

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Проконова Лариса Васильевна

РОЛЬ РУТИННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И НЕКОТОРЫХ
БИОМАРКЕРОВ В ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ
СТАБИЛЬНОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

3.1.20 – кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Мария Юрьевна Ситникова
доктор медицинских наук,
профессор

Санкт-Петербург – 2021

Оглавление

Введение	4
Глава 1. Обзор литературы	15
1.1 Выживаемость и лечение пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка	15
1.2. Маркеры, ассоциирующиеся с неблагоприятным одногодичным прогнозом течения систолической сердечной недостаточности.....	18
1.3 Способы прогнозирования выживаемости пациентов с систолической сердечной недостаточностью в течение 1 года.....	28
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования	36
2.1 Характеристика больных и дизайн исследования	36
2.2 Клинико-инструментальные и лабораторные методы исследования ...	39
2.3 Статистический анализ данных	42
ГЛАВА 3. Результаты исследования	45
3.1 Клинические особенности обследованных больных с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка	45
3.2 Апробация отдельных способов прогнозирования выживаемости у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка в течение 1 года	51
3.3 Анализ влияния этиологии сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка на достижение комбинированной конечной точки в течение 1 года	53
3.4 Анализ влияния гендерного фактора на достижение комбинированной конечной точки в течение 1 года	58
3.5 Анализ влияния стадии и функционального класса на достижение комбинированной конечной точки в течение 1 года	61
3.6 Анализ влияния возраста на достижение комбинированной конечной точки в течение 1 года	62
3.7 Анализ влияния анамнестических данных на достижение комбинированной конечной точки в течение 1 года	64
3.8 Прогностическая значимость клинических данных	65
3.9 Анализ ассоциации лабораторных данных с достижением комбинированной конечной точки в течение 1 года	67
3.10 Анализ ассоциации инструментальных данных с достижением комбинированной конечной точки в течение 1 года	73
3.11 Анализ влияния терапии на достижение комбинированной конечной	

точки в течение 1 года	79
3.12 Разработка способа качественной оценки прогноза для разных уровней медицинской помощи.....	80
3.13 Количественная оценка прогнозируемой выживаемости	83
ГЛАВА 4. Обсуждение	89
Выводы	102
Практические рекомендации	104
Список сокращений	105
Список литературы	108

Введение

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность является осложнением заболеваний сердца и характеризуется прогрессирующей систолической и/или диастолической дисфункцией желудочков сердца с формированием неадекватной перфузии тканей и снижением толерантности к физической нагрузке [6, 120]. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) является одним из ключевых показателей гемодинамики. При ФВ ЛЖ менее 40% у пациента диагностируется сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ).

В общей популяции хроническая сердечная недостаточность диагностируется у 50% взрослых; пятилетняя выживаемость при хронической сердечной недостаточности составляет от 26 до 43%. Прогноз при сердечной недостаточности хуже, чем при некоторых формах злокачественных заболеваний, что характеризует данное заболевание как ведущую нерешенную проблему здравоохранения [20].

Прогнозирование выживаемости пациентов СНнФВ в течение 1 года является важным условием при определении вида и срока оказания высокотехнологичной медицинской либо паллиативной помощи [71, 120]. Однако, решение прогностических вопросов у больных систолической сердечной недостаточностью затруднено из-за отсутствия единых подходов к верификации риска летального исхода, неполноты существующих баз данных, широкого диапазона изменчивости отдельных индивидуальных факторов риска, нестабильности течения хронической сердечной недостаточности (периоды стабилизации чередуются с периодами декомпенсации). Большинство больных ХСН обследуются и лечатся в амбулаторных условиях, где необходимо своевременное определение показаний к высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) и их направление в специализированные медицинские

учреждения [127]. Но из-за отсутствия дополнительных материальных и временных ресурсов врачи обычно избегают вопроса стратификации риска неблагоприятного исхода [67, 101].

Вопрос прогнозирования СНнФВ в течение 1 года представлен в клинических рекомендациях как анализ более 100 факторов неблагоприятного исхода сердечной недостаточности, в том числе и маркеров, отражающих патогенез ХСН [107]. Семейство натрийуретических пептидов (НУП), растворимая изоформа белка-рецептора интерлейкина-1, высокочувствительный тропонин, миелопероксидаза – наиболее активно изучаемые прогностические маркеры течения сердечной недостаточности. N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide) - биологически инертный, стабильный в сыворотке крови, в связи с чем позиционируется в клинической практике с точки зрения включения его в стандарты для выявления групп пациентов высокого риска перед трансплантацией сердца либо имплантацией механической поддержки кровообращения [135, 138]. Растворимая изоформа белка-рецептора интерлейкина-1 (sST₂ – suppression of tumorigenicity 2) вырабатывается при сердечной недостаточности в ответ на повреждение кардиомиоцитов, воспаление и гемодинамическую нагрузку. Высокая концентрация sST₂ (≥ 35 нг/мл) в сыворотке крови – независимый прогностический маркер неблагоприятного течения СНнФВ на ближайший год [39]. Процессы воспаления, окислительного стресса, а так же нейрогуморальная активация приводят к повреждению кардиомиоцитов, что в свою очередь способствует повышению концентрации высокочувствительный тропонина (ВЧ тропонина) в сыворотке крови [14, 54, 103]. Уровень миелопероксидазы в сыворотке крови (МПО) — косвенный маркер окислительного стресса, отражающий активацию лейкоцитов и связь между воспалением и ремоделированием сердечной мышцы у пациентов со стабильным течением ХСН, коррелируют с тяжестью состояния пациентов и является независимым прогностическим фактором летальности при СНнФВ [124].

К числу инструментально определяемых параметров, обладающих

высокой прогностической значимостью относится объем кислорода, поглощаемый на пике нагрузки (VO_2 peak), определяемый в ходе выполнения кардиореспираторного теста [102]. Однако, его проведение возможно только в условиях специализированного медицинского центра при наличии обученного медицинского персонала, дорогостоящего оборудования и расходных материалов, что является веским ограничением для его повсеместного выполнения.

В настоящее время проводится активная разработка многофакторных способов прогнозирования СНФВ в течение 1 года с целью упрощения данного процесса [48, 84, 96, 105, 113, 123]. В разных странах Европы и США создано более 50 региональных моделей; в РФ подобные калькуляторы не были разработаны, а многочисленные попытки валидирования данных ресурсов в Европе не привели к положительным результатам [96, 107]. Систематический обзор 64 прогностических моделей наряду с мета-анализом и мета-регрессионным исследованием 117 прогностических моделей, продемонстрировал лишь умеренную точность моделей в прогнозировании летальности, а модели, предназначенные для оценки комбинации летальности и госпитализации, представили еще более неубедительные результаты [113, 123].

Калькулятор оценки выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью (HFSS, Heart Failure Survival Score) – способ, полученный на когорте пациентов в 1997 году, был валидизирован у пациентов с острой сердечной недостаточностью в 90-е годы. HFSS включает в себя объем кислорода, поглощаемый на пике нагрузки (VO_2 peak) [154]. Данная шкала выживаемости была призвана помочь в динамическом наблюдении за пациентами из активного листа трансплантации сердца [87]. Однако, прогностическая способность HFSS в популяциях пациентов с подобранной дозой β -адреноблокаторов (β -АБ) и с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором в анамнезе занижена [15].

Шкала «Улучшенной обратной связи для эффективного лечения пациентов с сердечной недостаточностью» (EFFECT – The Enhanced Feedback for Effective

Cardiac Treatment) получена в результате масштабной работы по изучению влияния сопутствующей патологии на течение СНФВ в 2001 году. В данный способ, помимо результатов анамнеза и общего осмотра, вошла сопутствующая патология: наличие у пациента хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), сахарного диабета (СД), заболеваний печени, деменции, онкологического заболевания [80]. Данная шкала была апробирована в России на выборке пациентов с известной ранее СНФН, в результате чего были получены результаты в пользу положительной прогностической значимости данной модели [7]. Однако, ее применение в клинической практике затруднено в связи с необходимостью привлечения врачей смежных специальностей: пульмонолога, психолога, невролога, гастроэнтеролога, онколога.

Сиэтлская модель прогнозирования сердечной недостаточности (SHFM – Seattle Heart Failure Model) включает 28 доступных клинических, лабораторных, инструментальных, фармакологических характеристик; оценивает предполагаемую выживаемость на 1, 2 и 5 лет [84]. Прогнозируемая однолетняя выживаемость менее 80%, полученная с помощью SHFM, может использоваться вместе с кардиреспираторным тестированием для определения показаний к трансплантации сердца [102]. Однако, SHFM недооценивает риск неблагоприятного исхода у пациентов с устройствами, требующими перепрограммирования [75]. Подобные сведения о несоответствии реальной и ожидаемой выживаемости, рассчитанной с помощью SHFM и предыдущих алгоритмов, зафиксированы и в странах Европы [96].

Шкала, разработанная в результате глобального мета-анализа 30 независимых выборок пациентов с сердечной недостаточностью, находящихся на амбулаторном этапе лечения (MAGGIC – Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure), включает в себя 13 переменных и обеспечивает одно- и трехлетнюю оценку риска неблагоприятного исхода [119]. Отличительная особенность данного способа – это параметр, отражающий время от момента постановки диагноза СНФВ. Вместе с тем, валидация данного способа на

пациентах из национального европейского регистра показала умеренную недооценку риска фактической летальности [128].

Способ прогнозирования выживаемости пациентов СНнФВ в течение 1 года, включающий оценку основного и сопутствующих заболеваний (3С-НФ – Cardiac and Comorbid Conditions HF Score), получен в результате когортного исследования пациентов с сердечной недостаточностью [131]. Однако, вопрос о возможности использования данного способа прогнозирования для пациентов СНнФВ с подобранной терапией в стабильной фазе заболевания остается открытым. Поэтому использование вышеуказанных ресурсов в клинической практике возможно после их валидирования у пациентов СНнФВ, находящихся в стабильной фазе заболевания на фоне приема оптимальной терапии.

В связи с этим активно изучаются параметры неблагоприятного исхода и продолжается поиск «идеального» калькулятора для оценки течения хронической сердечной недостаточности. Результатом данного исследования должно явиться создание надежных способов прогностической оценки течения СНнФВ, которые могут стать основой для своевременного выбора ВМП у данной категории пациентов.

Цель исследования

Изучить связь клинико-лабораторных показателей и способов, в том числе предложенных ранее, для оценки выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка, с исходами, и основываясь на полученных данных, оптимизировать прогнозирование выживаемости в течение 1 года для этой когорты больных.

Задачи исследования

1. Валидировать следующие способы прогнозирования выживаемости в течение 1 года: HFSS, EFFECT, SHFM, MAGGIC, 3С-НФ, применяемые у пациентов в стабильной фазе заболевания, получающих оптимальную терапию.

2. Выявить наиболее тесные ассоциации клинико-лабораторных показателей, входящих в стандарт обследования пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка, с риском неблагоприятного исхода в течение 1 года в выборке пациентов, находящихся в стабильной фазе заболевания.

3. Определить вклад показателей, отражающих патогенез сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка: миелопероксидазы, высокочувствительного тропонина, N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, растворимой изоформы белка-рецептора интерлейкина-1 в оценку получаемого прогноза.

4. На основании полученных данных создать способы прогнозирования выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка в течение 1 года для дальнейшего использования на разных уровнях оказания медицинской помощи.

Научная новизна

Выявлены новые факторы, характеризующие прогноз выживаемости пациентов, наблюдающихся специалистом по сердечной недостаточности: возраст, в котором дебютировала клиника сердечной недостаточности; уровень систолического артериального давления, измеренный на 5 минуте ортостаза; частота дыхательных движений, рассчитанная за 1 минуту в состоянии покоя; анизоцитоз.

Установлена существенная негативная роль для выживаемости больного с СНнФВ в течение 1 года отсутствия санации ротовой полости, а так же сочетания артериальной гипертензии и злоупотребления алкоголем в анамнезе.

Пол, возраст пациента в пределах 18-70 лет, ишемическая этиология заболевания не подтвердили прогностическую значимость у пациентов в стабильной фазе сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка, получающих оптимальную терапию.

Среди исследованных показателей, отражающих патогенетические механизмы сердечной недостаточности, а именно миелопероксидаза, высокочувствительный тропонин, растворимая изоформа белка-рецептора интерлейкина-1, N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида—последний предиктор продемонстрировал наиболее тесные взаимосвязи с клинико-гемодинамическими показателями, а значение для прогноза концентрации высокочувствительного тропонина в сыворотке крови в выборке больных со стабильной фазой сердечной недостаточности не было подтверждено.

Теоретическая и практическая значимость работы

У больного в стабильной фазе сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка, находящегося в стабильной фазе заболевания, следующие способы прогнозирования неблагоприятного исхода в течение 1 года: HFSS, EFFECT, SHFM, MAGGIC, 3С-HF завышают вероятную выживаемость и не могут быть использованы у данной когорты пациентов.

В исследуемой когорте пациентов прогностическую значимость подтвердили не все стандартные клинико-лабораторные показатели. Расширены представления о существенном прогностическом значении сочетания разных факторов риска, в частности, комбинации артериальной гипертензии и злоупотребления алкоголем у пациентов с дилатацией левого желудочка.

Продемонстрировано, что отсутствие санированности полости рта у пациента с систолической сердечной недостаточностью является дополнительным фактором ухудшения прогноза выживаемости в течение 1 года.

Подтверждена важность исследования анизоцитоза (ширины распределения эритроцитов по объему) у пациентов в стабильной фазе сердечной недостаточности на фоне низкой фракции выброса левого желудочка, как маркера неблагоприятного прогноза выживаемости.

Методология и методы исследования

Набор использованных методов исследования соответствует современному уровню обследования кардиологических больных. Примененные методы статистической обработки данных отвечают поставленной цели и задачам исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов в стабильной фазе сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка, получающих оптимальную терапию, и курируемых специалистом по сердечной недостаточности, нецелесообразно применять следующие способы прогнозирования выживаемости в течение 1 года: HFSS, EFFECT, SHFM, MAGGIC, 3C-HF.
2. Некоторые из показателей, а именно, ишемическая этиология, возраст утрачивают свою прогностическую значимость у пациента в стабильной фазе заболевания.
3. Среди «рутинных» лабораторных показателей, применяемых у больных с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка, наибольшее число корреляционных взаимосвязей выявлено с концентрацией N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови и анизоцитозом эритроцитов.
4. Исследованные показатели, отражающие патогенетические механизмы сердечной недостаточности, имеют разную ценность для оценки прогноза у больных с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка в стабильной фазе заболевания. Наиболее тесно с одногодичным прогнозом выживаемости ассоциируется содержание N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, растворимой изоформы белка-рецептора интерлейкина-1 в крови, анизоцитозом эритроцитов.

Личный вклад автора

Автором лично определены цели, задачи исследования, создан дизайн исследования, сформулированы научные гипотезы, проведены сбор, систематизация материалов, определены выводы, положения, выносимые на защиту и практические рекомендации. Проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме. Автор лично принимал участие в обследовании и наблюдении пациентов. Проведен анализ и оформление результатов исследования.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные результаты диссертационной работы представлены в виде докладов на международных конференциях: «Heart Failure 2012» (Belgrade/Serbia, 2012), «Heart Failure 2013» (Lisbon/Portugal, 2013), «Heart Failure 2014» (Athens/Greece, 2014), «Heart Failure 2015» (Spain, 2015), Heart Failure 2019 and the World Congress on Acute Heart Failure (Greece, 2019), Heart Failure 2020 and the World Congress on Acute Heart Failure (Spain, 2020). На национальных конгрессах и конференциях: XI Конгресс «Сердечная недостаточность» (Москва, 2011), XII Конгресс «Сердечная недостаточность», (Москва, 2012), IV Ежегодная научно-практическая конференция молодых ученых и специалистов ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова» (Санкт-Петербург, 2012), «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2012. LXXIII научно-практическая конференция» (Санкт-Петербург, 2012), V Ежегодная научно-практическая конференция молодых ученых и специалистов ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова» (Санкт-Петербург, 2013), Клиническая лабораторная диагностика 2014, Российский национальный конгресс кардиологов 2014 (Санкт-Петербург, 2014), XIV Конгресс «Сердечная недостаточность 2014» (Москва, 2014), VII Ежегодная научная конференция молодых ученых и специалистов (Санкт-Петербург, 2015), Образовательный форум «Российские дни сердца» (Москва, 2017), Сердечная

недостаточность (Москва, 2017), Алмазовские чтения (Санкт-Петербург, 2018), Образовательный форум «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2018) Российский национальный конгресс кардиологов (Москва, 2018), Российские дни сердца (Санкт-Петербург, 2019), Национальный медицинский инновационный форум (Санкт-Петербург, 2019).

По результатам диссертации опубликовано 32 печатные работы, из них 4 статьи в журналах, входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук», получено 2 патента на изобретение и 26 тезиса.

Внедрение результатов исследования

Диссертация выполнена в рамках основного плана научно-исследовательских работ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, тема №3: «Разработка, апробация и внедрение регистров больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью в 3-х субъектах Российской Федерации», сроки выполнения 2012-2014 гг.; крупного научного проекта «Разработка новых технологий профилактики и лечения сердечной недостаточности на основе нейромодуляции», соглашение о предоставлении гранта в форме субсидии № 075-15-2020-800 (внутренний номер Соглашения 13.1902.21.0021).

Результаты исследования внедрены в лечебный процесс федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных

исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Работа содержит 28 таблиц и 14 рисунков. Указатель литературы включает 154 источника, из них 10 – отечественных, и 144 – зарубежных.

ГЛАВА 1. Обзор литературы

1.1 Выживаемость и лечение пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – непрерывно растущая проблема здравоохранения. В мире насчитывается более 37,7 миллионов человек с сердечной недостаточностью [152]. ХСН – патофизиологический синдром, при котором в результате того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы или под влиянием других причин происходит нарушение способности сердца к наполнению или опорожнению, сопровождающееся дисбалансом нейрогуморальных систем с развитием вазоконстрикции и задержкой жидкости, что приводит к дальнейшему нарушению функции сердца и других органов-мишеней, а также к несоответствию между обеспечением органов и тканей организма кровью и кислородом с их метаболическими потребностям [6].

Сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) диагностируется у пациента, имеющего симптомы сердечной недостаточности и фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40%. Типичные симптомы СНнФВ, а именно одышка, слабость, повышенная утомляемость, сердцебиение, ортопноэ, отеки, ночной кашель, значительно ухудшают качество жизни пациентов. Фаза заболевания, при которой у пролеченных пациентов симптомы и признаки СНнФВ остаются неизменными в течение месяца называют «стабильная» [120].

Выживаемость пациентов с впервые возникшей сердечной недостаточностью (СН), потребовавшей госпитализации, составляет около 40% в течение 1 года [92]. По данным проведенного мета-анализа 60 исследований с 1950 по 2016гг., включившего в себя 1,5 миллиона пациентов СНнФВ в «стабильной» фазе заболевания, суммарная однолетняя выживаемость в настоящее время составляет 86,5% [71]. Было показано, что показатели выживаемости в течение каждого десятилетия, начиная с 1950 года, имели

высокий уровень гетерогенности. В промежутке от 1950 по 1969 гг. однолетняя выживаемость составила 70,8%. С 1970-х годов наблюдалось улучшение показателей выживаемости и к 2000 году достигла 89,3%, что напрямую связано с изменениями и внедрением в широкую практику рекомендаций по лечению сердечной недостаточности. В ряде работ было продемонстрировано улучшение показателей выживаемости с течением времени и в пределах отдельной популяции [132, 143]. В ходе Фремингемского исследования наблюдалось улучшение 5-летней выживаемости с 30% до 41% для мужчин и с 43% до 55% для женщин ($p=0,002$) [143]. Аналогичная тенденция прослеживается в эпидемиологическом проекте, проведенном в штате Миннесота, США [132]. Можно сделать вывод, что совершенствование первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), лечение ишемической болезни сердца (ИБС), назначение препаратов, влияющих на прогноз СНнФВ, к настоящему времени привели к снижению смертности от сердечной недостаточности в развитых странах мира [28].

Однако, начиная с 2000 года, темпы улучшения выживаемости сократились. По результатам исследования, проведенного в провинции Онтарио (Канада), включившего более 400 тысяч больных с СНнФВ, однолетняя смертность в 1997 году была равна 17,7% и снизилась в 2007 году лишь до 16,2% [151]. В период с 1994 по 2003 гг. продемонстрировало снижение смертности лишь с 67,5% до 64,9% для мужчин и с 61,7 до 60,2% для женщин в проекте с участием 600 тысяч пациентов с СНнФВ [38]. С этого времени ведется работа по поиску подходов к прогнозированию данного заболевания.

В соответствии с текущими рекомендациями если у пациента СНнФВ, получающего оптимальную медикаментозную терапию, сохраняется клиника сердечной недостаточности на уровне II-IV функционального класса (ФК) и ФВ ЛЖ составляет менее 35%, то ему показана высокотехнологичная медицинская помощь (ВМП). В зависимости от прогноза однолетней выживаемости определяется вид и срок оказания ВМП. На Рисунке 1 изображен алгоритм

выбора медицинской помощи у больного СНнФВ на основании получаемого прогноза выживаемости в течение 1 года [77, 120].

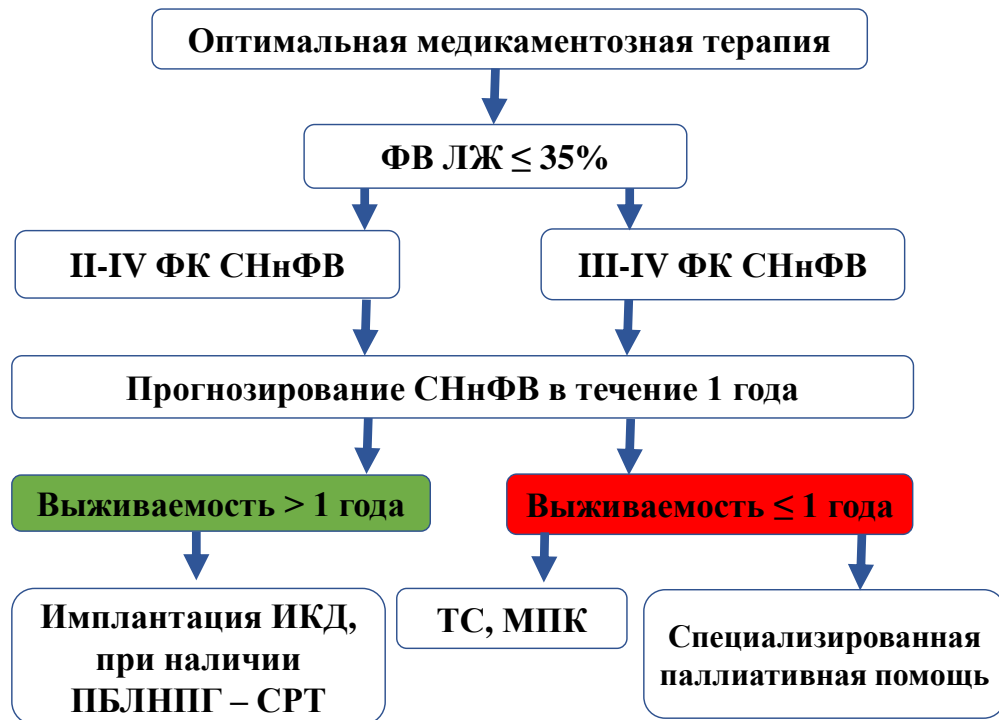


Рисунок 1 – Алгоритм выбора медицинской помощи пациентам сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка II-IV функциональных классов

Адаптировано из статьи [3, 10]

Примечание: ФК – функциональный класс; СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИКД – имплантация кардиовертера-дефибриллятора; МПК – механическая поддержка кровообращения; ТС – трансплантация сердца; СПП – специализированная паллиативная помощь; ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса; СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия

Например, имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) в целях вторичной профилактики рекомендуется для снижения риска внезапной смерти и смертности от всех причин у пациентов с тахикардией, вызывающей гемодинамическую нестабильность, при ожидаемой продолжительности его жизни более 1 года (Класс I, уровень доказанности A). При противоположной

клинической картине: прогнозируемой продолжительности жизни менее 1 года – пациент является кандидатом для ТС либо к МПК как «мост» к ТС [120].

В зависимости от состояния пациента с СНнФВ, ему должна быть оказана паллиативная помощь, Рисунок 1. Первичная паллиативная помощь включает контроль симптомов, помощь в принятии решения пациентом при необходимости ВМП, оценку и уменьшение психологического стресса, координацию медицинской помощи в командном уходе за пациентом, улучшение качества жизни пациента и его семьи. При наличии противопоказаний к ВМП, пациенту должна быть оказана специализированная паллиативная помощь в виде госпитализации в специализированное медицинское учреждение – хоспис и уход [77].

1.2. Маркеры, ассоциирующиеся с неблагоприятным одногодичным прогнозом течения систолической сердечной недостаточности

Роль в прогнозировании одногодичной выживаемости у пациентов с СНнФВ доказана для множества показателей, приведенных в Таблице 1 [31, 61, 120].

Таблица 1 – Маркеры, ассоциирующиеся с неблагоприятным прогнозом выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка в течение 1 года

Признак маркера	Перечень маркеров
Демографические данные	Возраст старше 65 лет
	Мужской пол
	Низкий социально-экономический статус
Тяжесть СНнФВ	Более тяжелый ФК СНнФВ
	Длительное течение СНнФВ
	Сниженное VO_2 peak
	Высокий вентиляторный эквивалент по углекислому газу (VE/VCO_2)
	Периодическое дыхание
	Короткая дистанция в результате ТШХ
	Снижение мышечной силы
Плохое качество жизни	

Признак маркера	Перечень маркеров
Данные объективного осмотра	Учащенная ЧДД
	Увеличенная ЧСС
	Сниженное АД
	Клинические проявления перегрузки жидкостью (влажные хрипы, периферические отеки, гепатомегалия)
	Периферическая гипоперфузия
	Кахексия
	Слабость
Структурные показатели миокарда	Сниженная ФВ ЛЖ
	Дилатация ЛЖ
	Диастолическая дисфункция ЛЖ
	Митральная регургитация
	Гипертрофия ЛЖ
	Дилатация ЛП
	Диссинхрония
	Зоны гипо-/акинезии ЛЖ
	Расширенный комплекс QRS
	Признаки воспаления или инфильтрации по данным МРТ
Фоновые и сопутствующие заболевания сердца	Фибрилляция предсердий
	Желудочковая тахикардия
	Миокард при нереваскуляризированной ИБС
	ОНМК/ТИА
	Заболевание периферических артерий
	Сахарный диабет
	Анемия
	ХОБЛ
	Почечная недостаточность
	Печеночная недостаточность
	СОАС
	Депрессия
	Образ жизни и клинические события
Госпитализация в связи с декомпенсацией СНнФВ	
Перенесенная клиническая смерть в анамнезе	
Мотивированные шоки ИКД	
Маркеры нейрогуморальной активации	Низкая концентрация Na^+
	Высокая концентрация BNP, NT-proBNP
	Высокая активность ренина плазмы
	Высокая концентрация альдостерона и катехоламинов
	Высокая концентрация эндотелина-1
	Высокая концентрация адреномедуллина
	Высокая концентрация вазопрессина
Маркеры воспаления	Высокая концентрация СРБ
	Высокая концентрация ВЧ-СРБ
	Высокая концентрация ФНО- α
	Высокая концентрация ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13, ИЛ-17, ИЛ-18
	Низкая концентрация ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-33
Повышение маркеров окислительного стресса	МПО

Признак маркера	Перечень маркеров
Повышение маркеров гемодинамической нагрузки	BNP/ NT-proBNP
	sST ₂
Повышение маркеров ремоделирования внеклеточного матрикса	Матриксные металлопротеиназы
	Тканевые ингибиторы металлопротеиназ
	Пропептиды коллагена тип I, III
	Галектин-3
Повышение маркеров повреждения КМЦ	Высокая концентрация тропонина
	Высокая концентрация ВЧ-тропонина
Маркеры метаболизма (по данным клинического анализа крови)	Анизоцитоз (повышенный уровень RDW)
	Сниженный уровень относительного содержания LYM
Маркеры почечной дисфункции	Высокий уровень креатинина в сыворотке крови
	Сниженная СКФ (MDRD)
Генетические тесты	Мутации при наследственных кардиомиопатиях связаны с высоким риском внезапной сердечной смерти или быстрым прогрессированием сердечной недостаточности
<p>Примечание: ФК – функциональный класс; АД – артериальное давление; ВЧ-тропонин – высокочувствительный тропонин; ИЛ – интерлейкин; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИКД – имплантация кардиовертера-дефибриллятора; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; МРТ – магнито-резонансная томография; МПО – миелопероксидаза; НУП – натрийуретический пептид; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СКФ (MDRD) – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная с помощью формулы MDRD; СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка; СОАС – синдром обструктивного апноэ сна; ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЧСС – частота сердечных сокращений; BNP - brain natriuretic peptide (мозговой натрийуретический пептид); NT-proBNP - N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide (N-концевой фрагмент натрийуретического пептида); Na⁺ - концентрация натрия в сыворотке крови; LYM – лимфоциты; RDW - red cell distribution width (ширина распределения эритроцитов по объему); sST₂ - suppression of tumorigenicity 2 (растворимая изоформа белка-рецептора интерлейкина-1); QRS – комплекс, регистрируемый на электрокардиограмме во время возбуждения желудочков; VE/VCO₂ – показатель вентилаторного эквивалента по углекислому газу; VO₂ peak – объем кислорода, поглощаемый на пике нагрузки.</p>	

Маркеры, отражающие патофизиологические процессы при СНнФВ, отражают и прогноз заболевания [107].

Среди маркеров нейрогуморальной активации выделяют низкую концентрацию Na⁺ в сыворотке крови, высокую концентрацию натрийуретических пептидов (НУП), альдостерона и катехоламинов, эндотелина-1, адреномедуллина, вазопрессина, повышение активности ренина в плазме крови [136]. Эндотелин-1 является мощным стимулятором сокращения сосудистой гладкой мускулатуры, пролиферации фиброза и потенцирования

действия других нейрогормонов [58, 69]. Уровень в плазме активного эндотелина-1 увеличивается у пациентов с СНФВ и коррелирует с уровнем давления в легочной артерии, тяжестью заболевания и смертностью [34].

