На правах рукописи

Корсакова Дарья Александровна

КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРЕДИКТОРНОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ МИОКАРДИАЛЬНОГО СТРЕССА, ФИБРОЗА И ВОСПАЛЕНИЯ У КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Волгоград– 2026

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

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент
Смирнова Марина Петровна

Официальные оппоненты:
Ларина Вера Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии Института клинической медицины, заведующий кафедрой.

Щукин Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный работник высшей школы РФ, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтической терапии с курсом кардиологии, профессор кафедры.

Ведущая организация:
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2026 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.2.005.07 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 400066, г. Волгоград, пл. Павших борцов, зд. 1.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, зд. 1 и на сайтах: www.volgmed.ru, www.vak2.ed.gov.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.005.07
доктор медицинских наук, доцент  Бурова Наталья Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – клинический синдром, развивающийся на фоне большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы [Бойцов С.А., 2022; Поляков Д.С., Фомин И.В., 2021; Галявич А.С., Терещенко С.Н., 2024; Yancy C.W., 2021; Heidenreich P.A., 2022; Gilbert O., 2025]. Распространенность ХСН в мировой популяции демонстрирует стабильный рост [Savarese G., 2023; Shahim B., 2023; Bozkurt B., 2025]. По глобальным оценкам, в мире насчитывается более 64 миллионов пациентов с ХСН, а распространенность ХСН среди взрослого населения развитых стран составляет примерно 1–3% [Savarese G., 2023; Shahim B., 2023].

Российские исследования подтверждают эти тенденции. Согласно национальным регистрам и крупным научным публикациям за 2021–2025 гг. в РФ распространенность ХСН находится на уровне 7–8,2% с отчетливой тенденцией к росту [Бойцов С.А., 2022; Поляков Д.С., Фомин И.В., 2021; Галявич А.С., Терещенко С.Н., 2024].

Актуальность исследования проблемы ХСН определяется ее тяжелым клиническим течением и неблагоприятным прогнозом. Годовая смертность от ХСН в РФ достигает 10–12%, а у пациентов с сочетанием ХСН и тяжелых коморбидных заболеваний летальность может превышать 15% [Галявич А.С., Терещенко С.Н., 2024; Багрий А.Э., Супрун Е.В., 2020]. Еще одной важной медико-социальной проблемой является высокая частота повторных госпитализаций, что связано с декомпенсациями ХСН [Tian J., 2019; Chen Y., 2024; Osenenko K.M., 2022; Li D., 2022; Aldweib N., 2022]. От 30 до 40% пациентов с ХСН повторно госпитализируются в течение первого года после выписки [Shahim B., 2023; Sayed A., 2024].

Большинство пациентов с ХСН имеют несколько коморбидных состояний одновременно, чаще всего такие, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий (ФП), сахарный диабет 2 типа (СД2), ожирение, хроническая болезнь почек (ХБП), анемия и др. [Sison S.D.M., 2023; Savarese G., 2020a; Pacho C., 2018]. По данным Medicare Services, у 55% пациентов с ХСН отмечается 5 и более хронических заболеваний [Антропова О.Н., Осипова И.В., 2020].

Актуальной проблемой современной медицины является изучение биомаркеров, способствующих ранней диагностике сердечной недостаточности, контролю эффективности её терапии, стратификации риска и прогнозированию возможных клинических исходов ХСН [Cotter G., 2024; Burger P.M., 2023; Chen S., 2022; Sulaiman S., 2025; Shams P., 2025].

В настоящее время для диагностики и стратификации риска ХСН чаще всего используются биомаркеры развития и прогрессирования сердечной недостаточности, которые отражают такие патофизиологические процессы, как миокардиальный стресс, перегрузка объемом и давлением (NT-proBNP), апоптоз, фиброз и ремоделирование внеклеточного матрикса (растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 – sST2, галектин-3), воспаление (С-реактивный белок, определяемый высокочувствительным методом – вчСРБ), а также разные комбинации данных маркеров. Именно мультибиомаркерные исследования делают прогноз неблагоприятных событий при ХСН более точным и позволяют врачу раньше выявлять пациентов высокого риска и индивидуализировать схемы ведения больных [Калашникова Н.М., Зайцев Д.Н., 2023; Коваленко Е.В., Маркова Л.И., 2023; Драгомирецкая Н.А., Толмачева А.В., 2024; Castiglione V., 2021; Al-Sadawi M., 2022; Kanagala P., 2020; Meijers W.C., 2021; Godhiwala

P., 2023; Kovenskiy A., 2025; Alzaabi M.A., 2024; Dong X., 2023; Kim B., Park J., 2022; Kuster N., 2020; Pacho C., 2018].

Во многих исследованиях показано прогностическое значение уровня NT-proBNP: смертность у госпитализированных пациентов с ХСН [Jia X., 2023; Vergaro G., 2018; Chow S.L., 2017], высокий риск госпитализации, связанной с СН [Tian J., 2019; Chen Y., 2024; Savarese G., 2020б; Pacho C., 2018; Shengelia T., 2024; Blanco R., 2020; Lucki M., 2025], развитие осложнений у больных с инфарктом миокарда и прогрессирующей стенокардией (риск рецидива инфаркта миокарда, развитие ХСН, постинфарктного ремоделирования, смерти), развитие внезапной сердечной смерти [Castiglione V., 2021; Hendricks S., 2022; Daubert M.A., 2019; Vergaro G., 2018].

Многочисленные исследования подтверждают, что повышенные значения sST2 коррелируют с ухудшением прогноза, включая повышенную общую и сердечно-сосудистую смертность, частоту повторных госпитализаций при ОСН и ХСН [Zhang T., 2021; Dong G., 2021; Kim H.L., 2021; Sciatti E., 2023; Emdin M., 2018].

Во многих исследованиях было также показано, что галектин-3 коррелирует с более высокой смертностью и частотой госпитализаций у больных с ХСН [Anand I.S., 2013; Chen H., 2020; Kramer F., 2013; de Boer R.A., 2011; Sulaiman S., 2025; Trippel T.D., 2021]. Галектин-3 ассоциирован с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами у лиц с СД2, независимо от традиционных факторов риска [Lorenzo-Almorós A., 2020]. Помимо этого, галектин-3 показал себя как хороший прогностический маркер в отношении развития СН и ФП для пациентов с сопутствующей почечной патологией [Bansal N., 2021; Shen M.J., 2023].

Данные многочисленных клинических исследований и метаанализов демонстрируют корреляцию между уровнем вчСРБ и тяжестью ХСН, измеряемой по функциональным классам (ФК) Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), параметрам сократительной функции левого желудочка, таким, как фракция выброса, а также риском неблагоприятных кардиальных исходов, включая госпитализацию и смертность [Токмачев Р.Е., Кравченко А.Я., 2023; Белозерских Ю.С., Кочетков А.И., 2023; Хазова Е.В., Булашова О.В., 2021; Stumpf C., 2017; Lakhani I., 2021; Santas E., 2024; Garofalo M., 2023].

В ряде российских и зарубежных исследований было показано, что объединение sST2 с NT-proBNP значительно увеличивает точность прогноза неблагоприятных событий в сравнении с использованием только одного маркера [Нарусов О.Ю., Муксинова М.Д., 2025; Калашникова Н.М., Зайцев Д.Н., 2023; Jia X., 2023; Chen Y., 2024; Sabbatinelli J., 2022; Chen P., 2024; Emdin M., 2018].

В некоторых исследованиях [Kuster N., 2020] в одной когорте пациентов одновременно оценивались уровни sST2, NT-proBNP и вчСРБ, и было показано, что добавление именно sST2 и вчСРБ к биохимическим и клиническим моделям значительно увеличивало точность долгосрочного прогноза. В других исследованиях с определением этих трех биомаркеров было показано, что только комбинированная оценка всех трех биомаркеров достоверно улучшает стратификацию риска [Dudek M., 2023; Emdin M., 2018; Wang Q., 2021; Wettersten N., 2021].

Несмотря на значительное число работ, посвященных исследованию данных маркеров у больных с ХСН, многие вопросы оценки их клинического значения, вклада в развитие различных клинико-функциональных проявлений ХСН, сопряженности с сопутствующими заболеваниями и, наконец, значения для прогноза неблагоприятных событий у пациентов с ХСН остаются недостаточно изученными. Так, практически отсутствуют работы, в которых проводилось бы одновременное мультибиомаркерное исследование NT-proBNP, sST2, галектина-3 и вчСРБ. Проведение подобного

исследования позволит оценить взаимосвязь и взаимное значение данных маркеров у больных с ХСН между собой и уточнит предикторное значение каждого из исследованных маркеров, а также их комплексную предикторную роль для наступления неблагоприятных событий у больных с ХСН, а также пороговые уровни маркеров.

