

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

На правах рукописи

ШИЛЯЕВА НАТАЛИЯ ВАЛЕРИЕВНА

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

14.01.04 – Внутренние болезни

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

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Щукин Юрий Владимирович**

Самара, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Миокардиальный фиброз и ремоделирование: участие в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности.....	12
1.2. Патогенетическое и прогностическое значение биомаркера миокардиального фиброза ST2 у пациентов с сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда,	16
1.3. Кардиоренальные взаимоотношения и почечная дисфункция: патофизиологические механизмы при хронической сердечной недостаточности	22
1.4. Значение биомаркеров почечной дисфункции цистатина С и NGAL в оценке прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью и перенесенным инфарктом миокарда.....	28
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1. Объект и дизайн исследования	35
2.2. Клиническая характеристика когорты	39
2.3. Анализ данных коронарной ангиографии и чрескожного коронарного вмешательства	43
2.4. Структурно-функциональная оценка миокарда.....	44
2.5. Общелабораторное и специальное биохимическое обследование	45
2.6. Оценка функции почек	46
2.7. Статистический анализ результатов исследования	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
3.1. Анализ структурно-функционального состояния и васкуляризации миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от ФВ ЛЖ.....	50
3.2. Изучение функционального состояния почек у пациентов с сердечной недостаточностью и перенесенным инфарктом миокарда в зависимости от ФВ ЛЖ	54

3.3. Изучение содержания и взаимосвязей исследуемых биомаркеров у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и различными типами сердечной недостаточности	57
3.4. Изучение содержания и клинико-инструментальных взаимосвязей исследуемых биомаркеров у пациентов с сердечной недостаточностью и перенесенным инфарктом миокарда	60
3.5. Анализ клинических исходов у пациентов с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда.....	64
3.6. Анализ клинико-инструментальных и биохимических особенностей у пациентов с сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.....	68
3.7. Изучение предикторов неблагоприятного клинического исхода при сердечной недостаточности ишемической этиологии	74
3.8. Разработка логистической регрессионной модели оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда	80
3.9. Клинические примеры	84
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	87
ВЫВОДЫ	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	99
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103

ВВЕДЕНИЕ

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 [28, 41]. 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 [150]. 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% [227], а 30-дневная частота повторной госпитализации после выписки из стационара – от 20% до 25% [187]. 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 [33].

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 [35, 36].

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 [76]. 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 [194]. 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 [76]. Концепция мультимаркерного подхода отражает патогенетические аспекты ХСН и является эффективным диагностическим и прогностическим инструментом [130, 194].

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») [130].

Учитывая особенности механизмов формирования и прогрессирования ХСН ишемической этиологии, наибольший интерес вызывают биомаркеры миокардиального фиброза [89, 143] и почечной дисфункции [74, 113, 214]. Несмотря на значительное количество исследований в данной области, лишь

немногие из них посвящены стабильному течению ХСН [193, 210, 212] и ИБС [125, 175], 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 [11, 38, 50, 123, 138, 183, 222]. 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 [103, 180, 211]. Также отсутствует единое мнение о прогностической ценности современных показателей почечного повреждения и дисфункции цистатина С [55, 105] и нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина (NGAL) [153, 163, 164]. 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Миокардиальный фиброз и ремоделирование: участие в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности

Фиброз миокарда объединяет целый ряд количественных и качественных изменений в интерстициальной коллагеновой сети миокарда, возникающих при воздействии на сердечно-сосудистую систему различных неблагоприятных факторов, в частности, ишемии. Структурную опору и целостность миокарда, необходимые для эффективного сокращения и расслабления кардиомиоцитов, обеспечивает кардиальный внеклеточный матрикс [107]. Долгое время миокардиальный интерстиций считался статичным объектом с пассивной и нечувствительной структурой, представленной фибриллярной коллагеновой сетью, однако теперь доказано, что это динамичная структура, играющая фундаментальную роль в адаптации миокарда к патологическому стрессу [108]. Согласно современным знаниям, внеклеточный матрикс, помимо коллагена, включает широкий спектр молекул. Вследствие того, что интерстиций высокоорганизован, даже небольшие нарушения его состава или пространственных связей приводят к изменению систолической и/или диастолической функций миокарда [106]. Миокардиальное ремоделирование, наряду с повреждением самих кардиомиоцитов, играет важную роль в формировании и развитии заболеваний, ведущих к СН [78, 147].

Выделяют репаративный и реактивный виды фиброза. К репаративной модели относится очаговое рубцевание при ИМ, когда фиброз является реакцией на некроз ткани вследствие ишемии и носит, преимущественно, интерстициальный характер [35]. Внезапная массивная потеря кардиомиоцитов подавляет регенеративную способность миокарда, запускает иммунный и воспалительный ответы. По мере очищения зоны инфаркта от погибших кардиомиоцитов происходит активация стоп-сигнальной системы с высвобождением медиаторов, подавляющих воспаление, и активация репаративных клеток [88]. Пролиферация

фибробластов сопровождается депонированием белков внеклеточного матрикса и формированием рубцовой ткани в зоне инфаркта, что первоначально является компенсаторным механизмом и обеспечивает сохранение структурной целостности миокарда [168].

Однако, в результате образования измененного коллагенового матрикса, дисрегуляции иммунных путей и постинфарктного воспаления, фибротические процессы продолжают, неблагоприятно влияя на жесткость миокарда и сократительную функцию желудочков [203]. Такое патологическое ремоделирование у пациентов, перенесших ИМ, можно отнести к реактивной модели фиброза, которая имеет место при отсутствии гибели клеток и, в большей степени, представляет собой периваскулярный ответ на воспалительный процесс. Таким образом, репаративный фиброз вследствие ИМ формирует рубец, окруженный зоной реактивного фиброза и компенсаторной гипертрофией кардиомиоцитов, что приводит в итоге к формированию и прогрессированию СН [35]. Кроме того, хронический диффузный фиброз может являться следствием перегрузки объемом или давлением при ишемии миокарда, не связанной с зоной инфаркта [70].

Миокардиальный фиброз характеризуется нарушением обмена коллагена (повышенный синтез преобладает над неизменной или сниженной деградацией) и его избыточным диффузным накоплением в интерстициальном и периваскулярном пространствах [131]. Нарушение регуляции отдельных про- и антифибротических факторов, включая цитокины и хемокины, факторы роста, протеазы, гормоны и активные формы кислорода, влечет за собой изменение коллагенового матрикса [202]. Это нарушение обмена коллагена преимущественно наблюдается в фенотипически измененных фибробластах, называемых миофибробластами [131, 147]. Миофибробласты, независимо от этиологического фактора, являются основными клеточными элементами фиброза, которые не только проявляют метаболическую активность, но обладают и сократительной активностью [102].

Феноконверсия фибробластов в миофибробласты включает экспрессию микрофиламентов альфа-гладкомышечного актина и других структурных генов, также появление обширного, синтетически активного эндоплазматического ретикулума и стимулируется рядом биологически активных медиаторов [88, 117, 132, 147]. Фибробласты и, особенно, миофибробласты секретируют внеклеточные проколлагеновые цепи, которые собираются в коллагеновые фибриллы I и III типов и затем сшиваются с образованием финальных волокон [131]. Сшивание коллагена является важным посттрансляционным изменением, поскольку оно повышает предел прочности миокарда при растяжении и сопротивление коллагеновых волокон к деградации матриксными металлопротеиназами (ММП) [196, 208].

Важную роль в активации миофибробластов в зоне инфаркта играют ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и члены семейства трансформирующего фактора роста β [168]. Постоянная циркуляция миофибробластов уже после формирования рубцовой ткани и участие в обмене коллагена свидетельствуют о прогрессирующем структурном ремоделировании сердца.

Таким образом, миокардиальный фиброз нарушает структуру миокарда и определяет механическую, электрическую и вазомоторную дисфункцию, способствуя прогрессированию ССЗ и СН [203]. Более того, тяжесть гистологически доказанного фиброза миокарда связана с более высокой долгосрочной смертностью у пациентов с СН [172]. Следует отметить, что несмотря на соблюдение принятых и официально рекомендованных схем лечения, у пациентов с СН сохраняются фиброзные изменения, соответственно, лечение у данных пациентов улучшает клиническую картину, но не влияет на фиброз. В связи с этим, выявление, профилактика и регрессия фиброза миокарда становятся важными точками приложения для улучшения терапии СН [78, 132, 148, 223].

Поскольку развитие фиброза миокарда характеризуется сложной дисрегуляцией ряда различных факторов, в том числе воспалительных хемокинов, ангиотензина II и передачи сигналов эндотелина, для надежной оценки

патогенетических особенностей миокардиального ремоделирования необходимы точные и адекватные модели на животных, отражающие механизмы, выявленные у людей. Эти модели позволяют изучить молекулярные механизмы фиброза миокарда, идентифицировать и подтвердить мишени заболевания, а также разработать потенциально новые лекарственные препараты и провести их эффективное доклиническое тестирование. В зависимости от пусковых факторов определенные молекулярные пути имеют различное значение для отдельных типов фиброза. Соответственно, тип индукции фиброза в моделях на животных важен для их трансляционной оценки при конкретных заболеваниях.

В модели на кроликах ИМ, вызванный лигированием коронарных артерий (КА), приводил к ухудшению коронарного кровообращения и повышению внутрижелудочкового давления, последующему фиброзу в зоне ИМ, а также быстрому росту заболеваемости и прогрессированию СН [225]. В моделях на свиньях ИМ вследствие окклюзии КА посредством применения амероидных констрикторов (после предварительного дистального лигирования данных сосудов) также вызывал дисфункцию ЛЖ и гистологически доказанное ремоделирование [79, 115].

Современные исследования расширяют наши знания в области миокардиального фиброза и позволяют применить их в диагностике, мониторинге заболеваний и рассматривать формирующиеся фибротические пути в качестве терапевтической мишени. Действующим золотым стандартом для диагностики и оценки сердечного фиброза остается гистологическое исследование эндомиокардиальных биоптатов. Неинвазивные же методы кардиографической визуализации и биомаркерный подход к разработке диагностических тестов специфичных для фиброза миокарда призваны транслировать научные открытия в реальную клиническую практику. Стратификация пациентов в соответствии с их биопротилем по фиброзу миокарда представляется перспективным направлением для дальнейшего детального обследования пациентов с измененными концентрациями отдельных биомаркеров и возможной направленной терапевтической тактики у данной когорты.

Ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса может быть выявлено с помощью определения концентрации его структурных молекул, которые высвобождаются в кровоток. В настоящее время предложен и проанализирован ряд циркулирующих биомаркеров, отражающих патогенетические пути миокардиального интерстициального фиброза, к которым относятся метаболиты коллагена, профибротические факторы и ферменты матриксного ремоделирования [108, 194, 202]. Клинически обоснованной является комбинация нескольких биомаркеров, что значительно повышает эффективность диагностических тестов и их положительную прогностическую ценность [89]. Определение биомаркеров матриксного ремоделирования и фиброза может улучшить клиническое наблюдение и скорректировать терапевтическую стратегию у пациентов после ИМ или пациентов с СН [135].

1.2. Патогенетическое и прогностическое значение биомаркера миокардиального фиброза ST2 у пациентов с сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда

Стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2, (ST2 – growth stimulation expressed gene 2, так же известный как рецептор подавления туморогенности 2-го типа (suppression of tumorigenicity 2) или IL-1RL1 (interleukin 1 receptore-like 1)) принадлежит к семейству рецепторов интерлейкина-1 (IL-1) и относится к биомаркерам миокардиального фиброза и ремоделирования. Первоначально ST2 был идентифицирован как маркер, вовлеченный в аутоиммунные и воспалительные заболевания посредством регулирования ответа Т-хелперных клеток 2-го типа. Кроме того, в экспериментальных и клинических исследованиях была описана связь ST2 с процессами миокардиального стресса, ухудшением гемодинамики и сосудистыми заболеваниями [92].

ST2 представляет собой белок, существующий в двух основных формах: растворимой (sST2) и трансмембранной (ST2L) [54, 137, 155]. В настоящее время известно, что ST2L является рецептором для интерлейкина-33 (IL-33 или IL-

1F11), который стимулирует продукцию воспалительных цитокинов и секретируется клетками в ответ на их повреждение [86, 127, 128]. IL-33 реализует свои клеточные эффекты посредством связывания с рецепторным комплексом, включающим помимо ST2L также дополнительный белок рецептора IL-1 (IL-1RAcP – interleukin-1 receptor accessory protein) [119, 136, 220].

Сигнальная система IL33/ST2 играет ключевую роль в регулировании миокардиального ответа на биомеханическую перегрузку, контролирует апоптоз, гипертрофию, фиброз и оказывает, тем самым, кардиопротективное действие [54, 119, 194, 232]. В эксперименте абляция IL-33 у мышей с СН, вызванной механическим стрессом, усугубляла кардиальное ремоделирование, приводя к нарушению сердечной функции и снижению выживаемости [63].

Активация гена ST2 происходит при растяжении, повреждении фибробластов и кардиомиоцитов и сопровождается быстрым возрастанием циркулирующего sST2 [104, 136]. Так, в экспериментальной работе J. Sanchez-Mas и соавт. показали, что у крыс в течение 1-й недели после острого инфаркта миокарда путем лигирования коронарной артерии сывороточная концентрация sST2 стремительно возрастала и коррелировала с процессами воспаления и фиброза. В приведенном исследовании было продемонстрировано также усиление экспрессии IL-33, но последующая динамика данных показателей носила различный характер: уровни sST2 заметно снижались через 4 недели, в то время, как уровни IL-33 оставались повышенными в течение 12 недель [140].

Растворимая изоформа sST2 является «ловушкой» для IL-33, т.к. связываясь с ним, препятствует взаимодействию IL-33 с трансмембранной изоформой ST2L и блокирует антигипертрофический и антифибротический эффекты сигнальной системы IL33/ST2L [1, 137, 194] (рисунок 1). Повышенная концентрация sST2 приводит к гибели кардиомиоцитов и фиброзу, снижению сердечной функции и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний [137, 145]. Тем самым, ST2 выступает не только в роли медиатора IL-33 через трансмембранную изоформу ST2L, но также в роли ингибитора IL-33 через растворимую изоформу sST2 [104, 155]. При миокардиальном ответе на повреждение молекулы IL33 и sST2

реализуют противоположенные патофизиологические эффекты и могут рассматриваться как потенциальные терапевтические мишени. В экспериментах на крысах была продемонстрирована роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов [139] и бета-блокаторов [170] в модуляции сигнальной системы IL33/ST2L при remodelировании сердца после острого ИМ.

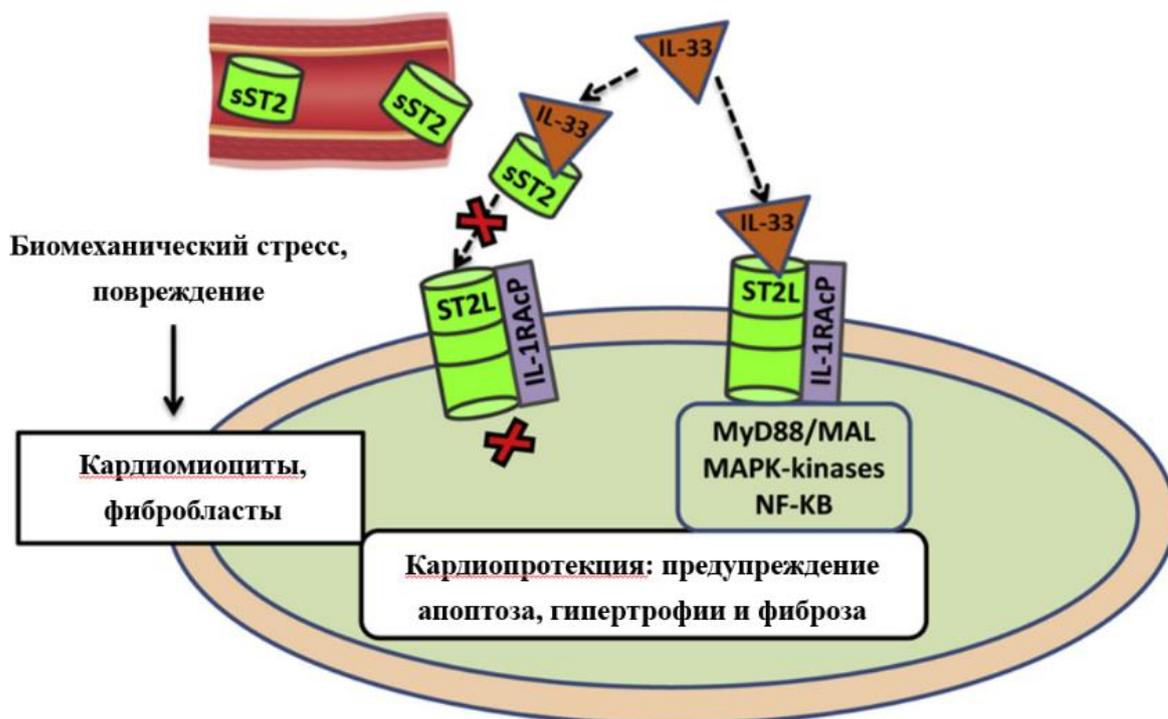


Рисунок 1. Взаимодействие лиганда IL-33 с трансмембранным рецептором ST2L и растворимым рецептором sST2 (по Pascual-Figal D., Januzzi J., 2015 [155]). IL-33 – интерлейкин-33, ST2L – трансмембранный рецептор, sST2 – растворимый рецептор, IL-1RAcP – дополнительный белок рецептора интерлейкина-1, MyD88/MAL – белки, участвующие в сигнальной трансдукции Toll-like рецепторами, MAPK-kinases – митоген-активируемые протеинкиназы, NF-κB – ядерный фактор «каппа-би».

Ряд авторов связывает высокие уровни растворимой формы стимулирующего фактора роста, экспрессирующегося геном 2, с фенотипом неблагоприятного remodelирования и развитием СН. R.A. Weir и соавт. доложили об отрицательной корреляции sST2 с ФВ ЛЖ и изменением индекса конечно-диастолического объема ЛЖ, положительной корреляции с индексом объема инфаркта,

измеренных с помощью магнитно-резонансной томографии в начале исследования и через 24 недели после острого ИМ [206]. В той же работе содержание sST2 было значительно выше у пациентов с большей зоной некроза и наличием микрососудистой обструкции. В крупном многонациональном исследовании MERLIN-RIMI36 (the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in the Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36) у пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST высокие концентрации циркулирующего sST2 ассоциировались с риском развития СН в раннем и долгосрочном периодах наблюдения [197].

На протяжении последнего десятилетия активно изучается участие ST2 в патогенезе ССЗ и, учитывая его непосредственную связь с дисфункцией миокарда, фиброзом, неблагоприятным ремоделированием и воспалением, расширяются возможности применения данного маркера в риск-стратификации пациентов с различными формами СН и ИБС.

В клинических исследованиях продемонстрировано, что повышение концентрации растворимой формы sST2 связано с худшим прогнозом у пациентов с СН [73, 210, 211] и пациентов с ИМ [7, 48, 192, 197]. В исследовании Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study sST2 оказался независимым предиктором общей смертности у пациентов со стабильным течением ИБС [125]. Согласно имеющимся наблюдениям, в качестве порогового значения, ассоциированного с неблагоприятными событиями, предложено рассматривать содержание sST2 >35 нг/мл [197].

По результатам многоцентрового исследования, в которое был включен 1141 пациент с систолической СН, В. Ку и соавт. доложили о высокой прогностической ценности sST2 при ХСН и улучшении оценки шкалы риска в сочетании с N-концевым фрагментом прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Уровни sST2 $\geq 36,3$ нг/мл были ассоциированы с большим риском неблагоприятного исхода в сравнении с sST2 <22,3 нг/мл (отношение рисков (ОР) 1.9, p =0,002) [142].

В работе A. Bayes-Genis и соавт., где участие приняли 1015 пациентов с преимущественно ишемической этиологией СН и сниженной ФВ ЛЖ, ST2 оказался достоверным маркером долгосрочной риск-стратификации при различных концентрациях биомаркеров других патогенетических групп (отношение рисков (ОР) наступления смерти, основанное на концентрации sST2, составило 1,22 в верхнем тертиле NT-proBNP и 2,02 в нижнем тертиле NT-proBNP, для всех $p < 0,01$) [212]. У пациентов с СН с сохраненной ФВ ЛЖ повышение sST2 > 32 нг/мл было также ассоциировано с неблагоприятным клиническим исходом. Кроме того, прослеживается взаимосвязь данного биомаркера с диастолической дисфункцией, повышенной жесткостью миокарда и фиброзом [146].

I.S. Anand и соавт. доложили о взаимосвязи sST2 с худшим прогнозом нелинейного характера в когорте пациентов с СН. Однако, в многофакторной модели, в которую были включены клинические параметры и NT-proBNP, исходные уровни sST2 не дифференцировали пациентов с благоприятным клиническим исходом и пациентов с нежелательными сердечно-сосудистыми событиями за период наблюдения. Тем не менее, возрастание концентраций sST2 к 12 месяцу в сравнении с исходными значениями ассоциировалось с повышением риска неблагоприятных событий. Данные результаты позволили авторам заключить, что повторные измерения sST2 могут быть перспективны для мониторинга пациентов данной группы [180]. В анализе другого клинического наблюдения за пациентами с СН со сниженной ФВ ЛЖ Н.К. Gaggin и соавт. показали, что пациенты, демонстрирующие повышение концентрации sST2 от < 35 нг/мл до более высоких значений, имеют скорректированное ОР 3,64 ($p < 0,001$) для неблагоприятного исхода [121].

В работах отечественных и зарубежных ученых представлены результаты, не только свидетельствующие о долгосрочной прогностической ценности sST2, но и терапевтическом потенциале у пациентов с СН и клинической целесообразности его серийных измерений [32, 39, 129, 178, 209]. Так, у пациентов, госпитализированных с клиникой декомпенсации СН, определение sST2

проводилось в день поступления в стационар, при выписке пациента и повторно через 3, 6 и 12 месяцев наблюдения. Риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года имели пациенты, не достигшие за госпитальный период оптимального порогового значения $sST2 \leq 37,8$ нг/мл. Авторами был сделан вывод, что определение уровней $sST2$ и/или NT-proBNP при выписке из стационара является достаточным для определения долгосрочного прогноза [32]. Клинические данные свидетельствуют также о вероятном преимуществе $sST2$ над NT-proBNP при долговременном мониторинге за пациентами с СН вследствие его более низких биологических изменений [233].

Сообщается также, что $sST2$ является предиктором СН и летальности у пациентов с ИМ [124, 179]. На сегодняшний день установлена зависимость между повышением уровня $sST2$ и ремоделированием ЛЖ [4, 9, 15, 72]. Приведенные данные подтверждают роль IL-33/ST2 сигнальной системы в механизмах миокардиального ремоделирования после ИМ.

Кроме того, в работе Л.Н. Слатовой и соавт. пациенты с многососудистым поражением коронарного русла имели выше уровень $sST2$, что в сочетании с возрастанием количества нестабильных бляшек при многососудистом поражении позволило предположить вовлеченность ST2 в механизмы формирования множественного поражения коронарных артерий и механизмы формирования нестабильности атеросклеротических бляшек [49].

$sST2$ не только дополняет клинико-прогностическую ценность традиционных натрийуретических пептидов (НУП), но и является независимым предиктором у пациентов кардиологического профиля [52, 96, 120, 179, 212]. Комбинированное определение биомаркеров $sST2$ и NT-proBNP обладает высокой диагностической и прогностической эффективностью [1, 6, 15, 16].

Таким образом, IL-33/ST2 сигнальная система является механически активированной, кардиопротективной системой с высоким прогностическим потенциалом и терапевтической направленностью для регулирования миокардиального ответа на перегрузку и повреждение. В то же время следует отметить, что большинство исследований в данной области посвящены пациентам

с острым ИМ или декомпенсацией СН с преимущественно сниженной систолической функцией, что не позволяет окончательно определить место ST2 в моделях стратификации риска при стабильном течении СН и перенесенном ИМ.

1.3. Кардиоренальные взаимоотношения и почечная дисфункция: патофизиологические механизмы при хронической сердечной недостаточности

Почечная дисфункция относится к наиболее распространенным и значимым сопутствующим состояниям, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом у пациентов с СН [19, 28, 41, 45, 46]. Снижение функции почек при СН встречается значительно чаще, чем в общей популяции. В крупном метаанализе, основанном на данных более 20 000 пациентов с СН, 55% участников независимо от систолической функции имели умеренное или тяжелое нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м²) [189].

Следовательно, своевременное определение, мониторинг, диагностика функции почек, прогноз и нефропротекция должны быть приоритетными направлениями в ведении пациентов с СН [5, 66, 80, 83, 159, 230]. Важная роль в успешной реализации данных направлений отводится мультидисциплинарному взаимодействию и сотрудничеству специалистов [59, 200].

В настоящее время различные клинические состояния, обусловленные сочетанной патологией сердца и почек, описываются как кардиоренальный синдром [19, 21, 25, 56, 160, 198]. Принципиально КРС можно разделить на кардиоренальный и ренокардиальный синдромы в зависимости от того, дисфункция какого из этих органов предшествует повреждению другого. Кроме того, и кардиоренальный и ренокардиальный синдромы по характеру начала заболевания можно классифицировать на острый и хронический [66]. Таким образом, на сегодняшний день принято выделять всего 5 типов КРС в соответствии с тем, повреждение какого органа является первичным, временными рамками и клиническим контекстом [99, 160, 198, 199]. Однако, учитывая

сложный характер кардиоренального взаимодействия, предложенная классификация КРС пластична и в разные периоды заболевания пациенты могут быть отнесены к различным его типам [99, 112, 219].

Комплекс патофизиологических изменений сердечной функции при хронической сердечной недостаточности, приводящий к повреждению или дисфункции почек, относится к КРС 2 типа [66, 158, 199, 230]. При КРС 4 типа, напротив, причиной развития ХСН является хроническая почечная патология [57, 84, 85, 162].

Данные наблюдений подтверждают частое сосуществование ХСН и хронической болезни почек (ХБП), но в базы данных крупных исследований нередко включаются пациенты на основании наличия у них одного из этих заболеваний, в дальнейшем же рассматривается распространенность другого [111]. Действительно, не всегда представляется возможным уточнить, какой из двух процессов заболевания является первичным, что обуславливает сложность диагностики КРС и создает проблемы при попытке классифицировать пациентов к определенному его типу. В таких ситуациях было предложено использовать термин КРС «тип 2/4» [112, 230].

Многочисленные клинические наблюдения свидетельствуют о выраженных изменениях почечной гемодинамики при длительном течении СН, однако дизайн большинства исследований не позволяет резюмировать и объяснить особенности кардиоренального взаимодействия, которые на сегодняшний день остаются до конца неясными. Лучшему пониманию патофизиологических путей формирования и прогрессирования КРС способствуют модели на животных с сочетанной сердечной и почечной дисфункцией [64, 65, 69, 215].

