК статистически значимо ниже, чем у пациентов с I и II ФК, и у пациентов с IV ФК статистически значимо ниже, чем у пациентов с I, II, III ФК.

Таким образом, у пациентов с СНсФВ в зависимости от ФК прослеживалась тенденция к увеличению выраженности оксидативного стресса у пациентов с более тяжелым функциональным классов ХСН, на что указывало увеличение уровня MDA, AOPP и снижение активности SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD).

Ассоциация тяжести СНсФВ с выраженностью оксидативного стресса подтверждалась результатами корреляционного анализа, выявившего взаимосвязи

между величиной пройденной дистанции в 6МХТ и количества баллов по ШОКС с уровнем MDA, AOPP и активностью SOD (рис. 26).

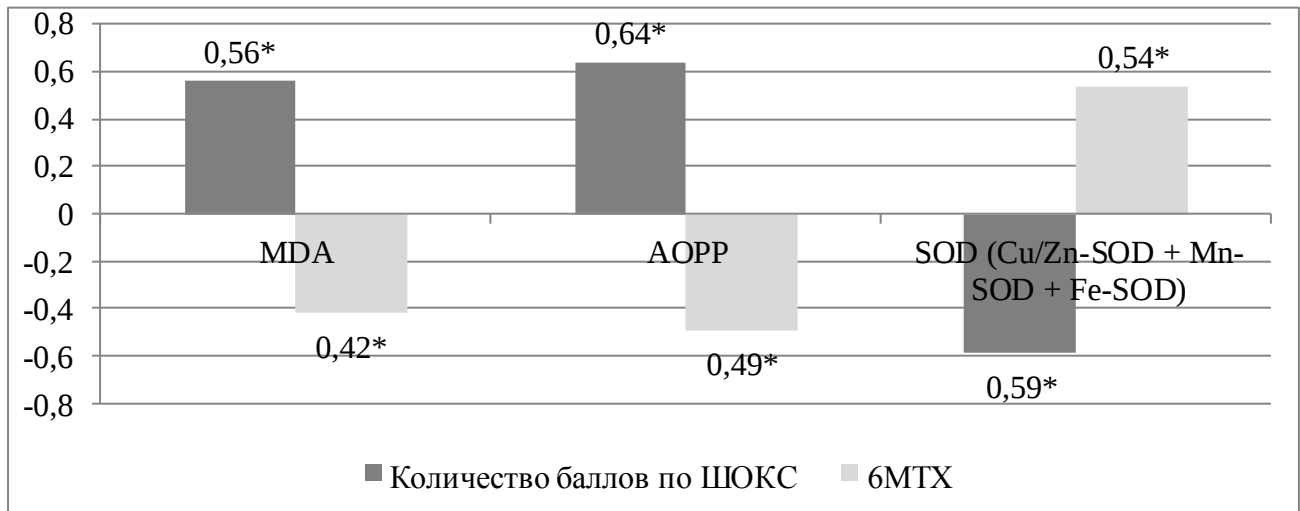


Рисунок 26 – Корреляционные взаимосвязи между изучаемыми показателями и величиной пройденной дистанции в 6МТХ и количества баллов по ШОКС (* – р для коэффициента корреляции $<0,001$).

Далее был проведен анализ уровня маркеров оксидативного стресса в группе пациентов с СНнФВ в зависимости от стадии ХСН. Как видно из таблицы 76, уровень MDA и AOPP у пациентов с I, IIА и IIБ+III ст. был статистически значимо выше, чем в группе контроля.

При анализе уровня MDA и AOPP было установлено, что в группах пациентов с более тяжелой стадией заболевания уровень данных маркеров был статистически значимо выше. Уровень SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) у пациентов с I, IIА и IIБ+III ст. был статистически значимо ниже, чем в группе контроля. При этом, в группах пациентов с более тяжелой стадией заболевания уровень SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) был статистически значимо ниже.

Таким образом, у пациентов с СНнФВ прослеживалось увеличение выраженности оксидативного стресса у пациентов с более тяжелой стадией заболевания, на что указывало увеличение уровня MDA, AOPP и снижение активности SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD). Однако выраженность данных процессов

у пациентов с СНнФВ была большей по сравнению с группой пациентов с СНсФВ в подгруппах с соответствующей стадией.

Таблица 76 – Уровень маркеров оксидативного стресса у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса в зависимости от стадии

Показатель/Группа	Контроль n=60	I ст. n=59	IIA ст. n=41	IIБ+III ст. n=32
MDA, мкмоль/мл	2,04 [0,61; 4,26]	5,64 [3,82; 6,99] $p_1=0,003$ $p_4=0,035$	7,45 [5,83; 8,15] $p_1<0,001$ $p_2=0,011$ $p_4=0,032$	8,34 [7,82; 9,91] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,014$ $p_4=0,031$
AOPP, мкмоль/л	60,24 [16,17; 153,32]	93,23 [85,12; 173,42] $p_1=0,001$ $p_4=0,041$	154,16 [115,62; 225,03] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_4=0,012$	193,35 [181,31; 307,32] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,014$ $p_4=0,024$
SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD), Ед./мл	0,1002 [0,046; 0,2578]	0,0562 [0,0435; 0,0601] $p_1<0,001$ $p_4<0,001$	0,0431 [0,0314; 0,0568] $p_1<0,001$ $p_2=0,037$ $p_4<0,001$	0,0315 [0,0143; 0,0401] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,021$ $p_4=0,031$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с I ст.; p_3 – с группой пациентов с IIA ст.; p_4 – с группами пациентов с СНсФВ соответствующих ст.

При изучении уровня маркеров оксидативного стресса у пациентов с СНнФВ в зависимости от ФК также прослеживалась тенденция к увеличению выраженности оксидативного стресса у пациентов с более тяжелым функциональным классом ХСН, на что указывало статистически значимое увеличение уровня MDA, AOPP и снижение активности SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) в группах пациентов с более тяжелым функциональным классом ХСН (табл. 77).

Ассоциация тяжести СНнФВ с выраженностью оксидативного стресса подтверждалась результатами корреляционного анализа. Были выявлены взаимосвязи между величиной пройденной дистанции в 6МХТ и количеством баллов по ШОКС с уровнем MDA ($r=-0,54$ $p<0,001$; $r=0,62$ $p<0,001$), уровнем AOPP ($r=-0,6$

$p < 0,001$; $r = 0,69$ $p < 0,001$), активностью SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) ($r = 0,55$ $p < 0,001$; $r = -0,58$ $p < 0,001$).

Таблица 77 – Уровень маркеров оксидативного стресса у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса в зависимости от функционального класса

Показатель/Группа	Контроль n=60	I ФК n=17	II ФК n=42	III ФК n=54	IV ФК n=19
MDA, мкмоль/мл	2,04 [0,61; 4,26]	4,33 [3,82; 5,31] $p_1 < 0,001$ $p_5 < 0,001$	6,1 [4,81; 6,99] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,021$ $p_5 = 0,041$	7,53 [5,94; 8,31] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,001$ $p_5 = 0,022$	8,55 [7,94; 9,91] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 = 0,013$ $p_5 = 0,034$
AOPP, мкмоль/л	60,24 [16,17; 153,32]	89,12 [85,12; 160,17] $p_1 = 0,034$ $p_5 = 0,044$	106,34 [98,22; 183,15] $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,042$ $p_5 = 0,031$	159,15 [113,14; 231,51] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,001$ $p_5 = 0,043$	199,45 [189,42; 305,32] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 = 0,002$ $p_5 = 0,041$
SOD (Cu/Zn- SOD + Mn- SOD + Fe- SOD), Ед./мл	0,1002 [0,046; 0,2578]	0,0585 [0,0545; 0,0601] $p_1 < 0,001$ $p_5 < 0,001$	0,0511 [0,0433; 0,0592] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,056$ $p_5 < 0,001$	0,0436 [0,0314; 0,0578] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,031$ $p_3 = 0,042$ $p_5 = 0,011$	0,0305 [0,0143; 0,0401] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,001$ $p_3 = 0,001$ $p_4 = 0,036$ $p_5 = 0,034$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с I ФК; p_3 – с группой пациентов с II ФК; p_4 – с группой пациентов с III ФК; p_5 – с группой пациентов с СНсФВ.

Обращало на себя внимание увеличение уровня MDA и AOPP, уменьшение активности SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD), а также большая сила корреляций между данными показателями и клиническими маркерами тяжести ХСН (6МТХ и ШОКС) в группе пациентов с СНсФВ по сравнению с группой пациентов с СНсФВ.

У пациентов с СНпФВ I, IIА и IIБ+IIIст. Уровень MDA и AOPP был статистически значимо выше, чем в группе контроля (табл. 78).

Таблица 78 – Уровень маркеров оксидативного стресса у пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса в зависимости от стадии

Показатель/Группа	Контроль n=60	I ст. n=31	IIA ст. n=21	IIБ+III ст. n=13
MDA, мкмоль/мл	2,04 [0,61; 4,26]	5,2 [0,83; 6,42] $p_1=0,024$ $p_4=0,131$ $p_5=0,384$	7,15 [5,12; 7,92] $p_1<0,001$ $p_2=0,011$ $p_4=0,041$ $p_5=0,054$	8,1 [6,96; 9,7] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,003$ $p_4=0,032$ $p_5=0,215$
AOPP, мкмоль/л	60,24 [16,17; 153,32]	88,61 [62,2; 172,2] $p_1=0,012$ $p_4=0,056$ $p_5=0,228$	147,51 [92,13; 199,45] $p_1<0,001$ $p_2=0,001$ $p_4=0,034$ $p_5=0,067$	178,28 [156,14; 305,2] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,011$ $p_4=0,045$ $p_5=0,218$
SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD), Ед./мл	0,1002 [0,046; 0,2578]	0,0688 [0,0514; 0,0854] $p_1<0,001$ $p_4=0,001$ $p_5=0,004$	0,0503 [0,0401; 0,0715] $p_1<0,001$ $p_2=0,035$ $p_4=0,031$ $p_5=0,044$	0,0407 [0,0376; 0,0524] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,041$ $p_4=0,045$ $p_5=0,025$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с I ст.; p_3 – с группой пациентов с II A ст.; p_4 – с группой пациентов с СНсФВ; p_5 – с группой пациентов с СНнФВ.

В группе пациентов с IIA ст. уровень MDA и AOPP был статистически значимо выше, чем у пациентов с I ст., а в группе пациентов с IIБ+III ст. статистически значимо выше, чем у пациентов с I и IIA ст.

Уровень SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) пациентов с I, IIA и IIБ+III ст. был статистически значимо ниже, чем в группе контроля. У пациентов с IIA ст. уровень SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) был статистически значимо ниже, чем у пациентов с I ст., а в группе пациентов с IIБ+III ст. статистически значимо ниже, чем у пациентов с I и IIA ст.

При этом, у пациентов с СНпФВ I ст. уровень MDA и AOPP был статистически незначимо выше, чем у пациентов с СНсФВ I ст. ($p=0,131$, $p=0,056$ соответственно), и статистически незначимо ниже, чем у пациентов с СНнФВ I ст.

($p=0,384$, $p=0,228$ соответственно). В группе пациентов с СНпФВ IIА ст. уровень MDA и AOPP был статистически значимо выше, чем у пациентов с СНсФВ IIА ст. ($p=0,041$, $p=0,034$ соответственно), и статистически незначимо ниже, чем у пациентов с СНнФВ IIА ст. ($p=0,054$, $p=0,067$ соответственно). У пациентов с СНпФВ IIБ+III ст. ст. уровень MDA и AOPP был статистически значимо выше, чем у пациентов с СНсФВ IIБ+III ст. ($p=0,032$, $p=0,045$ соответственно), и статистически незначимо ниже, чем у пациентов с СНнФВ IIБ+III ст. ($p=0,215$, $p=0,218$ соответственно). Уровень SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) у пациентов с СНпФВ I, IIА и IIБ+III ст. был статистически значимо ниже, чем у пациентов с СНсФВ, и статистически незначимо выше, чем у пациентов с СНнФВ (соответствующей стадии).

Таким образом, у пациентов с СНпФВ наблюдалось увеличение выраженности оксидативного стресса у пациентов с более тяжелой стадией ХСН, на что указывало увеличение уровня MDA, AOPP и снижение активности SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD). Причем, при ХСН I ст. выраженность процессов перекисного окисления липидов и белков (уровни MDA и AOPP соответственно) в группе пациентов с СНпФВ была сопоставима с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ. У пациентов с СНпФВ IIА, IIБ+III ст. выраженность перекисного окисления липидов и белков была статистически значимо больше, чем при СНсФВ, но сопоставима с группой пациентов с СНнФВ. Активность SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) у пациентов с СНпФВ I, IIА, IIБ+III ст. была статистически значимо ниже, чем при СНсФВ, но статистически значимо выше, чем при СНнФВ.

При изучении уровня маркеров оксидативного стресса у пациентов с СНпФВ в зависимости от ФК было выявлено, что уровень маркеров оксидативного стресса статистически значимо выше, а уровень маркера антиоксидантной защиты статистически значимо меньше в группах пациентов с более высоким функциональным классом, на что указывало прогрессивное увеличение уровня MDA, AOPP и снижение активности SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) (табл. 79).

Таблица 79 – Уровень маркеров оксидативного стресса у пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса в зависимости от функционального класса

Показатель/Группа	Контроль n=60	I ФК n=9	II ФК n=21	III ФК n=26	IV ФК n=9
MDA, мкмоль/мл	2,04 [0,61; 4,26]	4,23 [0,83; 4,96] $p_1=0,039$ $p_5=0,051$ $p_6=0,255$	5,7 [3,12; 6,42] $p_1<0,001$ $p_2=0,001$ $p_5=0,342$ $p_6=0,274$	7,26 [5,12; 8,2] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_4<0,001$ $p_5=0,041$ $p_6=0,475$	8,22 [7,21; 9,7] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4=0,001$ $p_5=0,062$ $p_6=0,415$
AOPP, мкмоль/л	60,24 [16,17; 153,32]	78,25 [62,2; 154,3] $p_1=0,315$ $p_5=0,167$ $p_6=0,054$	97,2 [85,4; 172,2] $p_1=0,002$ $p_2=0,013$ $p_5=0,025$ $p_6=0,186$	154,82 [92,13; 244,62] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_5=0,042$ $p_6=0,614$	179,51 [164,14; 305,2] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$ $p_4<0,001$ $p_5=0,048$ $p_6=0,581$
SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD), Ед./мл	0,1002 [0,046; 0,2578]	0,0792 [0,0623; 0,0854] $p_1<0,001$ $p_5=0,007$ $p_6=0,017$	0,0602 [0,0514; 0,0724] $p_1<0,001$ $p_2=0,034$ $p_5=0,011$ $p_6=0,021$	0,0519 [0,0467; 0,0745] $p_1<0,001$ $p_2=0,001$ $p_3=0,049$ $p_5=0,019$ $p_6=0,023$	0,0415 [0,0376; 0,0561] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,011$ $p_4=0,044$ $p_5=0,049$ $p_6=0,004$

Примечание: p_1 – с группой контроля; p_2 – с группой пациентов с I ФК; p_3 – с группой пациентов с II ФК; p_4 – с группой пациентов с III ФК; p_5 – с группой пациентов с СНсФВ; p_6 – с группой пациентов с СНнФВ.

Статистически значимых различий в уровнях MDA и AOPP у пациентов с СНпФВ I ФК по сравнению с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ I ФК выявлено не было. У пациентов с СНпФВ II ФК уровень MDA был статистически незначимо выше ($p=0,342$) по сравнению с показателями группы пациентов с СНсФВ II ФК и статистически незначимо ниже ($p=0,255$) по сравнению с показателями группы пациентов с СНнФВ II ФК. Уровень AOPP у пациентов с СНпФВ II ФК был статистически значимо ($p=0,025$) выше, чем у пациентов с СНсФВ II ФК, и статистически незначимо ниже по сравнению с показателями группы пациентов с СНнФВ II ФК. У пациентов с СНпФВ III ФК уровни MDA и AOPP были

статистически значимо выше, чем при СНсФВ III ФК ($p=0,041$ и $p=0,042$ соответственно), и сопоставимы с группой пациентов с СНнФВ III ФК. При СНпФВ IV ФК уровень MDA был статистически незначимо выше ($p=0,062$) по сравнению с показателями группы пациентов с СНсФВ IV ФК и статистически незначимо ниже ($p=0,415$) по сравнению с показателями группы пациентов с СНнФВ IV ФК. Уровень AOPP при СНпФВ IV ФК был статистически значимо выше ($p_5=0,048$), чем при СНсФВ IV ФК, но сопоставим ($p=0,581$) с пациентами с СНнФВ ФК IV.

Активность SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) у пациентов с СНпФВ I, II, III и IV ФК была статистически значимо ниже ($p<0,001$), чем в группе контроля, а также статистически значимо ниже, чем в группе пациентов СНсФВ, и статистически значимо выше, чем в группе пациентов СНнФВ (соответствующего ФК). При этом, активность SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) у пациентов с СНпФВ II ФК, был статистически значимо ниже, чем в группе пациентов СНпФВ I ФК, у пациентов с СНпФВ III ФК статистически значимо ниже, чем в группе пациентов СНпФВ I и II ФК, и у пациентов с СНпФВ IV ФК статистически значимо ниже, чем в группе пациентов СНпФВ I, II и III ФК.

Ассоциация тяжести СНпФВ с выраженностью оксидативного стресса подтверждалась результатами корреляционного анализа, выявившего взаимосвязи между величиной пройденной дистанции в 6МХТ и количеством баллов по ШОКС с уровнем MDA ($r=-0,48$ $p<0,001$; $r=0,54$ $p<0,001$), уровнем AOPP ($r=-0,45$ $p<0,001$; $r=0,54$ $p<0,001$), активностью SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) ($r=0,49$ $p<0,001$; $r=-0,54$ $p<0,001$).

Таким образом, у пациентов с ХСН было установлено наличие оксидативного стресса, на что указывало повышение уровня MDA, AOPP и снижение активности SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) в исследуемых группах. Однако выраженность данных изменений в группе пациентов с СНнФВ была статистически значимо большей по сравнению с группой пациентов с СНсФВ. У пациентов с СНпФВ интенсивность перекисного окисления липидов и белков была сопоставима с группой пациентов с СНсФВ и СНнФВ. Активность SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) у пациентов с СНпФВ является более тонким маркером окси-

датовного стресса: в группе пациентов с СНпФВ активность SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) была статистически значимо ниже, чем у пациентов с СНсФВ, и статистически значимо выше, чем при СНнФВ.

У пациентов с СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ наблюдалось увеличение выраженности оксидативного стресса в группах пациентов с более тяжелой стадией и более высоким функциональным классом ХСН, на что указывало увеличение уровня MDA, AOPP и снижение активности SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD). Однако выраженность данных процессов у пациентов с СНнФВ была большей по сравнению с группой пациентов с СНсФВ в подгруппах с соответствующей стадией и функциональным классом. У пациентов с СНпФВ I ст. выраженность процессов перекисного окисления липидов и белков (уровни MDA и AOPP соответственно) была сопоставима с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ I ст. У пациентов с СНпФВ IIA, IIB+III ст. наблюдалась интенсификация перекисного окисления липидов и белков по сравнению с группой пациентов с СНсФВ IIA, IIB-III ст. Активность SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) у пациентов с СНпФВ I, IIA, IIB+III ст. была статистически значимо ниже, чем при СНсФВ, но статистически значимо выше, чем при СНнФВ.

Ассоциация тяжести ХСН с выраженностью оксидативного стресса подтверждалась результатами корреляционного анализа, выявившего взаимосвязи между величиной пройденной дистанции в 6МХТ и количеством баллов по ШОКС с уровнем MDA, уровнем AOPP и активностью SOD во всех исследуемых группах. Обращали на себя внимание интенсификация перекисного окисления липидов и белков, увеличение активности SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD), а также большая сила корреляционных связей между данными показателями и клиническими маркерами тяжести ХСН (6МХТ и ШОКС) в группе пациентов с СНнФВ по сравнению с группой СНсФВ. По интенсивности перекисного окисления липидов и белков группа пациентов с СНпФВ занимала промежуточное положение. Активность SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) у пациентов с СНпФВ была ниже, чем у пациентов с СНсФВ соответствующих ФК, но статистически значимо более высокой, чем при СНнФВ соответствующих ФК.

ГЛАВА 8. ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Далее мы предприняли попытку изучить особенности ремоделирования миокарда у пациентов с ХСН с сохраненной, промежуточной и низкой фракцией выброса.

Как видно из таблицы 80, у пациентов в исследуемых группах наблюдалось статистически значимое расширение аорты ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля.

Причем, различия по данному параметру между группами пациентов с СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ были статистически незначимы.

В исследуемых группах было выявлено увеличение всех трех размеров ЛП (передне-заднего, медиально-латерального и верхне-нижнего) по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), однако, выраженность дилатации ЛП в группе пациентов с СНпФВ была статистически значимо больше по сравнению с пациентами с СНсФВ, а в группе пациентов с СНнФВ статистически значимо больше по сравнению с пациентами с СНсФВ и с СНпФВ.

Линейные размеры левого желудочка (конечный диастолический размер (КДР) и конечный систолический размер (КСР)) в группе пациентов с СНсФВ были сопоставимы с группой контроля ($p = 0,077$ и $p = 0,051$ соответственно). При этом, в группе пациентов с СНпФВ наблюдалось статистически значимое увеличение данных размеров как по сравнению с контролем ($p < 0,001$), так и по сравнению с группой пациентов с СНсФВ ($p = 0,012$ и $p < 0,001$ для КДР и КСР соответственно).

Наиболее выраженное увеличение значения КДР и КСР наблюдалось в группе пациентов с СНнФВ, где данные показатели были статистически значимо ($p < 0,001$) больше как по сравнению с группой пациентов с СНсФВ, так и по сравнению с пациентами с СНпФВ.

Таблица 80 – Линейные размеры аорты, левого предсердия и левого желудочка у пациентов с ХСН в зависимости от фракцией выброса

Показатель/ Группа	Контроль n=60	СНсФВ n=148	СНпФВ n=65	СНнФВ n=132
Аорта, мм	28,5 [25,5; 31]	35,5 [30; 42] $p_1 < 0,001$	35,2 [31; 42] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,762$	35 [29; 42] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,731$ $p_3 = 0,725$
ЛП передне- задний размер, мм	27 [23; 36]	38 [31; 51] $p_1 < 0,001$	41 [32; 56] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,042$	44 [37; 60] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,046$
ЛП медиально- латеральный раз- мер, мм	31,5 [25; 36]	36,3 [30; 47] $p_1 < 0,001$	42 [33; 54] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,023$	47 [39; 60] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,028$
ЛП верхне- нижний размер, мм	39 [30; 43]	41,3 [36,5; 54] $p_1 < 0,001$	49 [39; 63] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,011$	62 [43; 75] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,004$
КДР, мм	48 [37; 51]	48 [45; 57] $p = 0,077$	54 [48; 65] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,012$	62 [53; 76] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
КСР, мм	32 [29; 34]	34 [29; 42] $p_1 = 0,051$	41 [35; 48] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	49 [42; 53] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

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

Значение объемных характеристик левого желудочка в группе пациентов с СНсФВ были сопоставимыми с группой контроля (конечный диастолический объем (КДО) $p = 0,617$; конечный систолический объем (КСО) $p = 0,051$; ударный объем (УО) $p = 0,051$), в то время как в группах пациентов с СНпФВ и СНнФВ прослеживалось статистически значимое увеличение КДО, КСО при снижении УО, более выраженное при СНнФВ (табл. 81).

Таблица 81 – Объемные характеристики левого желудочка у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса

Показатель/ Группа	Контроль n=60	СНсФВ n=148	СНпФВ n=65	СНнФВ n=132
КДО левого желудочка, мл	108 [83; 124]	101 [62; 114] $p_1=0,617$	145 [114; 248] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	194 [134; 323] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
КСО левого желудочка, мл	41 [32; 47]	40 [35; 80] $p_1=0,051$	93 [65; 145] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	153 [72; 216] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
УО, мл	67 [51; 77]	61 [54; 88] $p_1=0,245$	52 [42; 74] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	41 [31; 54] $p_1<0,003$ $p_2<0,009$ $p_3<0,001$
ФВ, %	62 [60; 64]	60 [50; 65] $p_1=0,051$	46 [40; 49] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	34 [25; 39] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$

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

Фракция выброса левого желудочка в группе пациентов с СНсФВ была сопоставима с группой контроля ($p=0,051$), а в группах пациентов с СНпФВ и СНнФВ была статистически значимо ниже как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с группой пациентов с СНсФВ ($p<0,001$).

В дальнейшем было необходимо изучить толщину стенок левого желудочка и характеристики трансмитрального диастолического потока. Как видно из таблицы 82, в группах пациентов с ХСН наблюдалось статистически значимое увеличение толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу по сравнению с контролем ($p<0,001$).

Однако в группе пациентов с СНсФВ данный показатель был статистически значимо больше ($p=0,049$) по сравнению с группой пациентов с СНпФВ, а также ($p=0,037$) по сравнению с группой пациентов с СНнФВ. В группе пациентов с

СНпФВ величина ТМЖП была статистически значимо больше, чем у пациентов с СНнФВ ($p=0,048$).

Таблица 82 – Толщина стенок и индекс сферичности левого желудочка у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса

Показатель/ Группа	Контроль n=60	СНсФВ n=148	СНпФВ n=65	СНнФВ n=132
ТМЖП в диастолу	8,5 [8,0; 9,5]	15 [13; 16] $p_1<0,001$	13 [8; 15] $p_1=0,032$ $p_2=0,049$	10 [7; 12,5] $p_1<0,001$ $p_2=0,037$ $p_3=0,048$
ТЗС в систолу	8,5 [6; 10,5]	15,5 [14; 17,5] $p_1<0,001$	12 [6; 17,5] $p_1=0,032$ $p_2=0,049$	9 [6; 11] $p_1=0,364$ $p_2<0,001$ $p_3=0,038$
Индекс сферичности левого желудочка в систолу	0,45 [0,21; 0,69]	0,51 [0,25; 0,75] $p_1=0,054$	0,71 [0,38; 0,91] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	0,85 [0,65; 1,02] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
ОТС левого желудочка	0,49 [0,46; 0,52]	0,63 [0,47; 0,74] $p_1<0,001$	0,49 [0,31; 0,57] $p_1=0,721$ $p_2<0,001$	0,38 [0,17; 0,48] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$

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

Толщина задней стенки (ТЗС) левого желудочка в систолу в группах пациентов с СНсФВ и СНпФВ была статистически значимо больше, чем в группе контроля ($p<0,001$). В то же время в группе пациентов с СНнФВ значение данного показателя не превышало контрольное ($p=0,364$) и было статистически значимо меньшим по сравнению с группой пациентов с СНсФВ ($p<0,001$) и СНпФВ.

В группе пациентов с СНсФВ статистически значимого изменения индекса сферичности левого желудочка по сравнению с контролем проследить не удалось ($p=0,054$). В то же время в группах пациентов с СНпФВ и СНнФВ данный пока-

затель статистически значимо увеличивался не только по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), но и по сравнению с группой пациентов с СНсФВ.

В группе пациентов с СНсФВ четко прослеживалось статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение ОТС левого желудочка по сравнению с контролем, в то время как в группе пациентов с СНнФВ ОТС левого желудочка была статистически значимо меньше по сравнению и с контролем ($p < 0,001$), и с группами пациентов с СНсФВ и СНпФВ. У пациентов с СНпФВ ОТС левого желудочка была сопоставима с показателем группы контроля ($p = 0,721$).

У всех пациентов с ХСН наблюдалось статистически значимое ($p < 0,001$) уменьшение пиковой скорости раннего диастолического наполнения (диастолического трансмитрального потока) (Е) по сравнению с группой контроля. Статистически значимых различий значения Е между исследуемыми группами выявлено не было (табл. 83).

Пиковая скорость позднего диастолического наполнения (диастолического трансмитрального потока) (А) в группе пациентов с СНсФВ была статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p = 0,012$), у пациентов с СНпФВ – сопоставима с показателем группы контроля ($p = 0,154$), а у пациентов с СНнФВ была статистически значимо меньше по сравнению с группой контроля ($p = 0,027$), группой пациентов с СНсФВ ($p = 0,033$) и группой пациентов с СНпФВ ($p = 0,045$).

Отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения (Е/А) в группе пациентов с СНсФВ было статистически значимо ($p < 0,001$) меньше по сравнению с группой контроля. У пациентов с СНпФВ отношение Е/А было сопоставимо с показателями группы контроля ($p = 0,112$) и группы пациентов с СНнФВ. В группе пациентов с СНнФВ, напротив, отношение Е/А было сопоставимо с контрольным ($p = 0,369$), но было статистически значимо больше, чем у пациентов с СНсФВ ($p < 0,001$) и СНпФВ.

Время изоволюмической релаксации (IVRT) левого желудочка у пациентов с ХСН всех исследуемых групп было статистически значимо больше ($p < 0,001$), чем в группе контроля. Различия между исследуемыми группами пациентов с ХСН были статистически незначимы.