Цитокиновая гипотеза развития ХСН предполагает, что провоцирующее событие, например ишемия, запускает триггерную реакцию на стресс и выработку провоспалительных цитокинов. В дальнейшем, их экспрессия способствует прогрессированию сердечной недостаточности [46]. ИЛ-1 и ИЛ-18 вызывают апоптоз и некроз кардиомиоцитов (КМЦ), ИЛ-6 индуцирует их гипертрофию, в то время как фактор некроза опухоли α (ФНО- α) вызывает дилатацию левого желудочка через активацию матричных металлопротеиназ [23]. К 2019 году доказан дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами при СНФВ. Концентрации таких интерлейкинов, как ИЛ-1, ИЛ -6, ИЛ -8, ИЛ -9, ИЛ -10, ИЛ -13, ИЛ -17 и ИЛ -18 повышается, в то время как уровни ИЛ -5, ИЛ -7, ИЛ -33 подавляются [130].

Дисбаланс между активными формами кислорода и механизмами эндогенной антиоксидантной защиты приводит к окислительному стрессу, оказывая негативное воздействие на эндотелиальную функцию и прогрессирование ХСН [26, 141]. Окислительный стресс является причиной апоптоза и некроза КМЦ. Воспаление, активация иммунной, ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы, увеличение уровня циркулирующих катехоламинов и индукция синдазы оксида азота провоцируют усиление окислительного стресса [36, 153]. Поскольку непосредственное измерение активных форм кислорода в организме человека затруднительно, выявлен косвенный маркер окислительного стресса – фермент миелопероксидаза (МПО). Концентрация МПО в плазме крови выше 190 пмоль/л отражает активацию лейкоцитов и связь воспаления и ремоделирования сердечной мышцы у пациентов со стабильным течением СНФВ, коррелируют с тяжестью состояния пациентов и является независимым прогностическим фактором летальности при СНФВ [25, 124, 139].

Повышение С-реактивного белка (СРБ) – независимый предиктор

неблагоприятных исходов у больных СНнФВ [19]. В Фремингемском исследовании повышенный уровень СРБ, наряду с ИЛ-6 и ФНО- α , были выявлены у бессимптомных пациентов с высоким риском развития ХСН [81, 142].

Доказана высокая роль высокочувствительного СРБ в прогнозировании СНнФВ независимо от возраста и тяжести заболевания [116].

Семейство натрийуретических пептидов – наиболее изученные прогностические маркеры течения сердечной недостаточности. В результате растяжения миокарда, где активируется ген мозгового натрийуретического пептида и производится его предшественник – proBNP. Он расщепляется на биологически активный BNP и биологически инертный, но стабильный N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide), Рисунок 2 [85].



Рисунок 2 – Механизм образования предшественника мозгового натрийуретического пептида при систолической сердечной недостаточности

Адаптировано из статьи [107]

Примечания: РААС – ренин-альдостерон-ангиотензиновая система, АК – аминокислота, BNP – мозговой натрийуретический пептид; NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, СНС – симпатическая нервная система.

НУП подавляют симпатическую нервную систему, вызывают диурез, уменьшают периферическое сопротивление, непосредственно расслабляя гладкую мускулатуру [107].

sST₂ относится к семейству рецепторов ИЛ-1 и представляет собой белок, секретируемый в ответ на гемодинамическую нагрузку, Рисунок 3 [42].

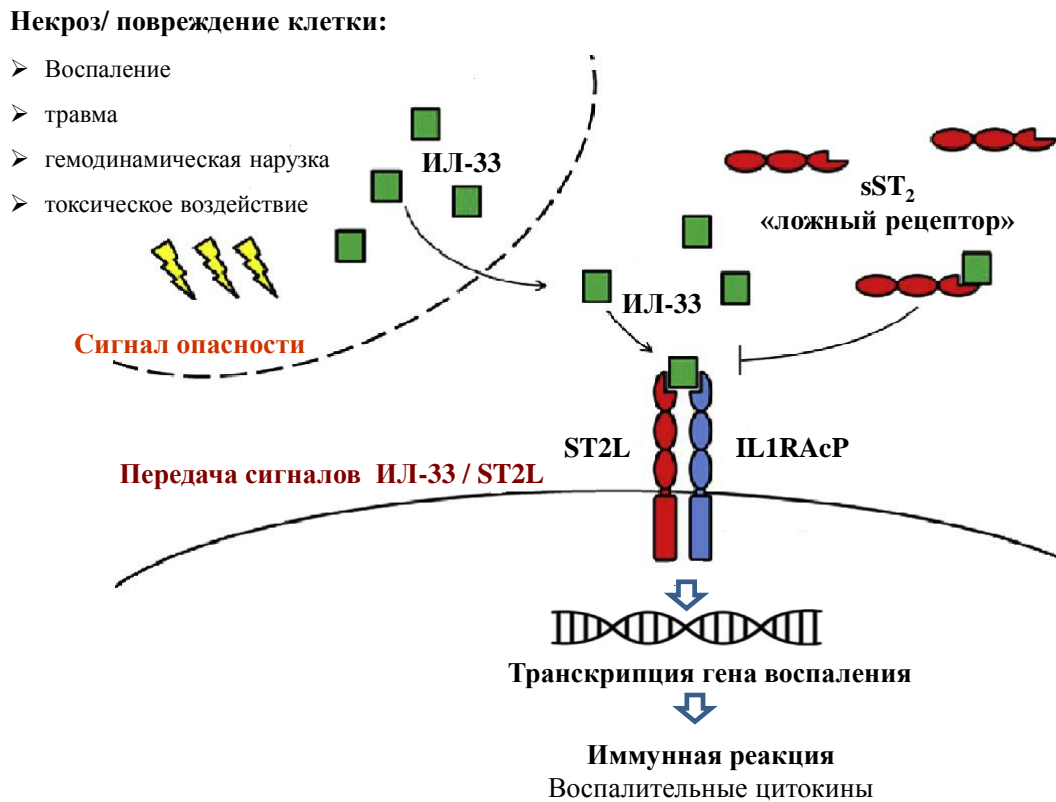


Рисунок 3 – Роль растворимой изоформы белка-рецептора интерлейкина-1 в прогрессировании систолической сердечной недостаточности

Адаптировано из статьи [106]

Примечания: ИЛ-33 – интерлейкин 33; sST₂ – растворимой изоформы белка-рецептора интерлейкина-1; ST2L – мембрансвязанная форма рецептора белка-рецептора интерлейкина-1; IL1RAcP – IL1 receptor accessory protein, вспомогательный белок рецептора интерлейкина 1.

Белок ST₂ (Growth STimulation expressed gene 2, СТимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2) – член семейства рецепторов ИЛ-1, имеющий 2 изоформы, участвующие в прогрессировании СНнФВ: растворимая (sST₂) и мембрансвязанная форма рецептора (ST2L) [106]. ST2L является мембрансвязанным рецептором. ИЛ-33 – лиганд, связывающийся с ST2L,

сигнализирующий о наличии повреждения КМЦ, тем самым обеспечивающий кардиопротективный эффект [114]. Передача сигналов ИЛ-33/ ST2L приводит к активации комплекса ST2L/IL1RAcP с последующей активацией внутриклеточных киназ и факторов, что вызывает транскрипцию генов воспаления и адекватный иммунный ответ в виде выработки воспалительных цитокинов/хемокинов. При СН в ответ на повреждение КМЦ, воспаление, гемодинамическую нагрузку секреция sST₂ повышается. Он функционирует как «ложный рецептор», конкурентно связывается с ИЛ-33, тем самым блокируя его кардиопротективный эффект, ингибируя передачу сигналов ИЛ-33/ ST2L [27]. Повышенная концентрация sST₂ ослабляет системные биологические эффекты ИЛ-33. Таким образом, запускаются процессы воспаления и повреждения КМЦ, приводящие к их гибели с последующим фиброзом и снижением сократительной способности миокарда [97]. Высокая концентрация sST₂ (≥ 35 нг/мл) в сыворотке крови – независимый прогностический маркер неблагоприятного течения СНнФВ на ближайший год [39].

Ремоделирование желудочков играет важную роль в прогрессировании ХСН. К маркерам ремоделирования внеклеточного матрикса относят матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы металлопротеиназ, пропептиды коллагена тип I, III, галектин-3. Экстрацеллюлярный матрикс обеспечивает «скелет» для КМЦ и влияет на их размер и форму. Как правило, существует баланс между матриксными металлопротеиназами (протеолитическими ферментами, которые расщепляют фибриллы коллагена) и тканевыми ингибиторами металлопротеиназ. Доминирование матричных металлопротеиназ над тканевыми ингибиторами металлопротеиназ связано с дилатацией и ремоделированием желудочков. Аномальное увеличение синтеза коллагена может также оказывать негативное влияние на миокард, приводя к его фиброзу [57]. Пропептид проколлагена I типа – маркер биосинтеза коллагена, определяемый в сыворотке крови. Концентрация проколлагена III типа в плазме у пациентов с ХСН является независимым предиктором неблагоприятных исходов в течении 1 года [35, 49]. Доказана взаимосвязь между приемом

спиронолактона и уменьшением концентрации проколлагена III типа в плазме крови у пациентов с СН, а так же риском развития постинфарктного ремоделирования ЛЖ [50]. Галектин-3 секретируется активированными макрофагами и вызывает фиброз миокарда путем пролиферации КМЦ [76]. Высокий уровень галектина-3 (≥ 59 нг/мл) в плазме крови коррелирует с высоким уровнем СРБ и ИЛ-6; является маркером регоспитализации и неблагоприятного течения СНнФВ в течение 12 месяцев [29, 76].

Процессы воспаления, окислительного стресса, а так же нейрогуморальная активация приводят к повреждению КМЦ. Доказано наличие повышенного тропонина ($\geq 0,04$ нг/мл) в сыворотке крови у больных при ХСН без ишемии [64]. Высокочувствительный тропонин (ВЧ тропонин), по сравнению с тропонином I, показал наибольшую прогностическую значимость у стабильных пациентов в течение 5 лет [14]. Исследования ВЧ тропонина подтверждают, что его увеличение на 20% связано с неблагоприятным течением СНнФВ [54, 103].

При этом активно продолжается изучение и выявление роли альтернативных патофизиологических путей с постоянной идентификацией новых маркеров течения СНнФВ [61]. Воспалительный стресс, пищевой дефицит, недостаточная продукция эритропоэтина и влияние коморбидности приводит к развитию анемии при СНнФВ и вызывает анизоцитоз. Это состояние, при котором происходит изменение размеров эритроцитов и диагностируется по данным клинического анализа крови в виде увеличенного показателя ширины распределения эритроцитов по объему (RDW – red cell distribution width) [2, 61, 139]. В 2007 году были получены данные о взаимосвязи у больных без анемии анизоцитоза эритроцитов с риском смерти от ССЗ или госпитализации по причине СН [53]. Исследование с участием более 6 тысяч пациентов СНнФВ в стабильной фазе заболевания показало, что повышение RDW $> 16\%$ связано с выработанием риска смерти [33, 150]. При этом увеличение RDW на каждый 1% было ассоциировано с 1,17-кратным повышением риска смертности от всех причин [140]. В ряде работ зарубежных и российских ученых показана связь

RDW с прогнозом при острой декомпенсированной СНнФВ [3, 17, 66, 133].

RDW – ценный прогностический показатель, объединяющий в одном параметре многие патогенетические взаимодействия, Рисунок 4 [16, 89, 150].

Анизоцитоз свидетельствует о воспалении и нарушении обмена железа, при котором развивается дисфункция костного мозга и увеличение циркулирующих преждевременных эритроцитов [16, 62, 89].

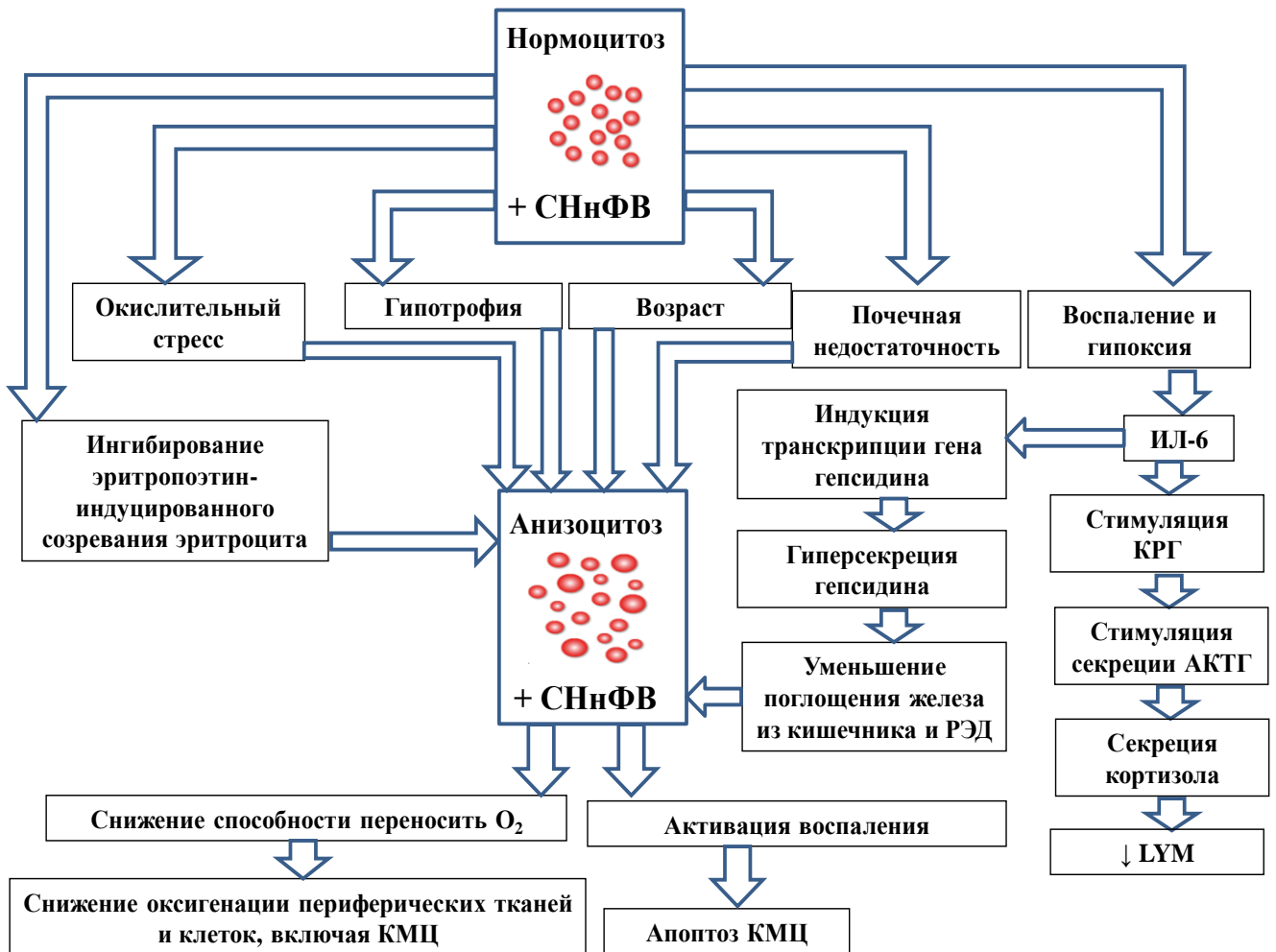


Рисунок 4 – Патогенез систолической сердечной недостаточности и изменения, регистрируемые по результатам клинического анализа крови

Адаптировано из статьи [16, 89, 100, 150]

Примечание: КМЦ - кардиомиоцит; O_2 - кислород; РЭД - ретикулоэндетолиальное депо; ИЛ-6 - интерлейкин 6; КРГ - кортикотропин-рилизинг-гормон; АКТГ - адренкортикотропный гормон; LYM - относительное содержание лимфоцитов по данным клинического анализа крови.

При СНнФВ даже в условиях нормального содержания в крови общего железа нарушается способность утилизировать депо железа [109, 112, 148]. При этом развивается так называемый «ретикулоэндотелиальный блок», опосредуемый гиперэкспрессией гепсидина – пептид-гормона, который секретируется в печени и является регулятором метаболизма железа [59].

Гепсидин активируется при гипоксии и воспалении и уменьшает поглощение железа из кишечника и ретикулоэндотелиального депо [45, 110]. ИЛ-6 является мощным индуктором транскрипции гена гепсидина [82]. Кроме того, воспалительные цитокины непосредственно ингибируют эритропоэтин-индуцированное созревание эритроцитов, что отражается в увеличении анизоцитоза (RDW) [52, 118, 134]. Так же окислительный стресс приводит к анизоцитозу вследствие избыточного содержания активных форм кислорода с последующим ремоделированием сердца и нарушением процессов кроветворения [100].

Гипотрофия – недостаток питания, является причиной различных видов анемий, характеризующихся анизоцитозом, которые в свою очередь вовлечены в дебют и прогрессирование сердечной недостаточности [24, 129]. Нарушение почечной функции является одной из основных причин анемии и анизоцитоза, особенно у пожилых людей [90]. При этом, почечная недостаточность в виде повышения уровня креатинина и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – неблагоприятный маркер исхода при СНнФВ [40, 94]. В свою очередь, анизоцитоз постепенно увеличивается с возрастом в результате множественных метаболических нарушений [88]. Но пожилой возраст также является сильным фактором, способствующим прогрессированию сердечной недостаточности [145]. Таким образом, существует множество доказательств в пользу схожести патогенеза анизоцитоза и СН, что может объяснить их параллельное развитие, делая RDW возможным маркером неблагоприятного исхода при СНнФВ.

Вместе с тем, анизоцитоз играет прямую роль в возникновении и прогрессировании сердечной недостаточности. RDW отражает нарушение функции эритроцита. В условиях анизоцитоза эритроцит характеризуется

меньшими деформируемостью и способностью переносить кислород, способствуя тем самым снижению оксигенации периферических тканей и клеток, включая КМЦ. Одновременно с этим аномальные эритроциты активно участвуют в патогенезе фиброза через воспаление и апоптоз [88, 89]. Определение RDW доступно в клинической практике, не требует дополнительных материальных и временных затрат.

При ХСН нередко отмечается снижение относительного содержания лимфоцитов (LYM) по данным гемограммы. Данное явление объясняется тем, что ИЛ-6 стимулирует выделение кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), который в свою очередь стимулирует секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ), Рисунок 4. Под воздействием АКТГ секретруется кортизол с последующим уменьшением лимфоцитов [100]. Снижение показателя LYM (%) является независимым маркером неблагоприятного прогноза при СНнФВ и было подтверждено в качестве прогностического маркера в ряде работ [3, 13, 137].

В связи с огромным набором параметров неблагоприятного исхода СНнФВ с целью стандартизации данного процесса и получения точной оценки вероятной выживаемости ученые крупных кардиологических центров России, Европы и США разрабатывают прогностические модели на протяжении 20 лет.

1.3 Способы прогнозирования выживаемости пациентов с систолической сердечной недостаточностью в течение 1 года

Прогнозирование выживаемости при СНнФВ – ключевой момент в лечении пациента, помогающий в принятии обоснованного решения при стратегическом планировании тактики медицинской помощи. Наиболее известные способы оценки выживаемости пациентов с СНнФВ приведены в Таблице 2.

Таблица 2 – Способы прогнозирования выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка

Страна; год набора пациентов; n	Фаза течения СНнФВ	Исходы	Внутренняя/ внешняя валидность; С-статистика	Показатели
HFSS				
Германия 1986–1991 n=268	Амбулаторное наблюдение СНнФВ; Стабильная фаза заболевания	Смерть; ТС; МПК (1 год)	8 НК, N =2240 Внутр. в.: 0,79 Внешн. в.: 0,56–0,79 (>0,70 в 75% когорты валидации)	<ul style="list-style-type: none"> ● ЧСС; ● АД; ● ФВ ЛЖ; ● Na⁺; ● ИБС; ● ИКД; ● Peak VO₂
EFFECT				
Канада 1999–2001 n=2624	Стационар; ОДСН	Общая летальность (30 дней; 1 год)	N=1407 Внутр. в.: 1 год: 0,77 Внешн. в.: 1 год: 0,76	<ul style="list-style-type: none"> ● Возраст; ● Сист. АД; ● ЧДД; ● Na⁺; ● Hb; ● Общий билирубин; ● ЦВЗ; ● Деменция; ● ХОБЛ; ● Цирроз печени; ● Онкология;
Heywood's model				
США, штат Калифорния 1996 -2001 n= 680	Амбулаторное наблюдение СНнФВ; Стабильная фаза заболевания	Общая летальность (1 год, 5 лет)	Внутр. в.: 1 год: 0,79 Внешн. в.: Не изучена	<ul style="list-style-type: none"> ● ФВ ЛЖ; ● Концентрация мочевины в сыворотке крови
SHFM http://www.SeattleHeartFailureModel.org				
США, штат Вашингтон 1992–1994 n=1125	Амбулаторное наблюдение СНнФВ; Фаза течения заболевания не указана	Смерть; Экстренная ТС; МПК (1, 2, 3 года)	14 НК, N =16057; Внутр. в.: 0,73 Внешн. в.: 0,63–0,81 (>0,70 в 50% когорте валидации)	<ul style="list-style-type: none"> ● Пол; ● Возраст; ● ФК NYHA; ● Na⁺; ● МК; ● Хс; ● Hb; ● LYM; ● Сист. АД; ● ФВ ЛЖ; ● ИБС;

Страна; год набора пациентов; n	Фаза течения СНнФВ	Исходы	Внутренняя/ внешняя валидность; С-статистика	Показатели
MAGGIC http://www.heartfailurerisk.org				
Англия, Дания, США, Канада, Новая Зеландия, Швеция 1980–2006 n=39372	Амбулаторные пациенты СНнФВ и СНсФВ; Фаза течения заболевания не указана	Общая летальность (1, 3 года)	N = 51043 Внутр. в.: нет Внешн. в.: 0,741	<ul style="list-style-type: none"> ● Статины; ● Аллопуринол; ● Доза диуретических препаратов; ● β - АБ; ● иАПФ; ● АРА; ● ИКД/СРТ <ul style="list-style-type: none"> ● Возраст; ● ФК NYHA; ● Креатинин; ● СД; ● нет β - АБ; ● Сист. АД; ● ИМТ; ● Время от постановки диагноза СНнФВ; ● Курение; ● ХОБЛ; ● Пол; ● нет иАПФ/АРА
3C-HF model http://www.3chf.org				
Италия 2002–2006 n=2016	Амбулаторные, стационарные пациенты СНнФВ и СНсФВ; ОДСН	Смерть; Экстренная ТС (1 год)	N = 4258 Внутр. в.: 0,87 Внешн. в.: 0,82	<ul style="list-style-type: none"> ● ФК NYHA; ● ФВ ЛЖ; ● нет β - АБ; ● нет иАПФ/АРА; ● Поражение клапанного аппарата; ● СД с микро/ макроангиопатией ● Почечная нед-ть ● Анемия; ● Гипертензия; ● Возраст
HEVA-75				
Россия 2007 n = 104	Стационарные пациенты СНнФВ; ОДСН; возраст >75 лет	Смерть (2,5 года)	N = 104 Внутр. в.: 0,79 Внешн. в.: 0,98	<ul style="list-style-type: none"> ● Возраст; ● VNP

Страна; год набора пациентов; n	Фаза течения СНнФВ	Исходы	Внутренняя/ внешняя валидность; С-статистика	Показатели
MUSIC				
Испания 2003–2004 n = 992	Амбулаторные, стационарные пациенты СНнФВ и СНсФВ; Фаза течения заболевания не указана	Общая летальность; Смерть от ССЗ; Внезапная сердечная смерть (2 года)	N = 992 Внутр. в.: 0,77	<ul style="list-style-type: none"> ● Атеросклероз; ● d ЛА > 26 мм/м²; ● ФП; ● БЛНПГ/ИКД; ● ЖТ/частая ЖЭ; ● СКФ < 60 мл / мин / 1,73 м² ● Гипонатриемия < 138 ммоль/ л; ● NT-proBNP > 1000 нг / л; ● положительный тропонин
Щукин Ю.В., Березин И.И.				
Россия 2009-2012 n = 197	Амбулаторные пациенты СНнФВ; Фаза течения заболевания не указана	Общая летальность (1, 2 года)	Не изучена	<ul style="list-style-type: none"> ● галектин-3; ● цистатин С; ● возраст пациента
BCN Bio-HF http://www.bcnbiohcalculator.cat/				
Испания 2006-2010 n = 864	Амбулаторные пациенты СНнФВ; ОДСН и стабильная фаза заболевания	Общая смертность (1, 2, 3 года)	N = 343 Внутр. в.: 0,794 Внешн. в.: 0,79	<ul style="list-style-type: none"> ● Возраст; ● Пол; ● ФК NYHA; ● ФВ ЛЖ; ● Na⁺; ● СКФ; ● Hb; ● Доза петлевых диуретиков; ● β - АБ; ● иАПФ/АРА; ● Статины; ● ВЧ тропонин; ● NT-proBNP; ● sST₂
<p>Примечание: АД – артериальное давление; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II; БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; ВЧ тропонин – высокочувствительный тропонин; ЖТ – желудочковая тахикардия; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИКД – имплантация кардиовертера-дефибриллятора; ИМТ – индекс массы тела; МК – мочевиная кислота; МПК – механическая поддержка кровообращения; НК – независимая когорта; ОДСН – остро декомпенсированная сердечная недостаточность; общий билирубин – концентрация общего билирубина в сыворотке крови; Почечная нед-ть - почечная недостаточность; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; СД – сахарный диабет; Сист. АД – артериальное давление, измеренное на 5 минуте ортостаза; СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания;</p>				

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТС – трансплантация сердца; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; Хс – концентрация холестерина в сыворотке крови; ЧДД – частота дыхательных сокращений; ЧСС – частота сердечных сокращений; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ЦВЗ – церебро-vasкулярные заболевания; β – АБ - β -адреноблокаторы; d ЛА – давление в легочной артерии; Hb – концентрация гемоглобина в сыворотке крови; BNP – концентрация мозгового натрийуретического пептида в крови; NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide (N-концевой предшественник натрийуретический пептид); LYM – относительное содержание лимфоцитов в клиническом анализе крови; Na^+ – концентрация натрия в сыворотке крови; Peak VO_2 – peak oxygen consumption (объем кислорода, поглощаемый на пике нагрузки); sST₂ – suppression of tumorigenicity 2 (растворимая изоформа белка-рецептора интерлейкина-1).

Калькулятор HFSS (Heart Failure Survival Score) – способ, полученный на когорте пациентов с известной СН в 1997 году, был валидизирован у пациентов с острой сердечной недостаточностью в 90-е годы. HFSS включает «золотой стандарт» прогнозирования СНнФВ – объем кислорода, поглощаемый на пике нагрузки (VO_2 peak), определяемый во время кардиореспираторного теста (КРТ) [154]. В результате получаемого прогноза пациенты распределяются в группы низкого, среднего и высокого риска, при этом соответствующие показатели ТС и выживаемости без имплантации МПК в течение 1 года составляют приблизительно 87%, 68% и 44%. Данная шкала выживаемости была призвана помочь в динамическом наблюдении за пациентами из активного листа ТС [87].

Однако, прогностическая способность HFSS в популяциях пациентов с подобранной дозой β -АБ и с имплантированным ИКД в анамнезе занижена [15].

В результате масштабной работы по изучению влияния сопутствующей патологии на течение СНнФВ в 2001 году в провинции Онтарио (Канада) получен способ, включающий в себя помимо данных анамнеза и общего осмотра, наличие у пациента хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), сахарного диабета (СД), заболеваний печени, деменции, онкологического заболевания – The Enhanced Feedback for Effective Cardiac Treatment, EFFECT [80]. Данная шкала была апробирована в России на выборке пациентов с известной ранее СНнФВ, в результате чего получены результаты в пользу положительной прогностической значимости данной модели [7].

По причине поиска более доступного современного способа прогнозирования течения СНнФВ, не требующего привлечения специалистов смежных специальностей, в 2005 году в США была создана Heywood's model [63]. Данный способ включает лишь два параметра: ФВ ЛЖ и концентрацию мочевины в сыворотке крови. Однако, данная модель не получила дальнейшего развития по причине высокой вариабельности получаемого прогноза.

Модель прогнозирования СНнФВ, полученная в 2006 году в городе Сиэтл (штат Вашингтон, США), включает 28 доступных клинических, лабораторных, инструментальных, фармакологических характеристик; оценивает предполагаемую выживаемость на 1-, 2-, и 5-лет и среднюю продолжительность жизни [84]. Модель Seattle Heart Failure Model (SHFM) была апробирована на выборках пациентов из Канады и Италии. Прогнозируемая 1-летняя выживаемость менее 80%, полученная с помощью SHFM, может использоваться вместе с кардиореспираторным тестированием для определения показаний к ТС [102]. Однако, SHFM недооценивает риск неблагоприятного исхода у пациентов негроидной расы и пациентов с устройствами, требующими перепрограммирования [75]. Подобные сведения о несоответствии реальной и ожидаемой выживаемости, рассчитанной с помощью SHFM и предыдущих алгоритмов, зафиксированы в странах Европы [96].

В 2014 году получены результаты систематического обзора 64 способов прогнозирования неблагоприятного исхода СНнФВ и мета-анализ 117 прогностических моделей течения СНнФВ, показавшие лишь умеренную точность качества получаемого прогноза [113, 123]. Это еще раз послужило подтверждением постулата важности таковых ключевых прогностических характеристик, как расовая принадлежность и наследственность [18, 32, 79].

Шкала MAGGIC (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure) была получена на 30 независимых выборках 40 000 пациентов с СН, находящихся на амбулаторном этапе лечения без указания фазы течения заболевания [119]. Она включает в себя 13 переменных и обеспечивает одно- и трехлетнюю оценку риска неблагоприятного исхода. Предикторами прогноза в данном случае

являются данные анамнеза, общего статуса, инструментальных и лабораторных исследований, сопутствующая патология, гендерная принадлежность, терапия. Отличительная особенность данного способа - это параметр, отражающий время с момента постановки диагноза СНнФВ. Вместе с тем, валидация данного способа на пациентах национального европейского регистра показала умеренную недооценку риска фактической смертности в течение 3 лет [128].