S. Lekawanvijit и соавт. в экспериментальной модели на крысах продемонстрировали развитие почечной недостаточности в раннем периоде после ИМ. Оценка функции сердца и почек проводилась исследователями на 1, 4, 8, 12 и 16 неделях. Статистически значимое снижение систолической функции и гипертрофия миокарда у крыс с ИМ отмечались на всех временных этапах, в то время, как снижение СКФ происходило на 1, 4 неделях и было пограничным на 16

неделе. Кортикальный интерстициальный фиброз в почках был значительно выше у животных с 4 недели ИМ. Степень фиброза увеличилась и достигала максимума к 16 неделе [144].

Несмотря на сложные механизмы КРС определяющими факторами при стабильном течении СН остаются нейрогуморальная активация, гемодинамические факторы почечной гипоперфузии и венозного застоя, воспаление и окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция (рисунок 2) [21, 68, 69, 82, 231].

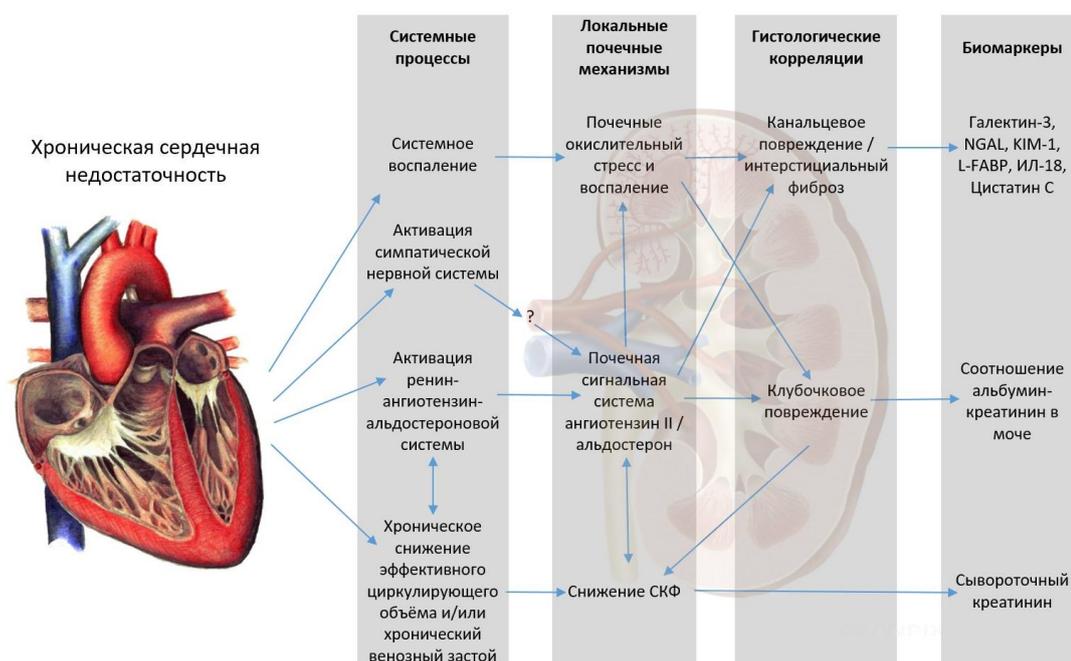


Рисунок 2. Основные патофизиологические механизмы КРС 2 типа при стабильной ХСН (по Р.А. McCullough и соавт., 2013 [160]). NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин, KIM-1 – молекула почечного повреждения-1, L-FABP – печёночный протеин, связывающий жирный кислоты, ИЛ-18 – интерлейкин-18.

Новые подходы к патофизиологическим путям КРС ориентированы также на иммунологические и биометаболические аспекты [159]. Кроме того, прогрессированию КРС 2 типа способствуют повторные эпизоды декомпенсации СН и ухудшение почечной функции [81, 87, 126, 158, 191].

Нейрогуморальные механизмы играют ключевую роль в патогенезе СН [201]. Активация РААС и симпатической нервной системы (СНС) сопровождается

выраженной вазоконстрикцией и, тем самым, приводит к ухудшению почечного кровотока [77, 186]. В частности, вазоконстрикторное влияние на эфферентные артериолы оказывает ангиотензин II, тогда как норэпинефрин, главным образом, влияет на афферентные артериолы [159, 231]. Механизмы ауторегуляции и эфферентной вазоконстрикции первоначально увеличивают фильтрационную фракцию и препятствуют снижению СКФ [75]. Однако, такое перераспределение почечного кровотока становится причиной гипоксического повреждения канальцев и, как следствие, причиной нарушения реабсорбции фильтруемого белка [231]. Соответственно, повышенный уровень биомаркеров канальцевой секреции и микроальбуминурия позволяют еще до снижения СКФ диагностировать раннее канальцевое повреждение [161, 228].

Активация нейрогуморальных систем сопровождается также задержкой натрия и внеклеточной объемной перегрузкой, т.е. застойными явлениями, которые относятся к характерным признакам СН [221]. В свою очередь, венозный застой вызывает повышение давления в выносящих артериолах и капиллярах почечных клубочков, что ассоциируется со снижением фильтрационного давления и повышением давления интерстициального [75]. Данные изменения почечной гемодинамики способствуют тубулоинтерстициальному воспалению и дальнейшему повреждению почечных канальцев [218, 224]. Уменьшение почечной перфузии и, соответственно, снижение СКФ вследствие венозного застоя у пациентов с СН может быть также ассоциировано со сниженным сердечным выбросом [106].

Таким образом, нейрогуморальная активация с последующим снижением почечного кровотока и повышением венозного давления считаются ключевыми пусковыми механизмами, инициирующими каскад гибели нефронов и прогрессирующей почечной недостаточности у пациентов с СН. Кроме того, дисбаланс РААС и СНС сопровождается чрезмерным образованием продуктов окислительного стресса, которые, в свою очередь, усугубляют кардиоренальную дисфункцию.

Окислительный стресс представляет собой несоответствие между окислителями и антиоксидантами в пользу первых и приводит к повреждению клеток. Развитие СН ассоциировано со снижением митохондриального окислительного метаболизма в кардиомиоцитах и компенсаторным усилением поглощения глюкозы и гликолиза. Результатом метаболического сдвига с аэробного пути на анаэробный является накопление свободных жирных кислот в кардиомиоцитах. Данные процессы приводят к снижению содержания аденозинтрифосфата в миокарде, повреждению митохондриальной системы транспорта электронов, повышенному образованию активных форм кислорода, в частности, супероксидного радикала. Продукты окислительного стресса замыкают порочный круг, приводя к дисфункции митохондриальной дыхательной цепи и дальнейшему высвобождению активных форм кислорода. Свободные радикалы инициируют ремоделирование, ухудшают сократительную функцию миокарда за счет снижения чувствительности к кальцию, способствуют активации апоптоза и перепрограммированию транскрипции. Важную роль в увеличении продукции реактивных форм кислорода, оказывающих повреждающее действие на кардиомиоциты, клетки почечных канальцев, эндотелиоциты, играют НАДФН-оксидазы. Активация последних напрямую связана с активацией РААС при ХСН [14, 156, 186].

Метаболиты окислительного стресса оказывают провоспалительное и профибротическое влияние и могут приводить к гибели почечных клеток. Если раннее повреждение почек при КРС 2 типа, в большей степени, определяется гемодинамическими изменениями, то поздняя фаза преимущественно связана с интерстициальным почечным фиброзом. Одной из основных причин почечного фиброза считается усиление эпителиально-мезенхимального перехода путем индуцирования апоптоза мезангиальных клеток и стимулирования клеточной гипертрофии. Эпителиально-мезенхимальный переход в почечных канальцах запускается трансформирующим фактором роста β и характеризуется потерей эпителиальных свойств и избыточным отложением внеклеточных матрикс-продуцирующих миофибробластов [109, 156].

Нейрогуморальная активация, венозный застой и повышенный окислительный стресс при ХСН ассоциированы с продукцией широкого спектра провоспалительных факторов, оказывающих прямое повреждающее воздействие на сердце и почки [19, 126].

В качестве еще одного механизма развития КРС рассматривается эндотелиальная дисфункция, которая, согласно современной концепции, описывается как непрерывный клеточный процесс и делится на обратимую (активация эндотелия) и необратимую (эндотелиальный апоптоз и некроз) фазы [234]. Ключевым патофизиологическим компонентом эндотелиальной дисфункции является снижение биодоступности оксида азота (NO) [185]. В физиологических условиях NO оказывает сосудорасширяющее действие на афферентные артериолы, увеличивает почечный кровоток, стимулирует натрийурез и удаляет низкие концентрации активных форм кислорода. В условиях окислительного стресса снижение NO сопровождается каскадными реакциями, которые приводят к вазоконстрикции, воспалению, эндотелиальной и почечной дисфункциям [156].

Согласно изложенным патогенетическим механизмам, данным экспериментальных и клинических наблюдений, КРС 2 типа характеризуется легкой или умеренной альбуминурией, сниженной СКФ и повышенной экспрессией биомаркеров почечного повреждения [10, 13, 158].

Традиционным и рекомендованным способом оценки функции почек при СН остается расчет СКФ [28, 45]. К предпочтительному методу определения СКФ относится формула Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), особенно при сохраненной или умеренно сниженной почечной функции [98, 189]. Данная формула основана на определении концентрации сывороточного креатинина, обладающего рядом существенных недостатков. Так, креатинин отражает только СКФ и не позволяет судить о тубулярном повреждении, которое развивается на более ранних этапах почечной дисфункции. Кроме того, уровень креатинина зависит от таких факторов, как возраст, пол, уровень мышечного метаболизма, водно-солевой обмен и характер питания. Следует отметить, что

повышение канальцевой секреции креатинина, наблюдаемое при снижении клубочковой фильтрации, носит компенсаторный характер и может приводить к завышению СКФ и недооценке почечных нарушений [26, 100, 230].

В качестве более чувствительных и специфичных критериев КРС 2 типа предложены новые биомаркеры почечного повреждения, расширяющие диагностические и прогностические возможности ведения пациентов с сочетанной кардиоренальной патологией [24, 43, 80, 91, 100, 113, 118].

1.4. Значение биомаркеров почечной дисфункции цистатина С и NGAL в оценке прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью и перенесенным инфарктом миокарда

На сегодняшний день оценка почечной функции при СН не ограничивается определением СКФ, основанной на концентрации сывороточного креатинина, и экскреции белка с мочой. Безусловно, данные показатели являются независимыми критериями риска смерти и госпитализаций у пациентов с сохраненной или сниженной ФВ ЛЖ. Однако, имеющиеся клинические и экспериментальные данные демонстрируют высокую диагностическую и прогностическую ценность применения новых биомаркеров почечного повреждения у пациентов с кардиоренальными нарушениями, а также определяют возрастающий интерес к поиску эффективного и надежного способа верификации органного повреждения и стратификации риска в данной когорте.

Одними из наиболее интересных и перспективных ренальных биомаркеров у пациентов с СН являются нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin, также известный как липокалин-2 или LCN2) и цистатин С [90, 101, 134, 157, 195, 207]. Во многих клинических исследованиях уровни этих биомаркеров были повышены у пациентов с ХСН в сравнении с общей популяцией даже при нормальной функции почек, что может свидетельствовать об их прогностическом значении в отношении сердечно-сосудистых исходов [199].

NGAL относится к суперсемейству липокалинов и впервые был идентифицирован в 1993 году. Маркер представляет собой белок с молекулярной массой 25 кДа, который состоит из 178 аминокислот и принимает участие в антибактериальном иммунитете, воспалении, неопластической трансформации. NGAL продуцируется и секретируется нейтрофилами в результате активации толл-подобных рецепторов (toll-like receptor). Экспрессия биомаркера значительно увеличивается в поврежденных эпителиальных клетках, в частности, при негативном воздействии на эпителий почечных канальцев.

Повышение сывороточной концентрации липокалина-2 происходит раньше, чем классических маркеров повреждения почек (в первую очередь, креатинина), что определяет его диагностическую эффективность при остром почечном повреждении (ОПП) [43, 122, 216, 230]. По результатам исследования, проведенного отечественными учеными, мочевого липокалин-2, несмотря на низкую чувствительность метода (20%), продемонстрировал высокую специфичность (99%) в отношении раннего прогнозирования ОПП у пациентов, госпитализированных с острым коронарным синдромом и кому в силу объективных причин не выполнялась коронарография [23].

Данные свидетельствуют, что мочевые и плазменные уровни NGAL повышаются как при остром, так и при хроническом течении СН, а содержание его в плазме отражает тяжесть основного заболевания. NGAL является чувствительным прогностическим маркером ухудшения СКФ и определения исхода при ХСН [154].

Достоверная связь канальцевого повреждения с неблагоприятными клиническими исходами при ХСН была продемонстрирована в субисследовании GISSI-HF (the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca-Heart Failure), в котором приняли участие 2130 пациентов, преимущественно, со II или III ФК NYHA. При анализе результатов 3-хлетнего наблюдения, все канальцевые маркеры, включая мочевой NGAL, были независимо ассоциированы с комбинированной конечной точкой, представленной госпитализациями по поводу декомпенсации СН и смертностью [90].

Ретроспективный анализ исследования COACH (the Coordinating study evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart failure), проведенный V.M. van Deursen и соавт., подтвердил роль плазменного NGAL в прогнозировании смертности у пациентов с СН. Работа была основана на итогах 3-хлетнего наблюдения за 562 пациентами, 97% из которых имели II или III ФК NYHA. Высокие концентрации NGAL ($>84,62$ нг/мл) ассоциировались с большим риском общей смертности (ОР в группе пациентов с ХБП составило 1,45 ($p < 0,001$), ОР в группе без ХБП – 1,51 ($p = 0,023$)). Более того, СКФ ($p = 0,616$) и цистатин С ($p = 0,937$) теряли свое прогностическое значение при включении NGAL в многофакторную модель предсказания риска смерти [177].

В модели на животных, продемонстрированной M. Entin-Meer и соавт., спустя 30 дней от момента острого ИМ вследствие лигирования КА у крыс с ХБП отмечалось ускорение почечного фиброза и повышение содержания NGAL в моче в сравнении с группой крыс с ХБП, но без ИМ. Изложенные результаты позволили сделать вывод о том, что миокардиальная дисфункция способствует ускорению прогрессирования почечного повреждения при ХБП, а повышенные мочевые уровни липокалина-2 могут потенциально служить в качестве раннего неинвазивного лабораторного параметра повреждения почек, ассоциированного с дисфункцией ЛЖ [65].

В другом эксперименте на крысах A. Angelini и соавт. воспроизвели модель развития КРС 2 типа, в которой повреждение почек при ХСН с явлениями застоя характеризовалось канальцевым повреждением и системным воспалением. У крыс, имеющих СН, значительно повышались сывороточная концентрация NGAL, содержание его в сердечной и почечной тканях, а также NGAL обнаруживался в комплексе с ММП 9. Представленные результаты подтверждают участие липокалина-2 в комплексе с ММП 9 в порочном круге кардиоренальных нарушений, вследствие усиления ферментативной активности ММП 9 с деградацией внеклеточного матрикса и усугублением ремоделирования сердца [224].

Совместная локализация NGAL и матричных металлопротеиназ, играющих важнейшую роль в ремоделировании сосудов и стабильности атеросклеротических бляшек, определяет участие липокалина-2 в развитии и прогрессировании ССЗ. ММП высвобождаются в ответ на воспалительные процессы в бляшке с накоплением макрофагов и Т-лимфоцитов, расщепляют коллаген внутри бляшки и приводят к нестабильности ее волокон, значительно увеличивая риск разрыва. В физиологических условиях деградирующий эффект ММП регулируется наличием эндогенных ингибиторов, таких как тканевой ингибитор металлопротеиназ-2 (ТИМП-2). NGAL, образуя стабильный димер с ММП, защищает их от ТИМП-2, тем самым, усиливает протеолитическое расщепление коллагена и делает бляшки более восприимчивыми к эрозии и разрыву [122, 154].

Значимая роль LCN2 в онтогенезе кардиальной гипертрофии и СН была показана экспериментально и клинически. F.Z. Marques и соавт. доложили о значительном повышении экспрессии сердечного и циркулирующего липокалина-2 в полигенной модели крыс с гипертрофией миокарда и СН до, во время и после развития гипертрофии и СН; у пациентов с сахарным диабетом повышение LCN2 было ассоциировано с гипертрофией миокарда и диастолической дисфункцией [116]. В другой работе NGAL подавлял положительный кардиальный аутофагический ответ на ишемию, что способствовало усиленной гибели клеток и сердечной дисфункции [133].

D.N. Cruz и соавт. в систематическом обзоре 22 экспериментальных и клинических исследований, исключая работы по ОПП и оценивающие в качестве конечных точек почечные заболевания, продемонстрировали, что пациенты сердечно-сосудистого профиля имели выше уровни NGAL в сравнении с пациентами без ССЗ. Также авторы показали, что в нескольких исследованиях концентрации NGAL коррелировали с почечной функцией и тяжестью ССЗ. В обзоре, согласно данным 6 исследований, была отмечена значимая связь повышенного содержания NGAL со смертностью и основными неблагоприятными кардиоваскулярными событиями [152].

Убедительные данные о роли липокалина-2 в определении клинических исходов у пациентов с ИБС и коронарным атеросклерозом были представлены в ряде оригинальных работ [105, 165]. Однако, в некоторых исследованиях, несмотря на значимую связь с показателями атеросклеротического поражения коронарных артерий, липокалин-2 не являлся предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при ИБС [163]. Также в некоторых многофакторных моделях риска, скорректированных по определенным клиническим и лабораторным показателям, NGAL не смог подтвердить свое независимое прогностическое значение в отношении первичных и конечных точек [217], а также взаимосвязь с ухудшением почечной функции [149] и структурно-функциональными показателями миокарда [190] у пациентов с ХСН.

Другим современным биомаркером ранней диагностики почечного повреждения и сердечно-сосудистого риска является цистатин С. Данный белок принадлежит к семейству ингибиторов цистеиновых протеаз и отражает почечную фильтрационную способность. Цистатин С состоит из 120 аминокислот, обладает небольшой молекулярной массой 13 кДа, в связи с чем свободно фильтруется клубочками, в дальнейшем реабсорбируется канальцами и катаболизируется в них [113].

Сывороточный цистатин С считается чувствительным показателем клубочковой фильтрации, тогда как повышенное содержание его в моче можно рассматривать как маркер проксимального канальцевого повреждения [74, 230]. К. Damman и соавт. показали сильную связь между цистатином С и СКФ, определенной по клиренсу ¹²⁵I-иоталамата [229]. В том же исследовании цистатин С оказался сильным независимым прогностическим маркером у пациентов с хронической систолической СН. Более того, в данной когорте формула СКД-EPI, сочетающая сывороточные концентрации креатинина и цистатина С, превосходила по точности другие распространенные уравнения расчета СКФ, такие как MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) и Кокрофт-Голта [229].

В субисследовании GeneBank, представленном M. Dupont и соавт., у 823 пациентов с ХСН и проведенной плановой коронарографией, были измерены сывороточные концентрации цистатина С и проанализированы основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (смертность от всех причин, ИМ и инсульт) за 3-летний период наблюдения. Применение формулы СКФ, основанной на содержании цистатина С, значительно улучшало площадь под ROC кривой для предсказания негативных кардиоваскулярных событий, особенно у пациентов с сохраненной почечной функцией (для уравнения СКД-ЕПІ-цистатин С площадь под ROC кривой составила 0,603, в то время как для уравнения MDRD – 0,529, $p = 0,001$). В модели риска, скорректированной по традиционным факторам риска и мозговому натрийуретическому пептиду, цистатин С сохранил независимое прогностическое значение ($p < 0,001$). Более того, комбинация цистатина С и BNP показала отличную риск-стратификацию: частота неблагоприятных исходов составила 45%, если оба параметра определялись в самом высоком тертиле (цистатин С $\geq 1,29$ мг/л и BNP ≥ 520 пг/мл), и только 12%, если данные параметры определялись в самом нижнем тертиле (цистатина С $< 0,98$ мг/л и BNP < 166 пг/мл) [101].

В другой работе E. Zamora и соавт. по результатам наблюдения, медиана которого составила 3,94 года, оценили предсказательную ценность цистатина С в отношении общей смертности у 879 пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ или госпитализациями по поводу СН в анамнезе. Была продемонстрирована лучшая прогностическая эффективность формул СКД-ЕПІ, включающих цистатин С, в сравнении с формулами СКФ, содержащими только креатинин, особенно при промежуточной СКФ. Так, площади под ROC кривыми составили 0,685 и 0,672 для формул СКД-ЕПІ-цистатин С и СКД-ЕПІ-креатинин-цистатин С, соответственно, против 0,632 и 0,643 для формул MDRD и СКД-ЕПІ, соответственно (для всех $p < 0,001$) [134].

Патогенетические и прогностические аспекты определения цистатина С при ИБС и СН представлены также в ряде отечественных работ. Информативность цистатина С и липокалина-2 в выявлении почечной дисфункции оценивалась у

пациентов с ИБС, перенесших прямую реваскуляризацию миокарда [3]. Повышенные сывороточные концентрации цистатина С обнаружены при высоком риске развития ССЗ при ИБС [58]. Достоверные корреляции с биомаркерами других патогенетических классов, в частности с галектином-3, выявлены при ХСН ишемической этиологии [22]. Для уравнения Ноек продемонстрирована наибольшая прогностическая ценность в определении риска сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном постинфарктном периоде у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа [55].

Данные литературы подтверждают несомненное участие NGAL и цистатина С в патофизиологии ССЗ, однако в настоящее время доказательств их клинической пользы в лечении пациентов с СН и различными формами ИБС недостаточно. Наблюдения, касающиеся липокалина-2 и цистатина С как независимых предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности, носят ограниченный и разноречивый характер. Дальнейшие исследования призваны определить место данных биомаркеров в клинической практике, прогностических моделях и моделях стратификации риска.

В представленной диссертационной работе мы изучили особенности матриксного ремоделирования и кардиоренального взаимодействия у пациентов со стабильным течением сердечной недостаточности ишемической этиологии с различной систолической функцией с применением современных биомаркеров. Наряду с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, оценили комплексное прогностическое значение стимулирующего фактора роста, экспрессирующегося геном 2, нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина и цистатина С у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объект и дизайн исследования

Работа основана на результатах проспективного исследования, проведенного в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре пропедевтической терапии (заведующий кафедрой – профессор Ю.В. Щукин). Включение пациентов в исследование проводилось на базе кардиологических отделений №1, №2 Клиник Самарского государственного медицинского университета (заведующие отделениями – доцент М.В. Пискунов, доцент А.Е. Рябов) и на базе кардиологического реабилитационного отделения ОАО «Санаторий им. В.П. Чкалова» (главный врач – доцент Н.Н. Исхаков, заведующий отделением – С.В. Галушков) 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 включения в группу обследуемых пациентов: ХСН I-III ФК, ИМ давностью не менее 29 дней, проведение КАГ в течение предшествующих 2 месяцев, информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании. Критерии не включения: давность ИМ менее 29 дней, декомпенсированный СД, верифицированные онкологические или системные заболевания, выраженная почечная или печеночная недостаточность, заболевания системы крови, коронарное шунтирование, а также другие причины ремоделирования миокарда (гемодинамически значимые пороки сердца, рефрактерная артериальная гипертензия, кардиомиопатии).

У всех пациентов диагноз перенесенного ИМ был документировано подтвержден и соответствовал критериям ИМ, изложенным в Клинических рекомендациях по диагностике и лечению больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы [17] и Рекомендациям Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [30].

Диагностика ХСН осуществлялась на основании Национальных рекомендаций ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН четвертого пересмотра, утвержденных в 2013 году [28]. Для описания тяжести симптомов и непереносимости физической нагрузки использовалась функциональная классификация NYHA [62]. Определение ФК выполнялось с помощью теста шестиминутной ходьбы; оценка тяжести клинических проявлений – с помощью шкалы оценки клинических состояний (ШОКС) [28].

Согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2016), пациенты были разделены на 3 группы: 1 группу составили пациенты с СН со сниженной ФВ (СН-нФВ), 2 группу – со средней ФВ (СН-срФВ), 3 группу – с сохраненной ФВ (СН-сФВ) [41]. В отечественной литературе наряду с термином СН со средней ФВ, используется также термин СН с промежуточной ФВ, что является синонимом. Соответствующие диагностические критерии изложены в таблице 1.

Таблица 1 – Определение СН со сниженной, средней и сохраненной ФВ

Тип СН		СН-нФВ	СН-срФВ	СН-сФВ
Критерии	1	Симптомы и признаки СН ¹		
	2	ФВЛЖ <40%	ФВЛЖ 40-49%	ФВЛЖ ≥50%
	3	–	1. NT-proBNP >125 пг/мл 2. Структурное изменение (гипертрофия ЛЖ и/или дилатация ЛП) и/или диастолическая дисфункция	

Примечание: ¹ – признаки могли отсутствовать на ранних стадиях СН и у пациентов на фоне терапии диуретиками.

При включении в исследование всем пациентам проводились подробный расспрос и физикальный осмотр, анализ данных КАГ и проведенного чрескожного вмешательства (ЧКВ), выполнялись инструментальные и лабораторные методы обследования. Забор крови для определения концентраций изучаемых биомаркеров миокардиального фиброза и почечной дисфункции, N-концевого фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида проводился в течение 2-х дней после включения в исследование. Работа предполагала однократное определение биомаркеров.

Период наблюдения за участниками составил 12 месяцев. Клинический исход оценивался по данным телефонного опроса пациентов или их родственников (в случае наступления летального исхода) через 12 месяцев. Комбинированная конечная точка исследования представлена случаями смерти от сердечно-сосудистых причин и повторными кардиоваскулярными событиями: новыми случаями ИМ или острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), госпитализациями по поводу декомпенсации ХСН или нестабильной стенокардии. В зависимости от достижения комбинированной конечной точки исследования пациенты с СН были разделены на группы: группу А составили пациенты с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями за период наблюдения, группу В – пациенты без повторных событий. Также оценивались случаи плановой реваскуляризации миокарда (стентирование коронарных артерий или коронарное шунтирование), соблюдение рекомендаций по медикаментозной терапии. Схема дизайна исследования представлена на рисунке 3.

I ЭТАП: Изучение процессов миокардиального фиброза и кардиоренального взаимодействия у пациентов с сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от ФВ ЛЖ.

162 пациента с ХСН ишемической этиологии

(давность ИМ ≥ 29 дней, КАГ ≤ 2 месяцев, информированное добровольное согласие)

1 группа

2 группа

3 группа

СН-нФВ (n = 20) СН-срФВ (n = 44) СН-сФВ (n = 98)

- анализ данных КАГ
- ЭхоКГ, ЭКГ
- общелабораторные исследования
- определение биомаркеров (sST2, NGAL, цистатин С, NT-proBNP)

II ЭТАП: Изучение предикторов неблагоприятного клинического исхода у пациентов с сердечной недостаточностью ишемической этиологии; анализ значения биомаркеров миокардиального фиброза и почечной дисфункции в предсказании наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий; разработка многофакторной прогностической модели.

