

*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

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Ситникова Мария Юрьевна** - доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Обрезан Андрей Григорьевич** - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра госпитальной терапии медицинского факультета, заведующий

**Евдокимова Анна Григорьевна** - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней, профессор

**Ведущая организация** - Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится «22» ноября 2021 г. в 15:30 на заседании диссертационного совета 21.1.028.02 (Д 208.054.04) на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2, [www.almazovcentre.ru](http://www.almazovcentre.ru)).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 21.1.028.02 (Д 208.054.04)  
доктор медицинских наук, профессор



Недошвин Александр Олегович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность 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 (Мареев В. Ю., Фомин И. В. и др., 2017; Ponikowski P. et al., 2016). 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 (Askoxyllakis V. et al., 2010).

Прогнозирование выживаемости пациентов СНнФВ в течение 1 года является важным условием при определении вида и срока оказания высокотехнологичной медицинской либо паллиативной помощи (Ponikowski P. et al., 2016; Jones N. R. et al., 2019). 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 (Santesmases-Masana R. et al., 2019). Но из-за отсутствия дополнительных материальных и временных ресурсов врачи обычно избегают вопроса стратификации риска неблагоприятного исхода (Mcivennan C.K. et al., 2016; Im J. et al., 2019).

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 (Nadar S. K. et al., 2018). Семейство натрийуретических пептидов (НУП), растворимая изоформа белка-рецептора интерлейкина-1 (sST<sub>2</sub> – suppression of tumorigenicity 2), высокочувствительный тропонин (ВЧ тропонин), миелопероксидаза (МПО) – 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 маркер, в связи с чем позиционируется с точки зрения включения его в стандарты при выявлении групп пациентов высокого риска для трансплантации сердца либо механической поддержки кровообращения в клинической практике (Spinar J., 2019; Tang W.H. et al., 2018). Растворимая изоформа белка-рецептора интерлейкина-1 sST<sub>2</sub> вырабатывается при сердечной недостаточности в ответ на повреждение кардиомиоцитов, воспаление и гемодинамическую нагрузку. Высокая концентрация sST<sub>2</sub> ( $\geq 35$  нг/мл) в сыворотке крови – независимый прогностический маркер неблагоприятного течения СНнФВ на ближайший год (Dalal J.J et al., 2018). Процессы воспаления, окислительного стресса, а так же нейрогуморальная активация приводят к повреждению кардиомиоцитов, что в свою очередь способствует повышению концентрации ВЧ тропонина в сыворотке крови (Aimo A. et al., 2018; Felker G. M. et al., 2015; Mene-Afejuku T.O. et al., 2019). Уровень МПО в сыворотке крови — косвенный маркер окислительного стресса, отражающий активацию

лейкоцитов и связь между воспалением и ремоделированием сердечной мышцы у пациентов со стабильным течением ХСН, коррелирует с тяжестью состояния пациентов и является независимым прогностическим фактором летальности при СНнФВ (Reichlin T. et al., 2010).

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 (Mehra M.R. et al., 2016). 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 СНнФВ в течение 1 года с целью упрощения данного процесса (Levy W.C. et al., 2006; Rahimi K. et al., 2014; Ouwerkerk W. et al., 2014; Dobson J. et al., 2013; Lupon J. et al., 2014; Mozaffarian D. et al., 2007). 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 (Nadar S. K. et al., 2018; Lupon J. et al., 2014). 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 (Rahimi K. et al., 2014; Ouwerkerk W. et al., 2014). Калькулятор оценки выживаемости при сердечной недостаточности (HFSS, Heart Failure Survival Score) – способ, полученный и валидизированный у пациентов с острой сердечной недостаточностью. HFSS включает «золотой стандарт» прогнозирования СНнФВ –  $VO_2$  peak (Zugck C. et al., 2001). Данная шкала выживаемости была призвана помочь в динамическом наблюдении за пациентами из активного листа трансплантации сердца (Lund L.H. et al., 2005). Однако, прогностическая способность HFSS в популяциях пациентов с подобранной дозой  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ) и с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором в анамнезе занижена (Alba A.C. et al., 2015).

