

ШИЛЯЕВА НАТАЛИЯ ВАЛЕРИЕВНА

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МИОКАРДИАЛЬНОГО ФИБРОЗА И
ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ**

14.01.04 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Самара, 2019

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Щукин Юрий Владимирович**

Официальные оппоненты:

Малинова Лидия Игоревна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, профессор кафедры.

Шутов Александр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет», Институт медицины, экологии и физической культуры, медицинский факультет им. Т.З. Биктимирова, кафедра терапии и профессиональных болезней, заведующий кафедрой.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Оренбургский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Оренбург

Защита диссертации состоится «24» апреля 2019 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.05 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/2019>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Осадчук Алексей Михайлович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Формирование и прогрессирование сердечной недостаточности (СН) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) представляет одну из главных и нерешенных проблем современного здравоохранения [Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). 2013; Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016, 2017]. Достижения последних десятилетий в области профилактики, диагностики и лечения болезней сердца являются впечатляющими, что позволило снизить смертность от ССЗ, скорректированную на возраст, примерно на две трети в индустриально развитых странах [E.G. Nabel et al., 2012]. Однако, как наиболее распространенная причина госпитализации и летальности, СН по-прежнему остается исключением среди этих обнадеживающих тенденций. Так, 30-дневная смертность пациентов, госпитализированных по поводу СН, составляет от 10% до 12% [S.L. Hummel et al., 2010], а 30-дневная частота повторной госпитализации после выписки из стационара – от 20% до 25% [J.S. Ross et al., 2010]. В России госпитализации по причине СН (требующие коррекции медикаментозной терапии) составляют 12-36%, а их длительность значительно превышает этот показатель в странах ЕС и США [М.Ю. Ситникова и соавт., 2014].

К ведущим причинам развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) относится ишемическая болезнь сердца (ИБС). Инфаркт миокарда (ИМ) неминуемо приводит к ремоделированию левого желудочка (ЛЖ), проявляющемуся аномальной ригидностью миокарда, снижением коронарного резерва, нарушением его диастолической и систолической функций, дилатацией полостей и появлением симптомов ХСН [Н.П. Митьковская и соавт., 2013; О.А. Осипова и соавт., 2016].

Развитие ХСН обусловлено не только перегрузкой или повреждением миокарда, но сложным взаимодействием между генетическими, нейрогормональными, воспалительными и биохимическими изменениями, влияющими на кардиомиоциты и интерстиций. В этой связи все возрастающее клиническое значение отводится показателям миокардиального стресса, дисфункции и клеточного повреждения, называемым биомаркерами [E. Braunwald, 2013]. Согласно современным представлениям, под данным термином понимают любое вещество, которое может быть измерено в организме, предсказывает развитие заболевания или прогноз или же оказывает влияние на них [S.L. Chow et al., 2017]. Биомаркеры отражают сложные патофизиологические процессы ХСН и могут быть классифицированы на 7 основных классов: миокардиального стресса, клеточного повреждения, матриксного ремоделирования или фиброза, воспаления, почечной дисфункции, нейрогуморальной активации и оксидативного стресса [E. Braunwald, 2013]. Концепция мультимаркерного подхода отражает патогенетические аспекты ХСН и является эффективным диагностическим и прогностическим инструментом [E.S. Ketchum et al., 2011; S.L. Chow et al., 2017].

Определение индивидуального риска пациента, своевременное выявление предикторов клинического ухудшения позволяют провести заблаговременную профилактику кардиоваскулярных осложнений и, тем самым, снизить риск смерти и повторных

госпитализаций. Это обуславливает практическую значимость поиска предикторов развития неблагоприятного исхода у пациентов с различными формами СН и ИБС. Несмотря на несомненную ценность таких традиционных факторов, как функциональный класс (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA – New York Heart Association), фракция выброса (ФВ) ЛЖ, рутинные лабораторные показатели и др., оценку клинического риска значительно улучшает применение биомаркеров. Поэтому, наряду с существующими прогностическими моделями HFSS (The Heart Failure Survival Score – шкала выживаемости у пациентов с СН), SHFM (The Seattle Heart Failure Model – Сиэтлская модель СН), EFFECT (The Enhanced Feedback for Effective Cardiac Treatment Model – усовершенствованная модель оценки эффективности кардиального лечения), активно разрабатываются и новые более эффективные многофакторные модели риска, основанные на содержании высокочувствительных биомаркеров (например, BCN bio-HF calculator – «the barcelona bio heart failure risk calculator») [E.S. Ketchum et al., 2011].

Учитывая особенности механизмов формирования и прогрессирования ХСН ишемической этиологии, наибольший интерес вызывают биомаркеры миокардиального фиброза [B. López et al., 2015; M. Gyöngyösi et al., 2017] и почечной дисфункции [D.J. van Veldhuisen et al., 2016; M. Iacoviello et al., 2015; K. Tan et al., 2014]. Несмотря на значительное количество исследований в данной области, лишь немногие из них посвящены стабильному течению ХСН [P. Abrahamsson et al., 2013; G.M. Felker et al., 2013; A. Bayes-Genis et al., 2015] и ИБС [B. Dieplinger et al., 2014; N. Ahluwalia et al., 2013], что актуализирует дальнейшее изучение прогностического значения биомаркеров матриксного ремоделирования и кардиоренального синдрома (КРС) в данной когорте.

Степень разработанности темы исследования. Прогнозированием течения сердечной недостаточности занимаются многие отечественные и зарубежные ученые [B.H. Протасов и соавт., 2017; Л.В. Прокопова и соавт., 2018; А.Е. Соловьева и соавт., 2016; K.P. Vakil et al., 2014; S.R. Motiwala et al., 2014; Y. Nakada et al., 2017; A. Gohar et al., 2017]. В настоящее время среди биомаркеров миокардиального фиброза активно изучается стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2 (ST2), но данные о возможности его применения в качестве предиктора неблагоприятного прогноза в реальной когорте пациентов с СН разноречивы [J. Lurón et al., 2014; I.S. Anand et al., 2014; K. Broch et al., 2012]. Также отсутствует единое мнение о прогностической ценности современных показателей почечного повреждения и дисфункции цистатина С [B. Н. Каретникова и соавт., 2016; H. Bachorzewska-Gajewska et al., 2013] и нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина (NGAL) [A.S. Maisel et al., 2016; M. Brankovic et al., 2016; K. Damman et al., 2017]. Изучение взаимосвязей данных биомаркеров с клинико-инструментальными и другими биохимическими показателями, а также их прогностического значения представляется перспективным направлением в стратегии ведения пациентов. Наше исследование сфокусировано на патогенетических и прогностических аспектах применения биомаркеров миокардиального фиброза и почечной дисфункции при ХСН ишемической этиологии.

Цель исследования. Разработать методику прогноза и оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии с учетом формирования миокардиального фиброза и почечной дисфункции.

Задачи исследования:

1. Изучить процессы матриксного ремоделирования по содержанию стимулирующего фактора роста, экспрессирующегося геном 2, и его взаимосвязям с эхокардиографическими и коронароангиографическими показателями у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от фракции выброса левого желудочка.

2. Выявить особенности кардиоренального взаимодействия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с различной фракцией выброса левого желудочка и перенесенным инфарктом миокарда с учетом содержания высокочувствительных маркеров почечного повреждения нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина и цистатина С.