12 месячный период наблюдения:

- сердечно-сосудистая смертность
- новый инфаркт миокарда или ОНМК
- госпитализации по поводу декомпенсации ХСН или нестабильной стенокардии

- операции плановой реваскуляризации миокарда
- приверженность к рекомендованной терапии

группа А – пациенты

с повторными событиями

группа В – пациенты

без повторных событий

Рисунок 3. Дизайн исследования

2.2. Клиническая характеристика когорты

Пациенты в зависимости от ФВ ЛЖ были разделены на 3 группы: в 1 группу включено 20 человек (12,3%) с СН-нФВ, во 2 группу — 44 человека (27,2%) с СН-срФВ, в 3 группу 98 человек (60,5%) с СН-сФВ.

Таблица 2 – 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 $p < 0,001$.

Таблица 3 – Параметры липидного профиля в исследуемых группах

Показатель	СН-нФВ 1 группа (n=20)	СН-срФВ 2 группа (n=44)	СН-сФВ 3 группа (n=98)
Лipoproteины низкой плотности, ммоль/л	3,5 (2,51-4,14)	3,35 (2,85-3,98)	3,42 (2,7-4,09)
Лipoproteины высокой плотности, ммоль/л	1,01 (0,75-1,18)	1,02 (0,87-1,35)	1,09 (0,91-1,23)
Триглицериды, ммоль/л	1,6 (1,04-2,28)	1,54 (1,15-2,02)	1,5 (1,13-2,06)
Общий холестерин, ммоль/л	4,5 (3,95-5,96)	4,5 (4,0-5,26)	4,69 (4,1-5,25)

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. При межгрупповом сравнении с применением критерия Краскела-Уоллиса и парном сравнении групп для всех показателей $p > 0,05$.

Согласно приведенным в таблицах 2 и 3 клинико-анамнестическим данным и параметрам липидного профиля, по большинству показателей пациенты в исследуемых группах оказались сопоставимы между собой. Возраст участников исследования варьировал от 37 до 75 лет; среди них преобладали мужчины (86,4%). У большинства пациентов во всех группах были выявлены артериальная гипертензия и факторы сердечно-сосудистого риска: избыточная масса тела или ожирение (нормальный индекс массы тела имели только 28,4%), табакокурение, дислипидемия.

Межгрупповые различия при применении критерия Краскела-Уоллиса были достигнуты по виду перенесенного ИМ и ШОКС (для всех, $p < 0,05$). При парном сравнении установлено, что пациенты с СН-сФВ имели меньшее количество баллов по ШОКС и реже имели ИМ с зубцом Q в сравнении с пациентами с СН-нФВ ($p < 0,001$ и $0,007$, соответственно) и СН-срФВ ($p < 0,001$ и $0,006$, соответственно). При парном сравнении групп у пациентов с СН-сФВ чаще отмечался ИМ давностью не более 1 года в сравнении с пациентами с СН-нФВ ($p = 0,023$).

По приведенным показателям участники 1 и 2 групп не различались между собой. При СН-нФВ отмечена большая распространенность в анамнезе ОНМК, 2 и более перенесенных ИМ, в сравнении с пациентами 2 и 3 групп, однако статистической значимости различия не носили (для всех показателей $p > 0,05$).

Таблица 4 – Распределение пациентов с сердечной недостаточностью в зависимости от ФВ ЛЖ и ФК

Тип СН	ФК			Общее количество, n
	I	II	III	
СН-нФВ, n	0	12	8	20
СН-срФВ, n	5	30	9	44
СН-сФВ, n	45	53	0	98
Общее количество, n	50	95	17	162

Согласно анализу распределения пациентов в зависимости от ФК, представленному в таблице 4, более половины участников в каждой из исследуемых групп имели ХСН II ФК (58,6%). I ФК был верифицирован у 30,9% участников, III ФК – 10,5% участников. Пациенты с III ФК составили 40% в группе СН-нФВ и 20,4% в группе пациентов с СН-срФВ. Напротив, на долю участников с I ФК пришлось 45,9% в 3 группе и только 11,4% - во 2 группе (рисунок 4).

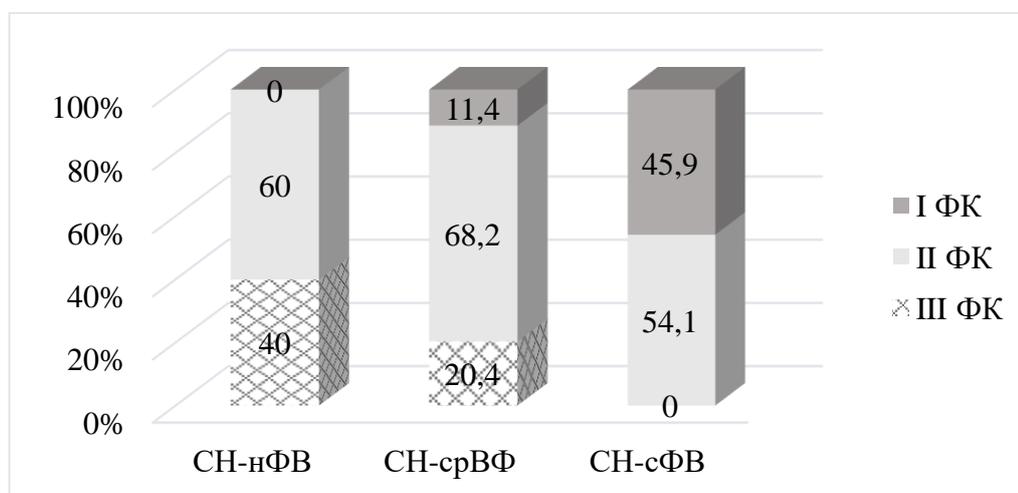


Рисунок 4. Распределение пациентов с сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от ФВ ЛЖ и ФК (% наблюдений в каждой группе)

Лечение на стационарном этапе и в последующий период наблюдения проводилось в соответствии с действующими Национальными рекомендациями [17, 29]. 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.

Таблица 5 – Медикаментозная терапия в исследуемых группах

Терапия	СН-нФВ 1 группа (n=20)	СН-срФВ 2 группа (n=44)	СН-сФВ 3 группа (n=98)
Двойная антитромбоцитарная терапия, n (%)	20 (100)	43 (97,7)	96 (98)
Статины, n (%)	20 (100)	42 (95,5)	95 (96,9)
Бета-блокаторы, n (%)	19 (95)	42 (95,5)	91 (92,9)
иАПФ, n (%)	17 (85)	38 (86,4)	82 (83,7)
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	4 (20)	11 (25)	26 (26,5)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	12 (60) [†]	17 (38,6) [‡]	9 (9,1) ^{†‡}
Петлевые диуретики, n (%)	15 (75) ^{†#}	17 (38,6) ^{#‡}	19 (17,3) ^{†‡}

Примечание: [#] – отмечены различия между 1 и 2 группами при $p < 0,05$; [†] – отмечены различия между 1 и 3 группами при $p < 0,05$; [‡] – отмечены различия между 2 и 3 группами при $p < 0,05$.

Все участники исследования получали антитромбоцитарные препараты, 159 (98,1%) человек из них – двойную антитромбоцитарную терапию. Подавляющее большинство пациентов в исследовании также принимали гиполипидемические препараты, бета-блокаторы, иАПФ. Различий в назначении данных лекарственных препаратов между группами не наблюдалось. Необходимость в назначении антагонистов минералокортикоидных рецепторов и петлевых

диуретиков, преимущественно, возникла у пациентов 1 и 2 групп, что носило статистически значимый характер различий с 3 группой участников (таблица 5).

2.3. Анализ данных коронарной ангиографии и чрескожного коронарного вмешательства

У всех пациентов на основании представленных данных коронарной ангиографии было проанализировано состояние коронарного русла: оценивалось поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА), передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ), огибающей ветви и правой коронарной артерии; проводилась балльная оценка по шкале Syntax [40]. Гемодинамически значимым поражение считалось при стенозе сосуда более 70%, в случае ствола ЛКА и проксимального сегмента ПМЖВ – более 50% [60]. При выполнении ангиопластики и/или стентирования оценивался вид ЧКВ (плановое, первичное, отсроченное или спасительное) и результат реваскуляризации (радикальная, условно-радикальная или паллиативная) [40].

Таблица 6 – Результат чрескожного вмешательства в исследуемых группах

Параметр		СН-нФВ 1 группа (n=20)	СН-срФВ 2 группа (n=44)	СН-сФВ 3 группа (n=98)
Результат ЧКВ, n (%)	радикальный	8 (40)	18 (40,9)	40 (40,8)
	условно-радикальный	5 (25)	12 (27,3)	30 (30,6)
	паллиативный	4 (20)	8 (18,2)	15 (15,3)

Примечание: при сравнении групп для всех показателей $p > 0,05$.

140 (86,4%) пациентам, принявшим участие в исследовании, в течение 2 предшествующих месяцев было проведено стентирование и/или ангиопластика КА. Более чем половине пациентов в каждой из групп было проведено первичное ЧКВ. По виду чрескожного вмешательства исследуемые группы не различались между собой ($\chi^2=6,5$, $p=0,612$). У 66 (80,7%) пациентов, кому выполнялось ЧКВ, результат носил радикальный или условно-радикальный характер (таблица 6). По

результату реваскуляризации участники также оказались сопоставимы между собой ($\chi^2=0,6$, $p=0,997$).

2.4. Структурно-функциональная оценка миокарда

Для оценки структурно-функционального состояния миокарда всем пациентам, включенным в исследование, проводились электрокардиография и трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ). Электрокардиограмма регистрировалась в 12 стандартных отведениях и позволяла выявить признаки гипертрофии миокарда, рубцовые изменения, диагностировать нарушения ритма и проводимости.

ЭхоКГ выполнялась по стандартной методике специалистами отделения функциональной и ультразвуковой диагностики Клиник СамГМУ (заведующая отделением – доцент О.В.Терёшина) на аппаратах Logiq-5, 7 (США). Количественная оценка размеров сердца проводилась из стандартных позиций согласно Рекомендациям по количественной оценке структуры и функции камер сердца [42, 188]. Определялись следующие показатели: линейные размеры левого и правого предсердий (ЛП и ПП, соответственно), конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ (КДР и КСР, соответственно), конечно-диастолический и конечно-систолический объемы ЛЖ (КДО и КСО, соответственно), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП), систолическое давление в легочной артерии (СД ЛА), состояние клапанного аппарата (недостаточность и/или стеноз).

На основании индекса относительной ТЗСЛЖ в диастолу, вычисленного по формуле $(2 \times \text{ТЗСЛЖ}_{\text{диастола}}) / \text{КДР ЛЖ}$, и ИММ ЛЖ определялся тип ремоделирования ЛЖ: нормальная геометрия, концентрическое ремоделирование, концентрическая или эксцентрическая гипертрофия [42]. Диастолическая дисфункция определялась как $\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ} \div 2 > 1,3$ см и/или $\text{ТЗСЛЖ} > 1,2$ см, и/или гипертрофический тип спектра трансмитрального доплеровского потока

(E/A<1,0) [28]. Фракция выброса левого желудочка оценивалась по методу Симпсона. Метод ЭхоКГ также позволил визуализировать зоны гипокинезии, акинезии и дискинезии ЛЖ, рассчитать индекс нарушения локальной сократимости.

2.5. Общелабораторное и специальное биохимическое обследование

Пациентам, включенным в исследование, проводились общий клинический анализ крови с определением содержания эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов; биохимический анализ крови с определением концентраций глюкозы, показателей липидного спектра (общий холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды), электролитов, мочевины, креатинина, общего белка, печеночных трансаминаз. Лабораторные параметры оценивались с применением стандартных реактивов в локальной лаборатории.

Определение концентраций изучаемых биомаркеров выполнялось сотрудниками иммунологической лаборатории института экспериментальной медицины и биотехнологий Самарского государственного медицинского университета (директор института – профессор Л.Т.Волова, заведующая лабораторией – доцент Л.В.Лимарева). В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа были измерены уровни NT-proBNP и sST2, в плазме – уровни цистатина С и NGAL.

NT-proBNP – представитель семейства натрийуретических пептидов – определялся как достоверный показатель миокардиального стресса с помощью тест системы «NT-proBNP» фирмы «Biomedica Slovakia» (Словакия). Концентрация в сыворотке >125 пг/мл подтверждала у пациентов наличие СН.

Стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2 рассматривался в качестве маркера фиброза и гемодинамической перегрузки миокарда. Для его

оценки применялась тест система «Presage ST2 Assay» фирмы «Critical Diagnostics» (США).

Цистатин С, отражающий фильтрационную способность почек, определялся как ранний и высокочувствительный параметр почечного повреждения. Для измерения использовалась тест система «Human Cystatin C ELISA» фирмы «Bio Vendor» (Чехия) с диапазоном калибровки от 200 до 10 000 нг/мл.

Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин рассматривался в качестве эндогенного маркера канальцевой секреции и сердечно-сосудистого риска у пациентов с СН и ИБС. Исследовался с применением тест системы «Human NGAL» фирмы «Hycult Biotech» (Нидерланды), диапазон калибровки составил 0,4 – 100 нг/мл.

Забор крови для иммуноферментного анализа осуществлялся в асептических условиях из локтевой вены в вакуумные пробирки строго натощак не позднее 2-го дня после включения пациента в исследование. Хранение и транспортировка полученных образцов крови проводились с соблюдением правил холодной цепи. Исследование биомаркеров выполнялось в строгом соответствии с методиками, изложенными в приведенных наборах для иммуноферментного анализа, с использованием следующей аппаратуры: анализатора иммунологического Multiskan (Китай); центрифуги охлаждаемой настольной Labofuge (Германия), промывателя планшетов Аквамарин (Россия).

2.6. Оценка функции почек

Функциональное состояние почек оценивалось по СКФ с использованием формулы СКД-ЕРІ, которая на сегодняшний день является предпочтительным и рекомендованным методом оценки СКФ, особенно у пациентов с сохраненной или умеренно сниженной функцией почек [45]. Нужный вариант формулы выбирался в зависимости от концентрации сывороточного креатинина и таких демографических параметров, как пол, возраст и раса. Нормальным считался уровень СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м², незначительно сниженным – 60-89 мл/мин/1,73

м², умеренно сниженным – 45-59 мл/мин/1,73 м², существенно сниженным – 30-44 мл/мин/1,73 м².

Однако способы, основанные на определении сывороточного креатинина, имеют ряд существенных недостатков [100]. В качестве более чувствительных и специфичных маркеров почечного повреждения и сердечно-сосудистого риска в последние годы рассматриваются цистатин С и липокалин-2. В исследовании плазменные концентрации данных показателей определялись методом иммуноферментного анализа.

2.7. Статистический анализ результатов исследования

Для статистической обработки полученных данных применялись пакеты прикладных программ MedCalc и SPSS 21 [27]. Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова для одной выборки. 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. Для описания связи двух или более категориальных переменных применялись таблицы сопряженности.

Межгрупповые различия для категориальных переменных оценивались с использованием критерия независимости хи-квадрат (χ^2). Если условия применения традиционного критерия для категориальных переменных нарушались, то применялся точный критерий Фишера. При сравнении более 3 столбцов вводилась поправка для р-уровня по методу Бонферрони. Межгрупповые различия для количественных переменных оценивались с помощью U-критерия Манна-Уитни (для двух независимых выборок) и H-критерия рангового анализа вариаций по Краскелу-Уоллису (для трех и более

независимых выборок). В таблицах статистика критерия Краскела-Уоллиса приведена с распределением хи-квадрат (χ^2).

Анализ корреляционных взаимосвязей между количественными переменными проводился с применением коэффициента ранговой корреляции (r) Спирмена. Сила корреляции определялась по величине данных коэффициентов: $< \pm 0,29$ – слабая корреляция, $\pm 0,30-0,69$ – умеренная, $\geq \pm 0,7$ – сильная.

Определение предикторов наступления повторных событий проводилось с помощью однофакторного регрессионного анализа с расчетом отношения шансов (ОШ) развития неблагоприятного клинического исхода. Прогностическое значение показателей в исследовании оценивалось также при проведении ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic, операционная характеристическая кривая), в ходе которого вычислялись показатели площади под кривой (Area Under Curve, AUC). Оптимальные пороговые значения для предикторов рассчитывались также с помощью ROC-кривых по максимальной сумме чувствительности (Se) и специфичности (Sp).

Для предсказания вероятности наступления неблагоприятного сердечно-сосудистого события использовалась логистическая регрессионная модель, для которой рассчитывались объединенные критерии: хи-квадрат и логарифмическое (log) правдоподобие. С помощью классификационной таблицы сравнивались прогнозируемые неблагоприятные клинические исходы и фактически наблюдаемые, вычислялся общий процент корректных наблюдений.

В модель включались предикторы, оказывающие наибольшее воздействие на клинический исход у пациента. Для этого применялся метод пошагового исключения тех предикторов, влияние которых оказывалось недостаточным согласно установленному критерию (обратный пошаговый метод отношения правдоподобия). Для каждого из предикторов рассчитывались коэффициенты их влияния на исход (B), стандартная ошибка, $\exp(B)$, 95% доверительный интервал (ДИ) для $\exp(B)$.

Для полученной модели была построена ROC-кривая, вычислены площадь под данной кривой, чувствительность и специфичность модели, определено

оптимальное пороговое значение вероятности наступления неблагоприятного события. По результатам логистического регрессионного анализа выведено уравнение регрессии.

Статистически значимыми результаты считали при двухстороннем значении $p < 0,05$.

Таким образом, в основу методологии исследования были положены руководящие принципы научно-обоснованной медицинской практики: непосредственное проспективное наблюдение с фиксацией материала, статистический анализ полученных данных с применением методов доказательной медицины и логическое обобщение результатов [20].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Анализ структурно-функционального состояния и васкуляризации миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от ФВ ЛЖ

По данным оценки эхокардиографических показателей, выявлены существенные различия между исследуемыми группами. Как ожидалось, пациенты с СН-нФВ имели наибольшие индекс нарушения сократимости ЛЖ, ИММ ЛЖ, КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, КСО ЛЖ, КДО ЛЖ, уровень СД ЛА, размеры 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. Наименьшая ФВ ЛЖ у пациентов с СН-нФВ составила 20% (таблица 7).

Индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ >1 имели все пациенты с СН-нФВ и СН-срФВ, 77 (78,6%) пациентов с СН-сФВ ($\chi^2=17,4$, $p<0,001$). Гипертрофия ЛЖ отмечалась у всех пациентов с СН-нФВ и большинства пациентов с СН-срФВ и СН-сФВ ($\chi^2 =11,3$, $p=0,003$).

Среди типов ремоделирования ЛЖ при СН преобладали концентрическое ремоделирование или концентрическая гипертрофия: более половины пациентов в каждой из групп имели данные изменения. 8 (40%) пациентов с СН-нФВ и 13 (29,5%) пациентов с СН-срФВ имели эксцентрический характер гипертрофии ЛЖ.

Пациенты с СН со сниженной и средней ФВ ЛЖ имели увеличение параметров ЛЖ и СД ЛА относительно референсных значений, соответственно в 17 (85%) и 25 (56,8%) случаях – повышение КСР ЛЖ, в 19 (95%) и 34 (77,3%) случаях – КСО

ЛЖ, в 11 (55%) и 12 (27,3%) случаях – КДО ЛЖ, в 18 (90%) и 30 (75%) случаях – СД ЛА. Частота данных отклонений среди пациентов с СН-сФВ выявлялась значительно реже (при сравнении 3 группы с 1 и 2 для всех показателей $p < 0,05$).

Таблица 7 – Эхокардиографические показатели в исследуемых группах

Показатель	СН-нФВ 1 группа (n=20)	СН-срФВ 2 группа (n=44)	СН-сФВ 3 группа (n=98)	χ^2
ФВ ЛЖ, %	39 (35-39) #†	45 (43-48) #¶	59 (55-62) †¶	115,6***
Индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ	1,75 (1,375-2,5) †	1,5 (1,328-1,75) ¶	1,125 (1-1,313) †¶	56,8***
Аневризма ЛЖ, n (%)	8 (40) #†	5 (11,4) #¶	0 †¶	30,2***
ИММ ЛЖ, г/м ²	151 (135,08-180,56) #†	113,53 (94,7-136,75) #	115,91 (98,34-138,86) †	16,4***
КДР ЛЖ, мм	57 (51,1-64,0) †	53,5 (51-57,75) ¶	52 (49-55) †¶	12,4**
КСР ЛЖ, мм	46 (40-51) #†	40 (35-43,45) #¶	35 (32-38) †¶	36,3***
КДО ЛЖ, мл	153 (124-220) #†	135,5 (108,5-153) #¶	122 (103-140) †¶	15,1**
КСО ЛЖ, мл	96 (69-132) #†	67 (59,3-84,5) #¶	45 (38-62) †¶	50,8***
СД ЛА, мм.рт.ст.	35 (30-45) #†	30 (27-32) #¶	26 (24-29) †¶	38,2***
ЛП, мм	40 (38-49) †	39 (36-40,75)	38 (35-40) †	9,1*
Базальный диаметр ПЖ, мм	31 (29-35) #†	26 (24,25-28,0) #	27 (25-29) †	17,5***

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей; # – отмечены различия между 1 и 2 группами при $p < 0,05$; † – 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 $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$.

Коронарная ангиография основной доле участников в каждой из исследуемых групп была выполнена по экстренным показаниям ($\chi^2=5,8$, $p=0,055$).

Более чем у половины пациентов с СН-срФВ и СН-сФВ (26 и 55 наблюдений, соответственно) определялось 1-сосудистое поражение коронарного русла. Распространенность 2- и 3-сосудистого поражения была также сходной среди пациентов СН-срФВ (10 и 8 наблюдений, соответственно) и СН-сФВ (28 и 15 наблюдений, соответственно). У пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, напротив, преобладало 2-сосудистое поражение КА (11 случаев), в то время как на долю 1- и 3-сосудистого поражения пришлось 7 и 2 случая, соответственно. При парном сравнении групп по данному показателю с поправкой по методу Бонферрони были выявлены статистически значимые различия между 1 и 2 группами по 2-сосудистому характеру поражения ($\chi^2=6,5$, $p=0,047$) (рисунок 5).

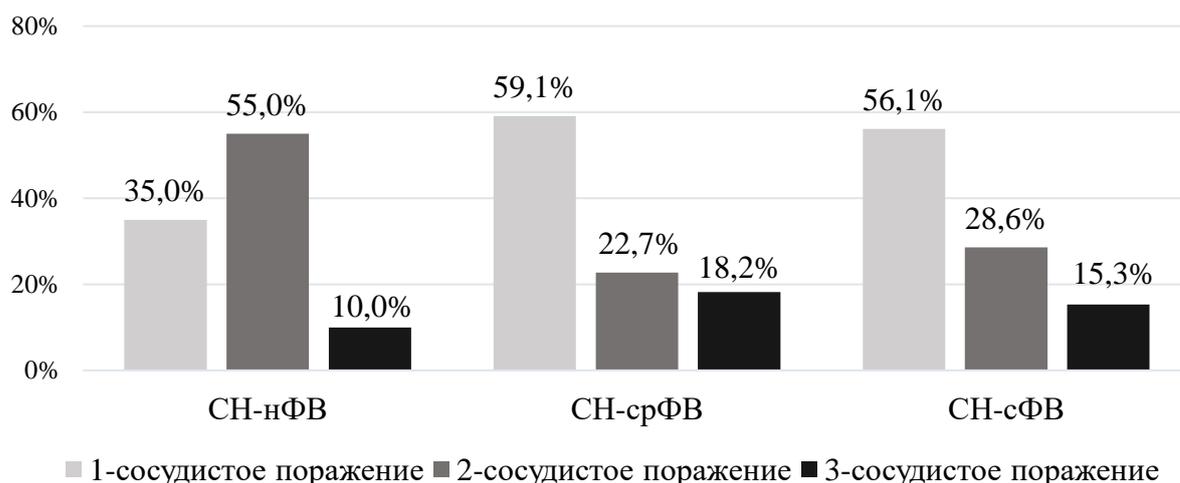


Рисунок 5. Распределение пациентов в зависимости от количества пораженных КА (% наблюдений в каждой группе)

При оценке состояния коронарного русла по шкале Syntax выявлено, что пациенты 2 группы имели большее количество баллов в сравнении с пациентами 3 группы, что может свидетельствовать о более выраженных нарушениях васкуляризации миокарда. Наибольший балл по шкале Syntax у пациентов с СН и перенесенным ИМ составил 64,5. Межгрупповые различия по критерию Краскела-Уоллиса для шкалы Syntax достигнуты не были.

Гемодинамически значимый стеноз ствола ЛКА достоверно чаще встречался у пациентов 2 группы в сравнении с участниками 3 группы, но в тоже время его распространенность была сходной среди 1 и 2 групп. Приведенные результаты анализа данных КАГ представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Коронароангиографические параметры в исследуемых группах

Показатель	СН-нФВ 1 группа (n=20)	СН-срФВ 2 группа (n=44)	СН-сФВ 3 группа (n=98)	χ^2
Syntax score, баллы	15 (10-24)	17 (12,25-28) [¶]	15 (8-23,5) [¶]	5,4
Стеноз ствола ЛКА, n (%)	2 (10)	6 (13,6) [¶]	3 (3,1) [¶]	5,9*

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей; [¶] – 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 $p < 0,05$.

В общей когорте участников стенозирование ствола ЛКА чаще определялось при наличии аневризмы ЛЖ и многососудистом поражении. Пациенты со значимым стенозом ствола ЛКА также имели ниже ФВ ЛЖ (таблица 9).

Таблица 9 – ЭхоКГ и КАГ параметры в зависимости от поражения ствола ЛКА

Параметр	Стеноз ствола ЛКА		p	
	да (n=11)	нет (n=151)		
ФВ ЛЖ, %	44 (41-52)	55 (47-60)	0,005**	
Аневризма ЛЖ, n (%)	3 (27,3)	10 (6,6)	0,046*	
Поражение коронарного русла, n (%)	1-сосудистое	2 (18,2)	86 (57)	0,014*
	2-сосудистое	5 (45,4)	44 (29,1)	
	3-сосудистое	4 (36,4)	21 (13,9)	

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей; * – отмечены статистически значимые различия в зависимости от поражения ствола ЛКА при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$.

При проведении корреляционного анализа эхокардиографических и коронароангиографических показателей в общей когорте пациентов выявлены слабые связи между шкалой Syntax и ФВ ЛЖ отрицательного характера ($r = -0,179$, $p = 0,022$) и индексом нарушения локальной сократимости ЛЖ положительного характера ($r = +0,239$, $p = 0,002$).

По результатам анализа эхокардиографических и коронароангиографических данных наиболее выраженные нарушения структурно-функционального состояния и васкуляризации миокарда выявлены у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии со сниженной и средней ФВ ЛЖ.

3.2. Изучение функционального состояния почек у пациентов с сердечной недостаточностью и перенесенным инфарктом миокарда в зависимости от ФВ ЛЖ

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 с преобладанием в группе с СН-сФВ, однако межгрупповых различий по данному показателю достигнуто не было.

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), при этом минимальное значение СКФ при СН-нФВ составило 37 мл/мин/1,73 м². Между пациентами с СН-срФВ и СН-сФВ по расчетной СКФ различий не выявлено.

Вышеизложенные показатели функционального состояния почек в исследуемых группах представлены в таблице 10 и на рисунке 6.