В доступной литературе отсутствуют работы, посвященные исследованию ассоциаций, взаимосвязи NT-proBNP, sST2, галектина-3 и вчСРБ с клинико-функциональными проявлениями ХСН, тревогой, депрессией, разными компонентами астении и качества жизни (КЖ) и конкретными параметрами эхокардиографии (ЭхоКГ). Решение этих вопросов, с одной стороны, улучшит понимание механизма развития таких проявлений ХСН, как снижение функциональной активности, различные компоненты астении, тревога, депрессия, ухудшение разных аспектов качества жизни, изменение параметров ЭхоКГ, а, с другой, улучшит диагностику этих проявлений ХСН.

В настоящее время мало изучена или не исследована вообще сопряженность уровня исследованных маркеров с такими коморбидными заболеваниями у больных с ХСН, как стенокардия напряжения 2–3 ФК, ФП, СД2, ожирение, анемия, нарушение функции почек, а также гендерные и возрастные особенности данных маркеров. Исследование данного вопроса актуализирует значение сопутствующей патологии, пола и возраста больных для изменения уровня исследованных маркеров, что облегчит интерпретацию полученных результатов.

Все вышеизложенное послужило основанием для проведения настоящей работы.

Цель исследования

Изучить клинико-лабораторные взаимосвязи маркеров миокардиального стресса, фиброза и воспаления и их прогностическое значение у коморбидных больных с ХСН.

Задачи исследования

1. Изучить уровень биомаркеров миокардиального стресса (NT-proBNP), фиброза (sST2, галектин-3) и воспаления (вчСРБ) у больных с ХСН и коморбидной патологией в зависимости от тяжести сердечной недостаточности, сопутствующей патологии, пола и возраста.

2. Исследовать взаимосвязь биомаркеров миокардиального стресса, фиброза и воспаления с клиническими проявлениями, функциональной активностью, выраженностью астении, тревоги, депрессии и качеством жизни у коморбидных больных с ХСН.

3. Оценить сопряжённость уровня биомаркеров миокардиального стресса, фиброза и воспаления с параметрами эхокардиографии, характеризующими ремоделирование сердца, сократительную способность левого желудочка и давление в лёгочной артерии, у больных с ХСН и коморбидной патологией.

4. Определить прогностическое значение биомаркеров миокардиального стресса, фиброза и воспаления для развития неблагоприятных событий (смерть от всех причин, госпитализация по поводу декомпенсации ХСН) в течение 12 месяцев у коморбидных пациентов с ХСН и оценить выживаемость больных в зависимости от уровня маркеров.

Научная новизна исследования

Впервые у коморбидных больных с ХСН проведено одновременное исследование NT-proBNP, sST2, галектина-3 и вчСРБ в сопоставлении с тяжестью и фенотипом ХСН, сопутствующими заболеваниями, клинико-функциональными и эхокардиографическими показателями и годовым прогнозом. Установлено, что повышение ФК ХСН и снижение

фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) сопровождаются увеличением концентрации sST2 и NT-proBNP, а также более частым выявлением повышенных уровней вчСРБ и галектина-3.

Показано, что у коморбидных больных с ХСН концентрация sST2, NT-proBNP и вчСРБ выше при сопутствующей фибрилляции предсердий, концентрация NT-proBNP – при стенокардии напряжения (у больных с ХСНсФВ – также sST2 и вчСРБ), концентрация sST2 – при альбуминурии; у мужчин выше уровень sST2 и галектина-3. При СД2 с уровнем HbA1c >7,5% и при анемии лёгкой степени чаще выявляются повышенные уровни галектина-3 (при анемии – также NT-proBNP), а при ожирении 3 степени – низкие значения NT-proBNP (<250 пг/мл).

Установлено, что снижение толерантности к физической нагрузке связано с повышением концентрации всех исследованных маркеров, нарастание клинических проявлений по ШОКС – преимущественно с sST2 и NT-proBNP; выраженность астении, снижение жизненной активности и социального функционирования – с NT-proBNP и вчСРБ; тревога, депрессия и снижение качества жизни по МОКЖ – преимущественно с вчСРБ; ремоделирование сердца, повышение СДЛА и снижение ФВ ЛЖ – с sST2 и NT-proBNP.

Впервые установлена комбинация предикторов летального исхода у коморбидных больных с ХСН в течение 12 месяцев: уровень sST2 ≥23,16 нг/мл; дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (Т6М) <144 м; возраст >82 лет. Выявлено предикторное значение уровня вчСРБ >6,8 мг/л для наступления комбинированной конечной точки (ККТ) (смерть от всех причин или госпитализация по поводу декомпенсации ХСН).

Установлено, что выживаемость больных с ХСН и коморбидной патологией за 12 месяцев наблюдения при уровне sST2 ≥23,16 нг/мл и концентрации NT-proBNP >1237,2 пг/мл достоверно меньше, чем при более низких значениях.

Теоретическая и практическая значимость исследования

На основании проведенного исследования установлено, что повышение ФК ХСН и снижение ФВ сопровождаются увеличением концентрации sST2 и NT-proBNP, а также более частым выявлением повышенных уровней вчСРБ и галектина-3.

Полученные данные показали, что фибрилляция предсердий сопровождается повышением уровня sST2, NT-proBNP и вчСРБ, стенокардия напряжения 2–3 ФК – преимущественно NT-proBNP, альбуминурия – повышением концентрации sST2. Сахарный диабет 2 типа и ожирение также влияют на уровень маркеров: при СД2 с уровнем HbA1c >7,5%, как и при анемии лёгкой степени, чаще выявляются повышенные уровни галектина-3 (при анемии – также NT-proBNP), а при ожирении 3 степени – более низкие значения NT-proBNP.

У мужчин уровень sST2 и галектина-3 достоверно выше, чем у женщин. Достоверные отличия исследованных показателей в разные возрастные периоды по группе в целом и в подгруппах мужчин и женщин отсутствуют.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости учитывать наличие сопутствующей патологии и мужской пол при интерпретации результатов определения исследованных биомаркеров.

Установленные особенности ассоциаций исследованных биомаркеров с различными клинико-функциональными и эхокардиографическими показателями подтверждают необходимость мультибиомаркерных исследований у коморбидных больных с ХСН и позволяют использовать их в качестве индикаторов для последующих дополнительных исследований на наличие и выраженность астении, тревоги, депрессии и снижения качества жизни.

Определенные в нашем исследовании предикторы летального исхода за 12 месяцев и предиктор ККТ могут использоваться для оценки прогноза и выделения коморбидных больных с ХСН, нуждающихся в более тщательном диспансерном наблюдении.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Нарастание тяжести хронической сердечной недостаточности у больных с коморбидной патологией, оцениваемое по функциональному классу и снижению фракции выброса левого желудочка, отражается ростом концентрации маркеров миокардиального стресса (NT-proBNP) и фиброза (sST2). Уровень галектина-3 возрастает при застойной ХСН.

2. Коморбидный фон и пол влияют на уровень биомаркеров у больных с ХСН. Фибрилляция предсердий сопряжена с одновременным повышением маркеров миокардиального стресса, фиброза и воспаления (NT-proBNP, sST2 и вчСРБ), стенокардия напряжения – преимущественно маркера миокардиального стресса NT-proBNP, альбуминурия – маркера фиброза sST2. У мужчин концентрации sST2 и галектина-3 выше, чем у женщин, а возраст на уровень исследованных маркеров не влияет.

3. Биомаркеры миокардиального стресса, фиброза и воспаления отражают разные стороны клинического статуса коморбидных больных с ХСН. Снижение толерантности к физической нагрузке сопряжено с повышением концентрации всех исследованных маркеров, а тяжесть клинических проявлений ХСН по ШОКС связана преимущественно с sST2 и NT-proBNP. Выраженность астении и снижение жизненной активности ассоциированы с повышением NT-proBNP и вчСРБ, а тревожно-депрессивные расстройства и снижение качества жизни – преимущественно с повышенным уровнем вчСРБ.

4. Повышение концентрации sST2 и NT-proBNP ассоциировано со структурно-функциональным ремоделированием сердца: увеличением размеров левого и правого желудочков, снижением фракции выброса левого желудочка и повышением систолического давления в лёгочной артерии. Уровень вчСРБ связан преимущественно с перегрузкой малого круга кровообращения – повышением систолического давления в лёгочной артерии и давления заклинивания лёгочной артерии.