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 СНнФВ. 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 (Lee D. S. et al., 2003). Данная шкала была апробирована в России на выборке пациентов с известной ранее СНнФВ, в результате чего были получены результаты в пользу положительной прогностической значимости данной модели (Прокопова Л.В. и др., 2011). 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 (Levy W.C. et al., 2006). Прогнозируемая однолетняя выживаемость менее 80%, полученная с помощью SHFM, может использоваться вместе с кардиореспираторным тестированием для определения показаний к трансплантации сердца

(Mehra M.R. et al., 2016). Однако, SHFM недооценивает риск неблагоприятного исхода у пациентов с устройствами, требующими перепрограммирования (Kalogeropoulos A.P. et al., 2009). Подобные сведения о несоответствии реальной и ожидаемой выживаемости, рассчитанной с помощью SHFM и предыдущих алгоритмов, зафиксированы и в странах Европы (Lupon J. et al., 2014).

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 (Roscock S.J. et al., 2013). Отличительная особенность данного способа – это параметр, отражающий время от момента постановки диагноза СНнФВ. Вместе с тем, валидация данного способа у пациентов из национального европейского регистра показала умеренную недооценку риска фактической летальности (Sartipy U. et al., 2014).

Способ прогнозирования выживаемости пациентов СНнФВ в течение 1 года, включающий оценку клинической картины, основного и сопутствующих заболеваний (3С-HF – Cardiac and Comorbid Conditions HF Score), получен в результате когортного исследования пациентов с сердечной недостаточностью (Senni M. et al., 2013). 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-HF, 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 также 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.

Продemonстрировано, 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, 3С-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. Автором лично проведено обследование и наблюдение пациентов; 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 печатных 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.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **Материалы и методы исследования**

В рамках работы обследовано 212 пациентов с СНнФВ, наблюдавшихся в научно-исследовательском отделе сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Проект получил название «Доступный прогноз».

#### **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.

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),  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -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.

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), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), транзиторной ишемической атаки (ТИА), когнитивных нарушений, дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), дисфункции почек, санированности полости рта.

Лабораторное клинико-биохимическое обследование проводилось в соответствии со стандартами по ведению больных СНнФВ. Пациентам был выполнен забор крови для определения параметров клинического анализа крови методом проточной цитофлуориметрии и параметров биохимического анализа крови. 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).

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 (Oxson Pro, Jaeger, Германия).

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 осуществлялась коррекция терапии. Проводили телефонные контакты, очные визиты в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. В течение всего периода наблюдения оценивали приверженность больных к терапии путем опроса.

Спустя 1 год, была зарегистрирована конечная комбинированная точка (ККТ): смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) либо имплантация системы механической поддержки кровообращения (МПК) либо трансплантация сердца (ТС).

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 2X2 с последующим вычислением для каждой таблицы значимости при использовании теста  $\chi^2$  и точного теста Фишера.

Оценку выживаемости проводили путем построения кривых Каплана-Майера.

Связь между непрерывными величинами оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ). 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  $> 5$  (De Carlo L.T. et al., 2003). Предпочтение отдавалось модели с меньшим значением AIC при допустимом значении EPV. Полученные модели были сравнены между собой по общему значению  $\chi^2$  через статистику Фишера.

### Результаты исследования

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»). Длительность ХСН в среднем составляла 3 года.

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

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; ПА стадия ХСН - у 30 %, ПБ стадия – у 61 %, III стадия – у 9%.

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  $\beta$ -АБ. У 1% больных, не получающих терапию  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -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 моонитраты 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  $\geq 6$  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 ( $\geq 6$  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. Внезапная сердечная смерть зафиксирована у 10 больных.

#### **Апробация отдельных способов прогнозирования достижения конечной комбинированной точки у исследованных пациентов СНнФВ 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. 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), 3С-НФ (0,170; 0,563), MAGGIC (0,149; 0,193), SHFM (0,489; 0,963).