Таблица 10 – Показатели почечной функции при сердечной недостаточности ишемической этиологии в зависимости от ФВ ЛЖ

Параметр	СН-нФВ 1 группа (n=20)	СН-срФВ 2 группа (n=44)	СН-сФВ 3 группа (n=98)	χ^2
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	66 (50-70) ^{#†}	77 (67,25–86,75) [#]	80,5 (69,75-89,25) [†]	7,7*
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	7 (35) ^{#†}	5 (11,4) [#]	6 (6,1) [†]	11,2**
СКФ ≥90 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	3 (15)	9 (20,5)	24 (24,5)	0,9

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей; # – отмечены различия между 1 и 2 группами при $p < 0,05$; † – отмечены различия между 1 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 $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$.

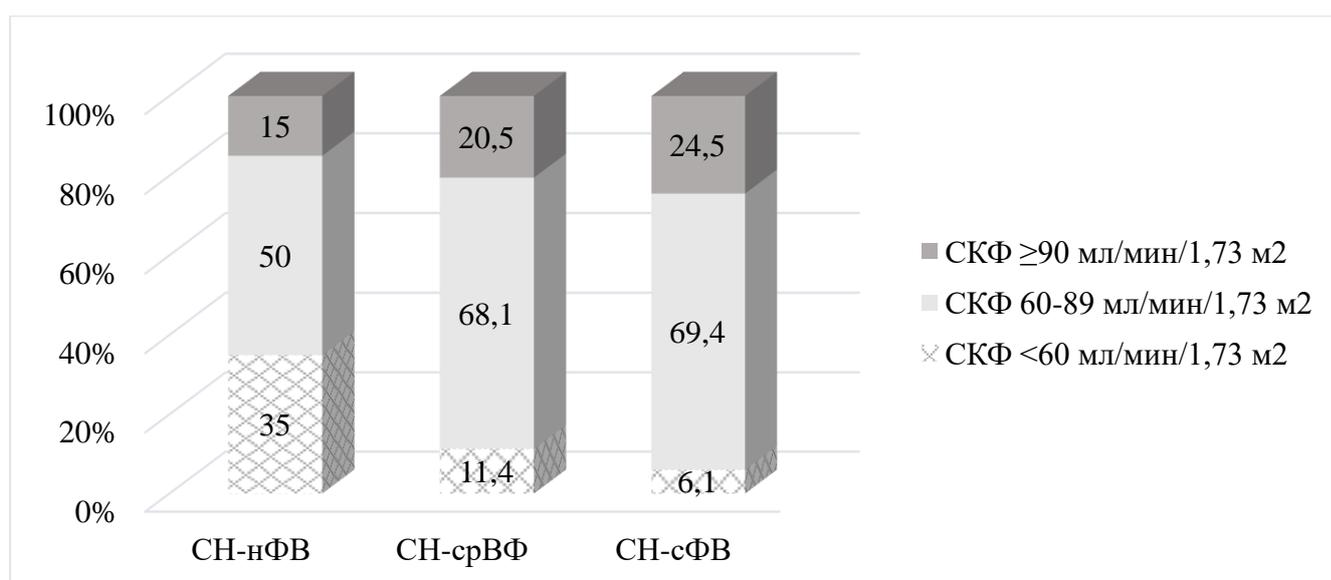


Рисунок 6. Распределение пациентов с сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от ФВ ЛЖ и СКФ (% наблюдений в каждой группе)

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 (таблица 11).

Таблица 11 – Клинические и инструментальные параметры пациентов в зависимости от наличия умеренного или выраженного снижения функции почек

Параметр	СКФ		p
	<60 мл/мин/1,73 м ² (n=18)	≥60 мл/мин/1,73 м ² (n=144)	
Возраст, годы	64,5 (57,3-69,3)	56 (50-60)	0,001*
Давность ИМ более 12 мес., n (%)	4 (22,2)	9 (6,3)	0,041*
Фибрилляция предсердий, n (%)	3 (16,7)	5 (3,5)	0,043*
ФВ ЛЖ, %	46 (39-56)	55 (47-60)	0,006**
КДР ЛЖ, мм	57 (53,4-58)	52 (49-55)	0,008**
КСР ЛЖ, мм	42 (34,8-45,3)	36 (32-39)	0,008**
КСО ЛЖ, мл	66,5 (46-84,5)	54 (41-66)	0,046*
СД ЛА, мм рт.ст.	30 (27-35)	27 (25-30)	0,016*
Поражение ствола ЛКА, n (%)	4 (22,2)	7 (4,9)	0,022*
2- / 3-сосудистое поражение коронарного русла, n (%)	13 (72,2)	61 (42,4)	0,023*

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей;

* – отмечены статистически значимые различия между пациентами с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м² при p<0,05, ** – при p<0,01.

При оценке корреляционных взаимосвязей в общей когорте выявлено снижение СКФ с возрастом ($r=-0,298$, $p<0,001$), при уменьшении ФВ ЛЖ ($r=+0,177$, $p=0,025$) и увеличении СД ЛА ($r=-0,180$, $p=0,022$). Сохранялась отрицательная корреляционная связь между СКФ и возрастом у пациентов с СН-сФВ ($r=-0,318$, $p=0,001$). В группе СН-срФВ снижение СКФ определялось при увеличении баллов по шкале Syntax ($r=-0,299$, $p=0,049$).

Согласно проведенному анализу, у пациентов, принявших участие в исследовании, преобладало легкое снижение почечной функции. Наибольшие отклонения в функциональном состоянии почек у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда наблюдались при сердечной недостаточности со сниженной систолической функцией.

3.3. Изучение содержания и взаимосвязей исследуемых биомаркеров у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и различными типами сердечной недостаточности

Сравнительная оценка содержания биомаркеров миокардиального стресса и фиброза, почечной дисфункции с применением критерия Краскела-Уоллиса выявила существенные различия концентраций sST2, NGAL, NT-proBNP и сходные уровни цистатина С в исследуемых группах (таблица 12).

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 ($p=0,009$).

Таблица 12 – 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 $p < 0,001$.

Между изучаемыми биомаркерами у пациентов с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда, определялись следующие корреляционные взаимосвязи: sST2 – NT-proBNP ($r = +0,34$, $p < 0,001$), sST2 – NGAL ($r = +0,3$, $p < 0,001$), sST2 – цистатин С ($r = +0,24$, $p = 0,002$), NGAL – NT-proBNP ($r = +0,29$, $p < 0,001$). Корреляции в указанных парах также прослеживались при СН-сФВ (для всех $p < 0,05$). У пациентов с СН-срФВ сохранялись взаимосвязи между sST2 и NGAL ($r = +0,3$, $p < 0,049$) (рисунок 7), sST2 и цистатином С ($r = +0,38$, $p = 0,012$) (рисунок 8). Корреляция в паре NGAL – NT-proBNP сохранялась и была более выраженной у пациентов с СН-нФВ ($r = +0,6$, $p = 0,018$).

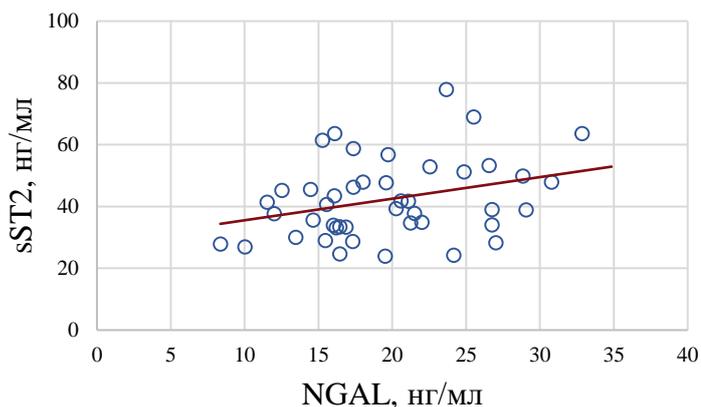


Рисунок 7. Корреляционные взаимоотношения sST2 и NGAL
в группе пациентов с СН-срФВ

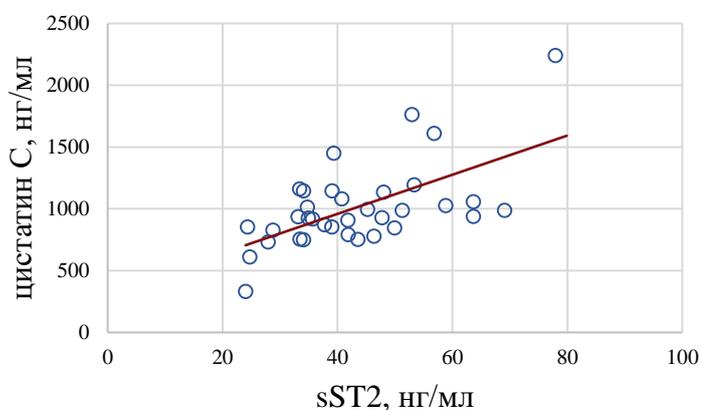


Рисунок 8. Корреляционные взаимоотношения sST2 и цистатина С
в группе пациентов с СН-срФВ

Полученные результаты свидетельствуют о значимых различиях в содержании sST2, NGAL и NT-proBNP у пациентов с сердечной недостаточностью и перенесенным инфарктом миокарда в зависимости от ФВ ЛЖ: меньшие концентрации указанных биомаркеров имели место при СН-сФВ с тенденцией к возрастанию в группах с СН-срФВ и СН-нФВ. Различий по уровню цистатина С в изучаемых группах продемонстрировано не было. Выявлены слабые и умеренные взаимосвязи между исследуемыми биомаркерами.

3.4. Изучение содержания и клинико-инструментальных взаимосвязей исследуемых биомаркеров у пациентов с сердечной недостаточностью и перенесенным инфарктом миокарда

При проведении сравнительного анализа в когорте пациентов с сердечной недостаточностью и перенесенным инфарктом миокарда концентрации исследуемых биомаркеров существенно не различались в зависимости от пола, давности ИМ, наличия избыточной массы тела или ожирения, вида и результата коронарного вмешательства (для всех $p > 0,05$).

Пациенты с СН и аневризмой ЛЖ имели значительно выше уровни sST2, NGAL и NT-proBNP в сравнении с пациентами с СН без аневризмы ЛЖ: sST2 – 49,37 нг/мл (40,58-62,55) против 37,16 нг/мл (31,47-43,51) ($p < 0,001$), NGAL – 22,33 нг/мл (17,7-28,75) против 16,86 нг/мл (13,51-20,74) ($p = 0,002$), NT-proBNP – 822,55 пг/мл (378,83-1881,18) против 219,19 пг/мл (87,78 – 516,05) ($p < 0,001$), соответственно (рисунок 9).

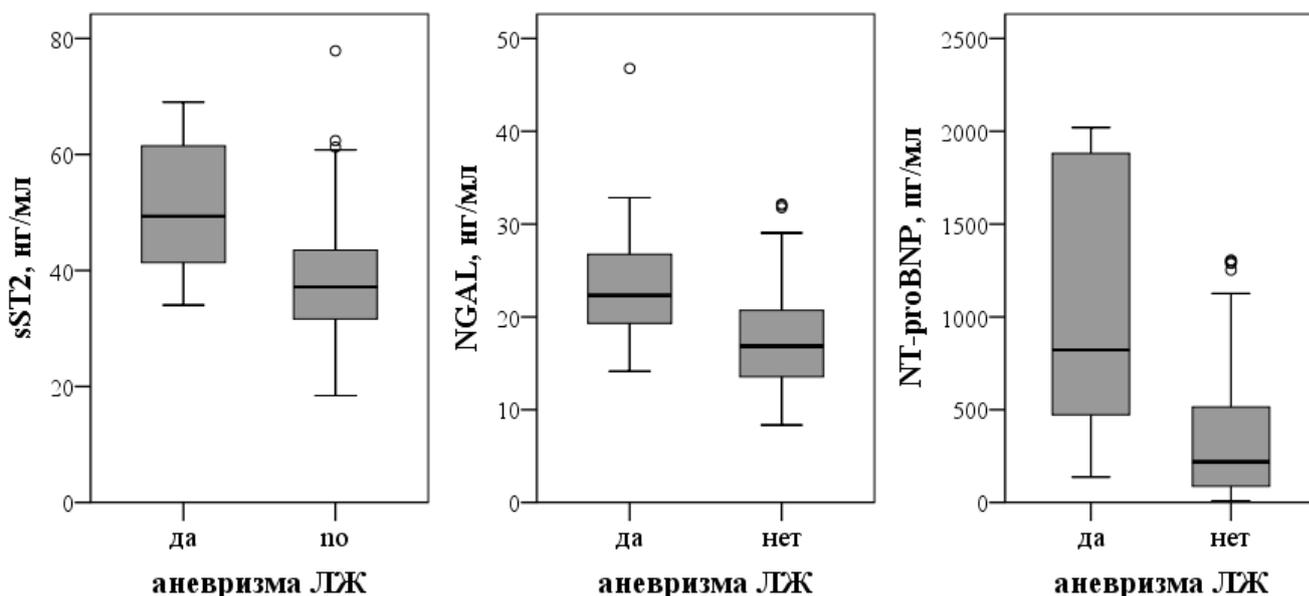


Рисунок 9. Содержание sST2, NGAL и NT-proBNP в зависимости от наличия аневризмы ЛЖ

Уровни sST2 и цистатина С у пациентов с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда, существенно возрастали с выраженностью поражения коронарного русла. Наиболее высокое плазменное содержание

липокалина-2 имели пациенты с 2-хсосудистым поражением коронарных артерий, но данные различия не носили статистической значимости. Концентрации NT-proBNP оказались сходными у пациентов с различной степенью коронарного поражения (таблица 13).

Таблица 13 – Содержание изучаемых биомаркеров при сердечной недостаточности ишемической этиологии в зависимости от характера поражения коронарного русла

Биомаркер	Поражение коронарного русла	Концентрация биомаркеров	χ^2
sST2, нг/мл	1-сосудистое	35,62 (31,47-41,81)	12,2**
	2-сосудистое	38,25 (31,43-46,17)	
	3-сосудистое	44,24 (38,48-47,48)	
Цистатин С, нг/мл	1-сосудистое	969,88 (783,02-1109,03)	8,4*
	2-сосудистое	986,91 (878,95-1135,06)	
	3-сосудистое	1269,88 (882,38-1472,96)	
NGAL, нг/мл	1-сосудистое	16,01 (13,45-20,49)	5,5
	2-сосудистое	19,46 (14,5-24,46)	
	3-сосудистое	18 (13,87-19,98)	
NT-proBNP, пг/мл	1-сосудистое	220,87 (86,03-513,6)	2,4
	2-сосудистое	226,71 (126,26-649,27)	
	3-сосудистое	282,65 (79,4-991,78)	

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

У участников с СН уровни sST2, NGAL и NT-proBNP определялись выше при стенозе ствола ЛКА: sST2 – 49,37 нг/мл (34,4-63,63) против 37,67 нг/мл (32,01-43,9) при отсутствии поражения ствола ЛКА ($p=0,035$); NGAL – 22,53 нг/мл

(16,08-26,64) против 16,95 (13,61-20,77) ($p=0,048$) и NT-proBNP – 781,22 пг/мл (255,0-1304,93) против 222,55 пг/мл (88,23-514,61) ($p=0,008$), соответственно.

У пациентов с СН и СКФ <60 мл/мин/1,73 м² концентрации sST2 и NT-proBNP оказались выше в сравнении с пациентами с СН и СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и составили, соответственно: для sST2 – 40,48 нг/мл (37,71-47,72) и 37,13 нг/мл (31,23-44,18) ($p=0,024$), для NT-proBNP – 786,47 нг/мл (167,72-1296,38) и 224,63 нг/мл (87,69-480,11) ($p=0,002$).

Кроме того, сывороточные концентрации NT-proBNP были статистически значимо выше у пациентов с СН ПФК NYHA, перенесенным ИМ с зубцом Q и при повышении СД ЛА (таблица 14).

Таблица 14 – Содержание NT-proBNP при сердечной недостаточности ишемической этиологии в зависимости от клинико-инструментальных параметров

Параметр		Концентрация NT-proBNP, пг/мл	p
ФК NYHA	I	70,85 (51,45-89,94)	<0,001***
	II	344,3 (201,22-786,47)	
	III	747,56 (290,36-1882,08)	
Перенесенный ИМ	с зубцом Q	306,81 (1620,16-709,38)	<0,001***
	без зубца Q	95,99 (56,97-227,39)	
Повышение СД ЛА	да	340,27 (195,89-926,9)	<0,001***
	нет	145,88 (73,49-392,69)	

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

Анализ корреляционных взаимосвязей между исследуемыми биомаркерами и клинико-инструментальными параметрами у пациентов с СН ишемической этиологии показал повышение 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-proBNP – также при увеличении размера ЛП, индекса нарушения локальной сократимости ЛЖ, при возрастании СД ЛА и снижении СКФ. Данные корреляции имели слабую или умеренную силу связи (таблица 15).

Таблица 15 – Корреляционные взаимосвязи биомаркеров с инструментальными параметрами при сердечной недостаточности ишемической этиологии

Корреляционная пара	r	p
sST2 – Syntax score	+0,34	<0,001***
sST2 – КДР ЛЖ	+0,23	0,004**
sST2 – КДО ЛЖ	+0,21	0,009**
sST2 – КСО ЛЖ	+0,21	0,008**
sST2 – ФВ ЛЖ	-0,25	0,001**
sST2 – индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ	+0,21	0,006**
NGAL – ЛП	+0,25	0,002**
NGAL – ФВ ЛЖ	-0,18	0,022*
NGAL – индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ	0,16	0,041*
NT-proBNP – ЛП	+0,37	<0,001***
NT-proBNP – индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ	+0,47	<0,001***
NT-proBNP – СД ЛА	+0,4	<0,001***
NT-proBNP – СКФ	-0,233	0,003**

Примечание: * – отмечены значимые различия при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$.

Таким образом, проведенная оценка содержания биомаркеров у пациентов с сердечной недостаточностью ишемической этиологии продемонстрировала зависимость от ряда клинических, инструментальных и биохимических

параметров: наличия аневризмы ЛЖ, гемодинамически значимого стеноза ствола ЛКА, степени поражения коронарного русла, функционального класса NYHA, вида перенесенного ИМ и повышения СД ЛА. Определены корреляционные взаимоотношения биомаркеров с коронаро- и эхокардиографическими, лабораторными показателями.

3.5. Анализ клинических исходов у пациентов с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда

В течение 12-месячного периода наблюдения были проанализированы клинические исходы у 157 пациентов, принявших участие в исследовании. С 5 пациентами связь была потеряна ввиду смены адреса проживания или отказа от дальнейшего участия. Таким образом, оценивались данные 17 пациентов с СН-нФВ, 42 пациентов с СН-срФВ и 98 пациентов с СН-сФВ. Комбинированной конечной точки исследования достигли 35 участников, из них 9 человек из 1-й группы, 18 и 8 человек из 2-й и 3-й группы, соответственно.

Таблица 16 – Структура клинических исходов у пациентов, принявших участие в исследовании

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)
ОНМК, 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)

Представленные в таблице 16 данные свидетельствуют о худшем прогнозе у пациентов с СН-нФВ и СН-срФВ в сравнении с пациентами с СН-сФВ ($\chi^2 = 30,1$, $p < 0,001$). Так, 27 (77,1%) зафиксированных неблагоприятных сердечно-сосудистых события произошло в 1 и 2 группе пациентов и только 8 (22,3%) событий пришлось на долю пациентов 3 группы (рисунке 10).

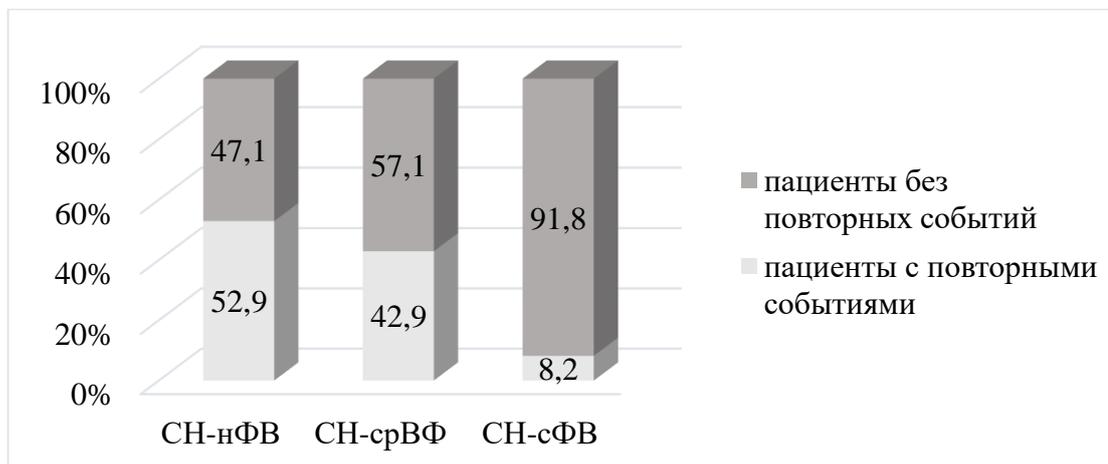


Рисунок 10. Распределение пациентов с сердечной недостаточностью в зависимости от ФВ ЛЖ и повторных сердечно-сосудистых событий за период наблюдения (% наблюдений в каждой группе)

Среди неблагоприятных клинических исходов у пациентов с СН, перенесших ИМ, чаще встречались повторные госпитализации по поводу нестабильной стенокардии и декомпенсации СН: вместе на их долю пришлось 29 (83%) негативных наблюдений. Структура распределения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий отражена на рисунке 11.

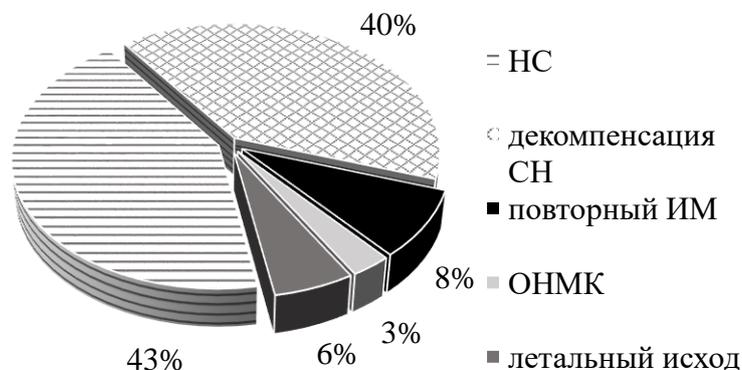


Рисунок 11. Структура неблагоприятных клинических исходов у пациентов, принявших участие в исследовании (% наблюдений)

При проведении опроса пациентов, продолживших участие в исследовании, также оценивались случаи плановой реваскуляризации миокарда (стентирование коронарных артерий или коронарное шунтирование) за период наблюдения.

Всего 24 пациентам (15,3% оставшихся в исследовании участников) в плановом порядке была проведена реваскуляризация миокарда. 10 пациентам (6,4%) выполнено стентирование коронарных артерий, 14 пациентам (8,9%) – коронарное шунтирование. Следует отметить, что операции плановой реваскуляризации миокарда со сходной частотой выполнялись пациентам с СН с различной систолической функцией ($\chi^2=3,5$, $p=0,173$) (рисунок 12).

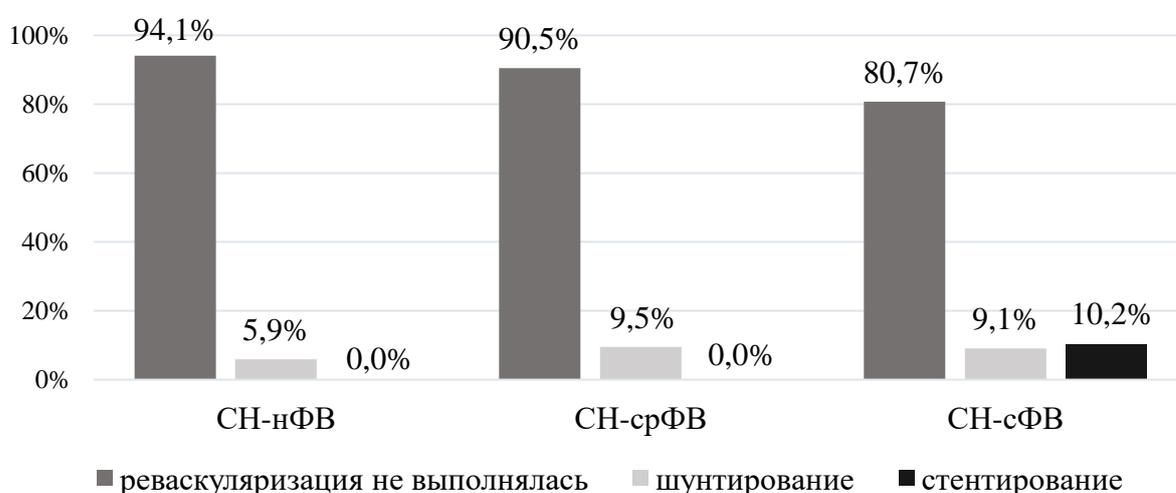


Рисунок 12. Распределение случаев плановой реваскуляризации миокарда за период наблюдения при различных типах сердечной недостаточности (% наблюдений)

Участники исследования, которым в течение периода наблюдения в плановом порядке были выполнены стентирование коронарных артерий или коронарное шунтирование, исходно имели более выраженное поражение коронарного русла по шкале Syntax (23,5 балла (13,24-35) в сравнении с 15 баллами (8-22) у пациентов без вмешательств, $p=0,004$). У пациентов с операциями реваскуляризации миокарда, ожидаемо чаще, определялись многососудистое поражение и значимый стеноз ствола ЛКА на момент включения в исследование (таблица 17). Частота проведения коронарных вмешательств за период наблюдения не зависела от давности инфаркта миокарда ($p>0,05$).

Таблица 17 – Сравнительная оценка данных коронарографии в зависимости от выполнения плановой реваскуляризации миокарда за период наблюдения

Показатель	Реваскуляризация миокарда		χ^2
	да (n=24)	нет (n=133)	
2- / 3-сосудистое поражение КА, n (%)	16 (66,7)	56 (42,1)	4,9*
Поражение ствола ЛКА, n (%)	4 (16,7)	6 (4,5)	5,0*

Примечание: * – отмечены значимые различия при $p < 0,05$.

Во время телефонной беседы дополнительно оценивалась медикаментозная терапия, принимаемая пациентами спустя 12-месячный период от начала исследования (таблица 18).

Таблица 18 – Медикаментозная терапия в исследуемых группах через 1 год после включения

Терапия	СН-нФВ 1 группа (n=17)	СН-срФВ 2 группа (n=42)	СН-сФВ 3 группа (n=98)
Двойная антитромбоцитарная терапия, n (%)	16 (94)	40 (95,2)	95 (96,9)
Статины, n (%)	15 (88,2)	37 (88,1)	89 (90,8)
Бета-блокаторы, n (%)	15 (88,2)	38 (90,5)	88 (89,8)
иАПФ, n (%)	14 (82,4)	35 (83,3)	80 (81,6)

Примечание: при сравнении групп для всех показателей $p > 0,05$.