3. Оценить вклад современных биомаркеров миокардиального фиброза и почечной дисфункции, основных клинико-лабораторных и инструментальных показателей в определение клинических исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и перенесенным инфарктом миокарда.

4. Разработать математическую модель прогнозирования и оценки сердечно-сосудистого риска при хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии с учетом формирования миокардиального фиброза и почечной дисфункции.

Научная новизна. В настоящем исследовании определено комплексное значение биомаркеров миокардиального фиброза, почечной дисфункции и клинико-инструментальных данных в прогнозировании клинических исходов при стабильном течении хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии.

Установлены ассоциации высокого риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12-месячного периода наблюдения с наличием сформированной аневризмы ЛЖ, ФВ ЛЖ <50%, давностью ИМ более 1 года, содержанием стимулирующего фактора роста, экспрессирующегося геном 2, и нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина.

Показана возможность применения биомаркеров ST2 и NGAL в качестве независимых предикторов развития повторных сердечно-сосудистых событий в реальной когорте пациентов с ХСН и перенесенным ИМ. Не получено ассоциации цистатина С с прогнозом при стабильном течении ХСН и ИБС.

Выявлены значимые ассоциации биохимических показателей матриксного ремоделирования и КРС с клиническими, инструментальными и другими лабораторными параметрами при ХСН с различной ФВ ЛЖ. Показано, что сывороточные концентрации ST2 и плазменные уровни NGAL у пациентов, перенесших ИМ, зависят от систолической функции ЛЖ.

По результатам исследования разработана прогностическая модель оценки риска наступления неблагоприятного исхода у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии с современных позиций мультимаркерной стратегии (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018611905 от 08.02.2018 г).

Теоретическая и практическая значимость. В работе установлено, что пациенты с ХСН, перенесшие ИМ, с содержанием ST2 $\geq 39,04$ нг/мл и NGAL $\geq 17,21$ нг/мл имеют высокий риск развития негативных кардиоваскулярных событий в течение ближайшего года, что обуславливает необходимость тщательного мониторинга и интенсификации лечения в данной группе.

Предложенная по результатам исследования прогностическая модель учитывает наиболее значимые клинико-инструментальные показатели, высокочувствительные биомаркеры миокардиального фиброза и почечной дисфункции и позволяет оценить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильным течением ХСН, перенесших ИМ.

Разработанный метод является патогенетически обоснованным алгоритмом скрининга значимых факторов неблагоприятного течения ИБС и ХСН и обеспечивает персонализированный подход к ведению пациентов. Метод может быть рекомендован к использованию в клинической практике врачей терапевтов и кардиологов стационарного и амбулаторного звеньев здравоохранения для проведения своевременной риск-стратификации с целью улучшения качества оказания медицинской помощи. Данные результатов работы и практические рекомендации могут быть использованы в обучающем процессе студентов медицинских ВУЗов.

Методология и методы исследования. Научные работы отечественных и зарубежных исследователей, посвященные фундаментальным и прикладным аспектам формирования и прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, а также аспектам прогнозирования течения и исходов в данной когорте, являются теоретической основой настоящей работы. Изучение и обобщение данных литературы, оценка степени разработанности и актуальности темы позволили сформулировать цель и задачи исследования, в соответствии с которыми был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы; выбраны объект и комплекс современных методов исследования. Принципы доказательной медицины стали руководящими при планировании дизайна и составили его методологическую основу.

В ходе выполнения работы и анализе данных применялись общенаучные методы (метод анализа и синтеза, дедукции, наблюдения, сравнения, формализации) и специальные методы (физикальные, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования). Математическая обработка результатов проводилась с использованием современных компьютерных технологий.

Положения, выносимые на защиту:

1. Концентрации стимулирующего фактора роста, экспрессирующегося геном 2, и нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина у пациентов с компенсированной хронической сердечной недостаточностью и перенесенным инфарктом миокарда обратно пропорциональны фракции выброса левого желудочка и ассоциированы с более выраженным поражением коронарного русла.

2. Содержание стимулирующего фактора роста, экспрессирующегося геном 2, $\geq 39,04$ нг/мл и нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина $\geq 17,21$ нг/мл свидетельствует о высоком риске повторных сердечно-сосудистых событий в течение ближайших 12 месяцев наблюдения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии.

3. Разработанная математическая модель прогнозирования клинических исходов при хронической сердечной недостаточности может быть использована для оценки риска развития негативных кардиоваскулярных событий у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Независимыми предикторами неблагоприятного прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии являются ST2 и NGAL, наличие аневризмы левого желудочка, фракция выброса левого желудочка $< 50\%$, давность инфаркта миокарда более 1 года.

Степень достоверности и апробация результатов. Основные материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на международных конгрессах «ESC Congress» (Рим, 2016; Мюнхен 2018), «Heart Failure & World Congress on Acute Heart Failure» (Флоренция, 2016; Вена, 2018), VI Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2018), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения» (Самара, 2015, 2016, 2017), Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2015, 2016, 2017, 2018), Всероссийской конференции «Кардиология в XXI веке: традиции и инновации» и Международном форуме молодых кардиологов РКО (Рязань, 2016; Красноярск, 2017), Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2016; Санкт-Петербург, 2017), XXIV и XXV Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" (Москва, 2017, 2018), XXVI и 48 Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ (Самара, 2016, 2018), Региональном форуме терапевтического сообщества «Конгресс терапевтов Средней Волги» (Самара, 2017).

На основании полученных результатов диссертационной работы разработана и внедрена в лечебную работу Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России и ОАО «Санаторий им. В.П. Чкалова» методика прогнозирования течения хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии.

Личный вклад автора. Автором сформулирована тема диссертации, разработан дизайн исследования, сформированы группы пациентов, проведено включение участников в исследование и дальнейшее наблюдение на протяжении 12 месяцев, выполнена статистическая обработка полученных данных. Результаты исследования легли в основу разработанной автором прогностической модели, согласно которой в соавторстве была подготовлена программа для ЭВМ. Автором подготовлены статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и входящих в международную базу цитирования Scopus. В работах, выполненных в соавторстве, лично проведены аналитический и статистический анализы, научное обоснование и обобщение результатов работы. Вклад автора является определяющим и заключается в его непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их экспериментально-теоретической реализации,

обсуждения результатов в научных публикациях и докладах до внедрения в практику. Главы диссертационной работы написаны автором лично.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 19 научных работ, из них 4 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, в том числе 2 – в журналах, входящих в международную базу цитирования Scopus. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018611905 «Калькулятор оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших инфаркт миокарда» от 08.02.2018 г.

Соответствие заявленным специальностям. Диссертационная работа на соискание учёной степени кандидата медицинских наук соответствует паспорту научной специальности 14.01.04 «Внутренние болезни» и выполнена согласно плану НИОКР в ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (номер государственной регистрации темы 01201462335).

Объём и структура диссертационной работы. Диссертационная работа изложена на 128 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырёх глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений. Библиографический указатель включает 235 источников, из них 59 отечественных и 176 зарубежных. Работа содержит 26 таблиц и 22 рисунка.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объект и дизайн исследования

Работа основана на результатах проспективного исследования, проведенного в ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России на кафедре пропедевтической терапии, на базе кардиологических отделений №1, №2 Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России и на базе кардиологического реабилитационного отделения ОАО «Санаторий им. В.П. Чкалова» в период с ноября 2015 года по июль 2016 года включительно.