### **Резюме**

Валидация пяти способов прогнозирования достижения конечной точки в течение 1 года – HFSS, EFFECT, 3С-НФ, MAGGIC, 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.

### **Анализ влияния этиологии СНнФВ на достижение конечной комбинированной точки в течение 1 года**

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

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 были получены при сравнении групп пациентов с ИБС и перенесенным миокардитом в анамнезе:  $p=0,07$  при ДИ 0,94 – 4,10. Диаметрально противоположные данные были получены в группах сравнения ИБС и «Кардиомиопатия смешанного генеза»: среди пациентов, достигших ККТ, в 5 раз чаще (ОП 1/0,18) встречались чаще пациенты с «Кардиомиопатией смешанного генеза», а именно сочетанием АГ и злоупотреблением алкоголем в анамнезе ( $p = 0,01$ ).

С целью уточнения вклада ИБС в достижение ККТ были построены кривые выживаемости Каплана-Мейера с последующим использованием теста Breslow в случае анализа большего веса начального участка кривой и Log Rank – конечного участка. Дожитие пациентов с ИБС и неишемической этиологией СНнФВ в течение 12 месяцев по результатам теста Breslow и Log Rank значимо не различались и составляли около 80% ( $p>0,05$ ).

### **Резюме**

Среди изученных причин ХСН, а именно ИБС, перенесенный миокардит, ДКМП и «Кардиомиопатия смешанного генеза», последняя в 5 раз чаще встречались 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 в исследование.

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

В исследованной выборке пациентов СНнФВ преобладали мужчины и составили 83%. Мужчины и женщины не различались по анамнестическим и клинико-инструментальным данным ( $p>0,05$ ).

Не подтверждено влияние гендерного фактора на достижение ККТ ( $p=0,25$  и  $p=0,28$ ). 95% доверительный интервал отношения правдоподобия (95% ДИ ОП) включает 1 (0,72 – 3,54). 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 около 78%.

### **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.

#### **Анализ влияния возраста на достижение конечной комбинированной 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.

Возраст пациентов, достигших ККТ, был меньше нежели у выживших пациентов (медиана 46 и 54 лет соответственно). При проведении анализа данных был 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 влияла 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 течении 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.

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

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 встречалось 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.

#### **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 полости рта.

#### **Прогностическая значимость клинических данных**

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, являлся независимым предиктором неблагоприятного исхода ( $p<0,001$ ).

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.

## 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 являлись факторами неблагоприятного течения СНнФВ в ближайшие 12 месяцев.

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

Среди лабораторных данных 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 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.

У пациентов с неблагоприятным исходом отмечался достоверно более высокий уровень МПО ( $p = 0,008$ ), sST<sub>2</sub> ( $p = 0,018$ ), NT-proBNP ( $p < 0,001$ ) в сыворотке крови. Уровень ВЧ тропонина достоверно не различался в группах пациентов в зависимости от достижения ККТ ( $p = 0,338$ ).

Для установления связей между показателями, отражающими патогенез СН со значимыми клиническими предикторами неблагоприятного исхода СНнФВ был проведен корреляционный анализ с использованием ранговой корреляции Спирмена. Зарегистрирована умеренная корреляция концентрации ВЧ тропонина с повышением уровня RDW ( $r = 0,27$ ), мочевины ( $r = 0,29$ ), креатинина ( $r = 0,34$ ), АСТ ( $r = 0,32$ ), sST<sub>2</sub> ( $r = 0,41$ ), NT-proBNP ( $r = 0,34$ ), VE/VCO<sub>2</sub> ( $r = 0,29$ ), а так же со снижением СКФ ( $r = -0,30$ ) и VO<sub>2</sub> peak ( $r = -0,27$ ). Корреляционные связи МПО с непрерывными показателями не установлены. Концентрация sST<sub>2</sub> в сыворотке крови повышалась при более высоком уровне RDW ( $r = 0,45$ ), мочевой кислотой ( $r = 0,39$ ), мочевины ( $r = 0,36$ ), креатинина ( $r = 0,33$ ), ВЧ тропонина ( $r = 0,41$ ), NT-proBNP ( $r = 0,48$ ) в сыворотке крови и при более низком уровне АД ( $r = -0,27$ ), LYM % ( $r = -0,40$ ), СКФ ( $r = -0,31$ ), альбумина ( $r = -0,33$ ) и VO<sub>2</sub> peak ( $r = -0,56$ ).