Согласно данным опроса, большинство пациентов в исследовании соблюдали рекомендации стационарного и последующего амбулаторного этапов и продолжили прием рекомендованных антитромбоцитарных и гиполипидемических препаратов, бета-блокаторов, иАПФ. 12 участников сообщили о самостоятельной полной отмене приема статинов. Прием антиагрегантов, бета-блокаторов и иАПФ также самостоятельно прекратили 3, 6 и 5 пациентов, соответственно. При телефонной беседе более детально установить

причины отмены препаратов не представлялось возможным, что, безусловно, не позволяет анализировать качество оказания помощи на поликлиническом этапе. Следует отметить, что различий в приеме указанных лекарственных препаратов между группами не наблюдалось (для всех $p > 0,05$).

Таким образом, анализ клинических исходов у пациентов с сердечной недостаточностью и перенесенным инфарктом миокарда показал, что пациенты с сохраненной ФВ ЛЖ имеют более благоприятный прогноз в сравнении с пациентами со сниженной и средней ФВ ЛЖ. В структуре неблагоприятных сердечно-сосудистых событий преобладали повторные госпитализации по поводу нестабильной стенокардии и декомпенсации сердечной недостаточности. Частота проведения операций плановой реваскуляризации миокарда и принимаемая медикаментозная терапия были сходными у пациентов с СН с различной ФВ ЛЖ.

3.6. Анализ клинико-инструментальных и биохимических особенностей у пациентов с сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

В зависимости от достижения конечной точки исследования участники (за исключением выбывших) ($n=157$) были разделены на 2 группы: группу А ($n=35$) составили пациенты с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями за 12-месячный период наблюдения, группу В ($n=122$) – пациенты без повторных сердечно-сосудистых событий. Основные клинические, инструментальные и лабораторные показатели в группах представлены в таблицах 19 и 20.

3 пациента с неблагоприятными исходами и 2 пациента без повторных событий в анамнезе имели инсульты, но, так как в данной ситуации условия применения традиционного критерия независимости хи-квадрат были нарушены, использовался точный критерий Фишера, для которого значение $p=0,074$. Соответственно, данный показатель утратил статистическую значимость в развитии повторных негативных событий.

Таблица 19 – Клиническая характеристика когорты в зависимости от наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Показатель	Пациенты с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями		p
	да (группа А) (n=35)	нет (группа В) (n=122)	
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 NYHA, n (%)	11 (31,4)	3 (2,5)	<0,001***
Давность ИМ более 12 мес., n (%)	7 (20,0)	6 (4,9)	0,004**

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 $p < 0,001$.

Приведенные клинические данные свидетельствуют, что в исследовании частота повторных госпитализаций по поводу неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и летальных исходов оказалась значимо выше у мужчин. Пациенты, у которых за период наблюдения произошли повторные события, исходно чаще имели СН ШФК NYHA и давность ИМ более 1 года.

Между исследуемыми группами различий по возрасту, индексу массы тела, виду перенесенного ИМ (с з.О / без з.О), коморбидным состояниям (нарушениям углеводного обмена, избыточной массе тела или ожирению, фибрилляции предсердий, артериальной гипертензии), табакокурению выявлено не было (для всех $p > 0,05$).

Таблица 20 – Исходные 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)	
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 группами А и В при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$.

Из представленных в таблице 20 инструментальных и лабораторных данных видно, что у участников исследования с неблагоприятным клиническим исходом значимо чаще определялись ФВ ЛЖ <50%, повышение СД ЛА, аневризма ЛЖ, гемодинамически значимое поражение ствола ЛКА, более выраженное нарушение локальной сократимости ЛЖ и поражение коронарного русла по шкале Syntax.

Наступление повторных сердечно-сосудистых событий за период наблюдения у пациентов с СН, перенесших ИМ, не зависело от количества пораженных коронарных сосудов, характера и результата коронарного вмешательства на момент включения в исследование, СКФ и состояния липидного профиля (для всех $p > 0,05$).

При анализе концентраций изучаемых биомаркеров уровни sST2, NGAL и NT-proBNP оказались выше в группе участников с неблагоприятным клиническим исходом. В то же время концентрации цистатина С статистически значимо не различались у пациентов в зависимости от наступления повторных сердечно-сосудистых событий (таблица 21).

Таблица 21 – 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 $p < 0,001$.

Наибольший прирост концентраций изучаемых биомаркеров (по медиане) у пациентов с неблагоприятным исходом был зафиксирован для NT-proBNP, прирост уровней sST2 и NGAL имел сходные значения (рисунки 13 и 14).

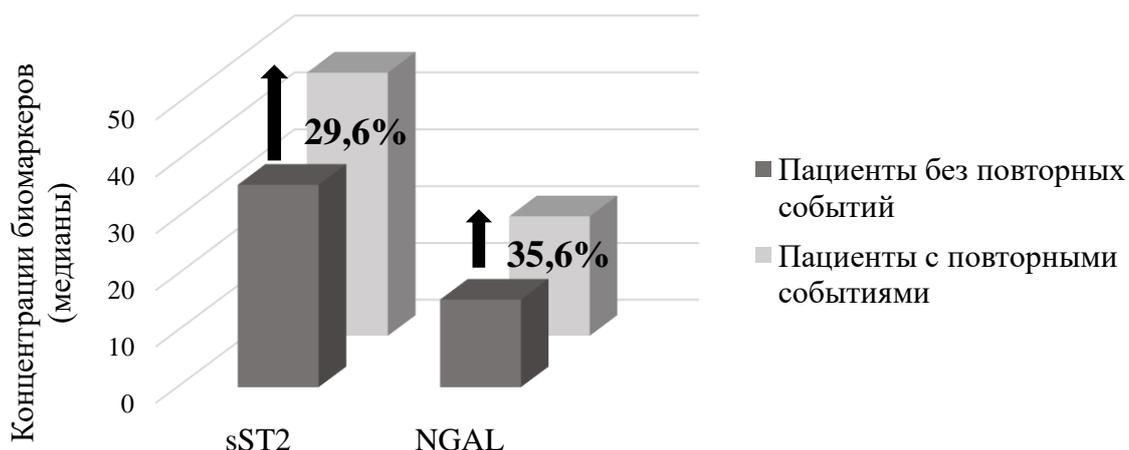


Рисунок 13. Содержание sST2 и NGAL в зависимости от исхода (стрелками указан % прироста)

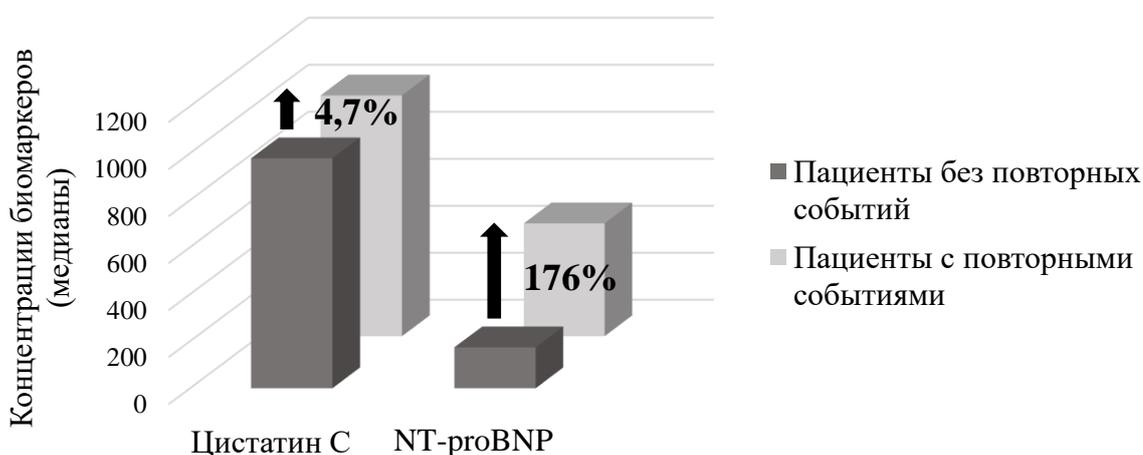


Рисунок 14. Содержание NT-proBNP и цистатина С в зависимости от исхода (стрелками указан % прироста)

В группе участников с неблагоприятным исходом при проведении корреляционного анализа определялись положительные взаимосвязи средней силы между маркерами, отражающими биохимическую перегрузку миокарда, – ST2 и NT-proBNP ($r=+0,448$, $p=0,007$) (рисунок 15).

Также повышение концентраций NT-proBNP у пациентов с повторными сердечно-сосудистыми событиями наблюдалось с возрастанием СД ЛА ($r=+0,440$, $p=0,008$), увеличением размера ЛП ($r=+0,448$, $p=0,007$) и при снижении СКФ ($r=-0,432$, $p=0,014$) (рисунок 16). NGAL и цистатин С значимых корреляционных взаимосвязей не продемонстрировали.

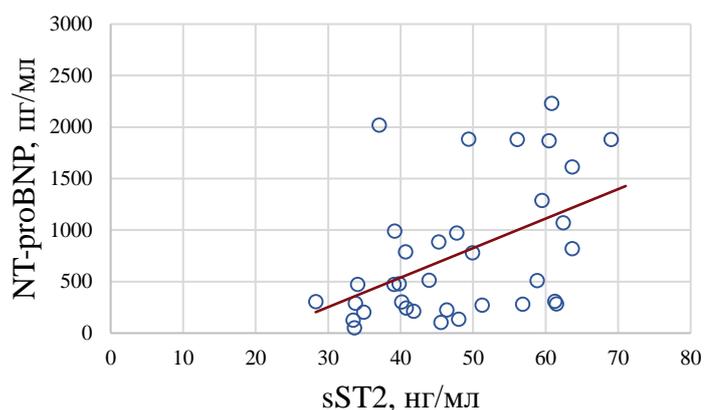


Рисунок 15. Корреляционные взаимоотношения sST2 и NT-proBNP в группе пациентов с неблагоприятным исходом

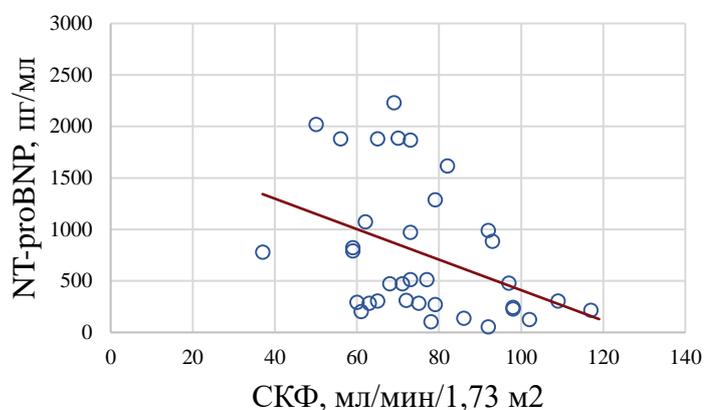


Рисунок 16. Корреляционные взаимоотношения NT-proBNP и СКФ в группе пациентов с неблагоприятным исходом

Между инструментальными и лабораторными показателями отмечались корреляции в парах ФВ ЛЖ – СКФ ($r=+0,385$, $p=0,023$), СД ЛА – СКФ ($r=-0,362$, $p=0,033$), размер ЛП – СКФ ($r=-0,448$, $p=0,007$). У пациентов с повторными событиями снижение СКФ было связано с возрастом ($r=-0,339$, $p=0,046$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СН ишемической этиологии ассоциировано с мужским полом, СН ШФК NYHA, давностью ИМ более 1 года, ФВ ЛЖ $<50\%$, повышением СД ЛА, аневризмой ЛЖ, стенозом ствола ЛКА, выраженным нарушением локальной сократимости ЛЖ и поражением коронарного русла по шкале Syntax. Также наступление

неблагоприятного исхода ассоциировано с более высоким содержанием sST2, NGAL и NT-proBNP.

3.7. Изучение предикторов неблагоприятного клинического исхода при сердечной недостаточности ишемической этиологии

Для определения предикторов наступления повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с сердечной недостаточностью и перенесенным инфарктом миокарда для показателей со значимыми межгрупповыми различиями был проведен однофакторный регрессионный анализ с расчетом ОШ развития неблагоприятного клинического исхода.

Данные анализа, представленные в таблице 22, подтверждают, что наличие у пациентов с сердечной недостаточностью и перенесенным инфарктом миокарда сформированной аневризмы ЛЖ, ФВ ЛЖ <50%, повышения СД ЛА, поражения ствола ЛКА существенно повышает вероятность наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Статистически значимыми предикторами являются также тяжесть поражения коронарного русла по шкале Syntax и степень нарушения сократимости миокарда ЛЖ. Напротив, вероятность повторных негативных событий у пациентов с давностью ИМ до года оказалась ниже в сравнении с пациентами, перенесшими ИМ более года назад. В то же время мужской пол как фактор риска развития неблагоприятного клинического исхода при проведении однофакторного анализа утратил свою первоначальную значимость.

Представленные в таблице отношения шансов для изучаемых биомаркеров рассчитаны для повышения их концентрации на одну единицу измерения. ОШ при увеличении содержания маркеров миокардиального фиброза и почечной дисфункции на 5 нг/мл возрастает до 2,1 (1,61-2,82) для sST2 и 2,59 (1,76-3,86) для NGAL; при увеличении на 10 нг/мл – до 4,41 (2,59-7,93) и 6,73 (3,11-14,88), соответственно. ОШ для развития неблагоприятного клинического исхода при повышении концентрации маркера миокардиального стресса NT-proBNP на 50

пг/мл увеличивается до 1,11 (1,05-1,16), при повышении на 100 пг/мл – до 1,22 (1,11-1,35).

Таблица 22 – Предикторы развития неблагоприятного клинического исхода
(данные однофакторного регрессионного анализа)

Параметр	ОШ (95% ДИ)	p
Клинические		
Давность ИМ <12 мес.	0,21 (0,06-0,66)	0,008
Мужской пол	6,67 (0,86-51,56)	0,069
Эхокардиографические		
Аневризма ЛЖ	63,13 (7,82-509,46)	<0,001
Повышение СД ЛА	2,45 (1,14-5,27)	0,022
ФВ ЛЖ <50%	7,67 (3,31-17,78)	<0,001
Индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ	5,99 (2,19-16,36)	<0,001
Коронароангиографические		
Шкала Syntax	1,04 (1,01-1,07)	0,012
Поражение ствола ЛКА	3,90 (1,06-14,40)	0,041
Биомаркеры		
sST2	1,16 (1,10-1,23)	<0,001
NGAL	1,21 (1,12-1,31)	<0,001
NT-proBNP	1,002 (1,001-1,003)	<0,001

При последующем ROC-анализе для предикторов неблагоприятного клинического исхода были рассчитаны площади под ROC-кривыми. В результате выявлена слабая предсказательная значимость в отношении наступления повторных сердечно-сосудистых событий для стеноза ствола ЛКА. Другие проанализированные клиничко-инструментальные и лабораторные параметры

подтвердили возможность их применения в качестве прогностических критериев (таблица 23).

Таблица 23 – Показатели AUC для предикторов неблагоприятного исхода

Предикторы	AUC	95% ДИ	p
Давность ИМ >12 мес.	0,607	0,502-0,715	0,047
Аневризма ЛЖ	0,667	0,552-0,783	0,003
Повышение СД ЛА	0,609	0,502-0,717	0,049
ФВ ЛЖ <50%	0,734	0,637-0,832	<0,001
Индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ	0,668	0,558-0,777	0,003
Шкала Syntax	0,616	0,503-0,728	0,037
Поражение ствола ЛКА	0,551	0,438-0,664	0,359
sST2	0,796	0,710-0,882	<0,001
NGAL	0,800	0,727-0,873	<0,001
NT-proBNP	0,761	0,676-0,847	<0,001

Наибольшие площади под ROC-кривыми продемонстрировали изучаемые биомаркеры и ФВ ЛЖ <50% (рисунки 17 и 18).

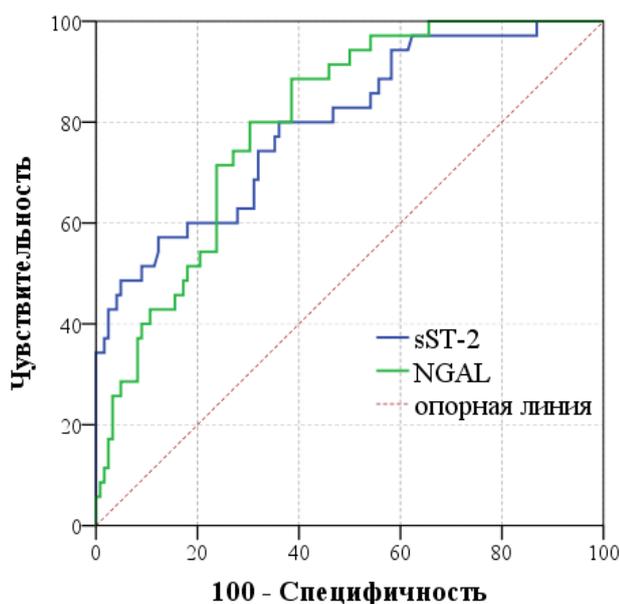


Рисунок 17. ROC-кривые для уровней sST2 и NGAL

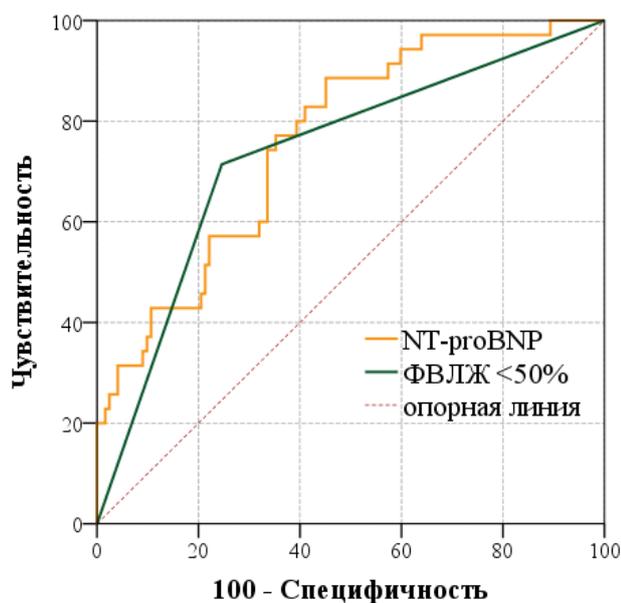


Рисунок 18. ROC-кривые для NT-proBNP и ФВ ЛЖ <50%

Для количественных предикторов установлены оптимальные пороговые значения с определением чувствительности, специфичности и отношения шансов (таблица 24).

Таблица 24 – Оптимальные пороговые значения количественных 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
Шкала Syntax	12,5 баллов	80,0	40,9	2,78 (1,13-6,86)	0,027
Индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ	1,37	57,1	73,8	3,60 (1,64-7,89)	0,001

Графики зависимости частоты наступления повторных сердечно-сосудистых событий от концентраций исследуемых биомаркеров приведены на рисунках 19 и 20.

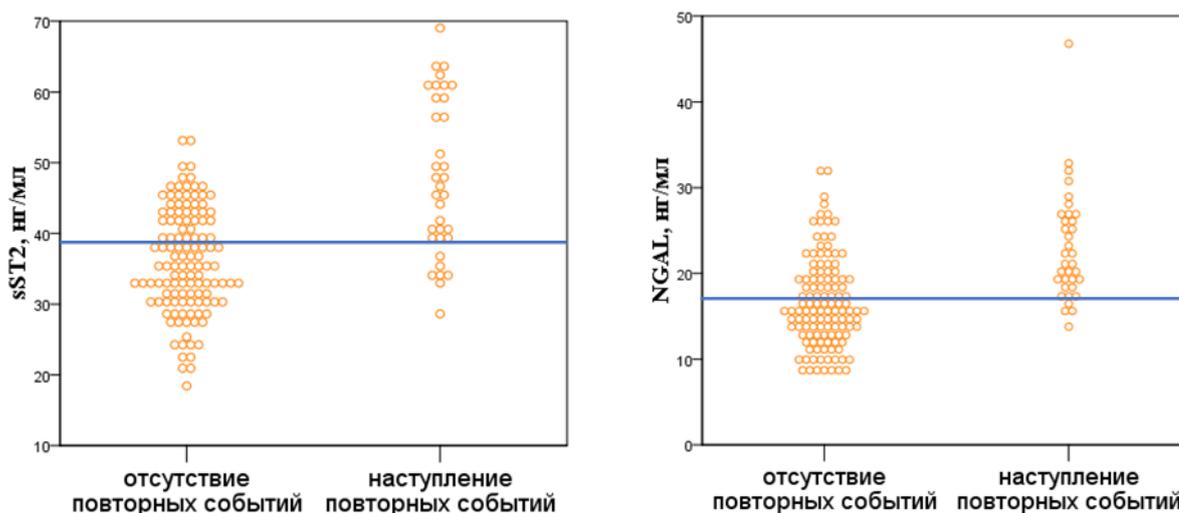


Рисунок 19. Частота наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в зависимости от концентраций sST2 и NGAL (горизонтальные линии соответствуют пороговым значениям)

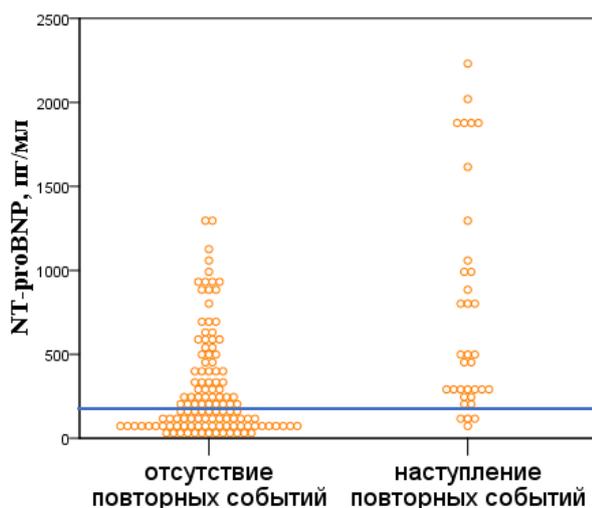


Рисунок 20. Частота наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в зависимости от концентрации NT-proBNP (горизонтальная линия соответствует пороговому значению)

Превышение установленных пороговых значений исследуемых биомаркеров сопряжено с увеличением частоты неблагоприятных событий за период наблюдения у пациентов с перенесенным ИМ. Пациенты с исходным содержанием sST2 не более 39,04 нг/мл достигли конечных точек в 7 случаях, при содержании sST2 большем или равном пороговому значению – в 28 случаях ($p < 0,001$). При концентрации NGAL 17,21 нг/мл и выше неблагоприятный

клинический исход отмечен у 31 пациента, при уровне маркера менее 17,21 нг/мл – только у 4 пациентов ($p < 0,001$). У участников исследования с содержанием NT-proBNP ниже порогового значения частота конечных точек составила 4 события, в то время, как при равном или превышающем 201,22 пг/мл – 31 событие ($p < 0,001$).

ОШ развития неблагоприятного клинического исхода при превышении пороговых значений всех трех биомаркеров (sST2, NGAL, NT-proBNP) составило 12,07 (95% ДИ 5,04-28,9, $p < 0,001$). У участников исследования с исходным содержанием sST2, NGAL и NT-proBNP ниже пороговых значений не отмечалось повторных событий за период наблюдения (рисунок 21).

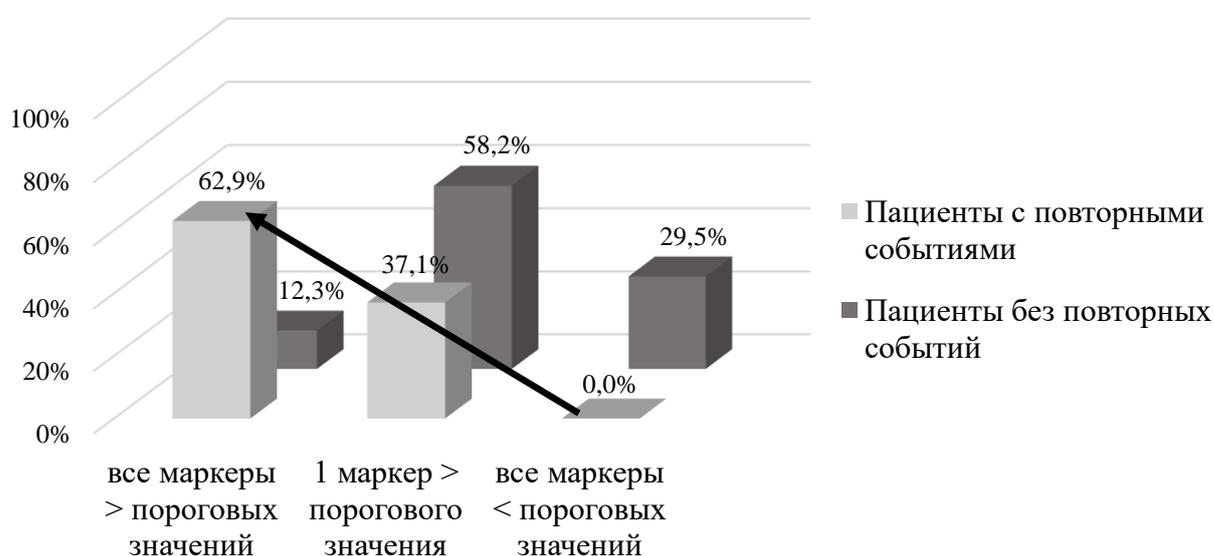


Рисунок 21. Распределение случаев достижения конечных точек за период наблюдения относительно пороговых значений биомаркеров (% наблюдений)

Итак, в соответствии с полученными результатами статистического анализа, предикторами неблагоприятного клинического исхода при сердечной недостаточности ишемической этиологии являются аневризма ЛЖ, давность ИМ более 1 года, ФВ ЛЖ < 50%, повышение СД ЛА, общий балл по шкале Syntax и индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ. Продемонстрирована прогностическая ценность уровней sST2, NGAL и NT-proBNP в отношении наступления повторных сердечно-сосудистых событий в данной когорте.

3.8. Разработка логистической регрессионной модели оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда

Для предсказания вероятности наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с сердечной недостаточностью, перенесших ИМ, была построена логистическая регрессионная модель с использованием пакета прикладных программ SPSS 21.

В данную модель 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 последующем пошаговым методом исключались те предикторы, влияние которых оказывалось недостаточным согласно установленному критерию (обратный пошаговый метод отношения правдоподобия).

Таким образом, 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, наличие сформированной аневризмы ЛЖ, ФВ ЛЖ <50%, давность ИМ >1 года. Характеристики независимых прогностических критериев и построенной статистической модели приведены в таблице 25.

Таблица 25 – Статистические критерии математической модели оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СН, перенесших инфаркт миокарда

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 логистической регрессионной модели составила 0,929 (95% ДИ 0,882-0,975, $p < 0,001$) (рисунок 22).