Способ прогнозирования выживаемости пациентов СНнФВ в течение 1 года, включающий оценку клинической картины и сопутствующие заболевания - Cardiac and Comorbid Conditions HF (3C-HF) Score, получен в результате когортного исследования 6274 пациентов с сердечной недостаточностью, из них – 2016 пациентов сформировали основную когорту и 4258 – когорту валидации [131]. Переменные, которые вошли в способ прогнозирования: ФК ХСН (NYHA), отсутствие терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и β -адреноблокаторами (β -АБ), ФВ ЛЖ, выраженная клапанная патология сердца, ФП, СД с микро- или макроангиопатией, почечная недостаточность, анемия, гипертония и пожилой возраст. C-статистика для данной шкалы в когорте валидации составила 0,82. Вышеуказанный способ не подходит для пациентов СНнФВ с подобранной терапией в стабильной фазе заболевания.

В дальнейшем, с развитием понимания патофизиологии и прогрессирования СНнФВ, у лиц старческого возраста в 2007 г. в России был создан алгоритм НЕВА-75, включающий концентрацию мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови и возраст [8]. В исследовании MUSIC (Испания) была получена шкала, в состав которой входят такие показатели патогенеза, как NT-proBNP и тропонин [144]. В 2012 году в России разработана модель, содержащая галектин-3 и цистатин С [10]. Барселонская модель (Barcelona Bio-HF - BCN Bio-HF) создана в 2014 году Испании и включает в себя клинические показатели и три маркера, отражающие патогенез СНнФВ: ВЧ тропонин, NT-proBNP и sST₂ [96]. Отсутствие внешней валидации сдерживает возможность ее использования. К тому же, ограниченность

определения патогенетических параметров на амбулаторном этапе и их высокая стоимость лимитируют широкое использование данного способа прогнозирования.

Существующие шкалы в практическом применении дают разнонаправленные отклонения и лишь 3 из них были апробированы на российской популяции больных в стабильной фазе СНнФВ. Удовлетворительный результат был получен для шкалы EFFECT, что отразило высокую значимость оценки сопутствующей патологии в данной выборке [7]. Однако, ее применение в клинической практике затруднено в связи с необходимостью привлечения врачей смежных специальностей: пульмонолога, психолога, невролога, гастроэнтеролога, онколога.

Из вышеизложенного материала следует, что вопрос стратификации неблагоприятного исхода у пациентов СНнФВ остается актуальным особенно на настоящем этапе, когда в практику все шире входят методы высокотехнологичного лечения таких больных, а широкодоступный способ одногодичного прогнозирования выживаемости СНнФВ в России отсутствует.

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования

2.1 Характеристика больных и дизайн исследования

В рамках данной работы обследована выборка из 212 пациентов, которая была представлена больными СНнФВ, наблюдавшимися в научно-исследовательском отделе сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Проект получил название «Доступный прогноз».

Определение стадии СНнФВ осуществляли на этапе включения в исследование с учетом результатов клинического обследования: наличие проявлений левожелудочковой и/или правожелудочковой недостаточности и инструментальных данных (ЭХО КГ) и верифицировали согласно действующим рекомендациям. Оценку ФК ХСН проводили на основании жалоб на одышку, возникающую во время физических нагрузок различной степени интенсивности в повседневной жизни согласно клиническим рекомендациям Общества специалистов по сердечной недостаточности/Российского кардиологического общества [6].

Критериями включения являлись:

1. Госпитализация в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России с 2011 по 2012 гг.;
2. Стабильная фаза течения СНнФВ II-IVФК;
3. Фракция выброса ЛЖ (Simpson) $\leq 35\%$;
4. Возраст 18-70 лет;
5. Добровольное информированное согласие на участие в исследовании.
6. Эуволемическое состояние на момент выписки.

Критериями исключения из исследования являлись:

1. Органическое поражение клапанов сердца;
2. Перенесенный инфаркт миокарда в течение последних 3-х месяцев;
3. Перенесенный острый миокардит в течение 6-ти месяцев;

4. Острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6-ти месяцев;
5. Тромбоэмболия легочной артерии в течение 3-х месяцев;
6. Наличие иных сопутствующих заболеваний, влияющих на длительность жизни.

Дизайн проекта «Доступный прогноз» представлен на Рисунке 5. Пациенты СНнФВ госпитализировались в отделение, специализированное по лечению сердечной недостаточности, где проводилась стабилизация состояния больных и оптимизация доз препаратов. Все наблюдаемые больные получали стандартную терапию СН, включающую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) либо антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), β -адреноблокаторы (β -АБ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), моно- или комбинированную терапию мочегонными препаратами и иные препараты – по показаниям. 1/5 часть пациентов до включения в исследование получали инотропную поддержку в периоды декомпенсации/прогрессирования заболевания в стационаре.

После максимальной стабилизации состояния перед выпиской проводился общий осмотр. Пациентам был выполнен забор крови для определения параметров клинического анализа крови методом проточной цитофлуорометрии и параметров биохимического анализа крови, входящих в стандарт обследования пациентов СНнФВ. Так же был верифицирован уровень NT-proBNP (Roche, США), МПО (Roche, США), ВЧ тропонин (Roche, США), sST2 (Critical Diagnostics, США) в сыворотке крови). Среди инструментальных исследований пациентам были выполнены эхокардиография (ЭХО КГ) (Vivid 7, GE, США), холтеровское мониторирование ЭКГ в течение 24 часов (ХМ ЭКГ) для оценки нарушений ритма (система ИНКАРТ, Россия), КРТ (Oxycor Pro, Jaeger, Германия).



Рисунок 5 – Дизайн исследования

Примечание: ККТ – комбинированная конечная точка; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; МПК – механическая поддержка кровообращения; ТС – трансплантация сердца; СН – сердечная недостаточность; СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка

Пациенты были осмотрены врачами смежных специальностей: психологом для исключения когнитивных нарушений, неврологом; стоматологом – на предмет необходимости санации полости рта.

Во время стационарного этапа пациенты были обучены в госпитальной школе «Жизнь с сердечной недостаточностью».

В течение 12 месяцев пациенты наблюдались в научно-исследовательском отделе по лечению сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, при необходимости проводилась коррекция терапии. Спустя 1 год, была зарегистрирована конечная комбинированная точка (ККТ): смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) либо имплантация системы МПК либо ТС.

В последующем, выполнена статистическая обработка полученных данных.

2.2 Клинико-инструментальные и лабораторные методы исследования

Всем больным СНнФВ было проведено комплексное обследование, включавшее подробное изучение анамнеза, оценку данных объективного осмотра в стабильной фазе сердечной недостаточности, выполнение лабораторно-инструментального обследования (показатели клинического и биохимического анализов крови, регистрацию ЭКГ, ЭХО КГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, КРТ).

При сборе анамнеза учитывали отягощенную наследственность по ССЗ: ИБС и артериальная гипертензия (АГ), наличие вредных привычек (курение, избыточное употребление алкоголя), наличие и длительность АГ, количество перенесенных инфарктов миокарда (ИМ) и возраст, в котором развился первый ИМ, наличие и тяжесть стенокардии напряжения на момент обследования, возраст, в котором появились симптомы СНнФВ, наличие тромбоэмболических осложнений в прошлом, нарушений ритма, сахарного диабета (СД), ОНМК, ТИА, когнитивных нарушений, ДЭ, дисфункции почек, санированности полости

рта.

Оценивали данные физикального обследования, касающиеся прогрессирования СНнФВ (периферические отеки, гепатомегалия, ЧДД), а также отражающие состояние гемодинамики: ЧСС, уровень систолического и диастолического артериального давления (АД) сидя и через 5 минут в ортостазе.

Лабораторное клиничко-биохимическое обследование проводилось в соответствии со стандартами по ведению больных СНнФВ.

Среди показателей, отражающих патогенетические механизмы СН, были исследованы NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide (N-концевой промозговой натрийуретический пептид), sST2 – suppression of tumorigenicity 2 (растворимая изоформа белка-рецептора интерлейкина-1), МПО – миелопероксидаза, ВЧ тропонин – высокочувствительный тропонин. Количественное определение уровня NT-proBNP (Roche, США), sST₂ (Critical Diagnostics, США), МПО (Roche, США), ВЧ тропонина (Roche, США) в сыворотке крови осуществляли иммунохемилюминесцентным методом на автоматических анализаторах Architect i1000 SR plus (Abbott, США), ELEXIS 2010 (Abbott, США).

Забор крови в количестве 2 мл осуществляли из вены предплечья в утреннее время в пластиковую пробирку с напылением ЭДТА (этилендиаминтетраацетат). Затем путем центрифугирования (3000 об/мин в течение 10 мин) отделяли сыворотку крови от ее форменных элементов. Сыворотку собирали в отдельные пластиковые пробирки и хранили при температуре -20°C до проведения анализа на иммунохемилюминометре. Тестирование выполнялось под руководством профессора кафедры лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, д.м.н. В.В. Дорофеева.

ЭХО КГ проводили с помощью прибора «Vivid 7» (GE, США). Исследование выполняли в двух- и четырехкамерной позициях. Измерение толщины стенок и размеров полостей сердца в фазах систолы и диастолы проводилось в М-режиме из парастернальной позиции длинной оси левого

желудочка. Все измерения делали на протяжении не менее трех сердечных циклов, а затем усредняли. Измерение фракции выброса левого желудочка проводили в двухмерном режиме по формуле Simpson. ЭХО КГ осуществляли врачи отделения функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

ХМ ЭКГ выполняли с помощью системы ИНКАРТ (Россия). Регистрацию ЭКГ выполняли в течение 24 часов для оценки нарушений ритма. Расшифровывали ХМ ЭКГ врачи отделения функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

КРТ проводили на тредмилле с применением неинвазивной модификации, позволяющей одновременно регистрировать показатели вентиляции, газообмена и сердечно-сосудистой системы во время пробы с физической нагрузкой определенной мощности («Oxuson Pro», Jaeger, Германия). При проведении теста использовали индивидуальный протокол с возрастающей мощностью, разработанный с помощью формулы Wasserman K. et al. [146] и представляющий собой следующую схему: претест (baseline) – состояние покоя, длящееся 2-3 минуты; разогрев (warm-up) – ходьба в минимальном темпе длительностью 1-3 минуты; нагрузка (exercise) – продолжительность, необходимая для достижения максимальных результатов; восстановительный период (recovery) – длительностью 3-10 минут. Возрастающая нагрузка продолжалась до достижения лимитирующих симптомов (боль, одышка, усталость, изменения на ЭКГ), субъективные ощущения пациента оценивали по шкале Борга [30]. По результатам теста регистрировали показатель вентиляторного эквивалента по углекислому газу (the minute ventilation – carbon dioxide production relationship: VE/VCO_2) и объем кислорода, поглощаемый на пике нагрузки (peak oxygen consumption, VO_2 peak). Тест выполняла ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хронической сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, к.м.н. Т.А. Лелявина.

Пациенты были осмотрены врачами смежных специальностей: психологом – для выявления когнитивных нарушений; неврологом – для

выявления ТИА, ОНМК, текущей или оценки последствий ДЭ; стоматологом – на предмет необходимости санации полости рта.

Наблюдение за пациентами на амбулаторном этапе в течение 12 месяцев осуществлял кардиолог научно-исследовательского отдела хронической сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Проводили телефонные контакты, очные визиты в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, при необходимости – осуществляли коррекцию терапии, госпитализацию в профильное учреждение. В течение всего периода наблюдения оценивали приверженность больных к терапии путем опроса.

2.3 Статистический анализ данных

В базу данных вносили полученные анамнестические, клинические, структурно-функциональные, лабораторные, объективные данные, особенности получаемой терапии (всего 200 переменных). Все первичные данные подвергали статистическому анализу с использованием пакета программ "SPSS" ver.15.

Для описания непрерывных переменных использовали представление в виде средних и стандартных ошибок среднего ($M \pm m$), а также медиан (Me) и наблюдаемых значений min , max . Дискретные переменные были описаны частотами и относительной встречаемостью в группах анализа. Для расчета значимости непрерывных переменных применялся тест Манна-Уитни.

Для категориальных переменных были составлены таблицы сопряженности признаков 2×2 с последующим вычислением для каждой таблицы значимости при использовании теста χ^2 и точного теста Фишера. В дальнейшем проводили вычисление отношения правдоподобия (ОП) и 95% доверительного интервала (ДИ) по формуле (1):

$$ОП = \frac{\text{Численность первого показателя в первой строке / общ. численность в данной строке}}{\text{Численность первого показателя во второй строке / общ. численность в данной строке}} \quad (1)$$

Оценку выживаемости проводили путем построения кривых Каплана-Майера.

Связь между непрерывными величинами оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Данный вид корреляции использовали при условии, если одна из переменных была распределена не по нормальному закону. Коэффициент корреляции $|r| \leq 0,25$ свидетельствовал о слабой корреляционной связи, при $0,25 < |r| < 0,75$ – об умеренной корреляции, при $|r| \geq 0,75$ – о сильной корреляции при наличии его достоверности ($p < 0,05$).

Для оценки прогностической значимости способов прогнозирования был использован ROC-анализ с расчетом чувствительности и специфичности данных способов.

Были проведены множественный логистический регрессионный анализ и регрессионный анализ Кокса, в результате чего были получены модели для прогнозирования риска наступления ККТ у пациентов СНнФВ и оценки влияния независимых предикторов на этот риск. Для каждой модели были рассчитаны критерии качества: EPV (events per predictor variable), AIC (информационный критерий Акаике). Для сравнения моделей с разным числом параметров между собой был использован критерий AIC (критерий Акаике). Критерий EPV – количество выходных случаев на 1 предикторную переменную, для описательных моделей должен быть > 5 [44]. Предпочтение отдавалось модели с меньшим значением AIC при допустимом значении EPV. Полученные модели были сравнены между собой по общему значению χ^2 через статистику Фишера по формуле (2):

$$F = \frac{(\chi^2_{2\text{-ой модели}} / \text{число степеней свободы})}{(\chi^2_{1\text{-ой модели}} / \text{число степеней свободы})} \quad (2)$$

где F – критерий Фишера.

Статистическую обработку полученного материала проводил к.т.н., доцент Б.И. Смирнов (СПбГЭТУ «ЛЭТИ», кафедра радиотехнических систем), которому мы выражаем искреннюю благодарность.

ГЛАВА 3. Результаты исследования

3.1 Клинические особенности обследованных больных с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка

В группу исследования вошли 212 больных СНнФВ. Группа представлена 176 мужчинами (83%) и 36 женщинами (17%). На момент включения в исследование возраст пациентов составил 18 – 70 лет. ФВ ЛЖ (Simpson) составила 10 – 35 %.

102 пациента имели ишемическую и 110 – неишемическую этиологию сердечной недостаточности, все пациенты с ИБС перенесли ИМ в анамнезе. Средний возраст дебюта ИБС на момент обследования составил 48 лет. Пациенты с неишемической СН были представлены 47-ью больными с дилатационной кардиомиопатией, 53-мя - с перенесенным миокардитом. Еще у 10 пациентов имелось сочетание артериальной гипертензии со злоупотреблением алкоголем в анамнезе (в дальнейшем - «Кардиомиопатия смешанного генеза»), Рисунок 6. Длительность ХСН в среднем составляла 3 года.



Рисунок 6 – Этиология заболеваний у обследованных больных

У 54% из обследованных больных была отягощенная наследственность по ССЗ.

На Рисунке 7 представлена встречаемость сопутствующей патологии у обследованных больных.

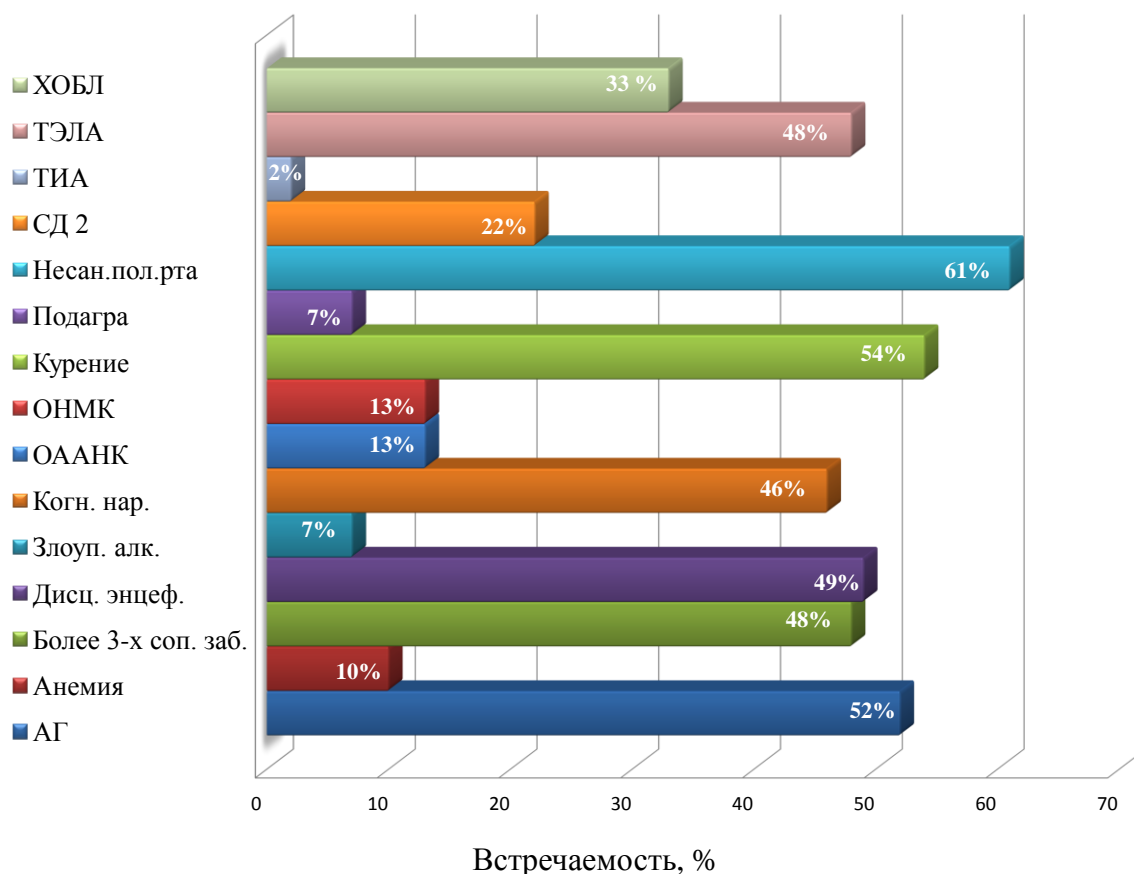


Рисунок 7 – Сопутствующая патология у обследованных больных

Примечание – АГ – артериальная гипертензия в анамнезе, Анемия – анемия легкой степени тяжести, Более 3-х соп. заб. – наличие более 3-х сопутствующих заболеваний, Дисц. энцеф. – дисциркуляторная энцефалопатия, Злоупотр. алк. – злоупотребление алкоголем в анамнезе, Когн. нар. – когнитивные нарушения, ОААНК – облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, Несан. пол. рта — несанированная полость рта, СД 2 – сахарный диабет 2 тип, ТИА — транзиторная ишемическая атака в анамнезе, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Из сопутствующей патологии — у 111 (52%) ранее была диагностирована АГ, на момент обследования наблюдались целевые цифры артериального давления. У 47 человек (22%) — сахарный диабет 2 типа, компенсированный на

таблетированной сахароснижающей терапии, рекомендованной эндокринологом. У 28 (13%) пациентов был ранее выявлен облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОААНК), у 15 (7%) - подагра, у 22 (10%) – анемия легкой степени.

28 (13%) пациентов в анамнезе перенесли ОНМК, а 7 (3%) — ТИА. Около половины пациентов из исследуемой выборки страдали: ДЭ — 103 (49%), легкими и средними когнитивными нарушениями — 98 человек (46%).

У 130 пациентов (61%) были выявлены показания к санации полости рта. Отягощенный анамнез по курению был выявлен более чем у половины пациентов — 114 человек (54%). При этом около половины курильщиков (69 человек — 33%) имели клинику ХОБЛ. 14 (7%) пациентов ранее злоупотребляли алкоголем.

Устойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии, зарегистрированные по данным ХМ ЭКГ, отмечались у 16 пациентов (8%). В 44 случаях (21%) была верифицирована постоянная форма ФП. У 89 пациентов (48%) в анамнезе была диагностирована ТЭЛА. Полная блокада левой ножки пучка Гиса по данным ЭКГ была зафиксирована у 102 (48%) пациентов, аневризма ЛЖ по данным ЭХО КГ — у 81 больного (38%).

На момент начала исследования у 37 % был зарегистрирован II ФК ХСН, у 49 % – III ФК, у 14 % – IVФК; IА стадия ХСН - у 30 %, IБ стадия – у 61 %, II стадия – у 9%, Рисунок 8.

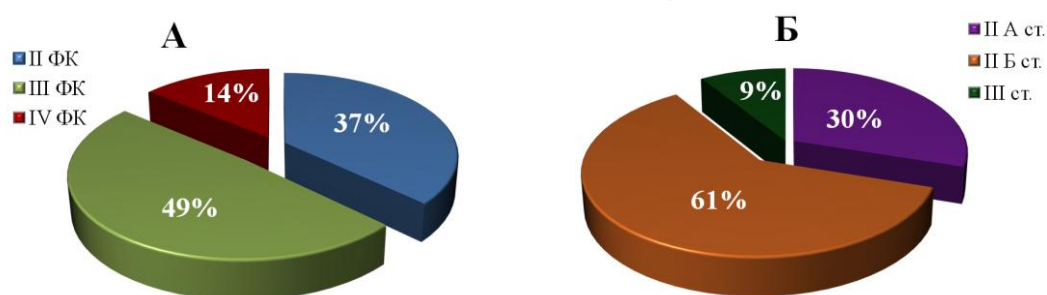


Рисунок 8 – Выраженность сердечной недостаточности у обследованных больных: А – по функциональному классу (NYHA); Б – по стадиям СН (ОСН/РКО).

Примечание – ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс.

Результаты объективного осмотра пациентов СНнФВ представлены в Таблице 3. Данные анамнеза свидетельствуют о том, что пациенты находились в стабильной фазе СНнФВ на протяжении как минимум 1 месяца.

Таблица 3 – Клинико-инструментальные показатели пациентов сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка

Показатель	Среднее	Ме	Мин.-макс.	n (%)
Возраст пациента, лет	49,71	52,00	18,00-70,00	-
Возраст дебюта ХСН, лет	46,61	48,00	16,00-70,00	-
ИМТ	26,46	25,76	14,3-40,33	-
ЧДД, мин ⁻¹	16,13	16,00	12,00-25,00	-
ЧСС, уд/мин.	73,36	70,00	48,00-120,00	-
АД сидя, мм рт. ст.	104,69/68,82	105,00/70,00	100,00/60,00-140,00/90,00	-
АД стоя, мм рт. ст.	103,06/67,62	105,00/70,00	85,00/55,00-140,00/90,00	-
Индекс КДО лж, мл/м ²	136,1	126,7	47,37-413,9	-
Индекс КСО лж, мл/м ²	100,8	94,03	39,00-344,94	-
ФВ ЛЖ Simpson, %	25,69	25,00	10,00-35,00	-
МН III-IV ст.	-	-	-	55 (26%)
ТН III-IV ст.	-	-	-	49 (23%)
ПБЛНПГ	-	-	-	103 (49%)
ПЖТ	-	-	-	106 (50%)
СР	-	-	-	134 (63%)
Пост. ФП	-	-	-	45 (21%)
Гепатомегалия	-	-	-	82 (39%)
Хрипы	-	-	-	23 (11%)
Отеки	-	-	-	14 (6%)
Асцит	-	-	-	2 (1%)
Набухание шейных вен	-	-	-	109 (52%)

Примечание: АД сидя – артериальное давление, измеренное сидя, АД стоя – артериальное давление, измеренное на 5 минуте в ортостазе, ИМТ – индекс массы тела, индекс КДО – индекс конечно-диастолического объема, индекс КСО – индекс конечно-систолического объема, Ме – медиана, мин-макс. – минимум-максимум, МН – митральная недостаточность, ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПЖТ – желудочковые нарушения ритма высоких градаций (Lown), Пост. ФП – постоянная форма фибрилляции предсердий, СР – синусовый ритм, ТН – трикуспидальная недостаточность, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧДД – частота дыхательных сокращений, ЧСС – частота сердечных сокращений

Пациенты получали стандартную терапию ХСН. 92 % больных – иАПФ или (при их непереносимости) — АРА. 8% больных не получали терапию иАПФ\АРА на момент начала исследования; причиной была симптомная гипотензия ($AD \leq 85/55$ мм.рт.ст.), не позволяющая назначить препараты данных групп. 99 % пациентов получали терапию β -АБ. У 1% больных, не получающих терапию β -АБ, регистрировалась синусовая брадикардия или брадисистолическая форма фибрилляции предсердий, не требующая на момент наблюдения имплантации кардиостимулятора. В 10% случаев при наличии синусового ритма и сохранении тахикардии в сочетании с симптомной гипотензией ($AD \leq 85/60$ мм.рт.ст.) к терапии β -АБ был добавлен ивабрадин. В 89% случаев к вышеуказанной терапии добавлялся спиронолактон. У 8% больных с постоянной формой фибрилляции предсердий, несмотря на максимально возможные дозы β -АБ, регистрировалась ЧСС > 90 уд./мин, что требовало дополнительного назначения дигоксина. При наличии у пациентов устойчивых пароксизмов желудочковой тахикардии и/или тахисистолической формы ФП, несмотря на терапию β -АБ, — в 34% к терапии был добавлен амиодарон. 100% больным требовалась моно- или комбинированная терапия мочегонными препаратами. 25% больных имели клинику стенокардии напряжения, в связи с чем получали ди- или мононитраты и/или амлодипин (6%). 48 % пациентов с ИБС получали дезагреганты. 63 % пациентов получали антикоагулянты в связи с ФП и/или ТЭЛА в анамнезе. 22% пациентов получали инотропную поддержку в период декомпенсации/прогрессирования ХСН в стационаре.

На момент включения в исследование 14% пациентов с ПБЛНПГ получали СРТ ≥ 6 месяцев, 20% больных за год до включения в исследование был имплантирован ИКД, показаний к этим электрофизиологическим методам в период наблюдения у прочих пациентов не появилось. В группе пациентов с ИБС ранее (≥ 6 месяцев) была выполнена максимально возможная реваскуляризация миокарда. 77% пациентов отличались высокой

комплаентностью – при уточнении терапии могли указать дозу и кратность принимаемых препаратов.

Базовая терапия ХСН в течение периода амбулаторного наблюдения была оптимизирована у 10% пациентов: повышение дозы препаратов для оптимальной медикаментозной терапии, ни у одного из исследуемых не проводилась понижение дозы основных препаратов.

В течение 12 месяцев выжило 64% больных (135 человек), 2% (5 человек) была имплантирована система МПК, 10% (21 человек) выполнена ТС, в 24% случаев (51 человек) зарегистрирован летальный исход, т.о., ККТ достигли 77 человек, Рисунок 9. Внезапная сердечная смерть зафиксирована у 10 больных.

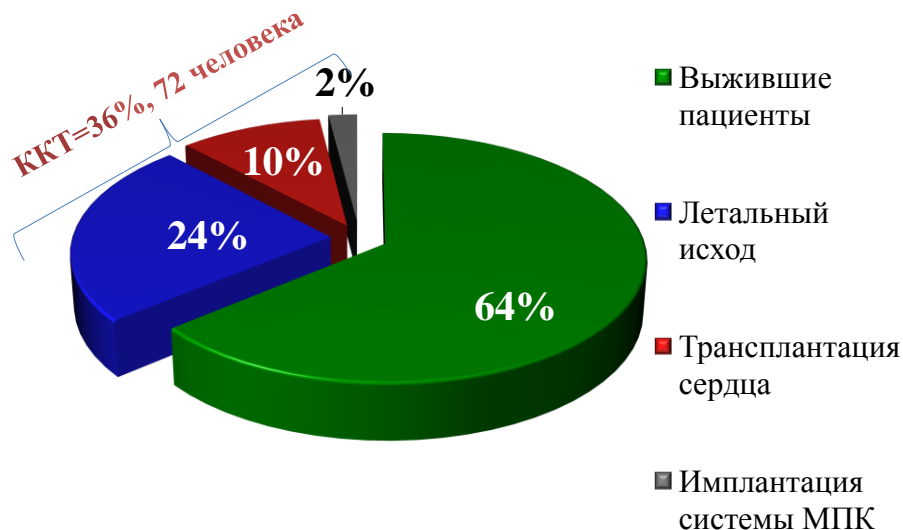


Рисунок 9 – Динамика состояния больных с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка в течение 12 месяцев

Резюме

В исследование были включены пациенты с СНнФВ преимущественно среднего возраста, среди них - 83% мужчины и 17% женщины. В равных количествах случаев встречалась ишемическая и неишемическая этиология СНнФВ. У 5% выявлен клинический фенотип больных, характеризующийся артериальной гипертензией в анамнезе и ранее злоупотреблявших алкоголем.

У большей части пациентов зарегистрирована отягощенная наследственность по ССЗ. Сопутствующая патология представлена характерным распределением для российского пациента: хронической обструктивной болезнью легких, подагрой, острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, когнитивными нарушениями, дисциркуляторной энцефалопатией, артериальной гипертензией, компенсированным сахарным диабетом 2 типа, облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей [4]. Среди них самая частая сопутствующая патология – несанированная полость рта, встречающаяся в 61% случаев. Более трех сопутствующих заболеваний была зарегистрирована в 48% случаев.

Пациенты находились под наблюдением кардиолога-специалиста по ХСН и получали оптимальную терапию, включая электрофизиологические методы. Данные объективного осмотра свидетельствовали в пользу того, что исследованные пациенты находились в стабильной фазе СНнФВ. Спустя 1 год комбинированную конечную точку достигли 36% пациентов.