Таблица 83 – Характеристики трансмитрального кровотока у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса

Показатель/ Группа	Контроль n=60	СНсФВ n=148	СНпФВ n=65	СНнФВ n=132
Е, м/с	0,87 [0,67; 0,98]	0,74 [0,57; 0,94] $p_1=0,045$	0,82 [0,54; 0,88] $p_1=0,021$ $p_2=0,053$	0,72 [0,51; 0,82] $p_1<0,001$ $p_2=0,051$ $p_3=0,055$
А, м/с	0,64 [0,51; 0,67]	0,85 [0,64; 0,96] $p_1=0,012$	0,72 [0,35; 0,84] $p_1=0,154$ $p_2=0,021$	0,49 [0,3; 0,6] $p_1=0,027$ $p_2=0,033$ $p_3=0,045$
Е/А	1,36 [1,31; 1,64]	0,87 [0,73; 2,18] $p_1<0,001$	1,01 [0,64; 2,51] $p_1=0,112$ $p_2=0,087$	1,47 [1; 2,7] $p_1=0,369$ $p_2<0,001$ $p_2=0,005$
IVRT, мс	83 [71; 89]	134 [54; 168] $p_1=0,031$	119 [57; 159] $p_1=0,041$ $p_2=0,065$	122 [64; 137] $p_1=0,038$ $p_2=0,052$ $p_2=0,112$
DT, мс	193 [172; 218]	236 [142; 379] $p_1=0,054$	186 [129; 351] $p_1=0,171$ $p_2=0,039$	178 [119; 292] $p_1=0,385$ $p_2=0,027$ $p_2=0,042$

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

Время замедления раннедиастолического потока (DT) у пациентов с ХСН было сопоставимо с показателем в группе контроля. Однако в группе пациентов с СНсФВ значение DT было статистически значимо больше, чем в группах пациентов с СНпФВ ($p=0,039$) и СНнФВ ($p=0,042$). Также к показателям, отражающим диастолическую функцию левых отделов сердца, относят характеристики кровотока в легочных венах и движения фиброзного кольца митрального клапана в диастолу. У пациентов с СНсФВ и СНнФВ максимальная скорость диастолического ретроградного кровотока в легочных венах (ARd) была сопоставима с показателями в группе контроля ($p=0,119$ и $p=0,112$ соответственно) (табл. 84).

Таблица 84 – Характеристики кровотока в легочных венах и тканевого доплера у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса

Показатель/ Группа	Контроль n=60	СНсФВ n=148	СНпФВ n=65	СНнФВ n=132
ARd, см/с	27 [21; 33]	29 [21; 37] $p_1=0,119$	36 [25; 39] $p_1=0,012$ $p_2=0,004$	28 [24; 38] $p_1=0,112$ $p_2=0,415$ $p_3=0,284$
S/D	1,3 [0,46; 1,8]	1,1 [0,39; 1,6] $p_1<0,001$	0,87 [0,38; 1,4] $p_1<0,001$ $p_2=0,044$	0,75 [0,36; 1,2] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,031$
Vp, см/сек	55 [51; 57]	49 [42; 53] $p_1<0,001$	44 [41; 52] $p_1<0,001$ $p_2=0,157$	48 [41; 54] $p_1<0,001$ $p_2=0,374$ $p_3=0,515$
E', см/сек	12,6 [8,1; 14,1]	5,5 [4,2; 7,8] $p_1<0,001$	7,1 [4,6; 7,3] $p_1<0,001$ $p_2=0,317$	5,9 [4,1; 6,5] $p_1<0,001$ $p_2=0,522$ $p_3=0,327$
E/E'	6,9 [5,6; 7,9]	13,4 [8,2; 18,1] $p_1<0,001$	11,6 [8,7; 16,3] $p_1<0,001$ $p_2=0,329$	12,1 [8,8; 17,4] $p_1<0,001$ $p_2=0,402$ $p_3=0,524$
LAVI, мм/м ²	27 [23; 33]	42 [35; 46] $p_1<0,001$	41 [35; 44] $p_1<0,001$ $p_2=0,389$	43 [36; 48] $p_1<0,001$ $p_2=0,112$ $p_3=0,051$

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

В группе пациентов с СНпФВ скорость ARd была статистически значимо больше, чем в группе контроля ($p=0,012$) и группе пациентов с СНсФВ ($p=0,004$). Различия с группой пациентов с СНнФВ были статистически незначимы ($p=0,284$).

Соотношение максимальных скоростей систолического и диастолического антеградного кровотока в легочных венах (S/D) во всех группах пациентов с ХСН было статистически значимо ($p<0,001$) меньше по сравнению с группой контроля.

Причем, у пациентов с СНпФВ соотношение S/D было статистически значимо ($p=0,044$) меньше, чем у пациентов с СНсФВ, а у пациентов с СНнФВ статистически значимо меньше как по сравнению с группой пациентов с СНсФВ ($p<0,001$), так и по сравнению с группой пациентов с СНпФВ.

Во всех группах пациентов с ХСН прослеживалось уменьшение скорости распространения раннего диастолического кровотока (V_r) в левом желудочке по сравнению с группой контроля ($p<0,001$). Причем, различия скорости V_r между исследуемыми группами пациентов с ХСН были статистически незначимы.

Наибольшая скорость раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана (диастолического подъема основания левого желудочка) (E'), измеренная при помощи тканевого доплера из области межжелудочковой перегородки и из области боковой стенки левого желудочка при усреднении скоростей, во всех исследуемых группах пациентов с ХСН была статистически значимо меньше ($p<0,001$) по сравнению с группой контроля. Различия скорости E' между исследуемыми группами пациентов с ХСН были статистически незначимы.

Соотношение максимальных скоростей раннего диастолического трансмитрального потока и раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана E/E' во всех исследуемых группах пациентов с ХСН было статистически значимо больше, чем в группе контроля ($p<0,001$). Различия соотношения E/E' между исследуемыми группами пациентов с ХСН были статистически незначимы.

Также во всех исследуемых группах пациентов с ХСН прослеживалось увеличение объемного индекса левого предсердия по сравнению с контролем ($p<0,001$). Различия индекса LAVI между исследуемыми группами пациентов с ХСН были статистически незначимы.

Далее была проанализирована частота встречаемости диастолической дисфункции различных стадий (типов) в исследуемых группах и установлено, что в группе пациентов с СНсФВ диастолическая дисфункция I ст. (замедленная релаксация) выявлялась у 69 чел. (46,6%) (табл. 85).

Таблица 85 – Стадии (типы) диастолической дисфункции у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса

Показатель/Группа	СНсФВ n=148	СНпФВ n=65	СНнФВ n=132
Замедленная релаксация (стадия I) n=127	69 чел. (46,6%)	23 чел. (35,4%) $\chi^2=0,84$; df=1; $p_1=0,359$	35 чел. (26,5%) $\chi^2=5,61$; df=1; $p_1=0,018$ $\chi^2=0,88$; df=1; $p_2=0,348$
Псевдонормализация (стадия II) n=157	58 чел. (39,2%) $\chi^2=0,67$; df=1; $p_3=0,414$	31 чел. (47,7%) $\chi^2=3,38$; df=1; $p_1=0,066$ $\chi^2=0,84$; df=1; $p_3=0,359$	68 чел. (51,5%) $\chi^2=1,62$; df=1; $p_1=0,203$ $\chi^2=0,09$; df=1; $p_2=0,771$ $\chi^2=7,67$; df=1; $p_3=0,006$
Рестрикция (стадия III) n=61	21 чел. (14,2%) $\chi^2=19,9$; df=1; $p_3<0,001$ $\chi^2=13,8$; df=1; $p_4<0,001$	11 чел. (16,9%) $\chi^2=7,3$; df=1; $p_1=0,007$ $\chi^2=3,38$; df=1; $p_3=0,066$ $\chi^2=7,3$; df=1; $p_4=0,007$	29 чел. (21,9%) $\chi^2=2,0$; df=1; $p_1=0,157$ $\chi^2=0,46$; df=1; $p_2=0,497$ $\chi^2=0,45$; df=1; $p_3=0,501$ $\chi^2=11,6$; df=1; $p_4=0,001$

Примечание: p_1 – с группой пациентов с СНсФВ; p_2 – с группой пациентов с СНпФВ; p_3 – с группой пациентов с I стадией диастолической дисфункции в соответствующих группах пациентов; p_4 – с группой пациентов с II стадией диастолической дисфункции в соответствующих группах пациентов.

С сопоставимой частотой выявлялась диастолическая дисфункция II ст. (псевдонормализация) – у 58 чел. (39,2%). Диастолическая дисфункция III ст. (рестрикция) встречалась статистически значимо ($p<0,001$) реже по сравнению с диастолической дисфункцией как I ст., так и II ст.

У пациентов с СНпФВ также частоты встречаемости диастолической дисфункции I и II ст. были сопоставимы между собой, а частота встречаемости диастолической дисфункции III ст. была сопоставима с частотой встречаемости I ст. и статистически значимо ниже, чем частота встречаемости II ст. диастолической дисфункции.

У пациентов с СНнФВ диастолическая дисфункция II ст. встречалась в 51,5% случаев, что было статистически значимо чаще по сравнению с диастолической дисфункцией I ст. (26,5%) и III ст. (21,9%).

При этом у пациентов с СНпФВ по сравнению с группой пациентов с СНсФВ диастолическая дисфункция I и II ст. с сопоставимой частотой, а III ст.

диастолической дисфункции статистически значимо чаще встречалась у пациентов с СНсФВ по сравнению с группой пациентов с СНпФВ. У пациентов с СНнФВ диастолическая дисфункция I ст. встречалась статистически значимо реже, чем у пациентов с СНсФВ и с сопоставимой частотой с пациентами с СНпФВ. Частота диастолической дисфункции II и III ст. у пациентов с СНнФВ была сопоставима с пациентами с СНсФВ и СНпФВ соответствующих стадий.

Таблица 86 – Линейные размеры и скоростные показатели, характеризующие структуру и функцию правых отделов сердца у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса

Показатель/ Группа	Контроль n=60	СНсФВ n=148	СНпФВ n=65	СНнФВ n=132
ПП верхне - нижний размер, мм	38 [33; 40]	41 [35; 64] $p_1=0,041$	48 [36; 71] $p_1=0,004$ $p_2=0,012$	53 [39; 76] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_2=0,033$
ПП медиально - латеральный раз- мер, мм	29 [23; 33]	33 [27; 43] $p_1=0,021$	37 [31; 48] $p_1<0,001$ $p_2=0,021$	41 [34; 51] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,025$
ПЖ толщина стенки, мм	0,5 [0,4; 0,8]	0,6 [0,4; 0,9] $p_1=0,049$	0,65 [0,46; 1,0] $p_1=0,031$ $p_2=0,048$	0,8 [0,5; 1,5] $p_1<0,001$ $p_2=0,003$ $p_3=0,021$
ПЖ диаметр, мм	19 [15,5; 21,5]	21 [17; 25] $p_1=0,032$	25 [21; 34] $p_1<0,001$ $p_2=0,021$	27 [21; 43] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,018$
ЛА диаметр, мм	22 [19; 24]	24 [21; 30] $p_1=0,021$	25 [22; 35] $p_1=0,003$ $p_2=0,039$	26 [23; 38] $p_1<0,001$ $p_2=0,015$ $p_3=0,048$
Среднее давление в ЛА, мм.рт.ст.	11 [10; 15]	19 [12; 28] $p_1<0,001$	26 [14; 38] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	35 [20; 57] $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$

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

Как видно из таблицы 86, во всех группах пациентов с ХСН было выявлено статистически значимое увеличение обоих размеров правого предсердия (ПП) (верхне-нижнего и медиально-латерального). Однако в группе пациентов с СНнФВ выраженность дилатации ПП была статистически значимо большей по сравнению с группами пациентов с СНсФВ и СНпФВ.

Толщина стенки правого желудочка (ПЖ) и диаметр ПЖ у всех пациентов с ХСН были статистически значимо больше, чем в группе контроля. Однако в группе пациентов с СНнФВ изменение указанных показателей было статистически значимо больше, чем в группах пациентов с СНсФВ и СНпФВ.

Диаметр легочной артерии (ЛА) и среднее давление в ЛА у пациентов с ХСН всех групп были статистически значимо больше по сравнению с контролем. Однако выраженность данных изменений в группе пациентов с СНнФВ была статистически значимо большей по сравнению с группами пациентов с СНсФВ и СНпФВ.

Таким образом, у пациентов с ХСН с сохраненной, промежуточной и низкой фракцией выброса левого желудочка прослеживались особенности структурно-геометрической перестройки различных отделов сердца и крупных сосудов.

Как при СНсФВ, СНпФВ, так и при СНнФВ развивалась дилатация ЛП с увеличением передне-заднего, медиально-латерального и верхне-нижнего размеров ЛП. Однако выраженность данной дилатации в группе пациентов с СНнФВ была большей.

При СНсФВ линейные размеры (КДР, КСР) и объемы левого желудочка (КДО, КСО, УО) оставались сохранными, тогда как для пациентов с СНпФВ и СНнФВ была характерна дилатация ЛЖ с увеличением КДР, КСР, КДО и КСО и уменьшением УО.

Кроме того, в группе пациентов с СНсФВ было выявлено утолщение стенок левого желудочка (ТМЖП, ТЗС, ОТС). При этом, индекс сферичности левого желудочка существенно не изменялся. В группах пациентов с СНнФВ, несмотря на увеличение ТМЖП и ТЗС, ОТС левого желудочка значимо уменьшалась, что сопровождалось увеличением индекса сферичности левого желудочка. При СНпФВ

увеличение ТМЖП и ТЗС также сопровождалось увеличением индекса сферичности, но ОТС левого желудочка была сопоставима с показателями группы контроля.

Структурные изменения левого желудочка у пациентов исследуемых групп сопровождались изменениями трансмитрального диастолического потока и движения фиброзного кольца митрального клапана, свидетельствующими о наличии диастолической дисфункции левого желудочка. Так, у пациентов с СНсФВ прослеживались уменьшение скорости раннего диастолического трансмитрального потока с увеличением скорости позднего диастолического трансмитрального потока и уменьшением их соотношения, свидетельствующие о нарушении релаксации левого желудочка. При этом, время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка увеличивалось более 220 мс, а время изоволюмической релаксации увеличивалось более 100 мс. У пациентов с СНпФВ обе скорости трансмитрального диастолического потока статистически значимо уменьшались по сравнению с контролем, однако, их соотношение было более 1, что в сочетании с умеренным увеличением времени изоволюмической релаксации и времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка указывало на псевдонормализацию диастолической функции левого желудочка. У пациентов с СНнФВ помимо снижения скорости раннего диастолического трансмитрального потока происходит значительное снижение скорости позднего диастолического трансмитрального потока и, соответственно, увеличение соотношения Е/А. Время изоволюмической релаксации и время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка у пациентов с СНнФВ также было умеренно увеличено.

Также на наличие диастолической дисфункции у пациентов с ХСН указывали изменения кровотока в легочных венах и движения фиброзного кольца митрального клапана. Так, у пациентов с СНсФВ на замедление расслабления левого желудочка указывали значение максимальной скорости диастолического ретроградного кровотока в легочных венах менее 35 см/с, соотношение максимальных скоростей систолического и диастолического антеградного кровотока в легочных

венах более 1, значение скорости распространения раннего диастолического кровотока в ЛЖ в диапазоне 45-55 см/с, уменьшение наибольшей скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана менее 8. Кроме того, наличие диастолической дисфункции у пациентов с СНсФВ подтверждалось увеличением соотношения максимальных скоростей раннего диастолического трансмитрального потока и раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана E/E более 8, а также увеличением объемного индекса левого предсердия более 40 мл/м².

У пациентов с СНпФВ на псевдонормализацию диастолической функции левого желудочка указывали значение максимальной скорости диастолического ретроградного кровотока в легочных венах ARd более 35 см/с, соотношение максимальных скоростей систолического и диастолического антеградного кровотока в легочных венах менее 1, значение скорости распространения раннего диастолического кровотока в левого желудочка менее 45 см/с, уменьшение наибольшей скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана менее 8. Кроме того, наличие диастолической дисфункции у пациентов с СНсФВ подтверждалось увеличением соотношения максимальных скоростей раннего диастолического трансмитрального потока и раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана E/E более 8, а также увеличением объемного индекса левого предсердия более 40 мл/м².

У пациентов с СНнФВ выявлялись признаки дальнейшего ухудшения диастолической функции левого желудочка, а именно значение максимальной скорости диастолического ретроградного кровотока в легочных венах ARd в диапазоне 25-35 см/с, соотношение максимальных скоростей систолического и диастолического антеградного кровотока в легочных венах S/D менее 1, уменьшение наибольшей скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана. Кроме того, наличие диастолической дисфункции у пациентов с СНнФВ подтверждалось увеличением соотношения максимальных скоростей раннего диастолического трансмитрального потока и раннего диастолического

движения фиброзного кольца митрального клапана E/E более 8, а также увеличением объемного индекса левого предсердия более 40 мл/м².

При анализе частоты встречаемости диастолической дисфункции различных стадий (типов) в исследуемых группах обнаружено уменьшение частоты встречаемости диастолической дисфункции I стадии с замедлением релаксации у пациентов с СНнФВ с увеличением 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.

Интерес представляют структурно-функциональные изменения не только левых, но и правых отделов сердца, а именно увеличение размеров правого предсердия, больше выраженное в группе пациентов с СНнФВ, а также увеличение толщины стенки и диаметра ПЖ, также больше выраженное в группе пациентов с СНнФВ. Одним из факторов вовлечения правых отделов сердца в процесс ремоделирования являлось увеличение давления в ЛА во всех группах пациентов с ХСН по сравнению с контролем. Однако обращала на себя внимания небольшая выраженность легочной гипертензии в группе пациентов с СНсФВ. По-видимому, ремоделирование правых отделов при ХСН, и особенно при СНсФВ, вызвано комплексом факторов и требует более тщательного анализа.

8.1. Корреляционные взаимосвязи между данными эхокардиоскопии и функциональным классом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от фракции выброса левого желудочка

Далее методом корреляционного анализа были изучены взаимосвязи показателей ЭХОКС с выраженностью клинических симптомов сердечной недостаточности, а именно с функциональным классом ХСН в зависимости от фракции выброса.

Как видно из таблицы 87, статистически значимых взаимосвязей между диаметром аорты и функциональным классом ХСН в исследуемых группах не прослеживалось.

Таблица 87 – Корреляционные связи между линейными размерами аорты, левого предсердия и левого желудочка и функциональным классом ХСН у пациентов в зависимости от фракции выброса

Показатель/ Группа	СНсФВ n=148	СНпФВ n=60	СНнФВ n=132
Аорта, мм	r=0,09, p=0,341	r=0,08 p=0,614	r=0,1 p=0,118
ЛП переднее -задний размер, мм	r=0,41 p<0,001	r=0,38 p=0,001	r=0,54 p<0,001
ЛП медиально-латеральный размер, мм	r=0,54 p<0,001	r=0,52 p<0,001	r=0,58 p<0,001
ЛП верхне-нижний размер, мм	r=0,48 p<0,001	r=0,46 p<0,001	r=0,54 p<0,001
КДР, мм	r=0,11 p=0,304	r=0,39 p=0,012	r=0,68 p<0,001
КСР, мм	r=0,15 p=0,217	r=0,38 p=0,011	r=0,71 p<0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости коэффициентов корреляции.

В то же время во всех исследуемых группах пациентов с ХСН были выявлены статистически значимые положительные корреляции средней силы между размерами ЛП и функциональным классом ХСН, отражающие ассоциацию структурной перестройки ЛП с увеличением выраженности клинической симптоматики ХСН.

Между КДР, КСР и ФК ХСН в группе пациентов с СНсФВ статистически значимых взаимосвязей выявлено не было. Это указывает на то, что нарастание тяжести СНсФВ не ассоциировано с увеличением размеров полости ЛЖ. В то же время в группах пациентов с СНпФВ и СНнФВ прослеживались статистически значимые взаимосвязи между КДР, КСР левого желудочка и ФК ХСН, причем сила данных взаимосвязей в группе пациентов с СНнФВ была большей.

Также в группе пациентов с СНсФВ не прослеживалось статистически значимых взаимосвязей между функциональным классом ХСН и КДО левого желу-

дочка, КСО левого желудочка, а также УО левого желудочка. Удалось проследить лишь корреляцию слабой силы между ФК ХСН и фракцией выброса левого желудочка (табл. 88). Это еще раз подтверждает отсутствие ассоциации между размерами полости ЛЖ, его ударным объемом и прогрессированием СНсФВ.

Таблица 88 – Корреляционные связи между объемными характеристиками левого желудочка и функциональным классом ХСН у пациентов в зависимости от фракции выброса

Показатель/ Группа	СНсФВ n=148	СНпФВ n=60	СНнФВ n=132
КДО левого желудочка, мл	r=0,17 p=0,359	r=0,42 p=0,001	r=0,81 p<0,001
КСО левого желудочка, мл	r=0,09 p=0,602	r=0,45 p=0,001	r=0,79 p<0,001
УО, мл	r=-0,12 p=0,266	r=-0,38 p=0,012	r=-0,74 p<0,001
ФВ, %	r=-0,31 p=0,042	r=-0,43 p=0,001	r=-0,88 p<0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости коэффициентов корреляции.

В группах пациентов с СНпФВ и СНнФВ, напротив, прослеживались прямые взаимосвязи между объемными характеристиками левого желудочка, фракцией выброса левого желудочка и ФК ХСН. Причем сила данных взаимосвязей в группе пациентов с СНнФВ была больше, чем при СНпФВ.

Представляют интерес выявленные в группе пациентов с СНсФВ положительные средней силы корреляционные связи между ФК ХСН и ТМЖП в диастолу, а также ТЗС в систолу, отражающие роль структурной перестройки стенки левого желудочка, а именно её утолщения, в прогрессировании СНсФВ с нарастанием клинической симптоматики (табл. 89).

В то же время в группе пациентов с СНнФВ выявленные взаимосвязи между указанными показателями были отрицательными, слабой силы и статистически незначимыми. В группе пациентов с СНпФВ статистически значимых взаимосвязей между толщиной стенок левого желудочка и ФК ХСН проследить не удалось.

Таблица 89 – Корреляционные связи между толщиной стенок левого желудочка, величиной скоростей трансмитрального диастолического потока и функциональным классом ХСН у пациентов в зависимости от фракции выброса

Показатель/ Группа	СНсФВ n=148	СНпрФВ n=60	СНнФВ n=132
ТМЖП в диастолу	r=0,61 p<0,001	r=0,28 p=0,051	r=-0,17 p=0,068
ТЗС систолу	r=0,58 p<0,001	r=0,15 p=0,146	r=-0,13 p=0,052
Е, м/с	r=0,34 p=0,002	r=0,17 p=0,355	r=0,11 p=0,254
А, м/с	r=-0,36 p=0,044	r=-0,38 p=0,022	r=-0,41 p=0,012
Е/А	r=-0,31 p=0,041	r=-0,13 p=0,154	r=0,38 p=0,029
IVRT, мс	r=0,52 p<0,001	r=0,34 p=0,031	r=0,39 p=0,025
DT, мс	r=-0,32 p=0,041	r=-0,15 p=0,142	r=-0,12 p=0,248
Индекс сферичности левого желудочка в систолу	r=0,11 p=0,122	r=0,38 p=0,027	r=0,49 p=0,001
ОТС левого желудочка	r=0,46 p=0,018	r=0,11 p=0,124	r=-0,41 p=0,012

Примечание: р – уровень статистической значимости коэффициентов корреляции.

Проанализировав взаимосвязи между скоростями трансмитрального потока (скоростью раннего диастолического наполнения, позднего диастолического наполнения и отношения этих скоростей) и ФК ХСН, в группе пациентов с СНсФВ удалось проследить слабую положительную взаимосвязь между Е и ФК ХСН, отрицательную слабую, но статистически значимую, взаимосвязь между А и ФК ХСН и Е/А и ФК ХСН. В группах пациентов с СНнФВ и СНпФВ взаимосвязи между ФК ХСН и скоростью Е были слабой силы и статистически незначимы, что указывает на отсутствие ассоциации между выраженностью симптоматики ХСН и скоростью трансмитрального потока, т.е. скоростью заполнения левого желудочка в раннюю диастолу. Напротив, между ФК ХСН и скоростью А в группах пациентов с СНнФВ и СНпФВ прослеживались статистически значимые взаимосвязи, отражающие роль эффективности систолы ЛП (определяющей скорость позднего диастолического наполнения) в компенсации ХСН.

В группе пациентов с СНнФВ прослеживалась слабой силы положительная взаимосвязь между отношением скоростей E/A и ФК ХСН, подтверждающая ассоциацию изменения скоростных характеристик трансмитрального потока и прогрессирования СНнФВ. В группе пациентов с СНпФВ статистически значимых взаимосвязей между соотношением E/A и ФК ХСН проследить не удалось.

Во всех исследуемых группах пациентов с ХСН прослеживались значимые корреляционные связи между ФК ХСН и IVRT, указывающие на удлинение времени между систолическим и диастолическим потоком через митральный клапан с нарастанием тяжести ХСН. Статистически значимую зависимость между ФК ХСН и DT у пациентов с ХСН удалось проследить только в группе пациентов с СНсФВ, причем отрицательная зависимость отражает уменьшение времени DT, а следовательно, и степени диастолической дисфункции при увеличении ФК ХСН. Статистически значимых взаимосвязей между временем DT и ФК ХСН в группах пациентов с СНпФВ и СНнФВ проследить не удалось, что возможно связано с большими интерпроцентильными размахами указанного показателя.

Представляет интерес выявленная в группе пациентов с СНсФВ положительная взаимосвязь между ОТС левого желудочка и ФК ХСН, а также отсутствие статистически значимой зависимости между ФК ХСН и индексом сферичности левого желудочка. Данные взаимосвязи подтверждают, что в прогрессировании СНсФВ важную роль играет увеличение толщины стенок ЛЖ относительно размеров его полости.

В группе пациентов с СНнФВ результаты корреляционного анализа указывали на ассоциацию с прогрессированием ХСН несколько иного варианта геометрической перестройки левого желудочка, а именно уменьшение толщины стенок левого желудочка относительно размеров его полости с увеличением сферичности, на что указывают выявленные взаимосвязи между ФК ХСН и ОТС левого желудочка (отрицательная) и индексом сферичности левого желудочка (положительная).

Прослеживались корреляционные связи между ФК ХСН и максимальной скоростью диастолического ретроградного кровотока в легочных венах (ARd) во

всех исследуемых группах пациентов с ХСН, отражающие усиление регургитации крови в легочные вены во время систолы левого предсердия на фоне нарастания в левую полость давления параллельно увеличению ФК ХСН (табл. 90).

Таблица 90 - Корреляционные связи между функциональным классом ХСН и характеристиками кровотока в легочных венах, тканевого доплера у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса

Показатель/ Группа	СНсФВ n=148	СНпФВ n=65	СНнФВ n=132
ARd, см/с	r=0,29 p=0,042	r=0,43 p=0,011	r=0,44 p=0,005
S/D	r=0,33 p=0,019	r=0,39 p=0,01	r=0,42 p=0,008
Vp, см/сек	r=-0,35 p=0,012	r=-0,31 p=0,033	r=-0,34 p=0,016
E', см/сек	r=-0,45 p=0,001	r=-0,38 p=0,012	r=-0,43 p=0,002
E/E'	r=0,52 p<0,012	r=0,47 p=0,001	r=0,49 p<0,016
LAVI, мм/м ²	r=0,51 p<0,001	r=0,53 p<0,001	r=0,54 p<0,016

Примечание: p – уровень статистической значимости коэффициентов корреляции.

Также были выявлены взаимосвязи между ФК ХСН и соотношением максимальных скоростей систолического и S/D. При увеличении ФК ХСН происходит увеличение соотношения S/D, отражающее усиление диастолического антеградного кровотока в легочных венах с одновременным снижением систолического.

На нарушение процессов расслабления левого желудочка с увеличением тяжести ХСН указывали выявленные статистически значимые отрицательные взаимосвязи между ФК ХСН и скоростью распространения раннего диастолического кровотока в левом желудочке (Vp) во всех исследуемых группах пациентов с ХСН.

Также увеличение ФК ХСН, ассоциированное с нарушением диастолы, сопровождается уменьшением наибольшей скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана (E') и увеличением соотношения

максимальных скоростей раннего диастолического трансмитрального потока и раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана E/E_a, на что указывали статистически значимые взаимосвязи между указанными параметрами во всех группах пациентов с ХСН.

Увеличение выраженности клинических симптомов ХСН ассоциировано с ремоделированием предсердий, на что указывали выявленные взаимосвязи между ФК ХСН и LAVI во всех исследуемых группах пациентов с ХСН.

Как видно из таблицы 91, во всех исследуемых группах пациентов с ХСН прослеживались статистически значимые взаимосвязи между ФК ХСН и размерами правого предсердия, причем сила данных взаимосвязей в группе пациентов с СНнФВ была наибольшей.

Таблица 91 – Корреляционные связи между линейными размерами, скоростными показателями, характеризующими структуру и функцию правых отделов сердца, и функциональным классом ХСН у пациентов в зависимости от фракции выброса

Показатель/ Группа	СНсФВ n=148	СНпФВ n=60	СНнФВ n=132
ПП верхне-нижний размер, мм	r=0,34 p=0,004	r=0,41 p=0,013	r=0,45 p=0,001
ПП медиально-латеральный размер, мм	r=0,34 p=0,004	r=0,41 p=0,013	r=0,45 p=0,001
ПЖ толщина стенки, мм	r=0,33 p=0,014	r=0,34 p=0,011	r=0,38 p=0,008
ПЖ диаметр, мм	r=0,36 p=0,006	r=0,39 p=0,001	r=0,43 p<0,001
ЛА диаметр, мм	r=0,38 p=0,001	r=0,41 p=0,001	r=0,42 p<0,001
Среднее давление в ЛА, мм рт.ст.	r=0,48 p<0,001	r=0,52 p<0,001	r=0,56 p<0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости коэффициентов корреляции.

Также во всех исследуемых группах прослеживались статистически значимые корреляции между ФК ХСН и структурными характеристиками правого желудочка (а именно толщиной стенки и диаметром ПЖ, а также диаметром легочной артерии и средним давлением в ЛА. Данные взаимосвязи отражают ассоциа-

цию структурно-геометрической перестройки правых отделов сердца и прогрессирования клинических симптомов ХСН.

Таким образом, по результатам корреляционного анализа можно проследить ассоциации между прогрессированием ХСН (увеличения ее ФК) с различными особенностями кардиогемодинамического ремоделирования. Так, при СНсФВ с прогрессированием ХСН ассоциировано увеличение размеров ЛП при относительной сохранности размеров левого желудочка и его объемов. Также с увеличением ФК в группе пациентов с СНсФВ ассоциировано увеличение толщины МЖП, ЗС левого желудочка, а также ОТС левого желудочка без изменения его сферичности.