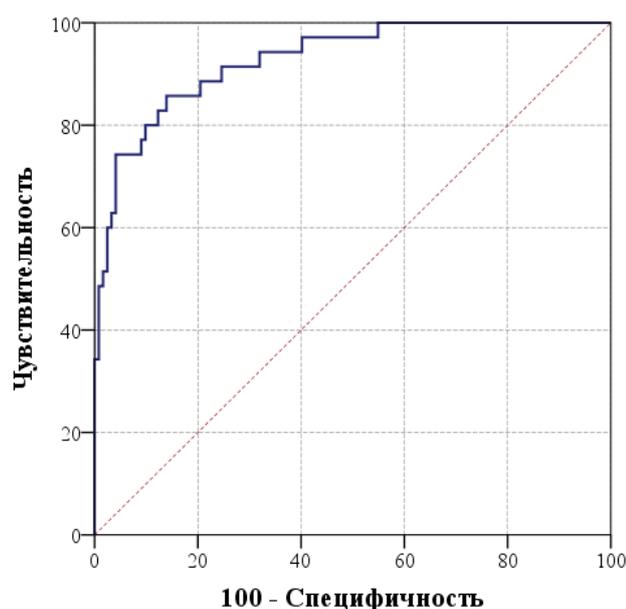


Рисунок 22. ROC-кривая для прогностической модели

При парном сравнении ROC-кривых площадь под кривой для статистической модели превосходила по значимости показатели для sST2, NGAL и NT-proBNP в отдельности (таблица 26).

Таблица 26 – Парное сравнение ROC-кривых для изучаемых биомаркеров и логистической регрессионной модели

Пара ROC-кривых	Разность AUC	95% ДИ	p
Модель – NGAL	0,128	0,0529-0,204	<0,001
Модель – sST2	0,133	0,0581-0,207	<0,001
Модель – NT-proBNP	0,167	0,0924-0,243	<0,001
sST2 – NGAL	0,004	-0,110-0,119	0,943
sST2 – NT-proBNP	0,035	-0,0627-0,133	0,0584
NGAL – NT-proBNP	0,039	-0,067-0,145	0,471

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);

B₃ – B-коэффициент для ФВЛЖ <50% (1,308);

B₄ – B-коэффициент для давности инфаркта миокарда <1 года (-2,630);

B₅ – B-коэффициент для аневризмы левого желудочка (1,804);

x₁ – концентрация NGAL, нг/мл;

x₂ – 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 персонифицированный подход к ведению пациентов. Предложенная программа предназначена для использования в клинической практике врачей терапевтов и кардиологов.

В разработанную модель оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с сердечной недостаточностью и перенесенным инфарктом миокарда оказались включены 5 независимых предикторов: NGAL и sST2, аневризма ЛЖ, сниженная систолическая функция (ФВ ЛЖ <50%), давность ИМ

более 1 года. По результатам логистического анализа выведено уравнение регрессии, преобразованное для удобства вычисления в калькулятор.

3.9. Клинические примеры

Клинический пример №1.

Пациент О., 50 лет, находился на лечении в кардиологическом реабилитационном отделении Санатория им. В.П. Чкалова с диагнозом «ИБС. Инфаркт миокарда с зубцом Q передне-боковой, заживший (35-е сутки). Состояние после экстренной коронарографии и стентирования ПМЖВ. Формирующаяся аневризма ЛЖ. II ПА стадия, II ФК NYHA. Дислипидемия».

При проведении расспроса получены следующие данные: табакокурение и артериальную гипертензию отрицает, семейный анамнез не отягощен по ССЗ. При физикальном осмотре: индекс массы тела $25,76 \text{ кг/м}^2$, дистанция теста шестиминутной ходьбы – 400 м, по ШОКС – 4 балла. Лабораторные показатели на момент включения в исследование: ЛПНП 2,71 ммоль/л, ЛПВП 0,87 ммоль/л, триглицериды 2,06 ммоль/л, общий холестерин 4,0 ммоль/л, СКФ 64 мл/мин/1,73 м² по формуле СКД-ЕРІ.

Данные эхокардиографии: ИММ ЛЖ 116,42 г/м²; ЛП 38 мм, КДР ЛЖ 58 мм, КДО ЛЖ 169 мл, КСО ЛЖ 94 мл; ФВ по Симпсону 45%, зоны а-, гипо- и дискинезии с индексом нарушения локальной сократимости ЛЖ 1,75; аневризма апикально-перегородочных сегментов с пристеночным тромбом в области верхушки; СД ЛА 26 мм.рт.ст. ЭКГ: ритм синусовый; комплексы QS в отведениях V2-V6, глубокие отрицательные зубцы Т в отведениях V2-V6, I, aVL; элевация сегмента ST в отведениях V2-V5.

Исходные данные экстренной коронарографии: правый тип кровоснабжения сердца, ствол ЛКА без признаков значимого поражения, тромбоз ПМЖВ в проксимальном сегменте, огибающая и правая коронарные артерии без признаков значимого поражения. Выполнены в экстренном порядке тромбэкстракция, баллонная ангиопластика и стентирование инфаркт-связанной ПМЖВ с восстановлением адекватного кровотока ТІМІ 3. После проведения первичного

радикального чрескожного вмешательства стенокардитические боли не рецидивировали. Пациенту была назначена стандартная терапия ИМ и СН.

Определение содержания биомаркеров миокардиального стресса, фиброза и почечной дисфункции методом ИФА показало повышение сывороточных концентраций sST2 до 69 нг/мл и NT-proBNP до 1881,5 пг/мл, плазменных концентраций NGAL до 25,5 нг/мл относительно установленных ранее пороговых значений.

Таким образом, у данного пациента нами выявлены следующие предикторы неблагоприятного прогноза: наличие аневризмы ЛЖ, ФВ ЛЖ <50%, превышающие оптимальные пороговые значения индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ, NGAL, sST2 и NT-proBNP.

При расчете вероятности развития повторных сердечно-сосудистых событий согласно выведенному уравнению регрессии $R = 0,99$, что свидетельствует о высоком риске повторных событий в ближайшие 12 месяцев. За последующий период наблюдения была зафиксирована повторная госпитализация по поводу декомпенсации ХСН.

Клинический пример №2.

Пациент В., 60 лет, находился на лечении в кардиологическом реабилитационном отделении Санатория им. В.П. Чкалова с диагнозом «ИБС. Инфаркт миокарда с зубцом Q передний, заживший (30-е сутки). Состояние после тромболитического лечения и экстренной коронарографии и стентирования ПМЖВ. Н I стадия, II ФК NYHA. Сахарный диабет, 2 тип, впервые выявленный. Экзогенно-конституциональное ожирение I степени».

При проведении расспроса: табакокурение и артериальную гипертензию отрицает, семейный анамнез отягощен по ССЗ (инфаркт миокарда у отца в возрасте 45 лет). При физикальном осмотре: индекс массы тела 32,41 кг/м², дистанция теста шестиминутной ходьбы – 350 м, по ШОКС – 2 балла. Лабораторные показатели на момент включения в исследование: ЛПНП 4,09

ммоль/л, ЛПВП 1,59 ммоль/л, триглицериды 1,66 ммоль/л, общий холестерин 6,11 ммоль/л, СКФ 71 мл/мин/1,73 м² по формуле СКД-ЕРІ.

Данные эхокардиографии: ИММ ЛЖ 135 г/м²; ЛП 39 мм, КДР ЛЖ 51 мм, КДО ЛЖ 130 мл, КСО ЛЖ 64 мл; ФВ по Симпсону 40%, зоны акинезии верхушки, апикального и медиального сегментов межжелудочковой перегородки, передней стенки с индексом нарушения локальной сократимости ЛЖ 1,75; СД ЛА 27 мм.рт.ст. ЭКГ: ритм синусовый; комплексы QS и глубокие отрицательные зубцы Т в отведениях V1-V6, I, II.

Исходные данные экстренной коронарографии: правый тип кровоснабжения сердца, кальциноз стенок артерий, ствол ЛКА без признаков значимого поражения, ПМЖВ – устьевой критический стеноз 99%, стеноз 90% в проксимальной трети 1 диагональной артерии, огибающая артерия – стеноз 50% в проксимальной трети 1-го сегмента, правая коронарная артерия – без признаков значимого поражения. Выполнено в экстренном порядке прямое стентирование устьевого стеноза инфаркт-связанной ПМЖВ с антеградным кровотоком ТІМІ ІІІ. После проведения условно-радикального чрескожного вмешательства боли стенокардитического характера не рецидивировали. Пациент принимал стандартную терапию при ИМ и СН согласно назначениям.

Определение биомаркеров миокардиального стресса, фиброза и почечной дисфункции выявило следующие концентрации: sST2 33,1 нг/мл, NGAL 16,2 нг/мл и NT-proBNP 1252,6 пг/мл.

Таким образом, у пациента были выявлены предикторы неблагоприятного прогноза: ФВ ЛЖ <50%, превышающие оптимальные пороговые значения индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ и содержание NT-proBNP.

При расчете вероятности наступления повторных сердечно-сосудистых событий в соответствии с полученным уравнением регрессии $P = 0,05$, что расценивается как не высокий риск повторных событий в ближайшие 12 месяцев. В течение дальнейшего периода наблюдения неблагоприятных событий не произошло.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сердечная недостаточность по-прежнему остается одной из основных причин госпитализации и смертности в промышленно развитых странах, особенно среди пожилого населения [28, 34, 235]. Новейшие достижения в области реваскуляризации сердца позволили значительно снизить показатели смертности вследствие инфаркта миокарда, но вместе с тем привели к неуклонному росту числа лиц с постинфарктным ремоделированием. Такое изменение геометрии левого желудочка неминуемо приводит к его дисфункции и способствует формированию и прогрессированию СН.

За последние десятилетия значительно изменился вектор исследований, посвящённых СН, и исключительно кардиологическая проблема приобрела мультидисциплинарный характер. Особый интерес среди современных научных направлений представляет изучение межорганных взаимодействий, когда патофизиологические изменения структуры или функции одного органа неизбежно влекут за собой повреждение или дисфункцию другого [13, 14, 18, 21, 22, 37, 45, 51, 114, 200]. Многими авторами подчеркивается сложность взаимоотношений между сердечной недостаточностью и дисфункцией почек. Ученые сходятся во мнении, что ХБП повышает показатели заболеваемости и смертности при сердечно-сосудистой патологии, предрасполагает к развитию ОПП, которое в свою очередь способствует прогрессированию ХБП, и, тем самым, проблема приобретает глобальный характер [59].

В данном аспекте раннее выявление и диагностика кардиоренальных нарушений, прогнозирование клинических исходов и риск-стратификация становятся ведущими направлениями в тактике ведения пациентов с СН ишемической этиологии. Однако традиционные факторы не могут в полной мере оценить риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и индивидуальный прогноз в этой когорте. Концептуально новым подходом к решению обозначенной проблемы представляется применение современных биомаркеров,

отражающих основные патогенетические процессы при сердечной недостаточности и перенесенном ИМ [12, 14, 31, 43, 44, 76, 118, 194].

Биомаркеры мультифункциональны: они могут применяться для диагностики, прогнозирования, оценки ответа на медицинское вмешательство и должны отвечать ряду требований: выявляться на начальных этапах заболевания, указывать на время повреждения и тяжесть процесса, обладать прогностической силой, высокими чувствительностью и специфичностью, экономической доступностью и обоснованностью, клинической пользой, патофизиологической значимостью; их повторные измерения должны быть воспроизводимы [10]. В последние годы описано значительное количество перспективных биомаркеров у пациентов с СН, но лишь немногие из них подтвердили возможность клинического применения.

В настоящее время для верификации диагноза СН и определения прогноза рекомендованы маркеры миокардиального стресса – мозговые натрийуретические пептиды, повышенная секреция которых ассоциирована с растяжением кардиомиоцитов [28, 61, 62]. Однако сывороточные концентрации НУП подвержены влиянию и других факторов, в частности, возраста, почечной функции, анемии. Кроме того, НУП раскрывают далеко не все аспекты формирования и развития СН, что стимулирует поиск новых биомаркеров, обладающих как дополнительным, так и самостоятельным прогностическим значением [213]. Своевременное выявление предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий позволяет предотвратить развитие осложнений, снизить частоту повторных госпитализаций, тем самым, улучшить индивидуальный прогноз и качество жизни пациентов, уменьшить экономическую нагрузку на здравоохранение [53].

Изложенные положения обуславливают несомненную актуальность и инновационность выполненной работы, в которой впервые реализован комплексный подход к определению прогноза у пациентов со стабильным течением хронической сердечной недостаточности и перенесенным инфарктом

миокарда с применением как традиционных критериев, так и новых высокочувствительных биохимических маркеров.

В проведенном исследовании мы проанализировали данные 162 пациентов с ХСН и перенесенным ИМ давностью не менее 4 недель, которым в течение предшествующих 2 месяцев выполнялась КАГ. Возраст участников составил 56 ± 8 лет, 140 (86,4%) из них являлись мужчинами. У большинства пациентов были выявлены артериальная гипертензия и факторы сердечно-сосудистого риска (избыточная масса тела или ожирение, табакокурение, дислипидемия). В зависимости от ФВ ЛЖ участники были разделены на 3 группы: 1 группа – 98 человек (60,5%) с СН с сохраненной ФВ, 2 группа – 44 человека (27,2%) с СН с промежуточной ФВ, 3 группа – 20 человек (12,3%) с СН с низкой ФВ. При включении в исследование всем пациентам проводились анализ данных КАГ и ЧКВ, электрокардиография и трансторакальная ЭхоКГ, общелабораторные анализы и определялись концентрации биомаркеров NT-proBNP, sST2, NGAL и цистатина С. Клинический исход оценивался по данным телефонного опроса через 12 месяцев. С 5 участниками связь была потеряна, наступление негативных повторных событий анализировалось у 157 пациентов. В зависимости от достижения комбинированной конечной точки нами были сформированы группы: группа А – 35 пациентов с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, группа В – 122 пациента без повторных событий.

Таким образом, в нашей работе частота негативных клинических исходов составила 22,3% за 12-месячный период наблюдения. В субисследовании GeneBank среди стабильных пациентов с ХСН и плановой КАГ частота достижения комбинированной конечной точки (смертность от всех причин, нефатальные ИМ и инсульт) за 3-хлетний период наблюдения составила 24%, что существенно ниже полученных нами значений (учитывая более длительный период наблюдения) [101]. Это может быть связано с несколькими факторами: в нашем исследовании подавляющему числу пациентов КАГ проводилась по экстренным показаниям, а комбинированная конечная точка включала также случаи госпитализации по поводу декомпенсации ХСН и нестабильной

стенокардии. В субисследовании GISSI-HF также с почти 3-хлетним периодом наблюдения летальный исход или повторная госпитализация по поводу СН были зафиксированы у 31% участников [90]. В приведенном субисследовании, напротив, оценивались госпитализации только по поводу декомпенсации ХСН и не учитывались госпитализации по поводу ИМ или нестабильной стенокардии.

Наступление неблагоприятных сердечно-сосудистых событий нами зафиксировано с большей частотой среди пациентов с ХСН со сниженной (52,9%) и средней ФВ (42,9%), чем среди пациентов с сохраненной систолической функцией (8,2%). Полученные результаты сопоставимы с данными других исследователей, согласно которым СН-нФВ ассоциирована с более высокой летальностью в сравнении с СН-сФВ [97, 169]. В работе А. Huang и соавт. достижение конечных точек также чаще наблюдалось в группе пациентов СН-нФВ [182]. Прогноз при СН-срФВ был наихудшим [97] или занимал промежуточную позицию между СН-нФВ и СН-сФВ [182].

При оценке функционального состояния почек у пациентов с ХСН, включенных в исследование, преобладало легкое снижение СКФ (66,7% имели СКФ в диапазоне 60-89 мл/мин/1,73 м²), в то время, как умеренное или выраженное снижение (<60 мл/мин/1,73 м²) наблюдалось лишь у 11,1%, нормальные показатели СКФ (≥ 90 мл/мин/1,73 м²) – у 22,2%. Распространенность умеренной или выраженной почечной дисфункции, согласно полученным нами результатам, оказалась значительно меньше, чем по данным ряда крупных регистров. В метаанализе F.A. McAlister и соавт. 55% пациентов с СН имели СКФ <60 мл/мин/1,73 м² [189], в ретроспективном анализе COACH – более 60% [177]. Вероятнее всего, расхождение с данными литературы обусловлено особенностями когорты: в сравнении с нашим исследованием в приведенных работах преобладали пациенты с сердечной недостаточностью III-IV ФК NYHA и сниженной ФВ ЛЖ, кроме того, исходно первичная болезнь почек не была исключена из данных исследований. По данным отечественных ученых, распространенность ХБП среди пациентов с ХСН, также оказалась выше и составила 44%, однако участники приведенного исследования были старше и

имели больше коморбидностей (фибрилляция предсердий, СД 2-го типа, анемии) [8].

В представленной работе исходные концентрации sST2, превышающие установленное пороговое значение 39,04 нг/мл, были ассоциированы с увеличением частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН и перенесенным ИМ с ОШ=7,09. Являясь членом семейства рецепторов интерлейкина-1, рецептор подавления туморогенности 2-го типа принимает участие в кардиопротективной сигнальной системе миокарда, регулируя процессы гипертрофии и фиброза. В крупном метаанализе A. Aimo и соавт. показали, что sST2 является предиктором сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин у амбулаторных пациентов с ХСН, что подтверждает возможность использования биомаркера для стратификации риска у пациентов со стабильным течением [181]. Наши результаты согласуются с данными других исследователей, продемонстрировавших достоверную предсказательную ценность sST2 у пациентов с ИБС и СН. Так, у амбулаторных пациентов с СН в субисследовании HF-ACTION (the Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) для sST2 было определено сходное пороговое значение 35 нг/мл, превышение которого ассоциировалось с наступлением негативного клинического исхода [210]. При систолической СН исходные уровни sST2 $\geq 36,3$ нг/мл определялись у пациентов с высокой частотой достижения конечной точки за последующий период наблюдения [142].

Как в ранее опубликованных работах [105, 166], нами продемонстрировано, что повышение концентрации нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина ассоциировано с худшим прогнозом у пациентов с ССЗ. В проведенном исследовании ОШ развития неблагоприятного клинического исхода при превышении оптимального порогового значения 17,21 нг/мл составило 12,37.

Вместе с тем, некоторые современные исследования [153, 163, 164] не подтверждают роль липокалина-2 в качестве достоверного предиктора негативных событий. Одним из факторов, влияющих на существенное расхождение результатов и накладывающих определенные ограничения для

рутинного клинического использования NGAL, является выбор коммерческого анализа – проблема, связанная с биомаркерами в целом. Различия можно значительно уменьшить путем последовательного применения одного анализа. Кроме того, необходимо четко идентифицировать те конечные точки, которые будут отвечать на поставленные клинические вопросы.

Большинство публикаций рассматривают возможность использования липокалина-2 при остром ИМ [167, 171, 173, 174], остром почечном повреждении у пациентов с острой декомпенсацией СН [164, 176, 183], при контраст-индуцированной нефропатии после ЧКВ [93, 110, 151, 226]. Однако NGAL может выполнять не только диагностическую и прогностическую функции, но может также служить для более глубокого понимания патофизиологических процессов, определяющих прогрессирование кардиоваскулярных заболеваний, что было показано в ряде оригинальных работ, в том числе в экспериментальных моделях на животных [67, 224]. На сегодняшний день крайне ограничено остаются освещены вопросы применения липокалина-2 в когорте пациентов со стабильным течением ХСН и стабильным течением коронарного атеросклероза. В данном аспекте полученные нами результаты представляют существенный интерес ввиду научной новизны.

Кроме того, в нескольких исследованиях [71, 205] значительное повышение NGAL отмечалось у пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС в сравнении с теми пациентами, кто не имел гемодинамически значимого повреждения коронарного русла. Вместе с этим, Т. Zografos и соавт. выявили статистически значимые корреляции между концентрацией липокалина-2 и ангиографическими показателями тяжести ИБС, а именно количеством пораженных сосудов ($r = +0,390$, $p = 0,01$) и модифицированным индексом Gensini ($r = +0,356$, $p = 0,002$) [71]. В последующих исследованиях также была продемонстрирована положительная взаимосвязь между уровнями NGAL и шкалой Syntax ($r = +0,395$ и $p = 0,006$) у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST [205] и у пациентов без СН и ХБП ($r = +0,18$, $p = 0,0091$) [204]. Аналогично данным результатам, мы обнаружили, что пациенты с 1-

сосудистым поражением имели наименьшие концентрации NGAL, а наиболее высокое плазменное содержание биомаркера отмечалось при 2-хсосудистом поражении, но данные различия не достигали, к сожалению, статистической значимости. Согласно приведенным результатам, NGAL может рассматриваться как показатель тяжести ИБС и быть использован для стратификации риска в этой популяции.

Концентрации другого изучаемого биомаркера почечной дисфункции и сердечно-сосудистых осложнений – цистатина С – также существенно возрастали с выраженностью поражения коронарного русла у пациентов с ХСН ишемической этиологии. Однако в нашей работе у участников исследования статистически значимой ассоциации с прогнозом цистатин С не проявил.

В опубликованной ранее работе В.Н. Каретниковой и соавт. при сравнительном анализе формул оценки почечной функции для определения клинических исходов в отдаленном постинфарктном периоде формула, основанная на уровне цистатина С, имела наибольшую прогностическую ценность только при наличии СД 2-го типа, в то время как при отсутствии СД наибольшее значение было выявлено для формулы СКД-ЕРІ [55]. В той же работе цистатин С не был включен в модели риска у пациентов с ИМ при проведении многофакторного анализа. Еще в одном исследовании с 3-хлетним периодом наблюдения у пациентов со стабильной стенокардией, которым было проведено ЧКВ, также не было обнаружено существенной зависимости между концентрацией цистатина С и долгосрочной смертностью [105].

В некоторых других работах [58, 101, 134] цистатин С, напротив, оказался предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с СН и ИБС. Согласно результатам диссертационного исследования Березина И.И., плазменный цистатин С проявил себя в качестве достоверного диагностического маркера субклинического поражения почек и, кроме того, был включен в математическую модель, разработанную для прогнозирования выживаемости пациентов с ХСН ишемической этиологии [2]. Однако, в сравнении с нашей работой в приведенных исследованиях [2, 58, 101, 134] большинство включенных пациентов были

старше, среди них преобладало снижение систолической функции, были выше распространенность сахарного диабета, умеренной или выраженной почечной дисфункции, что и обусловило имеющиеся расхождения результатов.

При анализе предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий пациенты с ХСН, перенесшие ИМ, и исходным содержанием всех трех значимых биомаркеров (sST2, NGAL и NT-proBNP) ниже оптимальных пороговых значений не имели повторных событий за 12-месячный период наблюдения. Вместе с тем, при сравнении ROC-кривых для данных биомаркеров мы не получили явного преимущества одного из них в отношении развития кардиоваскулярных осложнений.

Затем в многофакторной регрессионной модели риска, в которую изначально были включены все клинико-инструментальные и лабораторные параметры пациентов со значимым влиянием на достижение комбинированной конечной точки исследования, включая изучаемые биомаркеры матриксного ремоделирования (sST2) и почечной дисфункции (NGAL), мы оценили независимое прогностическое значение последних. Нами установлено, что в качестве независимых предикторов неблагоприятного клинического исхода в модель включены 5 показателей: концентрации NGAL и sST2, наличие сформированной аневризмы ЛЖ, ФВ ЛЖ <50%, давность ИМ >1 года.

Необходимо отметить, что NT-proBNP, отражающий процессы миокардиального стресса, потерял свое независимое прогностическое значение в ходе проведения многофакторного анализа. Для улучшения риск-стратификации пациентов мультипараметрические модели, помимо хорошо изученных натрийуретических пептидов, включают новые биомаркеры [73, 94, 95, 142]. В то же время, в некоторых оригинальных исследованиях [2, 96], как и в нашей работе, NT-proBNP уступает другим современным маркерам по своему вкладу в прогностическую модель.

При оценке эффективности мультимаркерной стратегии стратификации риска смерти в реальной когорте амбулаторных пациентов с СН комбинированное добавление высокочувствительного сердечного тропонина Т (вч-сТnТ) и

рецептора подавления туморогенности 2-го типа к многофакторной прогностической модели значительно улучшало показатели реклассификации [96]. В приведенной работе введение в модель NT-proBNP обеспечивало прогностическую дискриминацию только в подгруппе пациентов с уровнями вч-сTnT или sST2 ниже пороговых значений, но не в общей когорте.

Для построенной нами логистической модели хи-квадрат составил 85,106 ($p < 0,0001$), площадь под ROC-кривой – 0.929 ($p < 0,001$), чувствительность и специфичность при пороговом значении для вероятности неблагоприятного исхода равном 0,3 составили 80% и 89%, соответственно. Данные статистические параметры сопоставимы с предложенными на сегодняшний день прогностическими моделями у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [47, 130, 141, 234].

В общей популяции высокую точность в отношении прогнозирования продолжительности жизни могут обеспечить такие рутинные показатели, как возраст и пол пациента. Однако, по мере прогрессирования сердечной недостаточности, ценность данных предикторов снижается: во Фрамингемском исследовании площадь под ROC-кривой для модели, содержащей только две этих переменных, снизилась до 0,640 в популяции с СН в сравнении с 0,750 в общей популяции [130]. Важными и общепринятыми характеристиками, влияющими на прогноз у пациентов с СН, являются функциональный класс NYHA, индекс массы тела, проводимая медикаментозная терапия, имплантация различных устройств. Как упоминалось ранее, с клиническими исходами у пациентов с ССЗ значимо коррелируют эхокардиографические и коронароангиографические параметры. Среди лабораторных показателей несомненное значение имеют натрийуретические пептиды и СКФ.

R.M. Cubbon и соавт. разработали модель, предсказывающую госпитализации по поводу синдрома острой СН в течение 1 года у пациентов со стабильным течением ХСН. В качестве предикторов были включены доза фуросемида, наличие СД 2-го типа, госпитализация по данному поводу в течение предыдущего года и застой в легких по данным рентгенограммы грудной клетки [184]. К

общепризнанным многофакторным прогностическим моделям риска при СН, разработанным и валидированным в крупных исследованиях, можно отнести шкалы HFSS, SHFM и EFFECT [141].

Появление и активное изучение высокочувствительных биомаркеров, отражающих различные патогенетические пути формирования и прогрессирования ССЗ, открывают широкие возможности для разработки новых более эффективных моделей риска, усовершенствования или пересмотра существующих. Так, для определения 1-, 2- и 3-летнего риска смерти у пациентов с сердечной недостаточностью различной этиологии предложен калькулятор «the barcelona bio heart failure risk calculator», основанный на уровне sST2 [103].

Дополнительная прогностическая информация, полученная при использовании современных биомаркеров в многофакторных моделях в реальной врачебной практике, позволит расширить наши знания о возможном течении заболевания у конкретного пациента, своевременно провести риск-стратификацию, модификацию факторов риска смертности, интенсифицировать лечебную тактику у группы пациентов высокого риска, и обеспечить, тем самым, персонифицированный подход. Бесспорно, добавление любого биомаркера к общепринятым шкалам риска сопряжено с дополнительной экономической нагрузкой, потому должно быть статистически выверенно, подтверждено адекватными результатами и оправдано с точки зрения ожидаемой клинической пользы.

Наше исследование, проведенное в когорте пациентов с ХСН и перенесенным ИМ, подтвердило прогностическую надежность традиционных факторов риска и вместе с тем продемонстрировало несомненную ценность современных высокочувствительных биомаркеров миокардиального фиброза и почечной дисфункции – sST2 и липокалина-2. Комплексный подход к ведению данных пациентов, оценивающий различные звенья патогенеза сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца, призван индивидуализировать мониторинг и проводимую терапию, повысить эффективность вторичной профилактики.