5. Уровень sST2 ≥23,16 нг/мл в сочетании с дистанцией теста 6-минутной ходьбы <144 м и возрастом >82 лет позволяет выделить коморбидных больных с ХСН с высоким риском смерти в течение года (AUC 0,806); уровень вчСРБ >6,8 мг/л ассоциирован с риском смерти или госпитализации по поводу декомпенсации ХСН.

Методология и методы исследования

Методологической основой настоящего диссертационного исследования явились научные положения и достижения отечественных и зарубежных авторов в области изучения патогенетического значения биомаркеров миокардиального стресса, фиброза и воспаления у больных с ХСН и их взаимосвязи с тяжестью ХСН, наличием коморбидных состояний, клинико-функциональными показателями и исходами. Указанная нозология была выбрана как социально значимая и широко распространённая в РФ.

В работе использованы клинические, лабораторные, биохимические, инструментальные (функциональные) и статистические методы исследования.

Степень достоверности результатов проведенного исследования

Научные положения и результаты диссертации имеют высокую степень

достоверности и аргументации. Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется количеством клинических наблюдений с использованием современных методов исследования и тщательной статистической обработкой полученных данных. Достоверность подтверждена достаточным уровнем репрезентативности. При проведении исследования использованы сертифицированные приборы.

Внедрение в практику и учебный процесс

Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс на кафедре факультетской терапии, пропедевтики внутренних болезней, кафедре госпитальной терапии с профпатологией, кафедре внутренних болезней ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, а также в практическую работу ГБКУЗ ЯО «Центральная городская больница», ГАУЗ ЯО Больница скорой медицинской помощи имени Н.В. Соловьева, ГБУЗ ЯО ОКБ.

Апробация результатов

Апробация работы проведена 01.10.2025 на расширенном заседании кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России.

Материалы диссертации представлены на всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» 20–21.04.2023, Санкт-Петербург; XI Евразийском конгрессе кардиологов 17–18.05.2023, онлайн-трансляция; VI терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» – VI всероссийской конференции молодых терапевтов 25–26.05.2023, Казань; X форуме молодых кардиологов Российского кардиологического общества «Движение вверх» с международным участием 22–23.06.2023, Кемерово; Российском национальном конгрессе кардиологов 21–23.09.2023, Москва; V Международной конференции «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии», 18–19.10.2023, онлайн-трансляция; 12-й всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» 20–21.10.2023, Самара; XVIII национальном конгрессе терапевтов 20–22.11.2023, Москва; XIX национальном конгрессе терапевтов, 20–22.11.2024, Москва; всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» 17–18.04.2025, Санкт-Петербург; форуме терапевтов ЦФО, 13.02.2026, Рязань.

Публикации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 16 научных трудов, из них 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований, в том числе 1 статья в издании, входящем в международную цитатно-аналитическую базу данных Scopus.

Личное участие автора в получении научных результатов

Автором проведен анализ литературных данных, посвященных распространенности и коморбидности ХСН, клиническому, диагностическому и прогностическому значению различных биомаркеров у пациентов с ХСН. Была сформулирована цель исследования, определены задачи, выбраны оптимальные клинические (функциональная активность по тесту 6-минутной ходьбы (Т6М), шкала оценки клинического состояния, шкала MFI-20 для оценки выраженности астении, госпитальная шкала тревоги и депрессии, Миннесотский опросник качества жизни (МОКЖ), опросник SF-36), лабораторные, биохимические (уровень NT-proBNP, sST2, галектина-3, вчСРБ) и функциональные методы (ЭхоКГ) исследования для проведения

научной работы. Был разработан план исследования.

Автор осуществлял набор и клинический осмотр пациентов в соответствии с планом, участвовал в проведении лабораторных, биохимических исследований и эхокардиографии. Была разработана специальная электронная база для хранения и статистической обработки данных. Проведен статистический анализ с использованием пакета программ Statistica и MedCalc, включая методы параметрического и непараметрического анализа, корреляционный анализ, анализ ROC-кривых, однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ. Полученные данные были обобщены, проанализированы и обсуждены. Сформулированы выводы и практические рекомендации, которые были внедрены в практику. Все результаты исследования отражены в публикациях, в которых личный вклад автора составляет не менее 85%.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 193 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и обозначений и списка литературы, который содержит 249 литературных источников, в том числе 57 отечественных и 192 иностранных авторов. Работа содержит 53 таблицы и 22 рисунка.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось с 10.2021 года по 05.2023 года. База исследования – кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (зав. кафедрой – д.м.н., доцент М.П. Смирнова). Обследование и лечение пациентов проводилось в терапевтическом отделении и отделении функциональной диагностики ГБКУЗ ЯО ЦГБ г. Ярославля.

Исследование является продольным обсервационным проспективным когортным клиническим исследованием. Протокол и дизайн исследования были одобрены Этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (протокол № 50 от 28.10.2021 г.). При включении в исследование пациенты подписывали добровольное информированное согласие.

Критерии включения в исследование:

- Диагноз ХСН 2–4 ФК (NYHA), развившейся на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и/или гипертонической болезни (ГБ), подтверждённый клиническими, лабораторными и инструментальными данными;
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия.

Критерии невключения в исследование: возраст старше 85 лет**,** злокачественные новообразования и гемобластозы в анамнезе и на момент исследования**,** острые воспалительные заболевания на момент обследования**,** аутоиммунные заболевания**,** тяжелые заболевания печени, остеоартроз суставов нижних конечностей 3–4 ст., снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (CKD-EPI) менее 30 мл/мин/1,73 м², полинейропатия нижних конечностей с двигательными нарушениями в т. ч. токсического генеза, хронические заболевания легких с дыхательной недостаточностью средней и тяжелой степени, анемия средней и тяжелой степени, сахарный диабет 1 типа, ОНМК давностью менее 6 месяцев, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда давностью менее 6 месяцев, психические заболевания в анамнезе, значительно выраженные когнитивные нарушения.

Под наблюдением в терапевтическом отделении находились 102 больных, средний возраст 74,3±9,1 года, из них 72 женщины (средний возраст 75,7±8,2 года, длительность ХСН 4,3±2,0 года) и 30 мужчин (средний возраст 69,8±8,7 года, длительность ХСН 4,6±2,3 года) с ХСН разного ФК NYHA: 2 ФК – 23 (22,5%) больных, 3 ФК – 51 (50%), 4 ФК – 28 (27,5%). Причиной госпитализации явилось ухудшение течения ИБС и/или ГБ и нарастание симптомов ХСН. У 67 (65,7%) пациентов была диагностирована ХСН с сохраненной ФВ (≥50%), у 22 (21,6%) – ХСН с умеренно сниженной ФВ (41–49%), у 13 (12,7%) – ХСН с низкой ФВ (≤40%). При анализе исследованных параметров пациенты с ХСН с умеренно сниженной ФВ и ХСН с низкой ФВ были объединены в одну группу ХСНунФВ+ХСНнФВ.

До госпитализации больные получали терапию, представленную в таблице 2; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и сакубитрил/валсартан в период включения не назначались в связи с их недоступностью в стационаре. В стационаре терапия корректировалась в соответствии с действовавшими клиническими рекомендациями (Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М. и др., 2020).

Диагнозы ГБ, ИБС (стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз) и СД2 устанавливали в соответствии с действовавшими клиническими рекомендациями на основании анамнеза, медицинской документации и обследования в стационаре. Анемию диагностировали при уровне гемоглобина менее 120 г/л у женщин и менее 130 г/л у мужчин; в исследование включались больные только с анемией лёгкой степени, поскольку анемия средней и тяжёлой степени являлась критерием невключения. Ожирение устанавливали при индексе массы тела ≥30 кг/м², его степень – по классификации ВОЗ. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1, терапия, получаемая до госпитализации, – в таблице 2.