В группе пациентов с СНнФВ увеличение ФК ассоциировано с увеличением размеров ЛП, размеров и объемов левого желудочка, снижением ФВ, уменьшением относительной толщины стенок левого желудочка и увеличением индекса сферичности, а также с уменьшением скорости позднего диастолического наполнения и отношения скоростей раннего и позднего диастолического наполнения. 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 уменьшение скорости Е, увеличение скорости А и уменьшение их соотношения, одновременно с увеличением IVRT и уменьшением DT. У пациентов с ХСН прослеживались взаимосвязи показателей кровотока в легочных венах с увеличением ФК ХСН, а именно увеличение максимальной скорости диастолического ретроградного кровотока в легочных венах (ARd), увеличение соотношения максимальных скоростей систолического и диастолического антеградного кровотока в легочных венах (S/D) и уменьшение скорости распространения раннего диастолического кровотока в левом желудочке (Vp). Кроме того, прослеживались взаимосвязи между увеличением ФК ХСН и показателями TD, а именно: с уменьшением наибольшей скорости раннего диастолического движения

фиброзного кольца митрального клапана (диастолического подъема основания левого желудочка) (E'), увеличением соотношения максимальных скоростей раннего диастолического трансмитрального потока и раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана E/E' .

Увеличение выраженности клинических симптомов ХСН ассоциировано с ремоделированием предсердий, на что указывали выявленные взаимосвязи между ФК ХСН и величиной объемного индекса левого предсердия (LAVI) во всех исследуемых группах пациентов с ХСН.

ГЛАВА 9. ФЕНОТИПЫ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И АЛГОРИТМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

9.1. Фенотипы хронической сердечной недостаточности

По результатам проведенного нами анализа было установлено, что группа пациентов с ХСН весьма гетерогенна по анализируемым нами показателям: гендерным, анамнестическим признакам, выраженности клинических симптомов, биохимических параметрам, особенностям миокардиального ремоделирования, течению и прогнозу. В связи с этим является актуальным выделение отдельных «фенотипов» ХСН с учетом комплекса клинико-лабораторных и инструментальных показателей. Одним из способов решения указанной задачи явилось применение кластерного анализа для фенотипирования пациентов с ХСН.

В результате применения метода иерархической классификации и анализа дендрограммы все пациенты выборки были объединены как минимум в 4 группы (кластера). Т.е., количество группировок следует задать равным 4. Для анализа составляющих кластеров использовался метод k-средних. Выявлено, что наибольшую близость по евклидову расстоянию имеют кластеры 3 и 4, затем по возрастанию евклидовых расстояний расположились: кластеры 1 и 2, кластеры 2 и 3, кластеры 1 и 3. Наиболее удаленными оказались кластеры 1 и 4 (табл. 92).

Таблица 92 - Евклидово расстояние между кластерами (под диагональю)

	кластер 1	кластер 2	кластер 3	кластер 4
кластер 1	0	-	-	-
кластер 2	1,24146	0	-	-
кластер 3	1,95542	1,36153	0	-
кластер 4	2,74832	1,54601	1,14106	0

Для кластерного анализа популяции пациентов с ХСН использовали 49 параметров.

Методом дисперсионного анализа был проанализирован вклад каждого показателя в разделение пациентов с ХСН на кластеры (фенотипы) (табл. 93).

Таблица 93 – Результаты дисперсионного анализа

№ п/п	Параметры	Межгрупповая дисперсия признаков	Внутригрупповая дисперсия признаков	F	p для критерия F
1.	Возраст	16,77354	12,10324	17,172164	<0,001
2.	Пол	7,64183	11,30000	11,29335	<0,001
3.	Баллы по ШОКС	12,24575	22,75648	12,54541	0,006
4.	6МХТ, м	16,46098	14,92083	16,91869	<0,001
5.	Кол-во обращений в поликлинику по поводу ССЗ в год	21,72879	12,01667	22,05629	<0,001
6.	Кол-во стац. лечения по поводу ССЗ в год	22,69432	8,28750	23,63167	<0,001
7.	Кол-во вызовов скорой медицинской помощи по поводу ССЗ в год	28,33977	7,18750	28,51476	<0,001
8.	СТ	13,74848	7,23333	11,97065	<0,001
9.	АГ	12,48977	6,03750	10,80753	<0,001
10.	ФП	2,37576	19,73334	2,66327	0,126
11.	Перенесенный в прошлом не-Q ИМ	0,31515	8,66667	0,33958	0,615
12.	Перенесенный в прошлом Q-образующий ИМ	16,05909	2,85000	16,33888	<0,001
13.	Курение	6,52727	39,00000	6,80420	0,116
14.	Алкоголь	4,32917	27,67083	4,23430	0,214
15.	Хронические заболевания легких	3,00644	14,92083	3,06804	0,152
16.	СД	2,56970	15,26667	2,91734	0,554
17.	Варикоз вен нижних конечностей	0,60492	8,10417	0,76493	0,618
18.	КЭФ	2,67159	15,03750	2,93144	0,279
19.	Тип реагирования	18,46060	5,26667	18,87743	<0,001
20.	NT-proCNP, пмоль/л	2,07311	9,85416	2,66257	0,168
21.	ЕТ-1, пг/мл	1,11098	5,87083	1,74420	0,255
22.	4a/4b или 4b/4b полиморфизм гена eNOS	1,77917	5,42083	1,89423	0,298

23.	Gal-3, нг/мл	2,13182	7,35000	2,68153	0,233
24.	ММР-1, нг/мл	16,84242	9,26667	17,16684	<0,001
25.	ТИМР-1, нг/мл	22,56515	8,81667	26,85162	<0,001
26.	TGF-beta1, нг/мл	8,52311	5,20417	7,92303	0,061
27.	СІТР , нг/мл	1,08220	8,35417	1,11311	0,252
28.	РІСР, нг/мл	2,54432	9,83750	3,54011	0,213
29.	РІСР/СІТР	23,90492	8,20417	26,11076	<0,001
30.	ОФИК, %	17,78826	8,12083	18,45156	<0,001
31.	Неоптерин, нг/мл	2,68220	15,95417	1,80138	0,063
32.	Фракталин/СХЗСL1, пг/мл	21,84129	07,50417	22,15308	<0,001
33.	СРБ, мг/мл	15,65841	7,10254	16,182165	<0,001
34.	MDA, мкмоль/мл	8,64276	11,41824	19,29225	<0,001
35.	АОРР, мкмоль/л	11,24575	18,75648	12,54751	0,005
36.	SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD), Ед./мл	17,54821	14,83457	18,12462	<0,001
37.	КДР, мм	27,72822	7,01634	29,05472	<0,001
38.	КДО, мл	25,52484	10,23112	26,624451	<0,001
39.	ФВ, %	38,11241	6,18750	39,22241	<0,001
40.	ОТС левого желудочка	20,73354	7,12425	22,94581	<0,001
41.	Е/А	12,48977	9,03750	13,80753	<0,001
42.	IVRT, мс	2,58214	16,25417	2,80318	0,112
43.	DT, мс	12,37316	9,73248	12,65422	0,001
44.	S/D	0,421543	8,56427	0,43958	0,521
45.	LAVI, мм/м	6,73152	09,10426	5,25315	0,051
46.	Стадия (тип) ДД	11,13422	8,12634	12,80753	<0,001
47.	ТС ПЖ, мм	0,312511	9,244512	0,41295	0,713
48.	Диаметр ПЖ, мм	0,126223	14,823	0,25821	0,428
49.	Среднее давление в ЛА, мм рт.ст.	6,126223	12,823	6,25821	0,057

Примечание: чем меньше значение внутригрупповой и больше значение межгрупповой дисперсии и значение критерия F, тем лучше признак характеризует принадлежность показателя к кластеру и тем «качественнее» кластеризация.

Так, следующие параметры: ФП, перенесенный в прошлом не-Q ИМ, курение, алкоголь, хронические заболевания легких, сахарный диабет, варикозное расширение вен нижних конечностей, КЭФ, уровень NTproCNP, уровень ET-1, носительство 4a/4b или 4b/4b полиморфизма гена eNOS, уровень Gal-3, TGF-beta1, C1TR, PICP, неоптерина, S/D, LAVI, ТС ПЖ, диаметр ПЖ, среднее давление в ЛА можно исключить из процедуры кластеризации, поскольку уровень статистической значимости коэффициентов превышает 0,05, а такие параметры как возраст, пол, баллы по ШОКС, 6МХТ, частота обращений в поликлинику, частота стационарного лечения, частота вызовов СМП, СТ, АГ, перенесенный в прошлом Q-образующий ИМ, СД, тип реагирования сосудистого эндотелия, MMP-1, TIMP-1, соотношение PICP/C1TR, ОФИК, фракталкин, СРБ, MDA, AOPP, активность общей SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD), КДР, КДО, ФВ, ОТС ЛЖ, Е/А, DT, стадия (тип) диастолической дисфункции вносят наибольший вклад в разделение пациентов с ХСН на фенотипические группы.

В таблице 94 представлены описательные статистики для выделенных нами кластеров.

Таблица 94 – Описательные статистики для выделенных кластеров

Показатель/кластер	Кластер 1 n=58 (16,8%)	Кластер 2 n=109 (31,6%)	Кластер 3 n=142 (41,2%)	Кластер 4 n=36 (10,4%)
Возраст, лет	52 [46; 59]	58 [55; 63]	61 [57; 69]	69 [62; 76]
Пол, м/ж %	27/73	31/69	46/54	57/43
Баллы по ШОКС	6 [2; 11]	7 [3; 15]	7 [4; 16]	9 [6; 18]
6МТХ, м	401 [292; 541]	325 [137; 457]	286 [113; 459]	203 [78; 301]
Кол-во обращений в поликлинику по поводу ССЗ, случаев в год	2 [1; 5]	4 [2; 8]	6 [3; 9]	10 [4; 15]
Кол-во стационарного лечения по поводу ССЗ, случаев в год	1 [0; 2]	1,5 [0; 4]	2 [0; 5]	4 [2; 6]
Кол-во вызовов скорой медицинской помощи по поводу ССЗ, случаев в год	1 [0; 2]	2 [0; 6]	4 [1; 8]	13 [6; 18]

СТ, %	45	74	95	100
АГ, %	100	100	70	53
Перенесенный в прошлом Q-образующий ИМ, %	0	2,7%	16,9%	58,3%
Тип реагирования, %				
НРДТ	26	24	34	-
ГиперРДТ	46	31	2	-
ГипоРДТ	28	45	64	100
ММР-1, нг/мл	4,1 [3,4; 7,2]	6,3 [5,4; 8,6]	8,7 [5,7; 17,8]	16,4 [13,2; 22,2]
ТИМР-1, нг/мл	289 [221; 349]	225 [161; 324]	206 [119; 283]	164 [104; 220]
РІСР/СІТР	144,4 [107,3; 309,2]	121,1 [55,1; 289]	107,5 [83,4; 134,6]	72 [58; 86]
ОФИК, %	12,4 [9,7; 17,5]	10,1 [6,2; 15,7]	8,3 [5,1; 12,7]	6,4 [3,9; 9,2]
Фракталкина/СХ3СL1, пг/мл	416 [331; 502]	711 [461; 1812]	830 [560; 2041]	650 [362; 807]
СРБ, мг/мл	1,8 [0,77; 3,7]	6,3 [1,37; 11,05]	7,1 [1,67; 14,98]	5,4 [1,9; 8,4]
MDA, мкмоль/мл	3,4 [0,79; 5,8]	6,5 [0,83; 8,7]	7,4 [3,9; 9,2]	8,1 [5,2; 9,9]
АОРР, мкмль/л	73 [51,1; 112,3]	115,5 [86,7; 289,2]	131,2 [98,4; 301,2]	183,4 [139,9; 304,2]
SOD (Cu/Zn-SOD + Mn- SOD + Fe-SOD), Ед./мл	0,0941 [0,0644; 0,1358]	0,0502 [0,0376; 0,103]	0,0468 [0,0331; 0,0854]	0,0194 [0,0143; 0,0531]
КДР, мм	48 [45; 51]	52 [48; 59]	57 [49; 69]	64 [58; 76]
КДО, мл	101 [62; 111]	112 [109; 125]	165 [134; 248]	221 [184; 323]
ФВ, %	63 [59; 65]	52 [48; 58]	45 [39; 47]	31 [36; 25]
ОТС левого желудочка	0,65 [0,53; 0,74]	0,58 [0,47; 0,67]	0,50 [0,41; 0,57]	0,34 [0,17; 0,41]
Е/А	0,86 [0,73; 0,98]	1,5 [0,96; 2,18]	1,01 [0,64; 1,98]	1,5 [1,23; 2,7]
DT, мс	273 [203; 379]	191 [142; 351]	192 [123; 245]	164 [119; 193]
Стадия (тип) диастоличе- ской дисфункции, %	100	18,3	33,1	-
I (ригидный, замедленная релаксация)	-	60,6	47,9	66,7
II (псевдонормальный)	-	21	18,9	33,3
III (рестриктивный)				

Кластер 1 (Фиброзно-ригидный фенотип ХСН)

Характеризуя данный фенотип, следует отметить следующие особенности: средний возраст пациентов, преобладание женщин, относительно сохранная или умеренно сниженная толерантность к физической нагрузке (тест 6МХТ), умеренное количество баллов по ШОКС, редкое обращение в поликлинику по поводу ССЗ, низкая частота стационарного лечения по поводу ССЗ, низкая частота вызовов скорой медицинской помощи по поводу ССЗ, наличие у всех пациентов АГ, СТ – менее чем у половины пациентов, отсутствие в анамнезе Q-образующего ИМ, преобладающий тип реагирования сосудистого эндотелия ГиперРДТ, низкая интенсивность распада интерстициального коллагена при выраженной интенсивности интерстициального фиброза, низкая системная воспалительная активация, низкий уровень оксидативного стресса, сохранные размеры и объемы ЛЖ при увеличении толщины его стенок, сохраненная фракция выброса, I стадия (ригидный тип диастолической дисфункции).

Кластер 2 (Фиброзно-воспалительный фенотип ХСН)

Для пациентов данного фенотипа характерен 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 скорой медицинской помощи, наличие у всех пациентов АГ, СТ – более чем у половины пациентов, невысокая частота встречаемости перенесенного в прошлом Q-образующего ИМ (2,7%), с сопоставимой частотой встречаются НРДТ, ГиперРДТ и ГипоРДТ типы реагирования сосудистого эндотелия, низкая интенсивность распада интерстициального коллагена при выраженной интенсивности интерстициального фиброза, выраженная системная воспалительная активация, умеренный уровень оксидативного стресса, сохранные размеры и объемы ЛЖ при нормальной или несколько уменьшенной толщине его стенок, сохраненная фракция выброса, преобладает II стадия (псевдонормальный тип диастолической дисфункции).

Кластер 3 (Воспалительно-деструктивный фенотип ХСН)

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 скорой медицинской помощи, наличие у 70% пациентов АГ, СТ – у большинства пациентов, у 16,9% пациентов в прошлом перенесенный Q-образующий ИМ, преобладает ГипоРДТ 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 ЛЖ при несколько уменьшенной толщине его стенок, преобладает промежуточная фракция выброса и II стадия (псевдонормальный тип диастолической дисфункции).

Кластер 4 (Дилатационно-дезадаптивный фенотип ХСН)

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, требующими частого стационарного лечения и экстренной медицинской помощи (вызов скорой медицинской помощи по поводу ССЗ), у всех пациентов данного фенотипа имелась СТ, а АГ лишь у половины, 58,3% пациентов в прошлом перенесли ИМ, все имели ГипоРДТ 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 ЛЖ, низкую ФВ, тонкие стенки ЛЖ, преимущественно псевдонормальный тип диастолической дисфункции.

9.2. Алгоритмы прогнозирования прогрессирования в течении трех лет хронической сердечной недостаточности в зависимости от фенотипа

9.2.1. Алгоритм прогнозирования прогрессирования хронической сердечной недостаточности в течении трех лет у пациентов с фиброзно-ригидным фенотипом

Для выявления предикторов прогрессирования ХСН фиброзно-ригидного фенотипа на первом этапе из 49 факторов (предикторов), использованных ранее при кластеризации и выделении фенотипов ХСН на основе матрицы показателей корреляции (табл. 93), были исключены коллинеарные дублирующие факторы.

Далее был применен метод логистической регрессии, при помощи которого осуществлялся отбор переменных для включения в прогностический алгоритм. Из нескольких десятков уравнений логит-регрессии было отобрано уравнение с самой высокой точностью предсказания.

В качестве исходов в модели использовались два варианта развития ХСН: 1 – ХСН не прогрессирует, 2 – ХСН прогрессирует, т.е. функциональный класс ХСН по NYHA в течение 3 лет увеличится минимум на 1 пункт.

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

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

p – вероятность прогрессирования ХСН в течение трех лет,

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

PICP/CITP – отношение уровня С-концевого пропептида проколлагена I типа к уровню С-концевого телопептида коллагена I типа,

LAVI – значение объемного индекса левого предсердия ($\text{мм}/\text{м}^2$).

Значимость разработанной модели была оценена при помощи Omnibus Test ($\chi^2=48,224$; $df=1$; $p<0,001$) и Hosmerand Lemeshow Test ($\chi^2=15,709$; $df=8$; $p=0,047$). Результаты указывают на статистическую значимость модели (табл. 95).

Таблица 95 – Значения Omnibus Test и Hosmer and Lemeshow Test

<i>Omnibus Test</i>			
Step 1	Chi-square	df	Sig.
Step	48,224	1	<0,001
Block	48,224	1	<0,001
Model	48,224	1	<0,001
<i>Hosmer and Lemeshow Test</i>			
Step	Chi-square	df	Sig.
1	15,709	8	0,047

Далее приводится классификационная таблица (табл. 96), в которой определялась принадлежность наблюдаемых показателей к группе (1 – ХСН не прогрессировала, 2 – ХСН прогрессировала, т.е. функциональный класс ХСН по NYHA в течение 3 лет увеличился минимум на 1 пункт).

Таблица 96 – Классификационная таблица

Наблюдения	Прогнозирование		
	Прогрессирование		Процент верных прогнозов
	1 - нет	2 - да	
Прогрессирование 1 - нет	15	4	89,2
2 - да	6	33	71,4
Суммарный процентный показатель			82,8

Из 58 человек с фиброзно-ригидным фенотипом, у которых был осуществлен прогноз прогрессирования ХСН в течение 3 лет (табл. 96), «истинно + » результаты наблюдались у 15 чел. (26%), «ложно - » (прогноз – «ХСН не прогрессирует», реально – «ХСН прогрессировала») – у 6 чел. (10%), «истинно - » – у 33 чел. (57%), «ложно + » (прогноз – «ХСН прогрессирует», реально – «ХСН не прогрессирует») – у 4 чел. (7%). Верный прогноз был осуществлен в 48 случаях (83%).

В таблице 97 представлен расчет переменных для уравнения.

Таблица 97 - Анализ переменных для уравнения

Step 1	β -коэффициент регрессии	Стандартная ошибка β -коэффициента	Значение статистического критерия Вальда	Число степеней свободы	p
LAVI	0,695	0,351	3,920	1	0,048
PICP/CITP	0,041	0,015	7,213	1	0,007
Constant	-38,012	15,587	5,948	1	0,015

При пошаговом включении отобранных предикторов уравнение с одним предиктором LAVI обеспечивало уровень конкордации в 75,1%, тогда как с двумя предикторами эта величина составила уже 82,8%, т.е. второй предиктор увеличил уровень конкордации на 7,7%. Последующее пошаговое включение в модель других предикторов не увеличивало конкордацию модели и было признано нецелесообразным.

Проверка значимости коэффициентов алгоритма осуществлялась с использованием статистического критерия Вальда. Достигнутое значение p для коэффициентов было менее 0,05, что делает возможным использование данных коэффициентов в разработанном прогностическом алгоритме.

Se прогностического алгоритма составляла 71%. Sp алгоритма составляла 89%. Ac составляла 83%. PVP алгоритма составила 79%. PVN алгоритма составляла 15%. Рассчитанный коэффициент валидности составлял 0,69.

Для оценки качества полученной модели использовалось построение ROC-кривой. Оценивался показатель AUC (площадь под ROC-кривой), который составил 0,73 и указывал на хорошее (AUC в диапазоне 0,7-0,8) качество данной математической модели для прогнозирования прогрессирования ХСН фиброзно-ригидного фенотипа.

Ранее исследователями было установлено, что миокардиофиброз является одним из патогенетических факторов развития ХСН и предпринимались попытки использовать неинвазивные маркеры коллагенового дисбаланса для диагностики и прогрессирования СНсФВ. Исследование уровней PICP и CITP в качестве маркеров коллагенового дисбаланса было признано информативным. По данным ис-

следований Ramon Querejeta с соавторами (2000) была установлена связь изменения уровня СІТР с миокардиальным фиброзом при АГ [305]. По данным другого исследования Ramon Querejeta с соавторами (2004) у пациентов с АГ+ХСН в сравнении с пациентами с АГ без ХСН уровень СІТР был выше [304]. В исследовании Рогожкиной Ю.А. (2013) у пациентов с ХСН II и III функциональным классом было обнаружено увеличение соотношения PІСР/СІТР, что свидетельствует об увеличении темпов синтеза коллагена и может способствовать прогрессированию ХСН [161]. Löfsjögard J. с соавторами (2017), исследовав уровни PІСР и СІТР у пациентов с ХСН, доказали что данные показатели являются независимыми прогностическими маркерами сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СНнФВ [281].

Также предпринимались попытки использования индекса LAVI как прогностического маркера ХСН. Так, Yamaguchi K с соавторами (2014) указывали на ассоциацию увеличения LAVI с рецидивом ХСН у пациентов АГ [342]. Кроме того, было отмечено уменьшение выживаемости пациентов с ХСН при увеличении LAVI. В диссертационном исследовании Герцен К.А. (2017) отражена роль LAVI как маркера ХСН у пациентов с различными фенотипами ИБС [55].

Сочетание в одном алгоритме маркеров фиброзирования миокарда и ремоделирования левого предсердия отражают патогенетическую роль увеличения жесткости миокарда при усилении миокардиального фиброза с ремоделированием левого предсердия в прогрессировании ХСН фиброзно-ригидного фенотипа.

9.2.2. Алгоритм прогнозирования прогрессирования ХСН в течении трех лет у пациентов с фиброзно-воспалительным фенотипом

После исключения коллинеарных факторов у пациентов с фиброзно-воспалительным фенотипом ХСН методом логистической регрессии был произведен отбор переменных для включения в прогностическую модель. Из нескольких десятков уравнений логит-регрессии было отобрано уравнение с самой высокой точностью предсказания.

В качестве исходов в модели 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.

$$p = 1/(1 + e^{-z}),$$

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

p – вероятность прогрессирования ХСН в течение трех лет,

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

TGF-beta1 – уровень трансформирующего фактора роста 1 бета,

ФК – уровень факталкина.

Значимость разработанной модели была оценена при помощи Omnibus Test ($\chi^2=104,084$; df=2; $p<0,001$) и Hosmer and Lemeshow Test ($\chi^2=17,001$; df=8; $p=0,035$). Результаты указывают на статистическую значимость модели (табл. 98).

Таблица 98 – Значения Omnibus Test и Hosmer and Lemeshow Test

<i>Omnibus Test</i>			
Step 1	Chi-square	df	Sig.
Step	104,139	2	<0,001
Block	104,139	2	<0,001
Model	104,139	2	<0,001
<i>Hosmer and Lemeshow Test</i>			
Step	Chi-square	df	Sig.
1	17,001	8	0,035

Далее приводится классификационная таблица (табл. 99), в которой определялась принадлежность наблюдаемых показателей к группе (1 – ХСН не прогрессировала, 2 – ХСН прогрессировала, т.е. функциональный класс ХСН по NYHA в течение 3 лет увеличился минимум на 1 пункт).

Таблица 99 – Классификационная таблица

Наблюдения	Прогнозирование		
	Прогрессирование		Процент верных прогнозов
	1 - нет	2 - да	
Прогрессирование 1 - нет	36	5	87,8
2 - да	7	61	89,7
Суммарный процентный показатель			88,9

Из 109 человек с фиброзно-воспалительным фенотипом, у которых был осуществлен прогноз прогрессирования ХСН в течение 3 лет, «истинно +» результаты наблюдались у 61 чел. (56%), «ложно - » – у 7 чел (6,4%). «Истинно - » – у 36 чел. (33%), «ложно +» – у 5 чел. (4,6%). Верный прогноз был осуществлен в 97 случаях (89%).

Переменные, использованные в уравнении, представлены в таблице 100.

Таблица 100 – Анализ переменных для уравнения

Step 1	β -коэффициент регрессии	Стандартная ошибка β -коэффициента	Значение статистического критерия Вальда	Число степеней свободы	p
ФК	0,013	0,006	4,930	1	0,026
TGF-beta1	0,391	0,193	4,089	1	0,043
Constant	-16,792	4,503	13,904	1	<0,001

При пошаговом включении отобранных предикторов уравнение с одним предиктором TGF-beta1 обеспечивало уровень конкордации в 79,2%, тогда как с двумя предикторами эта величина составила уже 88,9%, т.е. второй предиктор увеличил уровень конкордации на 9,7%.

Ранее исследователи указывали на роль TGF-beta1 как ключевого цитокина в прогрессировании ХСН, способствующего развитию фиброза в стенке сердца и сосудов. Кроме того, ХСН имеет сложный многокомпонентный патогенез, включающий, кроме прочих механизмов, иммуно-воспалительную концепцию. Ранее предпринимались попытки изучать уровень фракталкина/CX3CL1 как фактора

риска прогрессирования ХСН и развития осложнений. Так, Richter В. И соавт. (2012) доказали, что фракталкин является независимым предиктором риска смертности у пожилых больных ХСН [310]. Кравчун П.П. и соавт. (2015) установили, что повышение уровня фракталкина приводит к развитию систолической дисфункции и прогрессированию сердечной недостаточности у больных с постинфарктным кардиосклерозом, сахарным диабетом 2 типа и ожирением [100].

Проверка значимости коэффициентов алгоритма осуществлялась с использованием статистического критерия Вальда. Достигнутое значение p для коэффициентов было менее 0,05, что делает возможным использование данных коэффициентов в разработанном прогностическом алгоритме.

Se прогностического алгоритма составляла 89,7%. Sp алгоритма составляла 87,8%. Ac составляла 88,9%. PVP алгоритма составила 92,4%. PVN алгоритма составляла 16,3%. Рассчитанный коэффициент валидности составлял 0,71.

Для оценки качества полученной модели использовалось построение ROC-кривой. Оценивался показатель AUC (площадь под ROC-кривой), который составил 0,74 и указывал на хорошее качество данной математической модели для прогнозирования прогрессирования ХСН фиброзно-воспалительного фенотипа.

9.2.3. Алгоритм прогнозирования прогрессирования хронической сердечной недостаточности в течении трех лет у пациентов с воспалительно-деструктивным фенотипом

При помощи метода бинарной логистической регрессии была предпринята попытка разработки математической модели для осуществления прогноза течения сердечной недостаточности у пациентов ХСН воспалительно-деструктивного фенотипа. При создании уравнения регрессии использовался метод пошагового включения предикторов.

В качестве исходов в модели 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.

$$p = 1/(1 + e^{-z}),$$

где $z=0,161 \cdot \text{КДО} + 0,013 \cdot \text{ФК} + 1,998 \cdot \text{ММР1} - 45,852$,

p – вероятность прогрессирования ХСН в течение трех лет,

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

КДО – конечный диастолический объем,

Фракталин/СХЗСЛ1 – уровень фракталина,

ММР1 – уровень матриксной металлопротеиназы 1.

Значимость разработанной модели была оценена при помощи Omnibus Test ($\chi^2=85,972$; $df=2$; $p<0,001$) и Hosmer and Lemeshow Test ($\chi^2=17,001$; $df=8$; $p=0,035$). Результаты указывают на статистическую значимость модели (табл. 101).

Таблица 101 – Значения Omnibus Test и Hosmerand Lemeshow Test

<i>Omnibus Test</i>			
Step 1	Chi-square	df	Sig.
Step	85,972	3	<0,001
Block	85,972	3	<0,001
Model	85,972	3	<0,001
<i>Hosmer and Lemeshow Test</i>			
Step	Chi-square	df	Sig.
1	16,012	8	0,041

Далее приводится классификационная таблица (табл. 102), в которой определялась принадлежность наблюдаемых показателей к группе (1 – ХСН не прогрессировала, 2 – ХСН прогрессировала, т.е. функциональный класс ХСН по NYHA в течение 3 лет увеличился минимум на 1 пункт).

Из 142 чел. с воспалительно-деструктивным фенотипом, у которых был осуществлен прогноз прогрессирования ХСН в течение 3 лет, «истинно + » результаты наблюдались у 106 чел. (74,6%), «ложно - » – у 14 чел. (9,9%). «истинно - » – у 17 чел. (12%), «ложно + » – у 5 чел. (3,5%). Верный прогноз был осуществлен в 123 случаях (86,6%).

Таблица 102 – Классификационная таблица

Наблюдения	Прогнозирование		
	Прогрессирование		Процент верных прогнозов
	1 - нет	2 - да	
Прогрессирование 1 - нет	17	5	77,2
2 - да	14	106	77,2
Суммарный процентный показатель			77,2

Переменные, использованные в уравнении, представлены в таблице 103.

Таблица 103 – Анализ переменных для уравнения

Step 1	β -коэффициент регрессии	Стандартная ошибка β -коэффициента	Значение статистического критерия Вальда	Число степеней свободы	p
КДО	0,161	0,077	4,427	1	0,035
Фракталкин/ CX3CL1	0,013	0,006	5,189	1	0,023
ММП-1	1,998	0,811	6,065	1	0,014
Constant	-45,852	14,714	9,711	1	0,002

При пошаговом включении отобранных предикторов уравнение с одним предиктором ММП-1 обеспечивало уровень конкордации в 68,5%, тогда как с двумя предикторами эта величина составила уже 77,8%, с тремя предикторами – 86,6%.