3.2 Апробация отдельных способов прогнозирования выживаемости у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка в течение 1 года

Проведена апробация следующих пяти способов прогнозирования достижения конечной точки в течение 1 года – HFSS (Heart Failure Survival Score), EFFECT (The Enhanced Feedback for Effective Cardiac Treatment), 3C-HF (Cardiac and Comorbid Conditions HF), MAGGIC (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure), SHFM (Seattle Heart Failure Model). Для способов MAGGIC, 3C-HF, HFSS определялся % вероятности выживаемости, для шкалы EFFECT % вероятности неблагоприятного прогноза, а для SHFM – % вероятности выживаемости и % вероятности неблагоприятного прогноза. При расчете риска с использованием шкал MAGGIC, 3C-HF, HFSS, EFFECT был получен балл, соответствующий группам риска и % вероятности наступления

конечной точки. В дальнейшем, проведен ROC-анализа предсказательной способности вышеуказанных моделей прогнозирования достижения конечной точки в течение 1 года, Рисунок 10.

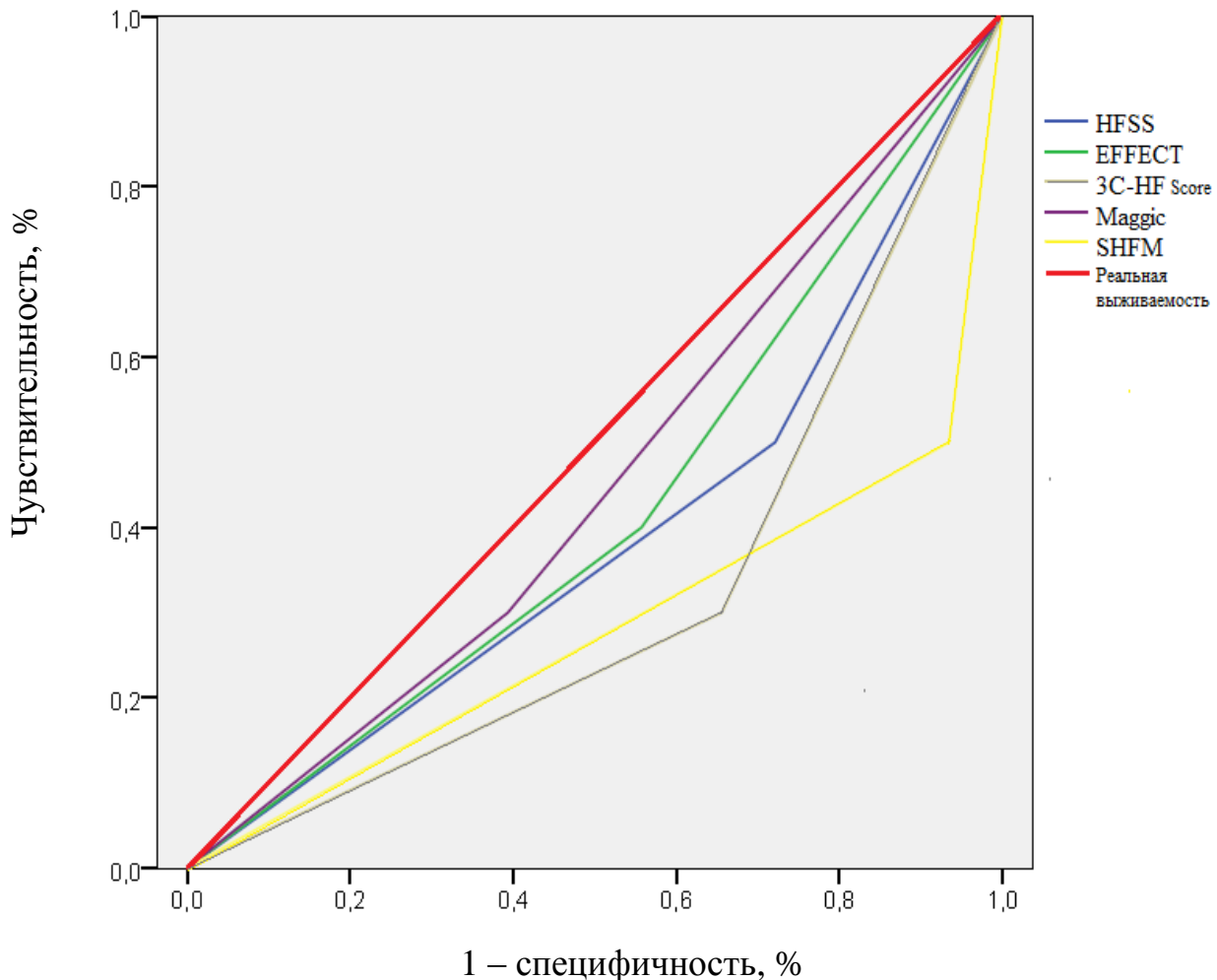


Рисунок 10 – ROC-анализ предсказательной способности моделей прогнозирования достижения конечной точки в течение 1 года – HFSS, EFFECT, 3C-HF, MAGGIC, SHFM

Чувствительность и специфичность изученных способов прогнозирования достижения конечной точки у стабильных пациентов СНнФВ в течение 1 года были низкие: EFFECT (0,468; 0,504), HFSS (0,383; 0,733), 3C-HF (0,170; 0,563), MAGGIC (0,149; 0,193), SHFM (0,489; 0,963). Данные способы прогнозирования значительно завышают вероятную летальность у пациентов в исследуемой выборке.

Рассчитан критерий качества модели – площадь под кривой (area under the curve, AUC), Таблица 4. Величина AUC менее 0,9 характеризует низкое качество получаемого прогноза выживаемости, рассчитанного с помощью данных моделей [44].

Таблица 4 — Значение критерия качества моделей Area under the curve (AUC, площадь под кривой) для анализируемых способов прогноза

Способ прогнозирования СНнФВ	AUC	p
Калькулятор HFSS	0,325	0,001
Шкала EFFECT	0,482	0,005
Способ ЗС-НФ	0,304	0,001
Шкала MAGGIC	0,478	0,001
Модель SHFM	0,263	0,005

Резюме

Валидация пяти способов прогнозирования достижения конечной точки в течение 1 года – калькулятора HFSS, шкалы EFFECT, способа ЗС-НФ, шкалы MAGGIC, модели SHFM – продемонстрировала их малую пригодность для оценки вероятности неблагоприятного исхода у пациентов СНнФВ II-IV ФК, находящихся в стабильной фазе заболевания на фоне современной оптимизированной терапии, включающей электрофизиологические методы.

3.3 Анализ влияния этиологии сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка на достижение комбинированной конечной точки в течение 1 года

Осуществлена оценка влияния этиологических факторов на ККТ с формированием таблицы 2x2. На основании данных таблиц проведен тест χ^2 , в результате вычисления которого устанавливалась значимость различий между

двумя группами (при $p < 0,05$), и точный тест Фишера, была получена двусторонняя значимости (p).

Был проведен сравнительный анализ распределения встречаемости ИБС и других этиологий у пациентов, участвующих в исследовании: ДКМП, перенесенный миокардит, кардиомиопатия смешанного генеза, Таблица 5.

Таблица 5 – Сравнительный анализ распределения встречаемости в зависимости от исходов ХСН

Тест Пирсона χ^2	Тест Фишера 2-х сторонняя значимость	Группы ОП	ОП (95% ДИ)
ИБС и ДКМП			
0,59	0,69	ОШ	1,23 (0,57-2,63)
		ИБС	1,06 (0,86-1,31)
		ДКМП	0,86 (0,49-1,49)
ИБС и перенесенный миокардита в анамнезе			
0,07	0,07	ОШ	1,97 (0,94-4,10)
		ИБС	1,21 (0,95-1,54)
		Миокардит	0,62 (0,37-1,02)
ИБС и «Кардиомиопатия смешанного генеза»			
0,01	0,01	ОШ	0,18 (0,04-0,77)
		ИБС	0,82 (0,74-0,91)
		«Кардиомиопатия смешанного генеза»	4,62 (1,16-18,44)
Примечание: ОП (95% ДИ) – отношение правдоподобия (95% доверительный интервал), ОШ – отношение шансов.			

Различий между группами ИБС и ДКМП в достижении ККТ в течение 12 месяцев получено не было ($p=0,59$) при включении в ДИ 1 (0,57– 2,63). Аналогичные результаты получены при сравнении групп пациентов с ИБС и перенесенным миокардитом в анамнезе: $p=0,07$ при ДИ 0,94 – 4,10. Диаметралью противоположные данные получены в группах сравнения ИБС и «Кардиомиопатия смешанного генеза». Таким образом, среди пациентов, достигших ККТ, в 5 раз чаще (ОП 1/0,18) встречаются чаще пациенты с «Кардиомиопатией смешанного генеза», а именно сочетанием АГ и злоупотреблением алкоголем в анамнезе ($p = 0,01$).

Данных, подтверждающих ожидаемое влияние ишемической болезни сердца на исход заболевания ($p=0,06$), получено не было, Таблица 6.

Таблица 6 – Сравнительный анализ распределения частот встречаемости неишемической и ишемической этиологии систолической сердечной недостаточности в зависимости от достижения комбинированной конечной точки

Тест Пирсона χ^2	Тест Фишера 2-х сторонняя значимость	Группы ОП		ОП (95% ДИ)
		ОШ	ОП	
0,06	0,08	ОШ	ОП	0,52 (0,26-1,03)
		Неишемическая этиология ХСН		0,71 (0,50-0,98)
		Ишемическая этиология ХСН		1,36 (0,95-1,93)
Примечание: ОП (95% ДИ) – отношение правдоподобия (95% доверительный интервал), ОШ – отношение шансов.				

Из Таблицы 7 следует, что наличие у пациента такой этиологии, как ИБС, не влияло на достижение ККТ в течение 12 месяцев ($p > 0,05$). Данный результат подтверждается 95% доверительным интервалом отношения правдоподобия (95% ДИ ОП), включающий 1 (0,26 – 1,03).

В зависимости от этиологических факторов, приведших к развитию ХСН, был проведен анализ клинических и лабораторно-инструментальных данных пациентов. Пациенты с ИБС были старше (Me 55 лет). ЧСС у пациентов с ИБС была достоверно ниже (Me 70 мин⁻¹), что обусловлено большей дозой β -блокаторов при условии отсутствия синдрома малого выброса. Размеры сердца у пациентов с ИБС были меньше, Таблица 7.

Таблица 7 – Значимые непрерывные переменные в зависимости от этиологии сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка

Показатель	Группы больных						Достоверность различий, р
	Ишемическая этиология СНнФВ			Неишемическая этиология СНнФВ			
	Среднее	Me	Мин.- макс.	Среднее	Me	Мин.- макс.	
Анамнестические данные							
Возраст, лет	55,12	55,00	29,00-70,00	42,46	41,50	18,00-65,00	0,001

Показатель	Группы больных						Достоверность различий, р
	Ишемическая этиология СНнФВ			Неишемическая этиология СНнФВ			
	Среднее	Ме	Мин.-макс.	Среднее	Ме	Мин.-макс.	
Клинико-инструментальные данные							
ЧСС, мин ⁻¹	70,55	70,00	48,00-110,00	76,72	74,00	52,00-112,00	0,001
Индекс КДО, мл/м ²	126,72	116,32	61,29-272,15	142,28	133,94	47,37-290,50	0,007
КСО, мл	182,90	168,50	65,00-413,00	208,82	187,00	56,00-451,00	0,010
Примечание: Ме - медиана, мин.-макс. - минимум - максимум; ЧСС - частота сердечных сокращений, мин ⁻¹ , индекс КДО - индекс конечно-диастолического объема, мл/м ² ; КСО - конечно-систолический объем, мл							

Пациента с неишемической этиологией ХСН можно описать как в 1,86 раз чаще некурящего, в 2,66 раз реже без наличия сахарного диабета 2 типа, в 5,81 раз реже без АГ, в 5,32 раз реже без ОААНК, в 3,2 раз реже без ДЭ, в 2,99 раза реже без когнитивных нарушений по сравнению с пациентом, имеющим ИБС. Пациенты с ИБС чаще принимали дезагреганты, моно- и динитраты, статины, что следует из принципов лечения основного заболевания. Частота приема основных препаратов для лечения СНнФВ и диуретиков в зависимости от этиологии не различалась, Таблица 8.

Таблица 8 – Значимые категориальные переменные в зависимости от этиологии сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка

Группа	Тест χ^2	Тест Фишера 2х сторонняя значимость	Группы ОП	ОП (95% ДИ)	ОШ (неишемическая этиология/ИБС)
Курение	0,03	0,03	Не курящие	1,42 (1,06-3,24)	1,86 (1,06-3,24)
			Курящие	0,76 (0,59-0,98)	
Сахарный диабет тип 2	0,01	0,01	Без СД тип 2	1,89 (1,09-3,21)	2,66 (1,26-5,61)
			С СД тип 2	0,71 (0,57-0,89)	
Артериальная гипертензия	0,01	0,01	Без АГ	2,73 (1,89-3,94)	5,81 (3,19-10,59)
			С АГ	0,47 (0,36-0,62)	
ОААНК	0,01	0,01	Без ОААНК	3,29 (1,31-8,27)	5,32 (1,78-15,94)
			С ОААНК	0,62 (0,51-0,76)	

Группа	Тест χ^2	Тест Фишера 2х сторонняя значимость	Группы ОП	ОП (95% ДИ)	ОШ (неишемическая этиология/ИБС)
ДЭ	0,01	0,01	Без ДЭ	1,97 (1,39-2,79)	3,20 (1,81-5,67)
			С ДЭ	0,62 (0,48-0,79)	
Когнитивные нарушения	0,01	0,01	Без когнит. нарушений	1,91 (1,33-2,74)	2,99 (1,68-5,33)
			С когнит. нарушениями	0,64 (0,50-0,81)	
Назначение моно- и динитратов	0,01	0,01	Не назначены	4,56 (2,12-9,81)	8,49 (3,43-21,04)
			Назначены	0,54 (0,44-0,65)	
Назначение дезагрегантов	0,01	0,01	Не назначены	4,38 (2,69-7,11)	11,04 (5,59-21,80)
			Назначены	0,39 (0,30-0,52)	
Назначение статинов	0,01	0,01	Не назначены	4,18 (2,65-6,58)	11,01 (5,67-21,39)
			Назначены	0,38 (0,28-0,51)	

Примечание: АГ - артериальная гипертония; ДЭ - дисциркуляторная энцефалопатия; ОП (95% ДИ) – отношение правдоподобия (95% доверительный интервал); ОШ – отношение шансов; Ме - медиана, ОААНК - облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей; СД тип 2 - сахарный диабет тип 2

Дожитие пациентов с ИБС и неишемической этиологией СНнФВ в течение 12 месяцев по результатам теста Breslow и Log Rank значимо не различается и составляет около 80% ($p > 0,05$), Рисунок 11.

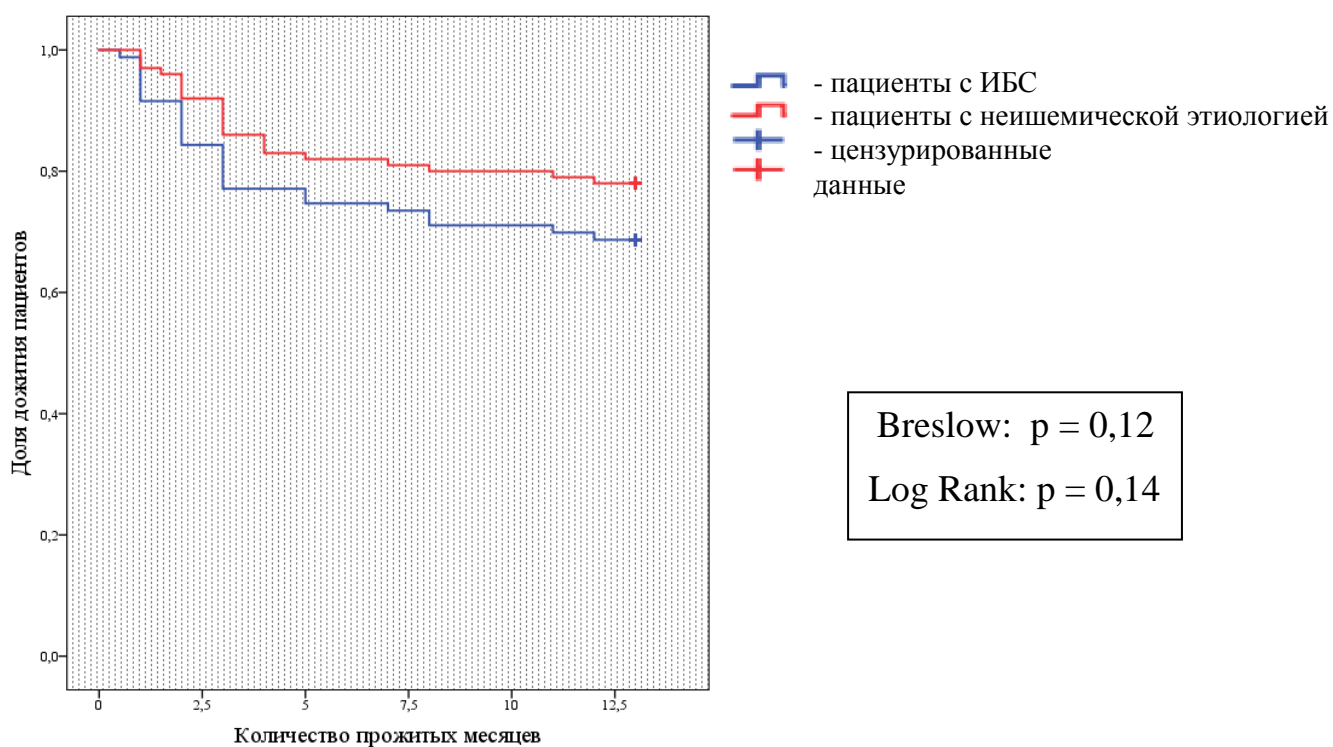


Рисунок 11 – Кривые дожития пациентов в зависимости от наличия ИБС

Резюме

Среди изученных причин ХСН, а именно ИБС, перенесенный миокардит, ДКМП и «Кардиомиопатия смешанного генеза», последняя в 5 раз чаще встречается у пациентов, достигших ККТ.

В зависимости от наличия ИБС подгруппы пациентов существенно различались по факторам риска и терапии, что однако не привело к различию в достижении ККТ в течение 12 месяцев, что вероятно связано с оптимальной реваскуляризацией миокарда, проведенной до включения пациентов в исследование.

3.4 Анализ влияния гендерного фактора на достижение комбинированной конечной точки в течение 1 года

В исследованной выборке пациентов СНнФВ преобладали мужчины и составили 83%. Мужчины и женщины не различались по анамнестическим, а именно по возрасту; возрасту, в котором произошел дебют СНнФВ; длительности СНнФВ; количеству прожитых месяцев ($p>0,05$); и клинико-инструментальным данным: ЧСС, ЧДД, уровню АД, измеренному в положении сидя и спустя 5 минут ортостаза; фракции выброса левого желудочка и уровню VO_2 peak, регистрируемого по результатам КРТ, Таблица 9.

Таблица 9 – Характеристика пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка в зависимости от гендерного фактора

Показатель	Группы больных						Достоверность различий, р
	Мужчины (N =176)			Женщины (N =36)			
	Среднее	Ме	Мин.-макс.	Среднее	Ме	Мин.-макс.	
Анамнестические данные							
Возраст, лет	49,43	52,00	18,00-70,00	51,06	54,00	25,00-65,00	0,44
Возраст дебюта СН, лет	46,45	48,00	18,00-70,00	47,42	49,00	20,00-64,00	0,64

Показатель	Группы больных						Достоверность различий, р
	Мужчины (N =176)			Женщины (N =36)			
	Среднее	Ме	Мин.-макс.	Среднее	Ме	Мин.-макс.	
Длительность СНнФВ, лет	2,92	2,00	0,1-26,00	3,35	2,00	0,1-15,00	0,49
Количество прожитых месяцев	10,67	12,00	1,00-12,00	9,75	12,00	1,00-12,00	0,28
Клинико-инструментальные данные							
ЧСС, мин ⁻¹	73,94	70,00	48,00-112,00	70,50	70,00	52,00-120,00	0,49
ЧДД, мин ⁻¹	16,17	16,00	12,00-25,00	15,94	16,00	14,00-22,00	0,58
АД сидя, мм рт. ст.	104,49/68,81	105,00/70,00	-	105,69/68,89	110,00/70,00	-	0,99
АД стоя, мм рт. ст.	103,06/67,70	100,00/70,00	-	103,06/67,21	110,00/70,00	-	0,89
ФВ ЛЖ, %	24,65	24,00	10,00-35,00	25,94	25,5	10,00-35,00	0,34
VO ₂ peak, мл/мин/кг	14,42	14,1	5,4-28,7	14,01	13,2	7,2-20,0	0,08
<p>Примечание: АД сидя - уровень артериального давления, измеренный сидя, мм рт. ст. АД стоя - уровень артериального давления, измеренный на 5 минуте ортостаза, мм рт. ст. Ме - медиана, мин.-макс. - минимум - максимум; возраст дебюта СН - возраст, в котором появилась клиника сердечной недостаточности; ЧСС - частота сердечных сокращений, мин⁻¹; ЧДД - частота дыхательных движений, мин⁻¹; ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка, % VO₂ peak - peak oxygen consumption (объем кислорода, поглощаемый на пике нагрузки), мл/мин/кг</p>							

В результате проведенного сравнительного анализа встречаемости мужчин и женщин в зависимости от достижения ККТ не подтверждено влияния гендерного фактора на достижение ККТ (р=0,25 и р=0,28). 95% доверительный интервал отношения правдоподобия (95% ДИ ОП) и включает 1 (0,72 – 3,54), Таблица 10.

Таблица 10 – Сравнительный анализ распределения встречаемости гендерного фактора в зависимости от достижения комбинированной конечной точки

Тест Пирсона χ^2	Тест Фишера 2-х сторонняя значимость	Группы ОП	ОП (95% ДИ)
		0,25	0,28
		Мужчины	1,09 (0,93-1,29)
		Женщины	0,68 (0,36-1,29)
<p>Примечание: ОП (95% ДИ) – отношение правдоподобия (95% доверительный интервал), ОШ – отношение шансов.</p>			

В пользу данного результата свидетельствуют результаты построения кривых дожития: $p = 0,31$ (Breslow), $p = 0,29$ (Log Rank). Выживаемость и мужчин, и женщин спустя 12 месяцев составляла 78%, Рисунок 12.

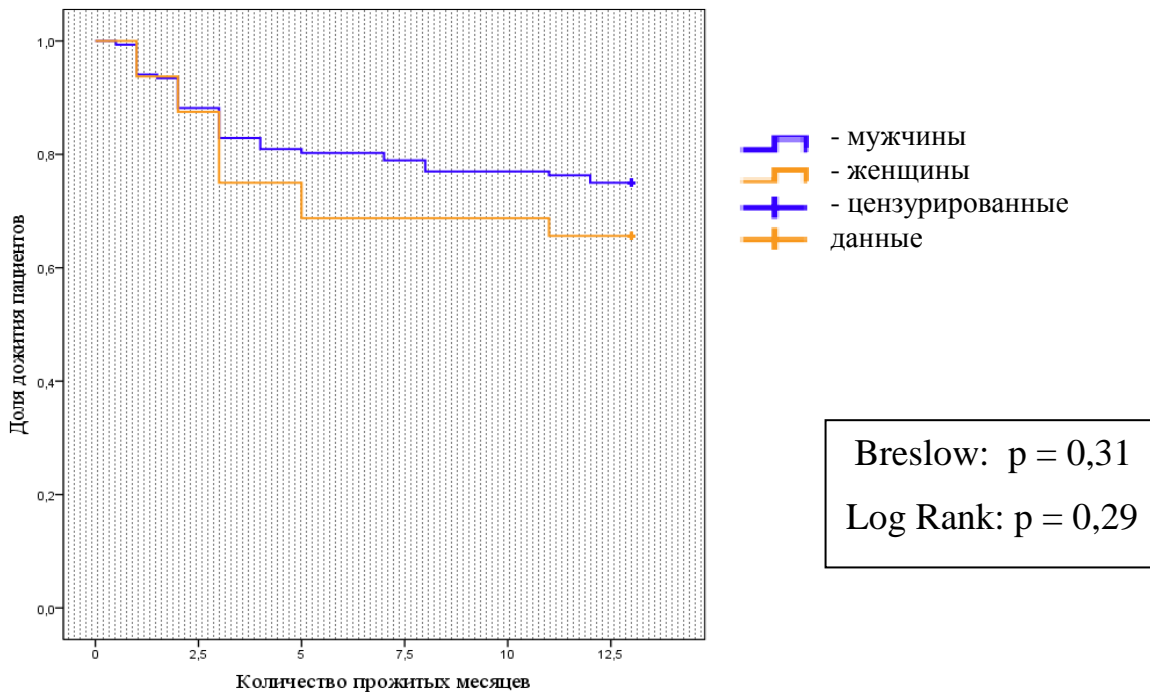


Рисунок 12 – Кривые дожития пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка в течение 1 года в зависимости от пола исследованных больных

Резюме

В зависимости от гендерного фактора подгруппы пациентов не различались по исследованным факторам риска. Не доказано влияния гендерного фактора на прогноз выживаемости в течение 1 года у больных СНнФВ в исследуемой выборке. Однако, трактовка этого результата должна быть осторожной в связи с малым количеством исследованных факторов риска и особенностей их возрастной характеристики.

3.5 Анализ влияния стадии и функционального класса на достижение комбинированной конечной точки в течение 1 года

На Рисунках 13 и 14 представлены кривые дожития пациентов в зависимости от стадии и функционального класса (ФК) СНнФВ.

При более тяжелой стадии СНнФВ, несмотря на максимально возможный объем современной терапии, выживаемость пациентов резко ухудшается: $p = 0,001$ (Breslow), $p = 0,001$ (Log Rank), Рисунок 13.

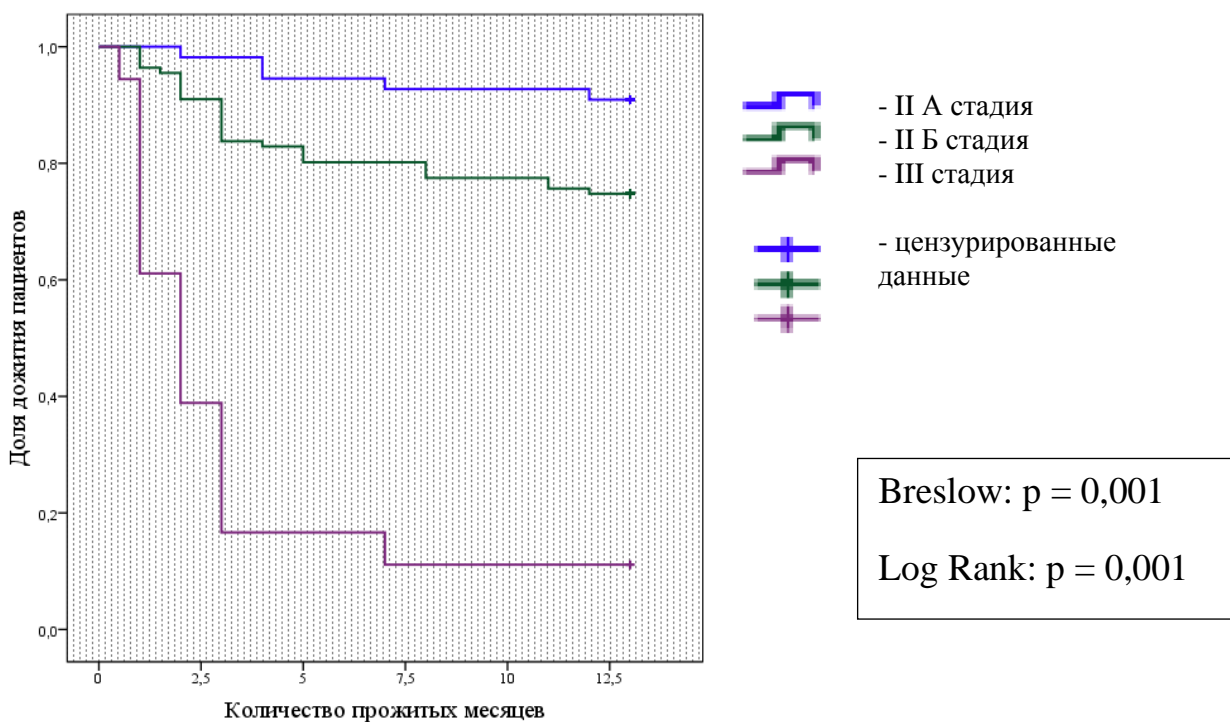


Рисунок 13 – Кривые дожития пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка в течение 1 года в зависимости от стадии исследованных больных

В зависимости от функционального класса СНнФВ получены аналогичные результаты: выживаемость достоверно ниже у больных IV ФК по сравнению с II и III ФК, $p = 0,001$ (Breslow), $p = 0,001$ (Log Rank), Рисунок 14.