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели	n = 102; n (%) или M ± SD
Женщины, n (%)	72 (70,6%)
Мужчины, n (%)	30 (29,4%)
Возраст, лет (M ± SD)	74,3 ± 9,1
Индекс коморбидности Чарльсона, баллы (M ± SD)	5,4 ± 1,5
ХСН стадия IIA по Василенко–Стражеско, n (%)	59 (57,8%)
ХСН стадия IIБ по Василенко–Стражеско, n (%)	43 (42,2%)
ХСН 2 ФК (NYHA), n (%)	23 (22,5%)
ХСН 3 ФК (NYHA), n (%)	51 (50,0%)
ХСН 4 ФК (NYHA), n (%)	28 (27,5%)
ХСН с сохранённой ФВ, n (%)	67 (65,7%)
ХСН с умеренно сниженной ФВ, n (%)	22 (21,6%)
ХСН с низкой ФВ, n (%)	13 (12,7%)
ГБ III стадии, n (%)	102 (100%)
ИБС: стенокардия напряжения 2–3 ФК, n (%)	48 (47,1%)
ИБС: ПИКС, n (%)	36 (35,3%)
Показатели	n = 102; n (%) или M ± SD
ФП постоянная, n (%)	29 (28,4%)

	Продолжение таблицы 1
ФП пароксизмальная, n (%)	7 (6,9%)
СД2, n (%)	60 (58,8%)
Перенесённое ОНМК, n (%)	19 (18,6%)
Ожирение, n (%)	73 (71,6%)
ИМТ, кг/м² (M ± SD)	32,3 ± 5,9
Степень ожирения (M ± SD)	1,1 ± 0,9
Анемия лёгкой степени, n (%)	22 (21,6%)
Альбуминурия, n (%)	23 (22,5%)
рСКФ 89–60 мл/мин/1,73 м², n (%)	55 (53,9%)
рСКФ 59–45 мл/мин/1,73 м², n (%)	26 (25,5%)
рСКФ 44–30 мл/мин/1,73 м², n (%)	21 (20,6%)

Таблица 2 – Терапия, получаемая пациентами до госпитализации

Показатели	N= 102 и % от группы в целом
Ингибиторы АПФ до госпитализации, n (%) В том числе периндоприл эналаприл рамиприл	90 (88,2%) 68 (66,7%) 14 (13,7%) 8 (7,8%)
Блокаторы рецепторов АТ-2 до госпитализации, n (%) В том числе валсартан лозартан	12 (11,8%) 8 (7,8%) 4 (3,9%)
Сакубитрил + валсартан до госпитализации, n (%)	0
β-адреноблокаторы до госпитализации, n (%) в том числе метопролол бисопролол	98 (96,1%) 53 (52,0%) 45 (44,1%)
Диуретики до госпитализации, n (%) В том числе тиазидные и тиазидоподобные петлевые	82 (80,4%) 39 (38,2%) 43 (42,2%)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов до госпитализации, n (%) В том числе спиронолактон эплеренон	96 (94,1%) 68 (66,7%) 28 (27,5%)
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа до госпитализации, n (%)	0
Антиагреганты до госпитализации, n (%)	12 (11,8%)
Пероральные антикоагулянты до госпитализации, n (%)	35 (34,3%)

Дизайн исследования.

Исследование включало два этапа. На первом этапе всем больным на следующий день после госпитализации проведено комплексное обследование, описанное ниже.

На втором этапе через 12 месяцев после включения оценивали исходы по данным информационной системы «РЕГАТА». Исходы установлены у 100 из 102 больных; сведения об исходах двух пациентов получить не удалось.

Конечные точки: 1) смерть от всех причин (в стационаре или на дому); 2)

комбинированная конечная точка (ККТ) – смерть от всех причин или госпитализация по поводу декомпенсации ХСН в течение 12 месяцев наблюдения.

Для анализа больные разделялись на группы: по стадии и ФК ХСН, фенотипу ХСН (ХСНсФВ и ХСНунФВ+ХСННнФВ), наличию сопутствующих заболеваний (стенокардия напряжения, ФП, СД2, ожирение, анемия, альбуминурия, степень снижения рСКФ), полу и возрасту; по уровню маркеров относительно верхней границы нормы (sST2 ≤35 и >35 нг/мл; галектин-3 ≤2,28 и >2,28 нг/мл; NT-proBNP <250 и ≥250 пг/мл; вчСРБ ≤5 и >5 мг/л); по исходам (умершие и выжившие; с наступлением ККТ и без него).

У всех включенных в исследование проводили комплексное обследование, включающее в себя клинический осмотр с оценкой по шкале оценки клинического состояния (ШОКС), тест 6-минутной ходьбы, антропометрические данные (рост, вес, индекс массы тела). Кроме того, проводили тщательный сбор анамнеза с учетом наличия, длительности и тяжести наиболее распространенных у больных с ХСН таких коморбидных состояний, как ГБ, ИБС, сахарный диабет 2 типа (СД2), ФП, ожирение, перенесённое ОНМК (с учётом числа эпизодов), длительности ИБС и ХСН, а также получаемого лечения.

У всех больных проводили общий анализ крови (анализатор MEK 6500, Япония) и стандартные биохимические исследования. Альбуминурию оценивали полуколичественно в разовой порции мочи с помощью тест-полосок; отношение альбумин/креатинин не определялось. Количественное определение NT-proBNP, sST2, галектина-3 в крови проводили методом иммуноферментного анализа, вчСРБ – высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом.

Всем больным одним специалистом проводили ЭхоКГ на аппарате GE VIVID-7 (General Electric, США) по общепринятой методике с оценкой размеров аорты и камер сердца (в см), объемов ЛЖ, ФВ (по Симпсону), СДЛА, ДЗЛА и диастолической функции ЛЖ (E/A, время изоволюметрического расслабления и замедления раннего диастолического наполнения, E/e′). Показатели не индексировались к площади поверхности тела.

Для оценки наличия и степени тяжести астении использовали шкалу астении Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) с оценкой в баллах таких проявлений астении, как общая астения (ОА), физическая астения (ФА), психическая астения (ПА), снижение мотивации (СМ), пониженная активность (ПоАк), суммарный балл выраженности астении. Для определения наличия тревоги и депрессии использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS в баллах. Для оценки КЖ использовали Миннесотский опросник КЖ и опросник SF-36.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью программ Statistica 12 и MedCalc. Нормальность распределения оценивалась тестом Шапиро–Уилка. При нормальном распределении для сравнения выборок использовался t-критерий Стьюдента. Данные представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD). При распределении, отличном от нормального, для сравнения результатов в двух независимых группах применялся U-критерий Манна–Уитни, для трёх и более групп – H-критерий Краскела–Уоллиса. При значимом результате Краскела–Уоллиса ($p<0,05$) проводилось попарное сравнение групп с помощью U-критерия Манна–Уитни с коррекцией p-значений по методу Бенджамини–Хохберга (False Discovery Rate, FDR). Статистически значимыми считались различия при уровне скорректированного $p<0,05$. Данные представлены в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентилей (Q25; Q75). Для оценки наличия связи между разными параметрами рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена и коэффициент гамма. При сравнении частотных показателей для

оценки достоверности использовали критерий χ^2 Пирсона. При числе наблюдений в группе менее 10 для U-критерия Манна–Уитни рассчитывали точное значение p (exact p-value); при сравнении долей и ожидаемых частотах менее 5 применяли точный критерий Фишера.

Для количественной оценки наличия связи между определенным исходом и фактором риска рассчитывали отношение шансов (ОШ).

Помимо сравнения медиан, проводили категориальный анализ – сравнивали частоту выявления концентраций маркеров выше верхней границы нормы (sST2 >35 нг/мл, галектин-3 >2,28 нг/мл, NT-proBNP >125 пг/мл, вчСРБ >5 мг/л) и превышающих её в 2 и более раз, по критерию χ^2 Пирсона или точному критерию Фишера.

Для прогнозирования вероятности неблагоприятных исходов (определения предикторов) у больных с ХСН использовали однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ. Для определения качества бинарной классификации и оценки чувствительности, специфичности и достоверности модели для различных изучаемых маркеров проводили анализ ROC-кривых.

Выживаемость пациентов в течение 1 года наблюдения была оценена методом Каплана–Мейера, различия оценивали по логарифмическому ранговому критерию (Log-Rank).

За уровень достоверности принят $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При IIБ стадии ХСН, по сравнению с IIА, достоверно выше галектин-3 ($p = 0,004$) и NT-proBNP ($p = 0,009$). При оценке уровня изучаемых маркеров в зависимости от ФК ХСН установлено, что при 3 и 4 ФК ХСН достоверно выше, чем при 2 ФК, концентрация sST2 ($p = 0,04$ и $p = 0,01$ соответственно). Кроме того, при 4 ФК ХСН достоверно больше, чем при 2 ФК, уровень NT-proBNP, $p = 0,003$.

Достоверные различия медианных уровней вчСРБ и галектина-3 при разных ФК ХСН не установлены, однако концентрации вчСРБ >5 мг/л и галектина-3 >2,28 нг/мл при 4 ФК ХСН выявлялись достоверно чаще, чем при 2 ФК ($p<0,05$).