В исследовании приняли участие 162 пациента с ХСН, перенесших ИМ давностью не менее 29 дней, которым в течение предшествующих 2 месяцев была проведена коронарная ангиография (КАГ). Средний возраст пациентов составил 56 ± 8 лет, 140 участников (86,4%) являлись мужчинами. Критерии не включения: давность ИМ менее 29 дней, декомпенсированный сахарный диабет, верифицированные онкологические или системные заболевания, выраженная почечная или печеночная недостаточность, заболевания системы крови, коронарное шунтирование.

Клиническое обследование и лечение проводилось в соответствии с действующими Национальными рекомендациями Российского кардиологического общества. Пациенты были разделены на 3 группы: 1 группу составили 20 пациентов с СН со сниженной ФВ (СН-нФВ), 2 группу – 44 пациента со средней ФВ (СН-срФВ), 3 группу – 98 пациентов с сохраненной ФВ (СН-сФВ).

При включении в исследование всем пациентам проводились расспрос и физикальный осмотр, анализ данных КАГ и проведенного чрескожного вмешательства (ЧКВ), выполнялась трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) и общелабораторное обследование. В течение 2-х дней после включения осуществлялся забор крови для определения методом

иммуноферментного анализа концентраций изучаемых биомаркеров: маркера миокардиального стресса – N-концевого фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP, «Biomedica Slovakia», Словакия), маркера фиброза и гемодинамической перегрузки миокарда – растворимого рецептора стимулирующего фактора роста, экспрессирующегося геном 2 (СКФ, «Critical Diagnostics», США), маркеров почечной дисфункции – цистатина С («Bio Vendor», Чехия) и нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина (NGAL, «Hycult Biotech», Нидерланды).

Функциональное состояние почек оценивалось по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием формулы СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). В качестве более чувствительных и специфичных маркеров почечного повреждения и сердечно-сосудистого риска рассматривались биомаркеры цистатин С и липокалин-2.

Клинический исход у пациентов оценивался по данным телефонного опроса спустя 12-месячный период наблюдения. В зависимости от достижения конечной точки исследования участники были разделены на группы: группу А составили пациенты с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, группу В – пациенты без повторных событий. Схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

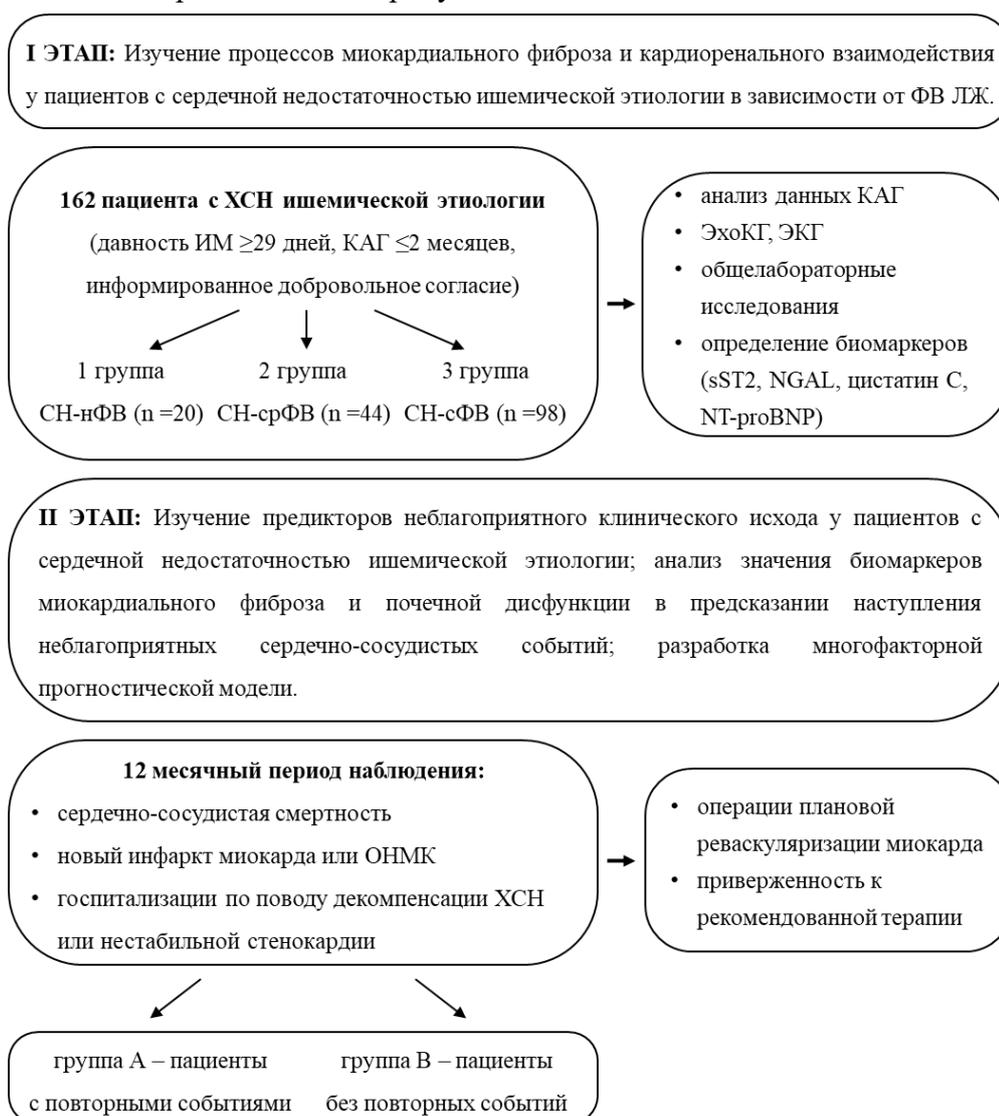


Рисунок 1. Дизайн исследования

Пациенты в исследуемых группах по большинству показателей оказались сопоставимы между собой. Межгрупповые различия при применении критерия Краскела-Уоллиса были достигнуты по виду перенесенного ИМ и шкале оценки клинических состояний (ШОКС) (для всех, $p < 0,05$). Основные клиничко-anamнестические данные приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов с СН и различной ФВ ЛЖ

Показатель	СН-нФВ 1 группа (n=20)	СН-срФВ 2 группа (n=44)	СН-сФВ 3 группа (n=98)	χ^2
Возраст, годы	58,0 (52,0-63,0)	54,5 (49,3-60,0)	57 (52,0-62,0)	2,5
Мужчины, n (%)	18 (90)	40 (90,9)	82 (83,7)	1,6
ШОКС, баллы	6 (4,25-7,75) †	5 (4-6) ¶	3,25 (2-5) †¶	39,8***
Индекс массы тела, кг/м ²	28,6 (23,8-32,0)	28,1 (24,9-31,2)	28,1 (24,5-31,5)	0,01
Избыточная масса тела или ожирение, n (%)	15 (75)	32 (72,7)	69 (70,4)	0,2
Сахарный диабет, n (%)	4 (20)	6 (13,6)	8 (8,2)	5,1
Давность ИМ не более 12 мес., n (%)	16 (80) †	40 (90,9)	93 (94,9) †	4,8
Перенесенный ИМ с зубцом Q, n (%)	18 (90,0) †	36 (81,8) ¶	57 (58,2) †¶	12,8**
Перенесенный ИМ ≥ 2 , n (%)	3 (15)	3 (6,8)	6 (6,1)	2,0
Артериальная гипертензия, n (%)	17 (85)	32 (72,7)	83 (84,7)	3,0
Фибрилляция предсердий, n (%)	1 (5)	1 (2,3)	6 (6,1)	0,9
Инсульт в анамнезе, n (%)	2 (10)	2 (4,5)	1 (1)	4,9
Табакокурение, n (%)	13 (65)	22 (50)	56 (57,1)	1,4

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей; † – отмечены различия между 1 и 3 группами при $p < 0,05$; ¶ – отмечены различия между 2 и 3 группами при $p < 0,05$; χ^2 приведен при сравнении групп по количественным переменным с помощью критерия Краскела-Уоллиса, по категориальным переменным с поправкой по методу Бонферрони; ** – отмечены межгрупповые различия при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$.