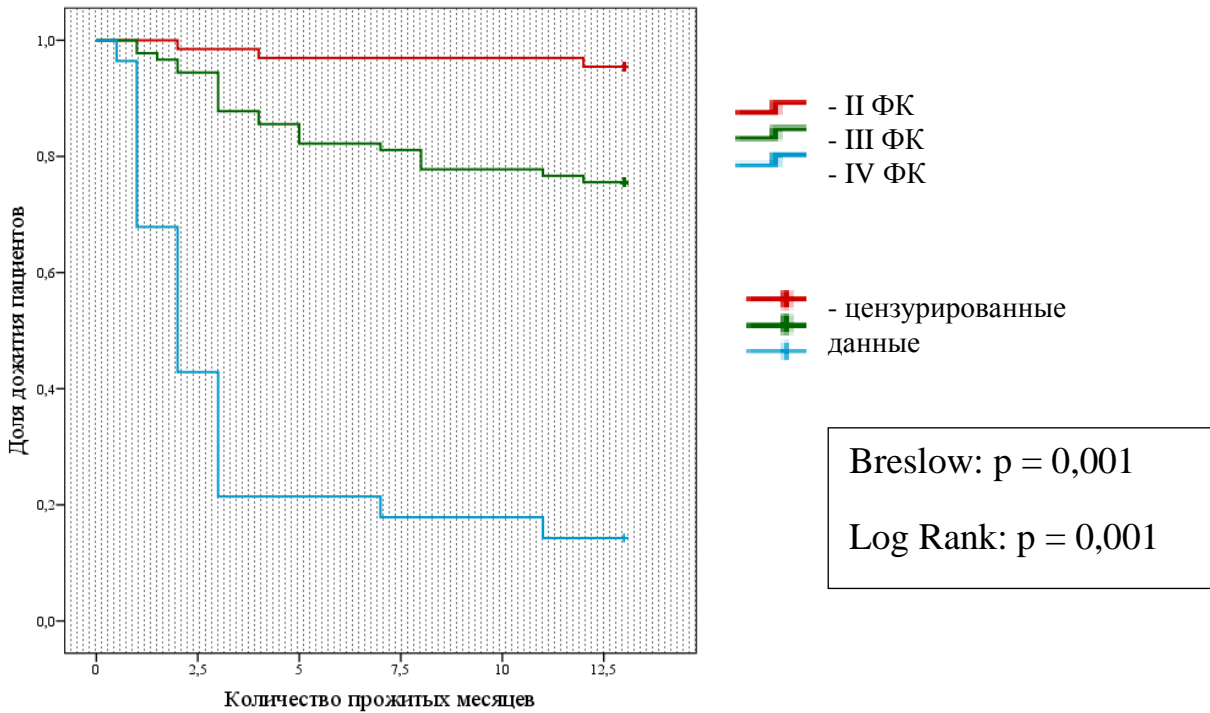


Рисунок 14 – Кривые дожития пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка в течение 1 года в зависимости от функционального класса исследованных больных

Резюме

Определяемая в соответствии с Национальными рекомендациями стадия и функциональный класс СНнФВ тесно ассоциируется с прогнозом выживаемости в течение 1 года. При этом, выживаемость при IIА стадии соответствует II ФК, при IIБ стадии – с III ФК, при III стадии – с IV ФК. Таким образом, при определении прогноза на ближайший год можно ориентироваться либо на стадию заболевания, либо на функциональный класс СНнФВ.

3.6 Анализ влияния возраста на достижение комбинированной конечной точки в течение 1 года

Проведен анализ влияния возраста на достижение ККТ, а именно показателей возраста пациента на момент включения в исследование; возраста пациента, в котором дебютировала клиника сердечной недостаточности;

возраста дебюта ИБС; возраста, в котором развился первый инфаркт миокарда; а также длительность клиники сердечной недостаточности, Таблица 11.

Таблица 11 – Значимость возраста в исследованных подгруппах в зависимости от достижения комбинированной конечной точки

Показатель	Группы больных						Достоверность различий, р
	Пациенты, не достигшие ККТ (N=135)			Пациенты, достигшие ККТ (N=77)			
	Среднее	Ме	Мин.-макс.	Среднее	Ме	Мин.-макс.	
Возраст, лет	51,59	54,00	21,00-70,00	43,43	46,00	18,00-63,00	0,001
Возраст дебюта ИБС, лет	48,57	48,00	1,20-70,00	43,24	44,00	28,00-60,00	0,011
Возраст, в котором развился 1-й ИМ, лет (n=102)	48,71	48,00	28,00-70,00	42,50	43,50	28,00-54,00	0,006
Возраст дебюта СН, лет	48,48	50,00	20,00-70,00	40,27	42,50	16,00-60,00	0,002
Длительность СНнФВ	2,89	2,0	0,2-15,0	3,01	2,0	0-17,0	0,72
Примечание: возраст дебюта СН - возраст пациента, в котором дебютировала клиника сердечной недостаточности, лет; возраст дебюта ИБС - возраст пациента, в котором дебютировала клиника ишемической болезни сердца, лет; возраст, в котором развился 1-й ИМ - возраст пациента, в котором развился первый инфаркт миокарда, лет; ККТ - конечная комбинированная точка; Ме - медиана; мин.-макс. - минимум - максимум							

Возраст пациентов, достигших ККТ, был меньше нежели у выживших пациентов (медиана 46 и 54 лет соответственно). При проведении анализа данных получен значимый предиктор, характеризующий выживаемость пациента в течение 12 месяцев как у пациентов с ишемической, так и неишемической этиологией СНнФВ: более молодой возраст пациента, в котором дебютировала клиника сердечной недостаточности ($p=0,002$).

Ранний возраст дебюта ИБС (медиана 44 лет) и более молодой возраст развития первого ИМ (медиана 43,5 года) – факторы риска неблагоприятного прогноза выживаемости в течение 1 года у пациентов с ишемической этиологией СНнФВ ($p=0,011$ и $p=0,006$).

Длительность клиники сердечной недостаточности не влияет на достижение ККТ в течение 1 года ($p=0,72$).

Резюме

Для группы исследованных больных выявлен ранее не описанный маркер неблагоприятного прогноза выживаемости пациентов в течение 1 года – возраст пациента, в котором дебютировала клиника сердечной недостаточности. При этом, длительность персистенции СН не влияла на прогноз. Так же подтвержден ранее выявленный другими авторами показатель - ранний возраст, в котором был перенесен первый инфаркт миокарда.

3.7 Анализ влияния анамнестических данных на достижение комбинированной конечной точки в течение 1 года

Исследованные данные анамнеза, оказывающие влияние на достижение ККТ в течение 12 месяцев, указаны в Таблице 12. Пациенты с ХСН без отягощенной наследственности по ССЗ в 3,09 раз чаще выживали в течение 12 месяцев (95% ДИ 1,41 – 6,76), $p=0,01$. Отсутствие санации полости рта в 4,5 раз чаще встречается у пациентов, достигших ККТ в течение 1 года (95% ДИ 0,10 – 0,46), $p=0,001$. Пациенты с когнитивными нарушениями ($p=0,03$) и дисциркуляторной энцефалопатией ($p=0,01$) достигали ККТ в среднем в 2,3 чаще пациентов, не имеющих данной патологии.

Таблица 12 – Отягощенный анамнез в исследованных подгруппах в зависимости от достижения комбинированной конечной точки

Группа	Тест χ^2	Тест Фишера 2х сторонняя значимость	Группы ОП	ОП (95% ДИ)	ОШ (не достигшие/ достигшие ККТ)
Наследственность по ССЗ	0,01	0,01	Без отягощенной наследственности по ССЗ	2,01 (1,16-3.51)	3,09 (1,41-6,76)
			С отягощенной наследственностью по ССЗ	0,65 (0,51-0,83)	

Группа	Тест χ^2	Тест Фишера 2х сторонняя значимость	Группы ОП	ОП (95% ДИ)	ОШ (не достигшие/ достигшие ККТ)
Санитарность полости рта	0,001	0,001	Полость рта санирована	0,51 (0,39-0,67)	0,22 (0,10-0,46)
			Полость рта не санирована	2,38 (1,41-4,01)	
Когнитивные нарушения	0,03	0,04	Нет КН	0,72 (0,56-0,93)	0,44 (0,22-0,91)
			КН есть	1,64 (1,01-2,62)	
ДЭ	0,01	0,02	Отсутствие ДЭ	0,69 (0,52-0,90)	0,42 (0,21-0,87)
			Наличие ДЭ	1,62 (1,03-2,55)	
Примечание: ДЭ - дисциркуляторная энцефалопатия; КН - когнитивные нарушения; ОП (95% ДИ) – отношение правдоподобия (95% доверительный интервал), ОШ – отношение шансов, Ме - медиана, ССЗ - сердечнососудистые заболевания					

Резюме

Таким образом, «типичный» пациент, достигший ККТ в течение 12 месяцев, имел отягощенную наследственность по ССЗ, когнитивные нарушения, дисциркуляторную энцефалопатию и несанированную полость рта на момент включения в исследования.

3.8 Прогностическая значимость клинических данных

При анализе данных объективного осмотра также были получены предикторы неблагоприятного исхода в течение 12 месяцев.

Пациентов, достигших ККТ, отличала более высокая частота дыхательных движений и частота сердечных сокращений, более низкий уровень АД. При этом уровень АД, измеренный на 5 минуте ортостаза, является независимым предиктором неблагоприятного исхода ($p < 0,001$), Таблица 13.

Таблица 13 – Значимость непрерывных данных объективного осмотра в исследованных подгруппах в зависимости от достижения комбинированной конечной точки

Показатель	Группы больных						Достоверность различий, p
	Пациенты, не достигшие ККТ (N=135)			Пациенты, достигшие ККТ (N=77)			
	Среднее	Me	Мин.-макс.	Среднее	Me	Мин.-макс.	
ЧДД, мин ⁻¹	15,56	16,00	12,00-24,00	18,02	18,00	14,00-25,00	<0,001
ЧСС, мин ⁻¹	71,84	70,00	48,00-120,00	78,48	72,00	56,00-112,00	0,014
АД сист.сидя, мм рт. ст	107,92	110,00	100,00-140,00	93,75	90,00	70,00-125,00	<0,001
АД сист.стоя, мм рт. ст.	106,67	110,00	80,00-140,00	90,79	90,00	60,00-125,00	0,003
АД диаст. сидя, мм рт.ст.	70,37	70,00	50,00-90,00	63,54	60,00	45,00-80,00	<0,001
АД диаст.стоя, мм рт. ст.	69,29	70,00	50,00-90,00	61,92	60,00	45,00-80,00	<0,001

Примечание: АД сист. сидя - уровень систолического артериального давления, измеренный сидя, мм рт. ст. АД сист. стоя - уровень систолического артериального давления, измеренный на 5 минуте ортостаза, мм рт. ст.; АД диаст. сидя - уровень диастолического артериального давления, измеренный сидя, мм рт. ст. АД диаст. стоя - уровень диастолического артериального давления, измеренный на 5 минуте ортостаза, мм рт. ст.; ЧДД - частота дыхательных движений, мин⁻¹; ЧСС - частота сердечных сокращений, мин⁻¹; Me - медиана; мин.-макс. - минимум - максимум

Отсутствие гепатомегалии в 6,5 раз, а «застойных» хрипов в легких в 5,2 раза уменьшало наступление неблагоприятного исхода, то есть отсутствие этих проявлений является предиктором благоприятного исхода у пациентов со стабильной СНнФВ, Таблица 14.

Таблица 14 – Значимость категориальных данных объективного осмотра в исследованных подгруппах в зависимости от достижения комбинированной конечной точки

Группа	Тест χ^2	Тест Фишера 2х сторонняя значимость	Группы ОП	ОП (95% ДИ)	ОШ (не достигшие/ достигшие ККТ)
Гепатомегалия	0,001	0,001	Печень не увеличена	2,53 (1,55-4,12)	6,53 (3,07-13,89)
			Гепатомегалия	0,39 (0,28-0,53)	

Группа	Тест χ^2	Тест Фишера 2х сторонняя значимость	Группы ОП	ОП (95% ДИ)	ОШ (не достигшие/ достигшие ККТ)
«Застойные» хрипы в легких	0,002	0,002	Отсутствие хрипов	1,21 (1,03-1,42)	5,15 (1,85-14,34)
			Наличие хрипов в легких	0,24 (0,09-0,57)	
Примечание: ОП (95% ДИ) – отношение правдоподобия (95% доверительный интервал), ОШ – отношение шансов					

Резюме

В ходе исследования выявлены показатели, ассоциирующиеся с неблагоприятным исходом, полученные в результате объективного осмотра – число дыхательных движений в покое, зарегистрированное за 1 минуту, и уровень АД, измеренный на 5 минуте ортостаза. Резидуальные (после максимально возможной терапии, подобранной в стационаре) гепатомегалия и «застойные» хрипы в легких являются фактором неблагоприятного течения СНнФВ в ближайшие 12 месяцев.

3.9 Анализ ассоциации лабораторных данных с достижением комбинированной конечной точки в течение 1 года

Было проанализировано 26 лабораторных показателей клинического и биохимического анализов крови больных с СНнФВ, среди которых были верифицированы лабораторные предикторы неблагоприятного исхода в течение 12 месяцев. Содержание гемоглобина ($p < 0,001$), эритроцитов ($p = 0,003$), общего холестерина ($p < 0,001$), натрия ($p < 0,001$) в сыворотке крови, относительного содержания лимфоцитов (% LYM) ($p = 0,032$) по данным клинического анализа крови были достоверно ниже у пациентов, достигших ККТ. Следует отметить, что снижение перечисленных показателей не было связано с эффектом «разведения», так как пациенты по условию протокола исследования находились в состоянии эуволемии. В этой же подгруппе пациентов был выше уровень

анизоцитоза эритроцитов (ширины распределения эритроцитов по объему, RDW) ($p < 0,001$) по данным клинического анализа крови, содержания С-реактивного белка ($p = 0,035$), мочевины ($p = 0,01$) и общего билирубина ($p < 0,001$) в сыворотке крови по данным биохимического анализа крови. В анализ влияния на достижение ККТ пациентов с ХСН были включены показатели, отражающие патогенез СНФВ: высокочувствительный тропонин (ВЧ тропонин), миелопероксидаза (МПО), suppression of tumorigenicity 2 (растворимая изоформа белка-рецептора интерлейкина-1, sST₂), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида, NT-proBNP). У пациентов с неблагоприятным исходом отмечался достоверно более высокий уровень МПО ($p = 0,008$), sST₂ ($p = 0,018$), NT-proBNP ($p < 0,001$) в сыворотке крови. Уровень ВЧ тропонина достоверно не различался в группах пациентов в зависимости от достижения ККТ ($p = 0,338$), Таблица 15.

Таблица 15 – Значимость лабораторных предикторов в исследованных подгруппах в зависимости от достижения комбинированной конечной точки

Показатель	Группы больных						Достоверность различий, p
	Пациенты, не достигшие ККТ (N=135)			Пациенты, достигшие ККТ (N=77)			
	Среднее	Ме	Мин.- макс.	Среднее	Ме	Мин.- макс.	
Гемоглобин, г/л	143,73	145,00	100,00-186,00	130,87	129,00	95,00-175,00	<0,001
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,84	4,80	3,50-7,10	4,53	4,47	3,26-6,00	0,003
RDW, %	15,06	14,10	11,00-13,00	17,98	17,50	12,30-28,00	<0,001
LYM, %	30,05	30,00	8,00-54,00	23,09	21,65	7,00-47,00	0,032
С-реактивный белок, мг/л	7,14	4,39	0,10-53,55	16,87	6,00	0,20-170,00	0,035
Мочевина, ммоль/л	9,92	7,90	3,00-15,00	11,77	10,00	4,90-33,40	0,01
Общий билирубин, мкмоль/л	18,14	16,00	3,70-52,90	31,83	29,00	6,90-75,20	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	4,53	4,40	2,50-7,70	3,76	3,79	2,33-5,80	<0,001
Натрий, ммоль/л	141,42	142,00	140,00-150,20	136,87	138,00	117,00-152,00	<0,001

Показатель	Группы больных						Достоверность различий, р
	Пациенты, не достигшие ККТ (N=135)			Пациенты, достигшие ККТ (N=77)			
	Среднее	Ме	Мин.-макс.	Среднее	Ме	Мин.-макс.	
ВЧ тропонин, нг/мл	0,05	0,02	0,00-0,52	0,07	0,03	0,00-0,52	0,338
МПО, пмоль/л	205,51	141,40	41,38-1013,10	625,43	461,38	102,07-1660,69	0,008
sST ₂ , нг/мл	38,11	27,20	15,60-173,70	65,14	43,20	34,60-183,40	0,018
NT-proBNP, пг/мл	2913,06	1762,00	127,40-28127,00	8663,42	5547,00	357,00-42284,00	<0,001

Примечание: RDW – ширина распределения эритроцитов по объему, %; LYM – содержание лимфоцитов в крови, %, ВЧ тропонин – содержание высокочувствительного тропонина в сыворотке крови, нг/мл; МПО – содержание миелопероксидазы в сыворотке крови, пмоль/л; sST₂ – suppression of tumorigenicity 2 (растворимая изоформа белка-рецептора интерлейкина-1), нг/мл; NT-proBNP – концентрация N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови, пг/мл; ККТ- комбинированная конечная точка; Ме - медиана; мин.-макс. - минимум - максимум

Для установления связей между показателями, отражающими патогенез СН со значимыми клиническими предикторами неблагоприятного исхода СНнФВ был проведен корреляционный анализ с использованием ранговой корреляции Спирмена. Коэффициент корреляции r , полученный в ходе статистической обработки материала при уровне значимости $p < 0,05$, приведен в таблице Таблица 16.

Таблица 16 – Взаимосвязь предикторов, отражающих патогенез сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка, с непрерывными показателями

Показатель	ВЧ тропонин	МПО	sST ₂	NT-proBNP
Коэффициент корреляции Спирмена r при уровне значимости $p < 0,05$				
Анамнестические данные				
Возраст пациента, лет	0,13	-0,11	0,19	-0,09
ИМТ, кг/м ²	-0,04	0,03	-0,05	-0,34
Возраст дебюта ИБС, лет	0,08	-0,12	0,12	0,00
Возраст, в котором развился 1-й ИМ, лет	0,05	-0,17	-0,02	0,02

Показатель	ВЧ тропонин	МПО	sST ₂	NT-proBNP
Коэффициент корреляции Спирмена r при уровне значимости p<0,05				
Возраст дебюта СН, лет	0,08	-0,07	0,22	-0,11
Клинические данные				
ЧДД, мин ⁻¹	0,02	0,23	0,23	0,33
ЧСС, мин ⁻¹	-0,13	0,14	0,22	0,31
АД стоя, мм рт ст	-0,18	-0,03	-0,27	-0,41
Данные лабораторных исследований				
Гемоглобин, г/л	-0,08	0,11	-0,21	-0,38
RDW, %	0,27	0,07	0,45	0,52
LYM,%	-0,15	0,04	-0,40	-0,40
С-реактивный белок, мг/л	0,16	0,23	0,14	0,08
Мочевая кислота, ммоль/л	0,09	0,23	0,39	0,17
Мочевина, ммоль/л	0,29	-0,07	0,36	0,41
Креатинин, мкмоль/л	0,34	-0,03	0,33	0,32
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73 ²	-0,30	0,13	-0,31	-0,33
Общий билирубин, мкмоль/л	0,24	0,17	0,24	0,24
АЛТ, ед/л	0,06	0,06	0,05	-0,01
АСТ, ед/л	0,32	0,10	0,17	0,06
Холестерин, ммоль/л	0,04	-0,24	-0,13	-0,25
Альбумин, г/л	-0,24	-0,01	-0,33	-0,25
Калий, ммоль/л	-0,17	-0,02	-0,12	-0,01
Натрий, ммоль/л	-0,24	-0,16	-0,21	-0,26
Глюкоза, ммоль/л	-0,06	0,06	-0,01	-0,11
ВЧ тропонин, нг/мл	-	0,14	0,41	0,34
МПО, пмоль/л	0,14	-	0,16	-0,04
sST ₂ , нг/мл	0,41	0,16	-	0,48
NT-proBNP, пг/мл	0,34	-0,04	0,48	-
Данные инструментальных исследований				
VO ₂ peak, мл/кг/мин	-0,27	0,17	-0,56	-0,44
VE/VCO ₂	0,29	-0,15	0,17	0,46
QRS, msec	0,13	-0,02	-0,03	-0,07
Индекс КДО, мл/м ²	0,22	0,13	-0,18	0,19
Индекс КСО, мл/м ²	0,20	0,11	-0,19	0,30
ФВ ЛЖ, %	-0,07	-0,12	-0,01	-0,35
Примечание: ВЧ тропонин - высокочувствительный тропонин, нг/мл; МПО - миелопероксидаза, пмоль/л; sST ₂ - suppression of tumorigenicity 2 (растворимая изоформа белка-рецептора интерлейкина-1), нг/мл; NT-proBNP - N-terminal pro-brain natriuretic peptide;				

Примечание: АД стоя - уровень артериального давления, измеренный на 5 минуте ортостаза, мм рт. ст.; ИМТ - индекс массы тела, кг/м²; возраст дебюта ИБС - возраст, в котором произошел дебют ишемической болезни сердца, лет; возраст, в котором развился 1-й ИМ - возраст, в котором развился первый инфаркт миокарда, лет; возраст дебюта СН - возраст пациента, в котором дебютировала клиника сердечной недостаточности, лет; ЧДД - частота дыхательных движений, мин⁻¹; ЧСС - частота сердечных сокращений, мин⁻¹; СКФ (MDRD) – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная с помощью формулы MDRD, мл/мин/1,73²; АЛТ - аланинаминотрансфераза, ед/л; АСТ - аспаратаминотрансфераза, ед/л; индекс КДО - индекс конечно-диастолического объема левого желудочка, мл/м²; индекс КСО - индекс конечно-систолического объема левого желудочка, мл/м²; ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка, %; RDW – ширина распределения эритроцитов по объему, %; LYM – содержание лимфоцитов в крови, %, QRS - комплекс, регистрируемый на элетрокардиограмме во время возбуждения желудочков, msec; VO₂ peak - потребление O₂ на пике нагрузке, мл/кг/мин VE/VCO₂ - вентиляторный эквивалент по CO₂, отражающий объем вентиляции, требуемый для выведения 1 литра CO₂

Наибольшее число взаимосвязей с выявленными факторами прогноза показал NT-proBNP: его более высокий уровень в сыворотке крови взаимосвязан с большей ЧДД ($r=0,33$), ЧСС ($r=0,31$), уровнем RDW ($r=0,52$), концентрации мочевины ($r=0,41$), креатинина ($r=0,32$), ВЧ тропонина ($r=0,34$), sST₂ ($r=0,48$), показателем VE/VCO₂ ($r=0,46$), индексом КСО ($r=0,30$); снижением ИМТ ($r= -0,34$), АД ($r= -0,41$), LYM ($r= -0,40$), СКФ ($r= -0,33$), гемоглобина ($r= -0,38$) холестерина ($r= -0,33$), альбумина ($r= -0,25$), натрия ($r= -0,26$) в сыворотке крови, VO₂ peak ($r= -0,44$), ФВ ЛЖ ($r= -0,35$), Таблица 16.

Вышеуказанные показатели не зависели от возраста пациента; возраста, в котором произошел дебют клиники сердечной недостаточности и от этиологии заболевания; у пациентов с ИБС не зависели от возраста развития первого инфаркта миокарда и дебюта ИБС.

В ходе исследования был проведен анализ взаимосвязи предикторов, отражающих патогенез СН с наследственностью по ССЗ, полом и этиологией. В Таблице 17 указан уровень значимости p данных взаимосвязей.

Данных за наличие взаимосвязи концентрации ВЧ тропонина, МПО, sST₂, NT-proBNP в сыворотке крови с полом не получено (все $p>0,05$). Отягощенная наследственность по ССЗ ассоциирована с высоким уровнем NT-proBNP ($p=0,01$). От этиологии ХСН не зависели показатели ВЧ тропонин, sST₂, МПО, в

то время как более высокий уровень NT-proBNP в сыворотке крови отмечался и при ИБС ($p=0,01$), и при ДКМП ($p=0,02$), Таблица 17.

Таблица 17 – Взаимосвязь предикторов, отражающих патогенез сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка, с категориальными показателями

Показатель	ВЧ тропонин	МПО	sST ₂	NT-proBNP
Уровень значимость р				
Анамнестические данные				
Пол	0,89	0,46	0,13	0,65
Наследственность по ССЗ	0,24	0,75	0,06	0,01
Этиология				
ИБС	0,71	0,65	0,28	0,01
Перенесенный миокардит	0,31	0,36	0,71	0,19
ДКМП	0,83	0,95	0,52	0,02
«Кардиомиопатия смешанного генеза»	0,33	0,52	0,24	0,71
<p>Примечание: ВЧ тропонин - высокочувствительный тропонин, нг/мл; ДКМП - дилатационная кардиомиопатия; ИБС - ишемическая болезнь сердца; МПО - миелопероксидаза, пмоль/л; ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания; sST₂ - suppression of tumorigenicity 2 (растворимая изоформа белка-рецептора интерлейкина-1), нг/мл; NT-proBNP - N-terminal pro-brain natriuretic peptide (N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида)</p>				

Резюме

На основании проведенного исследования выявлены следующие лабораторные показатели неблагоприятного прогноза выживаемости пациентов СНнФВ в течение 1 года: низкая концентрация гемоглобина, эритроцитов, общего холестерина, натрия в сыворотке крови, относительного содержания лимфоцитов (LYM, %) по данным клинического анализа крови, высокий уровень анизоцитоза эритроцитов (RDW,%), содержания С-реактивного белка, мочевины и общего билирубина в сыворотке крови по данным биохимического анализа крови.

Среди изученных параметров, отражающих патогенез СН, у пациентов с неблагоприятным исходом отмечался достоверно более высокий уровень МПО,

sST₂, NT-proBNP в сыворотке крови. Уровень ВЧ тропонина не влиял на достижение ККТ. NT-proBNP показал наибольшее число взаимосвязей с лабораторными данными, входящими в стандартное обследование пациентов СНнФВ, наследственностью по ССЗ.

Показатели, отражающие патогенез СНнФВ, не зависели от возраста и пола пациента.

3.10 Анализ ассоциаций инструментальных данных с достижением комбинированной конечной точки в течение 1 года

В базу данных вошло 30 показателей ЭХО КГ. При подробном изучении структурно-функциональных параметров сердца, полученных по результатам ЭХО КГ, выявлены наиболее значимые в отношении достижения ККТ, Таблица 18 и 19.

В группе пациентов с неблагоприятным исходом были выявлены более высокие показатели индекса диаметра ЛП ($p < 0,001$), базального размера ПЖ ($p = 0,006$), индекса конечно-систолического и конечно-диастолического диаметров левого желудочка ($p = 0,02$), индекса конечно-систолического объема левого желудочка ($p = 0,027$), Таблица 18.

Таблица 18 – Значимость непрерывных структурно-функциональных показателей сердца в исследованных подгруппах в зависимости от достижения комбинированной конечной точки

Показатель	Группы больных						Достоверность различий, p
	Пациенты, не достигшие ККТ (N=135)			Пациенты, достигшие ККТ (N=77)			
	Среднее	Me	Мин.-макс.	Среднее	Me	Мин.-макс.	
Индекс диаметра ЛП, мм/м ²	26,11	26,09	30,00-36,38	28,99	29,16	35,00-46,01	<0,001
ПЖ, мм	34,68	34,00	21,00-65,00	37,15	38,00	23,00-69,00	0,006
Индекс КСДлж, мм/м ²	29,92	29,21	25,00-47,73	33,05	31,30	16,37-50,95	0,02

Показатель	Группы больных						Достоверность различий, р
	Пациенты, не достигшие ККТ (N=135)			Пациенты, достигшие ККТ (N=77)			
	Среднее	Ме	Мин.-макс.	Среднее	Ме	Мин.-макс.	
Индекс КДДлж, мм/м ²	35,00	34,50	32,00-55,02	37,95	36,04	25,00-57,49	0,02
Индекс КСОлж, мл/м ²	97,40	87,86	39,00-336,09	112,79	99,87	40,00-344,94	0,027
ФВ ЛЖ (Simpson), %	25,69	25,00	10,00-35,00	22,12	22,00	10,00-35,00	0,007

Примечание: индекс диаметра ЛП - индекс диаметра левого предсердия, мм/м²; ККТ-комбинированная конечная точка; Ме - медиана; мин.-макс. - минимум - максимум; ПЖ - правый желудочек, мм; индекс КСДлж - индекс конечно-систолического диаметра левого желудочка, мм/м²; индекс КДДлж - индекс конечно-диастолического диаметра левого желудочка, мм/м²; индекс КСОлж - индекс конечно-систолического объема левого желудочка, мл/м²; ФВ ЛЖ Simpson - фракция выброса левого желудочка, рассчитанная по методу Симпсона, %

Наличие относительной недостаточности трикуспидального клапана III-IV степени ($p=0,009$) и аневризмы ЛЖ ($p=0,004$) было зарегистрировано у пациентов, достигших ККТ. Наличие относительной трикуспидальной недостаточности III-IV степени увеличивает риск наступления ККТ в 6,8 раз по сравнению с подгруппой пациентов, имеющих трикуспидальную недостаточность I-II степени; а наличие аневризмы ЛЖ по сравнению с подгруппой пациентов, не имеющих аневризму ЛЖ – в 2,7 раз, Таблица 19.

Таблица 19 – Значимость категорий структурно-функциональных показателей сердца в исследованных подгруппах в зависимости от достижения комбинированной конечной точки

Группа	Тест χ^2	Тест Фишера	Группы ОП	ОП (95% ДИ)	ОШ (не достигшие/ достигшие ККТ)
Относительная недостаточность ТК	0,009	0,01	Недостаточность ТК I-ст.	1,73 (1,08-2,78)	6,81 (3,23-14,37)
			Недостаточность ТК III-IVст.	0,67 (0,52-0,88)	
Аневризма ЛЖ	0,004	0,007	Нет аневризмы ЛЖ	1,57 (1,09-2,26)	2,74 (1,37-5,49)
			Есть аневризма ЛЖ	0,57 (0,41-0,81)	

Примечание: ОП (95% ДИ) – отношение правдоподобия (95% доверительный интервал), ОШ – отношение шансов; ТК - трикуспидальный клапан; ЛЖ - левый желудочек

В базу данных вошло 11 показателей кардиореспираторного теста. Уровни основных показателей, определяемых в ходе выполнения КРТ и являющихся золотым стандартом прогнозирования СНФВ, а именно потребление O_2 на пике нагрузке (VO_2 peak) и вентиляторный эквивалент по CO_2 , отражающий объем вентиляции, требуемый для выведения 1 литра CO_2 (VE/VCO_2), в зависимости от достижения пациентами ККТ указан в Таблице 20. Низкий уровень VO_2 peak ($p < 0,001$) и высокий VE/VCO_2 ($p < 0,001$) были характерны для пациентов, достигших ККТ, Таблице 20.