Ранее исследователями было доказано участие коллагенолитических ферментов (матриксных металлопротеиназ) в прогрессировании ХСН. Установлено, что разрушение внеклеточного матрикса вызывает дилатацию и истончение стенки левого желудочка в следствие интрамуральной перегруппировки пучков кардиомиоцитов и/или отдельных клеток внутри стенки левого желудочка, а также приводит к разобщенности сокращений камер и сегментов миокарда (диссинхронии) и снижению насосной функции [280; 291]. Hidemann S.K. и соавторы (2014) [252] предложили использовать в качестве биомаркера для прогнозирования рис-

ка осложнений у пациентов с ХСН фракталин/CX3CL1, к похожему выводу пришли чуть раньше Xuan W. с соавторами (2011). Gu X. с соавторами (2015) в эксперименте на мышах пришли к выводу, что увеличение уровня фракталина способствует прогрессированию сердечной недостаточности [246; 346].

Проверка значимости коэффициентов алгоритма осуществлялась с использованием статистического критерия Вальда. Достигнутое значение p для коэффициентов было менее 0,05, что делает возможным использование данных коэффициентов в разработанном прогностическом алгоритме.

Se прогностического алгоритма составляла 88,3%. Sp алгоритма составляла 77,2%. Ac составляла 86,6%. PVP алгоритма составила 95,5%. PVN алгоритма составляла 45,1%. Рассчитанный коэффициент валидности составлял 0,69.

Для оценки качества полученной модели использовалось построение ROC-кривой. Оценивался показатель AUC (площадь под ROC-кривой), который составил 0,74 и указывал на хорошее качество данной математической модели для прогнозирования прогрессирования ХСН воспалительно-деструктивного фенотипа.

Таким образом, была доказана принципиальная возможность при помощи разработанных алгоритмов прогнозировать течение ХСН различных 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 пациентов с 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 том числе у 9 – ХСН III ст. Из 17 пациентов с ХСН IIБ ст. III ФК 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 человек). То есть, принадлежность к данному фенотипу уже является показателем неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН.

Клинический пример

Больной В., 52 года, находился на стационарном лечении в ГБУЗ АО ГKB № 4 имени В.И. Ленина с 13.03.15 г. по 20.03.15 г. с диагнозом:

ИБС. Стенокардия напряжения ФК III. Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда от 2014 г. Атеросклероз аорты, сосудов головного мозга. Вторичная артериальная гипертензия 2 степени. ХСН II А. ФК (NYHA) 3.

Сопутствующий: Сахарный диабет 2 типа 2а стадии, компенсированный.

Поступил с жалобами на боли за грудиной давящего характера, возникающие во время ходьбы по ровной поверхности на расстояние 150 м и подъеме на первый этаж, боли прекращаются после отдыха и приема 2 таблеток нитроглицерина; одышку при незначительной физической нагрузке; удушье ночью, повышение АД до 180/95 мм рт. ст.; головные боли на фоне повышенного АД; быструю утомляемость и сонливость.

Из анамнеза: Впервые в 48 лет стали беспокоить боли за грудиной при большой физической нагрузке. После стационарного лечения и верификации диагноза поставлен на диспансерный учет у кардиолога. В 2014г перенес неQ-образующий инфаркт. Последняя госпитализация в январе 2015 г. по поводу прогрессирующей стенокардии. На настоящий период госпитализирован в связи с ухудшением состояния, связанного с прогрессированием сердечной недостаточности: усилилась одышка, стал просыпаться от удушья, пастозность стоп, отмечает прибавку веса на 3 кг.

Социальный статус: работает, инженер-связист. Наследственный анамнез: отец и старший брат умерли от инфаркта миокарда, мать страдает артериальной гипертензией.

Объективные данные: Общее состояние удовлетворительное. В сознании, контактен, на вопросы отвечает адекватно. Кожные покровы чистые, нормальной влажности, бледно-розовой окраски, незначительный цианоз губ, тургор кожи в норме. Щитовидная железа однородная, не увеличена, пальпируется перешеек. Антропометрические параметры: рост 177 см, вес 92 кг, индекс массы тела 32,3 кг/м². Тип конституции гиперстенический.

Перкуторно над легкими – легочный звук с притуплением в нижне-боковых отделах. Аускультативно: дыхание везикулярное, в нижних отделах с двух сторон выслушиваются влажные хрипы до лопаток. ЧДД=20 в 1 минуту.

Область сердца не изменена. Границы относительной сердечной тупости расширены вверх до II межреберья. Тоны сердца приглушены, ритм сердца правильный, акцент II тона на аорте. Ps=88 в 1 мин, ЧСС=88 в 1 мин, АД_D=АД_S=165/95 мм рт. ст.

Язык влажный, обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень перкуторно не увеличена. Стопы пастозны. Пульсация на сосудах нижних конечностей определяется. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул регулярный, один раз в день, оформленный. ШОКС=7 баллов.

Общий анализ крови: эритроциты $4,87 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 147 г/л, гематокрит 41,2, тромбоциты $265 \times 10^9/л$, лейкоциты $8,2 \times 10^9/л$, лимфоциты 30 %, сегментоядерные 64 %, моноциты 6 %. СОЭ 15 мм/час.

Биохимический анализ крови: общий белок 68,3 г/л, альбумин 44,1 г/л, мочевины 4,7 ммоль/л, креатинин 91 мкмоль/л, глюкоза 5,2 ммоль/л, холестерин 5,7 ммоль/л, триглицериды 1,5 ммоль/л, ЛПВП 1,3 ммоль/л, ЛПНП 2,6 ммоль/л, билирубин общий 10,3 мкмоль/л, билирубин прямой 2,5 мкмоль/л, АСТ 26 ед/л, АЛТ 28 ед/л, натрий 138 мкмоль/л, калий 4,2 мкмоль/л, КФК-МФ 8,2 ед/л, ЛДГ 191 ед/л, протромбиновый индекс – 96 %.

Общий анализ мочи: Цвет желтый, прозрачная, реакция кислая. Удельный вес 1026. Белок отрицательный. Сахар отрицательный. Эпителий плоский 1-1-2 ед. в поле зрения. Лейкоциты мочи 1-3-1 в поле зрения.

Тест 6МХТ – 284 м.

ЭКГ: Ритм синусовый, правильный. ЧСС-88 в мин. Электрическая ось сердца отклонена влево. Гипертрофия левого желудочка.

Суточное мониторирование АД проведено на фоне отмены гипотензивной терапии: Днем стабильная систолическая гипертензия с высокой вариабельностью систолического давления. Ночью – транзиторная систолическая гипертензия. Нарушений циркадного профиля АД не выявлено. (Тип кривой – dipper).

Эхокардиографическое исследование: Концентрическая гипертрофия левого желудочка при дилатации ЛП, сохранная ОТС левого желудочка, сохраннный индекс сферичности левого желудочка, при наличии признаков диастолической дисфункции левого желудочка II стадии, умеренной легочной гипертензии: КДР 5,21 см, ФВ левого желудочка 52 %, КДО левого желудочка 113 мл; LAVI - 45 мм/м²; Индекс сферичности левого желудочка в систолу 0,68; ОТС левого желудочка 0,59; E/A 1,1; DT 198 мс, IVRT 85 мс, ARd 36 см/с; S/D 0,87; Vp 44 см/сек; E' септ. 7,1 см/сек; E/E' 11,8; среднее давление в ЛА 30 мм рт. ст. Уплотнение створок аортального и митрального клапанов, уплотнение стенок корня аорты. Глобальная сократительная способность левого желудочка не нарушена. Зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Диастолическая дисфункция левого желудочка II стадии (псевдонормализация).

Р-графия органов грудной клетки: Легочные поля без видимых патологических изменений. Корни расширены за счет венозного застоя. Купол диафрагмы четкий. Синусы свободны. Сердце умеренно расширено в поперечнике за счет гипертрофии левого желудочка, аорта уплотнена.

УЗИ органов брюшной полости и почек. Печень не увеличена. Диффузные изменения в поджелудочной железе. В почках изменений не выявлено.

Значение КЭФ=0,83 (умеренная ЭД). Тип реагирования микрососудистого эндотелия – гипореактивно-декрементный. Уровень NT-proCNP – 11,3 пмоль/л; ET-1 – 10,5 пг/мл. Выявлен 4a/4b генотип гена NO-синтазы.

Уровни MMP-1 – 6,4 нг/мл, TIMP-1 – 221 нг/мл, PICP/CITP – 118, ОФИК – 10,5 (указывали на усиление процессов фиброобразования).

Уровни фракталкина 734 пг/мл; СРБ – 6,1 мг/мл (отражали наличие системной воспалительной активации). Уровень NT-proBNP=227 пг/мл.

Уровни MDA – 5,9 мкмоль/мл; AOPP – 126 мкмоль/л; активность SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) 0,0519 ед./мл (указывали на наличие оксидативного стресса).

Диагностирован фиброзно-воспалительный фенотип хронической сердечной недостаточности.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время количество пациентов с ХСН в мире превышает цифру 26 млн человек. При этом количество госпитализаций, обусловленных ХСН, превышает число госпитализаций, связанных с ИМ и СТ вместе взятых. По данным крупных эпидемиологических исследований, количество пациентов с ХСН имеет тенденцию к ежегодному неуклонному росту.

Также в последние десятилетия отмечается тенденция к увеличению доли пациентов с СНсФВ левого желудочка, которая составляет от 24% до 50%. Кроме того, в соответствии с Европейскими клиническими рекомендациями и Российскими клиническими рекомендациями с 2016 года при классификации пациентов с ХСН в зависимости от ФВ стали выделять также группу пациентов с промежуточной фракцией выброса левого желудочка. В связи с этим группы пациентов с СНсФВ и СНпФВ левого желудочка привлекают все большее внимание ученых и клиницистов. Главной причиной, обуславливающей по данным современной литературы рост количества пациентов с сохраненной фракцией выброса, является проблематичность методов диагностики и лечения у этой категории пациентов.

Все это делает ХСН ведущей проблемой современного здравоохранения и диктует необходимость дальнейшего изучения и поиска путей её решения.

Целью нашего исследования стало улучшение клинической оценки и прогноза ХСН с сохраненной, промежуточной и низкой фракцией выброса в зависимости от патогенетических фенотипов.

Для решения поставленной цели нами были сформулированы 8 задач. Исследование состояло из двух основных этапов: теоретического и практического. Теоретический этап включал поиск и ознакомление с публикациями отечественных и зарубежных авторов по тематике научной работы. Практический этап включал в себя формирование выборки участников исследования, проведение клинико-лабораторного исследования и анализ полученных данных.

В одномоментное исследование было включено 405 человек: 345 пациентов с ХСН (основная группа) и 60 соматически здоровых лиц Астраханского региона в качестве контрольной группы.

Выборка основной и контрольной группы с комплексным лабораторным и инструментальным обследованием осуществлялась в условиях объединения стационар-поликлиника ГБУЗ АО «Городская клиническая больница №4 имени В.И. Ленина» и ГБУЗ АО «Александрo-Мариинская областная клиническая больница».

Основная группа формировалась на основании критериев включения пациентов в исследование и критериев исключения. В группу контроля вошли соматически здоровые лица в возрасте старше 18 лет, у которых по данным ЭКГ, ЭХОКС, 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 представителями европеоидной расы, проживали в г. Астрахань и не являлись родственниками.

Все пациенты с ХСН были разбиты на группы в зависимости от ФВ левого желудочка (соответственно Клиническим рекомендациям от 2016 года [95]), от функционального класса (соответственно Классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации сердца NYHA от 1964 г.), а также от 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. Терапию пациенты с ХСН получали, согласно Клиническим рекомендациям [95].

Для достижения поставленной цели диссертационного исследования на первом этапе мы решили изучить и провести клинико-anamнестическую и функциональную оценку у пациентов с ХСН в зависимости от ФВ левого желудочка.

В результате проведенного анализа нами было выявлено, что клиническая характеристика пациентов с СНсФВ и с СНнФВ позволяет отметить наличие одышки у всех пациентов. Жалобы на перебои в работе сердца, учащенное серд-

цебиение, отеки, набухание шейных вен, влажные хрипы в легких, увеличение печени встречались с сопоставимой частотой. В то же время в группе с СНнФВ пациентов чаще беспокоили кашель и утомляемость. Также в группе пациентов с СНнФВ чаще выявлялось расширение границ относительной сердечной тупости перкуторно. Группа пациентов с СНпФВ по частоте встречаемости большинства клинических симптомов была сопоставима с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ, однако, кашель и расширение границ сердца перкуторно выявлялись в группе пациентов с СНпФВ статистически значимо чаще, чем при СНсФВ, но статистически значимо реже, чем при СНнФВ.

Характерным для группы пациентов с СНсФВ явилось преобладание лиц женского пола, пожилого возраста, пациентов с АГ или сочетанием СТ+АГ. По данным исследований других авторов также известно, что среди пациентов с СНсФВ преобладают лица женского пола и пожилого возраста [301; 309].

Около четверти пациентов страдали фибрилляцией предсердий (26,4%) около трети в прошлом перенесли инфаркт миокарда (34,5%), преимущественно не-Q ИМ ($\chi^2=31,41$; $df=1$; $p<0,001$). 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.

В группе 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 фибрилляцией предсердий (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 в группе пациентов с СНнФВ выявлялись значительно реже, чем при СНсФВ.

По основным гендерно-анамнестическим характеристикам группа пациентов с СНпФВ была сопоставима с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ. Однако в группе пациентов с СНпФВ количество пациентов с изолированной СТ было статистически значимо меньшим, чем в группе пациентов с СНнФВ ($\chi^2=14,04$; $df=1$; $p<0,001$). У пациентов с СНпФВ наиболее часто выявлялись отклонение ЭОС (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%), причем с сопоставимой с группами пациентов с СНсФВ и пациентов с СНнФВ частотой. Рентгенологические признаки кардиомегалии и рубцовые изменения на ЭКГ встречались чаще, чем при СНсФВ, и с сопоставимой частотой в группе пациентов с СНнФВ.

По частоте встречаемости вредных привычек и сопутствующих заболеваний пациенты исследуемых групп (СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ) были сопоставимы.

Распределение пациентов в исследуемых группах в зависимости от течения заболевания имели некоторые особенности. Так, в группе пациентов с СНсФВ, с СНпФВ стенокардия II и III ФК встречалась с сопоставимой частотой, тогда как в группе пациентов с СНнФВ преобладали пациенты со стенокардией III ФК. Во всех трех исследуемых группах пациентов преобладали пациенты с АГ 3 степени и III стадии. По длительности симптомов основного заболевания и длительности симптомов ХСН группы были сопоставимы.

Далее в работе был проведен комплексный анализ функционального состояния сосудистого эндотелия при помощи метода ЛДФ, исследования уровня биохимических маркеров (ЕТ-1, CNP) и носительства полиморфизма гена eNOS.

Одним из неинвазивных способов оценки вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия является метод ЛДФ, широко используемый при различных патологических состояниях и заболеваниях, в том числе и у пациентов с ХСН. Для клинической оценки сосудодвигательной функции эндотелия в ходе ЛДФ-тестирования нами проводилась ионофоретическая проба в ответ на введение ЭЗВ и ЭНВ (АцХ и НпН соответственно).

Изучив показатели ионофоретической пробы, отражающие процессы ЭЗВ, можно сделать вывод, что у пациентов с СНсФВ и пациентов с СНпФВ, в общем, наблюдалась нормальная микрососудистая реактивность при наличии у некоторых пациентов как её снижения, так и увеличения. Также для пациентов с СНсФВ и пациентов с СНпФВ было характерно уменьшение выраженности и продолжительности ЭЗВ, указывающее на развитие ЭД. В группе пациентов с СНнФВ была выявлена микрососудистая гипореактивность на фоне уменьшения выраженности и продолжительности ЭЗВ, т.е. ЭД. При проведении корреляционного анализа во всех исследуемых группах были выявлены статистически значимые взаимосвязи между показателем фракции выброса и показателями ЭЗВ, подтверждающие замедление темпов выработки эндогенных вазодилататоров, уменьшение продолжительности выработки эндогенных вазодилататоров и степени выраженности эндотелий-зависимой вазодилатации при снижении сократительной способности левого желудочка.

Во всех группах пациентов с ХСН прослеживались взаимосвязи между возрастом пациентов и временем полувосстановления кровотока с НпН, отражающие негативное влияние возраста на способность микрососудов к поддержанию ЭНВ, причем в группе пациентов с СНнФВ сила данных взаимосвязей была большей. Также во всех группах пациентов с ХСН удалось проследить взаимосвязи между возрастом пациентов и временем развития максимальной вазодилатации с АцХ, отражающие замедление выработки эндогенных вазодилататоров и снижение способности микрососудов к развитию ЭЗВ при увеличении возраста пациентов, более выраженное у пациентов с СНнФВ.

Кроме того, во всех исследуемых группах были выявлены взаимосвязи между показателями ионофоретической пробы с НпН и АцХ и наличием ФП, отражающие влияние ФП на состояние микрососудов, а именно на их способность к развитию и поддержанию эндотелий-независимой и эндотелий-зависимой вазодилатации.

Изменения показателей ионофоретической пробы с НпН и АцХ нами были обнаружены также в зависимости от стадии и функционального класса ХСН.

Так, в группе пациентов с СНсФВ наблюдалось замедление реакции микрососудов при ионофоретической пробе с НпН, уменьшение времени сохранения вазодилатации в группах пациентов с I по II А ст. заболевания. В группе пациентов с IIБ+III стадиями значимых различий с пациентами IIА стадией выявлено не было.

Кроме того, для пациентов с СНсФВ I ст., в общем, была характерна микрососудистая гиперреактивность в пробе с АцХ. Для пациентов с СНсФВ IIА ст. характерным было уменьшение микрососудистой реактивности, более чем у половины пациентов, при сохранении у части пациентов увеличенной или сохранной микрососудистой реактивности. При СНсФВ IIБ+III ст. увеличение времени развития вазодилатации наблюдалось у всех пациентов, что отражало общую тенденцию снижения реактивности микрососудов при утяжелении ХСН.

Также у пациентов с СНсФВ прослеживалась общая тенденция к уменьшению времени продолжительности и выраженности вазодилатации при увеличении стадии ХСН, что отражало уменьшение продолжительности и объема выделения вазодилататоров при утяжелении ХСН и увеличении застойных явлений в периферическом сосудистом русле. Взаимосвязь между темпами развития ЭЗВ, её выраженностью, продолжительностью и утяжелением ХСН в группе пациентов с СНсФВ была подтверждена также результатами корреляционного анализа.

При СНнФВ было выявлено статистически значимое уменьшение выраженности вазодилатации при ионофоретической пробе с НпН у пациентов с более тяжелой стадией заболевания ХСН. Обращает на себя внимание, что данные изменения у пациентов с СНнФВ I и IIА ст. были выражены в большей степени, чем у пациентов с СНсФВ I и IIА ст., а у пациентов с ХСН IIБ+III ст. различия между группами пациентов с сохраненной и низкой фракцией выброса были статистически незначимы.

При проведении корреляционного анализа в группе пациентов с СНнФВ были выявлены взаимосвязи между показателями эндотелий-независимой вазодилатации и стадией, а также функциональным классом ХСН.

В работе нами доказано, что в группе пациентов с СНнФВ наблюдалось уменьшение продолжительности ЭЗВ у пациентов с более тяжелой стадией заболевания. Причем, у пациентов с СНнФВ I и II А ст. уменьшение способности микрососудов к поддержанию ЭЗВ было выражено в большей степени, чем у пациентов с СНсФВ I и II А ст., а у пациентов с ХСН IIБ+III ст. различия между группами пациентов с ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса были статистически незначимы.

В группе пациентов с СНнФВ наблюдалось уменьшение выраженности эндотелий-зависимой вазодилатации при увеличении стадии ХСН. Причем, у пациентов с СНнФВ I и II А ст. уменьшение выраженности ЭЗВ наблюдалось в большей степени, чем у пациентов с СНсФВ I и II А ст., а у пациентов с ХСН IIБ+III ст. различия между группами пациентов с ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса нивелировались.

Таким образом, у пациентов с ХСН с более тяжелой стадией заболевания наблюдалось ухудшение функционального состояния сосудистого эндотелия. Похожая тенденция в изменении функционального состояния микрососудистого эндотелия прослеживалась у пациентов с ХСН с увеличением функционального класса. При этом, прогрессирование нарушений эндотелий-независимой и эндотелий-зависимой вазодилатации с увеличением стадии и функционального класса ХСН прослеживалось как у пациентов с ХСН с сохраненной, промежуточной, так и с низкой ФВ левого желудочка и подтверждалось результатами корреляционного анализа. Однако сила корреляционных связей в группе пациентов с СНнФВ была большей, чем в группе пациентов с СНсФВ.

Для проведения сравнительного анализа ионофоретической пробы с НпН и АцХ нами вычислялся показатель вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия – КЭФ. По результатам данного анализа было установлено изменение состояния сосудистого эндотелия у пациентов с ХСН, а именно нарушение его вазорегулирующей функции, т.е. наличие ЭД разной степени выраженности.

Проанализировав выраженность ЭД, установили, что при СНсФВ умеренная ЭД встречается статистически значимо чаще, чем выраженная ЭД. В

группе пациентов с СНпФВ и СНнФВ частота встречаемости умеренной и выраженной ЭД была сопоставима. В то же время в группе пациентов с СНнФВ частота встречаемости выраженной ЭД была больше по сравнению с группой пациентов с СНсФВ, что отражает наличие более глубоких функциональных расстройств в микрососудистом эндотелии при снижении сократительной функции левого желудочка.

Ассоциация функциональных расстройств микрососудистого эндотелия у пациентов с ХСН со снижением сократительной функции левого желудочка была подтверждена результатами корреляционного анализа, выявившего обратные взаимосвязи между ФВ и выраженностью ЭД.

Полученные нами результаты анализа локальной ионофоретической пробы у пациентов с ХСН и установленное наличие ЭД совпадает с результатами ранее проведенных исследований. Так, Курята О.В. и соавторы (2018) при исследовании состояния сосудистого эндотелия выявили у 65% пациентов с ХСН II-III функционального класса наличие ЭД и нарушение эндотелий зависимой-вазодилатации [103].

Денисова А.Г. с соавторами (2015) пришла к выводу, что у пациентов с нарушением углеводного обмена нарушение функционального состояния сосудистого эндотелия способствует формированию и прогрессированию ишемии миокарда и диастолической дисфункции сосудистого эндотелия [71].

В диссертационном исследовании Бочениной Ю.А. (2015) по результатам окклюзионной пробы было обнаружено, что у пациентов с ИБС, осложненной постинфарктной ХСН, имеющих как адаптивное, так и дезадаптивное ремоделирование левого желудочка, нарушен процесс формирования базального тонуса сосудов [36]. Нарушенная ЭЗВ сопровождалась и нарушением скорости кровотока по мере прогрессирования ХСН. У пациентов с дезадаптивным ремоделированием левого желудочка выявлялась выраженная дисфункция эндотелия сосудов, оказывающая негативное действие на параметры как периферической, так и центральной гемодинамики, клиническое состояние больных ХСН, сопровождающаяся прогрессированием ремоделирования сердца.

Полученные автором результаты еще раз подтверждают данные о наличии взаимосвязей между ремоделированием левого желудочка и ЭД и о значительном вкладе ЭД в прогрессирование ХСН.

Факт наличия ЭД как одного из ведущих механизмов патогенеза ХСН и других заболеваний сердечно-сосудистой системы, исходом которых является ХСН, с использованием различных инструментальных методик был выявлен и в других многочисленных современных исследованиях [112; 169; 185]. При этом стоит отметить, что до сих пор не предложено общепринятого метода и показателей для оценки наличия ЭД, а исследований, посвященных изучению вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия у пациентов с ХСН с сохраненной и промежуточной фракцией выброса, незначительное количество.

Далее нами была предпринята попытка впервые выделить типы реагирования микрососудистого эндотелия у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка по ранее предложенной методике.

В группе пациентов с СНсФВ количество человек с НРД, ГиперРД и ГипоРД типами было сопоставимо, что отражало разнородность данной группы по состоянию микрососудистой реактивности. Однако общим у пациентов данной группы было укорочение времени поддержания вазодилатации – все типы реагирования у пациентов данной группы были декрементными, что отражало уменьшение продолжительности выработки или действия собственных вазодилататоров и свидетельствовало о наличии ЭД.

В группе пациентов с СНпФВ статистически значимо по сравнению с группой пациентов с СНсФВ уменьшалось количество пациентов с ГиперРД типом. Кроме того, в группе пациентов с СНпФВ преобладающим типом реагирования становится ГипоРД. В группе пациентов с СНпФВ преобладали пациенты с ГипоРД типом, выявлявшимся статистически значимо чаще не только по сравнению с другими типами реагирования у пациентов данной группы, но и по сравнению с частотой выявления данного типа в группе пациентов с СНпФВ, что отражает большую торпидность микрососудистого эндотелия у пациентов с СНпФВ, а так-

же однонаправленность данных процессов со снижением сократительной функцией левого желудочка.

Известно, что регуляция сосудистого тонуса эндотелия осуществляется путем образования и высвобождения им ряда вазодилататорных и вазоконстрикторных веществ. Среди них ET-1 является самым мощным вазоконстриктором, секретируемым клетками эндотелия в окружающее пространство, CNP также секретируется эндотелием, но обладает противоположным эффектом.

По результатам нашего анализа уровня изучения биохимических маркеров ЭД были получены следующие данные у пациентов с ХСН: выявлено увеличение уровня NT-proCNP, статистически значимо более выраженное в группах пациентов с СПпФВ и СНнФВ, отражающее большую выраженность ЭД с увеличением выработки «замещающих» вазодилататоров при СНпФВ и СНнФВ. Кроме того, было выявлено увеличение уровня ET-1, свидетельствующее о наличии ЭД, статистически значимо более выраженное в группе пациентов с СНпФВ и СНнФВ. Причем, в группах пациентов с СНпФВ и СНнФВ уровни ET-1 и NT-proCNP были сопоставимы.

При проведении корреляционного анализа в исследуемых группах были выявлены взаимосвязи между ФВ левого желудочка и уровнями NT-proCNP и ET-1. Причем, в группе пациентов с СНсФВ прослеживались взаимосвязи слабой силы. В группе пациентов с СНпФВ сила взаимосвязей между ФВ левого желудочка и уровнями NT-proCNP и ET-1 была больше, чем в группе пациентов с СНсФВ ($r = -0,41$, $p < 0,001$ и $r = -0,43$, $p < 0,001$ соответственно). В группе пациентов с СНнФВ сила взаимосвязей между ФВ левого желудочка и уровнями NT-proCNP и ET-1 была больше по сравнению как с группой пациентов с СНсФВ, так и с группой пациентов с СНпФВ. Данные взаимосвязи указывали на то, что снижение фракции выброса левого желудочка у пациентов с ХСН, ассоциированное с функциональными расстройствами микрососудистого эндотелия, влечет за собой нарушение баланса уровней вазоконстрикторов и вазодилататоров и может играть важную роль в развитии и поддержании микро- и макрогемодинамических расстройств, а также полиорганных поражений.

Итак, проанализировав биохимические маркеры состояния сосудистого эндотелия у пациентов с ХСН, мы установили наличие ЭД, сопровождающееся не только увеличением уровня вазоконстриктора ET-1, но и «замещающего» вазодилататора NT-proCNP. Обращала на себя внимание большая выраженность ЭД в группах 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, что было также подтверждено результатами корреляционного анализа, выявившего ассоциацию снижения ФВ левого желудочка с нарушением баланса уровней вазоконстрикторов и вазодилататоров.

Обращало на себя внимание нарастание уровня вышеуказанных маркеров при увеличении тяжести ХСН как с сохраненной, промежуточной, так и с низкой фракцией выброса, отражающее прогрессирование поражения эндотелия при нарастании периферических застойных процессов с утяжелением ХСН. Данный вывод подтверждался также результатами корреляционного анализа, выявившего взаимосвязи между стадией, а также функциональным классом ХСН и уровнями NT-proCNP и ET-1. Также интерес представляет большая выраженность ЭД у пациентов с СНпФВ и СНнФВ, указывающая на роль не только застойных процессов, но и тканевой гипоперфузии на фоне снижения фракции выброса левого желудочка в поддержании и усугублении выраженности ЭД у пациентов с ХСН.

К настоящему времени накоплено уже большое количество исследований, посвященных изучению уровня ET-1 у пациентов с ХСН, по результатам которых установлено увеличение его уровня у пациентов с ХСН с терминальными стадиями, наличие положительной корреляции с функциональным классом ХСН, ФВ, КДО и другими параметрами ЭХОКС, гемодинамическими показателями; обоснована возможность использования ET-1 как прогностического маркера выживаемости у пациентов с ХСН [266; 289; 323; 324; 337].

Полученные нами выводы по результатам оценки уровня ET-1 совпадают с результатами других исследований. При этом стоит отметить отсутствие исследо-

ваний, посвященных анализу уровня ET-1 у пациентов с промежуточной фракцией выброса левого желудочка.

Увеличение уровня NT-proCNP у пациентов с ХСН, по мнению ряда исследований, считается компенсаторной реакцией при недостаточной выработке NO и является цитопротективным механизмом, влияющим не только на клетки эндотелия, но и миокарда. Исследования, посвященные роли и участию данного пептида в патогенезе ХСН, в настоящее время являются дискуссионными и немногочисленными [225; 274].

Delry S. и соавторы (2005) пришли к выводу, что повышение плазменного CNP связано с клинической выраженностью симптомов ХСН и ФК заболевания [225], что согласуется с полученными нами выводами.

Последний этап изучения нами функционального состояния сосудистого эндотелия включал анализ носительства полиморфизма гена eNOS. Доказано, что уменьшение экспрессии и активности eNOS влечет за собой снижение синтеза и биодоступности оксида азота и, следовательно, нарушает процессы вазодилатации, способствуя развитию ЭД [285].