Наибольшее число взаимосвязей с выявленными факторами прогноза продемонстрировал NT-proBNP: его более высокий уровень в сыворотке крови был взаимосвязан с большей ЧДД ( $r = 0,33$ ), ЧСС ( $r = 0,31$ ), уровнем RDW ( $r = 0,52$ ), концентрацией мочевины ( $r = 0,41$ ), креатинина ( $r = 0,32$ ), ВЧ тропонина ( $r = 0,34$ ), sST<sub>2</sub> ( $r = 0,48$ ), показателем VE/VCO<sub>2</sub> ( $r = 0,46$ ), 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, VO<sub>2</sub> peak ( $r = -0,44$ ), ФВ ЛЖ ( $r = -0,35$ ).

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

Данных за наличие взаимосвязи концентрации ВЧ тропонина, МПО, NT-proBNP, sST<sub>2</sub> в сыворотке крови с полом не было получено (все  $p > 0,05$ ). Отягощенная наследственность по ССЗ была ассоциирована с высоким уровнем NT-proBNP ( $p = 0,01$ ).

От этиологии ХСН не зависели показатели ВЧ тропонин, sST<sub>2</sub>, 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).

### Резюме

На основании проведенного исследования были выявлены следующие лабораторные факторы неблагоприятного прогноза выживаемости пациентов СНнФВ: низкий уровень 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, sST<sub>2</sub>, NT-proBNP в сыворотке крови. Уровень ВЧ тропонина не влиял на достижение ККТ. NT-proBNP продемонстрировал 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.

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

В базу данных вошло 30 показателей ЭХО КГ. 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).

Наличие относительной недостаточности трикуспидального клапана III-IV степени (p=0,009) и аневризмы ЛЖ (p=0,004) регистрировалось у пациентов, достигших ККТ. Наличие относительной трикуспидальной недостаточности III-IV степени увеличивало 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.

В базу данных вошло 11 показателей КРТ. Изменение показателей, определяемых в ходе выполнения КРТ, свидетельствующих о снижении толерантности к физической нагрузке: низкое потребление O<sub>2</sub> на пике нагрузке (VO<sub>2</sub> peak) и высокий вентиляторный эквивалент по CO<sub>2</sub>, отражающий объем вентиляции, требуемый для выведения 1 литра CO<sub>2</sub> (VE/VCO<sub>2</sub>), характеризовало пациентов, достигших ККТ (p<0,001).

Анализ взаимосвязей этих показателей с рутинными показателями неблагоприятного прогноза продемонстрировал, что потребление O<sub>2</sub> на пике нагрузке был ниже при более высоких показателях ЧСС (r= -0,26), RDW (r= -0,44), мочевины (r= -0,46), креатинина (r= -0,32), ВЧ тропонина (r= -0,27), sST<sub>2</sub> (r= -0,58), NT-proBNP (r= -0,44); и повышался — при более высоком АД (r=0,29), относительном содержании лимфоцитов (r=0,33) и СКФ (r=0,37). Диаметральные противоположные взаимосвязи с теми же показателями (кроме ЧСС), что и VO<sub>2</sub> peak, продемонстрировал показатель вентиляторного эквивалента по CO<sub>2</sub>.

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.

### Резюме

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

С «золотым стандартом» неблагоприятного прогноза СНнФВ в течение 1 года - низким уровнем  $VO_2$  peak - доказано взаимосвязь высокого уровня ЧСС, RDW, мочевины, креатинина, ВЧ тропонина, sST<sub>2</sub>, NT-proBNP.