Таблица 20 – Уровень основных показателей кардиореспираторного тестирования в исследованных подгруппах в зависимости от достижения комбинированной конечной точки

Показатель	Группы больных		Достоверность различий, p
	Не достигшие ККТ (N=135)	Достигшие ККТ (N=77)	
	M±m	M±m	
VO_2 peak, мл/мин	15,25±3,89	11,47±3,65	<0,001
VE/VCO_2	35,20±9,14	45,22±10,26	<0,001

Примечание: ККТ- комбинированная конечная точка; Me - медиана; мин.-макс. - минимум - максимум; VO_2 peak - потребление O_2 на пике нагрузке, мл/кг/мин VE/VCO_2 - вентиляторный эквивалент по CO_2 , отражающий объем вентиляции, требуемый для выведения 1 литра CO_2

Анализ взаимосвязи показателей, регистрируемых в ходе КРТ, с непрерывными переменными отражен в Таблице 21. Низкий уровень потребления O_2 на пике нагрузке определялся при учащенной ЧСС ($r = -0,26$), более высоком уровне RDW ($r = -0,44$), мочевины ($r = -0,46$), креатинина ($r = -0,32$), ВЧ тропонина ($r = -0,27$), sST_2 ($r = -0,58$), NT-proBNP ($r = -0,44$); и более высокий при более высоком уровне АД ($r = 0,29$), относительного содержания лимфоцитов ($r = 0,33$) и СКФ ($r = 0,37$). Диаметральные противоположные взаимосвязи продемонстрированы с теми же показателями (кроме ЧСС) с показателем вентиляторного эквивалента по CO_2 , Таблица 21.

Таблица 21 – Корреляционный анализ показателей кардиореспираторного тестирования с непрерывными параметрами

Показатель	VO ₂ peak	VE/VCO ₂
Коэффициент корреляции Спирмена r при уровне значимости p<0,05		
Анамнестические данные		
Возраст пациента, лет	-0,13	0,09
ИМТ, кг/м ²	-0,09	-0,18
Возраст дебюта ИБС, лет	0,01	0,18
Возраст, в котором развился 1-й ИМ, лет	-0,08	0,19
Возраст дебюта СН, лет	-0,02	0,01
Клинические данные		
ЧДД, мин ⁻¹	-0,09	0,19
ЧСС, мин ⁻¹	-0,26	0,12
АД стоя, мм рт. ст.	0,29	-0,30
Данные лабораторных исследований		
Гемоглобин, г/л	0,15	-0,11
RDW, %	-0,44	0,45
LYM,%	0,33	-0,32
С-реактивный белок, мг/л	-0,19	0,08
Мочевая кислота, ммоль/л	-0,03	0,11
Мочевина, ммоль/л	-0,46	0,50
Креатинин, мкмоль/л	-0,32	0,31
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73 ²	0,37	-0,34
Общий билирубин, мкмоль/л	-0,24	0,09
АЛТ, ед/л	0,12	-0,07
АСТ, ед/л	-0,04	0,09
Холестерин, ммоль/л	0,24	-0,04
Альбумин, г/л	0,13	-0,05
Калий, ммоль/л	-0,04	0,10
Натрий, ммоль/л	0,16	-0,16
Глюкоза, ммоль/л	-0,01	-0,03
ВЧ тропонин, нг/мл	-0,27	0,29
МПО, пмоль/л	0,17	-0,15
sST ₂ , нг/мл	-0,56	0,17
NT-proBNP, пг/мл	-0,44	0,46
Данные инструментальных исследований		

Показатель	VO ₂ peak	VE/VCO ₂
Коэффициент корреляции Спирмена r при уровне значимости p<0,05		
Индекс КДО, мл/м ²	0,13	0,14
Индекс КСО, мл/м ²	0,09	0,18
ФВ ЛЖ, %	0,03	-0,19
<p>Примечание: ВЧ тропонин - высокочувствительный тропонин, нг/мл; МПО - миелопероксидаза, пмоль/л; sST₂ - suppression of tumorigenicity 2 (растворимая изоформа белка-рецептора интерлейкина-1), нг/мл; NT-proBNP - N-terminal pro-brain natriuretic peptide;</p> <p>Примечание: АД стоя - уровень артериального давления, измеренный на 5 минуте ортостаза, мм рт. ст.; ИМТ - индекс массы тела, кг/м²; возраст дебюта ИБС - возраст, в котором произошел дебют ишемической болезни сердца, лет; возраст, в котором развился 1-й ИМ - возраст, в котором развился первый инфаркт миокарда, лет; возраст дебюта СН - возраст пациента, в котором дебютировала клиника сердечной недостаточности, лет; ЧДД - частота дыхательных движений, мин⁻¹; ЧСС - частота сердечных сокращений, мин⁻¹; СКФ (MDRD) - скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная с помощью формулы MDRD, мл/мин/1,73² АЛТ - аланинаминотрансфераза, ед/л; АСТ - аспартатаминотрансфераза, ед/л; индекс КДО - индекс конечно-диастолического объема левого желудочка, мл/м²; индекс КСО - индекс конечно-систолического объема левого желудочка, мл/м²; ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка, %; RDW - ширина распределения эритроцитов по объему, %; LYM - содержание лимфоцитов в крови, %, QRS - комплекс, регистрируемый на элетрокардиограмме во время возбуждения желудочков, msec; VO₂ peak - потребление O₂ на пике нагрузке, мл/кг/мин VE/VCO₂ - вентиляторный эквивалент по CO₂, отражающий объем вентиляции, требуемый для выведения 1 литра CO₂</p>		

Данных за наличие взаимосвязи основных прогностически значимых параметров КРТ с отягощенной наследственностью по ССЗ (p=0,15 и p=0,14), полом (p=0,84 и p=0,76) и исследованными этиологическими факторами «ИБС» (p=0,86 и p=0,15), «Перенесенный миокардит»- (p=0,78 и p=0,24), «ДКМП»-(p=0,12 и p=0,53) «Кардиомиопатия смешанного генеза» - (p=0,93 и p=0,50) получено не было, Таблица 22.

Таблица 22 – Взаимосвязь предикторов кардиореспираторного тестирования с категориальными переменными

Показатель	VO ₂ peak	VE/VCO ₂
Уровень значимости p		
Анамнестические данные		
Пол	0,84	0,76
Наследственность по ССЗ	0,15	0,14
Этиология		

Показатель	VO ₂ peak	VE/VCO ₂
Уровень значимость p		
ИБС	0,86	0,15
Перенесенный миокардит	0,78	0,24
ДКМП	0,12	0,53
«Кардиомиопатия смешанного генеза»	0,93	0,50
Примечание: ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ДКМП - дилатационная кардиомиопатия; VO ₂ peak - потребление O ₂ на пике нагрузке, мл/кг/мин VE/VCO ₂ - вентиляционный эквивалент по CO ₂ , отражающий объем вентиляции, требуемый для выведения 1 литра CO ₂		

Резюме

Таким образом, на основании проведенного анализа выявлены следующие инструментальные показатели неблагоприятного прогноза выживаемости пациентов СНнФВ в течение 1 года, регистрируемые по данным эхокардиографического исследования: индекс диаметра ЛП ($p < 0,001$), базальный размер ПЖ ($p = 0,006$), индекс конечно-систолического и конечно-диастолического диаметров левого желудочка ($p = 0,02$), индекса конечно-систолического объема левого желудочка ($p = 0,027$), относительная недостаточность трикуспидального клапана III-IV степени, наличие аневризмы ЛЖ.

С «золотым стандартом» прогнозирования СНнФВ – низким потреблением кислорода на пике нагрузке (VO₂ peak) – продемонстрированы значимые корреляционные взаимосвязи с учащенной частотой сердечных сокращения, с анизоцитозом эритроцитов (RDW), с высокой концентрацией мочевины, креатинина, ВЧ тропонина, sST₂, NT-proBNP в сыворотке крови у пациентов, достигших комбинированную конечную точку в течение 1 года. С полом, этиологией заболевания, отягощенной наследственностью взаимосвязи с вышеуказанным показателем получено не было.

3.11 Анализ влияния терапии на достижение комбинированной конечной точки в течение 1 года

Пациенты, достигшие ККТ в течение 12 месяцев, получали меньшие дозы β -АБ, иАПФ/блокаторов рецепторов АТ II ($p=0,001$), Таблица 23. Выжившие пациенты в 22,5 раза реже получали инотропную поддержку ($p=0,001$) в период предшествовавшей госпитализации, Таблица 24. Прием амиодарона, ивабрадина, дигоксина, дезагрегантов, диуретиков не ассоциировалось с достижением пациентами ККТ ($p>0,05$).

Таблица 23 – Ассоциация терапии в исследованных подгруппах в зависимости с достижением комбинированной конечной точки

Показатель	Группы больных						Достоверность различий, p
	Пациенты, не достигшие ККТ (N=135)			Пациенты, достигшие ККТ (N=77)			
	Среднее	Ме	Мин.-макс.	Среднее	Ме	Мин.-макс.	
Доза β -АБ, % от рекомендованной	54,86	50,00	0,00-200,00	34,73	25,00	0,00-100,00	<0,001
Доза иАПФ, % от рекомендованной	24,78	15,00	0,00-80,00	18,79	7,50	0,00-12,50	<0,001
Доза блокаторов рецепторов АТ II, % от рекомендованной	19,99	15,00	0,00-80,00	2,50	7,50	0,00-12,50	<0,001

Примечание: дозы препаратов на момент выписки из стационара и включения в исследование: доза β -АБ - доза β -адреноблокаторы, % от рекомендованной; доза иАПФ - доза ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, % от рекомендованной; доза блокаторов рецепторов АТ II - доза блокаторов рецепторов ангиотензина II, % от рекомендованной

Таблица 24 – Значимость категориальных предикторов в исследованных подгруппах в зависимости от достижения комбинированной конечной точки

Группа	Тест χ^2	Тест Фишера 2х сторонняя значимость	Группы ОП	ОП (95% ДИ)	ОШ (не достигшие/ достигшие ККТ)
Инотропная поддержка	0,001	0,001	Без инотропной поддержки	2,76 (1,79-4,24)	22,46 (9,34-52,89)
			С инотропной поддержкой	0,12 (0,07-0,22)	

Примечание: ОП (95% ДИ) – отношение правдоподобия (95% доверительный интервал), ОШ – отношение шансов; ККТ - комбинированная конечная точка

Резюме

Таким образом, у пациентов СНнФВ, достигших ККТ в течение 12 месяцев дозы β -АБ, иАПФ/блокаторов рецепторов АТ II были меньше. Достижение целевых доз данных препаратов было ограничено тяжестью состояния пациентов, низким уровнем АД, брадикардией.

3.12 Разработка способа качественной оценки прогноза для разных уровней медицинской помощи

В ходе многофакторного логистического регрессионного анализа с помощью процедуры пошагового включения на основании значимости критерия Вальда была получена описательная модель вероятности исхода у пациента с СНнФВ за период 12 месяцев. Модель включает следующие предикторы: возраст дебюта ХСН, систолическое АД, измеренное в ортостазе, ЧДД, относительное содержание лимфоцитов и % RDW (ширина распределения эритроцитов по объему); и прогнозирует категорию пациентов, достигших ККТ, Таблица 25.

Таблица 25 – Модель, полученная в ходе логистического регрессионного анализа

Параметр	Весовой коэффициент, β	Значимость коэффициента, p
Возраст дебюта СН, лет	-0,075	0,002
ЧДД, мин ⁻¹	0,290	0,003
Систолическое АД, измеренное на 5 минуте ортостаза, мм рт.ст.	-0,040	0,008
LYM, %	-0,051	0,008
RDW,%	0,161	0,038
Примечание: возраст дебюта СН - возраст, в котором произошел дебют клиники сердечной недостаточности, лет; ЧДД - частота дыхательных движений, мин ⁻¹ ; LYM - относительное содержание лимфоцитов, %; RDW - распределение эритроцитов по объему - анизоцитоз эритроцитов,%		

Способ используется следующим образом. Больному СНнФВ в стабильной фазе заболевания на фоне оптимальной терапии определяют частоту

дыхательных движений, уровень систолического артериального давления, измеренного на 5 минуте ортостаза, содержание лимфоцитов и ширину распределения эритроцитов по объему по данным клинического анализа крови и возраст пациента, в котором дебютировала клиника СНнФВ. Далее, вычисляют вероятность выживаемости (Z) по формуле (3):

$$Z = (-0,075 \times \text{возраст дебюта СН}) + (0,290 \times \text{ЧДД}) + (-0,04 \times \text{сист. АД}) + (-0,051 \times \text{LYM}) + (0,161 \times \text{RDW}), \quad (3)$$

где возраст дебюта СН - возраст, в котором произошел дебют клиники сердечной недостаточности, лет;

ЧДД - частота дыхательных движений, мин^{-1} ;

сист. АД - уровень систолического АД, измеренный на 5 минуте ортостаза, мм рт. ст.

LYM - относительное содержание лимфоцитов (%);

RDW - распределение эритроцитов по объему - анизоцитоз эритроцитов (%).

При $Z > -1,7$ прогнозируют выживаемость менее 1 года, а при $Z \leq -1,7$ - более 1 года.

Клинический пример 1. Пациент 32 лет. Из анамнеза известно, что перенес острый миокардит в 25-летнем возрасте; клиника сердечной недостаточности с 30 лет в виде постепенного появления одышки при ходьбе в умеренном темпе, отеков до средней трети голеней. Объективно: ЧДД – 14 мин^{-1} , ЧСС – 100 мин^{-1} , уровень артериального давления, измеренный на 5 минуте ортостаза – 80/60 мм рт. ст. В клиническом анализе крови - RDW – 18%; LYM – 12%.

$Z = (-0,059 \times 30) + (-0,044 \times 80) + (0,297 \times 14) + (0,161 \times 18) + (-0,070 \times 12) = 0,926$.
 $0,926 > -1,7$ – прогнозируется выживаемость менее 1 года. Пациент направлен на отборочную комиссию в крупный кардиологический центр для решения вопроса о ТС либо МПК в качестве моста к ТС.

Клинический пример 2. Пациентка 64 лет. Из анамнеза известно, что с 50 лет страдает ИБС, полная реваскуляризация. Клиника сердечной недостаточности с 60 лет. Наблюдается в НИО сердечной недостаточности в течение 3 лет. Объективно: ЧДД – 12 мин⁻¹, ЧСС – 64 мин⁻¹, уровень артериального давления, измеренный на 5 минуте ортостаза – 110/70 мм рт.ст. В клиническом анализе крови - RDW 14%; LYM 20%.

$$Z = (-0,059*60)+(-0,044*110)+(0,297*12)+(0,161*14)+(-0,070*20) = -3,962.$$

-3,962 < -1,7 (порог классификации) – прогнозируется выживаемость более 1 года. Пациентке показано дальнейшее амбулаторное наблюдение и решение вопроса об ИКД.

Критерии качества построения модели с помощью процедуры логистической регрессии оцениваются внутренней и внешней валидностью, а так же интегральными показателями модели. Внутренняя валидность задается уровнем значимости коэффициентов, Таблица 25. Это условие выполняется, если все коэффициенты B_i меньше 0,05. Внешняя валидность модели может быть оценена повторным построением модели на усеченной выборке с последующим применением ее к исходной части. Для выделения выбранных и невыбранных значений из исходной выборки используется случайный отбор по принципу испытания Бернули с параметром 0,7. Исследованные параметры пациентов используется для моделирования способа оценки выживаемости, а меньшая их часть – для проверки адекватности модели (внутренняя валидность). Процент корректных наблюдений, использованных для моделирования – 87,2%, процент корректных наблюдений, использованных для моделирования – 90,4%, что подтверждает адекватность полученной модели.

Полученная модель обладает следующими критериями качества: R^2 Нэйджелкерка = 0,71, что говорит о том, что модель достоверна в 71% случаев. χ^2 модели = 132,554 при уровне значимости $p=0,001$ при 5 степенях свободы (количество параметров). EPV модели = 8, что позволяет ее использовать для описательных целей. Вероятности полученной классификации по данным модели (истинно позитивный прогноз – чувствительность; ложно позитивный

прогноз – 1-специфичность) представляется в виде ROC-кривой, Рисунок 14. Вертикаль на Рисунке 14 позволяет скорректировать порог классификации, позволяющий получить ошибки прогнозирования 1-го и 2-го рода на одинаковом уровне. AUC (площадь под кривой – критерий качества модели, получаемый при использовании ROC-кривой) в данном случае равен 0,867 при $p = 0,001$, что характеризует высокое качество полученной модели.

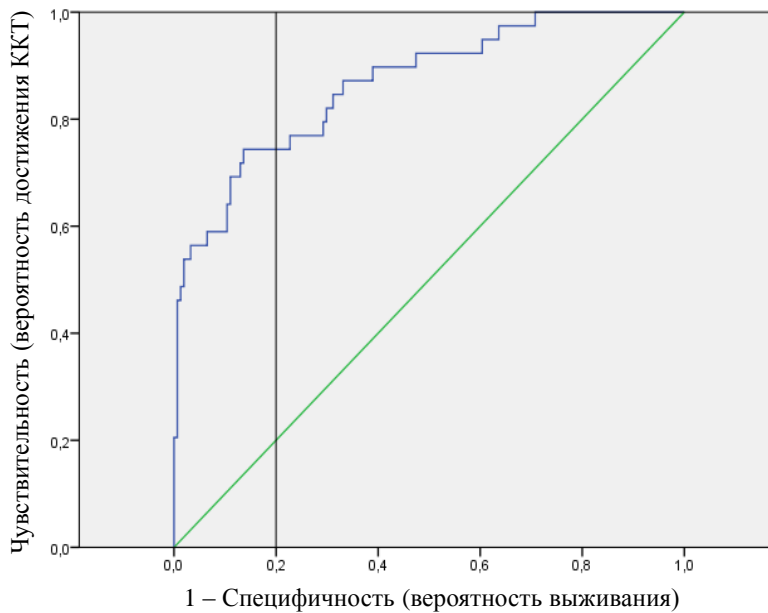


Рисунок 14 – ROC-кривая для модели, полученной в ходе регрессионного анализа

Данная модель содержит параметры, получаемые при стандартном обследовании, не требует дополнительных материальных затрат и доступна врачу на любом этапе медицинской помощи, в том числе в лечебном учреждении первого уровня медицинской помощи.

3.13. Количественная оценка прогнозируемой выживаемости

С помощью регрессии Кокса были получены 4 модели прогнозирования СНнФВ, представляющие собой следующее выражение (4) :

$$S(t) = \exp(-H_0(t) * \exp((\beta_1 * x_1') + (\beta_2 * x_2') + (\beta_3 * x_3') + (\beta_n * x_n'))) * 100\%, \quad (4)$$

где: $\exp - e^x$, e - основание натуральных логарифмов.

Полученные модели могут быть сравнены между собой с помощью критериев качества, Таблица 26.

Таблица 26 – Сравнительная характеристика полученных моделей

№ модели	Модели	Показатели	p	χ^2 модели; число степеней свободы	EPV	AIC
1.	<u>Модель, полученная с помощью логистической регрессии:</u> <ul style="list-style-type: none"> • возраст дебюта СН; • ЧДД; • сист. АД стоя; • % LYM; • % RDW. 	рутинные	0,001	134,68; 5	8	123
2.	<u>Модель 2, регрессия Кокса:</u> <ul style="list-style-type: none"> • ЧДД; • ЧСС; • сист. АД стоя; • индекс КСОлж. 	рутинные	0,001	50,98; 4	11	245
3.	<u>Модель 3, регрессия Кокса:</u> <ul style="list-style-type: none"> • ЧСС; • сист. АД стоя; • ЧДД, • NT-proBNP. 	Рутинные+ NT-proBNP	0,001	77,41;4	11	392
4.	<u>Модель 4, регрессия Кокса:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Модель 2+МПО 	Рутинные+ МПО	0,001	28,66; 3	1,75	43
5.	<u>Модель 5, регрессия Кокса:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Модель 2 + sST2 	sST2	Модель не получена: обнаружены взаимосвязи регрессионных коэффициентов			

Примечание: возраст дебюта СН - возраст, в котором произошел дебют клиники сердечной недостаточности, лет; индекс КСОлж - индекс конечно-систолического объема левого желудочка; МПО - миелопероксидаза; ЧДД - частота дыхательных движений, мин⁻¹; ЧСС - частота сердечных сокращений, мин⁻¹; LYM - относительное содержание лимфоцитов, %; RDW - распределение эритроцитов по объему - анизоцитоз эритроцитов,%; AIC – информационный критерий Акаике; EPV – events per predictor variable; NT-proBNP - концентрация N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови, sST2 - концентрация растворимой изоформы белка-рецептора интерлейкина-1 в сыворотке крови

Информационный критерий Акаике (AIC) – критерий, используемый для сравнения моделей с разным числом параметров. Среди нескольких

альтернативных моделей предпочтение отдается той, у которой АIC меньше и рассчитывается по формуле (5):

$$AIC = 2k - 2\ln(L), \quad (5)$$

где k – число параметров моделей,

L – максимизированное значение функции правдоподобия модели.

Events per predictor variable (EPV) для описательных моделей должен быть больше 5. Этому критерию соответствуют все модели.

Сравнение моделей с различным количеством степеней свободы выполнено через описательную статистику Фишера. Все модели эквивалентны.

Модель 4, содержащая МПО, не соответствует критерию качества модели по EPV и не может быть использована в описательных целях. При пошаговом включении показателя sST_2 обнаружены взаимосвязи регрессионных коэффициентов, в связи с чем прогностическая модель не подтверждена. Попарное сравнения моделей 1–3 по общему значению χ^2 выглядит так: F (модель 1 / модель 2) = 2,11; что < 6,26 ($p=0,05$). F (модель 2 / модель 3) = 0,66; что < 6,39 ($p=0,05$). F (модель 1 / модель 3) = 1,39; что < 6,26 ($p=0,05$). Таким образом, эти модели эквивалентны согласно математическим расчетам. С целью исключения субъективного фактора при выполнении ЭХО КГ и подсчете индекса КСО, мы рекомендуем использовать модель 3 в специализированных центрах по лечению сердечной недостаточности при определении показаний к ВМП.

При использовании значения коэффициентов множественной регрессии модели Кокса для каждого показателя, включенного в модель, уравнение регрессии приняло следующий вид (6):

$$S(t) = \exp(-0,514056 \times \exp((0,019 \times ЧСС) + (0,169 \times ЧДД) + (-0,049 \times \text{суст. АД}) + (0,000003 \times NTproBMP))) \times 100\% \quad (6)$$

где ЧСС - частота сердечных сокращений, мин⁻¹;

ЧДД - частота дыхательных движений, мин⁻¹;

сист. АД - уровень систолического артериального давления, измеренный на 5 минуте ортостаза, мм рт. ст.;

NT-proBNP - концентрация N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови, пг/мл.

При значениях S(t) более 80% считают прогноз выживаемости больного СНнФВ в течение 1 года благоприятным, при значениях от 60 до 80% - неблагоприятным, менее 60% - крайне неблагоприятным.

Описание рекомендуемого способа прогнозирования представлено в Таблице 27.

Таблица 27. Способ прогнозирования выживаемости больного сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка в течение 1 года

Показатель	Весовой коэффициент, β	Значимость коэффициента, p
ЧСС, мин ⁻¹	0,019	0,004
ЧДД, мин ⁻¹	0,169	0,041
Систолическое АД на 5 минуте ортостаза, мм рт. ст.	-0,049	0,001
NT-proBNP, пг/мл	0,000003	0,040
Примечание: ЧДД - частота дыхательных движений, мин ⁻¹ ; ЧСС - частота сердечных сокращений, мин ⁻¹ ; NT-proBNP - концентрация N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови		

Клинический пример 1. Пациент 50 лет. С 45 лет – ИБС. По коронарографии 3-х сосудистое поражение. Консультирован кардиохирургами – показаний к реваскуляризации нет. По данным ЭХО КГ - ФВ ЛЖ 16%. Объективно: ЧДД 16 в мин⁻¹, ЧСС 80 в мин⁻¹, уровень АД сидя 90/60 мм рт. ст., уровень АД спустя 5 минут ортостаза – 80/60 мм рт ст. Концентрация NT-proBNP в сыворотке крови – 3450 пг/мл.

$$S(t) = \exp(-0,514056 * \exp((0,019171 * 80) + (0,169370 * 16) + (0,049099 * 80) + (0,000003 * 3450))) * 100\% = 49\%.$$

Таким образом, вероятность одногодичной выживаемости пациента равна 49%, что говорит о неблагоприятном прогнозе заболевания на ближайший год. Пациенту показано решение вопроса о выполнении трансплантации сердца.

Клинический пример 2. Пациентка 56 лет с ИБС, атеросклеротическим, постинфарктным кардиосклерозом с исходом в дилатацию камер сердца. Жалобы на одышку при ходьбе по коридору. Одышку в покое, приступы удушья в ночное время отрицает. Получает терапию сердечной недостаточности. В анамнезе – пароксизмы желудочковой тахикардии. Объективно: АД сидя 90/60 мм рт. ст., на 5 минуте ортостаза - 90/60 мм рт. ст. ЧСС 64 в мин⁻¹. ЧДД 14 в мин⁻¹. В легких – жесткое дыхание, хрипов нет. На ЭКГ – ритм синусовый, АВ-блокада II степени 2 типа, QRS 0,9 сек. По данным ЭХО КГ - ФВ ЛЖ 30%. Концентрация NT-proBNP в сыворотке крови – 250 пг/мл.

$$S(t)=\exp(-0,514056*\exp((0,019171*64)+(0,169370*14)+(0,049099*90)+ (0,000003*250))) * 100\%=80\%.$$

Таким образом, вероятность одногодичной выживаемости пациента равна 80%, что говорит о благоприятном прогнозе заболевания в течение 1 года. Пациенту показано решение вопроса об ресинхронизирующей терапии с имплантацией кардиовертера-дефибриллятора.

Критерии прогностической значимости заявленного способа прогнозирования выживаемости пациентов с СНнФВ в течение 1 года составили: $\chi^2=77,04$ при 4 степенях свободы; $-2 \text{ Log правдоподобия} = 384,5$ - критерии, свидетельствующие об адекватности модели ($p=0,001$). EPV=11, что позволяет использовать модель для описательных целей после предварительной апробации на большей выборке больных СНнФВ.

Резюме

В результате проведенного регрессионного анализа Кокса получен способ количественной оценки выживаемости в течение 12 месяцев, в который вошли следующие показатели: частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений в 1 минуту, уровень систолического артериального давления, измеренный на 5 минуте ортостаза, концентрация N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови.

Данный способ рекомендован для апробации и дальнейшего использования в лечебном учреждении третьего уровня медицинской помощи.

ГЛАВА 4. Обсуждение

На этапе выбора метода высокотехнологичной медицинской помощи, включая электрофизиологические и трансплантацию сердца, либо при переходе к паллиативной фазе курации необходимо оценить прогноз выживаемости пациента с СНнФВ в течение 1 года.

В 2006г. американские ученые во главе с W.C. Levy создали шкалу Seattle Heart Failure Model (SHFM), с помощью которой можно определить вероятную продолжительность жизни. SHFM содержит 28 рутинных показателей (клинические, лабораторные, инструментальные данные и варианты лечения) [84]. Однако, после попыток ее апробации начали появляться данные о несоответствии реальной и ожидаемой выживаемости у пациентов старшей возрастной группы и пациентов с ИБС, рассчитанной с помощью SHFM как в России [7], так и в странах Европы [96]. Это послужило поводом для поиска более точной прогностической модели путем включения биомаркеров, отражающих патофизиологический процесс при СНнФВ. В 2007 г. был создан алгоритм HEBA-75, впервые в РФ включивший содержание BNP в крови [8].

В исследовании The Penn HF Study (PHFS, 2012год) у пациентов (Пенсильвания, Огайо, Висконсин, штаты США) в возрасте 56 лет со средней ФВ ЛЖ 32% проводилась оценка панели биомаркеров, отвечающих за патофизиологический процесс при ХСН и включавшем высокочувствительный С-реактивный белок (воспаление), мочевую кислоту и миелопероксидазу (оксидативный стресс), BNP (нейрогормональная активации), растворимую Flt-подобную тирозинкиназу-1 (sFlt-1: рецептор фактора роста эндотелия сосудов – это укороченная форма рецептора Flt-1, лишенная трансмембранного и внутрицитоплазматического доменов, свободно поступающая и циркулирующая в крови, свидетельствующая о степени ремоделирования сосудов), тропонин I (лизис кардиомиоцитов), sST₂ (гемодинамическая нагрузка и фиброз миокарда) и креатинин (функция почек). Сравнение алгоритмов PHFS и SHFM производилось путем расчета AUC (площадь под кривой – применимо для

моделей, полученных с помощью многофакторной логистической регрессии). PHFS-модель (AUC=0,798, $p<0,05$), содержащая «нерутинные» предикторы показала более высокую значимость по сравнению с SHFM (AUC= 0,756, $p<0,05$).

В продолжение данного научного направления по прогнозированию СНнФВ, российскими учеными из Самары была получена модель, основанная на возрасте пациента, концентрации галектина-3 (ремоделирование миокарда) и цистатина С (функция почек) [10]. В дальнейшем, в работе The Barselona Study в 2013 году (амбулаторные пациенты в среднем 70 лет, ФВ ЛЖ 34%, Испания) был проведен анализ комбинации NT-proBNP, sST₂ и ВЧ тропонина со стандартными факторами риска: возраст, пол, наличие ИБС, величина ФВ ЛЖ, ФК ХСН, СКФ, концентрация Na⁺ в сыворотке крови, гемоглобина, терапия β-блокаторами и иАП/АРА. AUC при изучении рутинных предикторов составила 0,76, а при добавлении sST₂ и ВЧ тропонина она лишь незначительно увеличивалась - до 0,789 [96].

В связи с этим, нами была проведена валидация следующих способов прогнозирования: калькулятора HFSS, шкалы EFFECT, модели SHFM, шкалы MAGGIC, способа ЗС-НФ и продемонстрировала низкая прогностическая ценность данных ресурсов у пациентов в стабильной фазе заболевания, получающих оптимальную терапию при условии наблюдения специалистом по ведению сердечной недостаточности. Мы включали в исследование пролеченных пациентов с симптомами и признаками заболевания, которые остались неизменными в течение месяца и находились в «стабильной» фазе заболевания [120]. Известно, что каждая последующая декомпенсация ухудшает прогноз пациента, а однолетняя выживаемость при хронической сердечной недостаточности, протекающей стабильно 80 – 90%, составляет [37, 71, 73]. Стабильная фаза заболевания – время для планирования дальнейших этапов лечения и оценки ожидаемых вариантов течения. Эти ключевые моменты по ведению пациента должны быть учтены при прогнозировании заболевания на ближайший год [5, 120].