По результатам анализа в группе пациентов с СНнФВ было выявлено увеличение частоты встречаемости полиморфного генотипа 4a/4b гена NO-синтазы по сравнению с частотой встречаемости 4b/4b генотипа, в то время как в группе контроля и группе пациентов с СНсФВ данные генотипы по частоте встречаемости были сопоставимы. В группе пациентов с СНпФВ не удалось выявить значимых различий частоты встречаемости 4b/4b и 4a/4b генотипов как по сравнению с контролем, так и по сравнению с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ.

Не было получено убедительных данных увеличения относительного, абсолютного риска и отношения шансов наличия генотипа 4a/4b в группе пациентов с СНсФВ по сравнению с группой контроля. Также не было получено убедительных данных об увеличении относительного, абсолютного риска и ОШ наличия генотипа 4a/4b в группе пациентов с СНпФВ по сравнению с группой контроля. Однако было установлено увеличение относительного, абсолютного риска и от-

ношения шансов наличия генотипа 4a/4b в группе пациентов с СНнФВ по сравнению с группой контроля.

Было установлено увеличение частоты встречаемости, а также абсолютного риска и отношения шансов наличия генотипа 4a/4b в группе пациентов с СНнФВ по сравнению с группой пациентов с СНсФВ. В то же время ОР встречаемости полиморфного генотипа 4a/4b в группе пациентов с СНнФВ относительно СНсФВ был низким.

Было установлено увеличение частоты встречаемости, а также абсолютного, относительного риска и ОШ наличия СНнФВ в группе пациентов с ХСН - носителей генотипа 4a/4b по сравнению с группой пациентов с ХСН - носителей генотипа 4b/4b.

Далее была предпринята попытка проследить распределение изучаемых генотипов у пациентов с ХСН в исследуемых группах в зависимости от стадии. Было доказано, что среди пациентов с СНсФВ I стадии преобладал генотип 4b/4b, выявлявшийся статистически значимо чаще, чем генотип 4a/4b. В группе пациентов с СНнФВ I ст. частоты встречаемости 4b/4b и 4a/4b были сопоставимы.

Среди пациентов с ХСН IIА стадии как с сохраненной, так и низкой ФВ ЛЖ преобладающим был генотип 4a/4b, выявлявшийся статистически значимо чаще, чем генотип 4b/4b. Кроме того, у пациентов с СНнФВ IIА стадии и с СНсФВ IIА стадии частоты выявления генотипа 4a/4b были сопоставимы.

Среди пациентов с ХСН IIБ+III стадии с сохраненной и низкой ФВ ЛЖ преобладающим был генотип 4a/4b, выявлявшийся статистически значимо чаще, чем генотип 4b/4b. Кроме того, у пациентов с СНнФВ IIБ+III стадии и СНсФВ IIБ+III стадии частоты выявления генотипа 4a/4b, как и частоты выявления генотипа 4b/4b, были сопоставимы. Среди пациентов с СНсФВ - носителей генотипа 4b/4b преобладали пациенты с I стадией. Частоты встречаемости ХСН IIА и IIБ+III стадии были сопоставимы.

При анализе встречаемости ХСН различных стадий у носителей определенных генотипов в исследуемых группах было установлено, что как при СНсФВ, СНпФВ, так и при СНнФВ носительство генотипа 4b/4b было ассоциировано с

развитием ХСН более легкой стадии (I ст.), то есть являлось протективным относительно тяжести ХСН. Носительство генотипа 4a/4b у пациентов с ХСН было ассоциировано с развитием более тяжелой ХСН: IIА и IIБ+III ст., то есть являлось неблагоприятным относительно тяжести ХСН. Было установлено увеличения частоты встречаемости, а также относительного, абсолютного риска и отношения шансов развития ХСН II-III ст. у пациентов с СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ носителей генотипа 4a/4b относительно пациентов носителей генотипа 4b/4b.

Резюмируя, можно сделать вывод о том, что увеличение тяжести ХСН как с сохраненной, промежуточной, так и сниженной ФВ ЛЖ генетически детерминировано и ассоциировано с носительством 4a/4b полиморфизма гена eNOS. Носительство 4b/4b полиморфизма, напротив, является протективным относительно развития тяжелой ХСН.

Далее нами была предпринята попытка изучить показатели эндотелий-независимой вазодилатации у пациентов с ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса левого желудочка в зависимости от генотипа.

Проанализировав показатели ЭНВ у пациентов с ХСН с сохраненной, промежуточной и низкой фракцией выброса, мы не получили убедительных данных о зависимости темпов развития ЭНВ от изучаемого полиморфизма гена eNOS. В то же время было выявлено уменьшение выраженности и продолжительности ЭНВ у пациентов-носителей генотипа 4a/4b, что указывает на ухудшение способности микрососудов к развитию и поддержанию вазодилатации, вызванной прямым вазодилататором. Очевидно, что даже при прямом воздействии вазодилататора на гладкомышечные клетки микрососудов и расширении последних способность к развитию и поддержанию вазодилатации опосредована несколькими механизмами, в том числе с участием эндотелиальных релаксирующих факторов, и нарушается при дефекте выработки собственного вазодилататора NO. У пациентов с ХСН - носителей полиморфного генотипа 4a/4b генетически детерминированный дефект выработки NO может приводить к снижению способности микрососудов к развитию и поддержанию вазодилатации, что может усугублять тканевую гипоперфузию и, как следствие, приводить к полиорганной недостаточности.

Далее мы оценили показатели ЭЗВ у пациентов с ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса в зависимости от изучаемого полиморфизма гена eNOS.

После исследования показателей ЭЗВ у пациентов с ХСН с сохраненной, промежуточной и низкой фракцией выброса было выявлено замедление, уменьшение выраженности и продолжительности ЭЗВ у пациентов-носителей генотипа 4a/4b. Это указывает на влияние изучаемого полиморфизма гена eNOS на темпы, выраженность и продолжительность ЭЗВ микрососудов, а следовательно, на скорость, объемы и продолжительность выработки вазодилататора NO у пациентов с ХСН. Таким образом, генетически детерминированный дефект выработки NO у пациентов с ХСН - носителей полиморфного генотипа 4a/4b может приводить к снижению способности микрососудов к развитию и поддержанию вазодилатации, опосредованной реакцией эндотелия, что может усугублять тканевую гипоперфузию и, как следствие, приводить к полиорганной недостаточности.

После исследования биохимических маркеров состояния сосудистого эндотелия у пациентов с ХСН с сохраненной, промежуточной и низкой фракцией выброса левого желудочка было выявлено повышение уровня NT-proCNP, ET-1 и снижение значения КЭФ у пациентов-носителей генотипа 4a/4b. Этот факт указывает на влияние изучаемого полиморфизма гена eNOS на выраженность ЭД у пациентов с ХСН. Таким образом, генетически детерминированный дефект выработки NO у пациентов с ХСН - носителей полиморфного генотипа 4a/4b может приводить к разбалансировке процессов «вазодилатация-вазоконстрикция» со снижением способности микрососудов к вазодилатации, увеличением вазоконстрикции, что может усугублять тканевую гипоперфузию и, как следствие, приводить к полиорганной недостаточности.

Результаты исследований по изучению VNTR-полиморфизма intron 4 гена eNOS у пациентов с ХСН, представленные в литературе, носят противоречивый характер, имеются единичные работы по изучению ассоциации данного полиморфизма с особенностями течения ХСН, с фракцией выброса и стадиями заболевания.

Березникова Е.Н. (2010) не обнаружила статистически значимой ассоциации, но отметила, что у больных ишемической болезнью сердца с ХСН аллель 4b встречался чаще аллеля 4a [28]. Martinelli N.C. (2012) указывает на наличие прогностической роли аллеля 4b у больных ХСН со сниженной фракцией выброса [285].

Следующим этапом нашего исследования был анализ маркеров коллагенообразования и миокардиального фиброза, одним из которых является Gal-3. Благодаря наличию в своей структуре коллагеноподобного домена Gal-3 связывается с широким спектром протеинов экстрацеллюлярного матрикса.

По результатам крупных рандомизированных исследований, анализ уровня Gal-3 обладает высокой прогностической ценностью у пациентов с ХСН [67].

В ходе нашего исследования в группах пациентов с СНсФВ, СНнФВ и СНпФВ мы наблюдали увеличение уровня Gal-3 у пациентов с более тяжелой стадией заболевания и более высоким функциональным классом ХСН, что еще раз указывает на возможность использования данного показателя в качестве маркера тяжести сердечной недостаточности [76; 121].

В группе пациентов с СНпФВ у пациентов с ХСН I, II, III ФК уровень Gal-3 был сопоставим с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ в соответствующих подгруппах. Однако при ХСН IV ФК в группе пациентов с СНпФВ уровень Gal-3 был статистически значимо ниже, чем у пациентов с IVФК СНсФВ, но статистически значимо выше, чем у пациентов с IV ФК СНнФВ, занимая промежуточное по уровню положение.

Представители семейства трансформирующих ростовых факторов бета существуют в виде 5 изоформ. TGF-beta1 обладает наиболее выраженной экспрессией и значимой ролью при воспалении, ремоделировании и процессах фиброза в стенках сердца и сосудов, в связи с чем изучение данного ростового фактора привлекает внимание многочисленного количества исследователей [97; 247].

К настоящему времени накоплена широкая база знаний о семействе ММП и их роли в патогенезе ХСН, которое связано с обменом белков межклеточного матрикса. Развитию фиброза – росту белков внеклеточного матрикса, главным

образом, коллагена I и III типов, способствуют матриксные металлопротеиназы-1 (ММР-1), активность которых скоординирована с тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМР). Менее изучена роль карбокситерминального пропептида проколлагена I типа и карбокситерминального телопептида коллагена I типа как маркеров баланса коллагена у пациентов с ССЗ, в том числе у пациентов с ХСН [263; 305].

Проанализировав уровень маркеров баланса коллагена и фиброобразования у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка, можно сделать вывод о патогенетической роли дисбаланса обмена коллагена и фиброобразования в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности. При этом, пациенты с разной фракцией выброса имели разнонаправленные сдвиги в уровне маркеров баланса коллагена.

В группах пациентов с СНсФВ четко прослеживалось высокий уровень маркеров фиброобразования, о чем свидетельствовали статистически значимо более высокий уровень ТИМР-1, TGF-beta1, значения соотношения PICP/CITP и значения ОФИК как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с группой пациентов с СНнФВ, а также увеличение уровня PICP по сравнению с группой контроля. Кроме того, у пациентов с СНсФВ наблюдалось одновременное увеличение деструкции компонентов внеклеточного матрикса, на что указывало увеличение уровня ММР-1 и уровня CITP по сравнению с группой контроля.

У пациентов с СНнФВ превалировало усиление процессов деградации интерстициального коллагена. На этот факт указывало увеличение уровня ММР-1, CITP и уменьшение соотношения PICP/CITP как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с группой пациентов с СНсФВ.

В группах пациентов с СНпФВ наблюдалось как усиление коллагенообразования и фиброобразования, так и усиление процессов деградации интерстициального коллагена.

При этом, интересным представляется одновременное усиление процессов коллагенообразования и фиброобразования, что отражало увеличение уровня ТИМР-1, CITP и ОФИК у пациентов с СНнФВ по сравнению с группой контроля.

Однако интенсивность процессов коллагенообразования и фиброобразования у пациентов с СНнФВ была статистически значимо меньшей, чем у пациентов с СНсФВ.

По всей видимости, такая гиперпродукция компонентов экстрацеллюлярного матрикса у пациентов с СНнФВ несет органосохраняющую и в некоторой степени компенсаторную функцию, ограничивая процессы дилатации сердечных камер за счет усиления жесткости стенок. Данное предположение подтверждалось выявленными взаимосвязями между КДР и TIMP-1 ($r=-0,52$; $p=0,001$), КДО и CИТР ($r=-0,49$; $p=0,011$).

Представляет интерес увеличение уровня TGF-beta1, выраженное в группах пациентов не только с СНсФВ, но и с СНнФВ, а также с СНпФВ. Возможно, это обусловлено двойной функцией данного цитокина (профибротической и иммунно-воспалительной) и ассоциацией данных процессов при ХСН.

Исходя из полученных данных, в группах пациентов с СНсФВ, напротив, именно избыточная жесткость и ригидность миокарда является ключевым моментом ремоделирования миокарда, появления клинических симптомов и прогрессирования ХСН. В то же время, при СНсФВ одновременно с избыточным коллагенообразованием и фиброобразованием происходит активация процессов распада интерстициального коллагена, выраженная в меньшей степени, чем при СНнФВ. Возможно данная активация является компенсаторным механизмом, сдерживающим избыточный коллагеногенез.

При СНсФВ мы наблюдали ассоциацию процессов миокардиофиброза и клинических симптомов декомпенсации сердечной деятельности, на что указывало увеличение уровня TIMP-1, TGF-beta1, PИCР, ОФИК, соотношения PИCР/CИТР в группах пациентов с более тяжелой стадией заболевания и более высоким функциональным классом ХСН. При этом, несколько усиливались и процессы деградации коллагена I типа, на что указывало увеличение уровня MMP-1 и CИТР при СНсФВ у пациентов различных стадий по сравнению с контролем. По-видимому, данный механизм имеет некое компенсаторное значение, направленное на сдерживание миокардиофиброза. Так, мы наблюдали прогрессивную акти-

визацию данного механизма в группах пациентов с I и IIА ст., I, II и III ФК и тенденцию к уменьшению органопротективного влияния данного механизма при СНсФВ в группе пациентов с IIБ+III ст., IV ФК.

При СНнФВ мы наблюдали ассоциацию процессов деградации интерстициального коллагена и клинических симптомов сердечной недостаточности, на что указывало увеличение уровня ММР-1, СІТР и уменьшение соотношения РІСР/СІТР в группах пациентов с более тяжелой стадией заболевания и более высоким функциональным классом ХСН. При этом, несколько усиливались и процессы фиброзирования миокарда, на что указывало увеличение уровня ТІМР-1, TGF-beta1, РІСР и значения уровня ОФИК. По нашему мнению, данный механизм имеет компенсаторное значение, направленное на сдерживание процессов распада экстрацеллюлярного матрикса. Так, мы наблюдали прогрессивную активизацию данного механизма в группах пациентов с I и IIА ст., I, II и III ФК и тенденцию к уменьшению органопротективного влияния данного механизма в группе пациентов с IIБ+III ст., IV ФК.

У пациентов с СНпФВ наблюдался статистически значимо более высокий уровень маркеров деградации интерстициального коллагена (ММР-1, СІТР) в группах пациентов с более тяжелой стадией заболевания и более высоким функциональным классом ХСН. Причем, уровень данных маркеров в группе пациентов с СНпФВ был статистически значимо выше, чем при СНсФВ, но статистически значимо ниже по сравнению с группой пациентов с СНнФВ.

Были выявлены разнонаправленные сдвиги уровней профибротических маркеров (ТІМР-1, TGF-beta1, РІСР) в группе пациентов с СНпФВ, что, возможно, является отражением патогенетического полиморфизма группы пациентов с СНпФВ с активизацией различных механизмов фиброгенеза.

Общим для пациентов с СНпФВ является снижение интенсивности коллагенообразования и фиброзообразования в группах пациентов с более высоким функциональным классом и более тяжелой стадией ХСН.

В патогенезе ХСН важная роль принадлежит иммуно-воспалительной активации, которая у пациентов с сердечной недостаточностью обусловлена системной тканевой ишемией и гипоксией.

В связи с вышесказанным представляется актуальным для исследователей и клиницистов установить роль различных маркеров воспалительной активации в патогенезе ХСН, протекающей с потенцированием системно-воспалительных реакций.

Нами было установлено, что у всех изучаемых групп пациентов с ХСН была выявлена гиперпродукция неоптерина, фракталкина/CX3CL1 и СРБ по сравнению с группой соматически здоровых лиц, отражающая наличие системной воспалительной активации.

В группе пациентов с СНнФВ имело место статистически значимо более высокое повышение продукции изучаемых маркеров воспаления по сравнению с СНсФВ и СНпФВ, что отражает роль иммунного воспаления в процессах ремоделирования и снижения сократительной функции миокарда. Кроме того, фракталкин/CX3CL1 является также и хемотаксическим цитокином, поэтому увеличение его уровня при ХСН может запускать повреждение миокарда привлеченными лейкоцитами. Это факт, на наш взгляд, отражает возможность использования фракталкина не только в качестве маркера воспалительной активации, но и в качестве терапевтической мишени при разработке лекарственных препаратов для лечения ХСН.

Повышение уровня фракталкина/CX3CL1 у пациентов с ХСН было также выявлено в исследовании Hildemann S.K. с соавторами (2014) [252].

Увеличение же уровня СРБ у пациентов исследуемых групп указывает не только на роль системной воспалительной активации в развитии ХСН, но и позволяет выделить пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, более выраженным в группе пациентов с СНнФВ. К похожему выводу пришли в своей работе Макконен К.Ф. и соавторы (2012), которые обнаружили достоверное повышения уровня СРБ и ряда цитокинов у пациентов с ХСН как с систолической, так и диастолической дисфункцией на фоне постинфарктного кардиосклероза [113].

Также авторы отметили, что при присоединении систолической дисфункции миокарда левого желудочка к диастолической отмечается значительное достоверное повышение уровня СРБ.

Yamamoto E. с соавторами (2016) у пациентов ХСН с утяжелением функционального класса заболевания выявил повышение уровня неоптерина, который по данным литературы отражает совместное действие различных цитокинов на популяцию моноцитов/макрофагов, и наличие его положительной корреляции с показателями диастолической дисфункции [343].

Другими исследователями у пациентов с ХСН были обнаружены корреляционные связи уровня неоптерина с прогрессированием нарушения функции и структуры левого желудочка, что также совпадает с полученными нами результатами [217; 325].

При оценке активности воспаления у пациентов с ХСН в зависимости от стадии и ФК ХСН уже при СНсФВ I ст. и I ФК мы наблюдали активацию иммунного воспаления. В группе пациентов СНсФВ IIА ст. и III ФК было выявлено увеличение уровня неоптерина, фракталкина/СХ3СL1 и СРБ по сравнению с пациентами с СНсФВ I ст. и I, II ФК (соответственно), отражающее ассоциацию иммуновоспалительных процессов с нарастанием выраженности клинических симптомов при СНсФВ, что подтверждалось выявленными взаимосвязями между уровнями неоптерина, фракталкина и СРБ и количеством баллов по ШОКС, а также 6МХТ. Однако при дальнейшем прогрессировании СНсФВ роль процессов воспаления становится менее значимой, так как значения изучаемых маркеров воспаления не нарастают, а зачастую несколько снижаются. По-нашему мнению, в дальнейшем прогрессировании СНсФВ ведущую роль начинает играть не воспалительное повреждение миокарда, а напротив, увеличение его жесткости, вызванное развитием миокардиофиброза, на что указывало увеличение силы корреляционных связей между уровнем TIMP-1 и количеством баллов по ШОКС, а также величиной пройденной дистанции в 6МХТ в группах пациентов с СНсФВ при увеличении стадии СНсФВ.

У пациентов с СНнФВ и СНпФВ мы наблюдали увеличение уровня неоптерина, фракталкина/СХЗСL1 и СРБ по сравнению с пациентами с более тяжелой стадией заболевания и более высоким функциональным классом ХСН, что отражало важную роль процессов воспаления и хемотаксиса в прогрессировании СНнФВ и СНпФВ. У пациентов всех стадий СНнФВ и СНпФВ были выявлены статистически значимые корреляционные связи между уровнем изучаемых показателей (неоптерин, фракталкин и СРБ) и показателями клинических проявлений ХСН (количество баллов по ШОКС, величиной пройденной дистанции в 6МХТ). Причем, сила данных взаимосвязей увеличивалась в группах пациентов с более тяжелой стадией заболевания и более высоким функциональным классом СНнФВ.

Далее мы предприняли попытку оценить выраженность оксидативного стресса при различных формах ХСН, изучив интенсивность перекисного окисления липидов по уровню MDA, перекисного окисления белков по уровню AOPP и антиоксидантной защиты по активности общей SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD).

По данным литературы, при ХСН происходит интенсификация процессов окислительной активности с истощением и снижением деятельности антиоксидантных систем, в результате чего происходит гиперсинтез АФК, которые оказывают ряд патологических эффектов на сократительную функцию миокарда, запускают апоптоз кардиомиоцитов, оказывают прямой отрицательный инотропный эффект. Поэтому изучение маркеров оксидативного стресса является безусловно актуальным у пациентов с ХСН с различной фракцией выброса.

В результате проведенного анализа нами было установлено наличие оксидативного стресса при ХСН, на что указывало повышение уровня MDA, AOPP и снижение активности общей SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) в исследуемых группах.

Ранее увеличение уровня MDA (продукта ПОЛ) и снижение активности общей SOD у пациентов с ХСН было уже установлено в большом количестве исследований. К примеру, Sawyer D. B. (2011) выявил, что у пациентов с клинически

значимой ХСН и уровень в плазме малонового диальдегида выше, чем у пациентов без клинических проявлений [321].

В другом исследовании Горшунова Н.К. с соавторами (2017) у пациентов с ХСН на фоне АГ установила увеличение уровня MDA и уменьшение уровня ферментов системы антиоксидантной защиты каталазы и SOD с наличием корреляционных взаимосвязей с выраженностью ЭД и миокардиальной дисфункции [63].

При этом стоит отметить, что анализу данных маркеров у пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса посвящено незначительное количество исследований. Также в нашем исследовании был изучен уровень активности общей SOD всех трех типов (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD), другие исследования в большей доле посвящены изучению одного из типов SOD (SOD1, SOD2, SOD3) [114, 314].

Исследований по изучению уровня AOPP у пациентов с ХСН на момент проведения нашей работы в доступной литературе не представлено.

Нами также было выявлено, что повышение уровня MDA, AOPP и снижение активности общей SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) в группе пациентов с СНнФВ было статистически значимо большим по сравнению с группой пациентов с СНсФВ. У пациентов с СНпФВ интенсивность перекисного окисления липидов и белков была сопоставима группой пациентов с СНсФВ и СНнФВ. Активность общей SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) у пациентов с СНпФВ является более тонким маркером оксидативного стресса: в группе пациентов с СНпФВ активность общей SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) была статистически значимо ниже, чем у пациентов с СНсФВ, и статистически значимо выше, чем при СНнФВ.

У пациентов с СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ наблюдалось увеличение выраженности оксидативного стресса в группах пациентов с более тяжелой стадией заболевания и более высоким функциональным классом, на что указывало увеличение уровня MDA, AOPP и снижение активности общей SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) в исследуемых группах при увеличении стадии ХСН. Однако выраженность данных процессов у пациентов с СНнФВ была большей по сравнению

с группой пациентов с СНсФВ в подгруппах с соответствующей стадией. У пациентов с СНпФВ I ст. выраженность процессов перекисного окисления липидов и белков (уровни MDA и AOPP соответственно) в группе пациентов с СНпФВ была сопоставима с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ. У пациентов с СНпФВ IIA, IIB+III ст. наблюдалась интенсификация перекисного окисления липидов и белков по сравнению с группой пациентов с СНсФВ. Активность общей SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) у пациентов с СНпФВ I, IIA, IIB+III ст. была статистически значимо ниже, чем при СНсФВ, но статистически значимо выше, чем при СНнФВ.

Также у пациентов с СНсФВ, СНпФВ и СНнФВ прослеживалась тенденция к увеличению выраженности оксидативного стресса в группах пациентов с более высоким функциональным классом.

Ассоциация тяжести ХСН с выраженностью оксидативного стресса подтверждалась результатами корреляционного анализа, выявившего взаимосвязи между величиной пройденной дистанции в 6МХТ и количеством баллов по ШОКС с уровнем MDA, уровнем AOPP и активностью SOD во всех исследуемых группах. Обращали на себя внимание интенсификация перекисного окисления липидов и белков, увеличение активности общей SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD), а также большая сила корреляций между данными показателями и клиническими маркерами тяжести ХСН (6МХТ и ШОКС) в группе пациентов с СНнФВ по сравнению с группой СНсФВ. По интенсивности перекисного окисления липидов и белков группа пациентов с СНпФВ занимала промежуточное положение, на что указывал широкий диапазон изучаемых показателей. Активность общей SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) у пациентов с СНпФВ была ниже, чем у пациентов с СНсФВ соответствующих ФК, но была статистически значимо более высокой, чем при СНнФВ соответствующих ФК.

Далее мы предприняли попытку изучить особенности ремоделирования миокарда у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка.

Так, у пациентов с ХСН с сохраненной, промежуточной и низкой фракцией выброса левого желудочка прослеживались особенности структурно-геометрической перестройки различных отделов сердца и крупных сосудов.

Как при СНсФВ, СНпФВ, так и при СНнФВ развивалась дилатация ЛП с увеличением передне-заднего, медиально-латерального и верхне-нижнего размеров ЛП. Однако выраженность данной дилатации в группе пациентов с СНнФВ была большей.

При СНсФВ линейные размеры (КДР, КСР) и объемы левого желудочка (КДО, КСО, УО) оставались сохранными, тогда как для пациентов с СНпФВ и СНнФВ была характерна дилатация ЛЖ с увеличением КДР, КСР, КДО и КСО и уменьшением УО.

Кроме того, в группе пациентов с СНсФВ было выявлено утолщение стенок левого желудочка (ТМЖП, ТЗС, ОТС). При этом, индекс сферичности левого желудочка существенно не изменялся. В группах пациентов с СНнФВ, несмотря на увеличение ТМЖП и ТЗС, ОТС левого желудочка значительно уменьшалась, что сопровождалось увеличением индекса сферичности левого желудочка. При СНпФВ увеличение ТМЖП и ТЗС также сопровождалось увеличением индекса сферичности, но ОТС левого желудочка была сопоставима с показателями группы контроля.

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. Так, у пациентов с СНсФВ прослеживались уменьшение скорости раннего диастолического трансмитрального потока с увеличением скорости позднего диастолического трансмитрального потока и уменьшением их соотношения, свидетельствующие о нарушении релаксации левого желудочка. При этом, время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка увеличивалось более 220 мс, а время изоволюмической релаксации увеличивалось более 100 мс. У пациентов с СНпФВ обе скорости трансмитрального диастолического потока статистически значимо

уменьшались по сравнению с контролем, однако, их соотношение было более 1, что в сочетании с умеренным увеличением времени изоволюмической релаксации и времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка указывало на псевдонормализацию диастолической функции левого желудочка. У пациентов с СНнФВ помимо снижения скорости раннего диастолического трансмитрального потока происходит значительное снижение скорости позднего диастолического трансмитрального потока и, соответственно, увеличение соотношения E/A. Время изоволюмической релаксации и время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка у пациентов с СНнФВ также было умеренно увеличено.

Также на наличие диастолической дисфункции у пациентов с ХСН указывали изменения кровотока в легочных венах и движения фиброзного кольца митрального клапана. Так, у пациентов с СНсФВ на замедление расслабления левого желудочка указывали значение максимальной скорости диастолического ретроградного кровотока в легочных венах менее 35 см/с, соотношение максимальных скоростей систолического и диастолического антеградного кровотока в легочных венах более 1, значение скорости распространения раннего диастолического кровотока в легочной артерии в диапазоне 45-55 см/с, уменьшение наибольшей скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана менее 8. Кроме того, наличие диастолической дисфункции у пациентов с СНсФВ подтверждалось увеличением соотношения максимальных скоростей раннего диастолического трансмитрального потока и раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана E/E более 8, а также увеличением объемного индекса левого предсердия более 40 мл/м².

У пациентов с СНпФВ на псевдонормализацию диастолической функции левого желудочка указывали значение максимальной скорости диастолического ретроградного кровотока в легочных венах ARd более 35 см/с, соотношение максимальных скоростей систолического и диастолического антеградного кровотока в легочных венах менее 1, значение скорости распространения раннего диастолического кровотока в левого желудочка менее 45 см/с, уменьшение наибольшей ско-

ростиранного диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана менее 8. Кроме того, наличие диастолической дисфункции у пациентов с СНсФВ подтверждалось увеличением соотношения максимальных скоростей раннего диастолического трансмитрального потока и раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана E/E' более 8, а также увеличением объемного индекса левого предсердия более 40 мл/м^2 .

У пациентов с СНнФВ выявлялись признаки дальнейшего ухудшения диастолической функции ЛЖ, а именно значение максимальной скорости диастолического ретроградного кровотока в легочных венах ARd в диапазоне 25-35 см/с, соотношение максимальных скоростей систолического и диастолического антеградного кровотока в легочных венах S/D менее 1, уменьшение наибольшей скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана. Кроме того, наличие диастолической дисфункции у пациентов с СНнФВ подтверждалось увеличением соотношения максимальных скоростей раннего диастолического трансмитрального потока и раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана E/E' более 8, а также увеличением объемного индекса левого предсердия более 40 мл/м^2 .

При анализе частоты встречаемости диастолической дисфункции различных стадий (типов) в исследуемых группах обнаружено уменьшение частоты встречаемости диастолической дисфункции I стадии с замедлением релаксации у пациентов с СНнФВ с увеличением доли диастолической дисфункции II и III стадии по сравнению с группой пациентов с СНсФВ. Группа пациентов с СНпФВ по частоте встречаемости диастолческой дисфункции разных стадий была сопоставима с группами пациентов с СНсФВ и СНнФВ.

Интерес представляют структурно-функциональные изменения не только левых, но и правых отделов сердца, а именно увеличение размеров правого предсердия, больше выраженное в группе пациентов с СНнФВ, а также увеличение толщины стенки и диаметра ПЖ, также больше выраженное в группе пациентов с СНнФВ. Одним из факторов вовлечения правых отделов сердца в процесс ремоделирования являлось увеличение давления в ЛА во всех группах пациентов с

ХСН по сравнению с контролем. Однако обращала на себя внимания небольшая выраженность легочной гипертензии в группе пациентов с СНсФВ. По-видимому, ремоделирование правых отделов при ХСН, и особенно при СНсФВ, вызвано комплексом факторов и требует более тщательного анализа.