У больных с ХСНунФВ+ХСНнФВ достоверно выше, чем при ХСНсФВ, концентрация sST2 (38,3 (9,3;42,5) против 16,1 (10,8;27,4), $p = 0,03$) и NT-proBNP (1441,6 (334,8;2776,9) против 295,2 (200,1;576,0), $p = 0,0005$).

Установлены достоверные корреляции уровня sST2 с ФК и фенотипом ХСН, концентрации NT-proBNP со стадией, ФК и фенотипом ХСН, уровня галектина-3 – со стадией ХСН (таблица 3). Кроме того, выявлены достоверные положительные корреляции между уровнем sST2 и вчСРБ ($r=0,3$; $p = 0,04$), NT-proBNP и вчСРБ ($r=0,6$; $p = 0,0001$); NT-proBNP и sST2 ($r=0,4$; $p = 0,00003$).

Таблица 3 – Достоверные коэффициенты корреляции между уровнями изучаемых маркеров и ФК, фенотипом и стадией ХСН

	Стадия ХСН	ФК ХСН	Фенотип ХСН
sST2	–	0,3*	0,2*
Галектин-3	0,4**	–	–
NT-proBNP	0,5**	0,4**	0,5**
вчСРБ	–	–	–
*Примечание: достоверность обозначена * – при $p<0,05$, ** – при $p<0,005$*			

Сопоставление уровня исследованных маркеров у больных со стенокардией (СТ) и без неё показало, что по группе в целом при наличии стенокардии напряжения достоверно выше уровень NT-proBNP (p = 0,007), в том числе при 3 ФК ХСН (p = 0,02), а у больных с ХСНсФВ – также уровень sST2 и вчСРБ (рис. 1). При выраженной ХСН (4 ФК ХСН, ХСНунФВ+ХСННФВ) различия исследованных маркеров, ассоциированные со стенокардией, отсутствуют.

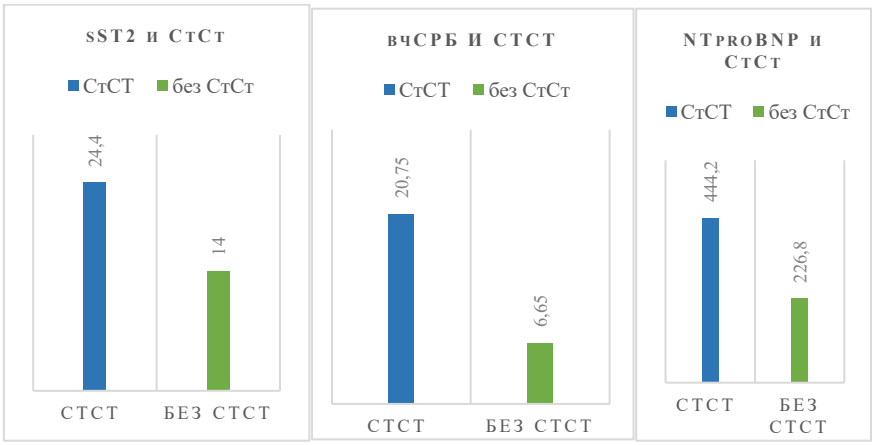


Рисунок 1 – Уровень маркеров у больных с ХСНсФВ при наличии и отсутствии стенокардии

У больных с ХСН, коморбидных по ФП, по группе в целом достоверно выше, чем у пациентов без ФП, уровень sST2 (25,0 (13,0;51,4) против 14,6 (9,4;26,9), p = 0,02), NT-proBNP (522,7 (336,7;1569,8) против 248,8 (181,3;696,2), p = 0,01) и вчСРБ (18,5 (13,0;34,9) против 5,3 (2,9;21,5), p = 0,02).

Наличие СД2 у больных с ХСН не оказывает достоверного влияния на уровень изучаемых маркеров. Вместе с тем, при уровне HbA1c >7,5% чаще выявляется повышенная концентрация галектина-3.

Наличие ожирения у больных с ХСН не оказывает значимого влияния на уровень маркеров. Однако при 3 степени ожирения низкая концентрация NT-proBNP (<250 пг/мл) выявляется достоверно чаще, чем при 2 степени ожирения.

У больных с альбуминурией достоверно выше концентрация sST2; установлена положительная корреляционная связь между уровнем sST2 и наличием альбуминурии (r = 0,44, p = 0,0002); чаще повышен галектин-3 >2,28 нг/мл (70% против 41,8%, p = 0,01). При анемии лёгкой степени медианные концентрации маркеров достоверно не различаются, однако у пациентов с анемией достоверно чаще выявляются уровни галектина-3 и NT-proBNP, превышающие верхнюю границу нормы в 2 и более раза.

По группе в целом у мужчин достоверно выше, чем у женщин, уровень sST2 (41,0 (12,4;43,3) против 15,0 (10,4;27,9), p = 0,04) и галектина-3 (11,0 (4,5;46,4) против 3,89 (1,1;24,5), p = 0,04). Установлены достоверные корреляции между мужским полом и уровнем sST2 (r=0,27, p = 0,02), а также уровнем галектина-3 (r=0,28, p = 0,02). Достоверные отличия концентрации исследованных биомаркеров в разные возрастные периоды по группе в целом и в подгруппах мужчин и женщин отсутствуют. Установлено, что снижение толерантности к физической нагрузке у больных с ХСН сопряжено с повышением концентрации всех исследованных биомаркеров (рис. 2).

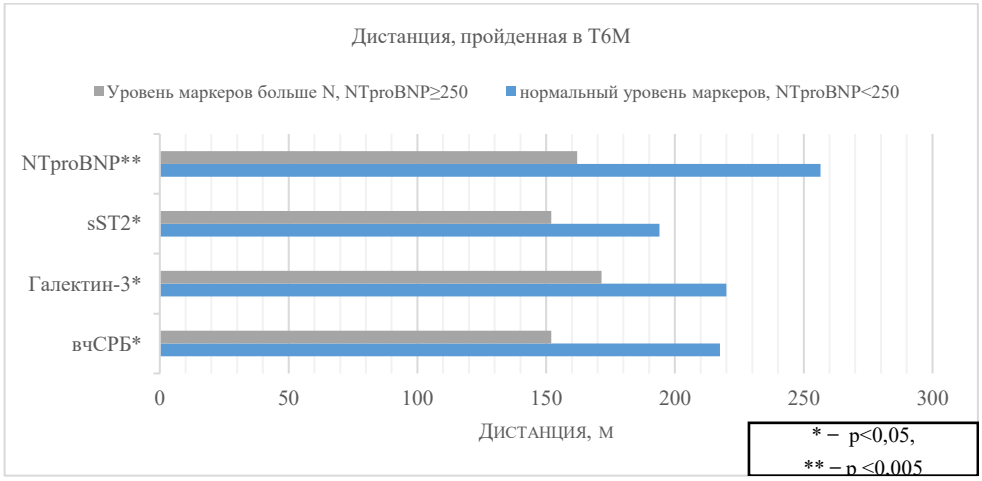


Рисунок 2 – Толерантность к физической нагрузке, в зависимости от уровня биомаркеров.

Однако нарастание клинических проявлений ХСН по ШОКС ассоциировано с повышенным уровнем только sST2 и NT-proBNP (рис. 3).

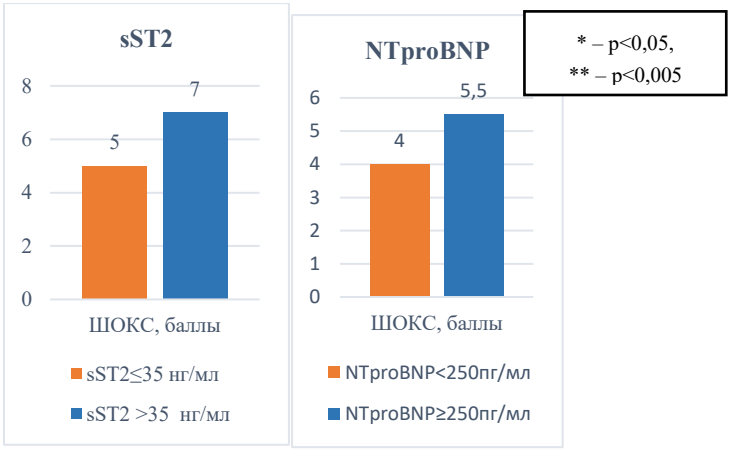


Рисунок 3 – Баллы ШОКС, в зависимости от уровня sST2 и NT-proBNP.