Согласно анализу распределения пациентов в зависимости от ФК, представленному на рисунке 2, более половины участников в каждой из исследуемых групп имели ХСН II ФК.

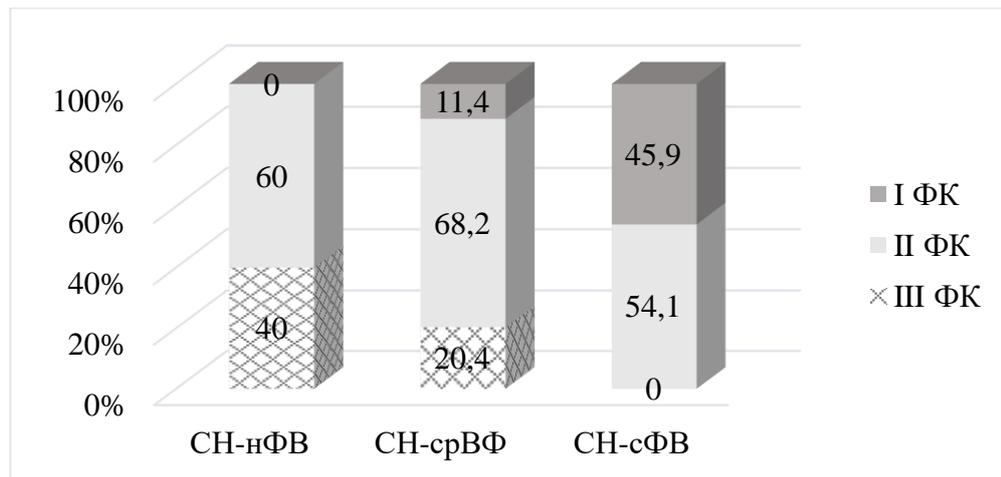


Рисунок 2. Распределение пациентов с сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от ФВ ЛЖ и ФК (% наблюдений в каждой группе)

Лечение на стационарном этапе и в последующий период наблюдения проводилось в соответствии с действующими Национальными рекомендациями. В соответствии с показаниями, на момент начала исследования медикаментозная терапия включала назначение антиагрегантов, статинов, бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонистов минералокортикоидных рецепторов, диуретиков, блокаторов кальциевых каналов, антикоагулянтов.

Для статистической обработки полученных данных применялись пакеты прикладных программ MedCalc и SPSS 21. Так как нормальность распределения в группах не соблюдалась, использовались непараметрические методы. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (интервала между 25-м и 75-м перцентилями, P25-P75) для количественных переменных, абсолютного числа объектов (n) и процентов от общего числа объектов в выборке – для категориальных. Статистический анализ включал в себя применение таблиц сопряженности, критерия хи-квадрат (χ^2) или точного критерия Фишера, расчет U-критерия Манна-Уитни и H-критерия Краскела-Уоллиса. Проводились корреляционный анализ по Спирмену, однофакторный регрессионный анализ с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) развития неблагоприятного клинического исхода, ROC-анализа с вычислением показателей площади под кривой (Area Under Curve, AUC), чувствительности (Se) и специфичности (Sp), логистический регрессионный анализ. Статистически значимыми результаты считали при двухстороннем значении $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ эхокардиографических и коронароангиографических данных показал, что наиболее выраженные нарушения структурно-функционального состояния и васкуляризации миокарда выявлены у пациентов с СН-нФВ и СН-срФВ.

Пациенты с СН-нФВ имели наибольшие индекс нарушения сократимости ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ), конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ (КДР и КСР, соответственно), конечно-диастолический и конечно-систолический объемы ЛЖ (КДО и КСО, соответственно), уровень систолического давления в легочной артерии (СД ЛА), размеры левого предсердия (ЛП) и правого желудочка (ПЖ). Наименьшие показатели, за

исключением ИММ ЛЖ, имели пациенты с СН-сФВ. Различия по всем приведенным эхокардиографическим параметрам оказались значимыми между 1 и 3 группами. Различий по индексу нарушения сократимости ЛЖ, КДР ЛЖ и размеру ЛП не было обнаружено между 1 и 2 группами. Пациенты 2 и 3 групп продемонстрировали сходные ИММ ЛЖ, размеры ЛП и ПЖ. Все участники исследования, у которых была визуализирована аневризма ЛЖ, имели сердечную недостаточность со сниженной или средней ФВ ЛЖ.

При парном сравнении групп по количеству коронарных артерий (КА) со значимыми стенозами выявлены различия между 1 и 2 группами по 2-сосудистому характеру поражения ($\chi^2=6,5$, $p=0,047$) (рисунок 3).

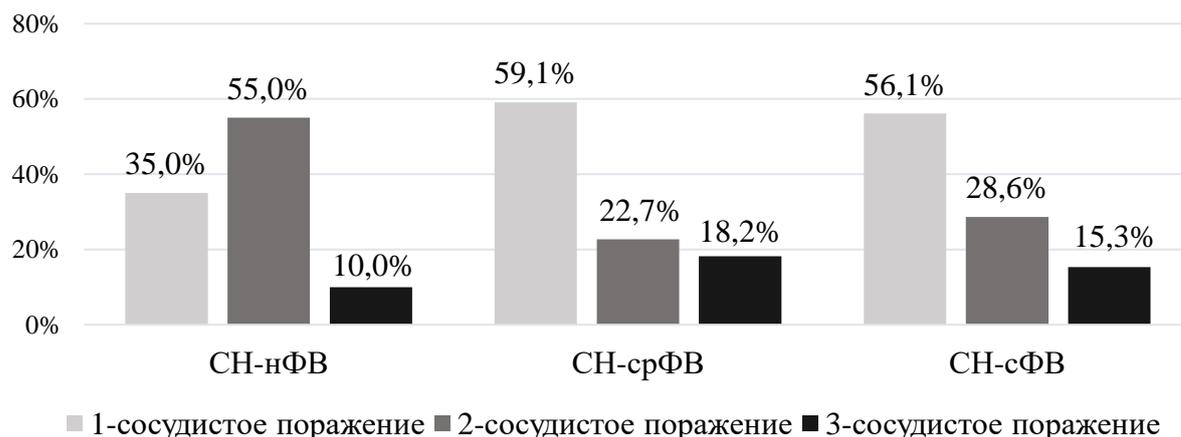


Рисунок 3. Распределение пациентов в зависимости от количества пораженных КА (% наблюдений в каждой группе)

Пациенты 2 группы имели большее количество баллов по шкале Syntax в сравнении с пациентами 3 группы. Межгрупповые различия по критерию Краскела-Уоллиса для шкалы Syntax достигнуты не были. Гемодинамически значимый стеноз ствола левой коронарной артерии (ЛКА) достоверно чаще встречался также у пациентов 2 группы в сравнении с участниками 3 группы, но его распространенность была сходной среди 1 и 2 групп.