Далее методом корреляционного анализа были изучены взаимосвязи показателей ЭХОКС с выраженностью клинических симптомов сердечной недостаточности, а именно с ФК ХСН различных форм (с сохраненной, промежуточной и низкой фракцией выброса).

По результатам корреляционного анализа можно проследить ассоциации между прогрессированием ХСН (увеличения ее ФК) с различными особенностями кардиогемодинамического ремоделирования. Так, при СНсФВ с прогрессированием ХСН ассоциировано увеличение размеров ЛП при относительной сохранности размеров левого желудочка и его объемов. Также с увеличением ФК в группе пациентов с СНсФВ ассоциировано увеличение толщины МЖП, ЗС левого желудочка, а также ОТС левого желудочка без изменения его сферичности.

В группе пациентов с СНнФВ увеличение ФК ассоциировано с увеличением размеров ЛП, размеров и объемов левого желудочка, снижением ФВ, уменьшением относительной толщины стенок левого желудочка и увеличением индекса сферичности, а также с уменьшением скорости позднего диастолического наполнения и отношения скоростей раннего и позднего диастолического наполнения. 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 уменьшение скорости Е, увеличение скорости А и уменьшение их соотношения, одновременно с увеличением IVRT и уменьшением DT. У пациентов с ХСН прослеживались взаимосвязи показателей кровотока в легочных венах с увеличением ФК ХСН, а именно увеличение максимальной скорости диастолического ретроградного кровотока в легочных венах (ARd), увеличе-

ние соотношения максимальных скоростей систолического и диастолического антеградного кровотока в легочных венах (S/D) и уменьшение скорости распространения раннего диастолического кровотока в левом желудочке (V_p). Кроме того, прослеживались взаимосвязи между увеличением ФК ХСН и показателями TD, а именно: с уменьшением наибольшей скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана (диастолического подъема основания левого желудочка) (E'), увеличением соотношения максимальных скоростей раннего диастолического трансмитрального потока и раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана E/E' .

Увеличение выраженности клинических симптомов ХСН ассоциировано с ремоделированием предсердий, на что указывали выявленные взаимосвязи между ФК ХСН и величиной объемного индекса левого предсердия (LAVI) во всех исследуемых группах пациентов с ХСН.

Таким образом, полученные нами данные анализа ассоциации ХСН с дисфункцией эндотелия, активностью воспаления, нарушениями обмена интерстициального коллагена и оксидативного стресса еще раз подтверждают необходимость комплексного подхода к изучению патогенеза ХСН и свидетельствуют о сложности и многокомпонентности данного процесса и о наличии разнонаправленности патогенеза у пациентов с ХСН с сохраненной и с низкой фракцией выброса левого желудочка.

Полученные нами данные об уровне изучаемых биомаркеров у пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса подтверждают выводы ряда исследователей, которые утверждают, что эта группа пациентов занимает «промежуточное значение» между пациентами с сохраненной и низкой фракцией выброса левого желудочка. Анализ маркеров в данной группе пациентов может носить прогностический характер для диагностики прогрессирования ХСН и перехода от диастолической к систолической дисфункции левого желудочка, что может быть также использовано в качестве терапевтической мишени.

На последнем этапе нашего исследования было установлено, что изучаемая нами выборка пациентов с ХСН весьма гетерогенна, на данный факт ранее в сво-

их исследованиях указывали и другие авторы. Нами методом кластерного анализа было выделено четыре фенотипа: фиброзно-ригидный (у 16,8% пациентов), фиброзно-воспалительный (у 31,6% пациентов), воспалительно-деструктивный (у 41,2% пациентов) и дилатационно-дезадаптивный (у 10,4% пациентов).

В литературных источниках исследований, посвященных выделению клинических вариантов/фенотипов ХСН, описано немного, при этом авторы используют различные подходы к выделению фенотипов. Так Liskova Yu.V. с соавторами (2018) выявила морфологические и молекулярные фенотипы неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН [282], Арутюнов А.Г. с соавторами (2015) на основе анализа ряда клинических показателей и данных анамнеза 3500 пациентов с ХСН разделил всех обследуемых на 5 фенотипов [12], Potabashniy V.A. с соавторами (2018) выделил несколько фенотипов у пациентов с ХСН с коморбидной патологией в виде ХОБЛ на основе анализа клинических данных и структурно-функциональных изменений миокарда [302]. Исследования Samson R. (2016) [312] и Као D.P. (2015) [265] с соавторами посвящены выделению фенотипов у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

В нашем исследовании фенотипическое деление пациентов основывается на комплексном подходе, который заключается в оценке целого ряда показателей, характеризующих ведущие звенья патогенеза развития и прогрессирования ХСН. В результате проведенного нами анализа среди 49 показателей в основу фенотипического деления вошли 28 показателей, вносящих наибольший вклад в разделение пациентов с ХСН на фенотипические группы. Похожий подход к выделению фенотипов использовал ранее в своем исследовании у пациентов с ХСН сохраненной фракцией выброса Emilia D'Elia (2015) с соавторами [226].

Как и в исследованиях других авторов, нами было выявлено, что значительный вклад в фенотипическое деление пациентов с ХСН безусловно вносят такие показатели как фракция выброса левого желудочка, возраст пациентов, выраженность клинических проявлений, наличие АГ и СТ, показатели ремоделирования миокарда, а также маркеры фиброза.

Далее мы предприняли попытку для каждого выделенного фенотипа разработать алгоритмы прогрессирования ХСН.

Для выявления предикторов прогрессирования ХСН выделенных фенотипов в течение трех лет был применен метод многофакторного регрессионного анализа. В анализ были включены 49 факторов (предикторов), использованных ранее при кластеризации и выделении фенотипов ХСН. Затем при помощи метода бинарной логистической регрессии была предпринята попытка разработки математических алгоритмов для осуществления прогноза течения сердечной недостаточности у пациентов ХСН выделенных фенотипов с расчетом коэффициента вероятности. Для оценки качества полученной модели использовалось построение ROC-кривой с оценкой показателя AUC (площадь под ROC-кривой).

В результате проделанной работы была доказана возможность при помощи разработанных алгоритмов прогнозировать прогрессирование ХСН только трех фенотипов. В группе пациентов с ХСН с четвертым фенотипом (дилатационно-дезадаптивным фенотипом) осуществить корректный прогноз трехлетнего прогрессирования не представлялось возможным, поскольку из 36 пациентов у 19 была диагностирована ХСН IV ФК, в том числе у 9 – ХСН III стадии. Из 17 пациентов с ХСН IIБ стадии IIIФК у 10 человек наступил летальный исход до достижения 3-летней точки исследования. У 7 пациентов, достигших трехлетней точки исследования, наблюдалось прогрессирование ХСН. Всего летальность в этой группе составила 81% (29 человек). То есть, принадлежность к данному фенотипу уже является показателем неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН. Похожие исследования представлены в литературе, но чаще авторы данных исследований предлагают математические модели для выделенных ими фенотипов для прогнозирования выживаемости пациентов с ХСН [98; 152; 153; 199].

ВЫВОДЫ

1. Были установлены значимые клинико-анамнестические 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 вазодилатора 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 деградации 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 деградации 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/CX3CL1 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, УО), 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 УО; 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 сопровождались 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 C1TR 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 MMP1. 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 вазодилататора 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, C1P, 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 оксидативного 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 СОКРАЩЕНИЙ

6МХТ	Тест с 6-минутной ходьбой
АГ	Артериальная гипертензия
АР	Абсолютный риск
АФК	Активные формы кислорода
АцХ	Ацетилхолин
БЛНПГ	Блокада левой ножки пучка Гиса
ВКМ	Внеклеточный матрикс миокарда
ГиперРД	Гиперреактивно-декрементный
ГипоРД	Гипореактивно-декрементный
ДИ	Доверительный интервал
ЗС	Задняя стенка
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
КДО	Конечный диастолический объём
КДР	Конечный диастолический размер
КСО	Конечный систолический объём
КСР	Конечный систолический размер
КЭФ	Коэффициент эндотелиальной функции
ЛА	Легочная артерия
ЛДФ	Лазерная доплеровская флоуметрия
ЛП	Левое предсердие
МЖП	Межжелудочковая перегородка
МКК	Малый круг кровообращения
ММЛЖ	Масса миокарда левого желудочка
НпН	Нитропруссид натрия
НРД	Нормореактивно-декрементный
ОНМК	Острое нарушение мозгового кровообращения
ОР	Относительный риск
ОТС	Относительная толщина стенки
ОФИК	Объемная фракция интерстициального коллагена
ОШ	Отношение шансов
ПАР	Повышение абсолютного риска
ПОЛ	Перекисное окисление липидов
ПОР	Повышение относительного риска
ПП	Правое предсердие
РКК	Резерв капиллярного кровотока
СД	Сахарный диабет
СНнФВ	Сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
СНпФВ	Сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса
СНсФВ	Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
ССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания
СТ	Стенокардия напряжения
ТЗС	Толщина задней стенки
ТМЖП	Толщина межжелудочковой перегородки
УО	Ударный объем
ФВ	Фракция выброса
ФК	Функциональный класс
ХСН	Хроническая сердечная недостаточность

ЭД	Эндотелиальная дисфункция
ЭЗВ	Эндотелий-зависимая вазодилатация
ЭНВ	Эндотелий-независимая вазодилатация
ЭОС	Электрическая ось сердца
ЭХОКС	Эхокардиоскопия
ЯБЖ	Язвенная болезнь желудка
A	Пиковая скорость позднего диастолического трансмитрального потока
Ac	Точность алгоритма
ANP	Предсердный натрийуретический пептид
AOPP	Продукты глубокого окисления белков
ARd	Максимальная скорость диастолического ретроградного кровотока в легочных венах
BNP	Мозгового натрийуретический пептид
CITP	C-терминальный телопептид коллагена I типа
CNP	Натрийуретический пептид типа C
DT	Время замедления раннедиастолического наполнения
E	Пиковая скорость раннего диастолического трансмитрального потока
E/A	Соотношение пиковых скоростей раннего и позднего диастолического трансмитрального потока
E/E'	Соотношение максимальных скоростей раннего диастолического трансмитрального потока и раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана
E'	Скорость раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана
eNOS	Эндотелиальная синтаза оксида азота
ET-1	Эндотелин-1
Gal-3	Галектин-3
IVRT	Время изоволюметрического расслабления
LAVI	Индекс объема левого предсердия
MDA	Малоновый диальдегид
MMP	Матриксная металлопротеиназа
NO	Оксид азота
NT-proBNP	N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида
NT-proCNP	N-терминальный фрагмент предшественника натрийуретического пептида типа C
p (p-value)	уровень статистической значимости
PICP	C-терминальный пропептидпроколлагена I типа
PVN	Прогностическая ценность отрицательного результата алгоритма
PVP	Прогностическая ценность положительного результата алгоритма
S/D	Соотношение максимальных скоростей систолического и диастолического антеградного кровотока в легочных венах
Se	Диагностическая чувствительность алгоритма
SOD	Супероксиддисмутаза
Sp	Диагностическая специфичность алгоритма
t _{1/2}	Время полувосстановления кровотока
TGF-beta1	Трансформирующий ростовой фактор бета 1
TIMP-1	Тканевой ингибитор металлопротеиназы-1
t _{max}	Время развития максимальной вазодилатации
Vp	Скорость распространения раннего диастолического кровотока

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурагимов, С. А. Галектин 3 и хроническая сердечная недостаточность (краткий обзор литературы) / С. А. Абдурагимов, Н. А. Волов, И. Г. Гордеев // Терапевт. – 2015. – № 3. – С. 39-42.
2. Агеев, Ф. Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства / Ф. Т. Агеев // Сердечная недостаточность. – 2010. – Т. 11, № 1 (57). – С. 69-76.
3. Агеева, Л. И. Здравоохранение в России. 2017: Статистический сборник / Л. И. Агеева, Г. А. Александрова, Н. М. Зайченко [и др.]. – М., 2017. – 170 с.
4. Акимова, Н. С. Взаимосвязь тяжести хронической сердечной недостаточности с состоянием центральной нервной системы при ишемической болезни сердца / Н. С. Акимова, В. В. Зуев, Т. В. Мартынович [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11-3. – С. 467-471.
5. Аксенов, А. И. Матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца / А. И. Аксенов, О. С. Полунина, Е. И. Мясоедова // Забайкальский медицинский вестник. – 2016. – № 4. – С. 64-69.
6. Аксенов, А. И. Особенности ремоделирования миокарда у больных с постинфарктным кардиосклерозом и дилатационной кардиомиопатией ишемического генеза / А. И. Аксенов, О. С. Полунина // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2018. – № 1 (26). – С. 12-16.
7. Александрова, Е. Б. Хроническая сердечная недостаточность у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца: возрастные и тендерные аспекты / Е. Б. Александрова // Кардиология. – 2013. – № 7. – С. 40-44.
8. Алиева, А. М. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология / А. М. Алиева, Н. Н. Чиркова, Т. В. Пинчук // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 11. – С. 83-87.
9. Алыева, К. Р. Влияние мочегонной терапии фуросемидом и торасемидом на показатели пуринового, углеводного, липидного обмена и уровень С-реактивного белка у больных с хронической сердечной недостаточностью / К. Р. Алыева // Биомедицина (Баку). – 2017. – № 4. – С. 40-43.
10. Андреев, А. Н. Диагностика сердечной недостаточности с сохраненной и промежуточной фракцией выброса в практике врача / А. Н. Андреев // Вестник Уральского государственного медицинского университета. – 2018. – № 2. – С. 12-15.
11. Анкудинов, А. С. Факторы прогноза хронической сердечной недостаточности у высококомплаентных пациентов / А. С. Анкудинов, А. Н. Калягин, О. С. Соман // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – № 2 (104). – С. 56-60.

12. Арутюнов, А. Г. Прогностически значимые клинические фенотипы больных с декомпенсацией кровообращения в РФ / А. Г. Арутюнов, Д. О. Драгунов, Г. П. Арутюнов, А. К. Рылова // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2015. – Т. 16, № 5. – С. 270–278.
13. Афлятумова, Г. Н. Характер нарушения функции эндотелия при эссенциальной артериальной гипертензии у подростков (клиникоэкспериментальное исследование) / Г. Н. Афлятумова, Д. И. Садыкова, Р. Р. Нигматуллина [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 131-140.
14. Ахмедова, Д. М. Значение объемной фракции коллагена в развитии ремоделирования миокарда у больных с воспалительной кардиомиопатией / Д. М. Ахмедова, Б. Г. Ходжакулиев // Евразийский кардиологический журнал. – 2014. – № 1. – С. 109-112.
15. Ахминеева, А. Х. Клинико-диагностическое значение исследования маркеров эндотелиальной дисфункции при ишемической болезни сердца / А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина, Л. П. Воронина, И. В. Севостьянова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 1 (143). – С. 29-31.
16. Ахминеева, А. Х. Натрийуретический пептид типа С и выраженность дисфункции эндотелия при бронхиальной астме в сочетании с артериальной гипертензией / А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 2 (131). – С. 19-21.
17. Ахминеева, А. Х. Патогенетические особенности дисфункции эндотелия при респираторно-кардиальной коморбидности / А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина, И. В. Севостьянова, Л. П. Воронина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 4 (146). – С. 11-15.
18. Ахминеева, А. Х. Роль фракталкина как маркера воспалительной активации при сочетанной респираторно-кардиальной патологии / А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина, И. В. Севостьянова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 1 (143). – С. 31-33.
19. Базаева, Е. В. Диагностическая значимость биохимических маркеров при хронической сердечной недостаточности со сниженной, пограничной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка / Е. В. Базаева // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 3. – С. 39-45.
20. Бакалец, Н. Ф. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (обзор литературы) / Н. Ф. Бакалец // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – № 3 (33). – С. 7-11.
21. Баранов, А. П. Особенности вегетативной дисфункции активности системы провоспалительных цитокинов и состояния окислительного стресса у больных хронической сердечной недостаточностью и депрессивными расстройствами / А. П. Баранов, А. В. Струтынский, Л. Ф. Панченко [и др.] // Патогенез. – 2016. – Т. 14, № 2. – С. 66-70.
22. Бахчоян, М. Р. Структура морфологических изменений миокарда у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка некоронарогенной этиологии / М. Р. Бахчоян, Е.

Д. Космачева, А. А. Славинский [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 1 (129). – С. 47-50.

23. Белая, Н. В. Механизмы ремоделирования миокарда при артериальной гипертензии / Н. В. Белая // Международный медицинский журнал. – 2006. – С. 15-18.

24. Беленков, Ю. Н. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? / Ю. Н. Беленков, Ф. Т. Агеев, В. Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. – 2000. – № 4. – С. 135-138.

25. Беленков, Ю. Н. Оксидативный стресс при хронической сердечной недостаточности / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, Ю. А. Данилогорская // Возможности фармакологической коррекции. – 2009. – № 1. – С. 4-9.

26. Беленков, Ю.Н. Как мы диагностируем и лечим СН в реальной клинической практике в начале XXI века? Результаты исследования IMPROVEMENT HF / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев // Consilium Medicum. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 65-73.

27. Белякова, И. С. Исследование диастолической и систолической функций левого желудочка при бронхиальной астме / И. С. Белякова, И. В. Севостьянова, О. С. Полунина [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 1 (143). – С. 37-40.

28. Березикова, Е. Н. Генетические предикторы развития эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью / Е. Н. Березикова, А. А. Попова, А. Т. Тепляков [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – Т. 4, № 64. – С. 26-29.

29. Березин, А. Е. Биологические маркеры при хронической сердечной недостаточности: ожидания, реальность, перспективы / А. Е. Березин // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 1. – С. 5-15.

30. Березин, А. Е. Прогностическое значение различных фенотипов циркулирующих эндотелиальных микрочастиц у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: результаты проспективного исследования / А. Е. Березин, А. А. Кремзер, Т. А. Самура // Сердце и сосуды. – 2015. – № 1. – С. 22-30.

31. Бершова, Т. В. Роль внеклеточного матрикса миокарда в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы / Т. В. Бершова. – М. : Медицина, 2012. – 202 с.

32. Бобылев, А. А. Диагностические, клинические и прогностические аспекты определения концентрации с-реактивного белка при хронической сердечной недостаточности / А. А. Бобылев, С. А. Рачина, С. Н. Авдеев [и др.] // Клиническая медицина. – 2018. – Т. 96. – № 3. – С. 197-207.

33. Бойко, А. М. Корреляционные связи сывороточного уровня трансформирующего ростового фактора β с клинико-инструментальными и лабораторными маркерами хронической

сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / А. М. Бойко, В. С. Шурупов, Т. Е. Сулова [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2016. – Т. 31, № 2. – С. 57-60.

34. Бойцов, С. А. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения / С. А. Бойцов, С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Журнал неврологии и психиатрии. – 2018. – № 8. – С. 98-103.

35. Бочарова, К. А. Взаимосвязь содержания эндотелина-1, трансформирующего фактора роста $\beta 1$ с процессами ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией / К. А. Бочарова, И. И. Горайнов, Л. А. Князева // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. 15, № 1. – С. 86-87.

36. Боченина, Ю. А. Особенности состояния сосудодвигательной функции эндотелия и показателей системного воспаления в зависимости от тяжести ремоделирования сердца при хронической сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Оренбург, 2015. – 2015. – 18 с.

37. Василец, Л. М. Особенности показателей фиброза у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от степени стеноза и количества пораженных коронарных артерий / Л. М. Василец, Н. Е. Григориади, А. В. Туев // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3. – С. 460.

38. Васильева, О. А. Влияние галектина-3 на апоптоз активированных *invitro* CD4⁺-лимфоцитов / О. А. Васильева, А. В. Исаева, Н. В. Рязанцева // Вестник науки Сибири. – 2015. – С. 347-351.

39. Васюк, Ю. А. «Цитокиновая» модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных / Ю. А. Васюк, О. П. Дударенко, Е. Н. Ющук [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2006. – Т. 2, № 4. – С. 63-70.

40. Ватутин, Н. Т. Хроническая сердечная недостаточность со средней фракцией выброса левого желудочка: клинический портрет пациента / Н. Т. Ватутин, А. Н. Шевелёв, В. В. Венжега // Университетская клиника. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 195-199.

41. Вдовенко, Д. В. Показатели деформации миокарда и диастолическая функция левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / Д. В. Вдовенко, Р. А. Либис // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 1. 74-80.

42. Воробьева, Е. Н. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции / Е. Н. Воробьева, Р. И. Воробьев, Е. А. Шарлаева [и др.] // Acta Biologica Sibirica. – 2016. – Т. 2, № 1. – С. 21-40.

43. Воробьева, Е. Н. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза / Е. Н. Воробьева, Г. И. Шумахер, И. В. Осипова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 5, №. 6. – С. 129-136.
44. Воронина, Л. П. Гемодинамические типы микроциркуляции при бронхиальной астме / Л. П. Воронина, О. С. Полунина, М. К. Яценко [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 1. – С. 50а.
45. Воронина, Л. П. Генетические, биохимические и функциональные маркеры состояния вазорегулирующей функции эндотелия / Л. П. Воронина // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 102, № 3. – С. 29-31.
46. Воронина, Л. П. Роль эндотелина-1 в развитии хронической обструктивной патологии легких / Л. П. Воронина, М. К. Яценко, Г. А. Трубников, Ю.А. Афанасьев [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 6. – С. 45-46.
47. Воронина, Л. П. Пат. 2449282 Рос. Федерация, МПК G01N 33/483 Способ диагностики эндотелиальной дисфункции по типам реагирования микро-сосудистого эндотелия / Л. П. Воронина, Е. А. Полунина, И. В. Нуржанова, О. С. Полунина, С. А. Голубкина; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО АГМА Росздрава. – № 2010132337/15; заявл. 2.08.10; опубл. 27.04.12. Бюллетень «Изобретения. Полезные модели». № 12.
48. Воронина, Л. П. Результаты комплексного исследования показателей кожной микроциркуляции и уровня плазменного эндотелина-1 у больных бронхиальной астмой / Л. П. Воронина, О. С. Полунина, М. К. Яценко [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 12. – С. 46-47.
49. Гаврюшина, С. В. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика / С. В. Гаврюшина, Ф. Т. Агеев // Кардиология. – 2018. – Т. 58 (S4). – С. 55-64.
50. Гаджиева, П. Х. Применение метода лазерной доплеровской флоуметрии для оценки состояния микроциркуляции фетоплацентарного комплекса на фоне табакокурения / П. Х. Гаджиева, Л. В. Дикарева, О. С. Полунина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 81-89.
51. Галимзянов, Х. М. Роль метода лазерной доплеровской флоуметрии в диагностике васкулитов инфекционной природы / Х. М. Галимзянов, Р. А. Садретдинов // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 241-242.
52. Галимзянов, Х. М. Структурно-функциональные изменения правых и левых отделов сердца при сочетанной кардиореспираторной патологии / Х. М. Галимзянов, Т. А. Уклистая, О. С. Полунина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 28-35.

53. Гарганеева, А. А. Пандемия XXI века: хроническая сердечная недостаточность – бремя современного общества. Эпидемиологические аспекты (обзор литературы) / А. А. Гарганеева, В. А. Бауэр, К. Н. Борель // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т. 29, № 3. – С. 8-12.
54. Гарднер, Р. С. Сердечная недостаточность / Р. С. Гарднер; перевод с английского под редакцией проф. С. Н. Терещенко. – М. : «МЕДпресс-информ», 2014. – 360 с.
55. Герцен, К. А. Состояние коронарной, внутрикardiaльной и системной гемодинамики при ишемической болезни сердца, их взаимосвязь и прогностическое значение : дисс. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Герцен Ксения Анатольевна. – Пермь, 2017. – 156 с.
56. Гиляревский, С. Р. Изучение качества жизни больных с хронической сердечной недостаточностью: современное состояние проблемы / С. Р. Гиляревский, В. А. Орлов, Н. Г. Бенделиани [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 3. – С. 58-72.
57. Говорин, А. В. Показатели матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 при остром трансмуральном инфаркте миокарда, осложненном аневризмой / А. В. Говорин // Российский кардиологический журнал. – 2014. – р№7 (111). – С. 87-88.
58. Говорин, А. В. Содержание в крови биомаркеров коллагена и сульфатированных гликозаминогликанов у больных острым трансмуральным инфарктом миокарда / А. В. Говорин, Е. В. Рацина, Н. В. Фетисова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 3, № 131. – С. 75-79.
59. Гомазков, О. А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты / О. А. Гомазков // Кардиология. – 2001. – Т. 41, № 2. – С. 50-58.
60. Горбунов, Н. В. Анализ ионофоретических проб в оценке микрососудистой реактивности у курящих студентов-медиков / Н. В. Горбунов, О. С. Полунина, А. Г. Сердюков [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 60-63.
61. Горшунова, Н. К. Интерстициальный фиброз как определяющий фактор типа ремоделирования миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией пожилого возраста / Н. К. Горшунова // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2015. – № 3. – С. 11-15.
62. Горшунова, Н. К. Оксидативный стресс и его разновидности в патогенезе артериальной гипертензии / Н. К. Горшунова, О. В. Рахманова // Современные проблемы науки и образования. - 2018. - № 3; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27701> (дата обращения: 28.12.2018).
63. Горшунова, Н. К. Сопряженность гипертензивной эндотелиальной дисфункции с выраженностью миокардиальных поражений и хронической сердечной недостаточности у

больных старшего возраста / Н. К. Горшунова, Н. В. Медведев // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 112–121.

64. Гракова, Е. В. Прогностическая роль нового биомаркера ST2 в оценке риска развития неблагоприятных сердечнососудистых событий у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса, перенесших реваскуляризацию миокарда / Е. В. Гракова, А. Т. Тепляков, К. В. Копьева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 40–46.

65. Гринберг, Н. Б. Функциональное состояние сосудистого эндотелия и его влияние на ремоделирование миокарда у больных бронхиальной астмой / Н. Б. Гринберг, Л. П. Воронина, О. С. Полунина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 58–61.

66. Громова, О. И. Эпикардальный жир, ММР-9 и TIMP-1, как маркеры фиброза миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий / О. И. Громова, Н. И. Булаева, А. З. Жолбаева [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2017. – Т. 18, № S3. – С. 116

67. Гямджян, К. А. Галектин-3: клиническая и прогностическая ценность определения у пациентов с ХСН / К. А. Гямджян, О. М. Драпкина, М. Л. Максимов // Сердечная недостаточность. – 2014. – Т. 82, № 1. – С. 51–55.

68. Гямджян, К. А. Клиническая ценность определения галектина-3 у больных ХСН: сравнение с мозговым натрийуретическим пептидом в диагностике хронической сердечной недостаточности / К. А. Гямджян, М. Л. Максимов, Л. И. Павлова // Журнал сердечная недостаточность. – 2015. – Т. 16, № 3. – С. 187–192.

69. Гямджян, К.А. Клиническая ценность определения галектина-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / К. А. Гямджян, В. Г. Кулес, М. Л. Максимов // Медицинский совет. – 2017. – № 7. – С. 63–68.

70. Демочко, Е. А. Значение биомаркеров в диагностике и оценке прогноза больных с сердечно-сосудистой и легочной патологией / Е. А. Демочко, Л. О. Минушкина // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 6. – С. 43–47.

71. Денисова, А. Г. Вазомоторная дисфункция эндотелия артерий и гипергомоцистеинемия как факторы риска прогрессирования диастолической сердечной недостаточности при нарушении углеводного обмена / А. Г. Денисова, И. П. Татарченко, Н. В. Позднякова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 6. – С. 918–923.

72. Дзяк, Г. В. Блокада ренин-ангиотензинальдостероновой системы как краеугольный камень лечения хронической сердечной недостаточности / Г. В. Дзяк, Л. И. Васильева // Сердце недостаточности. – 2009. – Т. 1. – С. 18–30.

73. Драпкина, О. М. Новые акценты в изучении патогенеза хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на маркеры воспаления / О. М. Драпкина, Л. О. Палаткина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 3. – С. 317-321.
74. Драпкина, О. М. Оценка ремоделирования сердечно-сосудистой системы и толщины эпикардального жира у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом / О. М. Драпкина, Е. В. Зятенкова // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 2. – С. 64-70.
75. Драпкина, О. М. Оценка уровня галектина-3 у пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка на фоне метаболического синдрома / О. М. Драпкина // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 272-280.
76. Драпкина О. М. Прогностическое значение определения уровня галектина-3 у пациентов с метаболическим синдромом и хронической сердечной недостаточностью / О. М. Драпкина, Р. Н. Шепель, Т. А. Деева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 82-86.
77. Дробижев, М. Ю. Больные хронической сердечной недостаточностью. у кого есть шанс на тревогу и депрессию? / М. Ю. Дробижев, В. Ю. Мареев, Ю. Л. Беграмбекова // Журнал сердечная недостаточность. – 2017. – Т. 18, № 4 (103). – С. 295-302.
78. Дуболазова, Ю. В. Применение галектина-3 и NT-proBNP в качестве биомаркеров декомпенсированной сердечной недостаточности / Ю. В. Дуболазова, О. М. Драпкина // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 1 (141). – С. 95-101.
79. Душина, А. Г. Влияние антигипертензивной терапии на клинические проявления и ремоделирование левого желудочка у пациентов с артериальной гипертонией и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / А. Г. Душина, Р. А. Либис // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – Т. 25, № 5. – С. 60-63.
80. Душина, А. Г. Новые возможности в лечении хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / А. Г. Душина, Р. А. Либис // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 52-58.
81. Душина, А. Г. Сравнительная оценка эффективности комбинаций антагониста кальция с блокаторами ренин-ангиотензинальдостероновой системы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / А. Г. Душина, Р. А. Либис // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 6-14.
82. Егорова, Е. Н. Роль эндотоксина и системного воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности / Е. Н. Егорова, В. В. Мазур, М. Н. Калинин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 3, № 95. – С. 25-27.