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

Пациенты, достигшие ККТ в течение 12 месяцев, получали меньшие дозы  $\beta$ -АБ, иАПФ/блокаторов рецепторов АТ II ( $p = 0,001$ ). Выжившие пациенты в 22,5 раза реже получали инотропную поддержку ( $p = 0,001$ ) в период предшествовавшей госпитализации.

Не ассоциировалось с достижением ККТ прием амиодарона, ивабрадина, дигоксина, дезагрегантов, диуретиков ( $p > 0,05$ )

### Резюме

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

### 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.

Критерии качества построения модели с помощью процедуры логистической регрессии оценивались внутренней и внешней валидностью, а так же интегральными показателями модели. Внешняя валидность модели была оценена повторным построением модели на усеченной выборке с последующим применением ее к исходной части. Процент корректных наблюдений, использованных для моделирования составил 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.  $\chi^2$  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. 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.

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 СНФВ.

Вычисляют выживаемость – Z по формуле:

$$Z = (-0,075 \times \text{возраст дебюта СНФВ}) + (0,290 \times \text{ЧДД}) + (-0,04 \times \text{сист. АД}) + (-0,051 \times \text{LYM}) + (0,161 \times \text{RDW}), \quad (1)$$

где возраст дебюта СНФВ – возраст, в котором произошел дебют клиники сердечной недостаточности, лет;

ЧДД – частота дыхательных движений, мин<sup>-1</sup>;

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

LYM – относительное содержание лимфоцитов (%);

RDW – 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 голени. Объективно: ЧДД – 14 мин<sup>-1</sup>, ЧСС – 100 мин<sup>-1</sup>, уровень артериального давления, измеренный на 5 минуте ортостаза – 80/60 мм рт. ст. В клиническом анализе крови: RDW – 18%; LYM – 12%.

$$Z = (-0,059 \times 30) + (-0,044 \times 80) + (0,297 \times 14) + (0,161 \times 18) + (-0,070 \times 12) = 0,926, \quad (2).$$

$0,926 > -1,7$  – 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<sup>-1</sup>, ЧСС – 64 мин<sup>-1</sup>, уровень артериального давления, измеренный на 5 минуте ортостаза – 110/70 мм рт.ст. В клиническом анализе крови: RDW 14%; LYM 20%.

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

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

#### Резюме

Способ качественной оценки выживаемости в течение 12 месяцев включает параметры: частота дыхательных движений, уровень систолического АД, измеренный на 5 минуте ортостаза, относительное содержание лимфоцитов (%) и анизоцитоз эритроцитов (%) по данным клинического анализа крови. Анализ данных показателей не требует дополнительных материальных затрат и доступен врачу на амбулаторном этапе. Таким образом, предложенный способ может быть использована в лечебном учреждении первого уровня медицинской помощи.

### Количественная оценка прогноза выживаемости

При разработке способа прогнозирования выживаемости был проведен регрессионный анализ Кокса, результаты которого представлены в Таблице 1. Для каждого показателя были определены коэффициенты множественной регрессии.

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

Показатель	Весовой коэффициент, $\beta$	Значимость весового коэффициента, p
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	0,019	0,004
ЧДД, мин <sup>-1</sup>	0,169	0,041
Систолическое АД на 3-5 минуте ортостаза, мм рт. ст.	-0,049	0,001
NT-proBNP, пг/мл	0,000003	0,040

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

$$S(t) = \exp(-0,514056 \times \exp((0,019 \times \text{ЧСС}) + (0,169 \times \text{ЧДД}) + (-0,049 \times \text{сист. АД}) + (0,000003 \times \text{NTproBNP}))) \times 100\%, (4)$$

где ЧСС – частота частота дыхательных движений сердечных сокращений, мин<sup>-1</sup>;

ЧДД – частота дыхательных движений, мин<sup>-1</sup>;

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 СНФВ в течение 1 года благоприятным, при значениях от 60 до 80% - неблагоприятным, менее 60% - крайне неблагоприятным.