В настоящем исследовании все пациенты были пролечены в специализированном отделении по лечению сердечной недостаточности стационарно, а после выписки – наблюдались в группе амбулаторного контроля специалистами по СН более 12 месяцев. Связь с пациентами поддерживалась посредством телефонных контактов, что в свою очередь, повышало их комплаентность. В нашем случае больные активно вызывались на плановые визиты и обучались в госпитальной школе «Жизнь с сердечной недостаточностью». Как показывает анализ литературы, до 60% повторных госпитализаций в стационары и неблагоприятный прогноз заболевания связаны с несоблюдением пациентами рекомендаций врача [51], что в свою очередь, приводит к высокой экономической значимости ХСН [1, 5]. Таким образом, в нашем исследовании при повышении мотивации у пациента увеличивалась и комплаентность, что могло способствовать повышению однолетней выживаемости у тяжелого контингента больных до 64 % в течение 12 месяцев.

Однако, существуют немодифицируемые факторы риска СНнФВ [9]. К категории немодифицируемых факторов риска относятся демографические показатели: раса, пол и возраст пациентов.

Исследования, посвященные изучению расовой принадлежности, обычно проводятся между афроамериканцами и американцами. Прогноз при ХСН у афроамериканцев хуже, что связывают с низким экономическим статусом и уровнем здравоохранения. По данным регистра SOLVD (The Studies Of Left Ventricular Dysfunction, 2,500 пациентов, ИБС является причиной ХСН у американцев 73% случаев ИБС, а у афроамериканцев – в 36%. АГ является причиной ХСН у афроамериканцев в 32%, а у американцев – лишь в 4%. По данным этого же регистра, гендерных различий в летальности при ХСН между американцами и афроамериканцами не было выявлено. Этот факт может свидетельствовать о высокой роли генетических особенностей и выживаемости при ХСН, что в свою очередь определяет необходимость создания индивидуальных шкал прогнозирования.

Исследователи активно дискутируют о влиянии этиологического фактора на прогноз СН. При этом, у пациентов с ишемической и неишемической этиологией ХСН, ряд авторов выделяют различные факторы риска при ХСН [68]. У пациентов с ИБС – это мужской пол, сахарный диабет 2 типа, курение. В нашем исследовании получены аналогичные данные по значимости влияния курения и наличия сахарного диабета 2 типа. Гендерных различий в зависимости от этиологического фактора нами получено не было – аналогичные данные были получены и зарубежными коллегами [72]. R. G. Assomull et al. утверждает, что ухудшение выживаемости при ДКМП связано с прогрессированием фиброза миокарда вследствие наличия дефектных генов, участвующих в кодировании белков цитоскелета [21, 56], а при давнем анамнезе миокардита по данным аутопсии, фиброзная ткань замещает миокард [78]. При наличии нескольких причин ХСН прогноз значительно ухудшается. Мы получили, что пациенты с «Кардиомиопатией смешанного генеза», т.е. при наличии АГ и алкогольного повреждения миокарда, пациенты значительно хуже выживают в течение 1 года по сравнению с больными с ИБС, ДКМП и перенесенным миокардитом. Напомним, что исследованные нами пациенты с ИБС имели максимально возможную реваскуляризацию миокарда. Безусловное кардиотоксическое влияние алкоголя усугубляется в условиях относительной недостаточности кровообращения миокарда [48]. Так, на фоне гипертрофии ЛЖ при АГ проявляется действие этанола как антагониста ионов Ca^{2+} и Na^{+} , что дополнительно угнетает сократительную функцию сердца [12].

Одним из самых значимых предикторов возникновения ХСН является старший возраст [34, 66, 139]. Нами впервые получены данные о влиянии более молодого возраста начала клиники ХСН, более раннего возраста развития первого ИМ, а так же длительности ИБС. Развитие ИМ в молодом возрасте вызвано генетическими особенностями [64], что обычно обуславливает плохой краткосрочный прогноз. При этом нельзя не указать на то, что существует неразрывная связь возраста и этиологического фактора. Пациенты, достигшие ККТ, чаще имели неишемическую природу заболевания и более молодой

возраст. Таким образом, мы не противоречим литературным данным, свидетельствующим о вкладе возраст в прогноз ХСН у пациентов с ИБС [110].

Важность гендерного фактора также активно изучается. Однозначного мнения по этому поводу не получено. Часть авторов в своих исследованиях у женщин демонстрируют лучшую выживаемость [17, 110]; часть – худший прогноз [90]; особенно – после перенесенного инфаркта миокарда [23]. Гендерные различия в выживаемости могут быть объяснены проведением большей части исследований в различных подгруппах больных – неишемической ХСН [40], без наличия сахарного диабета [107]. В некоторых исследованиях проводился поиск различий в патофизиологических процессах при ХСН, связанных с полом. Было установлено, что процесс ремоделирования миокарда при АГ у мужчин быстрее приводит к снижению ФВ и ХСН, особенно при наличии сахарного диабета 2 типа [14]. В современном исследовании P. Groote et al. (2008) подтверждаются данные, что при наличии ОМТ (при целевых дозах β -АБ) гендерных различий в выживаемости пациентов с ХСН нет, с чем мы связываем и результаты нашего исследования, в котором дозовые уровни иАПФ/АРА и β -АБ были сопоставимы у мужчин и женщин. Вместе с тем, в нашей выборке количество женщин было невелико (17%), в возрасте в среднем 50 лет.

Нами впервые установлена прогностическая значимость следующих клинических параметров: дисциркуляторная энцефалопатии; несанированная полость рта. Объяснить такие закономерности вполне можно исходя из следующих соображений. Наличие дисциркуляторной энцефалопатии приводит к затруднению выполнения рекомендаций по образу жизни и приему препаратов.

При отсутствии санированности полости рта ($p=0,001$), у пациента с СНнФВ имеет место очаг хронической инфекции и интоксикации, который может быть причиной более выраженного хронического воспаления, в следовательно причиной декомпенсации ХСН; этот факт также может свидетельствовать о невысокой комплаентности и низком социальном статусе пациента. Данные о неблагоприятном влиянии несанированной полости рта и

неблагоприятного прогноза течения СНнФВ подтверждаются в работах зарубежных коллег [108].

В Таблице 28 представлен список ФР, которые рекомендуется использовать для прогнозирования течения ХСН [6, 120] и переменные, ассоциирующиеся с неблагоприятным прогнозом в течение 1 года по результатам нашего исследования.

Таблица 28. Сводная характеристика прогностических предикторов

Предикторы	Прогностические предикторы СНнФВ, регламентируемые ESC и ACCF/AHA	Прогностические предикторы, полученные в проекте «Доступный прогноз»
Демографическая ситуация, этиология и физическое состояние		
Возраст	+	-
Возраст дебюта СН	Не изучался	+
Пол	+	-
Этническая принадлежность	+	Не изучалась (более 85% составили европеоиды)
Наследственность	+	+
ФК ХСН	+	+
Сахарный диабет	+	+
Почечная дисфункция	+	-
Депрессия	+	Не изучалась
ХОБЛ	+	-
Ишемическая этиология	+	-
Давность клиники ИБС	Не изучалась	+
Возраст дебюта 1-го ИМ	Не изучался	+
Инфаркт миокарда	+	-
Клиника стенокардии	+	+
«Кардиомиопатия смешанного генеза»	Не изучался	+
Санитарность полости рта	Не изучалась	+
Когнитивные нарушения	Не вошли в рекомендации	+
Дисциркуляторная энцефалопатия	-	+
Гепатомегалия	-	+
Отечный синдром	-	+
Индекс массы тела	+	-
Низкое систолическое АД	+	+
Низкое диастолическое АД	+	+
Высокая ЧСС	+	+
ЧДД	-	+
Лабораторные тесты		
Содержание натрия в сыворотке	+	+
Содержание общего билирубина в сыворотке	+	+
Содержание креатинина в сыворотке	+	-
Содержание общего холестерина в сыворотке	Не вошло в последние рекомендации ESC [1]	+
СКФ (MDRD)	+	-
Содержание мочевины в сыворотке	+	+

Предикторы	Прогностические предикторы СНнФВ, регламентируемые ESC и ACCF/AHA	Прогностические предикторы, полученные в проекте «Доступный прогноз»
Содержание альбумин в сыворотке	+	-
Содержание гемоглобин в сыворотке	+	+
Содержание ширина распределения эритроцитов по объему (RDW)	+	+
Содержание эритроциты	+	+
Содержание лимфоциты в сыворотке	+	+
Содержание С-реактивный белок в сыворотке	+	+
Содержание BNP и NT-proBNP в сыворотке	+	+
Содержание sST ₂ в сыворотке	+	+
Содержание ВЧ тропонина в сыворотке крови	+	-
Содержание МПО в сыворотке	+	+
ЭКГ-показатели		
Ширина комплекса QRS	+	-
Фибрилляция предсердий	+	+
Желудочковая тахикардия	+	-
Визуализируемые показатели		
Размеры ЛЖ	+	+
Функция правого желудочка	+	+
Фракция выброса ЛЖ	+	+
Размер левого предсердия	+	+
Аневризма ЛЖ	- (у прооперированных больных)	+(до операции)
Показатели толерантности к ФН		
VO ₂ peak	+	+
VE/VCO ₂	+	+
Примечание - «+» есть прогностическая значимость; «-» прогностическая значимость не доказана; АД - артериальное давление; возраст дебюта СН - возраст пациента, в котором возникла клиника сердечной недостаточности; возраст дебюта 1-го - возраст, в котором произошел дебют первого инфаркта миокарда; ВЧ тропонин - высокочувствительный тропонин; ЛЖ - левый желудочек; СКФ (MDRD) - скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная с помощью формулы MDRD; ФК ХСН - функциональный класс хронической сердечной недостаточности; ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких; ЧДД - частота дыхательных движений; ЧСС - частота сердечных сокращений; BNP - мозговой натрийуретический пептид; NT-proBNP - N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; sST ₂ - концентрация растворимой изоформы белка-рецептора интерлейкина-1 в сыворотке крови; VO ₂ peak - потребление O ₂ на пике нагрузке, мл/кг/мин; VE/VCO ₂ - вентиляторный эквивалент по CO ₂ , отражающий объем вентиляции, требуемый для выведения 1 литра CO ₂		

В большинстве работ, проводимых в области прогнозирования ХСН, оценка статуса и лабораторных показателей выполняются в связи с декомпенсацией [141]. В нашем исследовании, к моменту оценки все пациенты были максимально компенсированы на фоне ОМТ, в том числе имели оптимальную реваскуляризацию, СРТ, имплантацию ИКД. Это обстоятельство

могло нивелировать ценность таких традиционных ФР, как широкий комплекс QRS [120], наличие ИБС [117] и прогностически неблагоприятных нарушений ритма, а также снижения СКФ. Уровни альбумина [93] в сыворотке крови к моменту начала исследования были также максимально скорректированы на фоне диетического питания/введения раствора альбумина. Терапия ХОБЛ также проводилась по современным стандартам, включая регулярное применение бронходилатирующей терапии, что, вероятно, снизило ценность этого ФР при определении краткосрочного прогноза.

В нашем исследовании более низкий уровень АД также выступал в качестве ФР, как и в исследованиях Nohria A. [111], при этом наибольшую прогностическую ценность ($p=0,001$) имел уровень систолического АД, измеренный на 5 минуте ортостаза. Практика терапии СНФВ показывает, что именно уровнем АД лимитируется достижимость «целевой» дозы основных препаратов для лечения СНФВ. Это нашло подтверждение в особенностях терапии исследованных больных: уровни доз ОМТ, рассчитанные в % от рекомендованной дозы, были ниже в группе пациентов, достигших ККТ (для β -АБ $p=0,001$, для АРА $p=0,001$, для иАПФ $p=0,001$). В нашем исследовании впервые описана значимость учащенной ЧДД; гепатомегалии, сохраняющиеся на фоне ОМТ. Таким образом, повышенная ЧДД является простым прогностическим предиктором неблагоприятного исхода, не требующим дополнительных инструментальных исследований в случае, если больной получает оптимальную медикаментозную и электрофизиологическую терапию.

У российского пациента мы впервые подтвердили прогностическую значимость показателя рутинного исследования гемограммы - анизоцитоза эритроцитов (ширины распределения эритроцитов по объему), который активно обсуждается в работах ряда зарубежных коллег [16, 17]. Показатель рутинной гемограммы - % RDW является общедоступным и недорогостоящим параметром, автоматически входит в отчет по показателям гемограммы, в связи с чем не требует дополнительных материальных затрат. RDW одновременно является биомаркером, характеризующим патологический процесс при ХСН-

воспалительный стресс и нарушение обмена железа [17], что объясняет его высокую прогностическую ценность. Не уступают своей прогностической значимостью и такие известные рутинные показатели, как низкий уровень гемоглобина [121], эритроцитов [133], % содержания лимфоцитов [100], общего холестерина [120], гипонатриемия [47], повышение С-реактивного белка [125], мочевины [95], билирубина [22].

В нашем блоке «нерутинных» показателей были исследованы уровень NT-proBNP, МПО, sST2, ВЧ тропонин; все эти параметры в настоящее время могут претендовать на включение в калькулятор оценки прогноза у больных СНнФВ.

В связи с более длительным периодом полураспада NT-proBNP, по сравнению с BNP, современные исследователи выделяют NT-proBNP, как прогностически более ценный. Среди всех молекулярных маркеров натрийуретические пептиды (НУП) являются «золотым стандартом», с которым сравнивают другие предикторы [107]. Но в связи со значительными экономическими затратами невозможно повсеместное определение концентрации НУП в сыворотке крови, поэтому ведутся поиски идеального биомаркера. Идеальный биомаркер должен определяться неинвазивной методикой, иметь высокую степень чувствительности и специфичность, должен быть дешевым, легко воспроизводимым и иметь высокую степень воспроизводимости, быстро определяться для своевременного принятия клинического решения [120].

Этот факт послужил причиной выбора именно этого показателя, наравне с КРТ, в качестве стандартного показателя прогноза в данной работе. Именно включение NT-proBNP в модели прогнозирования течения хронической сердечной недостаточности позиционируется с точки зрения создания стандартов при выявлении групп пациентов высокого риска для трансплантации сердца либо механической поддержки кровообращения в клинической практике [135, 138]. Уровень NT-proBNP выше 125 пг/мл является пороговым для стандартной диагностики СНнФВ [135]. У пациентов, участвующих в нашем исследовании, уровень NT-proBNP значительно превышал пороговое значение

(Ме 1762,00 пг/мл – у недостигших ККТ; Ме 5547,00 пг/мл – у достигших ККТ). В нашем исследовании NT-proBNP показал наибольшее число взаимосвязей, как с рутинными факторами риска, так и с «нерутинными», ассоциируясь с патогенетическими показателями. Ряд исследований также выявили его множественные корреляционные связи с относительной недостаточностью митрального клапана [98], ИМТ [41], анемией и почечной недостаточностью [65, 115], ишемической этиологией ХСН [41]. Аналогичные закономерности отмечаются и в нашем исследовании. Сегодня уже доказано, что контроль уровня NT-proBNP может помочь в индивидуальном подборе, оценке качества терапии и определении сроков стационарного периода лечения [70], что неочевидно для прочих исследованных нами показателей [104].

В исследовании STARS-BNP [74] у пациентов с II или III ФК ХСН при подборе терапии ориентировались на достижение уровня BNP меньше 100 пг/мл. В результате конечная точка (смерть от прогрессирования СН или госпитализация в связи с декомпенсацией заболевания) в группе пациентов, достигших целевого снижения BNP, была зарегистрирована в 24% случаев по сравнению с контрольной группой, где терапия проводилась без определения BNP, и конечная точка была достигнута в 52% случаев. D. Logeart et al. сообщили, что у пациентов уровень BNP накануне выписки из стационара является сильным и независимым предиктором исходов в течение 1 года, а у пациентов с ХСН, чей уровень BNP выше 600 пг/мл стационарное лечение должно быть продолжено до достижения его целевого значения [86]. Однако, в 2017 году, стратегия терапии под контролем NT-proBNP в стационаре была не более эффективной, чем терапия без такого контроля [55]. Включенные в наше исследование пациенты имели однократное исследование NT-proBNP, которое было проведено на фоне максимально возможной стабилизации сердечной недостаточности, на фоне чего уровень NT-proBNP подтвердил четкую связь с одногодичным прогнозом.

Уровень МПО — косвенный маркер окислительного стресса, отражающий активацию лейкоцитов и связь между воспалением и ремоделированием

сердечной мышцы у пациентов со стабильным течением ХСН [124], что было основной характеристикой исследованных больных при включении в наше исследование. Большинство работ подтверждают высокую прогностическую значимость МПО у пациентов с ХСН, как и данные нашей работы [149]. Однако, встречаются противоположные результаты, свидетельствующие об отсутствии данной закономерности, связанные, по мнению авторов, с малой выборкой исследуемых групп пациентов (50 человек) и отсутствием конечных точек [60]. По данным литературных источников, уровень МПО выше 190 пмоль/л ассоциирован с неблагоприятным исходом в течение 1 года [124]. Результаты проведенного нами исследования таковы: медиана содержания МПО в крови составила 141,40 пг/мл – у недостигших ККТ и 461,38 пг/мл – у достигших ККТ.

sST₂ является мощным прогностическим параметром при ХСН, что нашло подтверждение и в нашей работе. Исследование HF-ACTION, включающее 910 пациентов, показало, что уровень sST₂ в крови, превышающий 35 нг/мл, является независимым предиктором как однолетней летальности, так и повторной госпитализации по поводу ХСН (long rank $p < 0,001$) [147], что соответствует данным, полученным в ходе нашего исследования: медиана содержания sST₂ в сыворотке крови составила 27,20 нг/мл – у недостигших ККТ и 43,20 нг/мл – у достигших ККТ. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда с последующим ремоделированием ЛЖ и снижением ФВ ЛЖ менее 45%, уровень sST₂ повышается на 12-24 неделе [34]. В настоящее время множество работ посвящено роли sST₂ в развитии и прогнозировании ХСН. В группах исследованных пациентов в возрасте от 50 до 72 лет с ФВ ЛЖ от 22 до 59% подтверждается прогностическая роль sST₂ как в краткосрочные сроки (2 недели), так и длительные (до 4,2 лет) наблюдения. Однако, наше исследование демонстрирует, что добавление МПО, sST₂ к модели, содержащей такие рутинные показатели, как частота дыхательных движений, частота сердечных сокращений, уровень систолического артериального давления, измеренный на 5 минуте ортостаза не повышает качество получаемого прогноза СНнФВ на ближайший год.

Значимость ВЧ тропонина для определения прогноза при СНФВ нами не подтверждена (Ме 0,02 нг/мл – у недостигших ККТ; Ме 0,03 нг/мл – у достигших ККТ). Вероятно, это связано с тем фактом, что предшествующие исследования проводились у пациентов с нестабильной фазой сердечной недостаточности – в первые дни госпитализаций, связанных декомпенсацией сердечной недостаточности [100]. Концентрация этого маркера выше 0,5 нг/мл может подтверждать острый инфаркт миокарда. В нашем исследовании не было пациентов, у которых этот уровень был превышен, что еще раз подтверждает что согласно принятым критериям исключения (недавние острый ИМ либо миокардит) такие больные в наблюдаемой когорте отсутствовали.

Общепризнано, что структурно-функциональные характеристики сердца являются наиболее существенными ФР плохого прогноза при СНФВ, Таблица 28 [64, 107]. В группе пациентов, достигших ККТ, были выявлены более высокие показатели индекса диаметра левого предсердия ($p=0,000$), диаметра правого предсердия ($p=0,041$), базального размера правого желудочка ($p=0,006$), индекс конечно-систолического объема левого желудочка ($p=0,027$), а также наличие III и IV степени относительной недостаточности трикуспидального клапана ($p=0,009$). Однако, эти показатели, кроме индекса конечно-систолического объема левого желудочка, были отсеяны при проведении многофакторного анализа. Вероятно, сказались колебания этих характеристик при выполнении исследования разными врачами, невозможность объективной оценки некоторых показателей ЭХО КГ при выраженной тахикардии, тяжелой недостаточности митрального клапана, а также существование экстракардиальных причин плохой визуализации показателей ЭХО КГ. Именно поэтому в окончательную редакцию предлагаемых калькуляторов оценки прогноза структурно-функциональные показатели миокарда не вошли.

Стандарты обследования больного для определения показаний к ТС, включают обязательную оценку пикового потребления кислорода, определяемую в ходе выполнения КРТ. Однако, для этого необходимо дорогостоящее оборудование и обученный медицинский персонал, и сегодня в

большинстве стран мира определение VO_2 peak недоступно для большинства кардиологических центров. VO_2 peak продемонстрировал наиболее тесные обратные корреляции с такими «нерутинными» биомаркерами, как NT-proBNP ($r = |-0,44|$), sST₂ ($r = |-0,56|$) и с рутинным показателем выраженности анизоцитоза эритроцитов ($r = |-0,44|$).

Способ прогнозирования, разработанный в ходе нашего исследования, Таблица 25, содержащий рутинные показатели, обладает большей прогностической значимостью (AUC=0,867, EPV=8, $p=0,001$). Как мы уже отмечали, в состав данной модели входит доступный в повседневной практике показатель выраженности анизоцитоза эритроцитов (% RDW — ширина распределения эритроцита по объему), который будучи рутинным показателем гемограммы, одновременно является и биомаркером, характеризующим такие патологические процессы при ХСН, как воспалительный стресс и нарушение обмена железа. Этим может объясняться высокая значимость способа оценки прогноза, содержащего среди прочих показатель RDW. Данный параметр легкодоступен, не требует дополнительных финансовых затрат и мы предлагаем его использовать для амбулаторного звена медицинской помощи с целью получения качественной оценки получаемого прогноза выживаемости на ближайший год после проведения апробации на большей выборке. Способ прогнозирования выживаемости больного СНнФВ в течение 1 года, включающий NT-pro-BNP, мы рекомендуем для специализированных центров, занимающихся оказанием высокотехнологичной помощи, для получения прогноза выживаемости на ближайший год в %. Однако, он также требует валидации на большей выборке пациентов СНнФВ, находящихся в стабильной фазе заболевания под наблюдением кардиолога-специалиста по сердечной недостаточности.

Ограничение исследования: проведенное исследование является одноцентровым, включает 17% женщин, что может ограничить применимость выводов о гендерных различиях исследованных факторов

Выводы

1. Валидация следующих способов прогнозирования выживаемости пациентов с систолической сердечной недостаточностью в течение 1 года: HFSS, EFFECT, SHFM, MAGGIC, 3C-HF продемонстрировала низкую прогностическую ценность данных ресурсов у пациентов в стабильной фазе заболевания, получающих оптимальную терапию.

2. Этиология, возраст (в пределах 18-70 лет), гендерный фактор не являлись предикторами неблагоприятного прогноза заболевания в течение 1 года при условии у пациентов стабильной фазы заболевания и получения оптимальной терапии.

3. У больных в стабильной фазе СНнФВ выявлена высокая прогностическая значимость следующих анамнестических данных: сочетания артериальной гипертензии и злоупотребления алкоголем; отсутствия санации полости рта; возраст, в котором произошел дебют клиники сердечной недостаточности; ранний возраст развития инфаркта миокарда.

4. Среди стандартных лабораторных показателей связь с негативным прогнозом имели бóльшие величины анизоцитоза эритроцитов, N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида. Эти показатели продемонстрировали максимальное количество взаимосвязей с ранее выявленными маркерами неблагоприятного прогноза: большей частотой сердечных сокращений, низким уровнем артериального давления, скоростью клубочковой фильтрации, содержанием альбумина в сыворотке крови, более низкой фракцией выброса левого желудочка в пределах 10–35%, в том числе с «золотым стандартом» прогнозирования выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка – потреблением кислорода на пике нагрузки.

5. Для оценки прогноза подтверждена важность определения концентрации в крови растворимой изоформы белка-рецептора интерлейкина-1, миелопероксидазы, N-концевого предшественника мозгового

натрийуретического пептида; но у пациента в стабильной фазе заболевания, получающего оптимальную терапию сердечной недостаточности, не доказана значимость высокочувствительного тропонина.

Практические рекомендации

1. Разработаны два способа прогнозирования течения систолической сердечной недостаточности в стабильной фазе заболевания на 12 месяцев: способ качественной оценки прогнозируемой выживаемости, содержащий традиционные клинические показатели, в том числе анизоцитоз, и способ количественной оценки получаемого прогноза в %, включающий N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида. Оба способа обладают высокой прогностической значимостью для исследованной выборки пациентов.

2. При оценке прогноза такие факторы, как отсутствие санации полости рта и употребление алкоголя, следует рассматривать в качестве негативно влияющие на выживаемость.

3. Разработанные способы оценки прогноза подходят для использования на всех уровнях медицинской помощи. При этом, способ качественной оценки прогноза, основанный на исследовании анизоцитоза, доступен врачам, оказывающим помощь на амбулаторном этапе.

Список сокращений

АД – артериальное давление

АКТГ – адренокортикотропный гормон

АЛТ – Аланинаминотрансфераза

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов

АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II

АСТ – Аспартатаминотрансфераза

ВМП – высокотехнологичная медицинская помощь

ВЧ тропонин – высокочувствительный тропонин

ДИ – доверительного интервала

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИКД – имплантация кардиовертера-дефибриллятора

ИЛ – интерлейкин

ККТ – комбинированная конечная точка

КМЦ – кардиомиоцит

КРГ – кортикотропин-рилизинг-гормон

КРТ – кардиореспираторный тест

ЛП – левое предсердие

ЛЖ – левый желудочек

МПК – механическая поддержка кровообращения

МПО – миелопероксидаза

МРТ – магнитно-резонансная томография

НУП – натрийуретический пептид

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОП – отношения правдоподобия

САД-орт – систолическое артериальное давление, измеренное на 5'

ортостаза

СД – сахарный диабет

СОАС – синдром обструктивного апноэ сна.

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

СКФ (MDRD) – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная с помощью формулы MDRD

СН – сердечная недостаточность

СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка

СРБ – с-реактивный белок

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТС – трансплантация сердца

ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФР – факторы риска

ФНО- α – фактор некроза опухоли α

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭХО КГ – эхокардиография

ЗС-НФ – Cardiac and Comorbid Conditions HF Score (Способ основного и сопутствующих заболеваний у пациента с сердечной недостаточностью)

AIC – информационный критерий Акаике

β -АБ – β -адреноблокаторы

BNP – brain natriuretic peptide (мозговой натрийуретический пептид)

EFFECT – The Enhanced Feedback for Effective Cardiac Treatment (Шкала «Улучшенной обратной связи для эффективного лечения пациентов с сердечной недостаточностью»)

EPV – events per predictor variable

HFSS – Heart Failure Survival Score (Калькулятор оценки выживаемости при сердечной недостаточности)

LYM – lymphocytes (лимфоциты)

MAGGIC – Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (глобальный мета-анализ групп у пациентов с сердечной недостаточностью)

Na⁺ – концентрация натрия в сыворотке крови

NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide (N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида)

QRS – комплекс, регистрируемый на электрокардиограмме во время возбуждения желудочков

RDW – red cell distribution width (ширина распределения эритроцитов по объему)

SHFM – Seattle Heart Failure Model (Сиэтлская модель прогнозирования сердечной недостаточности)

sST₂ – suppression of tumorigenicity 2 (растворимая изоформа белка-рецептора интерлейкина-1)

VE/VCO₂ – the minute ventilation - carbon dioxide production relationship (показатель вентиляторного эквивалента по углекислому газу)

VO₂ peak – peak oxygen consumption (объем кислорода, поглощаемый на пике нагрузки)

Список литературы

1. Агеев, Ф.Т. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА–О–ХСН) / Ф.Т. Агеев, М.О. Даниелян, В.Ю. Мареев и др. // Сердечная Недостаточность. – 2004. – Т.5 – №1. – С. 4–7.
2. Волкова, С.А. Основы клинической гематологии: учебное пособие / С.А. Волкова, Н.Н. Боровков. — Н. Новгород: Издательство Нижегородской гос. медицинской академии, 2013. 400 с.
3. Костенко, В.А., Прогностическое значение коэффициента анизотропии эритроцитов у пациентов, госпитализированных по поводу острой декомпенсированной хронической сердечной недостаточности / В.А. Костенко, М.Ю. Ситникова, Е.А. Скородумова и др. // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 22. – № 12. – С. 26–30.
4. Ларина, В.Н. Полиморбидность и ее связь с неблагоприятным течением хронической сердечной недостаточности у амбулаторных больных в возрасте 60 лет и старше / В.Н. Ларина, Б.Я. Барт, Д.Г. Карпенко и др. // Кардиология. – 2019. – Т. 59. – № 12. – С. 25–36.
5. Мареев, В.Ю. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА–О–ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА–О–ХСН / В.Ю. Мареев, М.О. Даниелян, Ю.Н. Беленков // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2006. – Т. 7. – № 4. – С. 164–171.
6. Мареев, В. Ю. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин и др. // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2017. – № 18. – С. 3–40.
7. Прокопова, Л.В. Сопоставление эффективности различных прогностических шкал (Seattle Heart Failure Model, EFFECT, Heywood's model) у больных, наблюдающихся у кардиологов-специалистов по сердечной недостаточности /

Л.В. Прокопова, М.Ю. Ситникова, П.А. Федотов и др. // Сборник тезисов VI Конгресса «Сердечная недостаточность'2011». – 2011. – С. 8–9.

8. Ситникова, М.Ю. Способ прогнозирования выживаемости пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью / М.Ю. Ситникова, Т.А. Лелявина, В.В. Дорофейков // Патент на изобретение RU 2355316 С2. – 20.05.2009.

9. Шляхто, Е.В. Современные методы оценки прогноза при сердечной недостаточности / Е.В. Шляхто, М.Ю. Ситникова // Сердечная недостаточность. – 2009. – Т. 10. – №6. – С. 322–334.

10. Щукин, Ю. В. Способ прогнозирования выживаемости больных с хронической сердечной недостаточностью / Ю. В. Щукин, И. И. Березин // Патент на изобретение RU 2480749 С1. – 26.04.2012.

11. Abba, K. Discussing end of life wishes – the impact of community interventions? / K. Abba, M. Lloyd-Williams, S. Horton // BMC Palliative Care. – 2019. – Vol. 18. – № 26.