Усиление выраженности различных проявлений астении и снижение показателей КЖ по SF-36 сопряжены с повышенным уровнем NT-proBNP (рис. 4) и вчСРБ (рис. 5), а нарастание тревоги и депрессии и снижение КЖ по МОКЖ – только с повышенным уровнем вчСРБ (рис. 5).

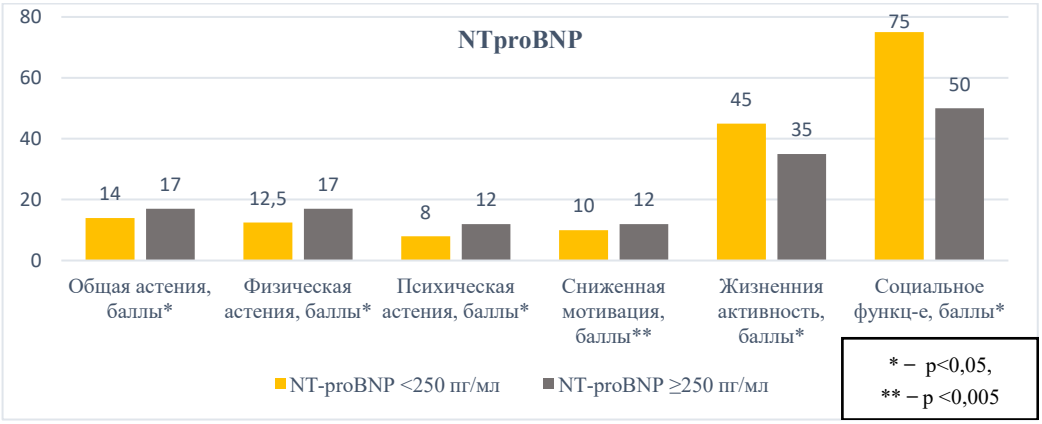


Рисунок 4 – КЖ и проявления астении (в баллах), в зависимости от уровня NT-proBNP.

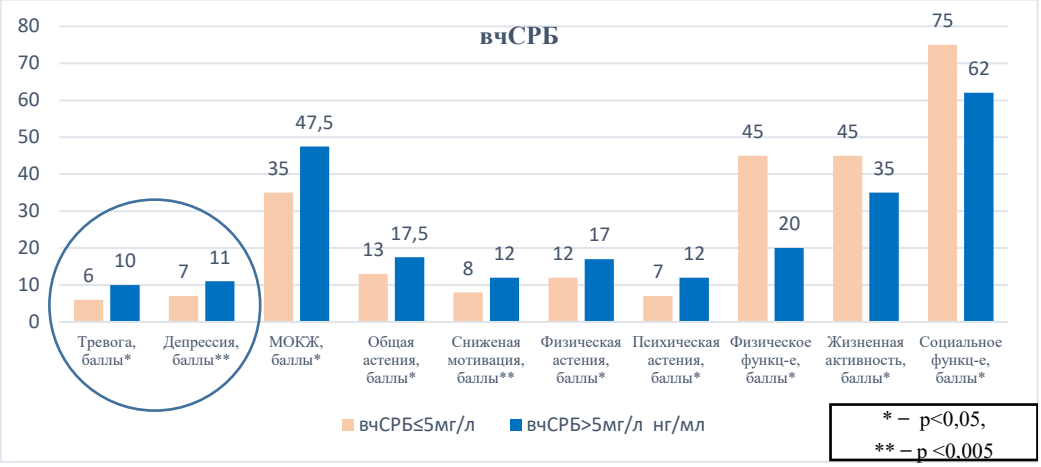


Рисунок 5 – КЖ и проявления астении, тревоги и депрессии (в баллах), в зависимости от уровня вчСРБ.

Установлено, что при повышенном уровне sST2 больше, чем при его нормальной концентрации, конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, размер правого желудочка (ПЖ), E/e′ и ниже ФВ (рис. 6), а при концентрации NT-proBNP ≥250 пг/мл достоверно (p<0,05) больше, чем при уровне <250 пг/мл, размер левого и правого предсердий, ПЖ, пик E, E/e′, давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) и СДЛА и меньше ударный объем и ФВ. При уровне вчСРБ более 5 мг/л достоверно выше пик E, ДЗЛА и СДЛА.

Через 12 месяцев исходы были известны у 100 из 102 включенных пациентов. Умерли 24 больных: 13 – после госпитализации в связи с нарастанием проявлений ХСН, 11 – дома; летальность за год составила 24%. В течение года госпитализированы 42 человека, из них 13 умерли, 29 выписаны с улучшением.

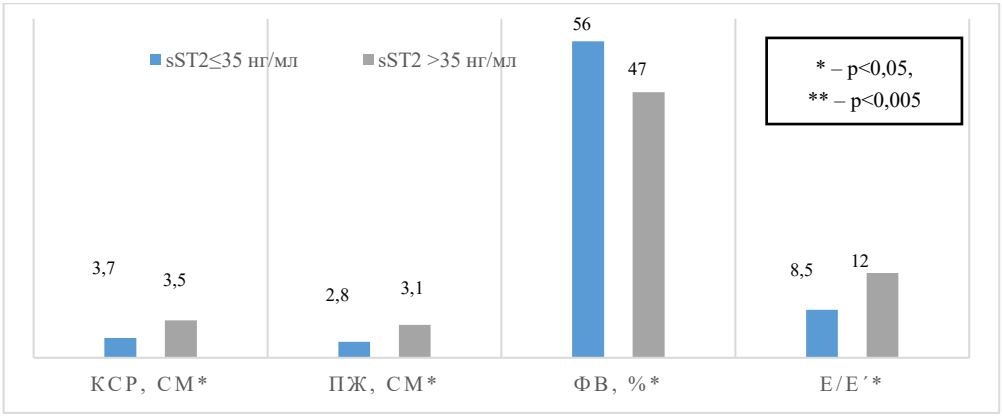


Рисунок 6 – КСР ЛЖ, размер ПЖ, E/e′ и ФВ, в зависимости от уровня sST2.

При однофакторном регрессионном анализе выявлены предикторы смертельного исхода у пациентов с ХСН. К ним относятся: снижение дистанции в Т6М (p = 0,0485), возраст (p = 0,009), повышение уровня sST2 (p = 0,0005) и концентрации NT-proBNP (p = 0,047), снижение уровня гемоглобина (p = 0,0021) и числа эритроцитов (p = 0,0025), а также повышение уровня СДЛА (p = 0,0095); данные ROC-анализа этих предикторов представлены в таблице 4 (у мужчин пороговые значения гемоглобина и числа эритроцитов не достигли значимости: AUC 0,42 и 0,51).

Таблица 4 – Данные ROC-анализа по предикторам летального исхода, установленным методом однофакторного регрессионного анализа

	Площадь под кривой (AUC)	Уровень значимости модели, p	Чувствитель-ность	Специфич-ность	Пороговое значение критерия
sST2, нг/мл	0,732	<0,0001	70,83	70,00	≥23,16
NT-proBNP, пг/мл	0,688	0,0035	45,83	85,00	>1237,2
Т6М, м	0,662	0,02	58,33	81,67	<144
Возраст, лет	0,646	0,04	37,50	88,33	>82
Женщины RBC, $\times 10^{12}$/л	0,734	0,0012	66,67	80,49	≤4,12
Женщины Hb, г/л	0,751	0,0003	70,59	70,00	≤123
СДЛА, мм рт. ст.	0,652	0,03	33,33	94,12	>52

При многофакторной логистической регрессии построена модель, включающая в себя уровень sST2 ≥23,16 нг/мл, дистанцию в Т6М <144 м и возраст >82 лет (табл. 5).

Таблица 5 – Многофакторный логистический регрессионный анализ для факторов, повышающих вероятность летального исхода

Маркер	Коэффициент уравнения	Стандартная ошибка	Уровень значимости, p	ОШ (95% ДИ)
sST2 ≥23,16 нг/мл	1,712	0,586	0,0035	5,5 (1,8–17,5)
Т6М <144 м	1,467	0,599	0,01	4,3 (1,3–14,0)
Возраст >82 лет	1,589	0,681	0,02	4,9 (1,3–18,6)
Постоянная	-2,63			–

Данная модель логистической регрессии обладает высоким уровнем значимости, она точно прогнозирует 80,95% случаев, $\chi^2 = 23,549$, p<0,0001.