Критерии прогностической значимости заявленного способа прогнозирования выживаемости пациентов с СНФВ 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 СНФВ.

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<sup>-1</sup>, ЧСС 80 в мин<sup>-1</sup>, 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.

$$S(t) = \exp(-0,514056 \times \exp((0,019171 \times 80) + (0,169370 \times 16) + (0,049099 \times 80) + (0,000003 \times 3450))) \times 100\% = 49\%, (5).$$

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<sup>-1</sup>. ЧДД 14 в мин<sup>-1</sup>. 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.

$$S(t)=\exp(-0,514056 \times \exp((0,019171 \times 64)+(0,169370 \times 14)+(0,049099 \times 90)+(0,000003 \times 250))) \times 100\%=80\%, (6).$$

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.

### 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.

### 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 большие 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 работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Прокопова, Л. В. Роль простых клиничко-лабораторных показателей в одногодичном прогнозировании течения СН-нФВ в эпоху высокотехнологичных методов помощи: исследование «Доступный прогноз» / Л.В. Прокопова, С. М. Кашуба, В. Л. Галенко и др. // Журнал Сердечная Недостаточность. - 2015. - Т. 16. - № 3. - С. 137 – 144.

2. Ситникова, М.Ю. Этапы континуума для улучшения прогноза в разных подгруппах больных ХСН: от менеджмента и оптимизации программы реабилитации к уточнению доступных для исследования факторов риска / М.Ю. Ситникова, М.А. Борцова, В.Л. Галенко, С.Г. Иванов, Л.В. Прокопова // Трансляционная медицина. - 2015. - Т. 2. - № 5. - С. 62-72.

3. Прокопова, Л. В. Место нерутинных биомаркеров СН-нФВ в оценке одногодичной выживаемости: куда ведет дорога от «доступного прогноза»? / Л. В. Прокопова, М.Ю. Ситникова, В.В. Дорофейков и др. // Журнал Сердечная Недостаточность. - 2016. - Т. 17. - № 2. - С. 82–90.

4. Прокопова, Л.В. Калькулятор "Доступный прогноз" - способ качественной оценки выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка / Л. В. Прокопова, М.Ю. Ситникова // Кардиология. - 2018. - Т. 58. - № 5. - С. 30-36.

5. Прокопова, Л. В. Способ прогнозирования выживаемости больного СНнФВ. Патент № 2017121757 (2646749) от 20.06.2017 / Л. В. Прокопова, М.Ю. Ситникова, Б. И. Смирнов // Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент). - 2018. - № 10. - С. 1–7.

6. Прокопова, Л. В. Способ прогнозирования выживаемости больного СНнФВ в течение 1 года. Патент № 2017121759 (2646750) от 20.06.2017 / Л.В. Прокопова, М.Ю. Ситникова // Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент). - 2018. - № 7. - С. 1–7.

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» – 2011г. – С. 8-9.
8. Прокопова, Л.В. Взаимосвязь ширины распределения эритроцитов с пиковым потреблением кислорода, содержанием NT-proBNP в сыворотке крови и годичной летальностью у пациентов-жителей Северо-Западного региона России, страдающих систолической ХСН / Л.В. Прокопова, М.Ю. Ситникова // Сборник тезисов XII Конгресса «Сердечная недостаточность 2012». – 2012. – С. 45.
9. Прокопова, Л.В. Возможности прогнозирования течения тяжелой систолической ХСН, основанные на традиционных и современных методах исследования / Л.В. Прокопова, С.М. Кашуба // Бюллетень Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. – 2012. – С. 127.
10. Кашуба, С.М. Роль разных методов определения прогноза у больных с ХСН в амбулаторных условиях / С.М. Кашуба, Л.В. Прокопова // Сборник тезисов «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2012. LXXIII научно-практическая конференция». – 2012. – С. 62-63.
11. Prokopova, L.V. Comparison of the effectiveness of different prognostic scales (Seattle Heart Failure Model, EFFECT, Heywood's model) in patients treated in out-patient heart failure clinic / L.V. Prokopova, M.Y. Sitnikova, P.A. Fedotov et al. // Book of abstracts «Heart Failure 2012». – 2012. – P. 132.
12. Прокопова, Л. В. Вклад гендерных различий в прогноз течения заболевания у пациентов с систолической сердечной недостаточностью / Л. В. Прокопова, С. М. Кашуба, В. Л. Галенко Сборник тезисов «V Ежегодная научно-практическая конференция молодых ученых и специалистов ФГБУ». – 2013. – С. 44.
13. Чепурная, И. И. Факторы риска, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом у пациентов с систолической сердечной недостаточностью различной этиологии / И. И. Чепурная, Л. В. Прокопова // Сборник тезисов «V Ежегодная научно-практическая конференция молодых ученых и специалистов ФГБУ». – 2013. – С. 56.
14. Prokopova, L.V. Relationship between prognostic indicators (RDW, VO<sub>2</sub>peak, NT-proBNP) and annual mortality of patients with systolic chronic heart failure living in the north-western Russia / L.V. Prokopova, M.Y. Sitnikova, P.A. Fedotov et al. // Book of abstracts «Heart Failure 2013». – 2013. – P. 138.
15. Prokopova, L.V. New approaches to short-term prognosis of the stratification of heart failure in clinical practice Russian cardiologist / L.V. Prokopova, M.Y. Sitnikova, P.A. Fedotov et al. // Book of abstracts «Heart Failure 2014». – 2013. – P. 193.
16. Прокопова, Л. В. Прогнозирование течения систолической сердечной недостаточности на основе современных предикторов у пациентов-жителей Северо-Западного региона России / Л.В. Прокопова, С.М. Кашуба, М.Ю. Ситникова // Российский кардиологический журнал. – 2014. Т. 5. – № 109. – С. 234-235.
17. Дорофейков, В. В. Современные предикторы оценки тяжести систолической сердечной недостаточности ST2 и BNP у пациентов, жителей Северо-Западного региона России / В. В. Дорофейков, Ю.П. Милютина, Л.В. Прокопова и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. - Т. 9. - № 59. - С.94.
18. Прокопова, Л. В. Роль современных предикторов в определении краткосрочного прогноза систолической сердечной недостаточности различной этиологии у жителей Северо-Западного региона России / Л.В. Прокопова, М.Ю. Ситникова, В.В. Дорофейков и др. // Сборник тезисов XIV Конгресса «Сердечная недостаточность 2014». – 2014. – С. 49-50.

19. Ситникова, М. Ю. Опыт применения инотропных и ритм-урежающих препаратов у больных с терминальной ХСН в условиях специализированного кардиологического отделения / Ситникова М. Ю., Лясникова Е.А., Прокопова Л. В // Сборник тезисов XIV Конгресса «Сердечная недостаточность 2014». - 2014. - С. 67.
20. Прокопова, Л. В. Гендерные различия в структуре пациентов с систолической сердечной недостаточностью у пациентов-жителей Северо-Западного региона России / Л.В. Прокопова, М.Ю. Ситникова, П.А. Федотов и др. // Сборник тезисов XIV Конгресса «Сердечная недостаточность 2014». - 2014. - С. 70-71.
21. Prokopova, L.V., The predictive value of st2 concentrations in plasma in patients with systolic heart failure, living in the north-west region of the Russian Federation. European / L.V. Prokopova, M.Y. Sitnikova, V.V Dorofeykov et al. // Journal of Heart Failure Abstracts Supplement.– 2015.– Vol. 17.– P. 226.
22. Prokopova, L.V. The role of modern markers in prognosis heart failure at 1 year with different etiology in patient-residents of the north-west region of Russia / L.V. Prokopova, M.Y. Sitnikova, V.V Dorofeykov et al. // European Journal of Heart Failure Abstracts Supplement.– 2015.– Vol. 17.– P. 348.
23. Прокопова, Л. В. Возможности краткосрочного прогнозирования течения систолической сердечной недостаточности на уровне амбулаторного звена в эпоху высокотехнологических методов помощи. Трансляционная медицина / Л.В. Прокопова, М.Ю. Ситникова // VII Ежегодная научная конференция молодых ученых и специалистов. Сборник тезисов.–2015.– Стр. 75-76.
24. Прокопова, Л. В. Прогнозирование выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка – решающий этап отбора к высокотехнологичной медицинской помощи. Алмазовские чтения 2018 / Л.В. Прокопова // Трансляционная медицина. – 2018. – С. 203.
25. Прокопова, Л. В. «Доступный прогноз»: ключ к прогнозированию выживаемости больного хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка в условиях амбулаторного звена медицинской помощи / Л.В. Прокопова // Сборник тезисов конгресса Сердечная недостаточность. – 2017. – С. 77.
26. Прокопова, Л. В. Прогностическое значение показателя ширины распределения эритроцитов по объему в сыворотке крови у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов. – 2018.–С. 925.
27. Прокопова, Л. В. Вклад этиологии хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса в одногодичный прогноз заболевания / Л.В. Прокопова // Сборник тезисов. Образовательный форум «Российские дни сердца». – 2017. – С. 42.
28. Прокопова, Л. В. Роль ST2 в прогнозировании выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка в течение 1 года / Л.В. Прокопова // Сборник тезисов. Образовательный форум «Российские дни сердца». – 2018. – С. 241.
29. Прокопова Л.В., Ситникова М.Ю. Поиск «рутинных» лабораторных маркеров прогнозирования выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка течение 1 года/ Л.В. Прокопова // Сборник тезисов. Образовательный форум «Российские дни сердца». – 2019. – С. 212.
30. Prokopova, LV. The Crole of NT-proBNP, myeloperoxidase, highly sensitive troponin, sST2 in predicting systolic heart failure / L.V. Prokopova , M.Y.Sitnikova, E.V. Shlyakhto // Eur J Heart Fail. Heart Failure 2019 Abstract Reviewers. — 2019. Vol. 1.– P. 1611

31. Prokopova, LV. RDW is an important marker in a one-year prediction of survival with stable systolic heart failure / L.V. Prokopova, M.Y. Sitnikova, E.V. Shlyakhto // Eur J Heart Fail. Heart Failure 2019 Abstract Reviewers. – 2019. Vol. 1.– P. 934.

32. Прокопова Л. В. Прогнозирования сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка на амбулаторном этапе медицинской помощи / Л. В. Прокопова // Трансляционная медицина. – 2019. – С. 177.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление  
 АКТГ – адренокортикотропный гормон  
 АЛТ – Аланинаминотрансфераза  
 АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов  
 АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II  
 АСТ – Аспаргатаминотрансфераза  
 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- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЧДД – частота дыхательных движений  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭХО КГ – эхокардиография  
3С-HF – Cardiac and Comorbid Conditions HF Score (Способ основного и сопутствующих заболеваний у пациента с сердечной недостаточностью)  
AIC – информационный критерий Акаике  
 $\beta$ -АБ –  $\beta$ -адреноблокаторы  
BNP – brain natriuretic peptide (мозговой натрийуретический пептид)  
EFFECT – The Enhanced Feedback for Effective Cardiac Treatment (Шкала «Улучшения 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)  
 $\text{Na}^+$  – 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)  
sST<sub>2</sub> – suppression of tumorigenicity 2 (растворимая изоформа белка-рецептора интерлейкина-1)  
VE/VCO<sub>2</sub> – the minute ventilation - carbon dioxide production relationship (показатель вентилаторного эквивалента по углекислому газу)  
VO<sub>2</sub> peak – peak oxygen consumption (объем кислорода, поглощаемый на пике нагрузки)