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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ДИ – доверительный интервал
- ИАПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента
- 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
- ЛКА – левая коронарная артерия
- ЛП – левое предсердие
- ЛПВП – липопротеины низкой плотности
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- ММП – матриксная металлопротеиназа
- НС – нестабильная стенокардия
- НУП – натрийуретические пептиды
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ОПП – острое почечное повреждение
- ОР – отношение рисков
- ОШ – отношение шансов
- ПЖ – правый желудочек
- ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь
- ПП – правое предсердие
- РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- СД – сахарный диабет

СД ЛА – систолическое давление в легочной артерии

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

СН-нФВ – сердечная недостаточность со сниженной ФВ

СНС – симпатическая нервная система

СН-срФВ – сердечная недостаточность со средней ФВ

СН-сФВ – сердечная недостаточность с сохраненной ФВ

ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание

ТИМП-2 – тканевой ингибитор ММП 2

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ХБП – хроническая болезнь почек

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

COACH – the Coordinating study evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart failure

EFFECT – The Enhanced Feedback for Effective Cardiac Treatment Model

GISSI-HF - the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca-Heart Failure

HF-ACTION – the Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training

HFSS – The Heart Failure Survival Score

MDRD – Modification of Diet in Renal Disease

MERLIN-RIMI36 – the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in the Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36

NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин

NO – оксид азота

NT-proBNP – N-концевой фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида

NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца

ROC – Receiver Operator Characteristic

Se – чувствительность

SHFM – The Seattle Heart Failure Model

Sp – специфичность

ST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2

sST2 – растворимый рецептор ST2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. IL-33/ST2: Новый биомаркер и терапевтическая мишень [Текст] / М.В. Хорева, Л.В. Ганковская, А.Д. Смирнова [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2016. – Т.10, №1(19). – С. 16–24.
2. Березин, И.И. Патогенетическое и прогностическое значение галектина-3 при хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Березин Иван Игоревич. – Самара, 2013. – 146 с.
3. Веснина, Ж.В. Информативность радионуклидной реносцинтиграфии и биохимических маркеров в выявлении дисфункции почек у больных ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда [Текст] / Ж.В. Веснина, Ю.А. Арсеньева, Ю.Б. Лишманов // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2017. – Т.7, №4. – С. 65–73.
4. Возможность использования стимулирующего фактора роста (ST2) для верификации постинфарктного ремоделирования миокарда [Текст] / Ю.А. Дылева, О.В. Груздева, О.Е. Акбашева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т.61, №7. – С. 412–418.
5. Гарсиа-Донаире, Ж.А. Кардио-васкулярно-ренальные связи в кардиоренальном континууме [Текст] / Ж.А. Гарсиа-Донаире, Л.М. Руилопе // Нефрология. – 2013. – Т.17, №1. – С. 11–19.
6. Диагностическое значение стимулирующего фактора роста ST2 в госпитальном периоде инфаркта миокарда [Текст] / О.В. Груздева, О.Е. Акбашева, Е.Г. Учасова [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – Т.88, №4. – С. 9–15.
7. Дриневская, У.П. Роль нового биомаркера в прогнозе сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым инфарктом миокарда [Текст] / У.П. Дриневская, С.В. Губкин // Военная медицина. – 2016. – Т.41, №4. – С. 72–75.
8. Ефремова, Е.В. Мотивация к лечению больных с хроническим кардиоренальным синдромом [Текст] / Е.В. Ефремова, А.М. Шутов, Е.О. Бородулина // Терапевтический архив. – 2015. – Т.87, №12. – С. 13–17.
9. Значение стимулирующего фактора роста ST2 и NT-proBNP в оценке

постинфарктного ремоделирования сердца [Текст] / Ю.А. Дылева, О.В. Груздева, О.Е. Акбашева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т.128, №12. – С. 63–71.

10. Золотарева, Е.В. Современные представления о механизмах и диагностике кардиоренального синдрома 1 и 2 типов [Текст] / Е.В. Золотарева, А.М. Муджиб // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – Т.138, №7. – С. 57–62.

11. Изменение концентрации растворимого ST2-рецептора за время госпитализации и прогноз больных декомпенсированной сердечной недостаточностью [Текст] / В.Н. Протасов, А.А. Скворцов, О.Ю. Нарусов [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2017. – Т.18, №4. – С. 279–289.

12. Использование современных биомаркеров в стратификации риска пациентов с сердечной недостаточностью [Текст] / В.Н. Протасов, А.А. Скворцов, Д.Е. Кошкина [и др.] // Кардиологический вестник. – 2014. – №4. – С. 100–107.

13. Кардиоренальные взаимоотношения: эволюция взглядов [Текст] / А.А. Насыбуллина, О.В. Булашова, Е.В. Хазова [и др.] // Практическая медицина. – 2015. – Т.88, №3–2. – С. 46–49.

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

15. Керчева, М.А. Неблагоприятное ремоделирование левого желудочка и сывороточный уровень матриксных металлопротеиназ, маркеров миокардиальной дисфункции и субклинического воспаления у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [Текст] / М.А. Керчева, Т.Р. Рябова, А.М. Гусакова // Сибирский медицинский журнал. – 2017. – Т.32, №1. – С. 31–35.

16. Клинико-лабораторное значение стимулирующего фактора роста в стратификации риска у пациентов с инфарктом миокарда [Текст] / О.В. Груздева, О.Е. Акбашева, Е.Г. Учасова [и др.] // Поликлиника. – 2017. – №2–1. – С. 19–22.

17. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с острым

- коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы (часть 1) [Текст] / М.Я. Руда, О.В. Аверков, Е.П. Панченко, И.С. Явелов // Кардиологический вестник. – 2017. – Т. XIV, № 3. – С. 3–28.
18. Кобалава, Ж.Д. Основы кардиоренальной медицины [Текст] / Ж. Д. Кобалава, С.В. Виллевалде, М.А. Ефремовцева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 256 с.
19. Кобалава, Ж.Д. Сердечно-сосудистые заболевания и функциональное состояние почек [Текст] / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевалде, В.С. Моисеев // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т.102, №4. – С. 33–37.
20. Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика [Текст]: монография / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 242 с.
21. Кузьмин, О.Б. Хронический кардиоренальный синдром [Текст]: монография / О.Б. Кузьмин. – Оренбург: Оренбургская государственная медицинская академия, 2014. – 244 с.
22. Медведева, Е.А. Галектин-3, маркеры окислительного стресса и дисфункции почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [Текст] / Е.А. Медведева, И.И. Березин, Ю.В. Щукин // Кардиология. – 2017. – Т.53, №3. – С. 46–50.
23. Мензоров, М.В. Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, в прогнозировании острого повреждения почек у больных с острым коронарным синдромом [Текст] / М. В. Мензоров, А. М. Шутов // Клиническая медицина. – 2014. – Т.92, №3. – С. 54–58.
24. Молекулярные биомаркеры в диагностике, стратификации риска и прогнозировании хронической сердечной недостаточности [Текст] / Е.А. Медведева, Е.А. Суркова, Л.В. Лимарева, Ю.В. Щукин // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т.136, №8. – С. 86–91.
25. Мухин, Н.А. Поражение сердечно-сосудистой системы при заболеваниях почек [Текст] / Н.А. Мухин, В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2015. – №2. – С. 63–66.

26. Мухтаров, Т.А. Современный маркер нарушения функции почек [Текст] / Т.А. Мухтаров, В.В. Скворцов // Терапия. – 2017. – Т.18, №8. – С. 40–42.
27. Наследов, А. SPSS 19: профессиональный статистический анализ данных [Текст] / А. Наследов. – СПб: Питер, 2011. – 400 с.
28. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) [Текст] / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т.81, №7. С. 379–472 с.
29. Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ [Текст] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т.8, №6. – Приложение 1.
30. Новые рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) 2017 г.: важные изменения для внедрения в клиническую практику [Текст] / В.В. Фомин, А.А. Свистунов, Д.А. Напалков [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – Т.89, №12. – С. 4–9.
31. О значении галектина-3 как маркера и медиатора эндогенного воспаления и окислительно-нитрозилирующего стресса у больных хронической сердечной недостаточностью [Текст] / Ю.В. Щукин, И.И. Березин, Е.А. Медведева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т.100, №2. – С. 45–49.
32. Определение концентрации растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа расширяет возможности в стратификации риска больных после перенесенной декомпенсации хронической сердечной недостаточности [Текст] / А.А. Скворцов, В.Н. Протасов, О.Ю. Нарусов [и др.] // Кардиология. – 2017. – Т.57, №1. – С. 48–58.
33. Опыт создания и первые результаты работы российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUS-HFR) в трёх субъектах российской федерации [Текст] / М.Ю. Ситникова, А.В. Юрченко, Е.А. Лясникова [и др.] // Трансляционная медицина. – 2014. – Т.26, №1. – С. 73–81.
34. Острая декомпенсированная сердечная недостаточность. Согласованная позиция российских экспертов [Текст] / В.Ю. Мареев, Г.П. Арутюнов, Е.И. Асташкин [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2014. – Т.15, №5. – С. 321–336.

35. Патогенетические аспекты постинфарктного ремоделирования миокарда [Текст] / Н.П. Митьковская, О.Г. Нижникова, Т.В. Статкевич [и др.] // Медицинский журнал. – 2013. – Т.43, №1. – С. 12–18.
36. Патоморфологические механизмы регуляции образования миокардиального фиброза у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца [Текст] / О.А. Осипова, А.И. Нагибина, А.А. Комисов [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2016. – Т.17, №5. – С. 357–364.
37. Причинно-следственные взаимоотношения при инсульте и поражении почек [Текст] / А.М. Гердт, А.М. Шутов, М.В. Мензоров, Е.А. Губарева // Терапевтический архив. – 2017. – Т.89, №6. – С. 62–68.
38. Прокопова, Л.В. Калькулятор «Доступный прогноз» – способ качественной оценки выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка [Текст] / Л.В. Прокопова, М.Ю. Ситникова // Кардиология. – 2018. – №S5. – С.30–36.
39. Растворимый рецептор подавления туморогенности 2-го типа против копептина: прямое сравнение значения определения новых биомаркеров для прогноза у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью [Текст] / А.А. Скворцов, В.Н. Протасов, О.Ю. Нарусов [и др.] // Кардиология. – 2017. – Т.57, №9. – С. 20–33.
40. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014 [Текст] / S. Windecker, P. Kolh, F. Alfonso [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т.118, №2. – С. 5–81.
41. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 [Текст] / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т.141, №1. – С. 7–81.
42. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца [Текст] // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т.95, №3. – С. 1–28.
43. Роль маркеров органного повреждения у больных хронической сердечной недостаточностью [Текст] / Д.Е. Кошкина, А.А. Скворцов, В.Н. Протасов [и др.] //

Кардиология. – 2015. – Т.55, №1. – С. 70–76.

44. Связь плазменного содержания галектина-3 с маркерами окислительного и нитрозилирующего стрессов у больных с хронической сердечной недостаточностью [Текст] / Ю.В. Щукин, Е.И. Селезнев, И.И. Березин [и др.] // Медицинский альманах. – 2012. – №1. – С. 189–191.

45. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции [Текст] / В.С. Моисеев, Н.А. Мухин, А.В. Смирнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т.112, №8. – С. 7–37.

46. Сигитова, О.Н. Хроническая болезнь почек: новое в классификации, диагностике, нефропротекции [Текст] / О.Н. Сигитова, Е.В. Архипов // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т.7, №S1. – С. 103–106.

47. Слатова, Л.Н. Прогнозирование развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с инфарктом миокарда (клинико-морфологическое исследование) [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05, 14.03.02 / Слатова Людмила Николаевна. – Самара, 2017. – 168 с.

48. Слатова, Л.Н. Значение маркеров субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции и фиброза миокарда в оценке прогноза у пациентов с инфарктом миокарда [Текст] / Л.Н. Слатова, Е.Я. Бойцова // Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы. Материалы V Всероссийской конференции. – Самара, 2016. – С. 109–110.

49. Слатова, Л.Н. Оценка показателей воспаления, эндотелиальной дисфункции и фиброза миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом и различной степенью поражения коронарного русла [Текст] / Л.Н. Слатова, Ю.В. Щукин, Е.Я. Бойцова // Известия самарского научного центра российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. – 2015. – Т.17, №2–2. – С. 376–380.

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

51. Сочетание нарушений функции почек и печени при декомпенсации сердечной недостаточности [Текст] / С.В. Виллевалде, Ж.Д. Кобалава, А.Е. Соловьева, В.С. Моисеев // Терапевтический архив. – 2016. – Т.88, №6. – С. 40–44.
52. Стимулирующий фактор роста ST2 в кардиологии: настоящее и перспективы [Текст] / Ю. А. Дылева, О. В. Груздева, Е. Г. Учасова [и др.] // Лечащий врач. – 2017. – №11. – С. 65.
53. Фазулина, К.С. Декомпенсация хронической сердечной недостаточности [Текст] / К.С. Фазулина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т.15, №6. – С. 78–82.
54. Физиологическая и патофизиологическая роль стимулирующего фактора роста ST2 [Текст] / Ю.А. Дылева, О.В. Груздева, О.Е. Акбашева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т.62, №10. – С. 599–605.
55. Формулы оценки функции почек при прогнозировании отдаленных сердечно-сосудистых исходов у больных инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом [Текст] / В.Н. Каретникова, А.В. Осокина, М.В. Евсеева [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – Т.88, №4. – С. 35–40.
56. Харченко, Е.П. Сердечная недостаточность при кардиоренальных синдромах [Текст] / Е.П. Харченко // Терапевтический архив. – 2013. – Т.85, №1. – С. 85–91.
57. Цибулькин, Н.А. Кардиоренальный синдром: патогенез, клиническая картина [Текст] / Н.А. Цибулькин, А.А. Новожилова, Д.М. Хакимова // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т.97, №2. – С. 274–278.
58. Цистатин С как показатель развития сердечно-сосудистых событий при ишемической болезни сердца [Текст] / М.М. Геворгян, Н.П. Воронина, Н.В. Гончарова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т.162, №10. – С. 413–416.
59. Шутов, А.М. Хроническая болезнь почек — глобальная проблема XXI века [Текст] / А.М. Шутов // Клиническая медицина. – 2014. – Т.92, №5. – С. 5–10.
60. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization [Text] / P. Kolh, S. Windecker, F. Alfonso [et al.] // Eur. J. Cardio-Thoracic Surg. – 2014. – Vol. 46(4). –

P. 517–592.

61. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: An update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinic [Text] / C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134(13). – P. 282-293.
62. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [Text] / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37(27). – P. 2129–2200.
63. Ablation of IL-33 gene exacerbate myocardial remodeling in mice with heart failure induced by mechanical stress [Text] / P.T. Veeraveedu, S. Sanada, K. Okuda [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 138. – P. 73–80.
64. Abrogation of lectin-like oxidized LDL receptor-1 attenuates acute myocardial ischemia-induced renal dysfunction by modulating systemic and local inflammation [Text] / J. Lu, X. Wang, W. Wang [et al.] // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 82(4). – P. 436–444.
65. Accelerated Renal Fibrosis in Cardiorenal Syndrome Is Associated with Long-Term Increase in Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Levels [Text] / M. Entin-Meer, J. Ben-Shoshan, S. Maysel-Auslender [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2012. – Vol. 36(2). – P. 190–200.
66. ADQI 7: the clinical management of the Cardio-Renal syndromes: work group statements from the 7th ADQI consensus conference [Text] / A. Davenport, S.D. Anker, A. Mebazaa [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25(7). – P. 2077–2089.
67. Aldosterone Target NGAL (Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin) Is Involved in Cardiac Remodeling After Myocardial Infarction Through NFκB Pathway Novelty and Significance [Text] / E. Martínez-Martínez, M. Buonafine, I. Boukhalifa [et al.] // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 70(6). – P. 1148–1156.
68. Anand, I.S. Cardiorenal syndrome: a cardiologist’s perspective of pathophysiology. [Text] / I.S. Anand // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2013. – Vol. 8(10). – 1800–1807.

69. Animal models of cardiorenal syndrome: a review [Text] / M.K. Szymanski, R.A. de Boer, G.J. Navis [et al.] // *Heart Fail. Rev.* – 2012. – Vol. 17(3). – P. 411–420.
70. Assessment of Nonischemic Myocardial Fibrosis [Text] / C. Jellis, J. Martin, J. Narula, T.H. Marwick // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56(2). – P. 89–97.
71. Association of neutrophil gelatinase-associated lipocalin with the severity of coronary artery disease [Text] / T. Zografos, A. Haliassos, S. Korovesis [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 104(7). – P. 917–920.
72. Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: The ST2-R2 score [Text] / J. Lupón, H. K. Gaggin, M. De Antonio [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 184. – P. 337–343.
73. Biomarkers of myocardial stress and fibrosis as predictors of mode of death in patients with chronic heart failure [Text] / T. Ahmad, M. Fiuzat, B. Neely [et al.] // *JACC. Heart Fail.* – 2014. – Vol. 2(3). – P. 260–268.
74. Biomarkers of renal injury and function: diagnostic, prognostic and therapeutic implications in heart failure [Text] / D.J. van Veldhuisen, L.M. Ruilope, A.S. Maisel, K. Damman // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37(33). – P. 2577–2585.
75. Boerrigter, G. Changes in Renal Function in Congestive Heart Failure / G. Boerrigter, B. Hoher, H. Lapp // *Curr. Heart Fail. Rep.* – 2013. – Vol. 10(4). – P. 285–295.
76. Braunwald, E. Heart failure [Text] / E. Braunwald // *JACC Hear. Fail.* – 2013. – Vol. 1 (1). – P. 1–20.
77. Buglioni, A. Pathophysiology and the cardiorenal connection in heart failure. Circulating hormones:biomarkers or mediators [Text] / A. Buglioni, J.C. Burnett // *Clin. Chim. Acta.* – 2015. – Vol. 443. – P. 3–8.
78. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens [Text] / J.G. Travers, F.A. Kamal, J. Robbins [et al.] // *Circ. Res.* – 2016. – Vol. 118(6). – P. 1021–1040.
79. Cardiac remodeling in a new pig model of chronic heart failure: Assessment of left ventricular functional, metabolic, and structural changes using PET, CT, and echocardiography [Text] / M. Tarkia, C. Stark, M. Haavisto [et al.] // *J. Nucl. Cardiol.* – 2015. – Vol. 22(4). – P. 655–665.

80. Cardiorenal Interactions [Text] / V. Carubelli, C. Lombardi, E. Gorga [et al.] // *Heart Fail. Clin.* – 2016. – Vol. 12(3). – P. 335–347.
81. Cardiorenal syndrome [Text] / K. Andrukonis, C. Bell, L. Bodine [et al.] // *J. Am. Acad. Physician Assist.* – 2014. – Vol. 27(2). – P. 12–17.
82. Cardiorenal syndrome - current understanding and future perspectives [Text] / B. Braam, J.A. Joles, A.H. Danishwar, C.A. Gaillard // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2014. – Vol. 10(1). – P. 48–55.
83. Cardiorenal syndrome: pathophysiological mechanism, preclinical models, novel contributors and potential therapies [Text] / Q. Fu, L. Cao, H. Li [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2014. – Vol. 127(16). – P. 3011–3018.
84. Cardiorenal syndrome type 4: A study of cardiovascular diseases in chronic kidney disease [Text] / S. H, A.B. S, V. Moger, M. Swamy // *Indian Heart J.* – 2017. – Vol. 69(1). – P. 11–16.
85. Cardiorenal syndrome type 4: insights on clinical presentation and pathophysiology from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) [Text] / J.A. Tumlin, M.R. Costanzo, L.S. Chawla [et al.] // *Contrib. Nephrol.* – 2013. – Vol. 182. – P. 158–173.
86. Cayrol, C. Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family [Text] / C. Cayrol, J.-P. Girard // *Immunol. Rev.* – 2018. – Vol. 281(1). – P. 154–168.
87. Chawla, L.S. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome [Text] / L.S. Chawla, P.L. Kimmel // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 82(5). – P. 516–524.
88. Chen, W. Fibroblasts in post-infarction inflammation and cardiac repair [Text] / W. Chen, N.G. Frangogiannis // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2013. – Vol. 1833(4). – P. 945–953.
89. Circulating Biomarkers of Myocardial Fibrosis: The Need for a Reappraisal [Text] / B. López, A. González, S. Ravassa [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 65(22). – P. 2449–2456.
90. Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure [Text] / K. Damman, S. Masson, H.L. Hillege [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32(21). – P.

2705–2712.

91. Clinical relevance of biomarkers in heart failure and cardiorenal syndrome: the role of natriuretic peptides and troponin [Text] / A. Palazzuoli, S. Masson, C. Ronco, A. Maisel // *Heart Fail. Rev.* – 2014. – Vol. 19(2). – P. 267–284.
92. Clinical relevance of sST2 in cardiac diseases [Text] / D.A. Pascual-Figal, A. Lax, M.T. Perez-Martinez, M.D.C. Asensio-Lopez, J. Sanchez-Mas // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2016. – Vol. 54(1). – P. 29–35.
93. Combined Biomarker Analysis for Risk of Acute Kidney Injury in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction [Электронный ресурс] / Y.-C. Tung, C.-H. Chang, Y.-C. Chen, P.-H. Chu // *PLoS One.* – Электронное научное издание, 2015. – Vol. 10(4). – P. e0125282.
94. Combined use of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide improves measurements of performance over established mortality risk factors in chronic heart failure [Text] / M. de Antonio, J. Lupon, A. Galan [et al.] // *Am. Heart J.* – 2012. – Vol. 163(5). – P. 821–828.
95. Combined use of high-sensitivity ST2 and NTproBNP to improve the prediction of death in heart failure [Text] / A. Bayes-Genis, M. de Antonio, A. Galán [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14(1). – P. 32–38.
96. Combined use of the novel biomarkers high-sensitivity troponin T and ST2 for heart failure risk stratification vs conventional assessment [Text] / J. Lupón, M. de Antonio, A. Galán [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2013. – Vol. 88(3). – P. 234–243.
97. Comparable prognostic impact of BNP levels among HFpEF, borderline HFpEF and HFrEF: a report from the CHART-2 Study [Text] / S. Kasahara, Y. Sakata, K. Nochioka [et al.] // *Heart Vessels.* – 2018. – Vol. 33(9). – P. 997–1007.
98. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m² [Text] / L.A. Stevens, C.H. Schmid, T. Greene [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2010. – Vol. 56(3). – P. 486–495.
99. Cruz, D.N. Cardiorenal syndrome in critical care: the acute cardiorenal and renocardiac syndromes [Text] / D.N. Cruz // *Adv. Chronic Kidney Dis.* – 2013. – Vol.

20(1). – P. 56–66.

100. Current and novel renal biomarkers in heart failure [Text] / K. Damman, A.A. Voors, G. Navis [et al.] // *Heart Fail. Rev.* – 2012. – Vol. 17(2). – P. 241–250.

101. Cystatin C identifies patients with stable chronic heart failure at increased risk for adverse cardiovascular events [Text] / M. Dupont, Y. Wu, S.L. Hazen, W.H.W. Tang // *Circ. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 5 (5). – P. 602–609.

102. Davis, J. Myofibroblasts: trust your heart and let fate decide [Text] / J. Davis, J.D. Molkenin // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2014. – Vol. 70. – P. 9–18.

103. Development of a novel heart failure risk tool: the barcelona bio-heart failure risk calculator (BCN bio-HF calculator) [Электронный ресурс] / J. Lupón, M. de Antonio, J. Vila [et al.] // *PLoS One.* – Электронное научное издание, 2014. – Vol. 9(1). – P. e85466.

104. Dieplinger, B. Soluble ST2 in heart failure [Text] / B. Dieplinger, T. Mueller // *Clin. Chim. Acta.* – 2015. – Vol. 443. – P. 57–70.

105. Does Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Have Prognostic Value in Patients with Stable Angina Undergoing Elective PCI? A 3-Year Follow-Up Study [Text] / H. Bachorzewska-Gajewska, A. Tomaszuk-Kazberuk, I. Jarocka [et al.] // *Kidney Blood Press. Res.* – 2013. – Vol. 37(4–5). – P. 280–285.

106. Druml, W. Renal dysfunction in heart failure and hypervolemia: Importance of congestion and backward failure [Text] / W. Druml // *Medizinische Klin. - Intensivmed. und Notfallmedizin.* – 2014. – Vol. 109(4). – P. 252–256.

107. Dynamic changes in myocardial matrix and relevance to disease: translational perspectives [Text] / A.-H. Li, P.P. Liu, F.J. Villarreal, R.A. Garcia // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114(5). – P. 916–927.

108. Eckhouse, S.R. Changes in the myocardial interstitium and contribution to the progression of heart failure [Text] / S.R. Eckhouse, F.G. Spinale // *Heart Fail. Clin.* – 2012. – Vol. 8(1). – P. 7–20.

109. Eddy, A.A. Overview of the cellular and molecular basis of kidney fibrosis [Text] / A.A. Eddy // *Kidney Int. Suppl.* – 2014. – Vol. 4(1). – P. 2–8.

110. Effects of remote ischemic preconditioning on contrast induced nephropathy after

- percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome [Электронный ресурс] / F. Zhou, W. Song, Z. Wang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – Электронное научное издание, 2018. – Vol. 97(2). – P. e9579.
111. Epidemiology and outcome of the cardio-renal syndrome [Text] / D.N. Cruz, M. Gheorghiade, A. Palazuolli [et al.] // *Heart Fail. Rev.* – 2011. – Vol. 16(6). – P. 531–542.
112. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference [Text] / S.M. Bagshaw, D.N. Cruz, N. Aspromonte [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25(5). – P. 1406–1416.
113. Evaluation of chronic kidney disease in chronic heart failure: From biomarkers to arterial renal resistances [Text] / M. Iacoviello, M. Leone, V. Antoncetti, M.M. Ciccone // *World J. Clin. Cases.* – 2015. – Vol. 3(1). – P. 10–19.
114. Evidence of Mild Liver Dysfunction Identifies Stable Heart Failure Outpatients with Reversible Renal Dysfunction [Text] / M.A. Brisco, S.J. Cheng, O. Laur [et al.] // *Cardiorenal Med.* – 2015. – Vol. 5(3). – P. 229–236.
115. Experimental and Human Evidence for Lipocalin-2 (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin [NGAL]) in the Development of Cardiac Hypertrophy and heart failure [Электронный ресурс] / F.Z. Marques, P.R. Prestes, S.G. Byars [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – Электронное научное издание, 2017. – Vol. 6(6). – P. e005971.
116. Experimental pig model of old myocardial infarction with long survival leading to chronic left ventricular dysfunction and remodeling as evaluated by PET [Text] / N. Teramoto, K. Koshino, I. Yokoyama [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2011. – Vol. 52(5). – P. 761–768.
117. Furtado, M.B. The cardiac fibroblast: Origin, identity and role in homeostasis and disease [Text] / M.B. Furtado, M.W. Costa, N.A. Rosenthal // *Differentiation.* – 2016. – Vol. 92(3). – P. 93–101.
118. Gandhi, P.U. Management of chronic heart failure: biomarkers, monitors, and disease management programs [Text] / P.U. Gandhi, S. Pinney // *Ann. Glob. Heal.* – 2014. – Vol. 80(1). – P. 46–54.
119. Gao, Q. The potential role of IL-33/ST2 signaling in fibrotic diseases [Text] / Q.