83. Елекенова, А. Б. Цитокины – регуляторы апоптоза клеток иммунной системы при неразвивающейся беременности. Обзор литературы / А. Б. Елекенова, Н. С. Рахимов, Н. Б. Андакулова [и др.] // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 33-35.
84. Закирова, А. Н. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии гипертрофии левого желудочка у пациенток с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом / А. Н. Закирова, Е. З. Фаткуллина, Н. Э. Закирова // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 1. – С. 37-42.
85. Затонский, С. А. Патогенетическое значение цитокинов при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза и влияние кардио-васкулярной / С. А. Затонский, А. А. Кастанаян // Современные проблемы науки и образования – 2013. – № 6; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=11133> (дата обращения: 26.12.2018).
86. Искаков, Е. Б. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний / Е. Б. Искаков // Медицина и экология. – 2017. – № 2. – С. 19-28.
87. Исламова, М. Р. Эхокардиографические возможности оценки функции правого желудочка и правожелудочково-артериального сопряжения при хронической сердечной недостаточности / М. Р. Исламова, П. В. Лазарев, А. Ф. Сафарова [и др.] // Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – №. 3 (18). – С. 51-58.
88. Каде, А. Х. Физиологические функции сосудистого эндотелия / А. Х. Каде, С. А. Занин, Е. А. Губарева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11-3. – С. 611-617.
89. Калюжин, В. В. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы / В. В. Калюжин, А. Т. Тепляков, Ю. Ю. Вечерский [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 71-79.
90. Калюта, Т. Ю. Анемический синдром у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца (обзор) / Т. Ю. Калюта, С. А. Суворова, Ю. Г. Шварц // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 4. – С. 831-837.
91. Канорский, С. Г. Сравнение верапамила и амлодипина при лечении хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов гипертонической болезнью / С. Г. Канорский, А. Ф. Середа // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 12. – С. 27-32.
92. Канорский, С. Г. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: возможно ли эффективное лечение? / С. Г. Канорский, Ю. В. Борисенко // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 6. – С. 85-89.
93. Капелько, В. И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца / В. И. Капелько // Кардиология. – 2000. – № 9. – С. 78-90.

94. Кароли, Н. А. Факторы риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью / Н. А. Кароли // Кардиология. – 2018. – Т. 58, №. 9S. – С. 39-47.
95. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Общество специалистов по сердечной недостаточности и Российское кардиологическое общество. – 2016. – 92 с.
96. Козиолова, Н. А. Закономерности формирования хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких на фоне множественной коморбидной патологии / Н. А. Козиолова, О. В. Масалкина, Е. В. Козлова // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2016. – Т. 17, № 3. – С. 151-163.
97. Корженевская, К. В. Трансформирующий фактор роста- $\beta 1$ при различном клиническом течении ишемической болезни сердца после операции коронарного шунтирования / К. В. Корженевская, Н. А. Гавришева, А. В. Панов [и др.] // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 6. – С. 521-528.
98. Костенко, В. А. Новая шкала оценки двухлетнего прогноза выживаемости для пациентов, госпитализированных в многопрофильный стационар по поводу острой декомпенсированной СН / В. А. Костенко, М. Ю. Ситникова, Е. А. Скородумова [и др.] // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 6. – С. 33-39.
99. Кравченко, А. Я. Роль цитокинов в развитии и течении сердечной недостаточности / А. Я. Кравченко, Ю. М. Черняева // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 10. – С. 11-16.
100. Кравчун, П.П. Новые маркеры прогрессирования хронической сердечной недостаточности у больных с постинфарктным кардиосклерозом, сахарным диабетом 2 типа и ожирением / П. П. Кравчун, О. И. Кадыкова, Т. Н. Габисония // Georgian medical news. – 2015. – № 1 (238) – С. 60-64.
101. Кузнецова, В. Л. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия / В. Л. Кузнецова, А. Г. Соловьева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21037> (дата обращения: 27.12.2018).
102. Куркина, М. В. Роль факторов, влияющих на формирование хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / М. В. Куркина, А. Г. Автандилов, И. А. Крутовцев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 5. – С. 615-621.
103. Курята, О. В. Эндотелиальная дисфункция и функциональное состояние почек у больных хронической сердечной недостаточностью с фибрилляцией предсердий / О. В. Курята, М. Мухаммад, О. С. Митрохина // Семейная медицина. – 2018. – № 3. – С. 45-48.

104. Кушнир, Ю. С. Влияние медикаментозной терапии на клиническое и психоэмоциональное состояние больных с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса / Ю. С. Кушнир, Т. А. Вихрова, А. А. Вулиева [и др.] // World science. – 2018. – Т. 6, № 6 (34). – С. 28-31.
105. Лаврентьева, О. В. Диагностическая ценность исследования перекисного окисления белков, липидов и антиоксидантной защиты организма при бронхиальной астме в динамике / О. В. Лаврентьева, Л. П. Воронина, Д. Ш. Дубина [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 4. – С. 44-45.
106. Лазерная доплеровская флоуметрия и микроциркуляции крови / Под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова : Руководство для врачей. – М. : ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 256 с.
107. Ларина, В. Н. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности (по рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 г.) / В. Н. Ларина, И. И. Чукаева // Лечебное дело. – 2016. – № 3. – С. 37-48.
108. Ларина, В. Н. Особенности фармакотерапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка / В. Н. Ларина, М. В. Леонова, И. И. Чукаева [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 3. – С. 84-93.
109. Ларионова, Н. В. Проаритмогенные факторы у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / Н. В. Ларионова, А. М. Шутов, М. В. Мензоров // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2017. – № 1. – С. 32-39.
110. Лискова, Ю. В. Нейроэндокринные маркеры хронической сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования / Ю. В. Лискова, М. В. Столбова, А. А. Стадников // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 319-319.
111. Локтионова, И. Л. Состояние функции сосудистого эндотелия при инфекционной патологии различной этиологии / И. Л. Локтионова, М. В. Покровский, В. А. Рагулина // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: медицина, фармация. – 2012. – № 4-1 (123). – С. 20-31.
112. Лопушкова, Ю. Е. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью / Ю. Е. Лопушкова, М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. – 2017. – С. 29-30.
113. Макконен, К. Ф. Содержание провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью с систолической и диастолической

дисфункцией левого желудочка сердца / К. Ф. Макконен, С. Б. Суязова, О. А. Осипова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7. – С. 123-127.

114. Максимова, Л. Н. Роль метаболитной терапии в лечении хронической сердечной недостаточности / Л. Н. Максимова, М. Л. Максимов, Я. Р. Нарциссов [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 5. – С. 577-581.

115. Мареев, В. Ю. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) / В. Ю. Мареев, В. Ю. Фомин, Ф. Т. Агеев [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 3-40.

116. Мартусевич, А. К. Оксидативный стресс и его роль в формировании дизадаптации и патологии / А. К. Мартусевич, К. А. Карузин // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2015. – Т. 2, № 2. – С. 5-18.

117. Мартынович, Т. В. Полиморфизм генов, ассоциированных с развитием атеросклероза, и когнитивные расстройства у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / Т. В. Мартынович, Н. С. Акимова, Э. А. Федотов, Ю. Г. Шварц // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 30-34.

118. Маянская, С. Д. Эндотелиальная дисфункция и острый коронарный синдром / С. Д. Маянская, А. Д. Куимов // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 2. – С. 76-84.

119. Медведева, Е. А. Биомаркеры фиброза, почечной дисфункции и воспаления, их корреляционные взаимосвязи у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / Е. А. Медведева // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2017. – Т. 18, № 2 (101). – С. 83-86.

120. Медведева, Е. А. Галектин-3, маркеры окислительного стресса и дисфункции почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Е. А. Медведева, И. И. Березин, Ю. В. Щукин // Кардиология. – 2017. – Т. 57. – № 3. – С. 46-50.

121. Медведева, Е.А. Молекулярные биомаркеры в диагностике, стратификации риска и прогнозировании хронической сердечной недостаточности / Е. А. Медведева, Е. А. Суркова, Л. В. Лимарева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 8. – С. 136.

122. Мельникова, Ю. С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю. С. Мельникова, Т. П. Макарова // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 4. – С. 659-665.

123. Меснянкина О. А. Фракталкин: патогенетическая роль и диагностические возможности / О. А. Меснянкина, Е. Ю. Янчевская, М. Бен // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 2 (163). – С. 148-151.

124. Москалёв, А. В. Особенности биологии трансформирующего ростового фактора β и иммунопатология / А. В. Москалёв, А. С. Рудой, А. В. Апчел [и др.] // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2016. – № 2. – С. 206-212.
125. Москаленко, М. И. Вовлеченность генов матриксных металлопротеиназ в формирование артериальной гипертензии и ее осложнений (обзор) / М. И. Москаленко // Научный результат. Медицина и фармация. – 2018. – Т. 4, № 1. – С. 53-69.
126. Мусимхан, М. К. Обзор диагностических методов прогнозирования течения сердечной недостаточности у больных ИБС / М. К. Мусимхан, С. Ф. Беркинбаев, Н. А. Шаназаров [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 2. – С. 11.
127. Мясоедова, Е. И. Клинико-анамнестические аспекты синтеза антител к коллагену III типа у больных ишемической кардиомиопатией / Е. И. Мясоедова, И. В. Севостьянова, Ю. Г. Шварц [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С. 84.
128. Мясоедова, Е. И. Показатели сывороточных маркеров фиброза миокарда при ишемической кардиомиопатии / Е. И. Мясоедова, О. С. Полунина, И. В. Севостьянова [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2016. – № 2. – С. 1-4.
129. Мясоедова, Е. И. Роль аутоантител к коллагену I типа в нарушении левожелудочково-артериального взаимодействия у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Е. И. Мясоедова, И. В. Севостьянова, О. С. Полунина // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2017. – № 1 (22). – С. 19-22.
130. Насыбуллина, А. А. Кардиоренальные взаимоотношения: эволюция взглядов / А. А. Насыбуллина, О. В. Булашова, Е. В. Хазова [и др.] // Практическая медицина. – 2015. – Т. 2-3, № 88. – С. 46-49.
131. Наумов, А. В. Клинико-диагностическое значение исследования неоптерина при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / А. В. Наумов, Т. В. Прокофьева, Л. В. Сароянц [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25, № 2. – С. 121-126.
132. Никифорова, Т. А. Значение биомаркеров при первой декомпенсации хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: результаты двухлетнего наблюдения / Т. А. Никифорова, Д. Ю. Щекочихин, А. А. Ломоносова // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 10, № 6. – С. 46-51.
133. Нуржанова, И. В. Анализ функционального состояния сосудистого эндотелия на фоне патогенетической терапии бронхиальной астмы : дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Нуржанова Ирина Викторовна. – Астрахань, 2009. – 170 с.
134. Нуржанова, И. В. Пат. 2436091 Рос. Федерация, МПК G01N 33/483 Способ оценки функционального состояния микрососудистого эндотелия у больных бронхиальной астмой / И.

В. Нуржанова, О. С. Полунина, Л. П. Воронина, Е. А. Полунина; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО АГМА Росздрави). – №2010124218/15; заявл. 11.06.2010; опубл. 10.12.2011. Бюл. № 34.

135. Обрезан, А. Г. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции / А. Г. Обрезан, Н. В. Куликов // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 9, № 149. – С. 83-92.

136. Озерова, Е. А. Динамика содержания ФНО-а и неоптерина у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения / Е. А. Озерова, Л. И. Князева, И. И. Горайнов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2005. – №6. – С. 99.

137. Осипова, О. А. Патогенетические механизмы участия межклеточного матрикса миокарда в ремоделировании сердца у больных хронической сердечной недостаточностью / О. А. Осипова, К. Г. Плаксина, А. А. Комисов [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2015. – № 22 (219). – С. 18-25.

138. Осипова, О. А. Патоморфологические механизмы регуляции образования миокардиального фиброза у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца / О. А. Осипова, А. И. Нагибина, А. А. Комисов [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2016. – Т. 17, № 5 (98). – С. 357-364.

139. Осипова, О. А. Цитокины в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности / О. А. Осипова, М. А. Власенко, О. М. Годлевская [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19, № 2. – С. 322-327.

140. Ощепкова, Е. В. Первые результаты Российского регистра ХСН / Е. В. Ощепкова, Н. В. Лазарева, Д. Ф. Салтыкова [и др.] // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 5. – С. 22-28.

141. Павлова, А. А. Цитокины и их роль в патогенезе множественной миеломы / А. А. Павлова, И. Е. Павлова, С. С. Бессмельцев // Гематология. – 2013. – Т. 14. – С. 313-335.

142. Павлова, М. М. Фракталкин – прогностический маркер длительности приступного периода бронхиальной астмы / М. М. Павлова, О. С. Полунина, Л. П. Воронина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – №4. – 2010. – С. 111-112.

143. Палаткина, Л. О. Окислительный стресс – роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности, возможности коррекции / Л. О. Палаткина, О. Н. Корнеева, О. М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, № 6. – С. 91-94.

144. Перова, Н. Ю. Состояние базального микрокровоотока у больных бронхиальной астмой в зависимости от получаемого амбулаторного лечения / Н. Ю. Перова, Л. П. Воронина, М. К. Яценко [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 7. – С. 83-84.

145. Печерина, Т. Б. Роль матриксных металлопротеиназ в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в период пребывания в стационаре / Т. Б. Печерина // Кардиология. – 2013. – № 6. – С. 18-24.
146. Пигаревский, П. В. Матриксная металлопротеиназа 1-го типа в крови больных ишемической болезнью сердца и в атеросклеротических поражениях у человека / П. В. Пигаревский, С. В. Мальцева, А. Е. Татаринцов [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 61-65.
147. Подпряткова, Т. В. Маркеры миокардиофиброза в оценке выраженности хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией пожилого возраста / Т. В. Подпряткова, Д. М. Канина; под ред. В. В. Новицкого, Н. В. Рязанцевой. – Томск : Сибирский государственный медицинский университет, 2012. – С. 18-19.
148. Полунина, О. С. Генетические и биохимические параллели при сочетании хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца / О. С. Полунина, А. Х. Ахминеева, Л. П. Воронина [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 120, № 5. – С. 54-56.
149. Полунина, О. С. Роль белков-матриксинов и их ингибиторов в развитии сердечно-сосудистой патологии и ремоделирования миокарда / О. С. Полунина, А. И. Аксенов // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 42-57.
150. Попов, Е. В. Эндотелины: происхождение, физиологические эффекты и возможная роль в патологии / Е. В. Попов // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – Т. 87. – № 5. – С. 3-13.
151. Попова, Т. А. Влияние густого экстракта из травы первоцвета весеннего на развитие оксидативного стресса и функциональное состояние митохондрийкардиомиоцитов крыс с экспериментальной хронической сердечной недостаточностью / Т. А. Попова, Е. А. Музыко, М. В. Кустова [и др.] //Биомедицинская химия. – 2018. – Т. 64, № 4. – С. 334-343.
152. Прокопова, Л. В. Калькулятор «Доступный прогноз» – способ качественной оценки выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка / Л. В. Прокопова, М. Ю. Ситникова // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S5. – С. 30–36.
153. Прокопова, Л. В. Место нерутинных биомаркеров СН-нФВ в оценке одногодичной выживаемости: куда ведет дорога от "доступного прогноза"? / Л. В. Прокопова, М. Ю. Ситникова, В. В. Дорофейков, Т. А. Лелявина [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2016. – Т. 17, № 2 (95). – С. 82-90.
154. Пушкарева, А. Э. Изучение экспрессии рецептора ростового фактора и структуры гена трансформирующего фактора роста при сердечной недостаточности / А. Э. Пушкарева, Р.

И. Хусаинова, Р. Р. Валиев [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2016. – № 9 (51). – С. 69-77.

155. Разин, В. А. Миокардиальный фиброз в артериальной гипертензии / В. А. Разин, Р. Х. Гимаев // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2013. – № 3. – С. 7-14.

156. Рацина, Е. В. Динамика биомаркеров синтеза и деградации коллагена при остром трансмуральном переднем инфаркте миокарда, осложненном аневризмой / Е. В. Рацина, А. В. Говорин, Н. А. Соколова [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – № 7. – С. 23-26.

157. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

158. Ревтович, О. П. Эпидемиологические аспекты хронической сердечной недостаточности в Республике Беларусь: факторы риска возникновения и структура / О. П. Ревтович, О. В. Зотова, Т. Л. Денисевич [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – Т. 3, № 45. – С. 74-78.

159. Резник, Е. В. Алгоритм лечения больных с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка / Е. В. Резник, И. Г. Никитин // Архивъ внутренней медицины. – 2018. – Т. 8, № 2 (40). – С. 85-99.

160. Рогова, Л. Н. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) / Л. Н. Рогова, Н. В. Шестернина, Т. В. Замечник [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 86-89.

161. Рогожкина, Ю. А. Сравнительный анализ клинической эффективности длительного приема торасемида и фуросемида у больных хронической сердечной недостаточностью и их влияние на маркеры баланса коллагена : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Рогожкина Юлия Александровна. – Челябинск, 2013. – 21 с.

162. Садретдинов, Р. А. Уровни маркеров обмена коллагена при хроническом простатите / Р. А. Садретдинов, Л. П. Воронина, О. С. Полунина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 6 (161). – С. 109-112.

163. Садретдинов, Р. А. Функциональные нарушения микроциркуляторного русла при хроническом неспецифическом бактериальном простатите / Р. А. Садретдинов, А. А. Полунин, Ф. Р. Асфандияров // Естественные науки. – 2015. – № 2 (51). – С. 64-68.

164. Саидов, М. З. Прогностическая ценность кардиоспецифических изменений в иммунной системе при клинических исходах острого коронарного синдрома / М. З. Саидов, М. Г. Алиева, А. А. Абдуллаев [и др.] // Иммунология. – 2015. – №2. – С. 110-115.

165. Саливончик, Д. П. Хроническая сердечная недостаточность: Современная диагностика / Д. П. Саливончик, Е. Ф. Семеняго, В. А. Шилова // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – Т. 2, № 48. – С. 4-10.
166. Саркисов, К. А. Состояние базального кровотока у больных хроническим пародонтитом на фоне бронхиальной астмы / К. А. Саркисов, О. С. Полунина, Е. А. Брагин, Л. П. Воронина // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 100-102.
167. Свирида, О. Н. Патогенетический подход к терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией левого желудочка / О. Н. Свирида, А. Г. Овчинников, Ф. Т. Агеев // Кардиологический вестник. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 33-39.
168. Серов, В. А. Прогностическое значение транзиторной артериальной гипотензии у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / В. А. Серов, А. М. Шутов, Д. В. Серова, М. В. Мензоров [и др.] // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 5. – С. 356-361.
169. Сизова, Ж. М. Взаимосвязь клинико-морфофункциональных параметров сердца и концентрации коэнзима q10 в плазме крови у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / Ж. М. Сизова, В. Л. Захарова, К. А. Алибейли [и др.] // Клиническая геронтология. – 2016. – Т. 22, № 1-2. – С. 8-13.
170. Скородумова, Е. Г. Портрет пациента с промежуточной фракцией выброса левого желудочка на фоне острой декомпенсации сердечной недостаточности / Е. Г. Скородумова, В. А. Костенко, Е. А. Скородумова [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 87-91.
171. Скородумова, Е. Г. Проблемы и специфика диагностики острой сердечной недостаточности у пациентов с пограничной функцией левого желудочка на догоспитальном этапе / Е. Г. Скородумова, В. А. Костенко, Е. А. Скородумова [и др.] // Скорая помощь. – 2018. – № 1. – С. 16-19.
172. Снеткова, А. А. Новые аспекты патогенеза и диагностики хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / А. А. Снеткова, Н. Ю. Тимофеева, В. С. Задионченко // Архив внутренней медицины. – 2014. – № 2. – С. 46-50.
173. Соколов, А. А. Сердечная недостаточность у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка-насосная несостоятельность сердца? / А. А. Соколов, Г. И. Марцинкевич // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 6. – С. 79-84.
174. Степина, Е. В. Назначение медикаментозной терапии, влияющей на прогноз у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертонией, ишемической

болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА / Е. В. Степина М. М. Лукьянов, М. А. Бичурина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 33-38.

175. Стройкова, Т. Р. Клинико-anamнестическая характеристика и возрастная динамика фенотипов бронхиальной астмы у детей / Т. Р. Стройкова, О. А. Башкина, Ю. Л. Мизерницкий // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11, № 3. – С. 83-87.

176. Стройкова, Т. Р. Клинико-диагностическое значение плазменного эндотелина-1 и фактора роста фибробластов у детей с тяжелым течением бронхиальной астмы / Т. Р. Стройкова, О. А. Башкина, М. Г. Донская // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 84-88.

177. Суворов, А. В. Изменение липидного профиля, пероксидазных свойств крови и уровня эндотелина-1 у больных стенокардией напряжения при лечении нифедипином GITS и фелодипином / А. В. Суворов, В. В. Горева, М. А. Суворов // Нижегородский медицинский журнал. – 2002. – № 3. – С. 7-11.

178. Сыволап, В. Д. Ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / В. Д. Сыволап, Д. А. Лашкул // Запорожский медицинский журнал. – 2015. – № 2 (89). – С. 10–14.

179. Татаркина, Н. Д. Лечение хронической сердечной недостаточности / Н. Д. Татаркина // Здоровье экология наука. – 2003. – № 1. – С.22-26.

180. Тепляков, А. Т. Прогностическая роль нового биомаркера ST2 в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса, перенесших реваскуляризацию миокарда / А. Т. Тепляков, К. В. Копьева, Ш. Д. Ахмедов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 40-46.

181. Тепляков, А. Т. Ранние маркеры прогрессирования сердечной недостаточности и апоптоза: роль в прогнозировании риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших инфаркт миокарда / А. Т. Тепляков, Е. В. Гракова, Е. Н. Березикова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 38-47.

182. Терещенко, С. Н. Патопфизиология острой сердечной недостаточности. Что нового? / С. Н. Терещенко // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 9 (137). – С. 52-64.

183. Токмачев, Р. Е. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности / Р. Е. Токмачев, А. В. Будневский, А. Я. Кравченко // Терапевтический архив. – 2016. – № 9. – С. 106-110.

184. Трегубов, В. Г. Оценка регуляторно-адаптивного статуса в определении прогноза при систолической хронической сердечной недостаточности / В. Г. Трегубов, С. Г. Канорский, В. М. Покровский // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93, № 11. – С. 22-28.
185. Турсунов, С. А. Изучение влияние длительной терапии карведилола на показатели эндотелиальной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью / С. А. Турсунов, З. М. Шоалимова // Синергия Наук. – 2018. – № 19. – С. 978-989.
186. Уклистая, Т. А. Влияние полиморфизма гена каталазы на развитие сердечно-сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких / Т. А. Уклистая, Г.Т.Гусейнов, О. С. Полунина [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2012. – № 4. – С. 53-58.
187. Уклистая, Т. А. Провоспалительные цитокины и показатели эхокардиоскопии у больных хронической обструктивной болезнью легких / Т. А. Уклистая, О. С. Дугужева, О. С. Полунина // Международный журнал экспериментального образования. – 2016. – № 4-3. – С. 521-522.
188. Федорович, А. А. Эндотелий микрососудов и возможности медикаментозной коррекции нарушений его функции / А. А. Федорович // Лечащий врач. – 2013. – № 11. – С. 77.
189. Хамитова, А. Ф. Значение сывороточных биомаркеров в прогнозировании развития сердечной недостаточности и смертности / А. Ф. Хамитова, С. С. Дождев, Ш. З. Загидуллин [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 101-107.
190. Целуйко, В. И. Галектин-3 и состояние постинфарктного ремоделирования у пациентов с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне инфаркта задней стенки левого желудочка / В. И. Целуйко, Т. А. Лозовая // Украинський кардіологічний журнал. – 2014. – № 5. – С. 37-43.
191. Целуйко, В. И. Галектин-3 как фактор риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при долгосрочном наблюдении у больных с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне Q-инфаркта миокарда задней стенки левого желудочка / В. И. Целуйко, Т. А. Лозовая, О. С. Сасюк // Медицина неотложных состояний. – 2015. – № 6 (69). – С. 61-65.
192. Целуйко, В. И. Динамика изменения уровня галектина-3 у больных с хронической сердечной недостаточностью при шестимесячном наблюдении / В. И. Целуйко, Н. В. Матвийчук, К. Ю. Киношенко // Международный медицинский журнал. – 2013. – № 19, № 2. – С. 35-39.
193. Цой, Л. Г. Цитокины и хроническая сердечная недостаточность / Л. Г. Цой // Вестник кыргызско-российского славянского университета. – 2017. – Т. 17, № 7. – С. 72-75.
194. Чернявский, А. М. Преди́кторы отдаленной летальности больных ишемической болезнью сердца с выраженной левожелудочковой дисфункцией / А. М. Чернявский, О. С. Еф-

ремова, Т. М. Рузматов // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2015. – Т. 19, № 2. – С. 49-54.

195. Шварц, Ю. Г. Изменений белого вещества головного мозга и когнитивных расстройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца / Ю. Г. Шварц, Н. С. Акимова, Т. В. Мартынович // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 78-82.

196. Шварц, Ю. Г. Факторы, влияющие на удовлетворенность от лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Ю. Г. Шварц, Е. А. Наумова, Е. В. Тарасенко // Журнал сердечная недостаточность. – 2007. – Т. 8, № 3 (41). – С. 138-141.

197. Шилова, Я. Э. Перестройка артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне перманентной формы фибрилляции предсердий и возможности ее коррекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Шилова Яна Эдуардовна. – Пермь, 2014. – 18 с.

198. Шкорик, Е. В. Оценка роли трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в развитии осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования / Е. В. Шкорик, Е. В. Маркелова, А. А. Силаев [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7-3. – С. 604-609; URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=34495> (дата обращения: 24.12.2018).

199. Шляхто, Е. В. Современные алгоритмы оценки прогноза у больных ХСН. Сравнительная характеристика МНП-возрастной модели выживаемости (Нева -75) и Сиэттлской модели СН (SEATTLE HEART FAILURE MODEL) у больных 75-85 лет / Е. В. Шляхто, М. Ю. Ситникова, Т. А. Лелявина [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2009. – Т. – 10, № 1. – С. 4-7.

200. Щукин, Ю. В. Связь плазменного содержания галектина-3 с маркерами окислительного и нитрозилирующего стрессов у больных с хронической сердечной недостаточностью / Ю. В. Щукин, Е. И. Селезнев, И. И. Березин, Е.А. [и др.] // Кардиология. – 2012. - № 1 (20). – С. 189-191.

201. Эсмедляева, Д. С. Неоптерин сыворотки крови как интегральный показатель активности процесса у больных инфильтративным туберкулезом легких / Д. С. Эсмедляева, Н. П. Алексеева, М. В. Павлова [и др.] // Медицинский альянс. – 2016. – № 2. – С. 20-25.

202. Яковлева, Н. Ф. Влияние полиморфных вариантов гена эндотелиальной синтазы окиси азота на развитие и течение хронической сердечной недостаточности / Н. Ф. Яковлева, С. Д. Маянская, А. В. Яковлев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 7, № 5. – С. 56-61.

203. Якушева, Э. В. Состояние микрокровоотока у больных хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от возраста и тяжести заболевания / Э. В. Якушева, Т. А. Уклистая, О. С. Полунина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 132-134.
204. Яровова, Е. С. Влияние иммунного воспаления на прогрессирование хронической сердечной недостаточности ишемического генеза / Е. С. Яровова, А. А. Кастанаян, И. В. Иванов // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 4; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=6641> (дата обращения: 24.12.2018).
205. Яценко, М. К. Кожная микроциркуляция у больных с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / М. К. Яценко, Л. П. Воронина, Г. А. Трубников [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 12. – С. 101.
206. Яценко, М. К. Коррекция микроциркуляторных нарушений у больных с ишемической болезнью сердца / М. К. Яценко, Т. В. Прокофьева, Л. П. Воронина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2009. – Т. 4, № 3. – С. 92-98.
207. Abernethy, A. Inflammatory Biomarkers in Stable Versus Acutely Decompensated Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / A. Abernethy, S. Raza, J. L. Sun [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2018. – Vol. 7, № 8. – P. 73-85.
208. Abraham, W. T. OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) / W. T. Abraham, G. C. Fonarow, N. M. Albert [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2008. – Vol. 52. – P. 347-356.
209. Amin, H. Z. Galectin-3: a novel biomarker for the prognosis of heart failure / H. Z. Amin, L. Z. Amin, I. P. Wijaya // Clujul Med. – 2017. – Vol. 90, № 2. – 129-132.
210. Andersson, C. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction / C. Andersson, R. S. Vasan // HeartFailClin. – 2014. – Vol. 10, № 3. – P. 377-388.
211. Barasch, E. The relationship between serum markers of collagen turnover and cardiovascular outcome in the elderly: the Cardiovascular HealthStudy / E. Barasch, J. S. Gottdener, G. Aurigemma [et al.] // Circ Heart Fail. – 2011. – Vol. 4, № 6. – P. 733-739.
212. Belch, J. J. Oxygen free radicals and congestive heart failure / J. J. Belch, A. B. Bridges, N. Scott [et al.] // Br. Heart J. – 1991. – Vol. 65. – P. 245-248.
213. Berg, K. S. Neopterin predicts cardiac dysfunction following cardiac surgery / K. S. Berg, R. Stenseth, H. Pley [et al.] // Interact Cardiovasc Thorac Surg. – 2015. – Vol. 21, № 5. – P. 598-603.

214. Bossard, M. Plasma endothelin-1 and cardiovascular risk among young and healthy adults / M. Bossard, K. Pumpol, S. Lely [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 239, № 1. – P. 186-191.
215. Boyer, B. Biomarker changes during acute heart failure treatment / B. Boyer, K. W. Hart, M. I. Sperling [et al.] // *Congest. HeartFail*. – 2012. – Vol. 18. – P. 91-97.
216. Butler, J. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions / J. Butler, G. C. Fonarow, M. R. Zile [et al.] // *JACC Heart Fail*. – 2014. – Vol. 2. – P. 97-112.
217. Caruso, R. Neopterin levels are independently associated with cardiac remodeling in patients with chronic heart failure / R. Caruso, B. De Chiara, J. Campolo // *Clinical Biochemistry*. – 2013. – Vol. 46, № 1-2. – P. 94-98.
218. Cerisano, G. Relation between plasma brain natriuretic peptide, serum indexes of collagen type I turnover, and left ventricular remodeling after reperfused acute myocardial infarction / G. Cerisano, P. D. Pucci, A. Sulla [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2007. – Vol. 99. – P. 651-656.
219. Chen, X. J. The change of fractalkine in serum and pulmonary arterioles of hypoxic rat / X. J. Chen, D. Y. Cheng, L. Yang // *Sichuan Da XueXue Bao Yi Xue Ban*. – 2007. – Vol. 38, № 5. – P. 756-760.
220. Cheng, R. K. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population / R. K. Cheng, M. Cox, M. L. Neely [et al.] // *Am Heart J*. – 2014. – Vol. 168. – P. 721-730.
221. Chioncel, O. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry / O. Chioncel, M. Lainscak, P. M. Seferovic [et al.] // *Eur J Heart Fail*. – 2017. – Vol. 19. – P. 1574-1585.
222. Chubb, S. A. Measurement of C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX) in serum / S. A. Chubb // *ClinBiochem*. – 2012. – Vol. 45, № 12. – P. 928-935.
223. Chun S. Lifetime Analysis of Hospitalizations and Survival of Patients Newly Admitted With Heart Failure / S. Chun, J. V. Tu, H.C. Wijeyesundera [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2012. – Vol. 5, № 4. – P. 414-421.
224. Criteria Committee, New York Heart Association / In: *Diseases of the heart and blood vessels. Nomenclature and criteria for diagnosis* - 6th ed. – Boston : Little, Brown and Co. – 1964. – 114 p.

225. Del, R. S. C-type natriuretic peptide plasma levels increase in patients with chronic heart failure as a function of clinical severity / R. S. Del, C. Passino, M. Maltinti [et al.] // *European J Heart Fail.* – 2005. – Vol. 7, № 7. – P.1145-1148.
226. D'Elia, E. Role of biomarkers in cardiac structure phenotyping in heart failure with preserved ejection fraction: critical appraisal and practical use / E. D'Elia, M. Vaduganathan, M. Gori, A. Gavazzi // *Eur J Heart Fail.* – 2015. – Vol. 17, № 12. – P. 1231-1239.
227. Devereux, R. B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method // *Circulation.* – 1977. – Vol. 55. – P. 613-618.
228. Dirk, J. L. Prognostic value of N-terminal pro C-type natriuretic peptide in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction / J. L. Dirk, T. K. Ijsbrand, A. V. Adriaan [et al.] // *European Journal of Heart Failure.* – 2014. – Vol. 16, № 9. – P. 958-966.
229. Dokainish, H. Heart failure in Africa, Asia, the Middle East and South America: The INTER-CHF study / H. Dokainish, K. Teo, J. Zhu [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2016. – Vol. 204. – P. 133-141.
230. Dougherty, A. H. Congestive heart failure with normal systolic function / A. H. Dougherty, G. V. Naccarelli, E. L. Grey [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1984. – Vol. 54. – P. 778-782.
231. Dulai, R. Prevalence, clinical characteristics and outcomes of HF with preserved versus reduced ejection fraction / R. Dulai, A. S. Sheikh, A. Qureshi [et al.] // *Br J Cardiol.* – 2016. – Vol. 23, № 1. doi:10.5837/bjc.2016.005.
232. Dunlay, S. M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction / S. M. Dunlay, V. L. Roger, M. M. Redfield [et al.] // *Nat Rev Cardiol.* – 2017. – Vol. 14, № 10. – P. 591-602.
233. Echeverria, H. H. Congestive heart failure: echocardiographic insights / H. H. Echeverria, M. S. Bilsker, R. J. Myerburg [et al.] // *Am J Med.* – 1983. – Vol. 75. – P. 750-755.
234. Emelia, J. Correction to: Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association / J. Emelia, Benjamin, J. Michael // *Circulation.* – 2017. – Vol. 136(10). – P. 196.
235. Eschalier, R. Extracellular matrix turnover biomarkers predict left ventricular remodeling after myocardial infarction (insights from the REVE-2 study) / R. Eschalier, M. Fertin, R. Fay [et al.] // *European Heart Journal.* – 2013. – Vol. 34, № 1. – P. 4232.
236. Fong, A. M. Fractalkine and CX3CR1 mediate a novel mechanism of leukocyte capture, firm adhesion, and activation under physiologic flow / A. M. Fong, L. A. Robinson, D. A. Streeber [et al.] // *J Exp Med.* – 1998. – Vol. 188. – P. 1413.
237. Fukui, M. Changes in collagen metabolism account for ventricular functional recovery following beta-blocker therapy in patients with chronic heart failure / M. Fukui, A. Goda, K. Komamura, et al. // *Heart Vessels.* – 2016. – Vol. 31, № 2. – P.173-182.

238. Gehlken, C. Galectin-3 in Heart Failure: An Update of the Last 3 Years / C. Gehlken, N. Suthahar, W. C. Meijers [et al.] // *Heart Fail Clin.* – 2018. – Vol. 14, № 1. – P. 75-92.
239. Gianluigi, S. Global Public Health Burden of Heart Failure / S. Gianluigi, L. Lund // *Card Fail Rev.* – 2017. – Vol. 3(1). – P. 7-11.
240. Giordano, F. J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure / F. J. Giordano // *J Clin Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 500-508.
241. Gladkikh, R. A. Neopterin as a modern marker of inflammation / R. A. Gladkikh, V. P. Molochnyy, I. V. Polesko // *Detskiye infektsii.* – 2016. – № 2. – P. 19-23.
242. Glass, C. Atherosclerosis: the road ahead / C. Glass, J. Witztum // *Cell.* – 2001. – Vol. 104. – P. 503-516.
243. Gottlieb, S. S. Prognostic significance of active and modified forms of endothelin-1 in patients with heart failure with reduced ejection fraction / S. S. Gottlieb, K. Harris, J. Todd [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2014. – Vol. 9120, № 14. – P. 00795-00794.
244. Griendling, K. K. Oxidative stress and cardiovascular injury, Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS / K. K. Griendling, G. A. Fitz Gerald // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. P. 1912-1916.
245. Grigorian, S. L. The death rate among hospitalized heart failure patients with normal and depressed left ventricular ejection fraction in the year following discharge: evolution over a 10-year period / S. L. Grigorian, J. R. Gonzalez-Juanatey, A. V. Roman [et al.] // *European Heart Journal.* – 2005. – Vol. 26, № 21. – P. 2251-2258.
246. Gu, X. Fractalkine neutralization improves cardiac function after myocardial infarction / X. Gu, J. Xu, X. P. Yang [et al.] // *Exp Physiol.* – 2015. – Vol. 100, № 7. – P. 805-817.
247. Guangwang, L. Transforming growth factor β and its role in heart disease / L. Guangwang, M. Chao, Y. Huilin [et al.] // *Exp Ther Med.* – 2017. – Vol. 13, № 5. – P. 2123-2128.
248. Guder, G. Reverse epidemiology in systolic and nonsystolic heart failure: cumulative prognostic benefit of classical cardiovascular risk factors / G. Guder, S. Frantz, J. Bauersachs [et al.] // *Circulation Heart failure.* – 2009. – Vol. 2. – P. 563-571.
249. Guisado-Espartero, M. E. Heart failure with mid-range ejection fraction in patients admitted to internal medicine departments: findings from the RICA registry / M. E. Guisado-Espartero, P. Salamanca-Bautista, Ó. Aramburu-Bodas [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2018. – Vol. 255. – P. 124-128.
250. Guo, Y. Plasma CX3CL1 levels and long term outcomes of patients with atrial fibrillation: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project / Y. Guo, S. Apostolakis, A. D. Blann [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* – 2014. – Vol. 38, № 3. – P. 204-211.

251. Heidenreich, P. A. 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.
252. Hildemann, S. K. Fractalkine promotes platelet activation and vascular dysfunction in congestive heart failure / S. K. Hildemann, C. Schulz, D. Fraccarollo [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2014. – Vol. 111, № 4. – P. 725-735.
253. Ho, K. K. The epidemiology of heart failure: Framingham Study / K.K. Ho, J.L. Pinsky, W.B. Kannel [et. al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1993. – Vol. 22 (suppl. A). – P. 6A-13A.
254. Hopps, E. Metalloproteases in Arterial Hypertension and their Trend after Antihypertensive Treatment / E. Hopps, R. Lo Presti, G. Caimi // *Kidney Blood Press Res.* – 2017. – Vol. 42. – P. 347-357.
255. Hu, J. Effects of Xin-Ji-Er-Kang on heart failure induced by myocardial infarction: Role of inflammation, oxidative stress and endothelial dysfunction / J. Hu, P. Cheng, G. Y. Huang [et al.] // *Phytomedicine*. – 2018. – Vol. 42. – P. 245-257.
256. Hu, S. S. Outline of the report on cardiovascular disease in China 2010 / S.S. Hu, L.Z. Kong, R.L. Gao [et al.] // *Biomed Environ Sci.* – 2012. – Vol.25. – P. 251-256.
257. Huffman, M. D. Heart failure: epidemiology and prevention in India / M. D. Huffman, D. Prabhakaran // *Natl Med J India.* – 2010. – Vol.23. – P. 283-288.
258. Iraqi, W. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study (EPHESUS) / W. Iraqi, P. Rossignol, M. Angioi [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – P. 2471-2479.
259. Izumiya, Y. Growth Differentiation Factor (15 is a useful prognostic marker in patients with heart failure with preserved ejection fraction / Y. Izumiya, S. Hanatani, Y. Kimura [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 30, № 3. – P. 338-344.
260. Jankowska, E. A. Identification of chronic heart failure patients with a high 12-month mortality risk using biomarkers including plasma C-terminal proendothelin-1 / E. A. Jankowska, G. S. Filippatos, S. von Haehling [et al.] // *PLoS ONE*. – 2011. – Vol. 6. – P. 145-206.
261. Jiménez, L. D. Diuretic treatment of the patient with diabetes and heart failure. Role of SGLT2 inhibitors and similarities with carbonic anhydrase inhibitors / L. D. Jiménez, G. R. Huelgas, R. A. J. Fernández [et al.] // *Rev Clin Esp.* – 2018. – Vol. 18. – P. 14-25.
262. Jordan, A. Matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor, TIMP-1, in systolic heart failure: relation to functional data and prognosis / A. Jordan // *J Intern Med.* – 2007. – Vol. 262, № 3. – P. 385-392.

263. Jungbauer, C. G. Panel of emerging cardiac biomarkers contributes for prognosis rather than diagnosis in chronic heart failure / C. G. Jungbauer // *Biomark Med.* – 2014. – Vol. 8. – P. 777–789.
264. Kalra, P. R. Myocardial production of C-type natriuretic peptide in chronic heart failure / P. R. Kalra, J. R. Clague, A. P. Bolger // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107, № 4. – P. 571-573.
265. Kao, D. P. Characterization of subgroups of heart failure patients with preserved ejection fraction with possible implications for prognosis and treatment response / D. P. Kao, J. D. Lewsey, I. S. Anand, B. M. Massie, et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2015. – Vol. 17, № 9. – P. 925-935.
266. Kaoukis, A. The role of endothelin system in cardiovascular disease and the potential therapeutic perspectives of its inhibition / A. Kaoukis, S. Deftereos, K. Raisakis [et al.] // *Curr Top Med Chem.* – 2013. – Vol. 13. – P. 95-114.
267. Kinugawa, T. Plasma endothelin-1 levels and clinical correlates in patients with chronic heart failure / T. Kinugawa, M. Kato, K. Ogino [et al.] // *Cardiac failure.* – 2003. – Vol. 9, № 4. – P. 318-324.
268. Koh, A. S. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction / A. S. Koh, W. T. Tay, T. H. K. Teng [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2017. – Vol. 19. – P. 1624-1634.
269. Koller, L. Predictive power of the fractalkine receptor CX3CR1 on CD4 T cells in patients with chronic heart failure / L. Koller, S. Blum, M. Korpak [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2014. – Vol. 171, № 1. – P. 96-97.
270. Komajda, M. Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma / M. Komajda, C. S. Lam // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P. 1022-1032.
271. Kondo, T. Serum carboxy-terminal telopeptide of type I collagen levels are associated with carotid atherosclerosis in patients with cardiovascular risk factors / T. Kondo, I. Endo, K. Aihara [et al.] // *Endocrine Journal.* – 2016. – Vol. 63, № 4. – P. 397-404.
272. Konishi, M. Heart failure epidemiology and novel treatments in Japan: facts and numbers / M. Konishi, J. Ishida, J. Springer [et al.] // *ESC Heart Failure.* – 2016. – Vol. 3. – P. 145-151.
273. Kuang, H. Early severe coronary heart disease and ischemic heart failure in homozygous familial hypercholesterolemia: A case report / H. Kuang, X. Zhou, L. Li [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97, № 42. – P. 12869.
274. Kuehn, A. C-type Natriuretic Peptide and its Receptors in Atherosclerotic Plaques of the Carotid Artery of Clinically Asymptomatic European / A. Kuehn, J. Pelisek, J. Pongratz [et al.] // *Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* – 2012. – Vol. 43, № 6. – P. 649-654.
275. Lam, C. S. P. Heart failure in Southeast Asia: facts and numbers / C. S. P. Lam // *ESC Heart Fail.* – 2015. – Vol. 1. – P. 46-49.

276. Lam, C. S. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40-50%) / C. S. Lam, S. D. Solomon // *Eur J Heart Fail.* – 2014. – Vol. 16. – P. 1049–1055.
277. Lee, D. S. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute / D. S. Lee, P. Gona, R. S. Vasan[et al] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 3070-3077.
278. Lopez, B. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases / B. Lopez, A. Gonzalez, J. Diez // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121. – P.1645-1654.
279. López, B. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure / B. López, R. Querejeta, A. González, E. Sánchez et al. // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2004. – № 43. – P. 2028-2035.
280. Lovett, D. H. A N-terminal truncated intracellular isoform of matrix metalloproteinase-2 impairs contractility of mouse myocardium / D. H. Lovett, C. Chu, G. Wang, M. B. Ratcliffe [et al] // *Front Physiol.* – 2014. – № 5. – P. 363.
281. Löfsjögård, J. Usefulness of Collagen Carboxy-Terminal Propeptide and Telopeptide to Predict Disturbances of Long-Term Mortality in Patients ≥ 60 Years With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction / J. Löfsjögård, T. Kahan, J. Díez[et al.] // *Am J Cardiol.* – 2017. – Vol. 119, № 12. – P. 2042-2048.
282. Liskova, V. Gender particulars of morphological phenotypes of the right atrial appendage myocardium in patients with chronic heart failure who underwent an open heart surgery / V. Liskova, A. A. Stadnikov, S. P. Salikova // *Almanac of Clinical Medicine.* – 2018. – Vol. 46, № 4. – P. 355-366.
283. Mancini, D. New methodologies to accurately assess circulating active transforming growth factor- $\beta 1$ levels: implications for evaluating heart failure and the impact of left ventricular assist devices / D. Mancini, J. Monteagudo, M. Suárez-Fariñas [et al.] // *Transl Res.* – 2018. – Vol. 192. – P. 15-29.
284. Margulies, K. Increased endothelin in experimental heart failure / K. Margulies, F. Hildebrand, A. Lerman // *Circulation.* – 1990. – Vol. 82. – P. 2226-2230.
285. Martinelli, N. C. Polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene in systolic heart failure: a haplotype analysis / N. C. Martinelli, K. G. Santos, A. Biolo, [et al.] // *Nitric Oxide.* – 2012. – Vol. 26, № 3. – P. 141-147.
286. McMurray, J. J. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology Developed

in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J. J. McMurray, S. Adamopoulos, S. D. Anker [et al.] // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1787-1847.

287. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *EurHeart J.* – 2012. Vol. 33. – P. 1750-1757.

288. Michalska-Kasiczak, M. Biomarkers, myocardial fibrosis and co-morbidities in heart failure with preserved ejection fraction: an overview / M. Michalska-Kasiczak, A. Bielecka-Dabrowa, S. von Haehling, S. D. Anker, J. Rysz, M. Banach // *Arch Med Sci.* – 2018. – Vol. 14, № 4. – P. 890-909.

289. Montani, D. Endothelin-1/endothelin-3 ratio: a potential prognostic factor of pulmonary arterial hypertension / D. Montani, R. Souza, C.Binkert [et al.] // *Chest.* – 2007. – Vol. 131. – P. 101-108.

290. Mozaffarian, D. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E. J. Benjamin, A. S. Go [et al.] // *Circulation.* – 2016. – Vol. 133. – P. e38-e360.

291. Neragi-Miandoab, S. Non-transplant surgical therapy options of heart failure / S. Neragi-Miandoab // *Minerva Cardioangiol.* – 2014. – Vol. 62, № 6. – P. 481-96.

292. Niashikimi, M. The occurrence of superoxide anion in the reaction of reduced phenazine methosulfate and molecular oxygen / M. Niashikimi, N. Rao, K.Jagi // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1972. – V. 46, № 8. – P. 849-854.

293. Niessner, A. Fractalkine receptor polymorphisms V249I and T280M as genetic risk factors for restenosis / A. Niessner, R. Marculescu // *Thromb Haemost.* – 2005. – Vol. 94, № 6. – P. 1251-1256.

294. Obokata, M. The role of diastolic stress testing in the evaluation for HFpEF: a simultaneous invasive-echocardiographic study / M. Obokata // *Circulation.* – 2016. – Vol. 135. – P. 825-838.

295. Ou, H. The Characteristics and Roles of Advanced Oxidation Protein Products in Atherosclerosis / H. Ou, Z. Huang, Z. Mo [et al.] // *CardiovascToxicol.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 1-12.

296. Owan, T. E. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction / T. E. Owan, D. O. Hodge, R. M. Herges [et al.] // *New England Journal of Medicine.* – 2006. – Vol. 355, № 3. – P. 251–259.

297. Owłasiuk, P. Fractalkine: structure, functions and biological activity / P. Owłasiuk, J. M. Zajkowska, M. Pietruczuk // *Pol Merkur Lekarski.* – 2009. – Vol. 26, № 153. – P. 253-257.

298. Pascual-Figal, D. A. Mid-range left ventricular ejection fraction: clinical profile and cause of death in ambulatory patients with chronic heart failure / D. A. Pascual-Figal, A. Ferrero-Gregori, I. Gomez-Otero [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2017. – Vol. 240. – P. 265-270.
299. Peng, T. Correlation between endothelial dysfunction and left ventricular remodeling in patients with chronic kidney disease / T. Peng, Z. Hu, L. Wu // *Kidney Blood Press. Res.* – 2014. – Vol. 39, № 5. – P. 420-426.
300. Philpot, E. G. Myocardial ischemia: structure, cellular and extracellular mechanisms / E. G. Philpot. – Basel, Boston, Berlin, 1957. – 240 p.
301. Ponikovsky, P. 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. Ponikovsky, A. A. Voors, S. D. Anker // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37, № 27. – P. 2129-2200.
302. Potabashniy, V. A. The phenotypes of chronic heart failure in patients with ischemic heart disease combined with chronic obstructive pulmonary disease / V. A. Potabashniy // *Medicni-perspektivi.* – 2018. – Vol. 23, № 3. – P. 161-171.
303. Pinto, L. M. Derivation and validation of clinical phenotypes for COPD: a systematic review / L. M. Pinto, M. Alghamdi, A. Benedetti // *Respir Res.* – 2015. – № 16. – P. 50.
304. Querejeta, R. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin / R. Querejeta, B. Lopez, A. Gonzalez [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 1263-1268.
305. Querejeta, R. Serum Carboxy-Terminal Propeptide of Procollagen Type I Is a Marker of Myocardial Fibrosis in Hypertensive Heart Disease / R. Querejeta, N. Varo, B. Lopez [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101, № 14. – P. 1729-1735.
306. Radauceanu, A. Extracellular matrix turnover and inflammatory markers independently predict functional status and outcome in chronic heart failure / A. Radauceanu // *J Card Fail.* – 2008. – Vol. 14, № 6. – P. 467-474.
307. Ravassa, S. Biomarker-based phenotyping of myocardial fibrosis identifies patients with heart failure with preserved ejection fraction resistant to the beneficial effects of spironolactone: results from the Aldo-DHF trial / S. Ravassa, T. Trippel, D. Bach, D. Bachran et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2018. – Vol. 20, № 9. – P. 1290-1299.
308. Ravi, Kanth V. V. Role of matrix metalloproteinases in physiological processes & disease / V. V. Ravi Kanth, R. Nageshwar // *Indian J Med Res.* – 2014. – Vol. 140, № 5. – P. 585-587.
309. Redfield, M. M. Heart failure with preserved ejection fraction / M. M. Redfield // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375. – P. 1868–1877.

310. Richter, B. Fractalkine is an independent predictor of mortality in patients with advanced heart failure / B. Richter, L. Koller, P. J. Hohensinner // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2012. – Vol. 108, № 6. – P. 1220-1227.
311. Rodríguezac, D. C. Matrix metalloproteinases: What do they not do? New substrates and biological roles identified by murine models and proteomics / D. C. Rodríguezac, J. M. Morrissonac // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. – 2010. – Vol. 1803, № 1. – P. 39-54.
312. Samson, R. Clinical Phenotypes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / R. Samson, A. Jaiswal, P. V. Ennezat, M. Cassidy, et al. // *J Am Heart Assoc*. – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. e002477.
313. Saidov, M. Z. Prognostic value of cardiospecific changes in the immune system in clinical outcomes of acute coronary syndrome / M. Z. Saidov, M. G. Aliyeva, A. A. Abdullayev [et al.] // *Immunologiya*. – 2015. – Vol. 2. – P. 110-115.
314. Sairam, T. Evidence for a hyper-reductive redox in a sub-set of heart failure patients / T. Sairam, A. N. Patel, M. Subrahmanian [et al.] // *J Transl Med*. – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 130.
315. Sakai, S. Endogenous endothelin-1 participates in the maintenance of cardiac function in rats with congestive heart failure: marked increase in endothelin-1 production in the failing heart / S. Sakai, T. Miyauchi, T. Sakurai [et al.] // *Circulation*. – 1996. – 93. – P. 1214-22.
316. Sakata, Y. Epidemiology of heart failure in Asia / Y. Sakata, H. Shimokawa // *Circ J*. – 2013. – Vol. 77. – P. 2209-17.
317. Saketram, K. Prevalence and risk factors of heart failure in the USA: NHANES 2013 - 2014 epidemiological follow-up study / K. Saketram, J. Yogesh, S. G. Sai [et al.] // *Community Hosp Intern Med Perspect*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 15-20.
318. Sanchis, L. Prognosis of new-onset heart failure outpatients and collagen biomarkers / L. Sanchis // *Eur J Clin Invest*. – 2015. – Vol. 45. – P. 842-849.
319. Savarese, G. Incidence, Predictors, and Outcome Associations of Dyskalemiain Heart-FailureWith Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction / G. Savarese, H. Xu, M. Trevisan [et al.] // *JACC Heart Fail*. – 2018. – Vol. 18. – P. 30760-30761.
320. Savarese, G. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis / G. Savarese, F. Musella, C. D'Amore[et al.] // *JACC Heart Fail*. – 2014. – Vol. 2, № 2. – P. 148-158.
321. Sawyer, D. B. Oxidative stress in heart failure: what are we missing? / D. B. Sawyer // *Am J MedSci*. – 2011. – Vol. 342, № 2. – P. 120-124.

322. Schkfer, A. The CX3C chemokine fractalkine induces vascular dysfunction by generation of superoxide anions / A. Schkfer, C. Schulz, D. Fraccarollo [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2007. – Vol. 27, № 1. – P. 55-62.
323. Shan, N. R. Serum biomarkers in severe refractory cardiogenic shock / N. R. Shan, M. C. Bieniarz, S. S. Basra // *JACC Heart Fail.* – 2013. – Vol. 3. – P. 200-206.
324. Shao, D. The role of endothelin-1 in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension / D. Shao, J. E. Park, S. J. Wort // *Pharmacol Res.* – 2011. – Vol. 63. – P. 504-511.
325. Shao, Z. Usefulness of elevated urine neopterin levels in assessing cardiac dysfunction and exercise ventilation inefficiency in patients with chronic systolic heart failure / Z. Shao, R. Zhang, K. Shrestha [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2014. – Vol. 113 (11). – P. 1839-1843.
326. Sharma, U. C. Galectin3 marks activated macrophages in failureprone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction / U. C. Sharma, S. Pokharel, T. J. van Brakel [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 3121-3128.
327. Shimokawa, H. Heart failure as a general pandemic in Asia / H. Shimokawa, M. Miura, K. Nochioka [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2015. – Vol. 17. – P. 884-892.
328. Shirani, J. Usefulness of the Electrocardiogram and Echocardiogram in predicting the amount of patients with chronic heart failure / J. Shirani, R. Pick, Y. Guo [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1992. – Vol. 1; № 69 (17). – P. 1502-1503.
329. Sikkeland, L. I. Increased levels of inflammatory cytokines and endothelin-1 in alveolar macrophages from patients with chronic heart failure / L. I. Sikkeland, C. P. Dahi, T. Ueland [et al.] // *Plos One.* – 2012. – Vol. 7. – P. 36-81.
330. Smiseth, O. A. Diastolic heart failure / O. A. Smiseth, M. Tendera. – London : Springer, 2008. – 349 p.
331. Smith, W. M. Epidemiology of congestive heart failure / W. M. Smith // *Am. J. Cardiol.* – 1985. – Vol. 55. – P. 3A-8A.
332. Sorop, O. Multiple common comorbidities produce left ventricular diastolic dysfunction associated with coronary microvascular dysfunction, oxidative stress, and myocardial stiffening / O. Sorop, I. Heinonen, M. van Kranenburg [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2018. – Vol. 114, № 7. – P. 954-964.
333. Spieker, L. E. Endothelin receptor antagonists in congestive heart failure: a new therapeutic principle for the future? / L. E. Spieker, G. Noll, F. T. Ruschitzka [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2001. – Vol. 37, № 6. – P. 1493-505.
334. Spinale, F. G. Targeting Matrix Metalloproteinases in Heart Disease: Lessons from Endogenous Inhibitors / F. G. Spinale, F. Villarreal // *Biochem Pharmacol.* – 2014. – Vol. 90, № 1. – P. 7-15.

335. Sutherland, G. R. Doppler myocardial imaging: a textbook / G. R. Sutherland, J. Vos, J. G. P. [et al.]. – Leuven University Press, 2003. – 188 p.
336. Teerlink, J. R. The role of endothelin in the pathogenesis of heart failure / J. R. Teerlink // *CurrCardiol Rep.* – 2002. – Vol. 4, № 3. – P. 206-212.
337. Thomas, J. D. The Impact of Spironolactone inHeart Failure With Preserved Ejection Fraction: What Phase of Diastole Is Helped? / J. D. Thomas, M. Kinno // *JACC CardiovascImaging.* – 2018. – Vol. 18. – P.S1936-2878.
338. Tromp, J. Biomarker Profiles of Acute Heart Failure Patients With a Mid-Range Ejection Fraction / J. Tromp, A. F. Khan, R. J. Mentz [et al] // *JACC: Heart Failure.* – 2017. – Vol. 7, № 5. – P. 507-517.
339. Understanding the Epidemiology of Heart Failure to Improve Management Practices: An Asia-Pacific Perspective *Journal of Cardiac Failure.* – 2017. – Vol. 23, № 4. – P. 327-339.
340. Wert, K. J. Extracellular superoxide dismutase (SOD3) regulates oxidative stress at the vitreoretinal interface / K. J. Wert, G. Velez, M. R. Cross [et al.] // *Free Radic Biol Med.* – 2018. – Vol. 124. – P. 408-419.
341. Yamaguchi, K. Leftatrial remodeling and recurrence of congestive heart failure in patients initially diagnosed with heart failure / K. Yamaguchi, H. Yoshitomi, S. Ito [et al.] // *Echocardiography.* – 2014. – Vol. 31, № 8. – P. 936-940.
342. Wiley, K. E. Physiological antagonism of endothelin-1 in human conductance and resistance coronary artery. / K. E. Wiley, A. P. Davenport // *British Journal of Pharmacology.* – 2001. – Vol. 133, № 4. – P. 568-574.
343. Yamamoto, E. The clinical significance of plasma neopterin in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction / E. Yamamoto, Y. Hirata, T. Tokitsu [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2016. – Vol. 1. – P. 53-59.
344. Yanagisawa, M. A. Novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells / M. Yanagisawa, H. Kurihara, S. Kimura // *Nature.* – 1988. – Vol. 332. – P. 411-415.
345. Yancy, C. W. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines / C. W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et. al.] // *Circulation.* – 2013. – Vol. 128. – P. 1810-1852.
346. Xuan, W. Detrimental effect of fractalkine on myocardial ischaemia and heart failure / W. Xuan, Y. Liao, B. Chen, Q. Huang [et al] // *Cardiovasc Res.* – 2011. – Vol. 92, № 3. – P. 385-93.
347. Zakirova, N. E. The role of immune inflammatory reactions and endothelial dysfunction in myocardial remodeling and progression of ischemic heart disease / N. E. Zakirova, A. N. Zakirova // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* – 2014. – Vol. 10, № 5. – P. 488-494.

348. Zhang, C. L. Plasma endothelin-1-related peptides as the prognostic biomarkers for heartfailure: A PRISMA-compliant meta-analysis / C. L. Zhang, S. Xie, X. Qiao // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, № 50. – P. 9342.

349. Zile, M. R. Plasma biomarkers that reflect determinants of matrix composition identify the presence of left ventricular hypertrophy and diastolic heart failure / M. R. Zile, S. M. Desantis, C. F. Baicu, R. E. Stroud et al. // *Circ. Heart Fail.* – 2011. - № 4. – P. 246-256.