12. Aberle, N. Experimental Assessment of the Role of Acetaldehyde in Alcoholic Cardiomyopathy / N. Aberle // Biol. Proced. – 2003. – Vol. 5. – P. 1–12.

13. Acanfora, D. Relative lymphocyte count: A prognostic indicator of mortality in elderly patients with congestive heart failure / D. Acanfora, M. Gheorghide, L. Trojano et al. // Am Heart J. – 2001. – Vol. 142. – P. 167–173.

14. Aimo, A. Prognostic Value of High-Sensitivity Troponin T in Chronic Heart Failure: An Individual Patient Data Meta-Analysis / A. Aimo, J. J. Januzzi, G. Vergaro, et al. // Circulation. – 2018. – vol.137. – № 3. – P.286–297.

15. Alba, A.C. Risk prediction models for mortality in ambulatory patients with heart failure: a systematic review / A.C. Alba, T. Agoritsas, M. Jankowski et al. // Circ Heart Fail. – 2013. – Vol. 6. – P. 881–9.

16. Allen, L.A. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure / L.A. Allen, G.M. Felker, M.R. Mehra et al. // J Card Fail. – 2010. – Vol. 16. – № 3. – P. 230–238.

17. Al-Najjar, Y. Red cell distribution width: an inexpensive and powerful prognostic

marker in heart failure / Y. Al-Najjar , K. Goode, J. Zhang et al. // *European Journal of Heart Failure.* – 2009. – Vol. 11. – P. 1155–1162.

18. Ameri, P. Novel Basic Science Insights to Improve the Management of Heart Failure: Review of the WorkingGroup on Cellular and Molecular Biology of the Heart of the Italian Society of Cardiology / P. Ameri, G. Schiattarella, L. Crotti et al. // *International journal of molecular sciences.* – 2020. – Vol. 21. – № 1192. – P. 1 - 17.

19. Anand, I. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan / I. Anand, R. Latini, V. Florea et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 1428–1434.

20. Askoxylakis, V. Long-term survival of cancer patients compared to heart failure and stroke: a systematic review / V. Askoxylakis, C. Thieke et al. // *BMC Cancer.* – 2010. – Vol. 10. – P. 105.

21. Assomull, R. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy / R. Assomull, S. Prasad, J. Lyne et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 1977– 1985.

22. Ambrosy, A. Clinical course and predictive value of liver function tests in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST trial / A. Ambrosy, M. Vaduganathan, M. Huffman et al. // *European Journal of Heart Failure.* – 2012. – Vol. 14. – P. 302–311.

23. Anker, S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview / S. Anker, S. Haehling // *Heart.* – 2004. – Vol. 90. – P. 464 –70.

24. Aslinia, F. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis / *Clin Med Res* // 2006. – Vol. 4. – P. 236-241.

25. Avaliani, T. Prognostic value of plasma myeloperoxidase levels and echocardiographic determinants in chronic heart failure patients / T. Avaliani, T. Talakvadze, S. Tabagari // *Georgian Med News.* – 2019. – Vol. 288. – P. 55–60.

26. Ayoub, K.F. Immunity, Inflammation, and Oxidative Stress in Heart Failure: Emerging Molecular Targets / K.F. Ayoub, N.V. Pothineni, J. Rutland // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2017. – Vol. 31. – P.593–608.

27. Bahuleyan, C.G. Prognostic value of soluble ST2 biomarker in heart failure patients with reduced ejection fraction: a multicenter study / C.G. Bahuleyan, G.K. Alummoottil, J. Abdullakutty et al. // *Indian Heart J.* – 2018. – Vol. 70. – P. 79–84.
28. Benjamin, E. J. Heart Disease and Stroke Statistics — 2018 Update: A Report From the American Heart Association / E. J. Benjamin, C. S. Virani, C. W. Callaway et al. // *Circulation.* – 2018. – № 137. – P. 67–492.
29. Binas, D. The prognostic value of sST2 and galectin-3 considering different aetiologies in nonischaemic heart failure / D. Binas, H. Daniel, A. Richter et al. // *Open Heart.* – 2018. – Vol. 5. – P. 750.
30. Borg, G.A. Psychophysical bases of perceived exertion / G.A. Borg // *Medicine and Science in Sports and Exercise.* – 1982. – Vol. 14. – P. 377–381.
31. Braunwald, E. Biomarkers in heart failure / E. Braunwald // *The new england journal of medicine.* – 2008. – № 20. – P. 2148–2159.
32. Butler, J. Dilemmas With Race and Heart Failure Treatment // 2016. – Vol. 9. – № 10 – P. 3384.
33. Cauthen, C.A. Progressive rise in red cell distribution width is associated with disease progression in ambulatory patients with chronic heart failure / C.A. Cauthen, W. Tong, A. Jain et al. // *J Card Fail.* – 2012. – Vol. 18. – P. 146–52.
34. Chaikijurajai, T. Reappraisal of Inflammatory Biomarkers in Heart Failure / T. Chaikijurajai, W. H. Tang // *Curr Heart Fail Rep.* – 2020. – Vol. 8. – DOI: 10.1007/s11897-019-00450-1.
35. Cicoira, M. Independent and additional prognostic value of aminoterminal propeptide of type III procollagen circulating levels in patients with chronic heart failure / M. Cicoira, A. Rossi, S. Bonapace et al. // *J Card Fail* 2004. – Vol.10. – P.403–411.
36. Cinelli, M.A. Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition / M.A. Cinelli, H.T. Do, G.P. Miley et al. // *Med Res Rev.* – 2020. – Vol. 40. – №1. P.158–189.
37. Crespo-Leiro, MG. Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry

- (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions / M.G. Crespo-Leiro, S.D. Anker, A.P. Maggioni et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2016. – Vol. 18. – P. 613–625.
38. Curtis, J.P. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure / J.P. Curtis, S.I. Sokol, Y. Wang // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2003. – Vol. 42. - № 4. – P. 736–742.
39. Dalal, J.J. ST2 elevation in heart failure, predictive of a high early mortality / J.J. Dalal, A. Digrajkar, B. Das et al. // *Indian Heart Journal.* – 2018. – Vol. 70. – 822 – 827.
40. Damman, K. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and metaanalysis / K. Damman, G. Navis, A. Voors. et al. // *J Card Fail.*– 2007.–Vol. 13. – P. 599 – 608.
41. Das, S.R. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study / S.R. Das, M.H. Drazner, D.L. Dries et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 2163–8.
42. Dattagupta, A. ST2: Current status / A. Dattagupta, S. Immaneni // *Indian Heart J.* – 2018. – Vol. 70. – Vol. 1. – P. 96–101.
43. De Boer, R.A. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction / R.A. De Boer, D.J. Lok, T. Jaarsma et al. // *Ann Med.* – 2011. – Vol. 43. – P. 60–8.
44. De Carlo, L.T. Using the PLUM procedure of SPSS to fit unequal variance and generalized signal detection models / L.T. De Carlo // *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers. Teachers College.* – 2003. – Vol. 35. – № 1. – P. 49 –56.
45. De Domenico, I. Hecpidin regulation: ironing out the details / I. De Domenico, D. Ward, J. Kaplan // *J Clin Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P.1755–1758.
46. Deswal, A. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST) // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 2055 – 9.
47. Deubner, N. Dysnatraemia in heart failure / N. Deubner, D. Berliner, A. Frey et al. // *European Journal of Heart Failure.* – 2012. – Vol. 14. – P. 1147–1154.

48. Dobson, J. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies / J. Dobson, K. Poppe, G. Whalley et al. // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 1404–1413.
49. Dupuy, A.M. Exploring collagen remodeling and regulation as prognosis biomarkers in stable heart failure / A.M. Dupuy, N. Kuster, C. Curinier et al. // *Clin Chim Acta.* – 2019. – Vol. 490. – P. 167–171.
50. Enzan N., Matsushima S., Ide T. et al. Spironolactone use is associated with improved outcomes in heart failure with mid-range ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2020 Jan 17. doi: 10.1002/ehf2.12571.
51. Eraker, S.A. Understanding and improving patient compliance / S.A. Eraker, J.P. Kirscht, M.H. Becker // *Ann. Intern. Med.* – 1984. – Vol. 100. – P. 258 –268.
52. Fava, C. The role of red blood cell distribution width (RDW) in cardiovascular risk assessment: useful or hype? / *Ann Transl Med* // 2019. – Vol. 7. – № 20. – P. 581.
53. Felker, G.M. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank / *J Am Coll Cardiol* // 2007. – Vol. 50. – P. 40 –7.
54. Felker, G. M. Serial high sensitivity cardiac troponin T measurement in acute heart failure: insights from the RELAX-AHF study / G. M. Felker, R.J. Mentz, J.R. Teerlink et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2015. – Vol. 17. – P. 1262–70.
55. Felker, G.M. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure / G.M. Felker, K.F. Adams, W.A. Gattis et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 959–966.
56. Ferrari P., Bianchi G. The genomics of cardiovascular disorders: therapeutic implications. // *Drugs.* – 2000. - Vol. 59. – P. 1025–1042.
57. Ferreira, J.M. Circulating Biomarkers of Collagen Metabolism and Prognosis of Heart Failure with Reduced or Mid-Range Ejection Fraction / J.M. Ferreira, S.M. Ferreira, M.J. Ferreira et al. // *Curr Pharm Des.* DOI: 10.2174/1381612823666170317124125.
58. Gaggin, H.K. Systematic evaluation of endothelin 1 measurement relative to traditional and modern biomarkers for clinical assessment and prognosis in patients

with chronic systolic heart failure: serial measurement and multimarker testing / Am J Clin Pathol // 2017. Vol. 147. – P. 461–72.

59. Ganz, T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation / T. Ganz // Blood. – 2003. – Vol. 102. – P. 783–788.

60. Garakyaraghi, M. Serum myeloperoxidase level in patients with chronic heart failure / M. Garakyaraghi, M. Givi, M. Sadeghi et al. // Irania Heart Journal. – 2015. – Vol. 16. – № 1. – P. 20–25.

61. Ghashghaei, R. Current and novel biomarkers in heart failure: bench to bedside / R. Ghashghaei, B. Arbit, and A. Maisel // Current opinion in cardiology. – 2016. – № 2. – P. 191–195.

62. Guidi, G.C. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients / G.C. Guidi // Arch Pathol Lab. – 2009. – Vol. 133. – P. 628–632.

63. Heywood, J. T. Simple Clinical Criteria to Determine the Prognosis of Heart Failure / J. T. Heywood, W. Elatre, R.G. Pai et al. // J Cardiovasc Pharmacol Therapeut. – 2005. – Vol. 10. – № 3. – P. 173–180.

64. Horwich, T. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure / T. Horwich, J. Patel, W. MacLellan et al. // Circulation. – 2003. – Vol.108. – P. 833–838.

65. Hogenhuis, J. Anaemia and renal dysfunction are independently associated with BNP and NT-proBNP levels in patients with heart failure / J. Hogenhuis, A. Voors, T. Jaarsma et al. // Eur J Heart Fail. – 2007. – Vol. 9. – P. 787–794.

66. Huang, Y.L. Prognostic value of red blood cell distribution width for patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / Plos One. – 2014. – Vol. 9. – DOI: 10.1371/journal.pone.0104861

67. Im, J. The Future is Probably Now: Understanding of illness, uncertainty and end-of-life discussions in older adults with heart failure and family caregivers / J. Im, S. Mak et al. // Health Expectations. – 2019. – Vol. 22. – P.1331–1340.

68. Inglis, S. C. Intermittent claudication as a predictor of outcome in patients with ischaemic systolic heart failure: analysis of the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure trial (CORONA) / S. C. Inglis, J.V. McMurray, M. Bohm et al. // *European Journal of Heart Failure*. – 2010. – Vol. 12. – P. 698–705.
69. Jankowich, M. Endothelin-1 levels and cardiovascular events / M. Jankowich, G. Choudhary // *Trends Cardiovasc Med*. – 2020. – Vol. 30. – № 1. – P. 1-8.
70. Januzzi, J. The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study / J. Januzzi, C. Camargo, S. Anwaruddin et al. // *Am J Cardiol*. – 2005. – Vol. 95. – P. 948–954.
71. Jones, N. R. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis / N. R. Jones, A. K. Roalfe et al. *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1–20.
72. Jones, N. R. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis / N. R. Jones, A. K. Roalfe, C. J. Taylor // *Eur J Heart Fail*. – 2019. – Vol. 21. – № 11. – P. 1306–1325.
73. Jouini, S. Epidemiological and prognostic profile of acute heart failure: experience in the emergency department at the Charles Nicole Hospital of Tunis from 2013 to 2014 / S. Jouini, H. Manai et al. // *Pan Afr Med J*. – 2019. – Vol. 33– P. 251.
74. Jourdain, P. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study / P. Jourdain, G. Jondeau, F. Funck et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2007. – Vol.49. – P. 1733–1739.
75. Kalogeropoulos, A.P. Utility of the Seattle Heart Failure Model in patients with advanced heart failure / A.P. Kalogeropoulos, V.V. Georgiopoulou, G. Giamouzis et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2009. – Vol. 53. – P. 334–42.
76. Karatolios, K. Galectin-3 as a Predictor of Left Ventricular Reverse Remodeling in Recent-Onset Dilated Cardiomyopathy / K. Karatolios, G. Chatzis, V. Holzendorf et al. // *Dis Markers*. – 2018. DOI: [org/10.1155/2018/2958219](https://doi.org/10.1155/2018/2958219).
77. Kavalieratos, D. Palliative Care in Heart Failure: Rationale, Evidence, and Future Priorities // *Journal of the American College of Cardiology* / D. Kavalieratos, L. Gelfman, L. Tycon et al. – 2017. – № 15. – P. 1919–1930.

78. Kubo, N. Feasibility of diagnosing chronic myocarditis by endomyocardial biopsy / N. Kubo, S. Morimoto, S. Hiramitsu, et al. // Heart Vessels. – 1997. – Vol. 12. – P. 167–170.
79. Lavie, C.J. Peak oxygen consumption and heart failure prognosis--does race, sex, or fat explain the discrepancy? / C.J. Lavie, R.V. Milani, T.D. Allerton // Congest Heart Fail. – 2009. – Vol. 15. – № 1. – P. 41–2.
80. Lee, D. S. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure. Derivation and validation of a clinical model / D. S. Lee, P. C. Austin, J. L. Rouleau // JAMA. – 2003. – Vol. 290. – P. 2581–2587.
81. Lee, P. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6 / P. Lee, H. Peng, T. Gelbart et al. // Proc Natl Acad Sci USA. – 2005. – Vol. 102. – P.1906–1910.
82. Lee, P. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6 / P. Lee, H. Peng, T. Gelbart et al. // Proc Natl Acad Sci USA. – 2005. – Vol. 102. – P.1906–1910.
83. Lesyuk, W. Cost-of-illness studies in heart failure: asystematic review 2004–2016 / W. Lesyuk, C. Kriza // BMC Cardiovascular Disorders. – 2018. – Vol. 18. – P. 74.
84. Levy, WC. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure / WC. Levy // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 1424–1433.
85. Lin, D.C. Natriuretic peptides in heart failure / D.C. Lin, E.P. Diamandis, J.L. Januzzi et al. // Clin Chem. – 2014. – Vol. 60. – P. 1040–6.
<https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.223057>; PMID: 24700774.
86. Logeart, D. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure / D. Logeart, G. Thabut, P. Jourdain et al. // J Am Coll Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 635 –641.
87. Lund, L.H. Validation of peak exercise oxygen consumption and the Heart Failure Survival Score for serial risk stratification in advanced heart failure / L.H. Lund, K.D. Aaronson, D.M. Mancini // Am J Cardiol. – 2005. Vol. 95. – P. 734–41.

88. Lippi, G. Red blood cell distribution width (RDW) and human pathology. One size fits all / G. Lippi, M. Plebani // *Clin Chem Lab Med.* – 2014. – Vol. 52. – P. 1247 – 1249.
89. Lippi, G. Red blood cell distribution width is significantly associated with aging and gender / G. Lippi, G. Salvagno, G. Guidi // *Clin Chem Lab Med.* – 2014. – Vol. 52. – P. 197–199.
90. Lippi, G. Relationship between red blood cell distribution width and kidney function tests in a large cohort of unselected outpatients / G. Lippi, G. Targher, M. Montagnana et al. // *Scand J Clin Lab Invest.* – 2008. – Vol. 68. – P. 745 –748.
91. Lippi, G. Fabian Sanchis-Gomar Red blood cell distribution width in heart failure: A narrative review / G. Lippi, G. Turcato, G. Cervellin et al. // *World J Cardiol.* – 2018. – Vol. 10. – № 2. – P. 6 –14.
92. Liu, L. Epidemiology of heart failure and scope of the problem / L. Liu, H. Eisen // *Cardiol Clin.* – 2014. – № 32. – P. 1–8.
93. Liu, M. Albumin levels predict survival in patients with heart failure and preserved ejection fraction / M. Liu, C. Chan, B. Yan et al. // *European Journal of Heart Failure.* – 2012. – Vol. 14. – P. 39–44.
94. Lofman, I. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction / I. Lofman, K. Szummer, U. Dahlstrom et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2017. – Vol. 19. – P.1606–1614.
95. Lombardi, C. Prognostic value of serial measurements of blood urea nitrogen in ambulatory patients with chronic heart failure / C. Lombardi, V. Carubelli, R. Rovetta et al. // *Panminerva Medica.* – 2016. – Vol. 58. – № 1. – P. 8 –15.
96. Lupon, J. Development of a novel heart failure risk tool: the Barcelona bio-heart failure risk calculator (BCN bio-HF calculator) / J. Lupon, M. de Antonio, J. Vila et al. // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. DOI: [org/10.1371/journal.pone.0085466](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085466).
97. Maisel, A.S. Do we need another heart failure biomarker: focus on soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) / A.S. Maisel, S. Di Somma // *Eur Heart J.* – 2017. – Vol. 38. – P. 2325 –2333.

98. Mayer, S.A. Comparison of B-type natriuretic peptide levels in patients with heart failure with versus without mitral regurgitation / S.A. Mayer, J.A. de Lemos, S.A. Murphy et al. // *Am J Cardiol.* – 2004. – Vol.93. – P.1002–1006.
99. Maetens, A. Who finds the road to palliative home care support? A nationwide analysis on the use of supportive measures for palliative home care using linked administrative databases / A. Maetens, K. Beernaert et al. // *PLoS ONE.* – 2019. – Vol. 14. – № 3. – P. 1–13.
100. Marcula, M. Lymphocyte count and prognosis in patients with heart failure / M. Marcula, M. de Souza Buto, B. Madalosa // *Mansur a International Journal of Cardiology.* – 2015. – Vol. 188. – P. 60–62.
101. Mcivennan C.K., Allen L. A. Palliative care in patients with heart failure. *BMJ* 2016; 353.
102. Mehra, M.R. International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases Council; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Pediatric Transplantation Council; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Heart Failure and Transplantation Council. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update / M.R. Mehra, C.E. Canter, M.M. Hannan et al. // *J Heart Lung Transplant.* – 2016. – Vol. 35. – P. 1–23.
103. Mene-Afejuku, T.O. Prognostic Utility of Troponin I and N Terminal-ProBNP among Patients with Heart Failure due to Non-Ischemic Cardiomyopathy and Important Correlations / T.O. Mene-Afejuku, C. Dumancas, A. Akinlonu et al. // *Prognostic Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* – 2019. – Vol. 17. – № 2. – P. 94–103.
104. Motiwala, S. Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure / S. Motiwala, T. Wang, J. Januzzi // *JACC Heart Failure.* – 2014. – Vol. 2. – P. 65–67.

105. Mozaffarian, D. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model / D. Mozaffarian, S. Anker, I. Anand et al. // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – P. 392–398.
106. Mueller, T. Soluble ST2 - Analytical Considerations / T. Mueller, A. Jaffe // *Am J Cardiol*. – 2015. – Vol. 115. – P. 8–21.
107. Nadar S. K., Shaikh M. M. Biomarkers in routine heart failure clinical care // *Radcliffe cardiology*. 2019. № 5. P. 50–56.
108. Nadar S. The Association Between Periodontitis and Cardiovascular Disease: an Update / S. Nader, A. Merchant // *Curr Atheroscler Rep*. – 2020. – Vol. 22. – № 10. – P.52.
109. Nanas, J. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure / J. Nanas, C. Matsouka, D. Karageorgopoulos et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2006. – Vol. 48. – P. 2485–2489.
110. Nicolas, G. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation / G. Nicolas, C. Chauvet, L. Viatte et al. // *J Clin Invest*. – 2002. – Vol. 110. – P.1037–1044.
111. Nohria, A. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure / A. Nohria, S. Tsang, J. Fang et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2003. – Vol. 41. – № 10. – P.1797 –1804.
112. Opasich, C. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure / C. Opasich, M. Cazzola, L. Scelsi et al. // *Eur Heart J*. – 2005. – Vol. 26. – P. 2232–2237.
113. Ouwerkerk, W. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart-failure hospitalization in patients with heart failure / W. Ouwerkerk, A.A. Voors, A.H. Zwinderman // *JACC Heart Fail*. – 2014. – Vol. 2. – P. 429–436.
114. Pascual-Figal, D. The biology of ST2: the international ST2 consensus panel / D. Pascual-Figal, J.L. Januzzi // *Am J Cardiol*. – 2015. – Vol. 115. – P. 3–7.
115. Pfister, R. Prognostic impact of NT-proBNP and renal function in comparison to contemporary multi-marker risk scores in heart failure patients / R. Pfister, H.

Diedrichs, A. Schiedermaier et al. // *European Journal of Heart Failure*. – 2008. – Vol. 10. – P. 315–320.

116. Pellicori, P. High-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure: patient characteristics, phenotypes, and mode of death / P. Pellicori, J. Zhang // *Cardiovasc Res*. – 2020. – Vol. 116. – № 1. – P. 91-100.

117. Pecini, R. Heart failure etiology impacts survival of patients with heart failure / R. Pecini, D. Moller, C. Torp-Pedersen et al // *Int J Cardiol*. – 2011. – Vol. 149. – № 2. – P. 211–215.

118. Pierce, C.N. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device / C.N. Pierce, D.F. Larson // *Perfusion*. – 2005. – Vol. 20. – P. 83–90.

119. Pocock, S.J. Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies / S.J. Pocock, C.A. Ariti, J.J. McMurray et al. // *Eur Heart J*. – 2013. – Vol. 34. – P.1404–13.

120. Ponikowski, P. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / P. Ponikowski, A. Voors, S. Anker et al. // *European Heart Journal*. –2016. –№ 37. – P. 2129–2200.

121. Pongsuthana, S. Correlation of anemia and clinical outcomes in heart failure at Rajavithi Hospital / S. Pongsuthana, V. Tanghongse // *J Med Assoc Thai*. – 2014. – Vol. 97 – № 11. – P. 41–47.

122. Popjes, E.D. Alcoholic Cardiomyopathy / E.D. Popjes, H.O. Henry // *MR CPI*. – 2014. – DOI: emedicine.medscape.com/article/152379-overview.

123. Rahimi K. et al. Risk prediction in patients with heart failure: A systematic review and analysis // *JACC Heart Failure*. 2014. № 2. P. 440–446.

124. Reichlin, T. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure / T. Reichlin, T. Socrates // *Clin Chem*. – 2010. – Vol. 56. – P. 944–51.

125. Ridker, P.M. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease / P.M. Ridker // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 1813 –1818.

126. Riet, E.E. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and

ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review / E.E. Riet, A.W. Hoes // *Eur J Heart Fail.* – 2016. – Vol. 18. – P. 242–252.

127. Santesmases-Masana, R. Self-Care Practices of Primary Health Care Patients Diagnosed with Chronic Heart Failure: A Cross-Sectional Survey / R. Santesmases-Masana, L. González-de Paz // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2019. – Vol. 16. – P. 1625.

128. Sartipy, U. Predicting survival in heart failure: validation of the MAGGIC heart failure risk score in 51,043 patients from the Swedish heart failure registry / U. Sartipy, U. Dahlstrom, M. Edner et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2014. – Vol. 16. – P. 173–9.

129. Sciatti, E. Nutritional Deficiency in Patients with Heart Failure / E. Sciatti, C. Lombardi, A. Ravera et al. // *Nutrients.* – 2016. – Vol. 8. DOI: 10.3390/nu8070442.

130. Segiet, O.A. Role of interleukins in heart failure with reduced ejection fraction / O.A. Segiet, A. Piecuch // *Anatol J Cardiol.* – 2019. – Vol. 22. – № 6. – P. 287–299.

131. Senni, M. Predicting heart failure outcome from cardiac and comorbid conditions: the 3C-HF score / M. Senni, P. Parrella, R. De Maria et al. // *Int J Cardiol.* 2013. Vol. 163. – P. 206–11.

132. Shahar, E. Historical trends in survival of hospitalized heart failure patients: 2000 versus 1995 / E. Shahar, S. Lee // *BMC Cardiovascular Disorders.* – 2007. – Vol. 7. – P. 2.

133. Shao, Q. Prognostic value of red blood cell distribution width in heart failure patients: a meta-analysis / Q. Shao, L. Li, G. Li et al. // *Int J Cardiol.* – 2015. – Vol. 179. – P. 495–9.

134. Shirazi, L.F. Role of Inflammation in Heart Failure / L.F. Shirazi, J. Bissett, F. Romeo et al. // *Curr Atheroscler Rep* – 2017. – Vol. 19. – № 27. DOI: 10.1007/s11883-017-0660-3.

135. Spinar, J. Prognostic value of NT-proBNP added to clinical parameters to predict two-year prognosis of chronic heart failure patients with mid-range and reduced ejection fraction– A report from FAR NHL prospective registry / J. Spinar, L. Spinarova // *PLoS ONE.* – 2019. – Vol. 14. – № 3. – P. 1–15.

136. Spinar, J. Pathophysiology, causes and epidemiology of chronic heart failure / J. Spinar, L. Spinarova, J. // *Vitovec Vnitr Lek.* – 2018. – Vol. 64. – № 9. – P.834–838.
137. Szygula-Jurkiewicz, B. Red blood cell distribution width, relative lymphocyte count, and type 2 diabetes predict all-cause mortality in patients with advanced heart failure / B. Szygula-Jurkiewicz, L. Siedlecki, L. Pyka et al. // *Pol Arch Intern Med.* – 2018. – Vol. 128. – № 2. – P. 115–120.
138. Taki, M. Correlation between B-Type Natriuretic Peptide and N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide in a Large Japanese Population at Risk of Stage / M. Taki, S. Hoshide // *Heart Failure.* – 2018. – № 6. – P. 1–8.
139. Tang, W.H. Plasma myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure / W.H. Tang, M.L. Brennan, K. Philip et al. // *The Am J Cardiol.* – 2006. – Vol. 98. – P. 796–799.
140. Uemura, Y. Elevation of red blood cell distribution width during hospitalization predicts mortality in patients with acute decompensated heart failure / Y. Uemura, R. Shibata, K. Takemoto et al. // *J Cardiol.* – 2016. – Vol. 67. – P. 268–73.
141. Ungvari, Z. Role of oxidative-nitrosative stress and downstream pathways in various forms of cardiomyopathy and heart failure / Z. Ungvari, S.A. Gupte, F.A. // *Recchia Curr Vasc Pharmacol.* – 2005. – Vol. 3. – P. 221–9.
142. Vasan, R.S. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study / R.S. Vasan, L.M. Sullivan, R. Roubenoff, et al. // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 1486–91.
143. Vasan, R. S. Epidemiology of Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure in the Framingham Study / R.S. Vasan, V. Xanthakis, A. Lyass et al. // *JACC: Cardiovascular Imaging CME/MOC.* – 2018. – Vol. 1. – P. 1–11.
144. Vazquez, R. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *European Heart Journal* / R. Vazquez, A. Bayes-Genis, I. Cygankiewicz // 2009. – Vol. 30. – P. 1088–1096.
145. Vigen, R. Aging of the United States population: impact on heart failure / R. Vigen, T.M. Maddox, L. A. Allen // *Curr Heart Fail Rep.* – 2012. – Vol. 9. – P. 369–374.

146. Wasserman, K. Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications / K. Wasserman, J.E. Hansen, D.Y Sue. et al. // *Can J Cardiol.* – 2007. – Vol. 23. – № 4. – P. 274.
147. Whellan, D.J. HF ACTION Trial Investigation. Heart failure and a controlled trial investigating outcomes of exercise training: design and rationale / D.J. Whellan, C.M. O'Connor, K.L. Lee et al. // *Am Heart J.* – 2007. – Vol. 153. – № 2. – P.201–211.
148. Westenbrink, B.D. Is anemia in chronic heart failure caused by iron deficiency? / B.D. Westenbrink, A.A. Voors, D.J. van Veldhuisen // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 2301–2302.
149. Wu, A.H. Novel biomarkers of cardiovascular disease: Myeloperoxidase for acute and/or chronic heart failure? / A.H. Wu // *Clin Chem.* – 2009. – Vol. 55. – P.12–14
150. Xanthopoulos, A. Red blood cell distribution width as a prognostic marker in patients with heart failure and diabetes mellitus / A. Xanthopoulos, G. Giamouzis, A. Melidonis et al. // *Cardiovasc Diabetol.* – 2017. – Vol. 16. – P. 81.
151. Yeung, D. F. Trends in the incidence and outcomes of heart failure in Ontario, Canada: 1997 to 2007 / D.F. Yeung, N.K. Boom, H. Guo et al. // *CMAJ.* – 2012. – Vol. 184. – P. 765–773.
152. Ziaeeian, B. Epidemiology and aetiology of heart failure / B. Ziaeeian, G. Fonarow // *Nature reviews cardiology.* – 2016. – Vol. 13. – P. 368–378.
153. Zimmet, J.M. Nitroso-redox interactions in the cardiovascular system / J.M. Zimmet, J.M. Hare // *Circulation.* – 2006. – Vol.114. – P.1531–1544.
154. Zugck, C. Risk stratification in middle-aged patients with congestive heart failure: prospective comparison of the Heart Failure Survival Score (HFSS) and a simplified two-variable model. *European Journal of Heart Failure* / C. Zugck, C. Kruger, R. Kell et al. – 2001. – Vol. 3. – P. 577 –585.