Gao, Y. Li, M. Li // *J. Leukoc. Biol.* – 2015. – Vol. 98(1). – P. 15–22.

120. Head-to-Head Comparison of 2 Myocardial Fibrosis Biomarkers for Long-Term Heart Failure Risk Stratification [Text] / A. Bayes-Genis, M. de Antonio, J. Vila [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63(2). – P. 158–166.

121. Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure [Text] / H.K. Gaggin, J. Szymonifka, A. Bhardwaj [et al.] // *JACC. Heart Fail.* – 2014. – Vol. 2(1). – P. 65–72.

122. Helanova, K. Diagnostic and prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with cardiovascular diseases--review [Text] / K. Helanova, J. Spinar, J. Parenica // *Kidney Blood Press. Res.* – 2014. – Vol. 39(6). – P. 623–629.

123. Impact of renal dysfunction on the Seattle Heart Failure Model [Text] / K.P. Vakil, T. Dardas, S. Dhar [et al.] // *J. Hear. Lung Transplant.* – 2014. – Vol. 33(2). – P. 163–169.

124. Improved early risk stratification of patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention using a combination of serum soluble ST2 and NT-proBNP [Электронный ресурс] / J. Yu, P.C. Oh, M. Kim [et al.] // *PLoS One.* – Электронное научное издание, 2017. – Vol. 12(8). – P. e0182829.

125. Increased Soluble ST2 Predicts Long-term Mortality in Patients with Stable Coronary Artery Disease: Results from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study[Text] / B. Dieplinger, M. Egger, M. Haltmayer [et al.] // *Clin. Chem.* – 2014. – Vol. 60(3). – P. 530–540.

126. Inflammatory activation: cardiac, renal, and cardio-renal interactions in patients with the cardiorenal syndrome [Text] / P.C. Colombo, A. Ganda, J. Lin [et al.] // *Heart Fail. Rev.* – 2012. – Vol. 17(2). – P. 177–190.

127. Interleukin-33 induces expression of adhesion molecules and inflammatory activation in human endothelial cells and in human atherosclerotic plaques [Text] / S. Demyanets, V. Konya, S.P. Kastl [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. – Vol. 31(9). – P. 2080–2089.

128. Interleukin 33 as a mechanically responsive cytokine secreted by living cells [Text] / R. Kakkar, H. Hei, S. Dobner, R.T. Lee // *J. Biol. Chem.* – 2012. – Vol. 287(9). – P. 6941–6948.
129. Januzzi, J.L. ST2 testing for chronic heart failure therapy monitoring: The international ST2 consensus panel [Электронный ресурс] / J.L. Januzzi, D. Pascual-Figal, L.B. Daniels // *Am. J. Cardiol.* – Электронное научное издание, 2015. – Vol. 115(7 Suppl). – P. 70B-75B.
130. Ketchum, E.S. Establishing prognosis in heart failure: a multimarker approach [Text] / E.S. Ketchum, W.C. Levy // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2011. – Vol. 54(2). – P. 86–96.
131. Kong, P. The pathogenesis of cardiac fibrosis [Text] / P. Kong, P. Christia, N. G. Frangogiannis // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2014. – Vol. 71(4). – P. 549–574.
132. Lajiness, J.D. Origin, development, and differentiation of cardiac fibroblasts [Text] / J.D. Lajiness, S.J. Conway // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2014. – Vol. 70. – P. 2–8.
133. Lipocalin-2 (NGAL) Attenuates Autophagy to Exacerbate Cardiac Apoptosis Induced by Myocardial Ischemia [Text] / H.K. Sung, Y K. Chan, M. Han [et al.] // *J. Cell. Physiol.* – 2017. – Vol. 232(8). – P. 2125–2134.
134. Long-term Prognostic Value for Patients with Chronic Heart Failure of Estimated Glomerular Filtration Rate Calculated with the New CKD-EPI Equations Containing Cystatin C [Text] / E. Zamora, J. Lupon, M. de Antonio [et al.] // *Clin. Chem.* – 2014. – Vol. 60(3). – P. 481–489.
135. Markers of fibrosis, inflammation, and remodeling pathways in heart failure [Text] / C. Passino, A. Barison, G. Vergaro [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2015. – Vol. 443. – P. 29-38.
136. Martin, M.U. Special aspects of interleukin-33 and the IL-33 receptor complex [Text] / M.U. Martin // *Semin. Immunol.* – 2013. – Vol. 25(6). – P. 449–457.
137. McCarthy, C.P. Soluble ST2 in Heart Failure [Text] / C.P. McCarthy, J.L. Januzzi // *Heart Fail. Clin.* – 2018. – Vol. 14(1). – P. 41–48.
138. Measurement of Novel Biomarkers to Predict Chronic Heart Failure Outcomes and Left Ventricular Remodeling [Text] / S.R. Motiwala, J. Szymonifka, A. Belcher [et

al.] // J. Cardiovasc. Transl. Res. – 2014. – Vol. 7(2). – P. 250–261.

139. Mineralocorticoid Receptor Antagonists Modulate Galectin-3 and Interleukin-33/ST2 Signaling in Left Ventricular Systolic Dysfunction After Acute Myocardial Infarction [Text] / A. Lax, J. Sanchez-Mas, M.C. Asensio-Lopez [et al.] // JACC Hear. Fail. – 2015. – Vol. 3(1). – P. 50–58.

140. Modulation of IL-33/ST2 system in postinfarction heart failure: correlation with cardiac remodelling markers [Text] / J. Sánchez-Más, A. Lax, M. del C. Asensio-López [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2014. – Vol. 44(7). – P. 643–651.

141. Multimarker Testing With ST2 in Chronic Heart Failure [Text] / A. Bayes-Genis, A.M. Richards, A.S. Maisel [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2015. – Vol. 115(7). – P. 76B–80B.

142. Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure [Text] / B. Ky, B. French, W.C. Levy [et al.] // Circ. Heart Fail. – 2012. – Vol. 5(2). – P. 183–90.

143. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside [Text] / M. Gyöngyösi, J. Winkler, I. Ramos [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2017. – Vol. 19(2). – P. 177–191.

144. Myocardial infarction impairs renal function, induces renal interstitial fibrosis, and increases renal KIM-1 expression: implications for cardiorenal syndrome [Электронный ресурс] / S. Lekawanvijit, A.R. Kompa, Y. Zhang [et al.] // Am. J. Physiol. Circ. Physiol. – Электронное научное издание, 2012. – Vol. 302(9). – P. H1884–H1893.

145. Myocardial pressure overload induces systemic inflammation through endothelial cell IL-33 [Text] / W.-Y. Chen, J. Hong, J. Gannon [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2015. – Vol. 112(23). – P. 7249–7254.

146. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin [Text] / M.R. Zile, C.F. Baicu, J.S. Ikonomidis [et al.] // Circulation. – 2015. – Vol. 131(14). – P. 1247–1259.

147. Myofibroblast-mediated mechanisms of pathological remodelling of the heart [Text] / K.T. Weber, Y. Sun, S.K. Bhattacharya [et al.] // Nat. Rev. Cardiol. – 2013. – Vol. 10(1). – P. 15–26.

148. Myofibroblast secretome and its auto-/paracrine signaling. [Text] / R. Bomb, M.R. Heckle, Y. Sun [et al.] // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2016. – Vol. 14(5). – P. 591–598.
149. N-acetyl- β -D-glucosaminidase and kidney injury molecule-1: New predictors for long-term progression of chronic kidney disease in patients with heart failure [Text] / C. G. Jungbauer, E. Uecer, S. Stadler [et al.] // *Nephrology (Carlton)*. – 2016. – Vol. 21(6). – P. 490–498.
150. Nabel, E.G. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction [Text] / E. G. Nabel, E. Braunwald // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366(1). – P. 54–63.
151. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for the early detection of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention [Text] / C. Liebetrau, L. Gaede, O. Doerr [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2014. – Vol. 74(2). – P. 81–88.
152. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of cardiovascular disease: a systematic review [Text] / D.N. Cruz, S. Gaião, A. Maisel [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2012. – Vol. 50(9). – P. 1533–7545.
153. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Acute Kidney Injury During Acute Heart Failure Hospitalizations [Text] / A.S. Maisel, N. Wettersten, D.J. van Veldhuisen [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – Vol. 68(13). – P. 1420–1431.
154. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin: Ready for Routine Clinical Use? An International Perspective [Text] / C. Ronco, M. Legrand, S.L. Goldstein [et al.] // *Blood Purif.* – 2014. – Vol. 37(4). – P. 271–285.
155. Pascual-Figal, D.A. The biology of ST2: the International ST2 Consensus Panel [Text] / D.A. Pascual-Figal, J.L. Januzzi // *Am. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 115(7 Suppl). – P. 3B–7B.
156. Pathogenesis of Chronic Cardiorenal Syndrome: Is There a Role for Oxidative Stress? [Text] / S. Rubattu, S. Mennuni, M. Testa [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – Vol. 14(12). – P. 23011–23032.
157. Damman, K. Pathophysiological mechanisms contributing to renal dysfunction in chronic heart failure [Text] / K. Damman, P.R. Kalra, H. Hillege // *J. Ren. Care.* – 2010.

– Vol. 36(Suppl 1). – P. 18–26.

158. Pathophysiology of cardiorenal syndrome type 2 in stable chronic heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) [Text] / D.N. Cruz, K.M. Schmidt-Ott, G. Vescovo [et al.] // *Contrib. Nephrol.* – 2013. – Vol. 182. – P. 117–36.

159. Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1–5: An uptodate [Text] / L. Di Lullo, A. Bellasi, V. Barbera [et al.] // *Indian Heart J.* – 2017. – Vol. 69(2). – P. 255–265.

160. Pathophysiology of the cardiorenal syndromes: executive summary from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) [Text] / P.A. McCullough, J.A. Kellum, M. Haase [et al.] // *Contrib. Nephrol.* – 2013. – Vol. 182. – P. 82–98.

161. Patients with Cardiorenal Syndrome Revealed Increased Neurohormonal Activity, Tubular and Myocardial Damage Compared to Heart Failure Patients with Preserved Renal Function [Text] / A. Palazzuoli, G. Ruocco, M. Pellegrini [et al.] // *Cardiorenal Med.* – 2014. – Vol. 4(3–4). – P. 257–268.

162. Pinheiro da Silva, A.L. Type 4 cardiorenal syndrome [Text] / A.L. Pinheiro da Silva, M.J. Vaz da Silva // *Rev. Port. Cardiol. (English Ed).* – 2016. – Vol. 35(11). P. 601–616.

163. Plasma cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in relation to coronary atherosclerosis on intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: Impact of kidney function (ATHEROREMO-IVUS study) [Text] / M. Brankovic, K.M. Akkerhuis, N. Buljubasic [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2016. – Vol. 254. – P. 20–27.

164. Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Predicting Clinically Relevant Worsening Renal Function in Acute Heart Failure [Электронный ресурс] / K. Damman, M. Valente, D. van Veldhuisen [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – Электронное научное издание, 2017. – Vol. 18(7). – P. E1470.

165. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is independently associated with cardiovascular disease and mortality in community-dwelling older adults: The Rancho Bernardo Study [Text] / L.B. Daniels, E. Barrett-Connor, P. Clopton [et al.] // *J.*

Am. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 59(12). – P. 1101–1109.

166. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts major adverse cardiovascular events after cardiac care unit discharge [Text] / M. Ito, K. Doi, M. Takahashi [et al.] // J. Cardiol. – 2016. – Vol. 67(2). – P. 184–191.

167. Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Reflects Both Inflammation and Kidney Function in Patients with Myocardial Infarction [Text] / S. Lindberg, J.S. Jensen, S. Hoffmann [et al.] // *Cardiorenal Med.* – 2016. – Vol. 6(3). – P. 180–190.

168. Prabhu, S.D. The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction: From Inflammation to Fibrosis [Text] / S.D. Prabhu, N.G. Frangogiannis // *Circ. Res.* – 2016. – Vol. 119(1). – P. 91–112.

169. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies [Text] / S.J. Pocock, C.A. Ariti, J.J.V McMurray [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34(19). – P.1404–1413.

170. Preliminary study of beta-blocker therapy on modulation of interleukin-33/ST2 signaling during ventricular remodeling after acute myocardial infarction [Text] / J. Xia, Y. Qu, C. Yin, D. Xu // *Cardiol. J.* – 2017. – Vol. 24(2). – P. 188–194.

171. Prognostic impact of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and B-type natriuretic in patients with ST-elevation myocardial infarction treated by primary PCI: a prospective observational cohort study [Электронный ресурс] / К. Helanova, S. Littnerova, P. Kubena [et al.] // *BMJ Open.* – Электронное научное издание, 2015. – Vol. 5(10). – P. e006872.

172. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease [Text] / C. F. Azevedo, M. Nigri, M.L. Higuchi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56(4). – P. 278–287.

173. Prognostic Significance of Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction [Text] / A.B. Akcay, M.F. Ozlu, N. Sen [et al.] // *J. Investig. Med.* – 2012. – Vol. 60(2). – P. 508–513.

174. Prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predicting mortality and cardiovascular events in patients with ST-segment elevation myocardial

infarction treated with primary percutaneous coronary intervention [Text] / S. Lindberg, S.H. Pedersen, R. Mogelvang [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60(4). – P. 339–345.

175. Prognostic value of multiple emerging biomarkers in cardiovascular risk prediction in patients with stable cardiovascular disease [Text] / N. Ahluwalia, J. Blacher, F. Szabo de Edelenyi [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2013. – Vol. 228(2). – P. 478–484.

176. Prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute heart failure [Text] / M. Alvelos, P. Lourenço, C. Dias [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 165(1). – P. 51–55.

177. Prognostic value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin for mortality in patients with heart failure [Text] / V.M. Van Deursen, K. Damman, A.A. Voors [et al.] // *Circ. Hear. Fail.* – 2014. – Vol. 7(1). – P. 35–42.

178. Prognostic Value of Serial Measurements of Soluble Suppression of Tumorigenicity 2 and Galectin-3 in Ambulatory Patients With Chronic Heart Failure [Text] / W.L. Miller, A.K. Saenger, D.E. Grill [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2016. – Vol. 22(4). – P. 249-255.

179. Prognostic Value of Soluble ST2 After Myocardial Infarction: A Community Perspective [Электронный ресурс] / W.S. Jenkins, V.L. Roger, A.S. Jaffe [et al.] // *Am. J. Med.* – Электронное научное издание, 2017. – Vol. 130(9). – P. 1112.e9-1112.e15.

180. Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial [Text] / I.S. Anand, T.S. Rector, M. Kuskowski [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2014. – Vol. 7(3). – P. 418–426.

181. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis [Text] / A. Aimò, G. Vergaro, C. Passino [et al.] // *JACC Hear. Fail.* – 2017. – Vol. 5(4). – P. 280-286.

182. Prognostic value of sST2 and NT-proBNP at admission in heart failure with preserved, mid-ranged and reduced ejection fraction [Text] / A. Huang, X. Qi, W. Hou [et al.] // *Acta Cardiol.* – 2018. – Vol. 73(1). P. 41–48.

183. Prognostic Value of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin on the First Day of Admission for Adverse Events in Patients With Acute Decompensated Heart Failure [Электронный ресурс] / Y. Nakada, R. Kawakami, M. Matsui [et al.] // J. Am. Heart Assoc. – Электронное научное издание, 2017. – Vol. 6(5). – P. e004582.
184. Prospective development and validation of a model to predict heart failure hospitalisation [Text] / R.M. Cubbon, A. Woolston, B. Adams [et al.] // Heart – 2014. – Vol. 100(12). – P. 923–929.
185. Rajapakse, N.W. Pathogenesis and treatment of the cardiorenal syndrome: Implications of L-arginine-nitric oxide pathway impairment [Text] / N.W. Rajapakse, S. Nanayakkara, D.M. Kaye // Pharmacol. Ther. – 2015. – Vol. 154. – P. 1-12.
186. Re, R.N. A Reassessment of the Pathophysiology of Progressive Cardiorenal Disorders / R.N. Re // Med. Clin. North Am. – 2017. – Vol. 101(1). – P. 103–115.
187. Recent National Trends in Readmission Rates After Heart Failure Hospitalization [Text] / J.S. Ross, J. Chen, Z. Lin [et al.] // Circ. Hear. Fail. – 2010. – Vol. 3(1). – P. 97–103.
188. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [Text] / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // Eur. Hear. J. – Cardiovasc. Imaging. – 2015. – Vol. 16(3). – P. 233–271.
189. Renal dysfunction in patients with heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: impact of the new Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Group formula [Text] / F. A. McAlister, J. Ezekowitz, L. Tarantini [et al.] // Circ. Heart Fail. – 2012. – Vol. 5(3). – P. 309–314.
190. Renal dysfunction is a stronger determinant of systemic neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels than myocardial dysfunction in systolic heart failure [Text] / K. Shrestha, A.G. Borowski, R.W. Troughton [et al.] // J. Card. Fail. – 2011. – Vol. 17(6). – P. 472–478.
191. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis [Text] / K. Damman, M.A.E. Valente, A.A. Voors [et al.] // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35(7). – P. 455–469.

192. Richards, A.M. ST2 in stable and unstable ischemic heart diseases [Text] / A. M. Richards, S. Di Somma, T. Mueller // *Am. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 115(7 Suppl). – P. 48B–58B.
193. Risk following hospitalization in stable chronic systolic heart failure [Text] / P. Abrahamsson, K. Swedberg, J.S. Borer [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 15(8). – P. 885–891.
194. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: A scientific statement from the American Heart Association [Электронный ресурс] / S.L. Chow, A.S. Maisel, I. Anand [et al.] // *Circulation.* – Электронное научное издание, 2017. – Vol. 135(22). – P. e1054-e1091.
195. Role of biomarkers in the diagnosis and management of cardio-renal syndromes [Text] / D.N. Cruz, A. Fard, A. Clementi [et al.] // *Semin. Nephrol.* – 2012. – Vol. 32(1). – P. 79–92.
196. Role of lysyl oxidase in myocardial fibrosis: from basic science to clinical aspects [Электронный ресурс] / B. Lopez, A. Gonzalez, N. Hermida [et al.] // *AJP Hear. Circ. Physiol.* – Электронное научное издание, 2010. – Vol. 299(1). – P. H1–H9.
197. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial [Text] / P. Kohli, M.P. Bonaca, R. Kakkar [et al.] // *Clin. Chem.* – 2012. – Vol. 58(1). – P. 257–266.
198. Ronco, C. The Cardiorenal Syndrome: Basis and Common Ground for a Multidisciplinary Patient-Oriented Therapy [Text] / C. Ronco // *Cardiorenal Med* – 2011. – Vol. 1. – P. 3–4.
199. Ronco, C. Cardiorenal syndrome [Text] / C. Ronco, L.Di Lullo // *Heart Fail. Clin.* – 2014. – Vol. 10(2). – P. 251–80.
200. Ronco, C.A. Call to Action to Develop Integrated Curricula in Cardiorenal Medicine [Text] / C. Ronco, F. Ronco, P.A. McCullough // *Blood Purif.* – 2017. – Vol. 44(4). – P. 251–259.
201. Scabbia, E.V. The Cardio-renal Syndrome (CRS) [Text] / E.V. Scabbia, L. Scabbia // *IJC Metab. Endocr.* – 2015. – Vol. 9. – P. 1–4.
202. Searching for new mechanisms of myocardial fibrosis with diagnostic and/or

- therapeutic potential [Text] / S. Heymans, A. González, A. Pizard [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2015. – Vol. 17(8). – P. 764–771.
203. Segura, A.M. Fibrosis and heart failure [Text] / A.M. Segura, O.H. Frazier, L.M. Buja // *Heart Fail. Rev.* – 2014. – Vol. 19(2). – P. 173–185.
204. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration reflects severity of coronary artery disease in patients without heart failure and chronic kidney disease [Text] / M. Katagiri, M. Takahashi, K. Doi [et al.] // *Heart Vessels.* – 2016. – Vol. 31(10). – P. 1595–1602.
205. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are correlated with the complexity and the severity of atherosclerosis in acute coronary syndrome [Text] / K. Soylyu, G. Aksan, G. Nar [et al.] // *Anatol. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 15(16). – P. 450–455.
206. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction [Text] / R.A.P. Weir, A.M. Miller, G.E.J. Murphy [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55(3). – P. 243–250.
207. Shlipak, M.G. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice [Text] / M.G. Shlipak, M.D. Mattes, C.A. Peralta // *Am. J. Kidney Dis.* – 2013. – Vol. 62(3). – P. 595–603.
208. Shoulders, M.D. Collagen Structure and Stability [Text] / M.D. Shoulders, R.T. Raines // *Annu. Rev. Biochem.* – 2009. – Vol. 78(1). – P. 929–958.
209. Soluble Concentrations of the Interleukin Receptor Family Member ST2 and β -Blocker Therapy in Chronic Heart Failure [Text] / H.K. Gaggin, S. Motiwala, A. Bhardwaj [et al.] // *Circ. Hear. Fail.* – 2013. – Vol. 6(6). – P. 1206–1213.
210. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure: Association with functional capacity and long-term outcomes [Text] / G.M. Felker, M. Fiuzat, V. Thompson [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 6(6). – P. 1172–1179.
211. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology [Text] / K. Broch, T. Ueland, S.H. Nymo [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14(3). – P. 268–277.
212. ST2 pathogenetic profile in ambulatory heart failure patients [Text] / A. Bayes-

- Genis, J.L. Januzzi, H.K. Gaggin [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2015. – Vol. 21(4). – P. 355–361.
213. State of the Art: Newer biomarkers in heart failure [Text] / R.A. De Boer, L.B. Daniels, A.S. Maisel, J.L. Januzzi // *Eur. J. Heart Fail.* – 2015. – Vol. 17(6). – P. 559–569.
214. Tan, K. Biomarkers in cardiorenal syndromes [Text] / K. Tan, S.K. Sethi // *Transl. Res.* – 2014. – Vol. 164(2). – P. 122–134.
215. Target organ cross talk in cardiorenal syndrome: animal models [Электронный ресурс] / L.G. Bongartz, B. Braam, C.A. Gaillard [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – Электронное научное издание, 2012. – Vol. 303(9). – P. F1253-F1263.
216. Testani, J.M. Biomarkers of acute kidney injury in chronic heart failure: what do the signals mean? [Text] / J.M. Testani, W.H.W. Tang // *JACC. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 1(5). – P. 425–426.
217. The association between neutrophil gelatinase-associated lipocalin and clinical outcome in chronic heart failure: results from CORONA [Text] / S.H. Nymo, T. Ueland, E.T. Askevold [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 271(5). – P. 436–443.
218. The cardiorenal syndrome in heart failure [Text] / K. Damman, A.A. Voors, G. Navis [et al.] // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2011. – Vol. 54(2). – P. 144–153.
219. The hemodynamic and nonhemodynamic crosstalk in cardiorenal syndrome type 1 [Text] / G.M. Virzì, A. Clementi, A. Brocca [et al.] // *Cardiorenal Med.* – 2014. – Vol. 4(2). – P. 103–112.
220. The inhibitory function of Fc-ST2 depends on cell type; IL-1RAcP and ST2 are necessary but insufficient for IL-33 activity [Text] / K. Hong, Y. Lee, S. Lee [et al.] // *Immunol. Res.* – 2013. – Vol. 56(1). – P. 122–130.
221. The kidney in congestive heart failure: ‘are natriuresis, sodium, and diuretics really the good, the bad and the ugly?’ [Text] / F.H. Verbrugge, M. Dupont, P. Steels [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2014. – Vol. 16(2). – P. 133–142.
222. The prognostic value of highly sensitive cardiac troponin assays for adverse events in men and women with stable heart failure and a preserved vs. reduced ejection fraction [Text] / A. Gohar, J.P.C. Chong, O.W. Liew [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2017.

– Vol. 19(12). – P. 1638–1647.

223. Therapeutic targets in heart failure: refocusing on the myocardial interstitium [Text] / E.B. Schelbert, G.C. Fonarow, R.O. Bonow [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63(21). – P. 2188–2198.

224. The Role of Congestion in Cardiorenal Syndrome Type 2: New Pathophysiological Insights into an Experimental Model of Heart Failure [Text] / A. Angelini, C. Castellani, G.M. Virzi [et al.] // *Cardiorenal Med.* – 2016. – Vol. 6(1). – P. 61–72.

225. The Structure-function remodeling in rabbit hearts of myocardial infarction [Электронный ресурс] / H. Wu, L. Li, P. Niu [et al.] // *Physiol. Rep.* – Электронное научное издание, 2017. – Vol. 5(12). – P. e13311.

226. The value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of contrast-induced nephropathy [Text] / W. You, C. L. Qi, F. Ye [et al.] // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* – 2016. – Vol. 44(12). – P. 1024–1029.

227. Thirty-day outcomes in Medicare patients with heart failure at heart transplant centers [Text] / S.L. Hummel, N.P. Pauli, H.M. Krumholz [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2010. – Vol. 3(2). – P. 244–252.

228. Tubular Damage and Worsening Renal Function in Chronic Heart Failure [Text] / K. Damman, S. Masson, H.L. Hillege [et al.] // *JACC Hear. Fail.* – 2013. – Vol. 1(5). – P. 417–424.

229. Use of cystatin C levels in estimating renal function and prognosis in patients with chronic systolic heart failure [Text] / K. Damman, P. van der Harst, T.D.J. Smilde [et al.] // *Heart.* – 2012. – Vol. 98(4). – P. 319–324.

230. Vecchis, R.De Cardiorenal syndrome type 2: from diagnosis to optimal management [Text] / R.De Vecchis, C. Baldi // *Ther. Clin. Risk Manag.* – 2014. – Vol. 10. – P. 949-961.

231. Waldum-Grevbo, B. What physicians need to know about renal function in outpatients with heart failure [Text] / B. Waldum-Grevbo // *Cardiology.* – 2015. – Vol. 131(2). – P. 130–138.

232. Willems, S. The role of the Interleukin 1 receptor-like 1 (ST2) and Interleukin-33

- pathway in cardiovascular disease and cardiovascular risk assessment [Text] / S. Willems, I. Hofer, G. Pasterkamp // *Minerva Med.* – 2012. – Vol. 103(6). – P. 513–524.
233. Wu, A.H.B. Biological variation of galectin-3 and soluble ST2 for chronic heart failure: implication on interpretation of test results [Text] / A.H.B. Wu, F. Wians, A. Jaffe // *Am. Heart J.* – 2013. – Vol. 165(6). – P. 995–999.
234. Zhang, J. The Central Role of Endothelial Dysfunction in Cardiorenal Syndrome [Text] / J. Zhang, T. Bottiglieri, P.A. McCullough // *Cardiorenal Med.* – 2017. – Vol. 7(2). – P. 104–117.
235. Ziaeeian, B. Epidemiology and aetiology of heart failure [Text] / B. Ziaeeian, G.C. Fonarow // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2016. – Vol. 13(6). – P. 368–378.