Для оценки качества данной модели проведен анализ ROC-кривой. Площадь под кривой AUC составляет 0,806, 95% ДИ 0,71–0,88.

При однофакторном регрессионном анализе выявлены также предикторы наступления ККТ у пациентов с ХСН. К этим факторам относятся 2 и более эпизода острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе (p = 0,03), уровень ПА (p = 0,03), число эритроцитов (p = 0,02), уровень sST2 (p = 0,04) и вчСРБ (p = 0,0047).

При ROC-анализе выявленных однофакторным регрессионным анализом предикторов ККТ достоверная модель получена только для уровня вчСРБ >6,8 мг/л (AUC 0,685; чувствительность 87,2%, специфичность 52,9%; p = 0,03).

Установлены достоверные различия выживаемости пациентов за 12 месяцев наблюдения в зависимости от уровней sST2 (≥23,16 нг/мл, p = 0,001) и NT-proBNP (>1237,2 пг/мл, p = 0,005), рисунки 7 и 8.

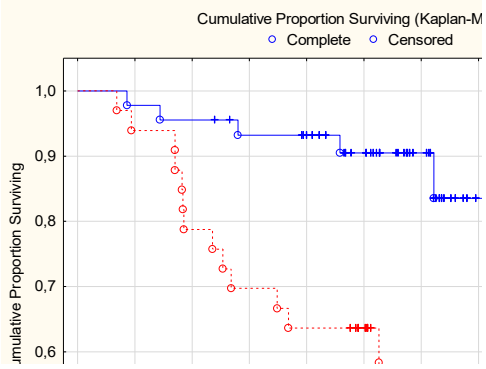


Рисунок 7 – Выживаемость 2 групп с уровнем sST2 ≥23,16 нг/мл (группа 1, n=43) и менее 23,16 нг/мл (группа 0, n=57).

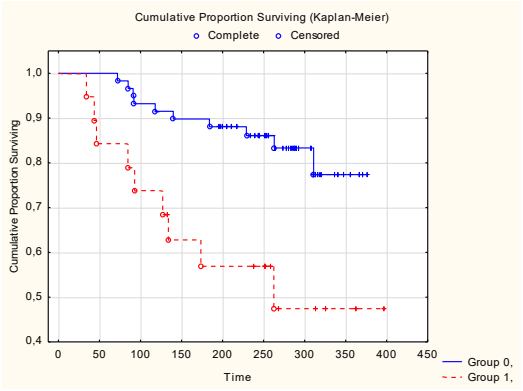


Рисунок 8 – Выживаемость 2 групп с уровнем NT-proBNP более 1237,2 пг/мл (группа 1, n=31) и ≤1237,2 пг/мл (группа 0, n=69).

ВЫВОДЫ

1. Нарастание тяжести ХСН (повышение ФК и снижение ФВ ЛЖ) сопровождается увеличением концентрации sST2 и NT-proBNP (при ХСНунФВ+ХСНнФВ по сравнению с ХСНсФВ: 38,3 против 16,1 нг/мл, p = 0,03, и 1441,6 против 295,2 пг/мл, p = 0,0005), а также более частым выявлением повышенных уровней вчСРБ и галектина-3; при IIБ стадии ХСН повышается также концентрация галектина-3. Установлены достоверные положительные корреляции уровня sST2 с ФК и фенотипом ХСН, концентрации NT-proBNP – с ФК, стадией и фенотипом ХСН, уровня галектина-3 – со стадией ХСН, а также между уровнями sST2 и вчСРБ, NT-proBNP и вчСРБ, NT-proBNP и sST2.

2. Уровень биомаркеров у коморбидных больных с ХСН зависит от сопутствующей патологии и пола. При ФП достоверно выше уровень sST2, NT-proBNP и вчСРБ (p = 0,02; 0,01; 0,02); при стенокардии напряжения 2–3 ФК – уровень NT-proBNP (p = 0,007), в том числе при 3 ФК ХСН (p = 0,02), а у больных с ХСНсФВ – также sST2 и вчСРБ; при альбуминурии – концентрация sST2 (r = 0,44), при этом чаще выявляется повышенный уровень галектина-3. У больных с СД2 при уровне HbA1c >7,5% чаще выявляется повышенная концентрация галектина-3, при анемии лёгкой степени – повышенные уровни галектина-3 и NT-proBNP, при ожирении 3 степени чаще выявляются низкие значения NT-proBNP (<250 пг/мл). Уровень sST2 и галектина-3 у мужчин достоверно выше, чем у женщин (p = 0,04); достоверных различий концентрации биомаркеров в разные возрастные периоды по группе в целом и в подгруппах мужчин и женщин не установлено.

3. Снижение толерантности к физической нагрузке у коморбидных больных с ХСН ассоциировано с повышением концентрации всех исследованных биомаркеров, однако нарастание клинических проявлений ХСН по ШОКС ассоциировано с увеличением уровня преимущественно sST2 и NT-proBNP. Усиление выраженности различных проявлений астении, снижение жизненной активности и социального функционирования по SF-36 у больных с ХСН сопряжены с повышенным уровнем NT-proBNP и вчСРБ, а нарастание тревоги до субклинического уровня, депрессии – до клинически выраженной и снижение качества жизни по МОКЖ связаны преимущественно с повышенным уровнем вчСРБ.

4. Повышение концентрации sST2 и NT-proBNP ассоциировано с более выраженным ремоделированием сердца (увеличением конечного систолического размера ЛЖ и размера правого желудочка), повышением СДЛА и снижением фракции выброса

левого желудочка; уровень NT-proBNP, кроме того, коррелирует с E/e′ и ДЗЛА (r = 0,6), а уровень вчСРБ – с СДЛА (r = 0,5) и ДЗЛА (r = 0,4).

5. Летальность коморбидных больных с ХСН за 12 месяцев составила 24%. Предикторами летального исхода явились: sST2 ≥23,16 нг/мл; NT-proBNP >1237,2 пг/мл; Т6М <144 м; возраст >82 лет; СДЛА >52 мм рт. ст.; гемоглобин у женщин ≤123 г/л; число эритроцитов у женщин ≤4,12 × 10^{12}/л. При многофакторном регрессионном анализе установлена достоверная комбинация предикторов летального исхода: sST2 ≥23,16 нг/мл (ОШ 5,5; 95% ДИ 1,8–17,5), дистанция в Т6М <144 м (ОШ 4,3; 95% ДИ 1,3–14,0) и возраст >82 лет (ОШ 4,9; 95% ДИ 1,3–18,6) (p<0,0001; AUC 0,806).

6. Выживаемость при уровне sST2 ≥23,16 нг/мл и NT-proBNP >1237,2 пг/мл достоверно ниже, чем при более низких значениях (p = 0,001 и p = 0,005 соответственно). Предиктором комбинированной конечной точки (смерть от всех причин или госпитализация по поводу декомпенсации ХСН) является уровень вчСРБ >6,8 мг/л.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении лабораторной диагностики у коморбидных больных с ХСН рекомендуется мультибиомаркерный подход, включающий определение маркера миокардиального стресса NT-proBNP, маркера фиброза sST2 и маркера воспаления вчСРБ. Это позволяет уточнить стратификацию риска неблагоприятных событий (смерть или госпитализация) в течение 12 месяцев.

2. У коморбидных больных с ХСН при уровне вчСРБ >5 мг/л целесообразно проводить скрининг астении и тревожно-депрессивных расстройств с использованием шкал MFI-20 и HADS, поскольку у этих больных указанные нарушения более выражены и сопряжены со снижением качества жизни; их своевременное выявление позволяет направить больного на консультацию специалиста для коррекции.

3. При диспансерном наблюдении коморбидных больных с ХСН и выявленными предикторами летального исхода (sST2 ≥23,16 нг/мл; NT-proBNP >1237,2 пг/мл; Т6М <144 м; возраст >82 лет; СДЛА >52 мм рт. ст.; гемоглобин у женщин ≤123 г/л; число эритроцитов у женщин ≤4,12 × 10^{12}/л), особенно с комбинацией предикторов летального исхода (уровень sST2 ≥23,16 нг/мл, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы менее 144 м и возраст более 82 лет) или предиктором ККТ (уровень вчСРБ >6,8 мг/л), целесообразно увеличивать частоту диспансерного наблюдения, контролировать достижение целевых доз препаратов для лечения ХСН и своевременно направлять больных на консультацию в специализированные кардиологические центры.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные результаты и ограничения работы определяют следующие направления дальнейших исследований.