У 108 (66,7%) пациентов, принявших участие в исследовании, было диагностировано легкое снижение почечной функции (СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м²). Нормальная функция почек (СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м²) определялась у 36 (22,2%) пациентов. Умеренное или выраженное снижение функции почек ($30 \leq \text{СКФ} < 60$ мл/мин/1,73 м²) отмечено у 18 (11,1%) участников. При парном сравнении групп выявлено статистически значимое преобладание сниженной почечной функции в группе пациентов с СН-нФВ в сравнении с СН-сФВ ($\chi^2=14,1$, $p<0,001$) и с СН-срФВ ($\chi^2=5,0$, $p=0,025$). Наименьшую расчетную СКФ имели пациенты 1 группы в сравнении с пациентами 2 и 3 групп ($p=0,042$ и $p=0,008$, соответственно).

Среди всех участников исследования умеренное или выраженное снижение почечной функции чаще определялось при давности ИМ более 1 года, наличии фибрилляции предсердий, поражении ствола ЛКА и многососудистом поражении коронарного русла. Пациенты с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² оказались старше, имели ниже ФВ ЛЖ, больше КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, КСО ЛЖ, СД ЛА, чем пациенты с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² (для всех $p<0,05$).

Сравнительная оценка содержания биомаркеров миокардиального стресса и фиброза, почечной дисфункции выявила существенные различия концентраций sST2, NGAL, NT-proBNP и сходные уровни цистатина С в исследуемых группах (таблица 2).

Таблица 2 – Содержание изучаемых биомаркеров при различных типах сердечной недостаточности ишемической этиологии

Биомаркер	СН-нФВ 1 группа (n=20)	СН-срФВ 2 группа (n=44)	СН-сФВ 3 группа (n=98)	χ^2
sST2, нг/мл	42,25 (39,35-49,37) †	40,03 (33,4-49,42) †¶	35,88 (31,21-42,66) †¶	11,1**
NGAL, нг/мл	19,32 (15,33-22,11)	18,76 (15,66-24,03) †¶	16,02 (13,0-20,22) †¶	7,8*
Цистатин С, нг/мл	924,89 (730,02-1299,38)	988,90 (853,8-1145,15)	1001,43 (842,91-1170,11)	0,6
NT-proBNP, пг/мл	514,61 (167,72-1869,30) †	322,76 (221,63-719,76) †¶	137,61 (70,85-458,27) †¶	22,7***

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей; † – отмечены различия между 1 и 3 группами при $p < 0,05$; †¶ – отмечены различия между 2 и 3 группами при $p < 0,05$; χ^2 приведен при сравнении групп с помощью критерия Краскела-Уоллиса; * – отмечены межгрупповые различия при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$.

Более высокие концентрации sST2, NGAL и NT-proBNP определялись у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной ФВ ЛЖ. Однако различия в содержании данных биомаркеров между 1 и 2 группами не носили статистической значимости. Содержание sST2 и NT-proBNP оказалось наименьшим у пациентов 3 группы, что имело различия в сравнении с 1 ($p = 0,004$ и $p = 0,003$, соответственно) и 2 группами ($p = 0,024$ и $p < 0,001$, соответственно). Уровни нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина существенно различались между пациентами 2 и 3 групп ($p = 0,009$).

Концентрации исследуемых биомаркеров у пациентов с СН и перенесенным ИМ существенно не различались в зависимости от пола, давности ИМ, наличия избыточной массы тела или ожирения, вида и результата коронарного вмешательства (для всех $p > 0,05$).

Уровни sST2, NGAL и NT-proBNP значительно выше определялись у пациентов с СН при наличии аневризмы ЛЖ, стенозе ствола ЛКА; sST2 и NT-proBNP – при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Сывороточные концентрации NT-proBNP были статистически значимо выше у пациентов с СН ПФК NYHA, перенесенным ИМ с зубцом Q и при повышении СД ЛА (для всех приведенных показателей $p < 0,05$).

Уровни sST2 и цистатина С значимо возрастали с выраженностью поражения коронарного русла. Наиболее высокое плазменное содержание липокалина-2 имели пациенты с 2-хсудистым поражением КА, но данные различия не носили статистической значимости. Концентрации NT-proBNP оказались сходными у пациентов с различной степенью коронарного поражения.

Анализ корреляционных взаимосвязей между исследуемыми биомаркерами и клинико-инструментальными параметрами у пациентов с СН ишемической этиологии показал повышение концентрации sST2 при увеличении количества баллов по шкале Syntax, КДР ЛЖ, КДО ЛЖ и КСО ЛЖ, индекса нарушения локальной сократимости ЛЖ, снижении ФВ ЛЖ; повышение NGAL – при увеличении размера ЛП и индекса нарушения локальной сократимости ЛЖ, снижении ФВ ЛЖ; повышение NT-проBNP – также при увеличении размера ЛП, индекса нарушения локальной сократимости ЛЖ, при возрастании СД ЛА и снижении СКФ (для всех $p < 0,05$).

В течение 12-месячного периода наблюдения были проанализированы клинические исходы 157 пациентов; с 5 пациентами связь была потеряна. Конечной точки исследования достигли 35 участников. Худший прогноз имели пациенты с СН-нФВ и СН-срФВ в сравнении с пациентами с СН-сФВ ($\chi^2 = 30,1, p < 0,001$). Структура клинических исходов приведена в таблице 3.

Таблица 3 – Структура клинических исходов у участников исследования

Сердечно-сосудистое событие		СН-нФВ 1 группа (n=17)	СН-срФВ 2 группа (n=42)	СН-сФВ 3 группа (n=98)
Повторные госпитализации по поводу	нестабильной стенокардии, n (%)	1 (5,9)	10 (23,8)	4 (4,2)
	декомпенсации СН, n (%)	8 (47)	4 (9,5)	2 (2)
Повторный ИМ, n (%)		0	2 (4,8)	1 (1)
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)		0	1 (2,4)	0
Летальный исход, n (%)		0	1 (2,4)	1 (1)
Нет событий за период наблюдения, n (%)		8 (47,1)	24 (57,1)	90 (91,8)

В зависимости от достижения конечной точки исследования были выделены 2 группы: группа А (n=35) – пациенты с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, группа В (n=122) – пациенты без повторных событий. Частота повторных госпитализаций и летальных исходов оказалась выше у мужчин. Пациенты с повторными событиями за период наблюдения чаще имели СН ШФК NYHA, давность ИМ более 1 года, ФВ ЛЖ <50%, повышение СД ЛА, аневризму ЛЖ, поражение ствола ЛКА, более выраженное нарушение локальной сократимости ЛЖ и поражение коронарного русла по шкале Syntax (таблица 4).

Таблица 4 – Клинические, инструментальные и лабораторные параметры когорты в зависимости от клинического исхода

Показатель	Пациенты с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями		p
	да (группа А) (n=35)	нет (группа В) (n=122)	
Клинические			
Возраст, годы	57 (52-63)	57 (50-62)	0,579
Мужчины, n (%)	34 (97,1)	102 (83,6)	0,047*
Индекс массы тела, кг/м ²	26,9 (23,6-30,7)	28,1 (24,8-31,5)	0,285
СН ШФК НУНА, n (%)	11 (31,4)	3 (2,5)	<0,001***
Давность ИМ более 12 мес., n (%)	7 (20,0)	6 (4,9)	0,004**
Эхокардиографические			
ФВ ЛЖ <50%, n (%)	27 (77,1)	32 (26,2)	<0,001***
Повышение СД ЛА, n (%)	20 (51,7)	43 (35,2)	0,02*
Аневризма ЛЖ, n (%)	12 (34,3)	1 (0,8)	<0,001***
Индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ	1,44 (1,13-1,75)	1,19 (1,06-1,44)	0,002**
Коронароангиографические			
Поражение ствола ЛКА, n (%)	5 (14,3)	5 (4,1)	0,03*
Syntax score, баллы	18,5 (13-28)	15 (8,38-22,5)	0,037*
Лабораторные			
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	73 (63-92)	79 (69-88)	0,295

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей; * – отмечены значимые различия между пациентами в зависимости от наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (между группами А и В) при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$.

Концентрации sST2, NGAL и NT-проBNP оказались выше в группе участников с неблагоприятным клиническим исходом, в то время как уровни цистатина С статистически значимо не различались (таблица 5).

Таблица 5 – Содержание биомаркеров в зависимости от исхода

Показатель	Пациенты с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями		P
	да (группа А) (n=35)	нет (группа В) (n=122)	
sST2, нг/мл	46,33 (39,16–59,5)	35,75 (30,84–42,32)	<0,001***
NGAL, нг/мл	21,08 (18,79–26,74)	15,55 (12,95–19,52)	<0,001***
NT-proBNP, пг/мл	480,28 (271,74-1073,63)	174,02 (79,51–400,72)	<0,001***
Цистатин С, нг/мл	1024,4 (853,36-1162,72)	978,37 (835,97–1172,08)	0,509

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей; *** – отмечены значимые различия между группами А и В при $p < 0,001$.

Согласно данным однофакторного регрессионного анализа, в который включались показатели со значимыми межгрупповыми различиями, предикторами повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СН и перенесенным ИМ являются аневризма ЛЖ, ФВ ЛЖ <50%, повышение СД ЛА, поражение ствола ЛКА, тяжесть поражения коронарного русла по шкале Syntax и степень нарушения сократимости миокарда ЛЖ, давность ИМ более 1 года. Мужской пол как фактор риска неблагоприятного исхода утратил первоначальную значимость.

При последующем ROC-анализе была выявлена слабая предсказательная значимость в отношении наступления повторных сердечно-сосудистых событий для стеноза ствола ЛКА. Остальные клиничко-инструментальные и лабораторные предикторы подтвердили возможность их применения в качестве прогностических критериев.

Для исследуемых биомаркеров установлены оптимальные пороговые значения, превышение которых у пациентов с перенесенным ИМ сопряжено с увеличением частоты неблагоприятных событий в течение ближайшего года наблюдения (таблица 6).

Таблица 6 – Оптимальные пороговые значения биомаркеров как предикторов неблагоприятного клинического исхода

Предиктор	Пороговое значение	Se, %	Sp, %	ОШ (95% ДИ)	p
sST2	39,04 нг/мл	80,0	63,9	7,09 (2,86-17,56)	<0,001
NGAL	17,21 нг/мл	88,6	61,5	12,37 (4,10-37,28)	<0,001
NT-proBNP	201,22 пг/мл	88,6	54,9	9,44 (3,14-28,38)	<0,001

Для предсказания вероятности наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была построена логистическая регрессионная модель, в которую включались все клинические, инструментальные и лабораторные предикторы, оказывающие влияние на достижение участниками исследования комбинированной конечной точки: категориальные – давность ИМ, наличие аневризмы ЛЖ, повышение СД ЛА, ФВ ЛЖ <50%, количественные – балл по шкале Syntax, индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ, концентрации NGAL, sST2 и

NT-proBNP. В качестве зависимой переменной рассматривалось наступление неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за 12-месячный период наблюдения.

В итоговую бинарную модель оценки риска оказались включены 5 независимых предикторов неблагоприятного клинического исхода у пациентов с СН и перенесенным ИМ: концентрации NGAL и sST2, аневризма ЛЖ, ФВ ЛЖ <50%, давность ИМ >1 года (таблица 7).

Таблица 7 – Критерии математической модели оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СН, перенесших ИМ

Предиктор	B	Стандартная ошибка	χ^2 Вальда	Exp(B) (95% ДИ)	p
NGAL	0,217	0,060	13,089	1,242 (1,104-1,397)	<0,001
sST2	0,127	0,035	13,407	1,136 (1,061-1,216)	<0,001
ФВ ЛЖ <50%	1,308	1,184	4,582	3,698 (1,117-12,248)	0,032
Давность ИМ <1 года	-2,630	0,611	8,657	0,072 (0,013-0,416)	0,003
Аневризма ЛЖ	1,804	0,894	2,323	6,075 (0,597-61,834)	0,127
Константа (B ₀)	-9,303	1,954	22,662	0,000	<0,001

Примечание: B – B-коэффициент предиктора

Для полученной прогностической модели рассчитывались объединенные статистические критерии: хи-квадрат=85,106 (p<0,0001), -2 log правдоподобие =81,500. При ROC-анализе площадь под кривой для модели составила 0,929 (95% ДИ 0,882-0,975, p<0,001) (рисунок 4).

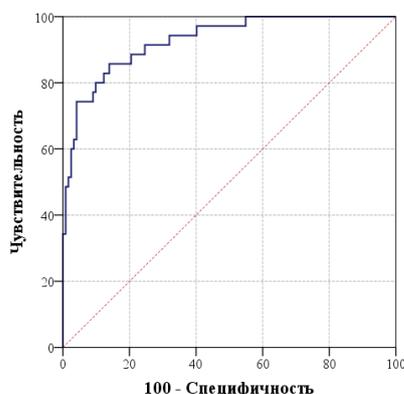


Рисунок 4. ROC-кривая для прогностической модели

По результатам логистического регрессионного анализа выведено уравнение регрессии по следующей математической формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-B_0 \times e^{-B_1 x_1 \times e^{-B_2 x_2 \times e^{-B_3 x_3 \times e^{-B_4 x_4 \times e^{-B_5 x_5}}}}}}}$$

где: e – основание натурального логарифма (2,72);

P – вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий;

B₀ – константа (-9,303);

B₁ – B-коэффициент для NGAL (0,217);

B₂ – B-коэффициент для sST2 (0,127);

V_3 – В-коэффициент для ФВЛЖ <50% (1,308);

V_4 – В-коэффициент для давности инфаркта миокарда <1 года (-2,630);

V_5 – В-коэффициент для аневризмы левого желудочка (1,804);

x_1 – концентрация NGAL, нг/мл;

x_2 – концентрация sST2, нг/мл;

x_3 – ФВЛЖ <50% (1 – наличие критерия, 0 – отсутствие);

x_4 – давность инфаркта миокарда (1 – если ≤1 года, 0 – если >1 года);

x_5 – аневризма левого желудочка (1 – наличие критерия, 0 – отсутствие).

Согласно полученным статистическим показателям уравнение регрессии принимает вид:

$$P = \frac{1}{1 + 2,72^{9,303 - 0,217 \times x_1 - 0,127 \times x_2 - 1,308 \times x_3 + 2,630 \times x_4 - 1,804 \times x_5}}$$

При оптимальном пороговом значении для вероятности неблагоприятного исхода равном 0,3 чувствительность и специфичность полученной модели составили 80% и 89% соответственно; ОШ – 33,54 (95% ДИ 12,24-91,93, $p < 0,001$). Таким образом, при вероятности $\geq 0,3$ риск развития повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СН и перенесенным ИМ можно считать высоким, прогноз – неблагоприятным; при вероятности $< 0,3$ риск развития повторных событий оценивается как не высокий, прогноз – благоприятный.

Для удобства вычисления вероятности неблагоприятного клинического исхода у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда давностью более 4 недель согласно выведенному уравнению регрессии нами была разработана и зарегистрирована программа для ЭВМ – «Калькулятор оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших инфаркт миокарда» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018611905). Разработанный калькулятор позволяет проводить своевременную риск-стратификацию и выявлять пациентов с высоким риском неблагоприятного прогноза, что обеспечивает персонализированный подход к ведению пациентов. Предложенная программа предназначена для использования в клинической практике врачей терапевтов и кардиологов.

ВЫВОДЫ

1. При хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии со средней или сниженной ФВ ЛЖ определяются более высокие концентрации стимулирующего фактора роста, экспрессирующегося геном 2, в сравнении с сохраненной ФВ ЛЖ ($p = 0,024$ и $0,004$, соответственно). Повышенное содержание sST2 ассоциировано с наличием сформированной аневризмы ЛЖ ($p < 0,001$), гемодинамически значимым стенозом ствола левой коронарной артерии ($p = 0,035$), многососудистым поражением коронарного русла ($p < 0,01$), СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² ($p = 0,024$), увеличением количества баллов по шкале Syntax ($r = +0,34$, $p < 0,001$), конечно-диастолического размера ($r = +0,23$, $p = 0,004$) и объема ЛЖ ($r = +0,21$, $p = 0,009$), конечно-систолического объема ЛЖ ($r = +0,21$, $p = 0,008$), индекса нарушения локальной сократимости ЛЖ ($r = +0,21$, $p = 0,006$) и снижением ФВ ЛЖ ($r = -0,25$, $p = 0,001$), что свидетельствует о более выраженных процессах матриксного ремоделирования в указанных ситуациях.

2. Пациенты с перенесенным инфарктом миокарда имеют наибольшие отклонения в функциональном состоянии почек при хронической сердечной недостаточности со сниженной

систолической функцией. В данной группе в сравнении с СН со средней ФВ и СН с сохраненной ФВ выявлены наименьшая расчетная СКФ ($p=0,042$ и $p=0,008$, соответственно) и большая распространенность СКФ <60 мл/мин/1,73 м² ($\chi^2=5,0$, $p=0,025$ и $\chi^2=14,1$, $p<0,001$, соответственно). Наименьшее содержание нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина отмечено у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ с тенденцией к возрастанию при средней или сниженной ФВ ЛЖ ($p<0,01$), что свидетельствует о меньшей выраженности кардиоренальных нарушений при сохраненной систолической функции. Различий в содержании цистатина С в зависимости от ФВ ЛЖ не выявлено ($p>0,05$).

3. Предикторами неблагоприятного клинического исхода при 12-месячном наблюдении у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и перенесенным инфарктом миокарда являются концентрации биомаркеров NGAL более 17,24 нг/мл (ОШ 12,37, 95% ДИ 4,10-37,28, $p<0,001$), sST2 более 39,04 нг/мл (ОШ 7,09, 95% ДИ 2,86-17,56, $p<0,001$) и NT-proBNP более 201,22 пг/мл (ОШ 9,44, 95% ДИ 3,14-28,38, $p<0,001$), ФВ ЛЖ $<50\%$ (ОШ 7,67, 95% ДИ 3,31-17,78, $p<0,001$), аневризма ЛЖ (ОШ 63,13, 95% ДИ 7,82-509,46, $p<0,001$), повышение СД ЛА (ОШ 2,45, 95% ДИ 1,14-5,27, $p=0,022$), индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ (ОШ 5,99, 95% ДИ 2,19-16,36, $p<0,001$), количество баллов по шкале Syntax (ОШ 1,04, 95% ДИ 1,01-1,07, $p=0,012$).

4. Разработанная прогностическая модель клинических исходов при хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших ИМ, в качестве независимых предикторов неблагоприятного исхода включает уровни биомаркеров NGAL и sST2, наличие аневризмы ЛЖ, ФВ ЛЖ $<50\%$, давность инфаркта миокарда более 1 года. Для полученной регрессионной модели $\chi^2 =85,106$ ($p<0,0001$), AUC=0,929 (95% ДИ 0,882-0,975, $p<0,001$), Se=80% и Sp=89% при вероятности повторных сердечно-сосудистых событий равной 0,3 (ОШ 33,54, 95% ДИ 12,24-91,93, $p<0,001$), что демонстрирует адекватность и хорошее качество предложенной модели и возможность ее применения для определения прогноза в данной когорте.

Практические рекомендации

1. Пациентам с ХСН, перенесшим ИМ, рекомендовано определение стимулирующего фактора роста, экспрессирующегося геном 2, и нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина для выявления группы высокого риска развития повторных сердечно-сосудистых событий с целью профилактики возможных осложнений и интенсификации мониторинга.

2. К предикторам неблагоприятного клинического исхода в течение ближайших 12 месяцев у пациентов со стабильным течением ХСН ишемической этиологии относятся концентрации sST2 более 39,04 нг/мл, NGAL более 17,24 нг/мл и NT-proBNP более 201,22 пг/мл.

3. Для оценки вероятности 12-месячного риска наступления повторных сердечно-сосудистых событий при стабильном течении ХСН и перенесенном ИМ целесообразно применение разработанного с учетом формирования миокардиального фиброза и почечной дисфункции калькулятора оценки клинического прогноза (программа для ЭВМ).

Перспективы дальнейшей разработки темы

Дальнейшие исследования в данной области призваны определить место биомаркеров миокардиального фиброза и почечной дисфункции как возможных терапевтических мишеней в

подходе к интенсификации лечения у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском, а также необходимость их серийных измерений. Требуют дальнейшего изучения ассоциации маркеров матриксного ремоделирования и кардиоренального синдрома с биомаркерами других патогенетических классов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Медведева, Е.А. Биомаркеры фиброза и почечной дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / Е.А. Медведева, **Н.В. Шиляева**. // Материалы Всероссийской конференции «Кардиология в XXI веке: традиции и инновации» и Международного форума молодых кардиологов Российского кардиологического общества (17-18 марта 2016). Сборник тезисов. – Рязань, 2016. – С. 35-36.

2. Medvedeva, E.A. Galectin-3 and ST-2: association with inflammation and renal dysfunction in patients with chronic heart failure / E.A. Medvedeva, **N.V. Shiljaeva**, Y.V. Shchukin. // *European Journal of Heart Failure*. – 2016. – Vol. 18 (Supplement 1). – P. 393.

3. Medvedeva, E.A. Galectin-3 and ST-2: association with oxidative stress and renal dysfunction in patients with heart failure / E.A. Medvedeva, Y.V. Shchukin, **N.V. Shilyaeva**. // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37 (Abstract Supplement). – P. 912-913.

4. **Шиляева, Н.В.** Биомаркеры матриксного ремоделирования и почечной дисфункции у пациентов с хронической систолической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда / **Н.В. Шиляева**. // Аспирантские чтения – 2016. Материалы научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые — от технологий XXI века к практическому здравоохранению» (10 октября 2016). / Ред. кол. акад. РАН, проф. Г.П. Котельников, проф. Ю.В. Щукин, проф. И.Л. Давыдкин, проф. Т.А. Федорина и др. – Самара: ООО «Аэропринт», 2016. – С. 75-76.

5. Medvedeva, E.A. Biomarkers of fibrosis: association with renal dysfunction in patients with chronic heart failure / E.A. Medvedeva, **N.V. Shiljaeva**, Y.V. Shchukin. // 5-я Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (21-22 октября 2016 г.). Тезисы. – Самара, 2016. – С. 23-24.

6. Медведева, Е.А. Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности: патогенез, диагностика, прогноз и возможности терапии / Е.А. Медведева, **Н.В. Шиляева**, Э.Н. Исхаков, Ю.В. Щукин. // *Российский кардиологический журнал*. – 2017. – Т. 22. – № 1. – С. 136-141.

7. Шиляева, Н.В. Биомаркеры миокардиального стресса, фиброза и почечной дисфункции: взаимосвязи у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной и сохраненной систолической функцией / **Н.В. Шиляева**. // *Аспирантский вестник Поволжья*. – 2017. – № 1-2. – С. 88-92.

8. Шиляева, Н.В. Кардиоренальные взаимосвязи у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / **Н.В. Шиляева**. // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2017. – № 4 (106). – С. 30-35.

9. **Шиляева, Н.В.** Биомаркеры почечной дисфункции и миокардиального фиброза у пациентов с сердечной недостаточностью ишемической этиологии с нормальной и сниженной скоростью клубочковой фильтрации / **Н.В. Шиляева, Ю.В. Щукин.** // Российский национальный конгресс кардиологов «Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации» (24-27 октября 2017 года). Материалы конгресса. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 746.

10. **Шиляева, Н.В.** NT-proBNP и ST2 в оценке прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью и перенесенным Q-инфарктом миокарда / **Н.В. Шиляева.** // Аспирантские чтения – 2017. Материалы научно-практической конференции с международным участием «Научные достижения молодых ученых XXI века в рамках приоритетных направлений стратегии научно-технологического развития страны». – Самара: Издательство ООО «Офорт», 2017. – С. 77.

11. **Шиляева, Н.В.** Прогностическое значение биомаркеров миокардиального стресса и фиброза у пациентов с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда / **Н.В. Шиляева, Л.Н. Слатова, Ю.В. Щукин.** // 6-я Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии 2017: Спорные и нерешенные вопросы» (10-11 ноября 2017 г.). Тезисы. – Самара, 2017. – С. 81-82.

12. **Шиляева, Н.В.** Анализ результатов 9-месячного наблюдения за пациентами, перенесшими инфаркт миокарда с проведением экстренного чрескожного вмешательства / **Н.В. Шиляева, Ю.В. Щукин, А.Е. Рябов, В.А. Дьячков.** // XII Национальный конгресс терапевтов, посвященный 120-летию со дня рождения В.Х. Василенко (22-24 ноября 2017 года). Сборник тезисов. – Москва, 2017. – С. 147.

13. **Шиляева, Н.В.** Биомаркеры миокардиального стресса и фиброза в определении клинических исходов у пациентов с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда / **Н.В. Шиляева, Ю.В. Щукин, Л.В. Лимарева, О.П. Данильченко.** // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23. – № 1. – С. 32-36.

14. **Шиляева, Н.В.** NGAL и цистатин С в определении клинических исходов у пациентов с инфарктом миокарда и чрескожным коронарным вмешательством / **Н.В. Шиляева, И.М. Буклешева, А.Е. Рябов, Ю.В. Щукин.** // VI Международный образовательный форум «Российские дни сердца» (19-21 апреля 2018 года). Сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 22.

15. **Shilyaeva, N.** Cardiorenal relationships in patients with heart failure of ischemic etiology / **N. Shilyaeva, A. Ryabov, A. Germanov, Y. Shchukin.** // European Journal of Heart Failure. – 2018. – Vol. 20 (Supplement S1). – P. 248.

16. **Shilyaeva, N.** Biomarkers of myocardial stress and fibrosis in determining clinical outcomes in patients with heart failure and previous myocardial infarction / **N. Shilyaeva, E. Medvedeva, A. Shpigel, Y. Shchukin.** // European Journal of Heart Failure. – 2018. – Vol. 20 (Supplement S1). – P. 427-428.

17. **Shilyaeva, N.** Prognostic value of biomarkers of myocardial fibrosis and renal dysfunction in patients with previous myocardial infarction / **N. Shilyaeva, A. Ryabov, A. Shpigel, Y. Shchukin.** // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39 (Supplement). – P. 542.

18. **Шиляева, Н.В.** Биомаркеры миокардиального стресса, фиброза и почечной дисфункции в оценке прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью и перенесенным инфарктом миокарда / **Н.В. Шиляева, Ю.В. Щукин, А.В. Германов, М.В. Пискунов.** // 7-я Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (19-20 октября 2018 г.). Тезисы. – Самара, 2018. – С. 97-98.

19. **Shilyaeva, N.V.** Biomarkers of myocardial stress, fibrosis and renal dysfunction: clinical and instrumental relationships in patients with chronic heart failure of ischemic etiology / **N.V. Shilyaeva, O.G. Milyudina, E.Y. Boytsova, E.N. Yamshchikova, V.A. Dyachkov.** // 7-я Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (19-20 октября 2018 г.). Тезисы. – Самара, 2018. – С. 17-18.

Патенты РФ на изобретения, программа для ЭВМ и рационализаторские предложения:

1. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018611905 Калькулятор оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших инфаркт миокарда / Шиляева Н.В. (РФ), Щукин Ю.В. (РФ), Медведева Е.А. (РФ). – Заявка №2017663135, дата поступления 18 декабря 2017 г., дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 08 февраля 2018 г.

Список сокращений и условных обозначений

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

КА – коронарная артерия

КАГ – коронарография

КДО – конечно-диастолический объем

КДР – конечно-диастолический размер

КРС – кардиоренальный синдром

КСР – конечно-систолический размер

КСО – конечно-систолический объем

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ОШ – отношение шансов

ПЖ – правый желудочек

СД ЛА – систолическое давление в легочной артерии

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

СН-нФВ – сердечная недостаточность со сниженной ФВ

СН-срФВ – сердечная недостаточность со средней ФВ
СН-сФВ – сердечная недостаточность с сохраненной ФВ
ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ШОКС – шкала оценки клинических состояний
ЭхоКГ – эхокардиография
AUC – площадь под кривой
BCN bio-HF calculator – the barcelona bio heart failure risk calculator
CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
EFFECT – The Enhanced Feedback for Effective Cardiac Treatment Model
HFSS – The Heart Failure Survival Score
NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин
NT-proBNP – N-концевой фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида
NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца
Se – чувствительность
SHFM – The Seattle Heart Failure Model
Sp – специфичность
ST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2
sST2 – растворимый рецептор ST2