1. Проведение многоцентрового исследования на более многочисленной и сбалансированной по полу и возрасту когорте позволит проверить установленные пороговые значения (sST2 ≥23,16 нг/мл, NT-proBNP >1237,2 пг/мл, вчСРБ >6,8 мг/л) и комбинацию предикторов летального исхода на независимой выборке.

2. Динамическая оценка биомаркеров. Повторное определение маркеров при выписке и в ходе диспансерного наблюдения с увеличением срока до 3–5 лет позволит оценить их изменение на фоне современной терапии ХСН, включая ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и сакубитрил/валсартан, и уточнить прогностическое значение динамики маркеров.

3. Уточнение связи биомаркеров с поражением органов-мишеней. Количественная

оценка альбуминурии (отношение альбумин/креатинин), стадирование ХБП и индексация показателей ЭхоКГ позволят точнее охарактеризовать связь маркеров с поражением почек и ремоделированием сердца.

4. Изучение связи воспаления с астенией и тревожно-депрессивными расстройствами. Установленная ассоциация вчСРБ с астенией, тревогой, депрессией и снижением качества жизни обосновывает изучение возможности использования этого маркера для отбора больных на углублённое психометрическое обследование и влияния коррекции этих нарушений на прогноз.

5. Разработка шкалы риска. Объединение уровней sST2, NT-proBNP, вчСРБ, Т6М, возраста и СДЛА в шкалу риска с проверкой на независимой выборке облегчит применение мультибиомаркерного подхода в практике.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Смирнова, М.П. Дефицит железа при коморбидности хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, А.А. Баранов, **Д.А. Корсакова** [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2021. – № 4 (80). – С. 96–101.

2. **Корсакова, Д.А.** Влияние коморбидности по сахарному диабету 2 типа на качество жизни и выраженность астении у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Д.А. Корсакова, М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст: непосредственный // Всероссийский конгресс с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 20–21.04.2023) – Санкт-Петербург: Человек и его здоровье, 2023. – С. 130–131.

3. **Корсакова, Д.А.** Уровень маркера ST2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа / Д.А. Корсакова, М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст: непосредственный // XI Евразийский конгресс кардиологов (онлайн-трансляция 17–18.05.2023) – М.: 2023. – С. 86–87.

4. **Корсакова, Д.А.** Гендерные различия уровня ST2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Д.А. Корсакова, М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст: непосредственный // VI терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной». VI всероссийская конференция молодых терапевтов (Казань, 25–26.05.2023) – Казань: 2023. – С. 234–224.

5. **Корсакова, Д.А**. Оценка клинических показателей и качества жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и коморбидностью по сахарному диабету 2 типа / Д.А. Корсакова, В.Р. Гауэрт. – Текст: непосредственный // X форум молодых кардиологов Российского кардиологического общества «Движение вверх» с международным участием (Кемерово, 22–23.06.2023) – Российский кардиологический журнал. 2023;28(S7). – С. 39–40.

6. **Корсакова, Д.А**. Гендерные и половозрастные характеристики маркеров фиброза ST2 и галектина-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Д.А. Корсакова, М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст: непосредственный // V международная конференция «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2023» (Москва, 18–19.10.2023) – М.: ООО «ИнтерМедсервис», 2023. – С. 15.

7. **Корсакова, Д.А.** Взаимосвязь эхокардиографических показателей и уровня маркера ST2 при хронической сердечной недостаточности / Д.А. Корсакова, М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст: непосредственный // 12-я всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 20–21.10.2023) – Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28 (8S). – С. 136–137.

8. **Корсакова, Д.А.** Взаимосвязь половозрастных характеристик, эхокардиографических показателей и уровня маркера фиброза галектина-3 при хронической сердечной недостаточности / Д.А. Корсакова, М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст: непосредственный // XVIII национальный конгресс терапевтов (Москва, 20–22.11.2023) – Терапия. – 2023. – Т. 9 (7S). – С. 163.

9. **Корсакова, Д.А.** Клинико-лабораторные показатели и параметры эхокардиографии у пациентов с коморбидностью хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2 типа / Д.А. Корсакова, М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст: непосредственный // Российский национальный конгресс кардиологов (Москва, 21–23.09.2023) – М.: 2023. – С. 426.

10. **Корсакова, Д.А.** Астенический синдром и тревожно-депрессивные расстройства на фоне дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа / Д.А. Корсакова, М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст: непосредственный // Российский национальный конгресс кардиологов (Москва, 21–23.09.2023) – М.: 2023. – С 610.

11. **Корсакова, Д.А.** Особенности клинико-лабораторных показателей у больных с сердечной недостаточностью пожилого и старческого возраста при дефиците железа / Д.А. Корсакова, М.П. Смирнова, П.А. Чижов [и др.]. – Текст: непосредственный // Пациентоориентированная медицина и фармация. – 2023. – Т. 1 (1). – С. 23–31.

12. **Корсакова, Д.А.** Маркеры фиброза sST2 и галектин-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от тяжести сердечной недостаточности и наличия фибрилляции предсердий / Д.А. Корсакова, М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст: непосредственный // XIX национальный конгресс терапевтов (Москва, 20–22.11.2024) – Терапия. – 2024. – Т. 10 (8S). – С. 176.

13. **Корсакова, Д.А.** Маркеры фиброза в зависимости от тяжести хронической сердечной недостаточности и сопутствующей патологии / Д.А. Корсакова, М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст: непосредственный // Вятский медицинский вестник. – 2024. – № 4 (84). – С. 8–12.

14. **Корсакова, Д.А.** Уровни sST2, NT-концевого предшественника натрийуретического пептида и высокочувствительного С-реактивного белка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от коморбидной патологии / Д.А. Корсакова, М.П. Смирнова, П.А. Чижов. – Текст: непосредственный // Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 17–18.04.2025) – Санкт-Петербург. – 2025. – С. 92–93.

15. Associations of myocardial stress, fibrosis and inflammation markers with clinical and functional parameters and life quality indicators in patients with chronic heart failure / M.P. Smirnova, P.A. Chizhov, **D.A. Korsakova [et al.].** – Текст: электронный // International Research Journal. – 2025. – № 10 (160). – URL: https://research-journal.org/en/archive/10-160-2025-october/10.60797/IRJ.2025.160.79 (дата обращения: 03.12.2025). – DOI: 10.60797/IRJ.2025.160.79

16. **Корсакова, Д.А.** Маркеры миокардиального стресса, фиброза и воспаления у больных с хронической сердечной недостаточностью разного фенотипа и их взаимосвязь с параметрами эхокардиографии / Д.А. Корсакова, М.П. Смирнова, П.А. Чижов [и др.]. – Текст: электронный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2026. – Т. 34, № 1. – С. 53–62. – DOI: 10.17816/PAVLOVJ656746

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок
ГБ – гипертоническая болезнь
ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии
ДИ – доверительный интервал
Е/А – отношение пиков Е и А
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КЖ – качество жизни
ККТ – комбинированная конечная точка
КСР – конечный систолический размер
ЛЖ – левый желудочек
МОКЖ – Миннесотский опросник качества жизни
ОА – общая астения
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОШ – отношение шансов
ПА – психическая астения
ПЖ – правый желудочек
ПоАк – пониженная активность
СД2 – сахарный диабет 2 типа
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СМ – сниженная мотивация
СТ – стенокардия
Т6М – тест 6-минутной ходьбы
ФА – физическая астения
ФВ, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФК – функциональный класс
ФП – фибрилляция предсердий
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
ХСНунФВ – хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса
ШОКС – шкала оценки клинического состояния
ЭхоКГ – эхокардиография
AUC – площадь под ROC-кривой
E/e′ – отношение пика Е к ранней диастолической скорости фиброзного кольца митрального клапана
HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale
Hb – гемоглобин
HbA1c – гликированный гемоглобин
M – среднее значение (mean)
Me – медиана (median)
MFI-20 – Multidimensional Fatigue Inventory-20
NT-proBNP – N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide
NYHA – New York Heart Association
Q25; Q75 – нижний и верхний квартили
RBC – эритроциты (red blood cells)
ROC – характеристическая кривая (receiver operating characteristic)
SD – стандартное отклонение (standard deviation)
SF-36 – Short Form-36 Health Status Survey
sST2 – растворимая форма стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (soluble suppression of tumorigenicity 2)

Корсакова Дарья Александровна

КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРЕДИКТОРНОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ МИОКАРДИАЛЬНОГО СТРЕССА, ФИБРОЗА И ВОСПАЛЕНИЯ У КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук