

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Ярославский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Марина Петровна Смирнова

Ярославль – 2026

Оглавление

Оглавление	2
ВВЕДЕНИЕ.....	4
Актуальность темы исследования.....	4
Степень разработанности темы исследования.....	6
Цель исследования	8
Задачи исследования.....	8
Научная новизна исследования	8
Теоретическая и практическая значимость исследования.....	9
Положения, выносимые на защиту	10
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Эпидемиологические аспекты и сопутствующие заболевания.....	15
у пациентов с ХСН.....	15
1.1.1. Эпидемиология ХСН	15
1.1.2. Коморбидные состояния при ХСН.....	17
1.2. Биомаркеры, используемые для диагностики и оценки прогноза у пациентов с ХСН.....	20
1.2.1. Общая характеристика биомаркеров, используемых в диагностике и оценке прогноза ХСН	20
1.2.2. Натрийуретические пептиды у больных с ХСН	21
1.2.3. sST2 у больных с ХСН	24
1.2.4. Галектин-3 у больных с ХСН	30
1.2.5. С-реактивный белок у больных с ХСН	34
1.2.6. Мультимаркерные модели в оценке прогноза у пациентов с ХСН	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1. Материалы исследования. Дизайн исследования	42
2.2. Методы исследования.....	47
2.3. Статистические методы.....	51
ГЛАВА 3. УРОВЕНЬ sST2, ГАЛЕКТИНА-3, NT-proBNP и вчСРБ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ХСН И НАЛИЧИЯ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ	53
3.1. Уровень sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ в зависимости от тяжести ХСН	53

3.2. Уровень sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ в зависимости от наличия стенокардии напряжения.....	56
3.3. Уровень sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ в зависимости от наличия сопутствующей фибрилляции предсердий.....	61
3.4. Уровень sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа.....	66
3.5. Уровень sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ в зависимости от наличия ожирения	70
3.6. Уровень sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ в зависимости от наличия анемии.....	73
3.7. Уровень sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ в зависимости от функционального состояния почек	79
3.8. Взаимосвязь sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ с половозрастными характеристиками пациентов.....	84
ГЛАВА 4. АССОЦИИИ МАРКЕРОВ МИОКАРДИАЛЬНОГО СТРЕССА, ФИБРОЗА И ВОСПАЛЕНИЯ С КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ И ПАРАМЕТРАМИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ЭХОКАРДИОГРАФИИ.....	94
4.1. Ассоциации маркеров миокардиального стресса, фиброза и воспаления с клинико-функциональными показателями и параметрами качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью.....	94
4.2. Взаимосвязь уровня маркеров sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ с параметрами эхокардиографии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью	102
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ПРОГНОЗА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ В ТЕЧЕНИЕ 12 МЕСЯЦЕВ НАБЛЮДЕНИЯ.....	109
ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	131
ВЫВОДЫ	154
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	156
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	158
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	162

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – клинический синдром, развивающийся на фоне большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы [5,51,52,247–249]. Распространенность ХСН в мировой популяции демонстрирует стабильный рост [117,119,125]. По глобальным оценкам, в мире насчитывается более 64 миллионов пациентов с ХСН, а распространенность ХСН среди взрослого населения развитых стран составляет примерно 1–3% [117,119]178.

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 [5,51,52].

Актуальность исследования проблемы ХСН определяется ее тяжелым клиническим течением и неблагоприятным прогнозом. Так, в США отмечается рост доли смертей с указанием кода ХСН в качестве первоначальной причины смерти от 5,8% до 9,9% за последние 20 лет [219]. Годовая смертность от ХСН в РФ достигает 10–12%, а у пациентов с сочетанием ХСН и тяжелых коморбидных заболеваний летальность может превышать 15% [52, 53]. По данным углубленного анализа медицинских свидетельств о смерти, суммарная доля всех смертей от ХСН составляет 35% от всех форм хронической ишемической болезни сердца (ХИБС) или же 21% смертности от всех ССЗ на 2020 год [55]. Еще одной важной медико-социальной проблемой является высокая частота повторных госпитализаций, что связано с декомпенсациями ХСН [59,63,74,195,200]. От 30 до 40% пациентов с ХСН повторно госпитализируются в течение первого года после выписки [119,123].

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. [88,88,169]. По данным Medicare Services, у 55% пациентов с ХСН отмечается 5 и более хронических заболеваний [17].

Актуальной проблемой современной медицины является изучение биомаркеров, способствующих ранней диагностике сердечной недостаточности, контролю эффективности её терапии, стратификации риска и прогнозированию возможных клинических исходов ХСН [91,92,108,201,205].

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 [33,34,48,70,71,81,84,89,96,105,118,143,153,169].

Во многих исследованиях показано прогностическое значение уровня NT-proBNP: смертность у госпитализированных пациентов с ХСН [62,161,196]86196214, высокий риск госпитализации, связанной с СН [59,63,134,169,173,177,194], развитие осложнений у больных с инфарктом миокарда и прогрессирующей стенокардией (риск рецидива инфаркта миокарда, развитие ХСН, постинфарктного ремоделирования, смерти), развитие внезапной сердечной смерти [70,127,159,161].

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 [99,147,180,184,216].

Во многих исследованиях было также показано, что галектин-3 коррелирует с более высокой смертностью и частотой госпитализаций у больных с ХСН [65,85,145,170,201,221]. Галектин-3 ассоциирован с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами у лиц с СД2, независимо от традиционных факторов риска [113]. Помимо этого, галектин-3 показал себя как хороший прогностический маркер в отношении развития СН и ФП для пациентов с сопутствующей почечной патологией [78,206].

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 [8,11,50,93,97,128,137].

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 [31,33,62,63,181,183,216].

В некоторых исследованиях [153] 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 [213,216,220,240].

Степень разработанности темы исследования

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 $\geq 23,16$ 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 $\geq 23,16$ 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.

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 $\geq 23,16$ 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.

Внедрение в практику

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 ГБУЗ ЯО «Центральная городская больница», ГАУЗ ЯО Больница скорой медицинской помощи имени Н.В. Соловьева, ГБУЗ ЯО ОКБ.

Степень достоверности

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.

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 3 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%.

Структура и объем диссертации

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

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиологические аспекты и сопутствующие заболевания у пациентов с ХСН

1.1.1. Эпидемиология ХСН

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – клинический синдром, развивающийся на фоне большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы. ХСН остается одной из главных проблем здравоохранения во всем мире [5,16,51,52,74,119,246–248]. Высокий социально-экономический ущерб ХСН подтверждается значительными затратами на лечение и реабилитацию пациентов [117,119,121,213,247,248,249]. По оценкам 2021 года, общие мировые расходы на ХСН превысили 280 миллиардов долларов США с тенденцией к росту, что оказывает давление на системы здравоохранения различных стран и подчеркивает необходимость улучшения профилактических и лечебных мероприятий [117,119,124,249].

Распространенность ХСН в мировой популяции демонстрирует стабильный рост. По глобальным оценкам, в мире насчитывается более 64 миллионов пациентов с ХСН, а распространенность ХСН среди взрослого населения развитых стран составляет примерно 1–3%. Доля пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) в разных регистрах и популяциях существенно различается [53,230,246,248]53230246248. При детальном анализе возрастных групп выявляется резкий рост заболеваемости среди пожилых лиц: у людей старше 75 лет распространенность достигает 10–15%, а в самой старшей группе (80+) свыше 15% [117,125,219].

Российские исследования подтверждают эти тенденции. По данным серии эпидемиологических исследований ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН I–IV ФК к 2017 году значительно возросла – с 6,1% до 8,2%, более того, распространенность ХСН III–IV ФК увеличилась с 1,8% до 3,1% [51]. 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. Увеличение распространенности ХСН в России связывается с ростом числа пациентов с ИБС, сахарным диабетом 2 типа (СД2), а также высоким уровнем таких факторов риска, как артериальная гипертензия и ожирение. Кроме того, повышение выживаемости после инфаркта миокарда и других острых состояний ведет к увеличению числа пациентов с ХСН, обусловленной структурным повреждением миокарда [5,16,51,52].

Актуальность исследования исходов ХСН вызвана ее тяжелым клиническим течением и высокой смертностью [218]. Так, в США отмечается рост доли смертей с указанием кода ХСН в качестве первоначальной причины смерти от 5,8% до 9,9% за последние 20 лет [219]. Годовая смертность от ХСН в РФ достигает 10–12%, а за один год в Российской Федерации умирают до 612 тыс. больных ХСН [52,53]. У пациентов с сочетанием ХСН и тяжелых коморбидных заболеваний (например, хронической болезни почек, СД2) она может превышать 15%. В то же время, по данным углубленного анализа медицинских свидетельств о смерти, суммарная доля всех смертей от ХСН составляет 35% от всех форм хронической ишемической болезни сердца (ХИБС) или же 21% смертности от всех ССЗ на 2020 год [55].

Анализы российских и международных регистров показывают, что медиана общей выживаемости пациентов существенно зависит от тяжести ХСН: медиана времени дожития составляет 8,4 года при ХСН I–II ФК и 3,8 года при III–IV ФК [5,51]. Важно подчеркнуть, что не должны быть недооценены пациенты с ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), поскольку, хотя пациенты с ХСНсФВ в целом имеют немного лучший прогноз, смертность среди них остается значительной: пятилетняя выживаемость зачастую не превышает 40–45%, что сопоставимо с более изученной ХСНнФВ [108].

Еще одним из наиболее острых вопросов остаётся высокая частота повторных госпитализаций, что связано с декомпенсациями ХСН [12,248]. Мета-регистры свидетельствуют, что в России и за рубежом от 30 до 40% пациентов повторно госпитализируются в течение первого года после выписки [119,123].

Пациенты с ХСН имеют самые высокие показатели 30-дневных повторных госпитализаций (20–25%) по сравнению с другими диагнозами. В течение 5 лет после первоначального диагноза ХСН 83,1% пациентов госпитализируются как минимум один раз, а 66,9% – более двух раз [74,123].

Высокий риск повторных госпитализаций и смертности таких больных показан во многих исследованиях [123,191,194]. По данным многоцентрового проспективного исследования J. Tian et al. (2019), в котором анализировали повторные госпитализации у пациентов с ХСН на фоне ИБС, высокая частота повторных госпитализаций существенно влияет на смертность, качество жизни и экономические затраты [59]. Установлены факторы, способствующие госпитализации при ХСН – аритмии, ишемия миокарда, инфекции дыхательных путей и неконтролируемая гипертензия. Эти же факторы связаны с ухудшением прогноза и увеличением продолжительности госпитализации [166,169,194].

Таким образом, распространенность ХСН в мировой популяции и, в том числе, в России увеличивается, а прогноз для пациентов с диагнозом ХСН, несмотря на улучшение качества диагностики и подходов к лечению, неблагоприятен [98,247]. Наличие у больных ХСН, вне зависимости от ее этиологии, является одной из главных причин как общей, так и сердечно-сосудистой смертности. Для больных с ХСН характерны частые повторные госпитализации, что не только ухудшает качество жизни и прогноз пациентов с ХСН, но и создает серьезную финансовую нагрузку на медицинские учреждения и системы здравоохранения в целом [27,74,80,123,169,191].

1.1.2. Коморбидные состояния при ХСН

Большинство пациентов с ХСН имеют несколько коморбидных состояний одновременно. Так, по данным Medicare Services, у 55% пациентов с ХСН отмечается 5 и более хронических заболеваний [17]. По данным ряда исследований, выраженная коморбидность (индекс Charlson >5) достоверно связана с ростом риска повторной госпитализации вследствие декомпенсации ХСН в течение

ближайших 12 месяцев (чувствительность 66,3%; специфичность 69,2%) [19,120,133,166] и с ухудшением качества жизни и повышением летальности [87,88]198788120133166.

Гипертоническая болезнь (ГБ) отмечается примерно у 95% пациентов с ХСН и является ведущей причиной её развития [5,51,52].

Второй основной причиной развития ХСН является ИБС. В некоторых популяциях распространенность ХСН при хронических формах ИБС достигает 27% в официальных медицинских свидетельствах о смерти, причем максимальные показатели (до 47%) зарегистрированы при аневризме сердца [55]. С возрастом ИБС становится всё более распространённой патологией – у пожилых пациентов (65–74 года) частота ИБС достигает 10–20% у мужчин и 10–15% у женщин в общей популяции, что напрямую влияет на рост числа случаев ХСН [248]. ИБС усугубляет течение ХСН и часто сопровождается более тяжелыми формами декомпенсации, а также более высоким уровнем смертности, при этом лечение пациентов с сочетанием ИБС и ХСН нередко оказывается менее эффективным, чем при неишемической этиологии ХСН [90].

Частота фибрилляции предсердий (ФП) среди пациентов с ХСН значительно выше, чем в общей популяции, и составляет примерно 30–40%. ФП ведет к ухудшению сердечной функции за счёт потери эффективности предсердной систолы, что может снижать сердечный выброс до 25%, особенно при диастолической дисфункции [15,49]. ФП повышает риск декомпенсации ХСН, затрудняет контроль заболевания и ухудшает прогноз, увеличивая смертность и частоту госпитализаций [7,28,64,237,238]728237. Вместе с тем, имеются данные, что у половины больных с ХСН и ФП сохраняется фракция выброса левого желудочка [54]. Распространённость ФП растет с возрастом и достигает более чем 6% у лиц старше 60 лет. ФП часто сопровождает АГ и другие коморбидности, усугубляя клиническую картину [7,30,78].

Коморбидность по СД2 при ХСН наблюдается до 30% случаев [51,94,152]. Распространенность ХСН среди больных СД2 достигает 9–22%, что в 4–6 раз превышает показатели у лиц без диабета [19,53]1953. Сочетание ХСН и СД2

приводит к самым неблагоприятным последствиям для пациентов, а именно к более высокой смертности и росту числа сердечно-сосудистых событий [117,152]. В России с 1998 до 2017 года распространенность СД2, как одной из основных причин формирования ХСН, выросла с 10,6 до 16,6% [51]. Доказано, что СД2 повышает риск вновь возникшей сердечной недостаточности, независимо от других традиционных факторов риска, и ухудшает течение ХСН, увеличивает количество госпитализаций, снижает качество жизни (КЖ) пациентов и значительно ухудшает их прогноз [26,53,152,247].

Ожирение – один из наиболее значимых модифицируемых факторов риска развития ХСН, оказывающий многоуровневое влияние на ее клиническое течение и прогноз [95,223,224]95223. Избыточная масса тела ассоциируется с системным воспалением, повышением преднагрузки и постнагрузки на миокард, развитием инсулинорезистентности и других метаболических нарушений [3,37,44,163,190]. У пациентов с ожирением отмечается утолщение стенок левого желудочка, гипертрофия миокарда и увеличение объема циркулирующей крови, что утяжеляет проявления сердечной недостаточности [24]. Ожирение часто сочетается с другими коморбидными состояниями (АГ, СД2), формируя неблагоприятный метаболический профиль и увеличивая риск декомпенсации [24,37,162,163,164].

Жировая ткань продуцирует компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, способствуя задержке натрия и воды и прогрессированию ХСН. Провоспалительная активность жировой ткани и снижение уровня адипонектина усугубляют повреждение миокарда [42]. Снижение массы тела и коррекция метаболических нарушений у пациентов с ХСН и ожирением значительно улучшают клинические показатели и прогноз [56].

Хроническая болезнь почек диагностируется у 31% пациентов с ХСН, и её наличие значительно ухудшает прогноз [34]. Анемия выявляется у до 30% больных ХСН, особенно у пациентов с почечной недостаточностью и диабетом [17,131,155,226]. У 25–80% пациентов с ХСН выявляется латентный дефицит железа, негативно влияющий на частоту госпитализаций и прогноз [23].

Таким образом, большинство больных с ХСН имеют различные

коморбидные состояния (АГ, ФП, СД2, ожирение, анемия), которые способствуют возникновению ХСН и могут утяжелять её течение.

1.2. Биомаркеры, используемые для диагностики и оценки прогноза у пациентов с ХСН

1.2.1. Общая характеристика биомаркеров, используемых в диагностике и оценке прогноза ХСН

Актуальной проблемой современной медицины является изучение биомаркеров, способствующих ранней диагностике сердечной недостаточности, контролю эффективности её терапии, стратификации риска и прогнозированию возможных клинических исходов ХСН [18,70,84,103]. Биомаркеры представляют собой биологические показатели, отражающие те или иные физиологические или патологические процессы. Биомаркеры существенно улучшают раннюю диагностику ХСН [43,248]248, являются надежным, безопасным и объективным средством диагностики и стратификации риска неблагоприятных событий, дополняющим клинические и инструментальные данные и отражающим особенности механизмов развития и прогрессирования заболевания у конкретного пациента [52,71].

Классификация биомаркеров, используемых в диагностике и лечении ХСН, предложена Е. Braunwald в 2008 году (цит. по [71]). Он выделял маркеры воспаления (С-реактивный протеин, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α , TNF- α), аполипопротеин 1 (АПО-1), интерлейкины-1, -6 и -18); маркеры оксидативного стресса (окисленные липопротеины низкой плотности, миелопероксидаза, малондиальдегид и другие); маркеры ремоделирования внеклеточного матрикса (металлопротеиназы и их ингибиторы, проколлаген типов I и III и другие); нейрогормоны (катехоламины, ренин, альдостерон, эндотелин-1 и другие); маркеры повреждения кардиомиоцитов (тропонины, креатинфосфокиназа МВ (КФК МВ), белок, связывающий жирные кислоты и другие); маркеры миокардиального стресса (натрийуретические пептиды, проадреномедуллин, растворимая форма ST2-рецептора) и другие [65,71,118]. Идеальные биомаркеры

должны быть точно измеряемы, анализ должен быть легко доступен и интерпретирован при разумной стоимости исследования, результаты должны быть получены быстро, определены биологические факторы, влияющие на результат, погрешность должна быть низкой, референсные пределы четко определены, новый биомаркер должен быть связан с патогенетическим путем развития СН, а также давать информацию, недоступную при объективном обследовании; новый биомаркер должен помогать в диагностике, стратификации риска или лечении СН [151].

В настоящее время для диагностики и стратификации риска используются биомаркеры развития и прогрессирования сердечной недостаточности, которые отражают такие патофизиологические процессы, как миокардиальный стресс, апоптоз, воспаление и ремоделирование внеклеточного матрикса. Для этих целей чаще всего используют такие маркеры, как NT-proBNP, растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 – sST2, галектин-3. Учитывая существенную роль воспаления в патогенезе ХСН, важное значение имеет исследование маркеров воспаления, например, уровня С-реактивного белка, определяемого высокочувствительным методом [8,29,45,137,138,139,148].

Предикторы отличаются от диагностических критериев (маркеров) своей направленностью именно на прогнозирование будущего исхода, а не исключительно на установление текущего диагноза. Они играют ключевую роль в оценке состояния больного, выборе оптимальной стратегии лечения и профилактики осложнений, определении индивидуального риска и последующем принятии решений о необходимой интенсивности медицинского вмешательства или изменении образа жизни пациента [90,195].

1.2.2. Натрийуретические пептиды у больных с ХСН

Основными маркерами, которые являются «золотым стандартом» диагностики ХСН и также служат для оценки прогноза у пациентов, являются натрийуретический пептид В-типа (BNP) и N-концевой мозговой

натрийуретический пептид (NT-proBNP) [52,61,72,73,76,246–248].

В группу натрийуретических пептидов (НУП) входят несколько молекул, сходных по строению: предсердный натрийуретический пептид (ANP), уродилатин (изоформа ANP), BNP, натрийуретический пептид С-типа. Именно ANP и BNP секретируются кардиомиоцитами предсердий и желудочков в ответ на перерастяжение при перегрузке объемом или давлением, что как раз и характерно для сердечной недостаточности [127,175,177]. BNP секретируется в форме промолекулы, а затем расщепляется протеазами на активную форму (BNP) и биологически неактивную, инертную, но, в то же время, более стабильную форму – NT-proBNP [18].

Прогностическая ценность BNP и NT-proBNP при СН достаточно изучена и одобрена текущими рекомендациями в качестве прогностического маркера у пациентов с ХСН. Установлено, что уровень BNP – значимый фактор прогноза, указывающий на риск рецидива острого ИМ, развития СН и смерти не только у больных с ИМ, но и с нестабильной стенокардией [178]. Уровень BNP и NT-proBNP не только достоверно коррелирует с клиническими данными и показателями трансторакальной ЭхоКГ, но и является сильнейшим независимым предиктором внезапной сердечной смерти [196,198]129196198.

Показано, что более высокий уровень NT-proBNP может предсказывать более высокий риск госпитализации, связанной с СН [31,134]. Помимо этого, предложено проводить подбор терапии у пациентов с ХСН II–III ФК под контролем BNP, поскольку такой подбор является более точным, чем на основании клинических показателей [132,146]. Повышенный уровень NT-proBNP достоверно связан с формированием постинфарктного ремоделирования миокарда со сниженной сократительной способностью ЛЖ, а также с повышенной миокардиально-артериальной жесткостью [156]. Ассоциация изменений уровня NT-proBNP с течением времени с ремоделированием левого желудочка (ЛЖ) показана также и в других исследованиях [100,159]100129159. Увеличение концентрации в крови NT-proBNP более 303,4 пг/мл характеризуется прогностически неблагоприятным течением заболевания [161,171].

Установлено, что значение NT-proBNP при госпитализации предсказывает смертность через 1 год и 5 лет у пациентов старше 77 и 85 лет при повышении уровня маркера [68,69,158,161,232]. Подтверждено, что NT-proBNP (как и BNP) является предиктором долгосрочного прогноза у пациентов с ХСН [127]. NT-proBNP показал свою прогностическую значимость и у пациентов, госпитализированных по поводу острой СН с диастолической дисфункцией ЛЖ (ДДЛЖ) и сохраненной ФВ за более чем 2 года наблюдения [177]. NT-proBNP не показал разницы относительно прогноза для пациентов с ХСНсФВ и ХСНнФВ, однако повышенный уровень маркера был достоверно ассоциирован с худшим прогнозом в обеих группах [73]. Уровень BNP остается независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности после 10 лет наблюдения, а также прогностически более достоверен при множественной оценке [150,157,172].

Вместе с тем, у НУП существуют особенности, ограничивающие их использование в ряде случаев. Так, например, показана высокая биологическая вариация BNP и NT-proBNP при клапанной патологии [140], характерны расовые и этнические особенности уровня НУП [189]. Установлено, что уровень НУП выше у женщин, чем у мужчин [203,204], биомаркеры достоверно повышаются в пожилом возрасте [104,193]. Помимо этого, уровень маркеров снижается при ожирении [104,140,178], а также возрастает при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [154]. Перечень факторов, влияющих на уровни НУП, приведён в таблице 1.1 [140].

Таблица 1.1 – Основные факторы, затрудняющие клиническую интерпретацию натрийуретических пептидов

Факторы, повышающие НУП	Факторы, снижающие НУП
1. Пожилой возраст 2. Терапия ингибиторами неприлизина* 3. Болезнь почек 4. Кардиотоксичные препараты 5. Острый коронарный синдром 6. Дисфункция правого желудочка 7. Легочная гипертензия 8. Легочная эмболия 9. Аритмии (фибрилляция предсердий)	1. Ожирение 2. Острый отек легких 3. Констриктивный перикардит 4. Сердечная тампонада

10. Анемия, сепсис, гипертиреоз	
---------------------------------	--

Срединный фрагмент НУП А типа (MR-proANP) имеет более устойчивую концентрацию и может использоваться в качестве надежного биомаркера [161]. Показано, что MR-proANP являлся независимым предиктором диагноза СН в модели, включавшей NT-proBNP, и позволял корректно классифицировать как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты предварительной диагностики СН [70, 177].

Таким образом, BNP / NT-proBNP являются ключевыми лабораторными маркерами в диагностике и стратификации риска сердечной недостаточности, однако многочисленные модифицирующие факторы существенно изменяют уровень НУП, что усложняет интерпретацию результатов исследования. Несмотря на значительное число работ, посвященных исследованию NT-proBNP у больных с ХСН, недостаточно изучена сопряженность уровня NT-proBNP с проявлениями астении, тревоги, депрессии, КЖ у больных с ХСН, а также ассоциированность маркера с конкретными параметрами ЭхоКГ. Практически отсутствуют работы, в которых проводилось одновременное мультибиомаркерное исследование NT-proBNP, sST2, галектина-3 и вЧСРБ, позволяющие оценить их взаимосвязь между собой, а также предикторную роль для летальности и повторных госпитализаций у больных с ХСН.

1.2.3. sST2 у больных с ХСН

sST2 – растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 – sST2. Белок ST2 является членом суперсемейства Toll-like рецепторов ИЛ-1 [82].

Молекула ST2 была открыта в 1989 году и на момент открытия была названа «молекулой подавления туморогенеза», поскольку считалось, что ST2 подавляет бесконтрольный клеточный рост. По своей структуре ST2 имел сходство с рецепторами ИЛ-1, но функция молекулы оставалась неизученной [82,89]. В течение длительного времени ST2 считали белком, связанным с развитием

аутоиммунной и воспалительной патологии, затрагивающей активацию Th2-хелперов, тучных клеток и CD4⁺ и их провоспалительных цитокинов. Позже, при изучении генов, определяемых в ответ на перерастяжение кардиомиоцитов, была обнаружена повышенная экспрессия ST2 на мембране клеток [207,241].

ST2 существует в двух основных изоформах:

-мембранный или клеточный вариант (ST2L), являющийся трансмембранным рецептором.

-растворимый или циркулирующий вариант (sST2), который выделяется в кровь и функционирует как «ловушка» или «обманный» рецептор, связывая его лиганд – интерлейкин-33 (ИЛ-33) [197,239,245].

ST2 выделяется в ответ на механический стресс кардиомиоцитов – например, при растяжении тканей миокарда, что сопровождается СН и ИМ. ИЛ-33 большей частью экспрессируется на стромальных клетках (фибробласты, гладкая мускулатура, эпителий и эндотелий) в ответ на повреждение клеток патогеном и передает сигнал клеткам местной иммунной системы. Однако в сердце ИЛ-33 снижает гипертрофию кардиомиоцитов и их фиброз в ответ на провоцирующие факторы. Кроме того, ИЛ-33 снижает апоптоз клеток через включение антиапоптотического механизма, подавляя Th2-зависимый иммунный ответ путем активации нуклеарного фактора [239, 245]. Все эти благоприятные эффекты реализуются благодаря ST2L, который расположен на поверхности кардиомиоцитов и фибробластов, с которым и взаимодействует ИЛ-33.

Растворимая форма ST2 – sST2 синтезируется разными клетками, в частности, альвеолярными клетками и клетками сосудистой стенки, и, в меньшей степени, кардиомиоцитами или фибробластами сердечной ткани [188]. По данным О.Ю. Нарусова с соавт., экспрессия гена sST2--рецептора существенно увеличивается в кардиомиоцитах и фибробластах, подвергшихся механической деформации, в том числе, при увеличении степени напряжения миокарда камер сердца у больных СН [31]. Кроме кардиомиоцитов и фибробластов sST2 продуцируется иммунными клетками – в частности, макрофагами, – и влияет на их функцию, способствуя формированию провоспалительного фенотипа. Это

поддерживает хроническое воспаление и способствует прогрессированию повреждения тканей [2].

Аналогичные изменения происходят и с ИЛ-33, повышенная концентрация которого выявляется в условиях миокардиального стресса [77]. sST2, связываясь с ИЛ-33 в кровотоке, блокирует его положительный эффект, предотвращая взаимодействие ИЛ-33 с ST2L. Таким образом, sST2 уменьшает кардиопротекторное влияние ИЛ-33. Это способствует усилению воспаления, повреждению тканей, неблагоприятному ремоделированию сердца, включая гипертрофию и фиброз [215,36,41].

Кардиальный фиброз – основной фактор прогрессирования сердечной недостаточности и ухудшения функции левого желудочка. Повышенные уровни sST2 ассоциируются с активацией кардиальных фибробластов, увеличением синтеза коллагена I типа, фибронектина и других компонентов внеклеточного матрикса. sST2 также стимулирует активность металлопротеиназ (MMP-2, MMP-9 и MMP-13), способствующих патологическому ремоделированию миокарда с изменением формы и ухудшением его сократительной функции [41].

Учитывая все сказанное выше, уровень sST2 у больных СН может выступать в качестве суррогатного маркера выраженности фиброза, ремоделирования, воспаления и объемной нагрузки на сердце, что объясняет его широкие возможности для применения в стратификации риска и оценке эффективности проводимого лечения больных ОСН и ХСН [70,86].

Поскольку sST2 не является кардиоспецифическим маркером, его более эффективное и перспективное использование связано не с диагностикой СН, а со стратификацией риска и определением прогноза ХСН.

Многочисленные исследования подтверждают, что повышенные значения sST2 коррелируют с ухудшением прогноза, включая повышенную смертность, частоту госпитализаций и неблагоприятные клинические исходы как при ОСН, так и ХСН [86,99,173,244].

В ряде исследований продемонстрировано, что уровень sST2 существенно повышается у пациентов с хронической и острой СН по сравнению со здоровыми

лицами, при этом уровень sST2 не зависел от возраста, пола, индекса массы тела и функции почек [75,99]. У пациентов с острым ИМ повышение уровня sST2 на ранних этапах может быть менее выраженным, поскольку уровень sST2 нарастает по мере развития ремоделирования и воспаления, а не в первые часы после инфаркта [41,106]. Показано, что уровень sST2 выше 35 нг/мл у пациентов с острой СН ассоциируется с повышенной смертностью и частыми госпитализациями [86]. У пациентов с острой СН более высокий уровень sST2 ассоциирован с сердечно-сосудистой смертью [202]. Другие авторы отмечают, что прогностическая ценность маркера относительно смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смерти сохраняется вне зависимости от величины ФВ [70,169,237].

В настоящее время биомаркер sST2 рекомендован Американской коллегией кардиологов и Американской ассоциацией сердца в качестве дополнительного инструмента в диагностике и стратификации риска пациентов с сердечной недостаточностью в сочетании с традиционными биомаркерами – BNP и NT-proBNP для повышения точности оценки состояния пациента и прогноза [213,248].

По данным разных исследователей, повышение уровня sST2 связано со смертностью от всех причин, сердечно-сосудистой смертностью и риском повторной госпитализации в течение 1 года наблюдения [86,216]. Кроме того, изначальный уровень sST2 связан с частотой смерти от ССЗ и числом госпитализаций по поводу декомпенсации СН [63,215]. Прогностическая ценность маркера не зависит от уровня NT-proBNP и высокочувствительных тропонинов, а при добавлении этого маркера в прогностическую модель с NT-proBNP и тропонинами значительно повышает ее качество в отношении смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смерти [199,216]. Прогностическая ценность уровня sST2 не зависит от пола, возраста, ИМТ и почечной функции [65,185,209,231].

Сравнение с традиционными биомаркерами показало, что sST2 дополняет и повышает точность прогнозирования исходов. В метаанализе Emdin et al. (2018), включавшем более 4000 пациентов, установлено, что sST2 является надежным предиктором смерти и госпитализации по причине ХСН, оказывая дополнительную прогностическую ценность, по сравнению с традиционными

маркерами [216].

По данным, полученным в исследовании Е.В. Граковой с соавт. (2019) [32], уровень sST2 >33,14 нг/мл можно рассматривать в качестве маркера развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев наблюдения. После Т6М у больных с неблагоприятным течением ХСН обозначилась тенденция к увеличению уровня sST2 на 9,3%. У пациентов с благоприятным течением ХСН уровень sST2 не изменялся после проведения Т6М.

В работе Н.В. Компанец с соавт. (2021) [20], при проспективном исследовании 200 пациентов с ХСН_уФВ и ХСН_нФВ было показано, что увеличение уровня sST2 достоверно связано с частотой летальных исходов и госпитализаций в течение года наблюдения. R.H. Parikh et al. (2016) [208] показали, что у пожилых лиц из общей популяции повышение уровня sST2 ассоциировано с риском развития СН и сердечно-сосудистой смерти. Ряд исследований подтвердили, что sST2 превосходит традиционные маркеры в прогнозировании исходов, включая пациентов с разной степенью сокращения фракции выброса левого желудочка [86,182,184].

Однако специфических пороговых значений sST2 для прогнозирования смертности или сердечно-сосудистых событий официально не установлено, что связано с вариабельностью данных разных исследований и необходимостью дальнейшей стандартизации методов измерения. Несмотря на это, порог в 35 нг/мл широко используется в клинике как ориентировочный для выявления высокого риска [213]. Установлено, что именно такой уровень маркера ассоциирован с более высоким риском смерти в течение 1 года наблюдения, а также со смертью от всех причин и сердечно-сосудистой смертью, в т. ч. за 1 и 2 года наблюдения [212]208212. Однако различные исследования подтверждают и другие достоверные пороговые уровни маркера для различных выборок пациентов, являющиеся прогностически значимыми [184,212,214,216].

В ряде работ проанализировано изменение уровня sST2 на фоне коморбидных состояний у пациентов с ХСН. В частности, показано, что уровень sST2 является независимым прогностическим маркером неблагоприятных исходов,

таких как смерть и повторные госпитализации у больных с наличием сопутствующего сахарного диабета и артериальной гипертензии [216]. Установлена высокая прогностическая значимость sST2 в группе пациентов с коморбидностью ХСН и СД2 [110,113]. В других исследованиях авторы показали достоверно более высокий уровень маркера sST2 у пациентов с ФП и считают его независимым предиктором развития ФП [183,229]. По данным Н.М. Калашниковой с соавт. (2023), sST2 является надежным маркером прогноза смертности и осложнений, несмотря на наличие большого числа сопутствующих заболеваний, и может применяться для улучшения индивидуального прогноза и подбора терапии [33]. Авторы отмечают необходимость включения sST2 в стандарты обследования пациентов с ХСН в России.

Разрабатываются методы использования sST2 не только как диагностического и прогностического маркера, но и в качестве терапевтической мишени для препаратов, направленных на снижение воспаления и фиброза [75,206].

Таким образом, приведенные выше исследования свидетельствуют о большой клинической значимости sST2 как мощного, независимого прогностического маркера у пациентов с ХСН, предиктора смертности и госпитализаций. Использование sST2 способно повысить качество персонализированного подхода к ведению пациентов с ХСН.

Вместе с тем, остаются малоизученными и нерешенными несколько актуальных вопросов проблемы использования sST2. Во-первых, имеются всего лишь единичные работы, посвященные исследованию уровня sST2 у больных с такой частой сопутствующей патологией, как СД2, ФП, стенокардия напряжения 2–3 ФК, а также гендерных особенностей концентрации sST2 [4,115,143,229]. Практически отсутствуют работы, посвященные особенностям уровня sST2 у больных с сопутствующим ожирением [95,163], анемией, а также ассоциациям данного маркера с клинико-функциональными проявлениями ХСН, астенией, тревогой, депрессией, КЖ и параметрами ЭхоКГ [20,75,244]. Во-вторых, отсутствуют единые пороговые значения для уровня sST2, имеющие предикторное значение, что усложняет интерпретацию результатов, полученных в разных

лабораториях. В-третьих, практически отсутствуют работы, в которых исследовалась диагностическая и прогностическая роль sST2 при мультибиомаркерных исследованиях, включающих также NT-proBNP, галектин-3 и вчСРБ.

1.2.4. Галектин-3 у больных с ХСН

Галектин-3 – белок, принадлежащий к семейству галектинов – лектиновых белков, связывающих β -галактозиды, состоит из двух доменов, а именно атипичного N-концевого и C-концевого домена распознавания углеводов. Молекула широко экспрессируется в тканях, включая все типы иммунных клеток, эпителиальных клеток и сенсорных нейронов. Кроме того, он участвует в широком спектре процессов, вовлеченных в генез фиброза, апоптоз, ангиогенез и воспаление. Помимо этого, галектин-3 может регулировать эффекты других молекул, участвующих в процессах воспаления и фиброза, таких как цитокины, регулируя экспрессию их рецепторов [39,227]. Как и другие белки из группы лектиновых, галектин-3 может быть локализован внутри клетки или внеклеточно, что будет влиять на выполняемую им функцию [9,39,65,109,111]. Так, например, при нахождении внутри клетки белок снижает апоптоз, а его внеклеточное расположение обеспечивает межклеточное взаимодействие, реакции иммунной системы и, в частности, может привести к гибели клетки [145].

При повреждении тканей галектин-3 активирует воспалительные клетки, способствует высвобождению провоспалительных цитокинов и активно участвует в процессах воспаления, фиброза и ремоделирования, стимулируя индукцию и пролиферацию фибробластов, отложение коллагена и активацию ростового фактора β , тем самым участвуя в механизме развития СН [111,206,243]111243243. Прогрессирование фиброза негативно влияет на эластичность и сократимость миокарда, что снижает насосную функцию сердца, ухудшает его способность поддерживать адекватный кровоток. Кроме того, фибротические изменения создают электрические аномалии, что повышает риск развития аритмий и

ухудшает сердечный ритм, усугубляя клиническое состояние пациента [70,85,179].

Экспрессия галектина-3 в сердце обычно низкая, в то время как при сердечной недостаточности его синтез и секреция значительно увеличиваются, коррелируя с тяжестью ХСН и отражая степень активности воспалительно-фибротического процесса [60]. Повышенные концентрации галектина-3 ассоциированы с более выраженной структурной перестройкой сердца и неблагоприятными клиническими исходами, что подтверждается многочисленными клиническими исследованиями [84,170].

Кроме того, галектин-3 играет значимую роль в формировании кардиоренального синдрома – сложного патологического состояния, при котором сердечная и почечная недостаточности взаимно усугубляют течение друг друга. Высокие уровни галектина-3 отражают не только миокардиальную деструкцию и воспаление, но и дисфункцию почек, что подчеркивает его ценность как мультиорганного биомаркера при ХСН [6].

В месте повреждения галектин-3 секретируется во внеклеточное пространство и активирует покоящиеся фибробласты в фибробласты, продуцирующие матрикс, запуская тем самым каскад реакций, а также межклеточных взаимодействий [206]243. Однако предполагается, что галектин-3 может участвовать как в развитии, так и в регрессии фиброза [84,85].

Исследования показали, что существует ранняя и поздняя секреция галектина-3 относительно острого сосудистого события. В раннем постинфарктном периоде галектин-3 обеспечивает антиапоптотическую и противовоспалительную функцию на ранней стадии ишемии [109,114,116]. Напротив, более поздний и продолжительный относительно сосудистого события синтез галектина-3 приводит к активации фибротических процессов и нежелательному ремоделированию сердца с дальнейшим развитием СН [109].

Высокий уровень галектина-3 коррелирует с более высокой смертностью и частотой госпитализаций у пациентов с ХСН, независимо от других факторов риска и уровня натрийуретических пептидов, особенно в комбинации с другими биомаркерами [39].

Исследование PROTECT продемонстрировало, что у пациентов с повышенным уровнем галектина-3 риск неблагоприятных клинических исходов был существенно выше, что делает этот белок ценным инструментом при стратификации риска, особенно для пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса [222]. В рамках мультицентрового исследования Val-HeFT была обнаружена тесная связь между уровнем галектина-3 и степенью ремоделирования миокарда и снижением функции левого желудочка [65,223].

Галектин-3 зарекомендовал себя как прогностический фактор, предсказывающий неблагоприятное течение ХСН и ответ на терапию ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы [34]. Результаты исследования PRIDE продемонстрировали, что повышение уровня галектина-3 у пациентов с острой декомпенсацией ХСН тесно связано с повышением риска повторных госпитализаций и смерти в ближайшие месяцы после выписки из стационара [39]. В исследовании DEAL-HF галектин-3 был одним из наиболее сильных предикторов долгосрочной выживаемости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью различного генеза, что подчеркивает его прогностическую ценность [125,166]. Отмечается, что уровень галектина-3 у пациентов с ХСН коррелирует с тяжестью заболевания, интенсивностью фибротического процесса и прогнозом [9].

По результатам некоторых исследований, галектин-3 является качественным прогностическим маркером острой сердечной недостаточности, повышенный уровень которого связан с повышенным риском смерти от всех причин, повторной госпитализации или смерти по поводу СН или сердечно-сосудистой смерти [110,112,113,179,222,242]110112113179222.

Кроме того, галектин-3 показал себя как единственный биомаркер, который связан с развитием острых ишемических событий и сердечной недостаточности или смерти у пациентов с СД2, независимо от традиционных факторов риска [110, 113]. Помимо этого, галектин-3 показал себя как хороший прогностический маркер в отношении развития СН и ФП для пациентов с сопутствующей почечной патологией [78].

В других исследованиях уровень галектина-3 был связан со смертностью среди амбулаторных пациентов с ХСН [65] как при ХСНсФВ [170], так и при ХСНнФВ [65], однако данное предикторное значение не было таким сильным, как у других исследованных биомаркеров. Корреляция между повышенной секрецией галектина-3 и ХСН с разными фенотипами была продемонстрирована также в исследовании P. Kanagala et al. [81].

У лиц с ХСНсФВ уровень маркера более 13,4 нг/мл ассоциирован с высоким риском смерти от всех причин, а также с высоким суммарным риском смерти или госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам [221]. В доступной литературе высказано предположение, что прогностическая эффективность галектина-3 при ХСНнФВ ниже, чем у других молекул, таких, как NT-proBNP или sST2, и зависит от функции почек [110].

В другом исследовании было установлено, что уровень галектина-3 более 17,8 нг/мл был предиктором повторной госпитализации по поводу ХСН в течение 4 месяцев наблюдения и оставался независимым прогностическим фактором повторных госпитализаций с учетом поправки на функцию почек [84]. У пациентов без сердечно-сосудистой патологии и метаболического синдрома средний уровень галектина-3 в сыворотке крови обычно не превышает 1,0–1,1 нг/мл, тогда как при наличии ХСН или метаболического синдрома он достоверно повышается и ассоциируется с более выраженным ремоделированием миокарда и фиброзом [3]. Представленные данные свидетельствуют, что в настоящее время нет точных значений порогового уровня галектина-3 при развитии неблагоприятных событий.

Таким образом, галектин-3 является важным прогностическим биомаркером при ХСН, поскольку отражает степень воспаления и фиброза миокарда – ключевых процессов, обуславливающих прогрессирование заболевания. Повышенный уровень галектина-3 ассоциирован с увеличением риска сердечно-сосудистой смертности, частотой повторных госпитализаций и общим ухудшением клинического состояния пациентов. Вместе с тем, многие вопросы практического использования галектина-3 у больных с ХСН остаются недостаточно изученными. В частности, имеются всего лишь единичные работы, посвященные изучению

изменений концентрации маркера у больных с такими коморбидными заболеваниями, как СД2 и ФП [6,39,110]. Практически не исследованы изменения уровня галектина-3 при ожирении, стенокардии напряжения 2–3 ФК, анемии, гендерные особенности маркера, ассоциации галектина-3 с клинико-функциональными особенностями, проявлениями астении, тревоги, депрессии, КЖ и ЭхоКГ-показателями. Отсутствуют работы, посвященные комплексному изучению таких маркеров, как галектин-3, sST2, NT-proBNP и вчСРБ.

1.2.5. С-реактивный белок у больных с ХСН

Роль воспаления в развитии и прогрессировании ХСН занимает центральное место в современных представлениях о патогенезе этого состояния. Хроническое системное воспаление способствует патологическим изменениям в структуре и функции миокарда, включая гипертрофию кардиомиоцитов, фиброз и дисфункцию эндотелия [46,100,101,122,138,139,236]46100122138139236.

Провоспалительные цитокины и другие медиаторы воспаления, такие как интерлейкины и фактор некроза опухоли, активируют каскады клеточных реакций, которые усиливают ремоделирование сердца и ухудшают его насосные функции. Эти процессы оказывают влияние не только на сердечную мышцу, но и на сосудистый эндотелий, способствуя развитию атеросклероза и повышению жесткости сосудов, что дополнительно осложняет течение ХСН [151]. Современные исследования подтверждают, что интенсивность воспалительного ответа тесно связана с клинической тяжестью заболевания и прогнозом пациентов [1,11,13,22,46,50,83,235].

С-реактивный белок (СРБ), с одной стороны, является маркером воспаления, а, с другой, выполняет важные функции в регуляции воспалительных процессов и активации иммунного ответа, что оказывает непосредственное влияние на патогенез ХСН [91,92,148]. Биологически, СРБ относится к категории белков острой фазы, которые синтезируются в печени под воздействием цитокинов, в первую очередь, интерлейкина-6 (ИЛ-6) и в меньшей степени ИЛ-1 и α -ФНО. Он способен связываться с фосфохолиновыми группами на поверхности

поврежденных или апоптозных клеток и микробов, способствуя их опсонизации и последующему удалению макрофагами. Кроме того, СРБ оказывает прямое воздействие на эндотелий сосудов миокарда, снижая эффекты оксида азота и повышая продукцию эндотелина-1. Помимо этого, СРБ активирует комплемент и стимулирует дальнейшую продукцию провоспалительных медиаторов, усиливая воспалительный каскад и иммунный ответ организма. Конечным продуктом активации комплемента является комплекс, атакующий мембрану кардиомиоцитов (КМЦ) и обладающий прокоагулянтной активностью. При этом повышается концентрация внутриклеточного кальция с нарушением функции и/или гибелью КМЦ [50,56,91,139]. Таким образом, СРБ играет роль как защитного, так и патогенного фактора, регулируя баланс между воспалением и репарацией тканей [56].

Активные цитокины, способствующие повышению СРБ, одновременно инициируют структурные изменения в миокарде, включая фиброз, гипертрофию и апоптоз кардиомиоцитов. Эти процессы приводят к нарушению сократительной функции сердца и ухудшению гемодинамики. Высокие уровни СРБ коррелируют с ухудшением функции левого желудочка и с увеличением выраженности симптомов ХСН [1]. Таким образом, СРБ является активным участником патологического ремоделирования сердца, поддерживая хронический воспалительный статус и способствуя неблагоприятному течению заболевания [91,92].

Для определения уровня СРБ используются высокочувствительные методы (вчСРБ), которые обеспечивают детекцию низких концентраций белка с высокой точностью. Диагностическое значение вчСРБ у пациентов с ХСН приобретает особую важность, благодаря его высокой информативности в отражении системного субклинического воспаления, которое является одним из ключевых патогенетических факторов ХСН, оказывая влияние на общее течение заболевания и прогноз пациента [8,91,128,217].

Данные многочисленных клинических исследований и метаанализов демонстрируют корреляцию между уровнем СРБ 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 госпитализации и смертность [21,46,93,97,128,137]. Так, показано, что высокий уровень СРБ ассоциируется с большей вероятностью госпитализации и неблагоприятных исходов, что делает этот биомаркер важным инструментом для мониторинга и оценки эффективности лечения ХСН [11,46,137].

В систематическом обзоре и метаанализе 19 исследований с пациентами с ХСН и сохраненной фракцией выброса выявлено, что высокий уровень СРБ статистически значимо прогнозирует развитие тяжелой формы ХСН и увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности, при этом установлен независимый ассоциативный эффект повышения СРБ с увеличением частоты неблагоприятных клинических исходов [97,128]. Установлена обратная корреляция между уровнем СРБ и ФВ левого желудочка, что подтверждает тесную связь воспаления с ухудшением сократительной функции сердца [93].

В ряде исследований, охвативших пациентов с острым и хроническим течением ХСН, было выявлено, что комбинация биохимических показателей, включающая СРБ, RDW и соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), обладает высокой прогностической значимостью для оценки риска общей смертности [79,148,149].

Таким образом, благодаря своей стабильности и доступности для лабораторного определения, СРБ широко используется в клинической практике как индикатор воспаления и предиктор риска осложнений у больных с ХСН. Современные лабораторные методики, в частности, вчСРБ, позволяют выявлять даже ранние минимальные субклинические повышения уровня этого белка в крови, что существенно расширяет возможности его клинического применения. Уровень СРБ коррелирует с тяжестью ХСН, степенью нарушения насосной функции сердца, что делает его важным биомаркером для диагностики, стратификации риска и прогноза у пациентов с ХСН.

Вместе с тем, остаются недостаточно изученными гендерные и возрастные

различия уровня вчСРБ у пациентов с ХСН, влияние на него различных коморбидных состояний, корреляции СРБ с такими маркерами, как NT-proBNP, sST2, галектин-3, а также взаимосвязь уровня СРБ с клинико-функциональными показателями, выраженностью астении, тревоги, депрессии, КЖ и ЭхоКГ-параметрами [25,92,122,136,235].

1.2.6. Мультимаркерные модели в оценке прогноза у пациентов с ХСН

В настоящее время для оценки прогноза у больных с ХСН отдается предпочтение использованию мультимаркерных панелей, содержащих различные комбинации биомаркеров. Использование нескольких показателей помогает точнее стратифицировать риск для прогнозирования летальности и госпитализации, что превышает информативность этих маркеров по отдельности [58,78,129,153,195,201,233]. Это обусловлено тем, что оценка нескольких биомаркеров позволяет учитывать гетерогенность заболевания и множественные патогенетические механизмы его развития (миокардиальный стресс, воспаление, фиброз, ремоделирование). При этом двойные модели (например, NT-proBNP + галектин-3) могут демонстрировать почти такую же прогностическую точность, как расширенные панели из 3–4 показателей, но стоят дешевле, что важно для рутинной практики [63,99,183,221].

Независимость sST2 от традиционных факторов риска делает его ценным компонентом мультибиомаркерной стратификации [209]. Несомненно, перспективным является исследование совместной прогностической ценности sST2 и NT-proBNP, поскольку оба эти биомаркера отражают разные патофизиологические процессы: NT-proBNP – напряжение стенок и объёмную перегрузку сердца, sST2 – фиброз и воспаление миокарда.

Прогностическая роль, чувствительность, специфичность и комплементарность этих маркеров были изучены в ряде российских и зарубежных исследований. Так, в когортном анализе пациентов с разной фракцией выброса sST2 оказался самостоятельным прогностическим маркером неблагоприятного

годового исхода, а его объединение с NT-proBNP значительно увеличивало прогностическую точность в сравнении с использованием только одного биомаркера [176,181,184].

Модель, включающая высокочувствительный sST2 и NT-proBNP, превосходила по точности рисковую модель только на классических клинических факторах, при этом показатель площади под кривой для прогноза серьезных неблагоприятных событий был выше при использовании обоих маркеров, чем при использовании каждого по отдельности [66]. Было также показано, что у пациентов с ХСН_нФВ sST2 обладал большей прогностической ценностью, по сравнению с NT-proBNP, в то время как NT-proBNP показал преимущества у лиц с ХСН_сФВ и ХСН_нФВ, при этом совместное определение обоих маркеров повышало стратификацию риска [195].

В другой работе, при исследовании пациентов с ХСН_нФВ было установлено, что базовые уровни sST2 коррелировали с NYHA-классом, фракцией выброса и NT-proBNP, а также с долгосрочной смертностью. При этом sST2 и NT-proBNP показали сопоставимую прогностическую силу по 1-летней смертности, а их сочетание улучшало прогноз [209]. Еще в одном исследовании было показано, что повышение уровня sST2 было ассоциировано с высоким риском неблагоприятных событий уже на ранних сроках, в то время как снижение NT-proBNP отражало улучшение состояния. Комбинация обоих маркеров дала максимальную достоверность раннего прогноза [63].

Сходные данные получены у пациентов с острой сердечной недостаточностью – серийные измерения sST2 и NT-proBNP показали, что оба маркера независимо ассоциированы с долгосрочной смертностью. При этом отслеживание динамики sST2 значительно повышало чувствительность прогноза, по сравнению с разовыми измерениями, а совместное определение улучшало модель [31].

По данным метаанализа, включение sST2 в прогностическую модель наряду с NT-proBNP и высокочувствительным тропонином Т усиливало точность прогноза риска смерти, сердечно-сосудистой смертности и повторных госпитализаций [216].

Представляют интерес данные долгосрочного исследования, в которых изучалась прогностическая ценность маркеров у пациентов с СД2 и без такового за 15 лет наблюдения [181]. Было установлено, что у пациентов с высоким уровнем sST2 риск смерти был примерно в три раза выше, чем у пациентов с его низким уровнем. Кроме того, объединение трех маркеров (sST2, NT-proBNP и высокочувствительный тропонин) в единый «сердечный показатель» было ассоциировано с высокими шансами смерти от всех причин. Ни один из маркеров не был связан с риском развития осложнений СД2.

По данным Н.М. Калашниковой и соавт. (2023), у пациентов с ХСН после инфаркта миокарда (в том числе переболевших COVID-19), уровни sST2 и NT-proBNP были повышены на фоне более тяжелой ХСН с неблагоприятными исходами. Оба маркера оказались сопоставимы по силе и характеру связи с прогрессированием структурных и функциональных изменений в сердце, но sST2 продемонстрировал большую ассоциацию с активностью воспаления и фиброза, особенно у коморбидных пациентов [33]. В другом исследовании у пациентов с ХСН с коморбидной патологией (СД2, хронической болезнью почек, после COVID-19) sST2 был информативнее NT-proBNP для оценки риска декомпенсации и смертности.

В ряде исследований в одних и тех же когортах пациентов с сердечной недостаточностью напрямую анализировались sST2, NT-proBNP и вчСРБ. Эти работы позволяют объективно сравнить индивидуальную и комбинированную прогностическую ценность каждого маркера. В одном из таких исследований [153] при многофакторном анализе sST2 оказался единственным маркером, независимо предсказывавшим краткосрочную смертность. Сочетанное повышение нескольких биомаркеров (NT-proBNP, sST2, GDF-15, СРБ, тропонина) ассоциировано с более высоким риском неблагоприятных исходов [176, 220].129

В другом исследовании оценивались sST2, СРБ, GDF-15 и NT-proBNP. Добавление sST2 и СРБ к биохимическим и клиническим моделям значительно увеличивало точность долгосрочного прогноза, по сравнению с любым одиночным маркером, в том числе NT-proBNP [153]. Еще в одном исследовании при анализе

взаимодействия NT-proBNP, sST2 и СРБ в одной когорте больных с ХСН было выявлено, что только комбинированная оценка всех трех маркеров достоверно улучшает стратификацию риска как по смертности, так и по клинически неблагоприятным событиям. При этом вклад каждого маркера был независимым и статистически значимым [169]. Такой же вывод был сделан при комплексном анализе госпитализированных пациентов с ХСН: только триада (sST2, NT-proBNP и СРБ) позволяла выделить подгруппу с экстремально высоким риском смерти и тяжелых осложнений при наблюдении [213].

Таким образом, одновременное сравнение и комбинированная оценка sST2, NT-proBNP и СРБ значительно повышает точность стратификации риска, по сравнению с использованием только одного или двух маркеров, что позволяет быстрее выявлять пациентов высокого риска и корректировать терапию до наступления тяжёлых событий, однако число таких работ ограничено.

Резюме

Распространенность ХСН в мировой популяции и, в том числе, в России постоянно увеличивается, а прогноз для пациентов с диагнозом ХСН, несмотря на улучшение диагностики и подходов к лечению, неблагоприятен. Большинство больных с ХСН имеют различные коморбидные состояния (АГ, ИБС, ФП, СД2, ожирение, анемия и др.), которые способствуют возникновению ХСН и могут утяжелять её течение.

Для диагностики и оценки степени тяжести и прогноза ХСН используют такие маркеры, как НУП, sST2, галектин-3, вчСРБ, отражающие разные звенья патогенеза ХСН. Однако 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. Отсутствуют работы, в которых проводилось бы одновременное мультибиомаркерное исследование NT-proBNP, sST2, галектина-3

и вчСРБ, позволяющее оценить их взаимосвязь между собой, а также их комплексную предикторную роль для летальности и повторных госпитализаций. Между тем, именно мультибиомаркерные исследования делают прогноз неблагоприятных событий при ХСН более точным и позволяют врачу раньше выявлять пациентов высокого риска и индивидуализировать схемы ведения больных. Практически отсутствуют работы, посвященные исследованию ассоциаций, взаимосвязи исследованных NT-proBNP, sST2, галектина-3 и вчСРБ, отражающих разные звенья патогенеза ХСН, с клинико-функциональными проявлениями ХСН, астенией, тревогой, депрессией, КЖ и конкретными параметрами ЭхоКГ. 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, гендерные и возрастные особенности данных маркеров. В литературе приводятся разные пороговые уровни таких маркеров, как NT-proBNP, sST2, галектин-3 и вчСРБ, определяющих повышение летальности и госпитализаций, отсутствуют общепринятые нормы пороговых уровней данных маркеров.

В то же время решение всех 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.

Проведение исследования актуализирует значение сопутствующей патологии, пола, возраста больных для изменения уровня исследованных маркеров, что облегчит интерпретацию полученных результатов. Кроме того, проведенное исследование уточнит предикторное значение исследованных маркеров для наступления неблагоприятных событий и пороговые уровни маркеров.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования. Дизайн исследования

Исследование проводилось с октября 2021 г. по май 2023 г. База исследования – кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава РФ (зав. кафедрой – д.м.н., доцент М.П. Смирнова). Обследование и лечение пациентов проводилось на базе терапевтического отделения (зав. отделением – О.В. Ромашова) и отделения функциональной диагностики (зав. отделением – к.м.н. С.А. Столярова) ГБУЗ ЯО ЦГБ г. Ярославля (директор – С.В. Луганский).

Лабораторные исследования проводились в лаборатории ГБУЗ ЯО ЦГБ г. Ярославля (зав. клинко-диагностической лабораторией – Н.Г. Меньшикова) и на кафедре поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава РФ (зав. кафедрой – д.м.н., профессор А.А. Баранов).

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 рСКФ (СКД-ЕРІ) 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 $74,3 \pm 9,1$ года, из них 72 женщины (средний возраст $75,7 \pm 8,2$ года, длительность ХСН $4,3 \pm 2,0$ года) и 30 мужчин (средний возраст $69,8 \pm 8,7$ года, длительность ХСН $4,6 \pm 2,3$ 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 ($\geq 50\%$), у 22 (21,6%) – ХСН с умеренно сниженной ФВ (41–49%), у 13 (12,7%) – ХСН с низкой ФВ ($\leq 40\%$). При анализе исследованных параметров пациенты с ХСН с умеренно сниженной ФВ и ХСН с низкой ФВ были объединены в одну группу ХСН_{унФВ}+ХСН_{нФВ}.

До госпитализации больные получали терапию, представленную в таблице 2.2; 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. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 11. С. 4083. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083).

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 2.1, терапия, получаемая до госпитализации, – в таблице 2.2.

Таблица 2.1 – Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели	n = 102; n (%) или M $\pm$ SD
Женщины, n (%)	72 (70,6%)
Мужчины, n (%)	30 (29,4%)
Возраст, лет (M $\pm$ SD)	74,3 $\pm$ 9,1
Индекс коморбидности Чарльсона, баллы (M $\pm$ SD)	5,4 $\pm$ 1,5
ХСН стадия IА по Василенко–Стражеско, n (%)	59 (57,8%)
ХСН стадия IБ 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%)
ФП постоянная, n (%)	29 (28,4%)

<i>Продолжение таблицы 2.1.</i>	
ФП пароксизмальная, n (%)	7 (6,9%)
СД2, n (%)	60 (58,8%)
Перенесённое ОНМК, n (%)	19 (18,6%)
Ожирение, n (%)	73 (71,6%)
ИМТ, кг/м ² (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 м ² , n (%)	55 (53,9%)
рСКФ 59–45 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	26 (25,5%)
рСКФ 44–30 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	21 (20,6%)

Таблица 2.2 – Терапия, получаемая пациентами до госпитализации

Показатели	N= 102 и % от группы в целом
Ингибиторы АПФ до госпитализации, n (%)	90 (88,2%)
В том числе периндоприл	68 (66,7%)
эналаприл	14 (13,7%)
рамиприл	8 (7,8%)
Блокаторы рецепторов АТ-2 до госпитализации, n (%)	12 (11,8%)
В том числе валсартан	8 (7,8%)
лозартан	4 (3,9%)
Сакубитрил + валсартан до госпитализации, n (%)	0
β-адреноблокаторы до госпитализации, n (%)	98 (96,1%)
в том числе метопролол	53 (52,0%)
бисопролол	45 (44,1%)
Диуретики до госпитализации, n (%)	82 (80,4%)
В том числе тиазидные и тиазидоподобные	39 (38,2%)
петлевые	43 (42,2%)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов до госпитализации, n (%)	96 (94,1%)
В том числе спиронолактон	68 (66,7%)
эплеренон	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+ХСНнФВ), наличию сопутствующих заболеваний (стенокардия напряжения, ФП, СД2, ожирение, анемия, альбуминурия, степень снижения рСКФ), полу и возрасту; по уровню маркеров относительно верхней границы нормы ($sST2 \leq 35$ и >35 нг/мл; галектин-3 $\leq 2,28$ 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). Численность групп указана в соответствующих таблицах; номера групп в таблицах используются только в пределах данной таблицы.

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.

Всем больным проводили эхокардиографию на аппарате GE VIVID-7 (General Electric, США) в одномерном, двухмерном и доплеровском режимах (импульсно-волновом, постоянно-волновом и тканевом) в стандартных позициях

по общепринятой методике с определением размеров и объемов желудочков и предсердий, скорости регургитации на клапанах, трансмитральных диастолических потоков.

У всех больных проводили общий анализ крови (анализатор МЕК 6500, Япония). Количественное определение NT-proBNP, sST2, галектина-3 в крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА). Концентрацию С-реактивного белка (вЧСРБ) в сыворотке крови определяли высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом. Общепринятыми методами определяли в крови уровень глюкозы, общего белка, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов, билирубина.

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, физическая астения, психическая астения, снижение мотивации, понижение активности, суммарный балл выраженности астении. Для определения наличия тревоги и депрессии использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS в баллах. Для оценки качества жизни (КЖ) использовали Миннесотский опросник КЖ и опросник SF-36.

2.2. Методы исследования

Клинические методы исследования

Шкала оценки клинического состояния

Для определения суммарной выраженности клинических проявлений ХСН, использовали шкалу оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева (2000) [52].

Тест шестиминутной ходьбы

Для определения ФК ХСН и степени толерантности пациента к физическим нагрузкам проводили тест 6-минутной ходьбы [35,52].

Шкала субъективной оценки астении MFI-20

Для субъективной оценки различных аспектов астении использовали шкалу

оценки астении MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory-20). Данная шкала включает 20 утверждений, ответ на каждое из которых оценивается от 0 до 5 баллов. Подсчет баллов проводится по 5 подшкалам: общая астения, физическая астения, пониженная активность, снижение мотивации, психическая астения. При сумме больше 12 баллов хотя бы по одной из подшкал и при общей сумме более 60 баллов диагностируется клинически значимая астения.

Оценка тревоги и депрессии

Для оценки выраженности тревоги и депрессии у пациентов с ХСН использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS). Шкала представляет собой опросник и состоит из 14 вопросов, относящихся к двум субшкалам (субшкала тревоги и субшкала депрессии). При количестве баллов от 8 до 10 диагностируется субклиническая тревога и/или депрессия, более 10 баллов – клиническая тревога и/или депрессия.

Миннесотский опросник качества жизни

Для оценки качества жизни (КЖ) у пациентов с ХСН использовали Миннесотский опросник КЖ [234], позволяющий оценить, насколько ХСН ограничивала в течение последнего месяца жизни такие аспекты КЖ, как: 1) физические возможности выполнения обычных повседневных нагрузок; 2) социально-экономические аспекты жизни и общественные связи; 3) эмоциональное восприятие жизни. Ответ на каждый вопрос оценивается от 0 до 5 баллов, соответствующих выраженности ограничения определенного аспекта повседневной жизни больного. Баллы подсчитываются по всей шкале (от 0 до 105 баллов) и отдельно по шкалам «физические возможности», «социально-экономические аспекты», «эмоциональное восприятие жизни». Чем больше значение показателя, тем ниже качество жизни.

SF-36

Опросник SF-36 относится к неспецифическим анкетам для оценки качества жизни и влияния параметров здоровья на качество жизни. 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное

функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. Все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ.

Лабораторные методы исследования

Развернутый клинический анализ крови проводили на гематологическом анализаторе МЕК 6500 (Nihon Kohden, Япония).

Рутинные биохимические исследования проводили общепринятыми методами: показатели липидного спектра (липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов и общего холестерина в ммоль/л), уровень глюкозы в ммоль/л; гликированного гемоглобина в %; концентрация креатинина в крови с расчетом СКФ по формуле СКD-EPI в мл/мин/1,73м²; уровень белка в крови в г/л, билирубина, активность аспарагиновой и аланиновой трансаминаз. Альбуминурию оценивали полуколичественно в разовой порции мочи с помощью тест-полосок; отношение альбумин/креатинин не определялось. рСКФ рассчитывали по формуле СКD-EPI.

Концентрацию NT-proBNP в сыворотке крови в пг/мл определяли иммуноферментным методом с использованием набора реактивов Immunochem-2100 (США). Уровень показателя >125 пг/мл подтверждал вывод о наличии ХСН.

Уровень sST2 в нг/мл в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью набора «Critical Diagnostics Presage® ST2 Control Kit». Референсные значения показателя в норме: от 1,75 до 34,3 нг/мл.

Уровень галектина-3 в сыворотке крови в нг/мл определяли иммуноферментным методом с помощью набора (Ray Bio® Human Galectin-3 ELISA Kit). Референсные значения показателя в данном наборе не указываются,

поэтому при оценке уровня галектина-3 у обследованных больных учитывали данные литературы, согласно которым уровень галектина-3 у здоровых людей находится в диапазоне от 0 до 2,28 нг/мл [9,10].

Определение высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) в мг/л проводили высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом. Референсные значения в норме 0–5 мг/л.

Забор венозной крови для клинического анализа крови и биохимических исследований проводили натощак на следующий день после поступления в вакуумные пробирки: для клинического анализа крови с КЗ-ЭДТА, для определения концентрации NT-proBNP, sST2, галектина-3 и вчСРБ – с активатором свертывания. Определение концентрации NT-proBNP, sST2 и галектина-3 проводили на медицинском лабораторном фотометре (ИФА-ридере) Immunochem-2100 (High Technology Inc., США). Определение вчСРБ проводили на гематологическом анализаторе Sapphire 400 Premium (TOKYO BOEKI MEDISYS Inc., Япония).

Функциональные методы исследования

Эхокардиография

Всем пациентам проводили ЭхоКГ на УЗ-сканере экспертного класса GE VIVID-7 (General Electric, США) в одномерном (М-режиме), двухмерном (В-режиме) и доплеровских режимах (импульсно-волновом, постоянно-волновом и тканевом) в стандартных позициях по общепринятой методике. Обследование проводилось одним специалистом функциональной диагностики на одном аппарате. Оценивали размер аорты (АО), размер левого предсердия (ЛП), конечный диастолический (КДР) и конечный систолический размеры (КСР) левого желудочка в см, конечный диастолический и конечный систолический объемы (КДО и КСО) в мл, ударный объем (УО) в мл, толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в см, степень укорочения левого желудочка в систолу (СтУк) в %, размер правого желудочка

(ПЖ) в см, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) в мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) в мм рт. ст. Фракцию выброса оценивали по методу Симпсона в %. Сократительную способность ЛЖ и ПЖ определяли в тканевом доплеровском режиме по скорости движения фиброзных колец митрального (СК ФК МК) и трикуспидального (СК ФК ТК) клапана в м/с. Диастолическую функцию у пациентов с синусовым ритмом оценивали по выраженности пиков раннего (Пик Е) и позднего (Пик А) диастолического наполнения левого желудочка, времени изоволюметрического расслабления (ВИР) в мс. В режиме тканевой доплерографии определяли раннюю диастолическую скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (e') в м/с с расчётом отношения E/e' , рассчитывали отношение E/A и время замедления раннего диастолического наполнения (ДТ) в мс; скорости пиков Е и А, аортального (СК АК) и трикуспидального (СК ТК) кровотока измеряли в м/с. Показатели не индексировались к площади поверхности тела.

Электрокардиография проводилась с помощью электрокардиографа Schiller CARDIOVIT AT-102plus в 12 отведениях: стандартные (двухполюсные) отведения (I, II, III), 3 усиленных однополюсных отведения, 6 грудных отведений.

Рентгенография органов грудной клетки проводилась всем пациентам для исключения сопутствующей патологии и оценки возможных осложнений ХСН.

2.3. Статистические методы

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 (М) 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. 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 по Пирсону.

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. 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, 3, 5 и более раз, по критерию χ^2 Пирсона или точному критерию Фишера. Результаты категориального анализа приводятся в тексте глав 3–4.

Для количественной оценки наличия связи между определенным исходом и фактором риска рассчитывали отношение шансов (ОШ). 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 тестом Каплана–Мейера и Log-Rank тестом.

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

ГЛАВА 3. УРОВЕНЬ sST2, ГАЛЕКТИНА-3, NT-proBNP и вчСРБ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ХСН И НАЛИЧИЯ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ

3.1. Уровень sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ в зависимости от тяжести ХСН

Для оценки зависимости уровня исследуемых маркеров от тяжести ХСН проведено сравнение данных показателей у пациентов при разной стадии ХСН по Василенко–Стражеско. Данные по группе в целом представлены в таблице 3.1.1.

Таблица 3.1.1 – Уровень sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ в зависимости от стадии ХСН (все обследованные, n = 102)

показатель стадия ХСН	Стадия IА, N= 59	Стадия IБ, N=43	Достоверность различий, р
sST2	17,0 (5,1;116,0)	17,5 (7,4;191,6)	0,31
Галектин-3	3,7 (1,2;12,7)	14,2 (5,1;48,2)	0,004
NT-proBNP	239,6 (180,3; 623,1)	541,9 (305,1;1569,8)	0,009
вчСРБ	11,2 (0,4;85,3)	14,8 (0,0;65,9)	0,73

Как видно из данных, представленных в таблице 3.1.1, у больных с ХСН IБ достоверно больше, чем при ХСН IА, концентрация галектина-3 и NT-proBNP.

Далее проведено сопоставление уровня исследованных маркеров миокардиального стресса, фиброза и воспаления у больных с ХСН разного ФК (NYHA). Установлены достоверные различия концентрации sST2 ($H = 8,84$; $p = 0,01$) и NT-proBNP ($H = 11,1$; $p = 0,004$) при разных ФК ХСН. Результаты множественных межгрупповых сравнений по группе в целом представлены в таблице 3.1.2.

Как видно из таблицы 3.1.2, при 3 и 4 ФК ХСН достоверно выше, по сравнению с 2 ФК, концентрация sST2. Кроме того, при 4 ФК ХСН достоверно больше уровень NT-proBNP, по сравнению с 2 ФК.

Таблица 3.1.2 – Уровень маркеров в зависимости от ФК ХСН (все обследованные, n

показатель ФК ХСН	2 ФК	3 ФК	4 ФК	Достоверность различий, р		
	n = 23	n = 51	n = 28	2 и 3 ФК	3 и 4 ФК	2 и 4 ФК
sST2	11,5 (8,0;23,5)	17,6 (11,5;33,9)	27,3 (13,2;60,2)	0,04	0,09	0,01
Галектин-3	2,2 (1,2;12,7)	4,9 (2,0;24,0)	14,2 (2,6;47,3)	0,90	0,74	0,33
NT-proBNP	218,3 (178,5;335,7)	353,0 (218,8;1560,8)	567,1 (374,4;1375,4)	0,08	0,32	0,003
вчСРБ	3,2 (0,0;38,8)	11,0(0,0;85,3)	14,9(2,5;65,9)	0,63	0,11	0,41

= 102)

Достоверные различия медианных уровней вчСРБ при разных ФК ХСН не установлены, однако доли больных с концентрацией вчСРБ >5 мг/л при 4 ФК ХСН (50%) достоверно больше, чем при 2 ФК (10,7%, $p = 0,02$). Достоверные отличия медианных уровней галектина-3 в зависимости от ФК ХСН в нашем исследовании также отсутствовали. Вместе с тем, анализ долей больных с повышенным уровнем галектина-3, т. е. выше 2,28 нг/мл показал, что в группе пациентов с ФК 4 ХСН доля больных с таким уровнем галектина-3 (42,9%) достоверно выше, чем при 2 ФК (19%, $p = 0,005$).

Проведен анализ уровня исследуемых маркеров у больных с ХСН в зависимости от фенотипа ХСН (таблица 3.1.3).

Таблица 3.1.3 – Уровень маркеров в зависимости от фенотипа ХСН (все обследованные, n = 102)

Показатель Фенотип ХСН	ХСН _{унФВ} +ХСН _{нФВ} , N=35	ХСН _{сФВ} , N=67	Достоверность различий, р
sST2	38,3 (9,3;42,5)	16,1 (10,8;27,4)	0,03
Галектин-3	5,3 (2,2;14,2)	4,7 (1,2;47,4)	0,82
NT-proBNP	1441,6 (334,8;2776,9)	295,2 (200,1;576,0)	0,0005
вчСРБ	10,9 (4,1;28,8)	15,1 (3,1;21,5)	0,91

Как видно из данных, представленных в таблице 3.1.3, в группе пациентов с ХСН_унФВ+ХСН_нФВ достоверно выше, чем при ХСН_сФВ, концентрация sST2 и NT-proBNP.

Отличий медианных значений галектина-3 и вчСРБ в анализируемых группах не установлено, однако в группе пациентов ХСН_унФВ+ХСН_нФВ у 70,5% пациентов уровень вчСРБ составлял более 5 мг/л, в то время как в группе ХСН_сФВ концентрация вчСРБ более 5 мг/л наблюдалась только у 42,1% ($p = 0,03$).

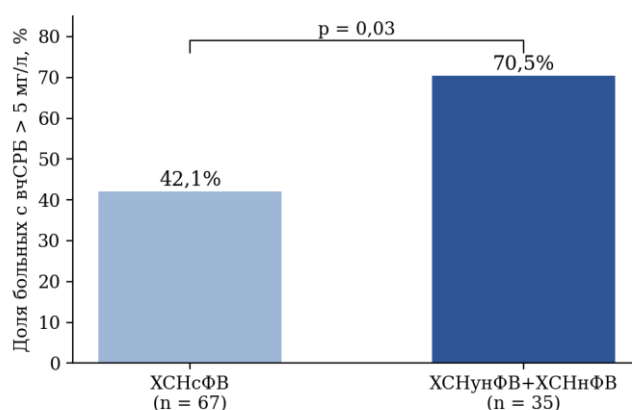


Рисунок 3.1 – Доля больных с уровнем вчСРБ >5 мг/л в зависимости от фенотипа ХСН

В ходе исследования обнаружены следующие достоверные корреляции маркеров (таблица 3.1.4).

Таблица 3.1.4 – Достоверные коэффициенты корреляций между уровнями изучаемых маркеров и стадией, ФК и фенотипом ХСН

Показатель	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 $p < 0,005$			

Из данных таблицы 3.1.4 видно, что установленные корреляции подтверждают полученные ранее данные о связи маркера sST2 с ФК ХСН, а также фенотипом ХСН; галектин-3 демонстрирует достоверную взаимосвязь со стадией ХСН; NT-proBNP обладает достоверной корреляционной связью как со стадией и ФК ХСН, так и с фенотипом ХСН. Маркер вчСРБ не продемонстрировал достоверных корреляций с

показателями тяжести ХСН.

Кроме того, получены достоверные положительные корреляции между уровнем sST2 и вчСРБ ($r=0,3$; $p = 0,04$), а также уровнем NT-proBNP и вчСРБ ($r=0,6$; $p = 0,0001$); уровнем NT-proBNP и sST2 ($r=0,4$; $p = 0,00003$). Галектин-3 не имел достоверных корреляционных связей с указанными маркерами.

Резюме

У больных с ХСН IIБ достоверно больше, чем при ХСН IIА стадии, концентрация галектина-3 и NT-proBNP.

При 3 и 4 ФК ХСН достоверно выше, по сравнению с 2 ФК, концентрация sST2. Кроме того, при 4 ФК ХСН достоверно больше, по сравнению с 2 ФК, уровень NT-proBNP.

Достоверные различия медианных уровней вчСРБ и галектина-3 при разных ФК ХСН не установлены, однако доли больных с концентрацией вчСРБ >5 мг/л или галектина-3 выше 2,28 нг/мл при 4 ФК ХСН достоверно больше, чем при 2 ФК.

У больных с ХСН_{унФВ}+ХСН_{нФВ} достоверно выше, чем при ХСН_{сФВ}, концентрация sST2 и NT-proBNP.

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. Кроме того, выявлены достоверные положительные корреляции между уровнем sST2 и вчСРБ; NT-proBNP и вчСРБ; NT-proBNP и sST2.

3.2. Уровень sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ в зависимости от наличия стенокардии напряжения

Учитывая высокую частоту встречаемости различных сопутствующих заболеваний у больных с ХСН, изучены уровни исследуемых маркеров в зависимости от наличия коморбидной патологии.

Концентрация изучаемых маркеров в зависимости от коморбидности по стабильной стенокардии напряжения представлена в таблице 3.2.1.

Таблица 3.2.1 – Концентрация sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ у больных с ХСН в зависимости от наличия стабильной стенокардии напряжения

показатель наличие стенокардии	Стенокардия	Без стенокардии	Достоверность различий, p
	N= 48	N= 54	
sST2, нг/мл	24,6 (10,9; 42,5)	15,1 (10,7;25,8)	0,11
Галектин-3, нг/мл	4,9 (2,2;20,8)	4,7(1,1;33,8)	0,95
NT-proBNP, пг/мл	540,9 (318,8;2419,8)	239,6 (188,9;623,1)	0,007
вчСРБ, мг/л	12,9 (6,8;32,2)	9,3 (2,9;17,9)	0,19

Как видно из таблицы 3.2.1, при наличии стабильной стенокардии напряжения по группе в целом достоверно выше уровень NT-proBNP. Кроме того, в группе со стенокардией напряжения достоверно больше доли больных с уровнем sST2 >35 нг/мл (29,2%), вчСРБ >5 мг/л (39,6%), а также NT-proBNP 250 пг/мл и больше (64,6%), по сравнению с таковыми у больных без стенокардии (13,0%, $p < 0,04$; 22,2%, $p < 0,04$; 40,7%, $p < 0,02$, соответственно). Установлены достоверные корреляции между наличием стабильной стенокардии напряжения и уровнем sST2 ($r=0,21$, $p = 0,04$) и NT-proBNP ($r=0,34$, $p = 0,001$).

Далее проведено сопоставление исследованных показателей в подгруппах с коморбидностью и без коморбидности по стенокардии при разных ФК ХСН.

Анализ уровня исследованных маркеров у больных с сопутствующей стенокардией с ХСН разных ФК (NYHA) выявил наличие достоверных различий концентрации NT-proBNP ($H = 6,2$; $p = 0,04$). Сравнение уровня изученных маркеров у больных без стенокардии разных ФК ХСН показало наличие достоверных различий концентрации sST2 ($H = 5,33$; $p = 0,04$).

Результаты множественных межгрупповых сравнений при разных ФК ХСН в подгруппах с наличием и отсутствием стенокардии напряжения представлены в таблице 3.2.2.

Как видно, в подгруппе пациентов со стенокардией уровень NT-proBNP достоверно прогрессивно увеличивается при нарастании ФК от одного к другому. Достоверных различий долей больных, имеющих уровень sST2 >35 или 40 нг/мл при разных ФК ХСН не установлено, однако при 4 ФК ХСН достоверно больше, чем при

3 ФК ХСН, доля больных, имеющих концентрацию sST2 >45 нг/мл (33,3% против 20,6%, $p = 0,04$). Кроме того, в этой подгруппе при 4 ФК ХСН большая доля пациентов имеет уровень вчСРБ >5 мг/л (72,2%), по сравнению со 2 ФК ХСН (60,9%, $p = 0,03$).

Таблица 3.2.2 – Концентрация sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ у больных с разными ФК ХСН в подгруппах с наличием и отсутствием стенокардии

показатель	Пациенты с ХСН +стенокардия			Пациенты с ХСН без стенокардии		
	ФК ХСН			ФК ХСН		
	2 ФК, n=7	3 ФК, n=23	4 ФК, n=18	2 ФК, n=16	3 ФК, n=28	4 ФК, n=10
	1	2	3	4	5	6
sST2	12,5 (9,3;26,5)	22,6 (11,9;38,4)	35,4 (10,1;60,9)	10,6 (8,1;23,2)	17,3 (11,5;28,8)	35,7 (13,8;46,3)
Галектин-3	9,9 (2,2;12,7)	4,7 (2,8;15,9)	4,4 (2,6;47,2)	1,71 (1,1;8,9)	7,4 (1,6;30,1)	32,2 (5,8;41,7)
NT-proBNP	326,8 (145,2;336,7)	933,9 (327,9;2592,3)	1056,3 (416,9;2510,7)	208,1 (188,9;239,5)	248,9(181,3;571,1)	647,2 (445,1;1174,9)
вчСРБ	6,9 (5,1;20,2)	18,5 (9,3;34,9)	11,2 (7,2;20,2)	2,9 (0,4;17,6)	6,4 (3,1;13,7)	22,8 (15,1;62,3)
показатель	Достоверность различий, p					
	1–2	2–3	1–3	4–5	5–6	4–6
sST2	0,51	0,82	0,49	0,04	0,09	0,08
Галектин-3	0,94	0,86	0,97	0,32	0,85	0,32
NT-proBNP	0,04	0,04	0,03	0,36	0,12	0,36
вчСРБ	0,76	0,95	0,99	0,25	0,16	0,11

При множественных межгрупповых сравнениях в подгруппе больных без стенокардии установлено, что уровень sST2 при 3 ФК ХСН достоверно выше, чем при 2 ФК, а при 4 ФК ХСН имеет тенденцию быть выше, чем при 2 ФК ($p = 0,08$) и 3 ФК ($p = 0,09$). Кроме того, выявлено, что доля пациентов с уровнем галектина-3, превышающая норму в 5 раз и более при 4 ФК (55,6%) достоверно выше, чем при 2

ФК (18,8%, $p = 0,04$), а доля больных с уровнем NT-proBNP более 500 пг/мл при 4 ФК (66,7%) достоверно выше, чем при 3 ФК (32,1%, $p = 0,04$) и при 2 ФК (18,8%, $p = 0,02$).

Сопоставление исследованных показателей в группах с наличием и отсутствием стенокардии при соответствующих ФК ХСН показало, что при наличии стенокардии у больных с 3 ФК ХСН достоверно выше концентрация NT-proBNP ($p = 0,02$). Сопоставление уровня других изученных маркеров в зависимости от наличия коморбидности по стенокардии при сходных ФК ХСН не выявило достоверных отличий медианных значений. Установлено, что при наличии стенокардии у больных с 2 ФК ХСН достоверно больше, чем у больных без стенокардии, доля пациентов с уровнем NT-proBNP, превышающим норму в 2 и более раза (57,1% против 18,8%, $p = 0,04$), а также доля пациентов с более высокой (более 3 мг/л) концентрацией вчСРБ (60% против 25%, соответственно, $p = 0,04$). Необходимо также отметить тенденцию при наличии стенокардии напряжения к увеличению доли больных со 2 ФК ХСН с уровнем галектина-3, превышающим верхнюю границу нормы, по сравнению с таким же ФК ХСН у больных без стенокардии (58,3% против 16,7%, $p = 0,08$).

В отношении других исследованных показателей достоверных различий медианных значений и долей больных, имеющих повышенные уровни исследованных маркеров, не установлено.

Далее проведен анализ концентрации исследованных показателей в зависимости от фенотипов ХСН с учетом коморбидности по стабильной стенокардии напряжения (таблица 3.2.3).

Как видно из таблицы 3.2.3, достоверные отличия медианных значений исследованных показателей при разных фенотипах ХСН у больных со стенокардией отсутствуют. Вместе с тем, доля пациентов со значительно повышенным уровнем NT-proBNP (более 950 пг/мл) в подгруппе с ХСН_{унФВ}+ХСН_{нФВ} достоверно выше, чем в подгруппе с ХСН_{сФВ} (47,8% против 11,1%, $p = 0,004$).

В подгруппе пациентов без сопутствующей стенокардии у больных с ХСН_{унФВ}+ХСН_{нФВ} достоверно больше, чем у пациентов с ХСН_{сФВ}, уровень sST2, NT-proBNP и вчСРБ.

Таблица 3.2.3 – Концентрация sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ у больных с разными фенотипами ХСН в подгруппах с наличием и отсутствием стабильной стенокардии напряжения

показатели № группы	Пациенты с ХСН +стенокардия		Пациенты с ХСН без стенокардии	
	ФК ХСН		ФК ХСН	
	ХСНсФВ, n= 23	ХСНунФВ+ХСНнФВ, n= 25	ХСНсФВ, n=44	ХСНунФВ+ХСНнФВ, n=10
	1	2	3	4
sST2	24,43 (12,48;60,15)	29,03 (9,29;42,53)	14,02 (9,44;23,38)	34,36 (15,72;18,78)
Галектин-3	8,22 (1,37;46,37)	4,99 (3,55;12,59)	4,71 (1,13;35,19)	11,50 (1,41;24,69)
NT-proBNP	444,21 (295,17;674,11)	1565,27 (334,79;2592,26)	226,81 (182,36;519,79)	1951,75 (445,03; 2631,18)
вчСРБ	20,75 (13,07;35,17)	9,25 (3,86;14,78)	6,65 (2,25;16,33)	43,07 (14,61;74,32)
показатель группы сравнения	Достоверность различий, p			
	1–2	3–4	1–3	2–4
sST2	0,68	0,01	0,01	0,09
Галектин-3	0,74	0,93	0,91	0,65
NT-proBNP	0,17	0,004	0,003	0,25
вчСРБ	0,19	0,03	0,02	0,83

Сопоставление исследованных показателей в группах больных с наличием и отсутствием стенокардии при соответствующих фенотипах ХСН показало, что при ХСНсФВ у больных со стенокардией достоверно выше уровень sST2, NT-proBNP и вчСРБ. При ХСНунФВ+ХСНнФВ достоверных отличий в подгруппах с наличием и отсутствием стенокардии не установлено.

Резюме

У больных с ХСН, коморбидных по стенокардии напряжения, концентрация NT-proBNP по группе в целом достоверно выше, чем у пациентов без стенокардии. Кроме того, при наличии стенокардии по группе в целом достоверно больше доли

больных, имеющих повышенные уровни sST2 и вчСРБ. Установлены достоверные корреляции между наличием стабильной стенокардии напряжения и уровнем sST2 и NT-proBNP.

Вместе с тем, сопоставление уровня исследованных маркеров у больных со стенокардией и без неё при соответствующих ФК и фенотипах ХСН показало, что наличие стенокардии напряжения ассоциировано с изменением уровня исследованных маркеров только при незначительно или умеренно выраженной тяжести ХСН (2–3 ФК ХСН, ХСНсФВ). В частности, у больных со стенокардией при 3 ФК ХСН достоверно выше, чем у больных без стенокардии, концентрация NT-proBNP, а при 2 ФК ХСН у больных со стенокардией достоверно большие доли пациентов имеют повышенную концентрацию NT-proBNP и вчСРБ. Кроме того, установлено, что при ХСНсФВ при наличии стенокардии напряжения достоверно больше уровень sST2, NT-proBNP и вчСРБ, по сравнению с больными без стенокардии с таким же фенотипом ХСН. При выраженной ХСН (4 ФК ХСН, ХСНунФВ+ХСНнФВ) различия исследованных маркеров, ассоциированные со стенокардией, исчезают, т. е. сглаживаются. Динамика исследованных показателей при нарастании тяжести ХСН (увеличение ФК, снижение ФВ) в подгруппах больных с наличием и отсутствием стенокардии, в целом, сходна с таковой по группе в целом.

3.3. Уровень sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ в зависимости от наличия сопутствующей фибрилляции предсердий

Результаты исследования изученных показателей у больных с ХСН в зависимости от наличия ФП (без учета тяжести ХСН) приведены в таблице 3.3.1. Учитывая отсутствие достоверных отличий изученных показателей у больных с постоянной и пароксизмальной формами ФП, данные пациенты объединены в одну группу.

Как видно из таблицы 3.3.1, у больных с коморбидностью по ФП достоверно выше, чем у пациентов без ФП, уровень sST2, NT-proBNP и вчСРБ. Достоверные отличия медианных значений концентрации галектина-3 в анализируемых группах

отсутствуют, однако в группе пациентов с ФП число больных с уровнем галектина-3 более 2,28 нг/мл достоверно больше (55,6%), чем среди пациентов без ФП (34,8%), $p = 0,04$.

Таблица 3.3.1 – Концентрация sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ у больных с ХСН в зависимости от наличия ФП

показатель / наличие ФП	ФП, N=36	Без ФП, N=66	Достоверность различий, p
sST2, нг/мл	25,0 (13,0;51,4)	14,6 (9,4;26,9)	0,02
Галектин-3, нг/мл	9,9 (3,6;47,3)	4,7 (1,1;24,0)	0,71
NT-proBNP, пг/мл	522,7 (336,7;1569,8)	248,8 (181,3; 696,2)	0,01
вчСРБ, мг/л	18,5 (13,0;34,9)	5,3 (2,9;21,5)	0,02

Установлены достоверные положительные корреляции средней силы между наличием ФП и уровнем sST2 ($r=0,35$, $p = 0,003$), уровнем NT-proBNP ($r=0,35$, $p = 0,002$) и уровнем вчСРБ ($r=0,45$, $p = 0,003$).

Далее проведен анализ исследованных показателей отдельно в подгруппах с наличием и отсутствием ФП в зависимости от ФК ХСН. Сопоставление уровня исследованных маркеров методом Краскела–Уоллиса у больных с ХСН разного ФК (NYHA) в подгруппе с ФП выявило наличие достоверных различий концентрации NT-proBNP ($H = 6,6$; $p = 0,04$), а в подгруппе пациентов без ФП – наличие достоверных различий концентрации sST2 ($H = 7,2$; $p = 0,04$). Результаты множественных межгрупповых сравнений исследованных показателей при разных ФК в подгруппах с наличием и отсутствием ФП представлены в таблице 3.3.2.

Таблица 3.3.2 – Концентрация sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ у больных с разными ФК ХСН в подгруппах с наличием и отсутствием ФП

показатель / № группы	Пациенты с ХСН с ФП			Пациенты с ХСН без ФП		
	ФК ХСН			ФК ХСН		
	2 ФК, n=2	3 ФК, n=19	4 ФК, n=15	2 ФК, n=21	3 ФК, n=32	4 ФК, n=13
	1	2	3	4	5	6
sST2	28,4 (13,5;43,3)	18,1 (12,4;51,8)	37,7 (15,1;65,3)	10,5 (7,9;23,5)	17,3 (3,1;13,7)	14,5 (8,3 ;27,4)

<i>Продолжение таблицы 3.3.2</i>						
Галектин-3	5,6 (1,4;9,9)	4,5 (0,9;43,8)	14,5 (3,7;41,1)	4,5 (1,1;13,3)	6,3 (2,1;30,1)	17,4 (0,7;48,1)
NT-proBNP	335,7 (334,8;336,7)	494,8 (251,7;878,5)	1132,2 (541,9;2628,7)	208,4 (289,1;349,3)	266,3 (180,3;1560,8)	558,3 (295,2;718,3)
вчСРБ	6,9 (6,8;7,0)	18,2 (12,6;34,9)	19,0 (11,2;63,3)	10,2 (0,4;33,3)	5,3 (3,1;13,7)	13,3 (3,9;22,8)
показатель	Достоверность различий, p					
группы сравнения	1–2	2–3	1–3	4–5	5–6	4–6
sST2	0,33	0,21	0,87	0,04	0,91	0,86
Галектин-3	0,91	0,46	0,84	0,88	0,85	0,91
NT-proBNP	0,94	0,09	0,26	0,91	0,36	0,44
вчСРБ	0,22	0,94	0,11	0,89	0,84	0,97

Как видно из таблицы 3.3.2, достоверных различий медианных значений исследованных показателей при разных ФК ХСН в подгруппе с ФП не получено, по-видимому, из-за относительно небольшого числа пациентов в группах с разными ФК. Вместе с тем, доля пациентов с уровнем NT-proBNP более 250 пг/мл у больных с 4 ФК достоверно выше, чем при 2 ФК ХСН (73,3% против 47,4%, $p = 0,01$). Помимо этого, при 4 ФК ХСН доля больных с уровнем маркера sST2 более 35 нг/мл (46,7%), также достоверно выше, чем при 2 ФК (5,8%, $p = 0,04$).

В подгруппе больных без ФП уровень sST2 при 3 ФК ХСН достоверно больше, чем при 2 ФК ХСН. Помимо этого, установлено, что доля пациентов с уровнем NT-proBNP более 250 пг/мл при 4 ФК (85,7%) достоверно больше, чем при 2 ФК (21,1%, $p = 0,003$), а доля пациентов с уровнем галектина-3, превышающим норму в 5 и более раз при 4 ФК (71,4%) достоверно выше, чем при 2 ФК (12,5%, $p = 0,04$).

При сопоставлении уровня изученных маркеров в зависимости от наличия коморбидности по ФП при сходных ФК ХСН достоверных отличий медианных значений показателей не установлено. Однако доля пациентов с уровнем вчСРБ, превышающим норму в 2 и более раза, при 3 ФК в группе с ФП достоверно выше, чем у больных без ФП (75,0% против 10,0%, соответственно, $p = 0,0004$). Это же характерно и для 4 ФК: доля больных с уровнем вчСРБ, превышающим норму в два

раза, в группе с ФП достоверно выше (80,0%), чем без ФП (0%, $p = 0,0006$).

Доля пациентов с уровнем NT-proBNP более 500 пг/мл также достоверно выше при 4 ФК (71,43%) при наличии коморбидности по ФП, в сравнении с пациентами без ФП (7,69%, $p = 0,047$). Кроме того, выявлена явная тенденция к возрастанию доли больных с уровнем sST2 более 30 нг/мл при 4 ФК при наличии ФП, по сравнению с пациентами без ФП (53,33% против 14,29%, $p = 0,08$).

Доля пациентов с уровнем галектина-3 менее 2,28 нг/мл при 4 ФК в подгруппе без ФП составила 42,86%, а в подгруппе с ФП – 6,67%, $p = 0,04$.

Далее были проанализированы уровни исследованных маркеров при разных фенотипах ХСН в зависимости от наличия ФП (таблица 3.3.3).

Таблица 3.3.3 – Концентрация sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ у больных с разными фенотипами ХСН в подгруппах с наличием и отсутствием ФП

показатели № группы	Пациенты с ХСН с ФП		Пациенты с ХСН без ФП	
	Фенотип ХСН		Фенотип ХСН	
	ХСНсФВ, n= 19	ХСНунФВ+ ХСНнФВ, n= 17	ХСНсФВ, n=48	ХСНунФВ+ХСНнФВ n=18
	1	2	3	4
sST2	19,1 (12,5;37,7)	41,7 (12,9;58,6)	13,6 (9,2;23,7)	30,5 (12,9;38,3)
Галектин-3	3,8 (1,4;35,2)	12,1 (4,2;37,2)	6,1 (1,1;48,1)	3,5 (1,1;11,0)
NT-proBNP	518,1 (353,1;941,9)	940,3 (254,6;2126,7)	218,3 (169,9; 385,6)	2374,6 (1059,5;2779,9)
вчСРБ	18,2 (12,6;32,17)	14,8 (10,6;34,9)	3,5 (2,1;19,6)	7,8 (4,20;22,8)
показатель группы сравнения	Достоверность различий, p			
	1–2	3–4	1–3	2–4
sST2	0,04	0,02	0,035	0,37
Галектин-3	0,37	0,4	0,71	0,09
NT-proBNP	0,86	0,0001	0,029	0,01
вчСРБ	0,63	0,24	0,037	0,31

Как видно из таблицы 3.3.3, в подгруппе пациентов с ФП при ХСН_{унФВ}+ХСН_{нФВ} достоверно выше уровень sST2, по сравнению с больными с ХСН_{сФВ}. В подгруппе пациентов без сопутствующей ФП при ХСН_{унФВ}+ХСН_{нФВ} достоверно выше, чем у больных с ХСН_{сФВ}, концентрация sST2 и NT-proBNP. Помимо этого, в подгруппе пациентов с ХСН_{унФВ}+ХСН_{нФВ} доля пациентов с уровнем NT-proBNP, превышающим норму более чем в 5 раз, достоверно выше, чем в подгруппе с ХСН_{сФВ} (35,29% против 10,53%, $p = 0,04$).

При сравнении уровней исследуемых маркеров у больных с ХСН_{сФВ} в подгруппах с наличием и отсутствием ФП установлено, что в подгруппе с ФП достоверно выше sST2, NT-proBNP и вчСРБ ($p = 0,035$, $p = 0,029$, $p = 0,037$, соответственно). Сопоставление уровней исследованных маркеров у больных с ХСН_{унФВ}+ХСН_{нФВ} в подгруппах с наличием и отсутствием ФП выявило, что у больных с ФП достоверно выше уровень NT-proBNP ($p = 0,01$). Кроме того, в подгруппе пациентов с ХСН_{унФВ}+ХСН_{нФВ} при наличии ФП достоверно выше доля больных с уровнем вчСРБ более 10 мг/л (41,18%), доля пациентов с концентрацией sST2 более 40 нг/мл (35,29%) и доля больных с уровнем галектина-3, превышающим норму в 5 и более раз (35,29%), по сравнению с больными без ФП (8,0%, $p = 0,01$; 8,6%, $p = 0,02$ и 5,0%, $p = 0,007$, соответственно).

Резюме

Таким образом, у больных с ХСН, коморбидных по ФП, по группе в целом достоверно выше уровень sST2, NT-proBNP и вчСРБ. В группе с ФП большая часть больных имеет концентрацию галектина-3 выше нормы. Сходные отличия выявлены и при сопоставлении больных с аналогичными ФК и фенотипами ХСН в группах с наличием и отсутствием ФП. При наличии ФП большая доля больных с 4 ФК имеет повышенный уровень вчСРБ, NT-proBNP и тенденцию к повышению концентрации sST2. Особенно наглядно влияние ФП прослеживается при сопоставлении одинаковых фенотипов. При наличии ФП в подгруппе с ХСН_{сФВ} достоверно выше уровни sST2, NT-proBNP и вчСРБ, в подгруппе с ХСН_{унФВ}+ХСН_{нФВ} при наличии ФП больше концентрация NT-proBNP и достоверно большая часть больных имеет повышенные уровни sST2, галектина-3 и вчСРБ.

3.4. Уровень sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа

Проведен анализ концентрации изучаемых маркеров в зависимости от коморбидности по СД2, данные представлены в таблице 3.4.1.

Таблица 3.4.1 – Концентрация sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ у больных с ХСН в зависимости от наличия СД2

Показатель наличие СД2	СД2, N=60	Без СД2, N=42	Достоверность различий, p
sST2, нг/мл	15,57 (9,3;35,4)	17,7 (11,5;33,9)	0,34
Галектин-3, нг/мл	4,93 (1,7;33,8)	7,30 (1,2;30,1)	0,73
NT-proBNP, пг/мл	468,36 (204,2;1484,4)	334,79 (214,6;674,1)	0,58
вчСРБ, мг/л	10,60 (3,9;21,5)	14,9 (5,1;25,9)	0,65

Как видно из таблицы 3.4.1, коморбидность по СД2 не оказывает достоверного влияния на уровни изучаемых маркеров. Кроме того, достоверных корреляций между уровнями изучаемых маркеров и наличием СД2 не выявлено.

Далее проведен анализ исследованных показателей отдельно в подгруппах с наличием и отсутствием СД2 при разных ФК ХСН.

Сопоставление исследованных показателей при разных ФК ХСН в подгруппе с СД2 методом Краскела–Уоллиса достоверных различий не выявило.

При сопоставлении уровня исследованных маркеров при разных ФК ХСН в подгруппе без СД2 установлены достоверные различия концентрации sST2 ($H = 7,2$; $p = 0,026$) и NT-proBNP ($H = 10,7$; $p = 0,005$).

Результаты множественных межгрупповых сравнений исследованных показателей представлены в таблице 3.4.2. Как уже сказано выше, в подгруппе с СД2 достоверных различий медианных значений не установлено, однако доля пациентов с уровнем галектина-3 более 2,28 нг/мл при 4 ФК ХСН достоверно выше, чем при 2 ФК ХСН (60% против 10%, соответственно, $p = 0,009$). Кроме того, доля пациентов, у которых уровень NT-proBNP превышает норму в 2 и более раза, при 3 ФК (36,67%) и 4 ФК (70,0%), достоверно больше, чем при 2 ФК (30,0%, $p = 0,037$ и $p = 0,02$, соответственно).

Множественные межгрупповые сравнения в подгруппе без СД2 показали, что при 4 ФК ХСН достоверно больше, чем при 2 ФК ХСН, концентрация sST2 и NT-proBNP. Кроме того, установлено, что доля пациентов с уровнем вчСРБ более 5 мг/л при 4 ФК (62,5%) достоверно выше, чем при 2 ФК (7,69%, $p = 0,007$).

Таблица 3.4.2 – Концентрация sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ у больных с разными ФК ХСН в подгруппах с наличием и отсутствием СД2

показатели	Пациенты с ХСН с СД2			Пациенты с ХСН без СД2		
	ФК ХСН			ФК ХСН		
	2 ФК, n=10	3 ФК, n=30	4 ФК, n=20	2 ФК, n=13	3 ФК, n=21	4 ФК, n=8
	1	2	3	4	5	6
sST2	9,3 (8,1;13,5)	17,4 (11,4;33,3)	24,8 (9,3;39,9)	11,6 (8,1;23,9)	18,1 (12,48;33,87)	47,4 (16,02;86,33)
Галектин-3	1,7 (1,4;2,2)	4,9 (3,5;18,9)	14,8 (2,6;48,1)	7,3 (1,2;38,5)	7,7 (2,1;24,0)	7,1 (1,9;41,1)
NT-proBNP	227,2 (159,3;1037,1)	285,7 (177,4;2506,1)	558,3 (331,9;1408,2)	214,6 (188,9;318,8)	482,5 (239,8;674,1)	941,9 (421,1;2746,7)
вчСРБ	7,0 (3,2; 17,6)	9,3 (2,4;21,5)	11,2 (7,2;22,8)	3,6 (0,2;20,1)	15,1 (4,8;18,7)	15,1(14,8;64,3)
NT-proBNP	227,2 (159,3;1037,1)	285,7 (177,4;2506,1)	558,3 (331,9;1408,2)	214,6 (188,9;318,8)	482,5 (239,8;674,1)	941,9 (421,1;2746,7)
вчСРБ	7,0 (3,2; 17,6)	9,3 (2,4;21,5)	11,2 (7,2;22,8)	3,6 (0,2;20,1)	15,1 (4,8;18,7)	15,1(14,8;64,3)
показатель	Достоверность различий, p					
группы сравнения	1–2	2–3	1–3	4–5	5–6	4–6
sST2	0,67	0,84	0,15	0,23	0,45	0,025
Галектин-3	0,24	0,24	0,09	0,99	0,98	0,99
NT-proBNP	0,47	0,36	0,28	0,37	0,06	0,005
вчСРБ	0,88	0,91	0,74	0,41	0,83	0,33

Сопоставление медианных значений исследованных показателей при

соответствующих ФК ХСН в подгруппах с наличием и отсутствием СД2 достоверных отличий не выявило.

Далее были проанализированы уровни исследованных маркеров фиброза, миокардиального стресса и воспаления при разных фенотипах ХСН в подгруппах с наличием и отсутствием СД2. Данные приведены в таблице 3.4.3.

Таблица 3.4.3 – Концентрация sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ у больных с разными фенотипами ХСН в подгруппах с наличием и отсутствием СД2

показатели	Пациенты с ХСН с СД2		Пациенты с ХСН без СД2	
	Фенотип ХСН		Фенотип ХСН	
	ХСНсФВ, n= 35	ХСНунФВ+ХСНнФВ, n= 25	ХСНсФВ, n=32	ХСНунФВ+ХСНнФВ, n=10
	1	2	3	4
№ группы				
sST2	14,2 (9,3;25,4)	26,5 (9,3;41,2)	17,2 (11,2;30,9)	41,8 (17,5;66,2)
Галектин-3	5,9 (1,5;50,2)	4,9 (3,5;14,2)	4,7 (1,1;35,2)	10,6 (1,8;20,8)
NT-proBNP	317,9 (189,6;718,3)	1059,5 (232,3;2592,3)	284,59 (200,14;516,27)	1951,75 (1446,11;2585,97)
вчСРБ	11,0 (3,9;20,1)	9,9 (3,9;22,1)	15,14 (3,09;33,34)	14,78 (6,81;34,89)
показатель	Достоверность различий, p			
группы сравнения	1–2	3–4	1–3	2–4
sST2	0,09	0,04	0,34	0,14
Галектин-3	0,86	0,12	0,51	0,57
NT-proBNP	0,03	0,0002	0,48	0,38
вчСРБ	0,92	0,9	0,54	0,56

Из данных таблицы 3.4.3 видно, что в подгруппе с СД2 пациенты с ХСНунФВ+ХСНнФВ имеют достоверно более высокий уровень NT-proBNP, чем больные с ХСНсФВ. Кроме того, при наличии СД2 среди пациентов с ХСНунФВ+ХСНнФВ достоверно большая доля больных имеет уровень sST2 более 30 нг/мл (32,0%), по сравнению с подгруппой пациентов с ХСНсФВ (11,43%, $p = 0,04$).

В подгруппе пациентов без сопутствующего СД2 у больных с ХСН_уФВ+ХСН_нФВ достоверно больше, чем у больных с ХСН_сФВ, уровень sST2 и NT-proBNP. Достоверных различий при сопоставлении исследованных показателей в подгруппах с наличием и отсутствием СД2 при соответствующих фенотипах не установлено.

Учитывая важное практическое значение достижения целевых цифр уровня гликированного гемоглобина, было проведено также сопоставление исследованных показателей в зависимости от достижения целевого значения гликированного гемоглобина <7,5% (табл. 3.4.4).

Как видно из данных таблицы 3.4.4, достоверных различий медианных значений изучаемых маркеров в зависимости от достижения пациентами целевого уровня гликированного гемоглобина <7,5% не установлено. Вместе с тем, выявлено, что в подгруппе больных с уровнем HbA1c >7,5% доля пациентов с концентрацией галектина-3, превышающей 2,28 нг/мл (72,2%), достоверно выше, чем у больных с HbA1c <7,5% (32,7%), $p = 0,02$.

Таблица 3.4.4 – Концентрация sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ у больных с ХСН и СД2, в зависимости от достижения уровня гликированного гемоглобина <7,5%

ХСН +СД2			
показатель группы сравнения	HbA1c <7,5%	HbA1c >7,5%	Достоверность различий, p
	n=49	n=11	
sST2	17,27 (9,1;37,7)	13,15 (9,3;33,3)	0,4
Галектин-3	4,76 (1,42;33,82)	8,66 (3,46;43,82)	0,3
NT-proBNP	558,12 (232,52;1742,64)	557,3 (145,1;626,48)	0,1
вчСРБ	19,2 (9,34;22,8)	18,4 (7,0;20,2)	0,5

Резюме

Наличие СД2 у больных с ХСН не оказывает достоверного влияния на уровень изучаемых маркеров как по группе в целом, так и при сопоставлении соответствующих ФК и фенотипов ХСН в подгруппах с наличием и отсутствием СД2.

Вместе с тем, при уровне HbA1c >7,5% большая доля пациентов имеет повышенную концентрацию галектина-3. Общая динамика изученных маркеров при нарастании тяжести ХСН (увеличение ФК ХСН и снижение ФВ) в подгруппах с СД2 и без него сходна с таковой по группе в целом.

3.5. Уровень sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ в зависимости от наличия ожирения

Анализ концентрации изучаемых маркеров в зависимости от коморбидности по ожирению представлен в таблице 3.5.1.

Таблица 3.5.1 – Концентрация sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ у больных с ХСН при наличии и отсутствии ожирения

Показатель / наличие ожирения	Ожирение	Без ожирения	Достоверность различий, р
	N=73	N=29	
sST2, нг/мл	14,9 (10,5;36,7)	21,9 (11,5;33,3)	0,52
Галектин-3, нг/мл	4,9 (2,1;24,0)	8,1 (1,1;43,8)	0,56
NT-proBNP, пг/мл	335,7 (200,1; 1037,1)	444,2 (214,6;1569,8)	0,94
вчСРБ, мг/л	11,9 (4,5;19,5)	7,2 (2,5;37,0)	0,89

Как видно из таблицы 3.5.1, достоверных отличий исследованных показателей в подгруппах больных с ХСН с наличием и отсутствием ожирения не установлено. Достоверных корреляций между наличием ожирения и уровнями изучаемых маркеров не обнаружено.

При сопоставлении уровня исследованных маркеров методом Краскела–Уоллиса в подгруппе больных с сопутствующим ожирением при ХСН разных ФК (NYHA), установлены достоверные различия концентрации NT-proBNP ($H = 6,8$; $p = 0,03$) при разных ФК ХСН. При множественных межгрупповых сравнениях (таблица 3.5.2) в подгруппе пациентов с ожирением выявлено, что у больных с 3 ФК ХСН уровень NT-proBNP достоверно выше, чем у пациентов со 2 ФК. Кроме того, установлено, что доля больных с уровнем вчСРБ, превышающим норму в 2 раза, при 4 ФК ХСН (50,0%) достоверно выше, чем при 2 ФК (20,0%, $p = 0,007$).

Таблица 3.5.2 – Концентрация sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ у больных с разными ФК ХСН в подгруппах с наличием и отсутствием ожирения

показатели	Пациенты с ХСН с ожирением			Пациенты с ХСН без ожирения		
	ФК ХСН			ФК ХСН		
	2 ФК, n=15	3 ФК, n=40	4 ФК, n=18	2 ФК, n=8	3 ФК, n=11	4 ФК, n=10
	1	2	3	4	5	6
sST2	11,5 (8,0;13,5)	16,6 (10,9;35,6)	27,3 (13,2;50,9)	11,6 (8,0;23,9)	20,8 (17,6;33,9)	28,9 (13,5;71,8)
Галектин-3	4,7 (1,4;13,3)	4,7 (3,4;24,0)	10,6 (0,9;35,2)	1,4 (0,9;2,2)	13,2 (1,2;25,5)	40,4 (3,3;68,4)
NT-proBNP	227,2 (168,0;334,8)	340,1 (200,6;1398,9)	558,1 (331,9;1408,1)	214,6 (188,9;444,2)	622,4 (284,6;1569,8)	718,3 (421,1;2746,7)
вчСРБ	6,9 (1,6;25,5)	10,9 (4,2;18,5)	16,9 (11,0;22,8)	3,2 (3,2; 19,5)	18,7 (2,3;35,9)	10,9 (5,4;64,3)
показатель	Достоверность различий, p					
	1–2	2–3	1–3	4–5	5–6	4–6
sST2	0,45	0,57	0,32	0,87	0,99	0,65
Галектин-3	0,86	0,44	0,21	0,87	0,46	0,17
NT-proBNP	0,34	0,027	0,07	0,69	0,41	0,09
вчСРБ	0,72	0,77	0,15	0,98	0,81	0,85

Достоверных отличий исследованных показателей в подгруппе больных без ожирения методом Краскела–Уоллиса не выявлено. Вместе с тем, установлено, что доля пациентов с уровнем вчСРБ более 5 мг/л при 4 ФК (27,8%) в подгруппе больных без ожирения достоверно больше, чем при 3 ФК (5,0%, $p = 0,03$), а доля пациентов с уровнем галектина-3 более 2,28 нг/мл при 4 ФК (38,89%) достоверно выше, чем при 2 ФК (12,50%, $p = 0,01$). При сопоставлении исследованных показателей при соответствующих ФК ХСН в подгруппах с наличием и отсутствием ожирения достоверных различий не установлено.

Далее проведен анализ уровней исследованных маркеров миокардиального стресса, фиброза и воспаления в зависимости от фенотипов ХСН с учетом

коморбидности по ожирению (таблица 3.5.3).

Как видно из таблицы 3.5.3, в подгруппе больных с ожирением при ХСН_уФВ + ХСН_нФВ достоверно выше концентрация sST2 и NT-proBNP, по сравнению с пациентами с ХСН_сФВ. В подгруппе больных без ожирения при ХСН_уФВ + ХСН_нФВ достоверно выше, чем при ХСН_сФВ, уровень NT-proBNP.

Достоверных отличий при сравнении исследованных показателей при соответствующих фенотипах ХСН в подгруппах с наличием и отсутствием ожирения не установлено.

Таблица 3.5.3 – Концентрация sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ у больных с разными фенотипами ХСН в подгруппах с наличием и отсутствием ожирения

показатели	Пациенты с ХСН с ожирением		Пациенты с ХСН без ожирения	
	Фенотип ХСН		Фенотип ХСН	
	ХСН _с ФВ, n= 49	ХСН _у ФВ+ХСН _н ФВ, n= 24	ХСН _с ФВ, n=18	ХСН _у ФВ+ХСН _н ФВ, n=11
	1	2	3	4
sST2	14,1 (10,5;25,1)	35,7 (10,4;50,9)	23,6 (18,6;33,3)	18,0 (11,6;65,6)
Галектин-3	6,04 (1,67;47,34)	4,9 (3,5;11,0)	3,7 (0,7;43,8)	16,6 (2,23;5,0)
NT-proBNP	306,9 (182,4;556,2)	1560,8 (331,9;2592,3)	284,6 (213,1;662,4)	1574,1 (1322,4;2776,9)
вчСРБ	14,4 (3,9;18,7)	10,6 (6,4;33,8)	22,1 (2,4;62,4)	8,9 (2,6;24,8)
показатель / группы сравнения	Достоверность различий, p			
	1–2	3–4	1–3	2–4
sST2	0,04	0,87	0,19	0,16
Галектин-3	0,49	0,33	0,42	0,88
NT-proBNP	0,03	0,02	0,55	0,64
вчСРБ	0,84	0,75	0,22	0,51

Проведено также сопоставление исследованных маркеров в подгруппах больных с ХСН с разной степенью ожирения. Данный анализ не выявил достоверных отличий медианных значений изученных показателей, однако было установлено, что

доля пациентов с концентрацией NT-proBNP менее 250 пг/мл при 3 степени ожирения (53,9%) достоверно больше, чем при 2 степени (13,3%), $p = 0,02$.

Резюме

Наличие ожирения у больных с ХСН не оказывает значимого влияния на уровень маркеров миокардиального стресса, фиброза и воспаления как по группе в целом, так и при сопоставлении соответствующих ФК и фенотипов ХСН в подгруппах с наличием и отсутствием ожирения. При 3 степени ожирения достоверно большая доля больных имеет более низкую концентрацию NT-proBNP, по сравнению с больными с 2 степенью ожирения.

Общая динамика изученных маркеров при нарастании тяжести ХСН (увеличение ФК ХСН и снижение ФВ) в подгруппах с ожирением и без него сходна с таковой по группе в целом.

3.6. Уровень sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ в зависимости от наличия анемии

Анализ концентрации изучаемых маркеров в зависимости от коморбидности по анемии представлен в таблице 3.6.1. Обследованные пациенты имели анемию легкой степени.

Таблица 3.6.1 – Концентрация sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ у больных с ХСН в зависимости от наличия анемии

показатель группы	Анемия, N=22	Без анемии, N=80	Достоверность различий, p
sST2, нг/мл	26,17 (10,75;35,39)	16,57 (10,86;33,1)	0,47
Галектин-3, нг/мл	13,93 (1,75;43,8)	4,92 (1,37;24,03)	0,57
NT-proBNP, пг/мл	590,25 (258,16;2395,04)	333,36 (189,58;993,32)	0,06
вчСРБ, мг/л	19,8 (15,02;23,03)	18,85 (11,2;21,5)	0,35

Из данных таблицы 3.6.1 видно, что медианные уровни исследуемых маркеров не имеют отличий, в зависимости от коморбидности по анемии.

Вместе с тем, доля пациентов с уровнем галектина-3 в 2 и более раза превышающим норму достоверно выше в подгруппе пациентов с анемией, по сравнению с пациентами без анемии (50% против 20%), $p = 0,005$. Кроме того, у пациентов с ХСН и анемией также достоверно выше, чем у больных без анемии, доля пациентов с уровнем NT-proBNP, превышающим норму в 2 и более раза (77,27% против 45%), $p = 0,007$.

Анализ исследованных показателей отдельно в подгруппах с наличием и отсутствием анемии в зависимости от ФК ХСН представлен в таблице 3.6.2.

Таблица 3.6.2 – Концентрация sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ у больных с разными ФК ХСН в подгруппах с наличием и отсутствием анемии

показатель	Пациенты с ХСН с анемией			Пациенты с ХСН без анемии		
	ФК ХСН			ФК ХСН		
	2 ФК, n=5	3 ФК, n=7	4 ФК, n=10	2 ФК, n=18	3 ФК, n=44	4 ФК, n=18
№ группы	1	2	3	4	5	6
sST2	9,8 (6,68;23,5)	27,73 (10,82;33,39)	27,56 (15,05;61,6)	11,67 (8,56;23,51)	17,33 (11,57;35,64))	22,13 (10,71;50,07)
Галектин-3	1,71 (1,19;3,1)	16,40 (3,43;52,78)	30,5 (2,93;47,34)	4,7 (1,19;13,26)	4,83 (1,61;20,81)	7,8 (2,57;41,01)
NT-proBNP	224,6 (190,65;1311,12)	622,38 (258,15;2660,62)	626,28 (421,11;1742,64)	208,14 (178,47;335,74)	340,09 (185,36;1237,18)	557,21 (293,47;1365,24)
вчСРБ	17,55 (8,9;26,6)	19,6 (18,0;22,0)	20,02 (18,0;23,6)	17,95 (6,9;19,84)	18,85 (13,7;21,5)	18,95 (12,99;22,95)
показатель	Достоверность различий, p					
группы сравнения	1–2	2–3	1–3	4–5	5–6	4–6
sST2	0,04	1,0	0,01	0,15	0,22	0,14
Галектин-3	0,42	0,89	0,44	0,89	0,91	0,81

<i>Продолжение таблицы 3.6.2.</i>						
NT-proBNP	0,09	0,38	0,003	0,81	0,82	0,03
вЧСРБ	0,44	0,91	0,48	1,0	0,9	0,9

Определение критерия Краскела–Уоллиса в подгруппе больных с сопутствующей анемией и ХСН разных ФК (NYHA) показало наличие достоверных различий концентрации NT-proBNP ($H = 10,7$; $p = 0,0024$) и sST2 ($H = 8,8$; $p = 0,01$) при разных ФК ХСН. Оценка критерия Краскела–Уоллиса в подгруппе пациентов без сопутствующей анемии с разными ФК ХСН выявила достоверные различия концентрации NT-proBNP ($H = 6,9$; $p = 0,03$).

При множественных межгрупповых сравнениях в подгруппах с разными ФК ХСН при наличии и отсутствии анемии (табл. 3.6.2) установлено, что в подгруппе пациентов с анемией уровень NT-proBNP и sST2 при 4 ФК достоверно выше, по сравнению с таковыми при 2 ФК. Кроме того, уровень sST2 при 3 ФК ХСН также достоверно выше, чем при 2 ФК ХСН.

Помимо этого, выявлено, что доли пациентов с уровнем галектина-3, превышающим норму в 2 и более раза, при 3 ФК (55,56%) и 4 ФК (66,67%) достоверно выше, чем при 2 ФК ХСН (0%), $p = 0,04$ и $p = 0,02$, соответственно. Множественные межгрупповые сравнения в подгруппе больных без анемии показали, что концентрация NT-proBNP при 4 ФК ХСН достоверно выше, чем при 2 ФК. Помимо этого, в подгруппе без анемии установлено, что доля пациентов с уровнем галектина-3 более 2,28 нг/мл при 4 ФК (38,89%) достоверно выше, чем при 2 ФК (12,50%), $p = 0,01$.

При сопоставлении уровня маркеров у пациентов с ХСН в зависимости от наличия анемии при соответствующих ФК ХСН достоверных различий медианных значений не получено, однако доля пациентов с концентрацией галектина-3 более 2,28 нг/мл при 3 ФК ХСН (55,56%) и 4 ФК ХСН (66,67%) при наличии анемии

достоверно выше, чем у пациентов с соответствующим ФК ХСН и нормальным уровнем гемоглобина (18,4%, $p = 0,02$ и 30%, $p = 0,04$), соответственно.

Анализ концентрации исследованных маркеров фиброза и воспаления в зависимости от фенотипов ХСН с учетом коморбидности по анемии представлен в таблице 3.6.3.

Таблица 3.6.3 – Концентрация sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ у больных с разными фенотипами ХСН в подгруппах с наличием и отсутствием анемии

показатели № группы	Пациенты с ХСН и анемией		Пациенты с ХСН без анемии	
	Фенотип ХСН		Фенотип ХСН	
	ХСНсФВ, n= 13	ХСНунФВ+ХСНнФВ, n= 9	ХСНсФВ, n=54	ХСНунФВ+ХСНнФВ n=26
	1	2	3	4
sST2	18,99 (9,3;33,8)	33,28 (24,7;50,8)	16,0 (11,45;25,74)	18,01 (9,3;43,44)
Галектин-3	2,51 (3,06;22,17)	3,47 (1,4;30,5)	4,4 (1,03;40,11)	5,27 (3,96;12,43)
NT-proBNP	295,17 (227,4;626,0)	2660,64 (1742,6;2849,4)	284,6 (188,9;525,7)	1322,44 (232,3;2419,77)
вчСРБ	20,2 (18,0;23,0)	21,0 (18,0;33,1)	19,0 (13,7;21,9)	18,8 (10,6;21,0)
показатель № группы	Достоверность различий, p			
	1–2	3–4	1–3	2–4
sST2	0,51	0,46	0,32	0,15
Галектин-3	0,23	0,71	0,66	0,71
NT-proBNP	0,0017	0,01	0,35	0,01
вчСРБ	0,56	0,70	0,39	0,42

Из данных таблицы 3.6.3 видно, что уровень NT-proBNP при ХСНунФВ+ХСНнФВ, как у пациентов с анемией, так и без анемии, достоверно более высокий, чем у больных с ХСНсФВ. Кроме того, при сопоставлении концентрации исследованных маркеров в подгруппах пациентов с соответствующими фенотипами

ХСН при наличии и отсутствии анемии, установлено, что в подгруппе ХСН_{унФВ}+ХСН_{нФВ} с анемией уровень NT-proBNP достоверно выше, чем у больных без анемии.

Учитывая наличие гендерных особенностей уровня эритроцитов и гемоглобина, проведено сопоставление исследованных маркеров при наличии и отсутствии анемии в подгруппах мужчин и женщин (табл. 3.6.4).

Таблица 3.6.4 – Концентрация sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ у мужчин и женщин с наличием и отсутствием анемии

	Женщины		Мужчины	
показатель	ХСН+анемия	ХСН без анемии	ХСН+анемия	ХСН без анемии
группы сравнения	1	2	3	4
	n=17	n=55	n=5	n=25
sST2	18,99 (10,32;33,39)	14,8 (10,6;25,16)	41,15 (18,01;65,29)	25,08 (11,87;42,9)
Галектин-3	9,19 (1,73;43,8)	3,7 (0,96;12,7)	20,8 (5,06;30,5)	10,79 (4,5;46,38)
NT-proBNP	421,11 (239,83;1742,64)	322,9 (201,36;567,14)	1569,75 (558,12;2746,57)	434,67 (187,3; 1365,4)
вчСРБ	18,96 (9,25;23,0)	17,5 (7,19;22,8)	59,7 (34,8;65,8)	16,09 (3,2;20,1)
показатель	Достоверность различий, p			
группы сравнения	1–2	3–4	1–3	2–4
sST2	0,66	0,92	0,005	0,41
Галектин-3	0,35	0,06	0,71	0,03
NT-proBNP	0,14	0,15	0,15	0,52
вчСРБ	0,94	0,03	0,13	0,15

Как видно из данных табл. 3.6.4, при сопоставлении медианных значений исследуемых маркеров в зависимости от наличия анемии в подгруппе женщин достоверных различий не обнаружено, а в подгруппе мужчин установлено, что

уровень вчСРБ при наличии анемии достоверно более высокий. Кроме того, выявлено, что доля пациентов с повышенным уровнем вчСРБ у мужчин с сопутствующей анемией (60%) достоверно выше, чем у мужчин без анемии (16%), $p = 0,03$. При сопоставлении концентрации исследованных маркеров у мужчин и женщин соответственно в подгруппах с наличием и отсутствием анемии установлено, что у мужчин с ХСН и анемией уровень sST2 достоверно выше, чем у женщин с ХСН и сопутствующей анемией, а у мужчин без анемии достоверно выше, чем у женщин без анемии концентрация галектина-3.

Резюме

Таким образом, у больных с ХСН, коморбидных по анемии, по группе в целом достоверно большая доля пациентов имеет более высокие уровни галектина-3 и NT-proBNP.

Сходные различия выявляются и при сопоставлении больных с анемией и без неё при соответствующих ФК и фенотипах ХСН. В частности, доля пациентов с концентрацией галектина-3 выше верхней границы нормы при 3 и 4 ФК ХСН при наличии анемии достоверно выше, чем у пациентов с такими же ФК ХСН без анемии, а в подгруппе больных с ХСН_{унФВ}+ХСН_{нФВ} с анемией уровень NT-proBNP достоверно выше, чем у больных с таким же фенотипом без анемии. У мужчин с ХСН и анемией уровень вчСРБ достоверно выше, чем у мужчин с ХСН без анемии, а уровень sST2 у мужчин с ХСН и анемией достоверно выше, чем у женщин с ХСН и анемией. У мужчин без анемии достоверно выше, чем у женщин без анемии, концентрация галектина-3.

Динамика исследованных показателей при нарастании тяжести ХСН в подгруппах с наличием и отсутствием анемии в значительной степени совпадает с таковой по группе в целом. В частности, нарастание тяжести ХСН, как при наличии, так и отсутствии анемии, сопровождается увеличением концентрации NT-proBNP и доли больных с повышенным уровнем галектина-3. Помимо этого, в подгруппе с анемией наблюдается возрастание уровня sST2 при увеличении тяжести ХСН.

3.7. Уровень sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ в зависимости от функционального состояния почек

Учитывая дизайн исследования (однократное обследование больных при ухудшении состояния и поступлении в стационар) и невозможность определения персистирования признаков поражения почек не менее трех месяцев, определить стадию ХБП не представлялось возможным. Вместе с тем, принимая во внимание важное значение функционального состояния почек у больных с ХСН, было проведено сопоставление уровня исследованных маркеров у больных с разной расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) по группам в целом и при разных ФК и фенотипах ХСН. Сопоставление уровня исследованных маркеров при разной рСКФ по группам в целом представлено в табл. 3.7.1.

Таблица 3.7.1 – Концентрация sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ у больных с ХСН с разной рСКФ по группам в целом

Показатели	рСКФ, мл/мин/1,73 м ²		
	89–60	59–45	44–30
	n = 55	n = 26	n = 21
sST2	20,76 (11,9;42,5)	12,43 (9,58;33,87)	17,38 (10,9;27,7)
Галектин-3	4,83 (1,9;39,5)	8,96 (1,1;37,15)	4,86 (2,2;20,8)
NT-proBNP	330,67 (189,58;718,27)	351,18 (201,66;674,1)	556,15 (318,8;1574,1)
вчСРБ	19,2 (15,1;23,0)	18,85 (15,1;19,7)	18,8 (9,25;22,5)
Показатели	Достоверность различий, p		
	89–60 и 59–45	59–45 и 44–30	89–60 и 44–30
sST2	0,71	0,98	0,96
Галектин-3	0,06	0,34	0,22
NT-proBNP	0,22	0,31	1,0
вчСРБ	0,98	0,64	0,32

При сопоставлении уровней маркеров миокардиального стресса, фиброза и воспаления у пациентов с ХСН при разной рСКФ по группе в целом с помощью критерия Краскела–Уоллиса достоверных различий не выявлено. Вместе с тем, установлено, что доля пациентов с уровнем маркера NT-proBNP, превышающим норму в 2 и более раза, у пациентов с рСКФ 44–30 мл/мин (81,0%) достоверно выше, чем у больных с рСКФ 59–45 мл/мин (46,2%), $p = 0,03$. Кроме того, выявлено, что доля пациентов с уровнем галектина-3 более 2,28 нг/мл при рСКФ 59–45 мл/мин (57,69%) достоверно выше, чем при рСКФ 89–60 мл/мин (24,3%), $p = 0,007$.

Концентрация исследованных маркеров при разной рСКФ у больных с разными ФК ХСН представлена в таблице 3.7.2.

Определение критерия Краскела–Уоллиса в подгруппах с разной рСКФ не выявило достоверных различий уровней изучаемых маркеров при разных ФК ХСН.

Вместе с тем, доля пациентов с уровнем галектина-3, превышающим 2,28 нг/мл, в группе с рСКФ 89–60 мл/мин при 4 ФК (76,9%) выше, чем при 2 ФК (30,8%), $p = 0,01$. В группе пациентов с рСКФ 59–45 мл/мин доля пациентов с уровнем галектина-3, превышающим 2,28 нг/мл, при 3 ФК (70,0%) и 4 ФК (85,7%) достоверно выше, чем при 2 ФК (22,2%), $p = 0,03$ и $p = 0,01$, соответственно. Кроме того, при рСКФ 59–45 мл/мин доля пациентов с уровнем NT-proBNP, превышающим норму в 2 и более раза, при 4 ФК (67,5%) достоверно больше, чем при 2 ФК (21,0%), $p = 0,03$.

При сравнении уровня маркеров миокардиального стресса, фиброза и воспаления при соответствующих ФК ХСН в зависимости от уровня рСКФ достоверных различий медианных уровней исследованных показателей, а также долей больных, имеющих повышенные уровни показателей, не получено.

Далее проведен анализ концентрации исследованных маркеров фиброза и воспаления в зависимости от фенотипов ХСН в подгруппах с разной рСКФ (табл. 3.7.3).

Таблица 3.7.2 – Концентрация sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ у больных с разными ФК ХСН в подгруппах с разной рСКФ

показатель	Пациенты с ХСН с рСКФ 89–60			Пациенты с ХСН с рСКФ 59–45			Пациенты с ХСН с рСКФ 44–30		
	ФК ХСН			ФК ХСН			ФК ХСН		
	2 ФК, n=11	3 ФК, n=32	4 ФК, n=12	2 ФК, n=9	3 ФК, n=10	4 ФК, n=7	2 ФК, n=3	3 ФК, n=9	4 ФК, n=9
№ группы	1	2	3	4	5	6	7	8	9
sST2	11,91 (8,0;25,7)	22,17 (12,7;41,8)	27,42 (14,8;60,9)	9,58 (8,0;23,8)	11,57 (10,8;33,9)	49,02 (13,15;83,52)	9,29 (5,36;11,45)	18,01 (16,9;28,9)	16,98 (8,27;39,99)
Галектин-3	9,86 (4,7;13,2)	4,61 (2,1;24,0)	33,83 (0,9;47,3)	1,16 (0,85;7,12)	8,97 (1,1;43,8)	22,66 (10,55;67,1)	4,46 (2,23;89,56)	12,44 (3,47;20,81)	3,28 (0,79;14,16)
NT-proBNP	200,14 (168,0;1037,14)	249,42 (172,6;622,7)	550,87 (312,92;1132,7)	214,62 (188,94;239,39)	516,27 (239,83;1237,18)	592,21 (255,4;2746,18)	227,17 (145,1;318,8)	933,92 (305,12;1744,05)	558,28 (421,11; 2510,73)
вчСРБ	17,0 (1,6;33,1)	20,74 (18,0;22,6)	20,62 (15,8;23,6)	18,02 (17,3;19,0)	18,0 (4,8;19,6)	19,52 (18,9;64,2)	20,13 (3,1;33,3)	18,8 (9,25;22,5)	11,22 (5,39; 23,0)
показатель	Достоверность различий, p								
	1–2	2–3	1–3	4–5	5–6	4–6	7–8	8–9	7–9
sST2	0,29	0,43	0,15	0,89	0,07	0,46	0,07	0,32	0,84
Галектин-3	0,51	0,78	0,42	0,97	0,07	0,46	0,98	0,74	0,93
NT-proBNP	0,55	0,98	0,58	0,24	0,17	0,97	0,06	0,17	0,96
вчСРБ	0,98	0,96	0,09	0,22	0,15	0,17	0,06	0,33	0,51

Таблица 3.7.3 – Концентрация sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ у больных с разными фенотипами ХСН в подгруппах с разной рСКФ

показатели № группы	Пациенты с ХСН с рСКФ 89–60		Пациенты с ХСН с рСКФ 59–45		Пациенты с ХСН с рСКФ 44–30				
	Фенотип ХСН		Фенотип ХСН		Фенотип ХСН				
	ХСНсФВ, n= 40	ХСНунФВ+ХСНнФВ, n= 15	ХСНсФВ, n=17	ХСНунФВ+ХСНнФВ n=9	ХСНсФВ, n=10	ХСНунФВ+ХСНнФВ n=11			
	1	2	3	4	5	6			
sST2	19,01 (12,6;30,5)	41,15 (10,4;51,8)	12,39 (9,33;26,47)	53,14 (26,17;77,18)	16,98 (11,47;17,61)	24,76 (9,29;35,64)			
Галектин-3	13,6 (2,3;46,9)	4,7 (1,75;9,86)	7,36 (0,93;52,33)	10,78 (5,8;20,7)	4,46 (0,79;67,69)	8,85 (3,47;18,86)			
NT-proBNP	289,8 (185,9;622,7)	334,78 (174,4;2592,26)	255,0 (188,94;519,76)	2374,59 (1443,77;2643,54)	318,81 (227,17;507,02)	1574,81 (558,31;2660,18)			
вчСРБ	19,5 (14,3;23,8)	21,0 (16,5;23,3)	19,0 (15,1;19,78)	18,85 (18,45;19,54)	21,5 (18,65;23,0)	11,2 (4,2;21,0)			
показатель № группы	Достоверность различий, p								
	1–2	3–4	5–6	1–3	1–5	2–4	2–6	3–5	4–6
sST2	0,86	0,07	0,22	0,46	0,17	0,69	0,82	0,88	0,49
Галектин-3	0,15	0,96	0,81	0,35	0,67	0,15	0,53	0,16	0,94
NT-proBNP	0,64	0,01	0,006	0,11	0,06	0,39	0,07	0,79	0,12
вчСРБ	0,23	0,78	0,17	0,64	0,27	0,88	0,09	0,55	0,66

Как видно из табл. 3.7.3, при рСКФ 59–45 мл/мин и 44–30 мл/мин концентрация NT-proBNP в подгруппах пациентов с ХСН_{унФВ}+ХСН_{нФВ} достоверно выше, чем при ХСН_{сФВ}. Кроме того, выявлено, что в подгруппе пациентов с рСКФ 89–60 мл/мин доля больных с уровнем sST2 более 35 нг/мл при ХСН_{унФВ}+ХСН_{нФВ} (40%) достоверно выше, чем у пациентов с ХСН_{сФВ} (15%), $p = 0,04$. При рСКФ 59–45 мл/мин доля пациентов с уровнем sST2 более 45 нг/мл достоверно выше у пациентов с ХСН_{унФВ}+ХСН_{нФВ} (77,8%), чем у пациентов с ХСН_{сФВ} (18,4%), $p = 0,02$.

При сопоставлении уровня маркеров при сходных фенотипах ХСН в подгруппах с разными рСКФ по критерию Краскела–Уоллиса достоверных различий не выявлено. Вместе с тем, установлено, что доля пациентов с уровнем NT-proBNP, превышающим норму в два и более раза, среди пациентов с ХСН_{унФВ}+ХСН_{нФВ} в подгруппе с рСКФ 44–30 мл/мин (90,9%), достоверно больше, чем среди больных с таким же фенотипом при рСКФ 59–45 мл/мин (44,4%), $p = 0,02$ и рСКФ 89–60 мл/мин (46,7%), $p = 0,01$.

Проведено также сопоставление уровней исследованных маркеров в зависимости от наличия альбуминурии (табл. 3.7.4).

Таблица 3.7.4 – Концентрация sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ у больных с ХСН при наличии и отсутствии альбуминурии

показатель наличие альбуминурии	Альбуминурия, N=23	Без альбуминурии, N=79	Достоверность различий, p
sST2, нг/мл	27,73 (17,4;60,2)	14,53 (10,4;27,6)	0,002
Галектин-3, нг/мл	14,36 (2,1;48,2)	4,48 (1,4;14,8)	0,24
NT-proBNP, пг/мл	318,79 (213,3;1560,7)	416,5 (214,7;933,1)	0,85
вчСРБ, мг/л	18,9 (16,5;22,5)	18,9 (11,2;21,5)	0,63

Как видно из табл. 3.7.4, у больных с ХСН с альбуминурией достоверно выше концентрация sST2. Медианные значения других маркеров у пациентов с альбуминурией и без нее достоверно не различались. Однако установлено, что доля

пациентов с повышенным уровнем галектина-3 более 2,28 нг/мл достоверно выше в подгруппе пациентов с альбуминурией (70%), по сравнению с теми, у кого её не было (41,8%), $p = 0,01$.

По группе в целом установлена положительная корреляционная связь между уровнем маркера sST2 и наличием альбуминурии $r=0,44$, $p = 0,0002$.

Резюме

Таким образом, динамика исследованных маркеров при нарастании тяжести ХСН (ФК и фенотипа ХСН) в подгруппах с разной рСКФ сходна с таковой по группе обследованных больных в целом. Вместе с тем, среди больных с ХСН_{унФВ}+ХСН_{нФВ} в подгруппе с рСКФ 44–30 мл/мин доля пациентов с уровнем NT-proBNP, превышающим норму в два и более раза, достоверно больше, чем среди больных с таким же фенотипом при рСКФ 59–45 мл/мин и рСКФ 89–60 мл/мин.

При наличии альбуминурии по группе в целом достоверно выше концентрация sST2 и большая доля пациентов имеет повышенный уровень галектина-3. Установлена положительная корреляция между уровнем sST2 и наличием альбуминурии.

3.8. Взаимосвязь sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ с половозрастными характеристиками пациентов

Проведен анализ концентрации маркеров воспаления и фиброза в зависимости от пола без учета тяжести ХСН. Результаты представлены в таблице 3.8.1.

Таблица 3.8.1 – Гендерные различия уровня sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ у больных с ХСН

Показатель пол	Мужчины N=30	Женщины N=72	Достоверность различий, p
sST2	41,0 (12,4;43,3)	15,0 (10,4;27,9)	0,04
Галектин-3	11,0 (4,5;46,4)	3,89 (1,1;24,5)	0,04
NT-proBNP	541,9 (200,1;1569,8)	330,67 (218,8;718,3)	0,29
вчСРБ	14,8 (2,7;34,9)	11,91 (5,1;20,8)	0,82

Как видно из данных таблицы 3.8.1, у мужчин достоверно выше уровень sST2 и галектина-3. Кроме того, установлены достоверные корреляции между мужским полом и уровнем sST2 (0,27, $p = 0,02$), а также уровнем галектина-3 (0,28, $p = 0,02$).

Далее проведен анализ исследованных показателей отдельно в подгруппах у мужчин и женщин в зависимости от ФК ХСН. Сопоставление уровней исследованных маркеров методом Краскела–Уоллиса среди мужчин выявило наличие достоверных различий концентрации sST2 ($H = 8,84$; $p = 0,01$) и NT-proBNP ($H = 11,09$; $p = 0,004$). Результаты множественных межгрупповых сравнений исследованных показателей у пациентов мужского пола при разных ФК представлены в таблице 3.8.2.

Таблица 3.8.2 – Концентрация sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ у больных с разными ФК ХСН в подгруппах в зависимости от пола

показатель	ФК ХСН, Мужчины			ФК ХСН, Женщины		
	2 ФК, n=7	3 ФК, n=16	4 ФК, n=7	2 ФК, n=16	3 ФК, n=35	4 ФК, n=21
	1	2	3	4	5	6
№ группы						
sST2	13,3 (9,3;25,8)	18,0 (12,4;41,2)	65,3 (27,3;89,1)	11,5 (8,0;23,2)	17,2 (11,5;33,3)	16,6 (10,8;39,9)
Галектин-3	9,87 (2,2;13,3)	10,79 (3,1;33,9)	38,8 (10,6;48,1)	1,7 (1,1; 8,7)	4,1 (2,1;18,9)	3,7 (0,9;35,2)
NT-proBNP	200,1 (168,0;201,7)	930,1(305,1;2419,8)	1322,4 (525,7;2746,7)	227,2 (188,9;444,2)	266,3 (213,1;674,2)	558,3 (331,9;941,9)
вчСРБ	3,2 (1,7;6,3)	17,9 (2,7;34,9)	17,4 (14,9;65,9)	12,3 (2,9;33,3)	9,3 (4,8;15,1)	15,0 (7,2;22,8)
показатель / группы сравнения	Достоверность различий, p					
	1–2	2–3	1–3	4–5	5–6	4–6
sST2	0,04	0,04	0,01	0,05	0,21	0,04
Галектин-3	0,46	0,19	0,09	0,81	0,94	0,11
NT-proBNP	0,03	0,08	0,003	0,22	0,35	0,04
вчСРБ	0,23	0,65	0,13	0,82	0,88	0,76

Как видно из данных таблицы, в подгруппе мужчин концентрации sST2 и NT-proBNP достоверно прогрессивно возрастают при увеличении ФК ХСН. Кроме того, установлено, что доля пациентов с уровнем галектина-3, превышающим норму в 5 и более раз, при 4 ФК (71,43%) достоверно больше, чем при 2 ФК (14,29%, $p = 0,03$), а доля пациентов с уровнем вчСРБ, превышающим норму в 2 и более раза, при 4 ФК (42,86%) достоверно выше, чем при 2 ФК (0%, $p = 0,04$).

При сопоставлении уровня исследованных маркеров методом Краскела–Уоллиса в подгруппе женщин выявлены достоверные различия концентраций sST2 ($H = 6,29$; $p = 0,04$) и NT-proBNP ($H = 6,34$; $p = 0,04$). Результаты множественных межгрупповых сравнений исследованных показателей у женщин при разных ФК представлены в таблице 3.8.2. Как видно, при 4 ФК ХСН у женщин значимо больше, чем при 2 ФК ХСН, уровень sST2 и NT-proBNP.

Далее было проведено сопоставление медианных значений изучаемых маркеров у мужчин и женщин при соответствующих ФК ХСН (таблица 3.8.2). Установлено, что при 4 ФК ХСН уровни sST2, галектина-3 и NT-proBNP у мужчин достоверно выше, чем у женщин ($p = 0,04$, $p = 0,04$, $p = 0,03$ соответственно). Кроме того, выявлено, что при 3 ФК ХСН доля пациентов с уровнем NT-proBNP более 500 пг/мл среди мужчин (56,25%) достоверно выше, чем среди женщин (28,57%, $p = 0,04$). Помимо этого, установлено, что доля больных с уровнем галектина-3, превышающим норму более чем в 3 раза, при 2 ФК ХСН у мужчин (71,4%) достоверно выше, чем у женщин (8,8%, $p = 0,01$).

На следующем этапе был проведен анализ уровня изучаемых маркеров в зависимости от пола при разных фенотипах ХСН. Результаты представлены в таблице 3.8.3.

Установлено, что у мужчин с ХСН_{унФВ}+ХСН_{нФВ} достоверно выше, чем при ХСН_{сФВ}, уровень sST2 и NT-proBNP. В подгруппе женщин при ХСН_{унФВ}+ХСН_{нФВ} достоверно выше, чем при ХСН_{сФВ}, концентрация NT-proBNP.

Таблица 3.8.3 – Концентрация sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ у больных с разными фенотипами ХСН в подгруппах мужчин и женщин

показатель	Фенотип ХСН, Мужчины		Фенотип ХСН, Женщины	
	ХСНсФВ, n= 16	ХСНунФВ+ХСНнФВ, n= 14	ХСНсФВ, n=51	ХСНунФВ+ХСНнФВ, n=21
	1	2	3	4
№ группы				
sST2	21,0 (12,9;32,5)	41,2 (11,4;65,3)	21,6 (9,9;27,0)	24,8 (11,6;39,9)
Галектин-3	24,0 (1,6;63,8)	10,2 (4,8;25,7)	21,2 (0,9;35,2)	3,8 (1,4;13,3)
NT-proBNP	516,3 (201,7;1237,2)	1322,4 (174,5;2419,8)	443,5 (189,3;537,9)	2329,4 (558,3;2592,3)
вчСРБ	17,4 (1,7;18,5)	10,8 (3,7;47,3)	17,9 (7,0;21,6)	10,6 (6,4;18,9)
показатель	Достоверность различий, p			
	1–2	3–4	1–3	2–4
группы сравнения				
sST2	0,04	0,44	0,22	0,28
Галектин-3	0,28	0,91	0,15	0,14
NT-proBNP	0,003	0,005	0,17	0,21
вчСРБ	0,52	0,65	0,55	0,88

Сопоставление уровня маркеров при соответствующих фенотипах ХСН у мужчин и женщин не выявило достоверных различий медианных показателей. Однако доля больных с уровнем sST2 более 35 нг/мл при ХСНунФВ+ХСНнФВ среди мужчин (57,14%) достоверно выше, чем среди женщин (21,1%, $p = 0,03$), а доля пациентов с уровнем галектина-3, превышающим норму в 3 и более раза, при ХСНунФВ+ХСНнФВ в подгруппе мужчин (50%), достоверно больше, чем в подгруппе женщин (15,8%, $p = 0,03$).

Далее проведен анализ уровня изучаемых маркеров в зависимости от возраста. Результаты представлены в таблице 3.8.4.

Таблица 3.8.4 – Концентрация sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ у больных с ХСН в подгруппах в зависимости от возраста

Показатель	Возрастные группы			Достоверность различий, p		
	45–59 N=8	60–74 N=43	75–85 N=51			
	1	2	3	1–2	2–3	1–3
sST2	20,8 (11,9;43,3)	17,8 (10,4;35,4)	15,1 (10,7;27,6)	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Галектин-3	3,3 (0,8;9,9)	9,2 (30,2;40,1)	4,5 (1,6;24,0)	p>0,05	p>0,05	p>0,05
NT-proBNP	334,8 (189,6;1355,2)	335,9 (174,8;1949,6)	499,4 (239,8;674,2)	p>0,05	p>0,05	p>0,05
вчСРБ	7,0 (6,8;17,7)	13,7 (3,2;21,5)	11,5 (3,9;20,1)	p>0,05	p>0,05	p>0,05

При сопоставлении уровня исследованных маркеров методом Краскела–Уоллиса в разных возрастных группах достоверных различий не установлено.

На следующем этапе проведен анализ исследованных показателей при разных ФК ХСН в зависимости от возраста. Результаты представлены в таблице 3.8.5.

В возрастной группе 45–59 лет больные с 4 ФК отсутствовали. Как видно из данных таблицы 3.8.5, достоверные различия исследованных показателей при 2 и 3 ФК в возрастной группе 45–59 лет отсутствуют.

Анализ уровня изучаемых маркеров в подгруппе 60–74 года при разных ФК ХСН методом Краскела–Уоллиса установил, что имеют место достоверные отличия концентрации sST2 ($H = 6,37$; $p = 0,04$) и NT-proBNP ($H = 9,26$; $p = 0,009$). Множественные межгрупповые сравнения исследованных показателей при 2, 3 и 4 ФК в данной возрастной группе показали, что уровень маркера фиброза миокарда sST2 при 4 ФК достоверно выше, чем при 2 ФК. Кроме того, установлено, что доля пациентов с концентрацией sST2 больше верхней границы нормы при 4 ФК (50,0%) достоверно выше, чем при 3 ФК (23,52%, $p = 0,04$). Помимо этого, установлено, что уровень NT-proBNP при 3 ФК и 4 ФК достоверно больше, чем при 2 ФК. Установлено также, что доля больных с уровнем галектина-3 более 2,28 нг/мл при 4 ФК (44,4%) значимо выше, чем при 2 ФК (0%), $p = 0,04$, а доля больных с уровнем вчСРБ более 5 мг/л при 2 ФК (20%) достоверно ниже, чем при 3 ФК (72,73%), $p = 0,04$ и 4 ФК (100%), $p = 0,006$.

Таблица 3.8.5 – Концентрация sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ у больных с разными ФК ХСН в разных возрастных подгруппах

45–59 лет						
показатель / № группы	ФК ХСН			Достоверность различий, р		
	2 ФК, n=5	3 ФК, n=3	4 ФК, n=0	1–2	2–3	1–3
	1	2	3			
sST2	12,7 (10,5;28,4)	35,7 (20,75;16,0)	–	0,21	-	-
Галектин-3	1,4 (0,8;9,9)	5,3 (0,47;4,3)	–	0,44	-	-
NT-proBNP	335,7 (262,2;845,9)	284,6 (174,5;1560,8)	–	0,85	-	-
вчСРБ	7,0 (6,8;17,0)	44,8 (4,2;85,3)	–	0,11	-	-
60–74 года						
показатель / № группы	ФК ХСН			Достоверность различий, р		
	2 ФК, n=11	3 ФК, n=23	4 ФК, n=9	4–5	5–6	4–6
	4	5	6			
sST2	9,6 (7,7;13,3)	18,9 (14,9;33,3)	32,5 (14,7;59,4)	0,11	0,98	0,04
Галектин-3	4,7 (1,7;13,3)	6,1 (3,7;25,5)	33,8 (3,6;48,1)	0,13	0,27	0,09
NT-proBNP	168,0 (145,1;201,7)	507,0 (213,1;2660,6)	1020,4 (471,3;1959,6)	0,02	0,4	0,01
вчСРБ	2,9 (1,6;3,2)	17,9 (3,9;21,6)	16,1 (11,2;22,2)	0,65	0,29	0,17
75–85 лет						
показатель / № группы	ФК ХСН			Достоверность различий, р		
	2 ФК, n=7	3 ФК, n=25	4 ФК, n=19	7–8	8–9	7–9
	7	8	9			
sST2	17,4 (8,3;23,9)	14,7 (10,9;33,4)	16,0 (9,3;33,1)	0,11	0,19	0,45
Галектин-3	3,1 (1,3;36,5)	4,3 (1,8;18,9)	5,1 (0,9;30,5)	0,21	0,77	0,37
NT-proBNP	335,7 (214,6;1037,1)	327,0 (232,5;623,1)	558,3 (421,1;941,4)	0,98	0,61	0,18
вчСРБ	38,8 (38,8;42,1)	6,4 (3,1;13,7)	16,9 (4,6;21,4)	0,65	0,24	0,13

Достоверные отличия исследованных показателей при разных ФК ХСН в возрастной группе 75–85 лет методом Краскела–Уоллиса не установлены.

Не было установлено достоверных отличий при анализе методом Краскела–Уоллиса и при сопоставлении показателей в разных возрастных группах при соответствующих ФК ХСН.

Сравнение изученных маркеров при разных фенотипах ХСН в разных возрастных подгруппах представлено в таблице 3.8.6.

Как видно из таблицы 3.8.6, в подгруппе пациентов 45–59 лет выявлено достоверное увеличение концентрации sST2 и галектина-3 при ХСН_{унФВ}+ХСН_{нФВ}, по сравнению с больными с ХСН_{сФВ}.

В подгруппе больных 60–74 лет установлено, что при ХСН_{унФВ}+ХСН_{нФВ} уровень NT-proBNP достоверно выше, чем при ХСН_{сФВ}. Кроме того, доля пациентов с уровнем маркера sST2 более 40 нг/мл достоверно выше при ХСН_{унФВ}+ХСН_{нФВ} (30,77%), чем при ХСН_{сФВ} (5,56%), $p < 0,05$.

В подгруппе пациентов 75–85 лет при ХСН_{унФВ}+ХСН_{нФВ} также достоверно выше концентрация NT-proBNP, по сравнению с больными с ХСН_{сФВ}. Кроме того, выявлено, что доля пациентов с уровнем sST2 больше верхней границы нормы (35 нг/мл) в подгруппе 75–85 лет при ХСН_{унФВ}+ХСН_{нФВ} (25,53%) достоверно выше, чем при ХСН_{сФВ} (5,88%, $p = 0,04$).

При сопоставлении уровня исследованных маркеров при соответствующих фенотипах ХСН в разных возрастных категориях достоверных различий не установлено. Однако доля больных с уровнем галектина-3 более 2,28 нг/мл при ХСН_{сФВ} была достоверно выше в возрастной группе 60–74 лет (75,0%) и 75–85 лет (68,18%), в сравнении с пациентами 45–59 лет (0%), $p = 0,01$ и $0,02$, соответственно. Сходные данные были обнаружены при сравнении уровня NT-proBNP в подгруппе ХСН_{унФВ}+ХСН_{нФВ}: доля пациентов с уровнем маркера более 250 пг/мл достоверно выше в возрастной группе 75–85 лет (90%), чем в группе 45–59 лет (33,33%), $p = 0,04$.

Таблица 3.8.6 – Концентрация sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ у больных с разными фенотипами ХСН в разных возрастных подгруппах

45–59 лет			
Показатель / № группы	Фенотип ХСН		Достоверность различий, р
	ХСНсФВ, n= 5	ХСНунФВ+ХСНнФВ, n= 3	
	1	2	
sST2	12,7 (10,5;17,1)	43,3 (35,7;116,0)	0,04
Галектин-3	0,8 (0,5;1,4)	9,9 (5,3;43,8)	0,04
NT-proBNP	310,6 (237,1;845,9)	334,8 (174,5;1560,8)	0,86
вчСРБ	12,3 (7,0;17,6)	6,80 (4,2;85,3)	0,77
60–74 года			
Показатель / № группы	Фенотип ХСН		Достоверность различий, р
	ХСНсФВ, n=27	ХСНунФВ+ХСНнФВ, n=16	
	3	4	
sST2	17,3 (11,5;27,3)	27,7 (10,4;40,9)	0,59
Галектин-3	12,9 (3,2;55,9)	4,7 (2,8;16,5)	0,23
<i>Продолжение таблицы 3.8.6</i>			
NT-proBNP	218,8 (168,0;528,5)	2329,42 (416,9;2660,6)	0,009
вчСРБ	17,3 (2,9; 18,7)	11,22 (9,3;34,9)	0,47
75–85 лет			
Показатель / № группы	Фенотип ХСН		Достоверность различий, р
	ХСНсФВ, n=35	ХСНунФВ+ХСНнФВ, n=16	
	5	6	
sST2	15,1 (10,7;26,5)	20,8 (11,6;51,9)	0,32
Галектин-3	4,6 (0,9; 35,2)	5,1 (1,8;12,4)	0,94
NT-proBNP	387,4 (227,2;622,4)	1658,4 (558,1;2592,3)	0,006
вчСРБ	15,1 (3,1;37,0)	6,4 (3,9;18,9)	0,65

Было проведено также сопоставление уровня исследованных показателей у мужчин и женщин в разных возрастных группах (таблица 3.8.7).

Таблица 3.8.7 – Концентрация sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ у больных с ХСН в подгруппах мужчин и женщин в разных возрастных группах

показатель № группы	Мужчины			Женщины					
	Возраст			Возраст					
	45–59, n=4	60–74, n=17	75–85, n=9	45–59, n=4	60–74, n=26	75–85, n=42			
	1	2	3	4	5	6			
sST2	43,3 (35,7; 116,0)	21,2 (11,4;37,7)	17,6 (10,7;70,7)	12,7 (10,5;17,1)	16,8 (9,9;34,3)	14,82 (10,78;25,62)			
Галектин-3	9,9 (5,3;43,8)	17,0 (3,4;47,6)	10,6 (1,6;24,0)	0,8 (0,5;1,4)	4,8 (3,0;24,5)	3,8 (0,9;35,2)			
NT-proBNP	334,9 (174,5;1560,8)	525,7 (168,0;2419,8)	558,1 (305,1;1237,2)	310,6 (237,1;845,9)	239,4 (180,3;933,9)	444,2 (232,5;674,1)			
вчСРБ	6,8 (4,2;85,3)	16,1 (2,7;18,5)	2,1 (2,1;3,1)	12,3 (7,0;17,6)	11,9 (6,6;26,8)	13,7 (4,8;20,0)			
показатель группы сравнения	Достоверность различий, р								
	1–2	2–3	1–3	4–5	5–6	4–6	1–4	2–5	3–6
sST2	0,82	0,12	0,24	0,98	0,84	0,82	0,03	0,88	0,38
Галектин-3	0,22	0,15	0,63	0,77	0,65	0,42	0,04	0,32	0,77
NT-proBNP	0,19	0,17	0,09	0,09	0,87	0,88	0,85	0,74	0,47
вчСРБ	0,11	0,19	0,46	0,91	0,58	0,72	0,77	0,67	0,96

Анализ исследованных показателей в подгруппе М разного возраста и подгруппе Ж разного возраста методом Краскела–Уоллиса достоверных возрастных отличий не выявил. Сопоставление исследованных показателей у мужчин и женщин в соответствующих возрастных подгруппах показало, что в подгруппе 45–59 лет у М достоверно выше, чем у Ж, концентрация sST2 и галектина-3. Кроме того, выявлено, что доля М с уровнем галектина-3,

превышающим норму более чем в 10 раз, в группе 60–74 года достоверно выше (41,2%), чем доля Ж с таким повышением концентрации галектина-3 в этой же возрастной категории (3,9%, $p = 0,02$).

Резюме

Таким образом, по группе в целом у мужчин достоверно выше уровень sST2 и галектина-3. Установлены достоверные корреляции между мужским полом и уровнем sST2, а также уровнем галектина-3. Сходные данные получены и при сопоставлении исследованных показателей у мужчин и женщин при соответствующих ФК, фенотипах ХСН и возрастных группах. В частности, при 4 ФК ХСН у мужчин достоверно выше, чем у женщин, уровни sST2, галектина-3 и NT-proBNP. Кроме того, у мужчин при 2 ФК достоверно выше доля больных с уровнем галектина-3, превышающим норму более чем в 3 раза, а у мужчин с 3 ФК ХСН достоверно выше доля пациентов с уровнем NT-proBNP, превышающим норму в 4 и более раза. При ХСН_{унФВ}+ХСН_{нФВ} среди мужчин достоверно выше, чем среди женщин, доля больных с уровнем sST2 больше верхней границы нормы, а также доля пациентов с уровнем галектина-3, превышающим норму в 3 и более раза. В возрастной подгруппе 45–59 лет у мужчин достоверно выше, чем у женщин, концентрация sST2 и галектина-3. Достоверные отличия исследованных показателей в разные возрастные периоды, как по группе в целом, так и в подгруппах мужчин и женщин, а также при соответствующих ФК и фенотипах ХСН отсутствуют.

Наращение тяжести ХСН (увеличение ФК ХСН и снижение ФВ) в подгруппах мужчин и женщин, а также в разных возрастных подгруппах характеризуется динамикой изученных показателей, сходных с таковыми по группе в целом, а именно, возрастанием уровня sST2 и NT-proBNP.

ГЛАВА 4. АССОЦИИИ МАРКЕРОВ МИОКАРДИАЛЬНОГО СТРЕССА, ФИБРОЗА И ВОСПАЛЕНИЯ С КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ И ПАРАМЕТРАМИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ЭХОКАРДИОГРАФИИ

4.1. Ассоциации маркеров миокардиального стресса, фиброза и воспаления с клинико-функциональными показателями и параметрами качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Для оценки клинического состояния пациентов использована шкала оценки клинического состояния (ШОКС) пациентов с ХСН в модификации В.Ю. Мареева [52]. В качестве объективного критерия функциональной активности больных использовали дистанцию, пройденную в тесте 6-минутной ходьбы (Т6М).

Помимо этого, проведена оценка уровня тревоги и депрессии с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии, астении по шкале самооценки астении MFI-20, качества жизни с помощью миннесотского опросника оценки качества жизни (МОКЖ), а также оценка физического и психического компонентов здоровья по опроснику SF-36. Величина указанных параметров в зависимости от уровня sST2 и галектина-3 представлена в таблице 4.1.1.

Таблица 4.1.1 – Функциональная активность, клиническое состояние, выраженность тревоги, депрессии, астении и качество жизни у больных с ХСН в зависимости от уровня sST2 и галектина-3

	Галектин-3 $\leq 2,28$ нг/мл	Галектин-3 $> 2,28$ нг/мл	Достоверность различий, р,	sST2 ≤ 35 нг/мл	sST2 > 35 нг/мл	Достоверность различий, р
Группы	N=40	N=62		N=75	N=27	
Параметры						
Т6М, м	220,0 (152,0;342,0)	171,5 (108,0;251,75)	0,04	194,0 (150,0;316,0)	152 (154,0;214,0)	0,04
ШОКС, баллы	5,0 (3,0;8,0)	5,5 (4,0;8,0)	0,64	5,0 (3,0;6,0)	7,0 (5,0;9,0)	0,007

Продолжение таблицы 4.1.1						
Тревога, баллы	6,0 (5,0;11,0)	7,0 (5,0;10,0)	0,92	7,0 (5,0;10,0)	6,5 (4,0;12,0)	0,89
Депрессия, баллы	8,0 (2,0;10,0)	9,0 (7,0;12,0)	0,95	9,0 (6,0;12,0)	9,5 (3,5;11,0)	0,66
МОКЖ, баллы	45,0 (25,0;48,0)	44,0 (47,0;61,0)	0,39	36,0 (34,0;50,0)	52,5 (30,5;60,0)	0,26
Оценка астении (Шкала самооценки астении MFI-20)						
ОА, баллы	17,0 (13,0;18,0)	16,0 (13,0;19,0)	0,67	17,0 (13,0;19,0)	15,0 (12,0;18,0)	0,51
ПоАк, баллы	14,0 (12,0;15,0)	14,0 (12,0;18,0)	0,78	14,0 (11,0;18,0)	12,5 (12,0;17,0)	0,86
СМ, баллы	11,0 (6,0;13,0)	12,0 (10,0;13,0)	0,64	11,0 (9,0;13,0)	12,0 (11,5;13,0)	0,32
ФА, баллы	15,0 (12,0;17,0)	15,0 (12,0;19,0)	0,57	15,0 (12,0;18,0)	16,5 (12,0;18,0)	0,79
ПА, баллы	10,0 (8,0;13,0)	11,0 (8,0;14,0)	0,77	10,0 (7,0;13,0)	12,5 (9,0;14,0)	0,23
Физический компонент здоровья по опроснику SF-36						
ФФ, баллы	60,0 (20,0;75,0)	30,0 (10,0;45,0)	0,84	35,0 (15,0;70,0)	20,0 (5,0;45,0)	0,31
РФОФС, баллы	25,0 (0;62,5)	0,0 (0,0;50,0)	0,96	0,0 (0,0;50,0)	0,0 (0,0;50,0)	0,58
Боль, баллы	51,5 (36,0;69,0)	51,0 (31,0;62,0)	0,91	32,0 (22,0;41,0)	52,0 (41,0;74,0)	0,009
ОЗ, баллы	43,5 (40,0;50,0)	40,0 (35,0;50,0)	0,85	45,0 (40,0;50,0)	40,0 (35,0;50,0)	0,37
Психический компонент здоровья по опроснику SF-36						
ЖА, баллы	50,0 (32,5;57,5)	35,0 (25,0;45,0)	0,92	40,0 (30,0;50,0)	40,0 (25,0;65,0)	0,62
СФ, баллы	62,25 (50,0;75,0)	62,0 (37,5;75,0)	0,74	62,5 (50,0;75,0)	62,0 (12,5;87,5)	0,66
РФОЭС, баллы	33,33 (33,32;100,0)	66,0 (0,0;100,0)	0,87	66,6 (0,0;100,0)	33,33 (0,0;100,0)	0,74
ПсЗ, баллы	54,0 (44,0;60,0)	52,0 (36,0;56,0)	0,98	52,0 (40,0;60,0)	52,0 (40,0;80,0)	0,69
Примечание: ОА – общая астения; ПоАк – пониженная активность; СМ – снижение мотивации; ФА – физическая астения; ПА – психическая астения (шкала MFI-20); ФФ – физическое функционирование; РФОФС – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; ОЗ – общее здоровье; ЖА – жизненная активность; СФ – социальное функционирование; РФОЭС – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; ПсЗ – психическое здоровье.						

Как видно из данных таблицы 4.1.1, у пациентов с уровнем галектина-3, превышающим норму, достоверно меньше дистанция, пройденная в Т6М.

В подгруппе больных с концентрацией sST2 более 35 нг/мл достоверно меньше, чем у пациентов с нормальным уровнем sST2, дистанция, пройденная в Т6М, а также значимо больше баллы по ШОКС, что свидетельствует о большей выраженности клинических проявлений ХСН. Кроме того, у пациентов с повышенной концентрацией sST2 наблюдается достоверно больший балл, характеризующий уровень боли.

Уровень тревоги в сравниваемых подгруппах с разным уровнем галектина-3 и разной концентрацией sST2 соответствовал норме, а выраженность депрессии – субклинической депрессии, однако достоверных отличий обоих показателей в сравниваемых подгруппах не установлено.

Уровень общей и физической астении, а также понижение активности в сравниваемых подгруппах с разным уровнем галектина-3 и разной концентрацией sST2 был выше референсного значения (12 баллов), однако достоверных различий данных показателей в сравниваемых подгруппах не выявлено.

Достоверных отличий КЖ по МОКЖ и физического и психического компонентов КЖ по SF-36 при сопоставлении в подгруппах с разным уровнем галектина-3 и sST2 не установлено.

По группе обследованных больных в целом установлена достоверная положительная корреляция между уровнем sST2 и баллами ШОКС (0,29, $p = 0,007$), а также отрицательная корреляция между уровнем маркера и дистанцией, пройденной в Т6М (-0,20, $p = 0,03$). Еще более сильные достоверные корреляции между уровнем sST2 и ШОКС (0,55, $p = 0,0001$), а также дистанцией Т6М (-0,24, $p = 0,004$) установлены в подгруппе с повышенным уровнем sST2. Кроме того, в этой подгруппе выявлена достоверная корреляция между концентрацией sST2 и уровнем боли (0,51, $p = 0,03$).

В подгруппе больных с повышенным уровнем галектина-3 установлены достоверные отрицательные корреляции с дистанцией Т6М (-0,32, $p = 0,008$) и уровнем физического функционирования (-0,38, $p = 0,02$).

Сопоставление исследованных клинико-функциональных параметров, выраженности тревоги, депрессии, астении и качества жизни у больных с ХСН в зависимости от уровня NT-proBNP и вЧСРБ представлено в таблице 4.1.2. Поскольку у всех обследованных больных уровень NT-proBNP был выше 125 пг/мл, было проведено сопоставление клинико-функциональных параметров, выраженности тревоги, депрессии, астении и качества жизни в группах с относительно небольшим повышением уровня NT-proBNP (менее чем в 2 раза, т. е. <250 пг/мл) и при увеличении уровня NT-proBNP в 2 и более раза, т. е. 250 пг/мл и выше.

Таблица 4.1.2 – Функциональная активность, клиническое состояние, выраженность тревоги, депрессии, астении и качество жизни у больных с ХСН в зависимости от уровня NT-proBNP и вЧСРБ

	NT-proBNP <250 пг/мл	NT-proBNP ≥250 пг/мл	Достовер ность различий р,	вЧСРБ ≤5 мг/л	вЧСРБ >5 мг/л	Достовер -ность различий р,
Группы Параметры	N=37	N=65		N=31	N=71	
Т6М	256,5 (182,4;326,0)	162,0 (108,0;216,0)	0,0005	217,5 (190,0;324,0)	152,0 (108,0;206,0)	0,01
ШОКС	4,0 (3,0;6,0)	5,5 (4,0;8,0)	0,007	5,0 (4,0;8,0)	6,0 (4,0;8,0)	0,11
Тревога	6,5 (4,0;10,5)	7,0 (5,0;10,0)	0,41	6,0 (5,0;7,0)	10,0 (7,0;12,0)	0,01
Депрессия	9,0 (3,0;10,5)	10,0 (6,0;12,0)	0,15	7,0 (1,0;9,0)	11,0 (8,0;13,0)	0,001
МОКЖ	39,0 (20,5;62,5)	45,0 (30,0;52,0)	0,78	35,0 (25,0;43,0)	47,5 (33,0;60,0)	0,03
Оценка астении (Шкала самооценки астении MFI-20)						
ОА, баллы	14,0 (12,0;17,5)	17,0 (14,0;20,0)	0,045	13,0 (12,0;14,0)	17,5 (17,0;20,0)	0,01
ПоАк, баллы	12,5 (9,5;15,5)	15,0 (12,0;18,0)	0,06	14,0 (11,0;15,0)	15,0 (12,0;18,0)	0,08
СМ, баллы	10,0 (7,0;12,0)	12,0 (11,0;14,0)	0,002	8,0 (6,0;11,0)	12,0 (11,0;14,0)	0,004
ФА, баллы	12,5 (10,0;16,0)	17,0 (12,0;18,0)	0,02	12,0 (9,0;16,0)	17,0 (15,0;19,0)	0,009

<i>Продолжение таблицы 4.1.2</i>						
ПА, баллы	8,0 (5,5;12,0)	12,0 (10,0;14,0)	0,02	7,0 (6,0;10,0)	12,0 (8,0;14,0)	0,03
Физический компонент здоровья по опроснику SF-36						
ФФ, баллы	35,0 (15,0;70,0)	30,0 (5,0;45,0)	0,42	45,0 (30,0;70,0)	20,0 (5,0;30,0)	0,006
РФОФС, баллы	25,0 (0,0;75,0)	0,0 (0,0;25,0)	0,52	25,0 (0,0;50,0)	0,0 (0,0;0,0)	0,08
Боль, баллы	51,0 (31,0;74,0)	40,0 (41,62,0)	0,49	62,0 (41,0;74,0)	41,0 (22,0;51,0)	0,07
ОЗ, баллы	47,0 (40,0;52,0)	29,0 (25,0;36,0)	0,11	47,0 (45,0;50,0)	45,0 (40,0;50,0)	0,41
Психический компонент здоровья по опроснику SF-36						
ЖА, баллы	45,0 (35,0;60,0)	35,0 (25,0;50,0)	0,03	45,0 (40,0;60,0)	35,0 (25,0;45,0)	0,01
СФ, баллы	75,0 (50,0;87,5)	50,0 (37,5;62,5)	0,047	75,0 (62,5;75,0)	62,0 (37,5;62,2)	0,02
РФОЭС, баллы	33,33 (33,32;100,0)	66,0 (0,0;100,0)	0,87	66,6 (0,0;100,0)	33,33 (0,0;100,0)	0,74
ПсЗ, баллы	52,0 (40,0;64,0)	48,0 (40,0;56,0)	0,26	52,0 (52,0;68,0)	48,0 (40,0;52,0)	0,12
Примечание: ОА – общая астения; ПоАк – пониженная активность; СМ – снижение мотивации; ФА – физическая астения; ПА – психическая астения (шкала MFI-20); ФФ – физическое функционирование; РФОФС – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; ОЗ – общее здоровье; ЖА – жизненная активность; СФ – социальное функционирование; РФОЭС – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; ПсЗ – психическое здоровье						

Как видно из данных таблицы 4.1.2, у больных с уровнем NT-proBNP, превышающим норму более чем в 2 раза, достоверно больше, чем у пациентов с концентрацией NT-proBNP меньше 250 пг/мл, клинические проявления по ШОКС, общая и физическая астения и меньше дистанция Т6М, жизненная активность и социальное функционирование. Снижение мотивации и психическая астения в обеих подгруппах были в пределах нормы, однако в подгруппе с повышенной концентрацией NT-proBNP данные проявления астении были достоверно больше.

Уровень тревоги в подгруппах с разным уровнем NT-proBNP соответствовал норме, а выраженность депрессии – субклинической депрессии. Достоверных отличий этих показателей, как и КЖ по МОКЖ, в сравниваемых подгруппах не установлено.

При сопоставлении исследованных клинических показателей в зависимости от концентрации вчСРБ установлено, что в подгруппе больных с концентрацией вчСРБ более 5 мг/л наблюдается достоверное повышение, по сравнению с больными с концентрацией вчСРБ ≤ 5 мг/л, уровня тревоги до субклинической и депрессии до клинически выраженной, а также нарастание общей и физической астении по шкале MFI-20. Кроме того, у больных с повышенным уровнем вчСРБ меньше функциональная активность по Т6М, ниже КЖ по МОКЖ, физическое функционирование, жизненная активность и социальное функционирование по опроснику SF-36. Психическая астения и снижение мотивации в подгруппах с разным уровнем вчСРБ оставались в пределах нормы, однако у больных с концентрацией вчСРБ больше 5 мг/л эти показатели были достоверно выше.

По группе в целом выявлены достоверные положительные корреляции между уровнем NT-proBNP и баллами ШОКС (0,36, $p = 0,0004$), выраженностью депрессии (0,29, $p = 0,03$), общей астении (0,36, $p = 0,007$), физической астении (0,43, $p = 0,003$), психической астении (0,28, $p = 0,009$), пониженной активностью (0,30, $p = 0,02$), снижением мотивации (0,42, $p = 0,03$), а также отрицательные корреляции с дистанцией в тесте 6-минутной ходьбы (-0,35, $p = 0,0009$), РФОФС (-0,28, $p = 0,03$), жизненной активностью (-0,42, $p = 0,0001$) и социальным функционированием (-0,33, $p = 0,01$).

Установлены также достоверные корреляции по группе в целом между исследованными показателями и уровнем вчСРБ. В частности, выявлены достоверные положительные корреляции между концентрацией вчСРБ и уровнем депрессии (0,43, $p = 0,01$), общей астении (0,39, $p = 0,02$), физической астении (0,52, $p = 0,001$), снижением мотивации (0,52, $p = 0,001$), а также отрицательные корреляции с жизненной активностью (-0,41, $p = 0,01$), физическим функционированием (-0,47, $p = 0,004$).

В таблице 4.1.3 представлены корреляции уровня NT-proBNP и вчСРБ с Т6М, ШОКС, выраженностью тревоги, депрессии, астении и качеством жизни по МОКЖ и SF-36 у больных с ХСН в подгруппах с повышенным уровнем этих маркеров

Таблица 4.1.3 – Корреляции уровня NT-proBNP и вчСРБ с Т6М, ШОКС, выраженностью тревоги, депрессии, астении и качеством жизни по МОКЖ и SF-36 у больных с ХСН в подгруппах с повышенным уровнем этих маркеров

Параметры	NT-proBNP более 250 пг/м	Достоверность различий, р	вчСРБ более 5 мг/л	Достоверность различий, р
Т6М	0,44	0,004	0,33	0,04
ШОКС	-0,49	0,0009	-0,45	0,003
Тревога	0,14	0,20	0,69	0,001
Депрессия	0,24	0,07	0,68	0,0001
МОКЖ	0,34	0,25	0,46	0,01
ОА	0,32	0,02	0,52	0,001
ПоАк	0,54	0,0001	0,41	0,03
СМ	0,39	0,003	0,66	0,003
ФА	0,39	0,003	0,61	0,01
ПА	0,34	0,009	0,48	0,008
ФФ	-0,14	0,31	-0,61	0,0005
РФОФС	-0,30	0,06	-0,62	0,004
Боль	-0,09	0,5	-0,41	0,02
ОЗ	-0,29	0,04	-0,2	0,27
ЖА	-0,37	0,0006	-0,58	0,001
СФ	-0,35	0,01	-0,52	0,004
РФОЭС	0,03	0,81	-0,39	0,04
ПсЗ	-0,16	0,15	-0,36	0,05
Примечание: ОА – общая астения; ПоАк – пониженная активность; СМ – снижение мотивации; ФА – физическая астения; ПА – психическая астения (шкала MFI-20); ФФ – физическое функционирование; РФОФС – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; ОЗ – общее здоровье; ЖА – жизненная активность; СФ – социальное функционирование; РФОЭС – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; ПсЗ – психическое здоровье				

Как видно из данных таблицы 4.1.3, в подгруппах с повышенным уровнем NT-proBNP и вчСРБ установлены еще более сильные положительные и отрицательные корреляции некоторых исследованных показателей с уровнем данных маркеров. В частности, это более сильные положительные корреляции концентрации NT-proBNP с ШОКС, пониженной активностью, психической астенией и более сильные отрицательные корреляции с дистанцией Т6М, ролевым и социальным функционированием.

Такая же закономерность отмечена и для корреляций вчСРБ. Так, в подгруппе с уровнем вчСРБ 5 мг/л и выше выявлены более сильные, чем по группе в целом, положительные корреляции концентрации вчСРБ с уровнем депрессии,

общей астении, физической астении и снижением мотивации, а также более сильные отрицательные корреляции с физическим функционированием и жизненной активностью. Более того, в подгруппе с повышенным уровнем вчСРБ выявлены корреляции, которых не наблюдалось по группе в целом. Это положительные корреляции концентрации вчСРБ с ШОКС, уровнем тревоги, пониженной активностью, психической астенией, КЖ по МОКЖ, а также отрицательные корреляции с дистанцией Т6М, РФОФС, РФОЭС и социальным функционированием.

Резюме

Таким образом, проведенное исследование показало, что исследованные маркеры имеют многочисленные достоверные ассоциации с различными клиническими показателями, о чем свидетельствуют достоверные различия медианных значений исследованных показателей в группах с нормальной и повышенной концентрацией маркеров и/или наличие достоверных корреляций уровня маркеров с величиной показателя. Наиболее убедительны ассоциации маркеров, установленные двумя методами статистики. Разные маркеры имеют ассоциации с различным числом и набором показателей, что в какой-то мере может отражать их вклад в нарушение общего состояния больного.

Наибольшее число ассоциаций с клиническими показателями установлено для вчСРБ. В частности, показано, что чем выше концентрация вчСРБ, тем больше выражены тревога, депрессия, общая, физическая и психическая астения, снижение мотивации. Кроме того, при повышенном уровне вчСРБ ниже функциональная активность по Т6М, качество жизни по МОКЖ для больных с ХСН, а также физический и психический компоненты качества жизни по SF-36 (жизненная активность, физическое и социальное функционирование).

Несколько меньшее число ассоциаций с клиническими показателями выявлено у маркера миокардиального стресса NT-proBNP. Так, установлено, что, чем выше уровень данного маркера, тем больше выраженность клинических проявлений ХСН по ШОКС, общая, физическая и психическая астения, снижение

мотивации и ниже функциональная активность по Т6М, жизненная активность и социальное функционирование.

Повышенная концентрация sST2 коррелирует с нарастанием клинических проявлений ХСН по ШОКС и уровня боли и снижением функциональной активности по Т6М. Наименьшее число ассоциаций установлено для галектина-3: повышенный уровень данного маркера коррелирует только с уменьшением функциональной активности в Т6М.

Как видно, повышение концентрации всех исследованных маркеров коррелирует со снижением функциональной активности по Т6М. Для повышенной концентрации sST2 и NT-proBNP характерны также ассоциации с нарастанием клинических проявлений ХСН по ШОКС. Большая выраженность общей, физической и психической астении, снижения мотивации и меньшей жизненной активности и социального функционирования ассоциированы с повышенным уровнем NT-proBNP и вчСРБ. Повышение уровня тревожности до субклинической и депрессии до клинически выраженной у больных с ХСН коррелирует только с повышенным уровнем вчСРБ.

4.2. Взаимосвязь уровня маркеров sST2, галектина-3, NT-proBNP и вчСРБ с параметрами эхокардиографии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Проведена оценка параметров ЭхоКГ в зависимости от уровня исследуемых маркеров. Данные представлены в таблицах 4.2.1 и 4.2.2.

Таблица 4.2.1 – Параметры ЭхоКГ в зависимости от уровня sST2 и галектина-3

Маркеры	sST2 ≤35 нг/мл	sST2 >35 нг/мл	Достовер- ность различий, р	Галектин-3 ≤2,28 нг/мл	Галектин-3 >2,28 нг/мл	Достовер- ность различий, р
Показа- тели ЭхоКГ	n = 75	n = 27		n = 40	n = 62	
Аорта, см	3,6 (3,2;3,6)	3,7 (3,4;3,9)	0,008	3,5 (3,3;3,7)	3,4 (3,3;3,8)	0,9
ЛП, 1 размер, см	5,0 (4,1;5,8)	4,7 (4,3;5,8)	0,6	4,4 (3,9;5,3)	5,0 (4,4;6,0)	0,07

Продолжение таблицы 4.2.1.						
ЛП, 2 размер, см	5,1 (4,4;5,5)	5,3 (4,7;6,0)	0,2	5,2 (4,6;5,7)	5,2 (4,2;5,8)	0,9
ПП, см	4,2 (3,5;5,5)	5,1 (4,1;5,8)	0,1	4,1 (3,7;5,0)	4,8 (3,9;5,9)	0,09
КДР, см	5,2 (4,9;5,7)	5,6 (5,0;6,3)	0,1	5,0 (4,6;6,0)	5,4 (5,0;5,8)	0,09
КСР, см	3,5 (3,2;3,8)	3,7 (3,5;4,7)	0,02	3,5 (3,2;4,2)	3,6 (3,3;4,0)	0,6
КДО, мл	111,0 (90,0;141,5)	132,0 (114,0;166,0)	0,07	104,0 (88,0;153,0)	121,0 (104,0;166,0)	0,08
УО, мл	51,5 (43,0;70,0)	58,0 (36,0;71,0)	0,9	49,0 (38,0;60,0)	58,0 (42,0;68,5)	0,3
ФВ, %	56,0 (50,0;62,0)	47,0 (38,0;57,0)	0,01	57,0 (49,0;64,0)	52,0 (46,0;60)	0,3
МЖП, см	1,0 (0,9;1,2)	1,0 (0,8;1,3)	0,7	1,0 (0,9;1,1)	1,1 (0,9;1,2)	0,3
ЗСЛЖ, см	1,0 (0,9;1,1)	0,9 (0,8;1,1)	0,8	0,9 (0,87;1,0)	1,0 (0,8;1,1)	0,5
ПЖ, см	2,8 (2,6;3,0)	3,1 (2,8;3,5)	0,006	2,8 (2,7;3,0)	2,8 (2,7;3,2)	0,8
СК АК, м/с	1,2 (1,2;1,5)	1,3 (1,2;1,7)	0,2	1,25 (1,2;1,45)	1,3 (1,2;1,6)	0,8
СК ТК, м/с	0,6 (0,5;0,7)	0,5 (0,5;0,6)	0,03	0,53 (0,5;0,55)	0,6 (0,5;0,6)	0,1
Пик Е, м/с	0,8 (0,6;1,0)	0,9 (0,7;1,1)	0,09	0,7 (0,6;0,8)	0,8 (0,7;1,1)	0,08
Пик А, м/с	0,7 (0,6;1,0)	0,8 (0,7; 0,9)	0,03	0,5 (0,5;0,6)	0,7 (0,7;0,9)	0,4
Е/А	0,7 (0,7;1,1)	0,9 (0,7;1,4)	0,4	0,8 (0,7;1,0)	0,8 (0,6;1,1)	0,9
е', м/с	0,08 (0,07;0,1)	0,06 (0,05;0,1)	0,2	0,06 (0,05;0,09)	0,08 (0,07;0,1)	0,8
Е/е'	8,5 (7,0;11,0)	12,0 (10,0;15,0)	0,02	10,0 (6,25;14,5)	8,0 (7,0;11,0)	0,6
ВИР, мс	160,0 (122,0;201,0)	133,0 (96,0;170,0)	0,6	122,0 (88,5;215,5)	160,0 (150,0;183,0)	0,4
ДТ, мс	97,0 (89,0;100,0)	100,0 (75,0;104,0)	0,8	89,5 (75,0;98,0)	100,0 (90,0;100,0)	0,3
ДЗЛА, мм рт. ст.	12,0 (11,0;15,0)	16,5 (15,0;20,0)	0,06	14,0 (12,0;20,0)	12,0 (11,0;16,0)	0,4
СДЛА, мм рт. ст.	32,0 (27,0;41,0)	40,0 (30,0;50,0)	0,05	35,0 (25,0;44,0)	33,0 (28,0;46,0)	0,6
СК ФК МК мед, м/с	0,1 (0,1;0,2)	0,07 (0,06;0,07)	0,2	0,07 (0,07;0,09)	0,07 (0,06;0,09)	0,8
СК ФК МК лат, м/с	0,08 (0,07;0,09)	0,08 (0,05;0,08)	0,3	0,08 (0,07;0,09)	0,08 (0,07;0,09)	0,5
СК ФК ТК, м/с	0,07 (0,07;0,08)	0,1 (0,09;0,1)	0,1	0,1 (0,1;0,2)	0,1 (0,1;0,2)	0,3

Как видно из данных, представленных в таблице 4.2.1, при уровне sST2 >35 нг/мл достоверно ниже ФВ ЛЖ и скорость трикуспидального диастолического кровотока и больше размер ПЖ, КСР ЛЖ, пик А, Е/е' и СДЛА. Достоверных отличий изучаемых показателей в зависимости от уровня галектина-3 не установлено. Обращает на себя внимание явная тенденция к увеличению величины КДО при возрастании уровня sST2 ($p<0,07$) и галектина-3 ($p<0,08$).

В таблице 4.2.2 представлены различия изученных показателей ЭхоКГ в зависимости от уровня NT-proBNP и вчСРБ. Поскольку у всех обследованных больных уровень NT-proBNP был выше 125 пг/мл, было проведено сопоставление исследованных параметров ЭхоКГ в группах с относительно небольшим повышением уровня NT-proBNP (менее чем в 2 раза, т. е. <250 пг/мл) и при увеличении уровня NT-proBNP в 2 и более раза, т. е. 250 пг/мл и выше.

Таблица 4.2.2 – Параметры ЭхоКГ в зависимости от уровня NT-proBNP и вчСРБ

Маркеры	NT-proBNP <250 пг/мл	NT-proBNP ≥250 пг/мл	Достовер- ность различий, р	вчСРБ ≤5 мг/л	вчСРБ >5 мг/л	Достовер- ность различий, р
Показа- тели ЭхоКГ	n = 37	n = 65		n = 31	n = 71	
Аорта, см	3,4 (3,2;3,8)	3,4 (3,3;3,7)	0,8	3,4 (3,2;3,8)	3,4 (3,3;3,7)	0,5
ЛП, 1 размер, см	4,4 (3,5;5,2)	5,3 (4,4;6,0)	0,004**	4,2 (3,8;5,4)	4,8 (4,3;6,0)	0,3
ЛП, 2 размер, см	5,2 (4,4;5,4)	5,2 (4,5;5,8)	0,4	5,2 (4,6;5,5)	5,0 (4,5;5,4)	0,9
ПП, см	3,9 (3,1;4,3)	5,0 (4,0;5,8)	0,003**	4,0 (3,3;4,3)	4,4 (3,8;5,7)	0,2
КДР, см	5,1 (4,9;5,7)	5,4 (5,0;5,9)	0,4	5,4 (5,1;6,3)	5,4 (5,0;6,1)	0,9
КСР, см	3,5 (3,0;3,7)	3,6 (3,3;4,1)	0,06	3,5 (3,0;4,4)	3,7 (3,4;4,2)	0,5
КДО, мл	110,0 (86,0;148,0)	121,0 (100,0;160,0)	0,1	110,0 (87,0;148,0)	119,5 (100,0;168,0)	0,9
УО, мл	61,0 (48,0;67,0)	47,0 (36,5;62,0)	0,048*	51,0 (41,5;70,0)	36,5 (31,5;58,0)	0,09
ФВ, %	59,0 (51,0;64,0)	52,0 (45,0;59,0)	0,02*	52,0 (52,0;64,0)	52,0 (52,0;60,0)	0,8

Продолжение таблицы 4.2.2.						
МЖП, см	1,0 (0,9;1,1)	1,0 (0,9;1,3)	0,6	1,0 (0,9;1,2)	1,0 (0,9;1,2)	0,7
ЗСЛЖ, см	0,9 (0,9;1,1)	1,0 (0,8;1,1)	0,9	0,9 (0,9;1,1)	1,0 (0,8;1,1)	0,7
ПЖ, см	2,8 (2,6;2,8)	2,9 (2,8;3,3)	0,04*	2,8 (2,7;3,0)	2,8 (2,7;3,1)	0,8
СК АК, м/с	1,2 (1,2;1,4)	1,3 (1,2;1,7)	0,5	1,3 (1,2;1,5)	1,3 (1,2;1,6)	0,6
СК ТК, м/с	0,5 (0,5;0,6)	0,6 (0,5;0,6)	0,5	0,5 (0,5;0,6)	0,6 (0,5;0,6)	0,6
Пик Е, м/с	0,7 (0,6;0,8)	0,9 (0,8;1,1)	0,002**	0,7 (0,5;0,8)	0,9 (0,7;1,1)	0,02*
Пик А, м/с	0,7 (0,6;1,0)	0,6 (0,6;1,0)	0,9	0,7 (0,5;0,8)	0,7 (0,6;1,0)	0,9
Е/А	0,7 (0,6;1,0)	0,9 (0,7;1,3)	0,07	0,9 (0,8;1,0)	0,9 (0,7;1,3)	0,9
е', м/с	0,09 (0,08;0,1)	0,07 (0,05;0,1)	0,1	0,09 (0,08;0,09)	0,07 (0,07;0,1)	0,2
Е/е'	7,3 (7,0;9,5)	10,5 (7,0;14,0)	0,03*	8,0 (7,0;9,0)	10,5 (7,0;12,0)	0,3
ВИР, мс	98,0 (89,0;100,0)	96,0 (81,0;100,0)	0,4	98,0 (90,0;104,0)	96,0 (75,0;100,0)	0,5
ДТ, мс	167,5 (143,0;234,5)	150,0 (89,0;170,0)	0,04*	126,0 (118,0;170,0)	104,0 (92,5;155,0)	0,6
ДЗЛА, мм рт. ст.	11,0 (11,0;12,0)	15,5 (13,0;20,5)	0,03*	12,0 (9,0;13,0)	15,5 (12,0;18,0)	0,03*
СДЛА, мм рт. ст.	27,0 (22,5;30,0)	37,0 (31,1;47,0)	0,004**	27,0 (22,0;37,5)	35,0 (30,0;41,5)	0,03*
СК ФК МК мед, м/с	0,08 (0,07;0,08)	0,07 (0,06;0,08)	0,06	0,07 (0,06;0,09)	0,07 (0,05;0,08)	0,5
СК ФК МК лат, м/с	0,08 (0,07;0,09)	0,07 (0,06;0,08)	0,04*	0,07 (0,06;0,09)	0,08 (0,06;0,09)	0,9
СК ФК ТК, м/с	0,1 (0,1;0,2)	0,1 (0,1;0,2)	0,8	0,1 (0,09;0,1)	0,1 (0,1;0,2)	0,4
Примечание: * – достоверные различия при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,005$						

Как видно из данных таблицы 4.2.2, при уровне NT-proBNP, превышающем верхнюю границу нормы в 2 и более раза, достоверно выше, чем при повышении концентрации NT-proBNP менее 2 верхних границ нормы, размер ЛП, ПП, ПЖ, пик

Е, Е/е', ДЗЛА, СДЛА и меньше УО, ФВ ЛЖ, ДТ и СК ФК МК лат. При уровне вчСРБ более 5 мг/л, больше, чем при концентрации вчСРБ менее 5 мг/л, пик Е, ДЗЛА и СДЛА.

В таблице 4.2.3 представлены достоверные корреляционные связи исследованных биохимических показателей с параметрами ЭхоКГ.

Таблица 4.2.3 – Корреляции параметров ЭхоКГ с уровнями изучаемых маркеров по группе в целом и в подгруппах с повышенным уровнем соответствующего маркера

Показатели ЭхоКГ	sST2	sST2 >35 нг/мл	Галектин-3	Галектин-3 >2,28 нг/мл	NT- proBNP	NT- proBNP ≥250 пг/мл	вчСРБ	вчСРБ >5 мг/л
Аорта,	0,2	0,3*	0,1	0,1	0,02	0,2	0,1	0,09
ЛП, 1 размер	0,9	0,5	0,2	0,6	0,3*	0,06	0,1	0,2
ЛП, 2 размер	0,3*	0,2	0,05	0,02	0,2	0,2	0,1	0,01
ПП	0,1	0,2	0,1	0,1	0,4**	0,1	0,2	0,2
КДР	0,07	0,1	0,2	0,2	0,1	0,1	0,02	-0,03
КСР	0,2*	0,3*	0,3	0,07	0,2*	0,06	0,1	0,06
КДО	0,1	0,2	0,2	0,2	0,1	0,08	0,2	0,05
УО	-0,2	0,01	0,1	0,2	-0,2	-0,02	-0,3	-0,3
ФВ	-0,2*	-0,3*	-0,07	-0,3	-0,4**	-0,1	-0,04	-0,06
МЖП	0,07	-0,04	0,2	0,1	0,01	-0,09	0,05	0,02
ЗСЛЖ	0,4	-0,01	0,3	0,07	0,08	0,06	0,04	-0,3
ГЛЖ	0,3	0,2	-0,1	0,1	0,03	0,8	0,07	0,05
ПЖ	0,4**	0,3*	-0,06	0,4	0,3*	0,4	0,06	0,08
СК АК	0,3*	0,3*	0,2	0,4	0,1	0,1	0,06	0,05
СК ТК	-0,1	-0,4	-0,2	0,2	-0,01	-0,2	0,4	0,3

<i>Продолжение таблицы 4.2.3.</i>								
Пик Е	0,3*	0,4	0,2	0,2	0,4*	0,1	0,2	0,4*
Пик А	0,01	0,03	0,3	0,4*	0,01	-0,3	-0,4	0,5
Е/А	-0,2	-0,4	0,1	0,07	0,3*	0,05	0,4	0,4
е'	0,04	0,1	0,03	0,1	-0,4*	-0,1	0,3	0,04
Е/е'	0,03	0,2	-0,1	0,2	0,6*	0,05	0,03	0,4
ВИР	0,1	0,6	0,03	0,02	0,09	0,05	-0,4	0,1
ДТ	0,1	0,4	0,2	0,02	0,2	0,2	-0,4	-0,3
ДЗЛА	0,07	0,04	0,2	-0,1	0,6**	0,2	0,4*	0,4*
СДЛА	0,3**	0,2**	0,04	0,04	0,7**	0,3*	0,5**	0,5*
СК ФК МК мед	0,05	0,3	0,06	0,1	0,1	0,3	-0,3	0,04
СК ФК МК лат	-0,1	0,4	0,06	0,02	-0,3	0,2	-0,3	0,2
СК ФК ТК	-0,1	-0,4	-0,8	0,3	-0,4*	0,1	0,03	0,1
Примечание: * – достоверные корреляции при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$								

Как видно из таблицы 4.2.3, по группе в целом установлены достоверные ($p < 0,05$) положительные корреляционные связи между уровнем sST2 и размером ЛП, КСР, ПЖ, СК ТК и СДЛА, а также отрицательная корреляция с ФВ ЛЖ. Сходные корреляции были установлены и в группе с уровнем sST2 выше 35 нг/мл. Для галектина-3 установлена достоверная корреляционная положительная связь с величиной Пик А в подгруппе с галектином-3 выше 2,28 нг/мл, что позволяет предполагать возможную роль галектина-3 в ухудшении диастолической функции.

Установлены достоверные положительные корреляционные связи между концентрацией NT-proBNP по группе в целом и размером ЛП, КСР, ПЖ, Е/е', ДЗЛА, СДЛА и отрицательные корреляционные связи с ФВ, е' и СК ФК ТК. В подгруппе с уровнем NT-proBNP = и >250 пг/мл установлена единственная

достоверная положительная корреляционная связь с величиной СДЛА. По группе в целом и в подгруппе с вчСРБ >5 мг/л выявлены достоверные положительные корреляции умеренной силы с ДЗЛА и СДЛА. Помимо этого, установлены достоверные положительные корреляции между концентрацией sST2 и вчСРБ (0,33), sST2 и NT-proBNP (0,36), sST2 и ФК ХСН (0,30), NT-proBNP и ФК ХСН (0,35).

Резюме

Концентрация sST2 и NT-proBNP у больных с ХСН_{унФВ}+ХСН_{нФВ} выше, чем у пациентов с ХСН_{сФВ}. Большая часть больных в подгруппе с ХСН_{унФВ}+ХСН_{нФВ}, по сравнению с подгруппой с ХСН_{сФВ}, имеет повышенный уровень вчСРБ.

Повышение СДЛА и ПЖ и снижение ФВ ЛЖ ассоциированы с возрастанием уровня NT-proBNP и sST2.

Увеличение АО, по нашим данным, коррелирует только с повышением концентрации sST2, а увеличение КСР и размера ЛП ассоциировано с возрастанием концентрации как sST2, так и NT-proBNP.

Установлены достоверные положительные корреляционные связи между уровнем вчСРБ и sST2, а также sST2 и NT-proBNP.

Повышение концентрации sST2 и NT-proBNP ассоциировано с более выраженным ремоделированием и снижением ФВ ЛЖ.

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ПРОГНОЗА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ В ТЕЧЕНИЕ 12 МЕСЯЦЕВ НАБЛЮДЕНИЯ

Для оценки прогностического значения изучаемых маркеров в нашем исследовании оценивалось число летальных исходов и госпитализаций за 1 год наблюдения.

Через 12 месяцев после включения в исследование неблагоприятные исходы (смерть, госпитализация) были известны у 100 пациентов из 102 включенных в исследование. С 2 пациентами через 12 месяцев после их включения в исследование связаться не удалось. Как видно из таблицы 5.1, из данных 100 больных 24 человека умерли, из них 13 после госпитализации на фоне ухудшения состояния и нарастания проявлений ХСН, 11 больных умерли дома. Таким образом, летальность за год составила 24%, т. е. умер практически каждый четвертый больной. Госпитализированы в течение года минимум 1 раз 42 человека, из них 1 госпитализация за год – у 31 больного; 2 госпитализации – у 8 человек; 3 и более госпитализаций – у 3 больных. Из 42 госпитализированных больных 13 человек умерли, 29 – выписаны с улучшением.

Таблица 5.1 – Неблагоприятные события (смерть, госпитализация) у обследуемых больных в течение 1 года

	Госпитализации в течение 12 месяцев	Смерть в течение 12 месяцев
Абсолютное количество	42	24
%	42%	24%

Данные, отражающие характер и количество неблагоприятных исходов в зависимости от коморбидности пациентов, представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Характер и количество неблагоприятных исходов в зависимости от коморбидности по ФП, стенокардии, СД2, ожирению, анемии, альбуминурии и снижению рСКФ

Фибрилляция предсердий			
	ФП N=35	Без ФП N=65	Достоверность различий, p

Продолжение таблицы 5.2			
Абсолютное число умерших	11	13	0,46
% умерших	25,7	15,4	
Абсолютное число госпитализированных	19	23	0,65
% госпитализированных	51,4	32,3	
Стенокардия напряжения			
	Стенокардия N=47	Без стенокардии N=53	Достоверность различий, р
Абсолютное число умерших	14	10	0,28
% умерших	29,8	16,9	
Абсолютное число госпитализированных	22	20	0,47
% госпитализированных	46,8	37,7	
Сахарный диабет 2 типа			
	СД2 N=58	Без СД2 N=42	Достоверность различий, р
Абсолютное число умерших	14	10	0,91
% умерших	24,1	23,8	
Абсолютное число госпитализированных	24	18	0,92
% госпитализированных	43,4	42,9	
Ожирение			
	Ожирение N=71	Без ожирения N=29	Достоверность различий, р
Абсолютное число умерших	16	8	0,76
% умерших	22,5	27,6	
Абсолютное число госпитализированных	29	13	0,69
% госпитализированных	40,9	44,8	
Анемия			
	Анемия N=22	Без анемии N=80	Достоверность различий, р
Абсолютное число умерших	11	13	0,001
% умерших	50,0	16,25	

Продолжение таблицы 5.2.			
Абсолютное число госпитализированных	7	35	0,73
% госпитализированных	31,82	43,75	
Снижение pСКФ			
	СКФ 89–60 N=55	СКФ 59–30 N=47	Достоверность различий, p
Абсолютное число умерших	13	11	0,54
% умерших	23,62	23,4	
Абсолютное число госпитализированных	18	24	0,07
% госпитализированных	32,73	51,01	
Альбуминурия			
	Альбуминурия N=23	Без альбуминурии 79	Достоверность различий, p
Абсолютное число умерших	6	18	0,72
% умерших	26,09	22,78	
Абсолютное число госпитализированных	9	33	0,82
% госпитализированных	39,13	41,77	

Как видно из данных таблицы 5.2, достоверных отличий числа больных, имевших в течение года госпитализации, в зависимости от коморбидности не обнаружено. Вместе с тем, установлено, что доля умерших пациентов в группе больных с анемией достоверно выше, чем в группе пациентов без анемии.

Далее, характер и число нежелательных исходов в течение года наблюдения были проанализированы в зависимости от уровня изучаемых маркеров.

Для маркера sST2 выделено две группы: с нормальным уровнем sST2, т. е. до 35 нг/мл включительно и более 35 нг/мл; для галектина-3: до 2,28 нг/мл включительно и >2,28 нг/мл; для вЧСРБ – до 5 мг/л включительно и >5 мг/л. Поскольку все обследованные пациенты имели ХСН и, следовательно, повышенный уровень NT-proBNP, были выделены две группы: 1- уровень NT-proBNP до двух верхних границ нормы, т. е. до 250 пг/мл и 2 – уровень NT-proBNP

>250 пг/мл (таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Характер и количество неблагоприятных исходов в зависимости от уровня изучаемых маркеров

Число летальных исходов за год				Достоверность различий, p
sST2 ≤35 нг/мл		sST2 >35 нг/мл		0,03*
N=75		N=25		
Абсолютное число умерших	%	Абсолютное число умерших	%	
14	18,74	10	40	
Галектин-3 ≤2,28 нг/мл		Галектин-3 >2,28 нг/мл		0,43
N=38		N=62		
Абсолютное число умерших	%	Абсолютное число умерших	%	
9	23,73	15	24,22	
NT-proBNP <250 пг/мл		NT-proBNP ≥250 пг/мл		0,09
N=35		N=65		
5	14,33	19	29,21	
вЧСРБ ≤5 мг/л		вЧСРБ >5 мг/л		0,0001
N=31		N=69		
Абсолютное число умерших	%	Абсолютное число умерших	%	
0	0	24	35,34	

Как видно из таблицы 5.3, в подгруппах с повышенным уровнем sST2 и вчСРБ умерло достоверно больше больных, чем в подгруппах с меньшим уровнем данных маркеров. Что касается числа госпитализированных больных, то проведенные сопоставления показали, что достоверно больший процент госпитализированных наблюдался только в подгруппе с повышенным уровнем вчСРБ.

Далее было проведено сопоставление средних ($M \pm SD$) и медианных (Me (Q25; Q75)) значений всех исследованных показателей на исходном уровне в группах умерших и выживших в течение года больных. Показатели, по которым получены достоверные различия исследованных показателей в группах умерших и выживших больных, представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Показатели, по которым получены достоверные различия исследованных показателей в группах умерших и выживших больных

Показатель	Исход (n=100)		Достоверность, р
	Смерть (n=24)	Живые (n=76)	
Данные анамнеза			
Возраст, лет	78,5±9,4	73,4±8,6	0,037
Клинические данные			
Т6М, м	166,5±104,7	218,7±98,1	0,02
ФК ХСН	3,45±0,7	2,94±0,7	0,005
Психический компонент здоровья по опроснику SF-36			
ЖА, баллы	31,25±17,7	40,0±15,7	0,04
СФ, баллы	43,75±16,6	62,5±24,7	0,04
Лабораторные данные. Клинический анализ крови			
Нб, г/л	121,1±18,6	133,9±18,1	0,0065
НСТ, %	35,8±5,6	38,7±5,7	0,036
RBC × 10 ¹² /л	4,1±0,6	4,6±0,6	0,002
Лабораторные данные. Маркеры			
sST2, нг/мл	27,65 (14,53;60,15)	14,98 (9,58;28,79)	0,007
NT-proBNP, пг/мл	599,9 (327,1;2660,6)	311,9 (188,9;626,3)	0,0059
Данные ЭхоКТ			
СДЛА, мм рт. ст.	40,0 (30,0;64,5)	32,5 (27,5;43,5)	0,037

Как видно из таблицы 5.4, в группе умерших больных достоверно больше возраст, ФК ХСН, уровень sST2, NT-proBNP и СДЛА и меньше дистанция ходьбы за 6 минут, ЖА, СФ, уровень Нб, НСТ и эритроцитов.

В таблице 5.5 представлены показатели, по которым получены достоверные корреляции со смертельным исходом.

Таблица 5.5 – Показатели, по которым получены достоверные корреляции со смертельным исходом

Показатель	Коэффициент корреляции r	Достоверность различий p
Данные анамнеза		
Возраст, лет	0,3	0,01
Наличие ИБС: стабильной стенокардии	0,4	0,027
Клинические данные		
Т6М, м	-0,3	0,004
ФК ХСН	0,6	0,00018
Астения		
СМ, баллы	0,4	0,03
Психический компонент здоровья по опроснику SF-36		
ЖА, баллы	-0,4	0,02
СФ, баллы	-0,5	0,01
Лабораторные данные. Клинический анализ крови		
Нб, г/л	-0,4	0,0008
НСТ, %	-0,3	0,01
RBC $\times 10^{12}/л$	-0,4	0,0002
Лабораторные данные. Маркеры		
sST2, нг/мл	0,4	0,001
NT-proBNP, пг/мл	0,4	0,0008
Данные ЭхоКГ		
ПП, мм	0,3	0,02
ЗСЛЖ, мм	0,3	0,02
Пик Е	0,3	0,04
СДЛА, мм рт. ст.	0,3	0,01

Как видно из таблицы 5.5, достоверные положительные корреляции со смертельным исходом установлены для возраста, наличия стенокардии напряжения, ФК ХСН, СМ, уровня sST2, NT-proBNP, размера ПП, толщины ЗСЛЖ, Пик Е и СДЛА. Помимо этого, установлены достоверные отрицательные корреляции со смертельным исходом для дистанции ходьбы за 6 минут, ЖА, СФ, уровня гемоглобина, гематокрита и числа эритроцитов.

Таким образом, двумя методами статистики установлены ассоциации смертельного исхода с возрастом, толерантностью к физической нагрузке, ФК ХСН, ЖА, СФ, уровнем гемоглобина, гематокрита, числом эритроцитов, концентрацией sST2, NT-proBNP и СДЛА.

Далее для показателей, по которым двумя методами статистики была установлена ассоциация со смертельным исходом, были рассчитаны отношения

шансов (ОШ). Достоверное отношение шансов наступления смертельного исхода установлено только для уровня sST2: ОШ = 4,6; 95% ДИ 1,04–20,38, $p = 0,04$.

С целью определения предикторов наступления смертельного исхода был проведен однофакторный регрессионный анализ для факторов, по которым установлены ассоциации со смертельным исходом двумя методами статистики (таблица 5.6).

Таблица 5.6 – Однофакторный регрессионный анализ для факторов, влияющих на наступление смертельного исхода у пациентов с ХСН

Показатели	Коэффициент уравнения	Стандартная ошибка	Достоверность различий, p
Т6М	-0,005	0,003	0,0485
Возраст	0,084	0,035	0,009
sST2	0,038	0,013	0,0005
NT-proBNP	0,0005	0,0002	0,0474
Hb	-0,052	0,019	0,0021
RBC	-1,4563	0,524	0,0025
СДЛА	0,0456	0,02	0,0095

Как видно из таблицы 5.6, проведенный однофакторный анализ выявил факторы риска, влияющие на развитие смертельного исхода у пациентов с ХСН ($p < 0,05$). К этим факторам относятся снижение дистанции ходьбы за 6 минут, возраст, повышение уровня sST2 и концентрации NT-proBNP, снижение уровня гемоглобина и числа эритроцитов, а также повышение уровня СДЛА.

Для того, чтобы оценить пороговые значения маркеров, относительно которых повышается вероятность смерти для пациентов в течение 1 года наблюдения, был проведен анализ ROC-кривых с построением ROC-кривой, оценкой площади под кривой AUC, а также чувствительности и специфичности модели.

Влияние маркера sST2 на летальность представлено на рисунке 5.1.

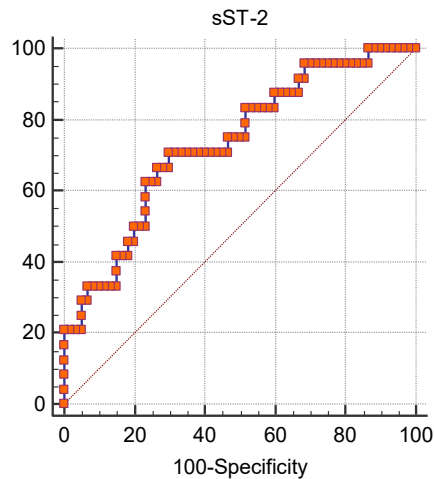


Рисунок 5.1 – Влияние маркера sST2 на летальность

В данной модели площадь под кривой (AUC) составляет 0,732 с высоким уровнем значимости $p < 0,0001$. Чувствительность модели 70,83, специфичность 70,00. Уровень ассоциированного с исходом критерия – $sST2 \geq 23,16$ нг/мл.

Влияние маркера NT-proBNP на летальность для выборки в целом представлено на рисунке 5.2. Как видно из рисунка, для маркера NT-proBNP площадь под кривой (AUC) составляет 0,688, $p = 0,0035$.

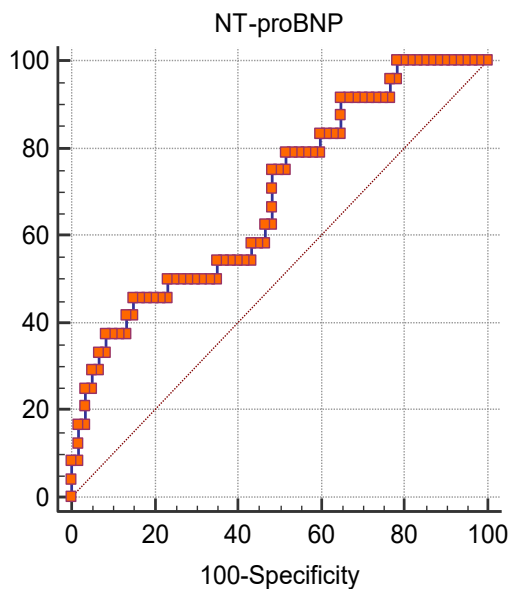


Рисунок 5.2 – Влияние маркера NT-proBNP на летальность

Чувствительность метода 45,83, а специфичность 85. Уровень ассоциированного с исходом критерия для NT-proBNP $> 1237,2$ пг/мл.

Влияние величины дистанции, пройденной за 6 минут, на летальность для выборки в целом представлено на рисунке 5.3. Как видно из рисунка, для дистанции, пройденной в тесте 6-минутной ходьбы, площадь под кривой (AUC) составила 0,662 с уровнем значимости $p = 0,02$. Чувствительность модели 58,33, специфичность 81,67. Уровень ассоциированного с исходом критерия Т6М <144 м.

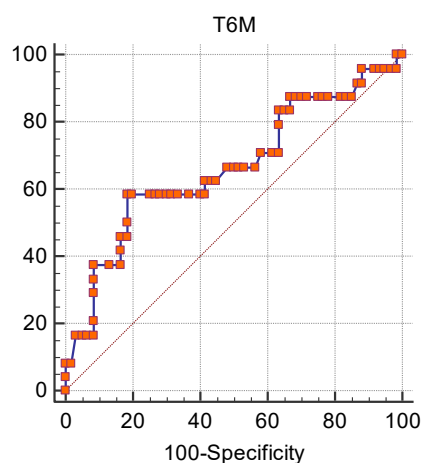


Рисунок 5.3 – Влияние величины дистанции, пройденной за 6 минут, на летальность

Влияние возраста больных на летальность для выборки в целом представлено на рисунке 5.4. Как видно из рисунка 5.4, для возраста площадь под кривой (AUC) составила 0,646 с уровнем значимости $p = 0,04$. Чувствительность модели 37,50, специфичность 88,33. Уровень ассоциированного с исходом критерия – возраст >82 лет.

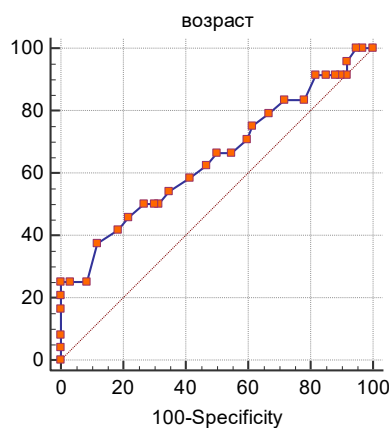


Рисунок 5.4 – Влияние возраста больных на летальность

Для уровня гемоглобина по группе в целом площадь под кривой (AUC) составила 0,685 с уровнем значимости $p = 0,006$. Чувствительность модели 56,52, специфичность 75,86. Уровень ассоциированного с исходом критерия – гемоглобин ≤ 123 г/л (рисунок 5.5а).

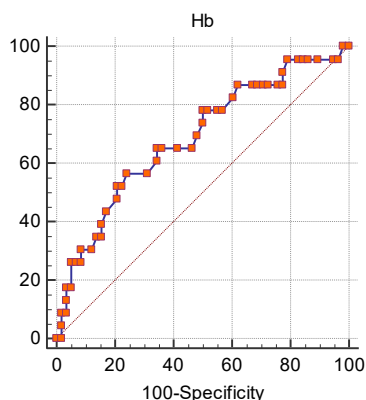


Рисунок 5.5а – Влияние уровня гемоглобина на летальность без учета пола

Учитывая зависимость пороговых значений уровня гемоглобина от пола, нами был проведен ROC-анализ отдельно для группы мужчин и группы женщин.

Для уровня гемоглобина у женщин площадь под кривой (AUC) составила 0,751 с уровнем значимости $p = 0,0003$. Чувствительность модели 70,59, специфичность 70,00. Уровень ассоциированного с исходом критерия – гемоглобин ≤ 123 г/л (рисунок 5.5б). У мужчин – площадь под кривой (AUC) составила 0,42 с уровнем значимости $p = 0,94$ (рисунок 5.5в).

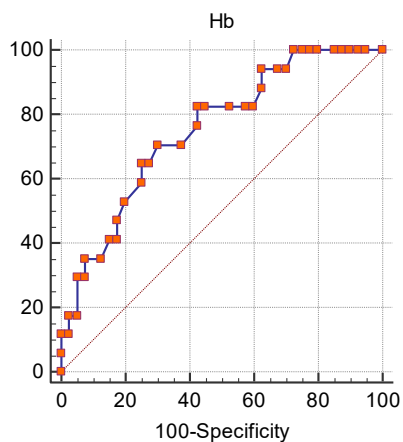


Рисунок 5.5 б – Влияние уровня гемоглобина на летальность у женщин

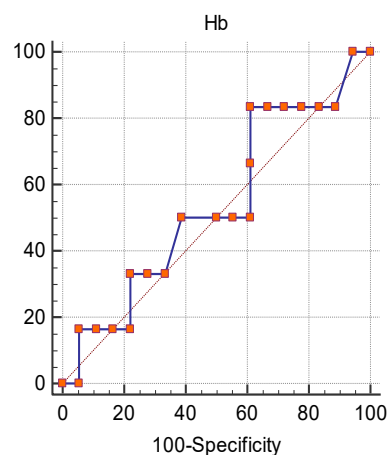


Рисунок 5.5 в – Влияние уровня гемоглобина на летальность у мужчин

Для уровня эритроцитов по группе в целом площадь под кривой (AUC) составила 0,688 с уровнем значимости $p = 0,006$. Чувствительность модели 54,17, специфичность 83,33. Уровень ассоциированного с исходом критерия – число эритроцитов $\leq 4,12 \times 10^{12}/л$ (рисунок 5.6а).

Учитывая наличие гендерных особенностей числа эритроцитов, нами был проведен ROC-анализ отдельно в подгруппах женщин и мужчин. Влияние числа эритроцитов на летальность у женщин представлено на рисунке 5.6б.

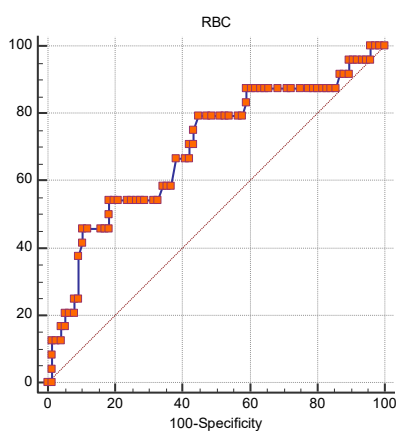


Рисунок 5.6 а – Влияние числа эритроцитов на летальность без учета пола

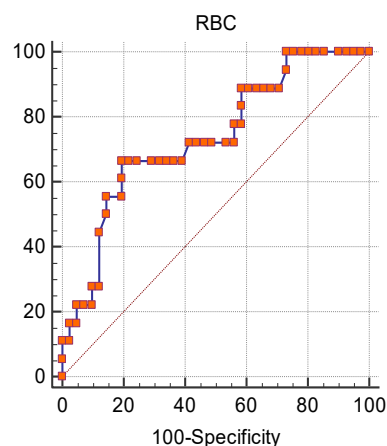


Рисунок 5.6 б – Влияние числа эритроцитов на летальность у женщин

Как видно из рисунка 5.6б, для числа RBC у женщин площадь под кривой (AUC) составляет 0,734 с уровнем значимости $p = 0,0012$.

Чувствительность модели 66,67, специфичность 80,49. Уровень ассоциированного с исходом критерия – число эритроцитов $\leq 4,12 \times 10^{12}/л$. У мужчин – площадь под кривой (AUC) 0,509 с уровнем значимости $p = 0,96$ (рисунок 5.6в).

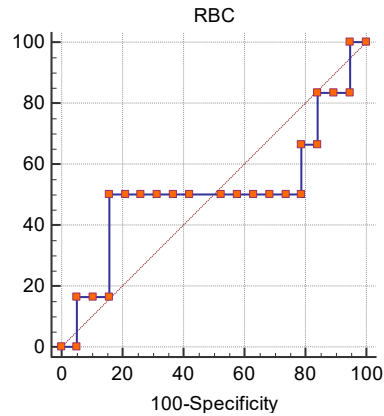


Рисунок 5.6 в – Влияние числа эритроцитов на летальность у мужчин

Влияние величины СДЛА на летальность для выборки в целом представлено на рисунке 5.7.

Как видно, для величины СДЛА площадь под кривой (AUC) составляет 0,652 с уровнем значимости $p = 0,03$. Чувствительность модели 33,33, специфичность 94,12. Уровень ассоциированного с исходом критерия – СДЛА >52 мм рт. ст.

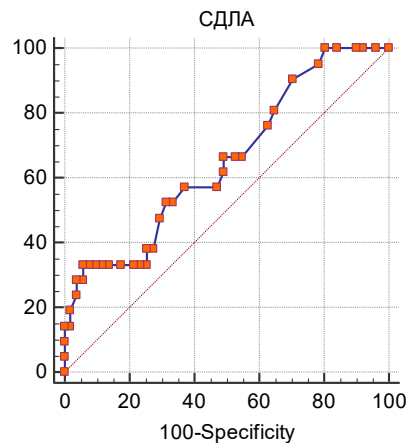


Рисунок 5.7 – Влияние величины СДЛА на летальность

В таблице 5.7 представлены суммарные данные ROC-анализа по всем предикторам летального исхода, установленным методом однофакторного регрессионного анализа.

Таблица 5.7 – Данные ROC-анализа по всем достоверным предикторам летального исхода, установленным методом однофакторного регрессионного анализа

показатели	Площадь под кривой (AUC)	Уровень значимости модели, р	Чувствительность	Специфичность	Пороговое значение критерия
sST2, нг/мл	0,732	<0,0001	70,83	70,00	$\geq 23,155$
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	$\leq 4,12$
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

С целью оценки взаимного влияния при разнообразных вариантах выявленных факторов риска летального исхода у больных с ХСН проведен многофакторный регрессионный анализ. В результате проведенной многофакторной логистической регрессии построена модель, включающая в себя уровень sST2 $\geq 23,16$ нг/мл, дистанцию, пройденную в ходе теста 6-минутной ходьбы менее 144 м и возраст более 82 лет (таблица 5.8).

Таблица 5.8 – Многофакторный логистический регрессионный анализ для факторов, повышающих вероятность летального исхода

показатели	Коэффициент уравнения	Стандартная ошибка	Уровень значимости, р	ОШ (95% ДИ)
sST2 $\geq 23,16$ 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-кривых. Площадь под

кривой AUC ХСН составляет 0,806, 95% ДИ 0,71–0,88, рисунок 5.8.

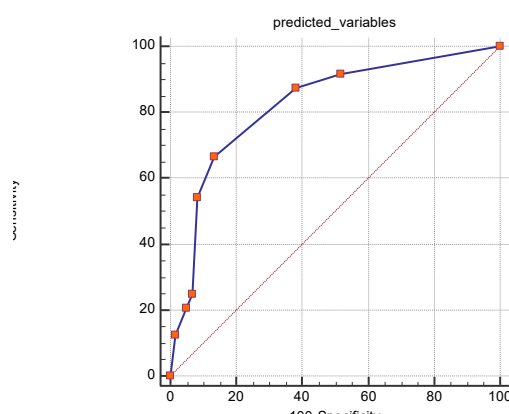


Рисунок 5.8 – ROC-кривая прогностической модели годичной летальности у пациентов с ХСН

На следующем этапе был проведен анализ предикторов комбинированной конечной точки (ККТ), включающей в себя смерть от всех причин (в стационаре или на дому) или госпитализацию по поводу декомпенсации ХСН в течение 12 месяцев наблюдения. Всего в группе ККТ 53 человека: госпитализации с выпиской с улучшением состояния – 29 человек, смерть без госпитализаций – 11 человек, госпитализации с летальным исходом – 13 человек.

Показатели, по которым получены достоверные различия в группе ККТ и негоспитализированных выживших в течение года больных, представлены в таблице 5.9.

Таблица 5.9 – Показатели, по которым получены достоверные различия в группе ККТ и негоспитализированных выживших в течение года больных

Показатели	N=100		Достоверность, р
	ККТ (n=53)	Не госпитализированные/живые (n=47)	
Данные анамнеза			
ОНМК, %	40,0	11,62	0,006
Стаж ИБС, лет	13 (11;13)	12 (11;12)	0,03
Клинические данные			
Т6М, метры	158,0 (104,0;266,0)	198,0 (163,5;304,0)	0,04
ФК ХСН	3,2±0,77	2,8±0,61	0,03
Астения			
ПА, баллы	11,5±4.2	9,09±3.32	0.02

Из данных таблицы 5.9 видно, что в группе ККТ достоверно больше процент больных, имевших ОНМК в анамнезе, стаж ИБС, ФК ХСН, выраженность психической астении и меньше толерантность к физической нагрузке.

Далее был проведен корреляционный анализ наступления ККТ с исследованными показателями (таблица 5.10).

Таблица 5.10 – Показатели, по которым получены достоверные корреляции с ККТ

Показатели	Коэффициент корреляции r	Достоверность, p
	ККТ ($n=53$)	
Наличие ОНМК в анамнезе	0,5	0,04
Количество ОНМК	0,5	0,04
Наличие ИБС: стабильной стенокардии	0,3	0,04
Стаж ИБС: стенокардии напряжения, лет	0,3	0,004
Клинические данные		
Т6М, метры	-0,2	0,007
ФК ХСН	0,4	0,01
Астения		
ПА, баллы	0,4	0,002
Физический компонент здоровья по опроснику SF-36		
ФФ, баллы	-0,3	0,01
Психический компонент здоровья по опроснику SF-36		
ЖА, баллы	-0,3	0,01
Лабораторные данные. Клинический анализ крови		
Число эритроцитов	-0,2	0,02
Лабораторные данные. Маркеры		
вчСРБ, мг/л	0,3	0,03

Как видно из таблицы 5.10, установлены достоверные положительные корреляции ККТ с наличием и количеством ОНМК, наличием и стажем ИБС: стенокардии напряжения, ФК ХСН, ПА и уровнем вчСРБ, а также отрицательные корреляции с толерантностью к физической нагрузке, ФФ и ЖА по опроснику SF-

36, числом эритроцитов.

Далее для показателей, по которым двумя методами статистики была установлена ассоциация с ККТ, а также для исследованных маркеров были рассчитаны отношения шансов (ОШ). Достоверное отношение шансов для наступления ККТ установлено только для уровня вчСРБ: ОШ = 7,33; 95% ДИ 1,6–32,38, $p = 0,008$.

На следующем этапе с целью определения предикторов наступления ККТ был проведен однофакторный регрессионный анализ для факторов, по которым установлены ассоциации с ККТ двумя методами статистики, а также для исследованных маркеров (таблица 5.11).

Таблица 5.11 – Однофакторный регрессионный анализ для факторов, достоверно влияющих на наступление ККТ у пациентов с ХСН

Показатели	Коэффициент уравнения	Стандартная ошибка	Уровень значимости, p
Количество ОНМК	0,75512	0,39631	0,03
ПА	0,14529	0,070884	0,03
RBC	-0,76227	0,36075	0,02
вчСРБ	1,92789	0,72143	0,0047
sST2	0,019872	0,011444	0,04

Как видно из таблицы 5.11, проведенный однофакторный анализ выявил предикторы наступления ККТ у пациентов с ХСН ($p < 0,05$). К этим факторам относятся 2 и более ОНМК в анамнезе, уровень психической астении, число эритроцитов, уровень маркера sST2 и уровень вчСРБ более 5 мг/л.

С целью определения пороговых значений изучаемых маркеров, относительно которых увеличивалась вероятность наступления неблагоприятного события, был проведен анализ ROC-кривых.

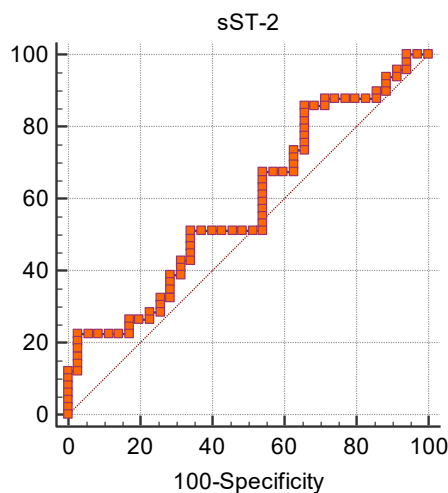


Рисунок 5.9 – Влияние маркера sST2 на вероятность наступления ККТ в течение 12 месяцев наблюдения

Влияние маркера sST2 на вероятность наступления ККТ в течение 12 месяцев наблюдения представлено на рисунке 5.9. В данной модели площадь под кривой (AUC) составила 0,584 с уровнем значимости $p = 0,18$.

Влияние маркера вчСРБ на вероятность наступления ККТ в течение 12 месяцев наблюдения представлено на рисунке 5.10. В этой модели площадь под кривой (AUC) составила 0,685 с уровнем значимости $p = 0,03$. Чувствительность модели 87,18, специфичность 52,94. Уровень ассоциированного с исходом критерия – вчСРБ $>6,8$ мг/л.

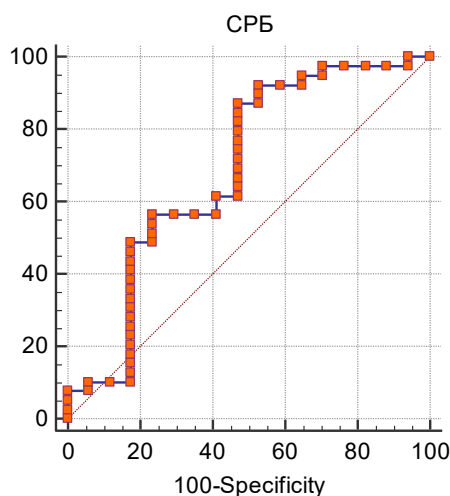


Рисунок 5.10 – Влияние маркера вчСРБ на вероятность наступления ККТ в течение 12 месяцев наблюдения

Влияние ПА на вероятность наступления ККТ в течение 12 месяцев наблюдения представлено на рисунке 5.11. В данной модели площадь под кривой (AUC) составила 0,623 с уровнем значимости $p = 0,1$.

Влияние числа ОНМК в анамнезе на вероятность наступления ККТ в течение 12 месяцев наблюдения представлено на рисунке 5.12.

В этой модели площадь под кривой (AUC) составила 0,574 с уровнем значимости $p = 0,05$.

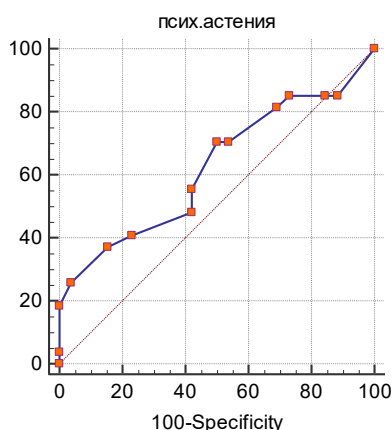


Рисунок 5.11 – Влияние уровня психической астении на наступление ККТ

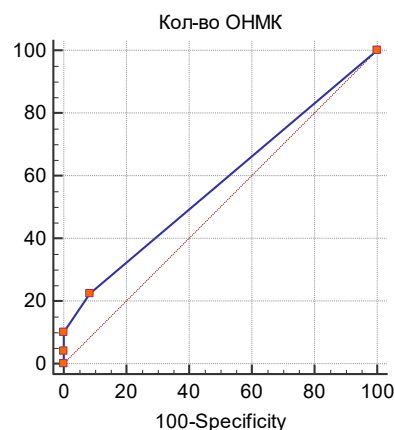


Рисунок 5.12 – Влияние числа ОНМК в анамнезе на наступление ККТ

Влияние числа эритроцитов на вероятность наступления ККТ в течение 12 месяцев наблюдения представлено на рисунках 5.13а – без учета пола, 5.13б – для женщин и 5.13в – для мужчин. Для уровня эритроцитов без учета пола площадь под кривой (AUC) составила 0,629 с уровнем значимости $p = 0,06$.

Для числа RBC у женщин площадь под кривой (AUC) составила 0,664 с уровнем значимости $p = 0,05$. RBC у мужчин – площадь под кривой (AUC) 0,506 с уровнем значимости $p = 0,96$.

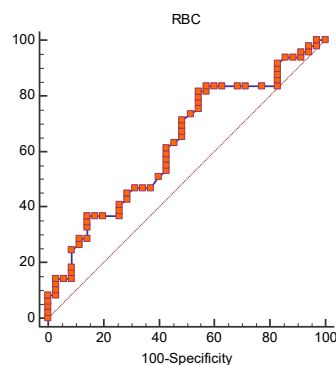


Рисунок 5.13а – Влияние числа эритроцитов без учета пола на наступление ККТ

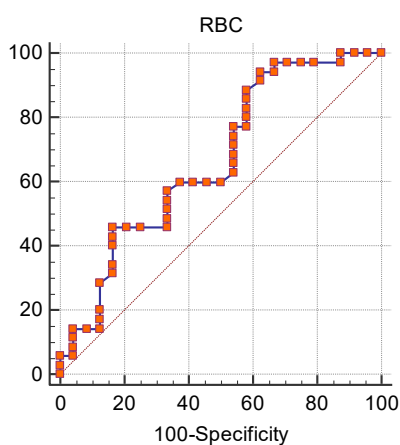


Рисунок 5.13б – Влияние числа эритроцитов на наступление ККТ у женщин

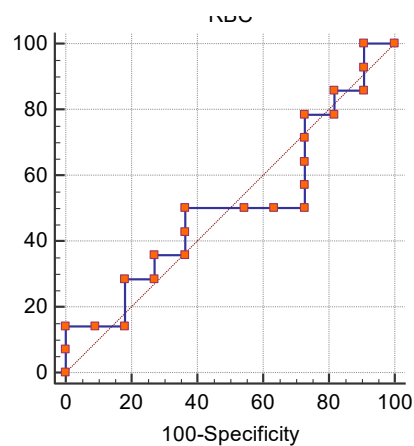


Рисунок 5.13в – Влияние числа эритроцитов на наступление ККТ у мужчин

Суммарные данные по ROC-анализу предикторов ККТ представлены в таблице 5.12.

Таблица 5.12 – Суммарные данные ROC-анализа достоверных предикторов ККТ в течение 12 месяцев наблюдения

показатели	Площадь под кривой (AUC)	Уровень значимости модели	Чувствительность	Специфичность	Пороговое значение критерия
вчСРБ, мг/л	0,685	0,03	87,18	52,94	>6,8

Как видно, при ROC-анализе установленных ранее однофакторным регрессионным анализом предикторов ККТ достоверная модель получена только для уровня вчСРБ $>6,8$ мг/л. С целью оценки взаимного влияния при разнообразных вариантах выявленных факторов риска наступления ККТ у больных с ХСН проведен многофакторный регрессионный анализ. Итоговой достоверной модели получено не было.

Далее, нами было проведено сравнение выживаемости пациентов в зависимости от пороговых значений изучаемых маркеров через 12 месяцев от момента включения в исследование.

Сравнение выживаемости относительно уровня маркера sST2 в 23,16 нг/мл представлено на рисунке 5.14 с графиком кумулятивной выживаемости Каплана–Мейера. По результатам логарифмического рангового теста (Log-Rank тест) $p = 0,001$.

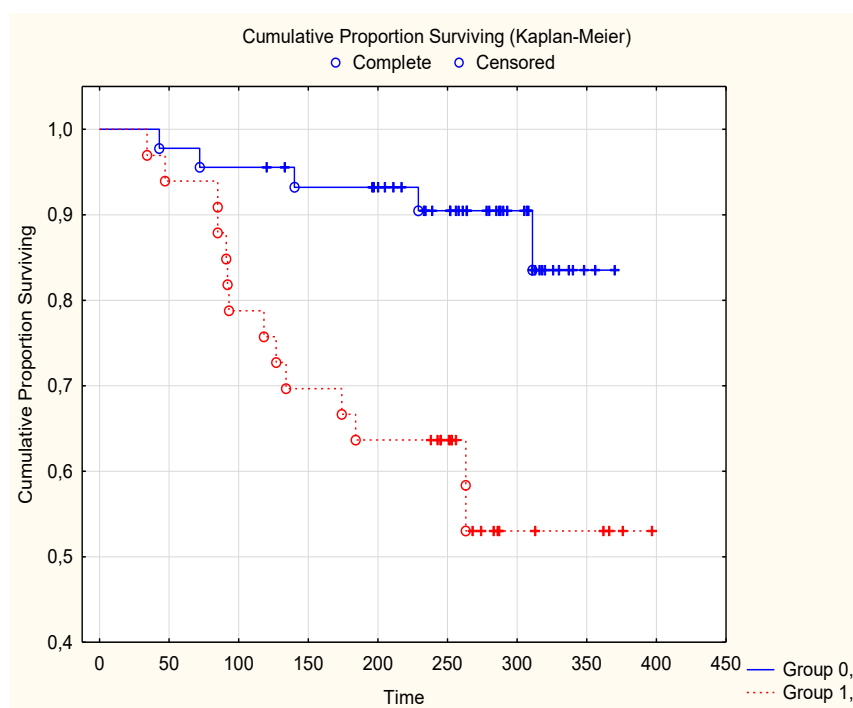


Рисунок 5.14 – Сравнение выживаемости 2 групп с уровнем sST2 более 23,16 нг/мл (группа 1) и менее 23,16 нг/мл (группа 0)

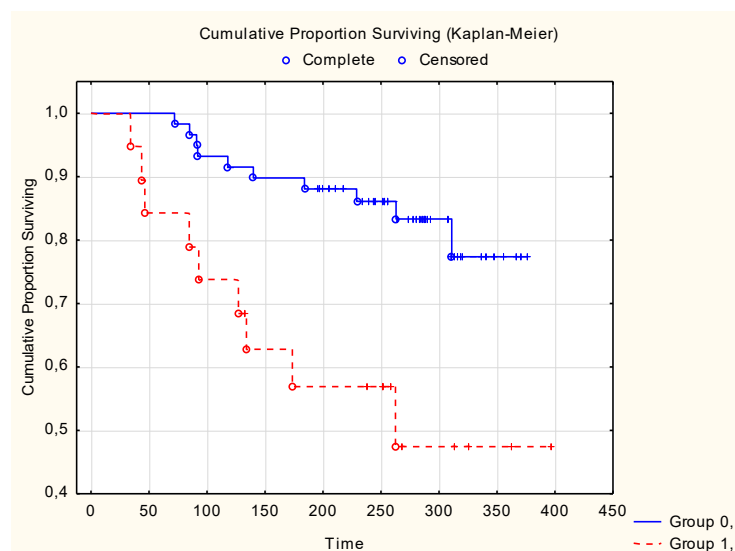


Рисунок 5.15 – Сравнение выживаемости 2 групп с уровнем NT-proBNP более 1237,2 пг/мл (группа 1) и менее 1237,2 пг/мл (группа 0)

Были также получены достоверные различия выживаемости относительно порогового значения маркера NT-proBNP более 1237,2 пг/мл (рисунок 5.15). По данным Log-Rank теста $p = 0,005$.

Резюме

В течение 12 месяцев наблюдения умерло 24% больных, т. е. практически каждый четвертый больной. Госпитализация на фоне ухудшения состояния и нарастания проявлений ХСН на протяжении 12 месяцев была у 42 больных (42%), из них у 13 человек наступил летальный исход, а 29 выписаны с улучшением.

Летальность больных с ХСН при сопутствующей анемии легкой степени достоверно выше, чем при её отсутствии. Наличие ФП, ИБС: стенокардии напряжения 2–3 ФК, СД2, ожирения, альбуминурии и снижения функциональной активности почек с рСКФ в диапазоне 59–30 мл/мин, в сопоставлении с рСКФ 89–60 мл/мин, не оказывает достоверного влияния на летальность и число госпитализаций у больных с ХСН. Число летальных исходов достоверно выше в подгруппах больных с уровнем sST2 >35 нг/мл или вчСРБ >5 мг/л. Число госпитализаций достоверно больше в подгруппе больных с уровнем вчСРБ >5 мг/л. Ассоциации со смертельным исходом двумя методами статистики выявлены

для 11 исследованных показателей: возраста, дистанции ходьбы за 6 минут, ФК ХСН, ЖА, СФ, уровня гемоглобина, гематокрита, числа эритроцитов, концентрации sST2 и NT-proBNP, величины СДЛА.

Установлено достоверное отношение шансов наступления смертельного исхода для уровня sST2: ОШ = 4,6; 95% ДИ 1,04–20,38, $p = 0,04$.

Однофакторный регрессионный анализ установил следующие предикторы наступления смертельного исхода у пациентов с ХСН: снижение дистанции ходьбы за 6 минут, возраст, повышение уровня sST2 и концентрации NT-proBNP, снижение уровня гемоглобина и эритроцитов, а также величина СДЛА. При ROC-анализе установлены следующие пороговые значения предикторов летального исхода: sST2 $\geq 23,16$ 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 $\leq 4,12 \times 10^{12}/л$.

Многофакторный регрессионный анализ выявил достоверную модель предикторов летального исхода, включающую в себя уровень sST2 $\geq 23,16$ нг/мл, дистанцию в тесте 6-минутной ходьбы менее 144 м и возраст более 82 лет, достоверность модели $p < 0,0001$. В группе с комбинированной конечной точкой (все госпитализации и все летальные случаи) установлены 5 показателей, по которым выявлены ассоциации с ККТ: наличие 2 и более ОНМК в анамнезе, выраженность ПА, число эритроцитов, концентрация sST2 и уровень вчСРБ более 5 мг/л. Установлено достоверное отношение шансов наступления ККТ для вчСРБ.

При однофакторном регрессионном анализе выявлены следующие предикторы наступления ККТ: количество ОНМК в анамнезе, уровень психической астении, уровень вчСРБ более 5 мг/л, уровень sST2 и количество эритроцитов. При ROC-анализе установлены следующие достоверные пороговые значения предикторов ККТ у больных с ХСН: уровень вчСРБ $> 6,8$ мг/л. 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, $p = 0,005$).

ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХСН – клинический синдром, развивающийся на фоне большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы [5,51,52,247–249]. По глобальным оценкам, в мире насчитывается более 64 миллионов пациентов с ХСН, а распространенность ХСН среди взрослого населения развитых стран составляет примерно 1–3% [117,119].

Согласно национальным регистрам и крупным научным публикациям за 2021–2025 годы, в РФ распространенность ХСН находится на уровне 7–8,2%, с отчетливой тенденцией к росту [5,51,52]. Годовая смертность от ХСН в РФ достигает 10–12%, а у пациентов с сочетанием ХСН и тяжелых коморбидных заболеваний летальность может превышать 15% [5,51,52,55]. Большинство пациентов с ХСН имеют несколько коморбидных состояний одновременно [87,88,169].

Актуальной проблемой современной медицины является изучение биомаркеров, способствующих ранней диагностике сердечной недостаточности, контролю эффективности её терапии, стратификации риска и прогнозированию возможных клинических исходов ХСН [91,92,108,201,205]. 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, в частности, NT-proBNP, апоптоз, фиброз и ремоделирование внеклеточного матрикса (sST2, галектин-3), воспаление (вЧСРБ), а также разные комбинации данных маркеров [33,34,48,70,71,81,84,89,96,105,118,143,153,169].

Несмотря на значительное число работ, посвященных исследованию данных маркеров у больных с ХСН, вопросы оценки их клинической значимости, участия в развитии различных клинико-функциональных проявлений ХСН, взаимосвязи с сопутствующими заболеваниями и значения для прогноза неблагоприятных событий у пациентов с ХСН остаются недостаточно изученными.

Исследование является продольным наблюдательным проспективным

когортным клиническим исследованием.

Под наблюдением в терапевтическом отделении находились 102 больных, средний возраст $74,3 \pm 9,1$ года, из них 72 женщины (средний возраст $75,7 \pm 8,2$ года, длительность ХСН $4,3 \pm 2,0$ года) и 30 мужчин (средний возраст $69,8 \pm 8,7$ года, длительность ХСН $4,6 \pm 2,3$ 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 ($\geq 50\%$, ХСНсФВ), у 22 (21,6%) – ХСН с умеренно сниженной ($41\text{--}49\%$, ХСНунФВ), у 13 (12,7%) – ХСН с низкой ФВ ($\leq 40\%$, ХСНнФВ). До госпитализации больные получали терапию ХСН, представленную в таблице 2.2; в стационаре терапия корректировалась в соответствии с действовавшими клиническими рекомендациями.

У всех включенных в исследование проводили комплексное обследование, включающее в себя клинический осмотр с оценкой состояния больного по 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, СД2, ФП, ожирение, перенесённое ОНМК, длительности ИБС и ХСН, а также получаемого лечения.

Всем больным проводили ЭхоКГ в одномерном, двухмерном и доплеровском режимах (импульсно-волновом, постоянно-волновом и тканевом) в стандартных позициях по общепринятой методике с определением размеров и объемов желудочков и предсердий, скорости регургитации на клапанах, трансмитральных диастолических потоков.

У всех больных проводили общий анализ крови. Количественное определение NT-proBNP, sST2, галектина-3 в крови проводили методом иммуноферментного анализа. Концентрацию вЧСРБ в сыворотке крови определяли высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом. Общепринятыми методами определяли в крови уровень глюкозы, общего белка, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности,

триглицеридов, билирубина, креатинина.

Для оценки наличия и степени тяжести астении использовали шкалу астении MFI-20 с оценкой в баллах таких проявлений астении, как общая астения, физическая астения, психическая астения, снижение мотивации, понижение активности, 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.

Через 12 месяцев по данным информационной системы «РЕГАТА» оценивали исходы: смерть от всех причин и комбинированную конечную точку (смерть от всех причин или госпитализация по поводу декомпенсации ХСН). Исходы установлены у 100 из 102 больных.

Проведенное нами исследование показало, что при увеличении ФК ХСН, т. е. при нарастании клинических проявлений сердечной недостаточности, достоверно увеличивается уровень NT-proBNP и sST2. Сходная динамика уровня NT-proBNP и sST2 наблюдается при снижении ФВ. В частности, при ХСН_{унФВ}+ХСН_{нФВ} достоверно выше, чем у больных с ХСН_{сФВ}, уровень NT-proBNP (в 4,9 раза) и sST2 (в 2,4 раза). Возрастание концентрации NT-proBNP при увеличении ФК ХСН и снижении ФВ свидетельствует о нарастании миокардиального стресса и тяжести сердечной недостаточности [21,52,247,248]. Аналогичные изменения уровня NT-proBNP при возрастании ФК ХСН были установлены и другими исследователями [6,32,133,158,167].

Увеличение уровня sST2 является показателем усиления фибротических процессов в сердце и увеличения ремоделирования миокарда [32,67]. Ранее нарастание концентрации sST2 при увеличении ФК ХСН было показано Gruson D et al. [135]121135. Установленная нами достоверная положительная корреляция уровня sST2 и NT-proBNP (0,36) свидетельствует о взаимосвязанности данных показателей. Аналогичная корреляция была установлена и в исследовании D. Gruson et al. [135]. Наличие данной корреляции свидетельствует, что увеличение миокардиального стресса у больных с ХСН при нарастании клинических

проявлений и снижении ФВ ассоциировано с активацией склеротических процессов.

Повышение доли больных с концентрацией вчСРБ >5 мг/л при 4 ФК ХСН, по сравнению со 2 ФК, а также при ХСН_{унФВ}+ХСН_{нФВ}, по сравнению с ХСН_{сФВ}, свидетельствует, что нарастание тяжести ХСН сопровождается усилением системного воспаления. Сходные данные о нарастании уровня вчСРБ при утяжелении ХСН отмечали и другие исследователи [8,29,46,225]. Об активации воспаления у обследованных больных свидетельствуют и вышеприведенные данные о нарастании уровня sST2, который сам по себе также является маркером воспаления. Установленные нами достоверные положительные корреляции между уровнем sST2 и вчСРБ, а также между концентрацией NT-proBNP и вчСРБ позволяют предполагать, что одним из механизмов, способствующих активации миокардиального стресса и фибротических процессов и ремоделированию миокарда при ХСН, может быть системное воспаление. Последнее, как известно, сопровождается выделением различных провоспалительных цитокинов [130,142,236].

Достоверных изменений медианных уровней галектина-3 при нарастании ФК ХСН и снижении ФВ в нашем исследовании не установлено, что согласуется с данными В.И. Подзолкова с соавт. [10]. Вместе с тем, доля больных с повышенным уровнем галектина-3 у больных с 4 ФК достоверно выше, чем при 2 ФК. Помимо этого, нами установлено, что концентрация галектина-3 при IIБ стадии достоверно выше, чем при IIА стадии ХСН. Все эти данные позволяют предполагать участие галектина-3 в стимулировании апоптоза кардиомиоцитов и развитии фиброза при нарастании тяжести ХСН [179,201].

Установлено, что у пациентов с ХСН и сопутствующей ФП достоверно более высокие уровни NT-proBNP, sST2 и вчСРБ, чем у пациентов без ФП, по группе в целом. Кроме того, большая доля пациентов, коморбидных по ФП, имеет уровень галектина-3 более 2,28 нг/мл. Такая же закономерность прослеживается и при сопоставлении исследованных маркеров у больных с ХСН разного фенотипа при наличии и отсутствии ФП. Ранее повышение уровня NT-proBNP, sST2 и вчСРБ при

ФП находили и другие исследователи [122,183,229,235]. Известно, что ФП имеет множественные ФП-ассоциированные механизмы, которые могут вести к возникновению дисфункции левого желудочка и ХСН, что обуславливает высокую распространенность ХСН у больных с ФП [15,28,248]. Повышение уровня NT-proBNP при ФП свидетельствует о нарастании дисфункции левого желудочка и усилении миокардиального стресса. Это подтверждает и наличие установленной положительной корреляции между наличием ФП и уровнем NT-proBNP.

Увеличение концентрации sST2 у больных с ФП свидетельствует об активации фибротических процессов у таких больных, в пользу чего говорит также установленная положительная корреляция между наличием ФП и уровнем sST2. Повышение концентрации вчСРБ у больных с ХСН и ФП, по сравнению с пациентами без ФП, свидетельствует об активации системного воспаления у больных с ФП, в основе чего может лежать эндотелиальная дисфункция при ФП [122]. Это подтверждает и установленная положительная корреляция между наличием ФП и уровнем вчСРБ. Все вышесказанное позволяет предполагать, что одним из механизмов, способствующих нарастанию фибротических процессов у больных с ФП, так же как и при ХСН вообще, может быть активация системного воспаления у таких больных.

У больных с ХСН, коморбидных по стенокардии напряжения, концентрация NT-proBNP по группе в целом достоверно выше, чем у пациентов без стенокардии. Кроме того, при наличии стенокардии по группе в целом достоверно больше доли больных, имеющих повышенные уровни sST2 и вчСРБ. Установлены достоверные корреляции между наличием стабильной стенокардии напряжения и уровнем sST2 и NT-proBNP. Ранее другие исследователи также отмечали увеличение уровня NT-proBNP [156,247,248], sST2 [4,143] и вчСРБ [91,92,181] у больных с ХСН ишемического генеза. Все эти данные свидетельствуют о значении ишемии миокарда для развития таких процессов, как субклиническое воспаление, перегрузка кардиомиоцитов и ремоделирование миокарда, маркеры которых мы исследовали.

Вместе с тем, сопоставление уровня исследованных маркеров у больных со

стенокардией и без неё при соответствующих ФК и фенотипах ХСН показало, что наличие стенокардии напряжения ассоциировано с изменением уровня исследованных маркеров только при незначительно или умеренно выраженной тяжести ХСН (2–3 ФК ХСН, ХСНсФВ). При выраженной ХСН (4 ФК ХСН, ХСНунФВ+ХСНнФВ) различия исследованных маркеров, ассоциированные именно с наличием стенокардии, исчезают. Можно предполагать, что в далеко зашедших стадиях ХСН при наличии выраженных дистрофических изменений миокарда, выраженном фиброзе и ремоделировании миокарда вклад собственно ишемии как таковой в те процессы, которые отражаются исследованными маркерами, становится менее заметным, а ведущую роль начинают играть такие универсальные механизмы, как нейрогуморальная гиперактивация и системное воспаление. При выраженной декомпенсации ХСН NT-proBNP повышен у большинства пациентов вне зависимости от наличия ишемии, так как его уровень отражает глобальное ухудшение гемодинамики и перегрузку миокарда [100,157,171,200,228].

Динамика исследованных показателей при нарастании тяжести ХСН (увеличение ФК, снижение ФВ) в подгруппах больных с наличием и отсутствием стенокардии в целом сходна с таковой по группе в целом.

Проведенное исследование показало, что наличие СД2 у больных с ХСН не оказывает достоверного влияния на уровень изучаемых маркеров как по группе в целом, так и при сопоставлении соответствующих ФК и фенотипов ХСН в подгруппах с наличием и отсутствием СД2. Общая динамика изученных маркеров при нарастании тяжести ХСН (увеличение ФК ХСН и снижение ФВ) в подгруппах с СД2 и без него сходна с таковой по группе в целом, однако у больных без СД2 выраженность этих сдвигов больше. Сходные результаты были получены и в других исследованиях. В частности, не было найдено различий в уровне NT-proBNP между группами больных с ХСН с наличием СД2 и без него [228], однако NT-proBNP сохранял свое прогностическое значение. Авторы делают вывод, что NT-proBNP отражает тяжесть ХСН, а не факт наличия диабета. Было также показано, что влияние диабета на уровень воспалительных маркеров при ХСН не является

ведущим фактором, а при прогрессировании ХСН различия вообще сглаживаются [94].

При сопоставлении больных, достигших и не достигших целевого значения гликированного гемоглобина, достоверных различий медианных концентраций изучаемых маркеров получено не было. Вместе с тем в подгруппе больных с уровнем HbA_{1c} выше 7,5% доля пациентов с концентрацией галектина-3, превышающей верхнюю границу нормы, оказалась достоверно выше, чем у больных, достигших целевого значения.

Данный результат имеет патогенетическое обоснование. Галектин-3 секретируется преимущественно активированными макрофагами и выступает одним из медиаторов профибротического ответа, стимулируя дифференцировку фибробластов в миофибробласты и продукцию коллагена I типа [111, 206, 243]. Существенно и то, что галектин-3 рассматривается в числе белков, связывающих конечные продукты гликирования, накопление которых определяется длительностью и выраженностью гипергликемии; применительно к больным сахарным диабетом 2 типа этот аспект специально обсуждается в работе А. Lorenzo-Almorós и соавт. [113]. Тем самым хроническая метаболическая декомпенсация создаёт условия для усиления экспрессии галектина-3, тогда как достижение целевых значений гликемии эти условия ограничивает.

Наше исследование показало, что наличие ожирения у больных с ХСН не оказывает достоверного влияния на уровень изучаемых маркеров по группе в целом, а также в зависимости от ФК или фенотипа ХСН. Сохраняется сходная для всех групп закономерность роста маркеров при нарастании тяжести течения ХСН. В доступной литературе имеются единичные работы, подтверждающие отсутствие какой-либо связи маркера фиброза sST2 с ожирением [95,163]. Вместе с тем, имеются данные, что у пациентов с ожирением и ХСН уровень маркера NT-proBNP может быть даже ниже, чем у людей с нормальной массой тела, поскольку в жировой ткани усилена клиренсная деградация пептидов [88]. Наши данные также подтверждают, что рост уровня sST2 связан с нарастанием тяжести ХСН, а не с наличием ожирения.

Сопоставление медианных концентраций изучаемых маркёров у больных с разной степенью ожирения достоверных различий не выявило. Вместе с тем доля пациентов с концентрацией NT-proBNP ниже принятого в работе порогового значения при ожирении 3 степени оказалась достоверно больше, чем при ожирении 2 степени. Иными словами, у больных с наиболее выраженным ожирением формально низкие значения NT-proBNP регистрировались существенно чаще, притом что все обследованные были госпитализированы в связи с ухудшением течения ХСН.

Обратная зависимость между массой тела и концентрацией натрийуретических пептидов относится к числу наиболее воспроизводимых закономерностей в этой области. Она документирована в общей популяции, где влияние ожирения на уровень NT-proBNP прослежено наряду с влиянием возраста и пола [104], и подтверждена у больных сердечной недостаточностью: G. Vergaro и соавт. [158] обосновали необходимость применения различных пороговых значений NT-proBNP для разных категорий индекса массы тела. Трудностям диагностики ХСН с сохранённой фракцией выброса у больных с ожирением посвящена работа М. Basha и соавт. [95]; на необходимость учёта совокупности модифицирующих факторов при интерпретации натрийуретических пептидов указывают V. Castiglione и соавт. [140].

Механизмы снижения концентрации натрийуретических пептидов при ожирении рассматриваются в специальных обзорах [95, 140, 163]. Применительно к биологически активному BNP ведущее значение придаётся усиленному клиренсу через рецепторы NPR-C, в большом количестве экспрессированные в жировой ткани, а также повышенной активности разрушающих пептид ферментных систем. Вместе с тем, снижение NT-proBNP связывается преимущественно с уменьшением синтеза предшественника, нарушением его процессинга и изменением гликозилирования, влияющим на иммунореактивность; относительный вклад каждого из этих механизмов остаётся предметом обсуждения [140]. Существенно, что выраженность указанных влияний нарастает по мере увеличения объёма жировой ткани, чем и объясняется зависимость эффекта от степени ожирения, а не

только от факта его наличия [104, 158].

Известно, что ожирение способствует развитию хронического субклинического воспаления [25], в связи с этим могло наблюдаться повышение уровня вчСРБ. В то же время, имеются данные, подтверждающие отсутствие прямой связи между ожирением и уровнем вчСРБ. Так, в когорте госпитализированных пациентов с ХСН не было установлено повышения уровня вчСРБ при наличии ожирения, более того, связь имела тенденцию к обратной по отношению к окружности талии [136].

Анемия является одним из наиболее частых сопутствующих состояний при хронической сердечной недостаточности и признанным независимым фактором неблагоприятного прогноза, что подтверждено метаанализами как для острой [131], так и для хронической сердечной недостаточности [226] и проспективными наблюдениями за амбулаторными больными [155]. В настоящем исследовании медианные концентрации всех четырёх изученных маркёров у больных с анемией и без неё достоверно не различались, однако у пациентов с анемией достоверно чаще выявлялись уровни галектина-3 и NT-proBNP, превышающие верхнюю границу нормы в два и более раза.

Повышение доли больных с высоким уровнем NT-proBNP при анемии объясняется тем, что анемия сопровождается компенсаторным увеличением сердечного выброса, ростом объёма циркулирующей плазмы и повышением преднагрузки, что само по себе усиливает миокардиальный стресс и секрецию натрийуретических пептидов; дополнительный вклад вносит частое сочетание анемии с нарушением функции почек, замедляющим клиренс NT-proBNP [140, 154]. Таким образом, повышенный уровень NT-proBNP у больного ХСН с анемией отражает не только тяжесть сердечной недостаточности, но и вклад самой анемии, что снижает специфичность маркёра в этой подгруппе.

Увеличение доли больных с повышенным уровнем галектина-3 при анемии, на наш взгляд, отражает не причинную связь анемии с миокардиальным фиброзом, а наличие общего воспалительного субстрата. Галектин-3 секретируется преимущественно активированными макрофагами и является медиатором

профибротического ответа [111, 206, 243], тогда как та же макрофагальная активация через ось «интерлейкин-6 – гепсидин» обеспечивает развитие функционального дефицита железа; повышение уровней интерлейкина-6, С-реактивного белка и гепсидина у больных ХСН с дефицитом железа показано М.П. Смирновой и соавт. [23]. Прямое подтверждение обсуждаемой связи содержится в работе L. Yao и соавт. [242], где установлены корреляции галектина-3 с шириной распределения эритроцитов, гепсидином и ферритином, а также прогностическое значение этой совокупности показателей при декомпенсации ХСН.

Нарушение функции почек при хронической сердечной недостаточности имеет двоякое значение. С одной стороны, оно является самостоятельным фактором неблагоприятного прогноза и отражает тяжесть кардиоренального взаимодействия [120]. С другой стороны, снижение скорости клубочковой фильтрации непосредственно влияет на концентрацию ряда биомаркёров, выводимых почками, что создаёт замедление их элиминации [10,140,154].

В нашем исследовании выполнялось однократное обследование больного при поступлении в стационар, что не позволяет оценить персистирование признаков поражения почек в течение не менее трёх месяцев и, следовательно, установить стадию хронической болезни почек. Важно оговорить, что выделенные подгруппы по расчётной скорости клубочковой фильтрации следует рассматривать как отражающие функциональное состояние почек на момент декомпенсации ХСН, включающее как истинную хроническую болезнь почек, так и транзиторное ухудшение фильтрации гемодинамического происхождения. Данное обстоятельство необходимо учитывать при сопоставлении наших результатов с работами, выполненными на когортах со стадированной ХБП [78, 154].

Динамика исследованных маркеров при увеличении функционального класса и утяжелении фенотипа ХСН в подгруппах с разной расчётной скоростью клубочковой фильтрации сходна с таковой по группе обследованных больных в целом. Можно сказать, что снижение фильтрационной функции почек в пределах изученного диапазона не снижает способность маркеров отражать тяжесть сердечной недостаточности. Внутри каждой из выделенных подгрупп сохраняется

та же направленность изменений, что и в общей когорте, а, следовательно, оценка динамики маркера у конкретного больного остаётся независимой от исходного уровня рСКФ.

Показательны данные, полученные у больных с ХСН с умеренно сниженной и сниженной фракцией выброса: доля пациентов с уровнем NT-proBNP, превышающим норму в два и более раза, при рСКФ 44–30 мл/мин оказалась достоверно больше, чем у больных с тем же фенотипом ХСН при рСКФ 59–45 и 89–60 мл/мин. Полученный результат согласуется с общепризнанными представлениями. Натрийуретические пептиды выводятся преимущественно почками, и снижение скорости клубочковой фильтрации сопровождается увеличением их концентрации независимо от тяжести сердечной недостаточности. Эта зависимость детально рассмотрена в работе, посвящённой факторам, влияющим на клиническую интерпретацию натрийуретических пептидов [140], а также отдельно проанализирована применительно к сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса [154]. Стратегия одновременного учёта NT-proBNP и скорости клубочковой фильтрации при оценке риска предложена А. Аімо и соавт. [129], а динамика кардиальных биомаркеров у больных с хронической болезнью почек изучена в исследовании CRIC [78]. Необходимость использования различных пороговых значений NT-proBNP в отдельных подгруппах больных обоснована, в частности, по материалам регистра PURSUIT-HFrEF [174]. При снижении рСКФ ниже 45 мл/мин формальное превышение диагностического порога NT-proBNP утрачивает специфичность, и для этой категории больных обоснованно рассматривать применение повышенных пороговых значений.

Существенно, что отмеченное влияние нарушения почечной функции не распространяется на все изученные маркеры. Уровень sST2 в нашем исследовании не зависел от расчётной скорости клубочковой фильтрации, что хорошо согласуется с литературными данными. Так, А. Bayes-Genis и соавт. [211] в специально спланированном исследовании показали, что концентрация растворимого ST2 у больных с сердечной недостаточностью в значительно меньшей степени зависит от функции почек, чем концентрация натрийуретических

пептидов. К. Wojtczak-Soska и соавт. [209] также установили независимость уровня sST2 от пола, возраста, функции почек и индекса массы тела. Более того, продемонстрировано сохранение информативности данного маркера даже у больных, получающих программный гемодиализ [231]. Патофизиологическое объяснение данного феномена связано с происхождением циркулирующего sST2: значительная его часть при сердечной недостаточности продуцируется в лёгких в ответ на застой и механическое растяжение [188], а сам маркер отражает активность оси ИЛ-33/ST2 [77, 82, 197, 207, 245] и не является веществом, элиминация которого определяется почечным клиренсом. У больных с ХСН со сниженной скоростью клубочковой фильтрации sST2 обладает преимуществом перед NT-proBNP, поскольку сохраняет информативность в условиях, в которых интерпретация натрийуретических пептидов затруднена.

Установлена связь маркеров с альбуминурией. В частности, у больных с альбуминурией достоверно выше концентрация sST2 и доля пациентов с повышенным уровнем галектина-3, по сравнению с пациентами без альбуминурии. Установлена положительная корреляционная связь средней силы между уровнем sST2 и наличием альбуминурии.

Альбуминурия и снижение рСКФ отражают разные стороны почечного поражения: если рСКФ характеризует фильтрационную функцию и, соответственно, скорость выведения, то альбуминурия является маркером повреждения клубочкового барьера и, шире, генерализованной эндотелиальной дисфункции и системного воспаления. Тот факт, что sST2 не проявил связи с фильтрационной функцией, но выявил зависимость от наличия альбуминурии, позволяет предполагать, что это может быть обусловлено природой самого данного маркера, поскольку он отражает системный воспалительно-фибротический процесс. Что касается галектина-3, то его связь с альбуминурией согласуется с рассмотрением этого маркера в качестве показателя кардиоренального взаимодействия при ХСН [10].

Оценка связи половозрастных характеристик пациентов с уровнем исследуемых маркеров выявила, что по группе в целом у мужчин достоверно выше

уровень sST2 и галектина-3. Установлены достоверные корреляции между мужским полом и уровнем sST2, а также уровнем галектина-3. Сходные данные получены и при сопоставлении исследованных показателей у мужчин и женщин при соответствующих ФК, фенотипах ХСН и возрастных группах. Полученные нами данные в отношении уровня sST2 у мужчин с ХСН согласуются с международными данными [99,222]. Что касается уровня галектина-3, то имеются данные, что концентрация галектина-3 может быть несколько выше у женщин, однако клиническая значимость и связь с неблагоприятными исходами, наоборот, сильнее у мужчин.

В нашем исследовании установлено, что при более тяжелом течении ХСН (4 ФК или ХСН_{унФВ}+ХСН_{нФВ}) у мужчин достоверно больше, чем у женщин, не только уровни sST2 и галектина-3, но и концентрация NT-proBNP. Данные отличия, по-видимому, связаны с тем, что именно среди мужчин большая доля пациентов имеет ХСН_{унФВ}+ХСН_{нФВ}, что согласуется с данными других исследователей [204] и, соответственно, у них более выражены дилатация, миокардиальный стресс и фиброз, определяющие уровень NT-proBNP и sST2. Достоверные отличия исследованных показателей в разные возрастные периоды, как по группе в целом, так и в подгруппах мужчин и женщин, а также при соответствующих ФК и фенотипах ХСН отсутствуют. Нарастание тяжести ХСН (увеличение ФК ХСН и снижение ФВ) в подгруппах мужчин и женщин, а также в разных возрастных подгруппах характеризуется динамикой изученных показателей, сходных с таковыми по группе в целом, а именно, возрастанием уровня sST2 и NT-proBNP.

Проведенное исследование показало, что исследованные маркеры имеют многочисленные достоверные ассоциации с различными клиническими показателями. Об этом свидетельствуют достоверные различия медианных значений исследованных показателей в группах с нормальной и повышенной концентрацией маркеров и наличие достоверных корреляций уровня маркеров с величиной показателя. Разные маркеры имеют ассоциации с различным числом и набором показателей, что в какой-то мере может отражать их вклад в нарушение

общего состояния больного.

Наибольшее число ассоциаций с клиническими показателями установлено для вчСРБ. Несколько меньшее число ассоциаций с клиническими показателями выявлено у маркера миокардиального стресса NT-proBNP. Повышенная концентрация sST2 коррелирует с нарастанием клинических проявлений ХСН по ШОКС и уровнем боли и снижением функциональной активности в Т6М. Наименьшее число ассоциаций установлено для галектина-3 – только с уменьшением функциональной активности в Т6М.

Повышение концентрации всех исследованных маркеров коррелирует со снижением функциональной активности в Т6М. Это свидетельствует, что и миокардиальный стресс и фиброз миокарда, и системное воспаление сопряжены со снижением толерантности к физической нагрузке больных ХСН.

Для повышенной концентрации sST2 и NT-proBNP, помимо снижения толерантности к физической нагрузке, характерна также ассоциация с нарастанием клинических проявлений ХСН по ШОКС. Наличие корреляций уровня данных маркеров с тяжестью ХСН установлено и другими исследователями [138,213]. Важно отметить, что данные однонаправленные корреляции sST2 и NT-proBNP имеют место, несмотря на то что по биологическим эффектам система НУП и sST2 в значительной степени выполняют антагонистическую роль. Так, НУП секретируются кардиомиоцитами в ответ на растяжение миокарда и способствуют снижению сосудистого тонуса, увеличению экскреции электролитов и воды почками и функционально противодействуют ренин-ангиотензин-альдостероновой системе и оказывают антифибротический и антигипертрофический эффекты в сердце [40].

Система ST2/ИЛ-33 участвует в регуляции воспалительной и нейрогормональной активации. sST2 блокирует кардиопротективный эффект ИЛ-33, который секретируется фибробластами в ответ на натяжение миокарда, способствуя развитию апоптоза кардиомиоцитов, фиброзу и ремоделированию сердца [46].

Большая выраженность общей, физической и психической астении,

снижения мотивации и меньшей жизненной активности и социального функционирования ассоциированы с повышенным уровнем NT-proBNP и вчСРБ. Можно предполагать, что в основе такой сопряженности может лежать, с одной стороны, снижение активности симпатической нервной системы под влиянием НУП [33]. С другой стороны, усиление различных проявлений астении может быть обусловлено усилением процессов катаболизма в скелетных мышцах и прогрессированием мышечной дистрофии при активации воспаления [46].

Повышение уровня тревожности до субклинической и депрессии – до клинически выраженной у больных с ХСН коррелирует только с повышенным уровнем вчСРБ. Ранее увеличение уровня тревоги и депрессии у больных с ХСН было отмечено разными исследователями [14,23,57,78,83]. Кроме того, показано повышение уровня маркеров воспаления у больных с депрессией [47]. В основе такой сопряженности может лежать снижение концентрации триптофана и серотонина под влиянием провоспалительных цитокинов [38].

Несмотря на установленные однонаправленные изменения уровня NT-proBNP и sST2 при увеличении тяжести ХСН, полученные данные свидетельствуют, что данные маркеры имеют как сходные, так и различные корреляции с отдельными параметрами ЭхоКГ, что может свидетельствовать об их различном вкладе или соотношении в развитие изменений отдельных показателей ЭхоКГ у больных с ХСН. Так, снижение ФВ и увеличение размера ПЖ и величины СДЛА ассоциировано с увеличением уровня и NT-proBNP, и sST2, т. е. и с миокардиальным стрессом и с усилением фибротических процессов. В отличие от этого, увеличение АО и пика А, по нашим данным, коррелирует с повышением концентрации только sST2, т. е. нарастанием фиброза, увеличение КСР и размера ЛП – как с sST2, так и с NT-proBNP, а увеличение размера ПП, ДЗЛА и уменьшение УО, ДТ и СК ФК МК лат ассоциировано только с возрастанием концентрации NT-proBNP, т. е. усилением миокардиального стресса.

Сходные корреляционные связи уровня NT-proBNP и sST2 с параметрами ЭхоКГ у больных с ХСН были установлены и другими авторами [33]. В частности, ими выявлены положительные корреляционные связи между уровнем sST2 и

СДЛА, КДО ЛЖ, конечным систолическим объемом ЛЖ, а также между содержанием NT-proBNP и КДО, конечным систолическим объемом ЛЖ, СДЛА и отрицательная связь с ФВ ЛЖ.

Как уже говорилось, повышенный уровень НУП является маркером миокардиального стресса [61,160]. Исследования разных авторов с параллельной оценкой биомаркеров и ЭхоКГ-параметров показали, что уровень NT-proBNP отражает рост давления наполнения ЛЖ (КДД ЛЖ) и ДЗЛА, а также связан с E/e' [76,192], а при более высоких уровнях маркера чаще фиксируют укорочение ДТ, снижение e' и ФВ, что отражает жёсткость миокарда и ухудшение его насосной функции [65,144]. Практически эти же параметры ЭхоКГ, как указано выше, показали ассоциацию с повышенным уровнем NT-proBNP в нашем исследовании.

Маркер sST2 отражает процессы фиброза и ремоделирования миокарда [4,126,183], следствием чего является утолщение стенок миокарда, их ригидность, нарушение расслабления левого желудочка с развитием диастолической дисфункции. Рост пика А отражает повышение вклада систолы ЛП в наполнение ЛЖ, что характерно для начальных стадий диастолической дисфункции и соотносится с данными об увеличении фибротических процессов и повышении жесткости стенок ЛЖ. Нарушение расслабления ЛЖ приводит к повышению давления в ЛП и, соответственно, к перегрузке малого круга кровообращения с ростом СДЛА [186,187]. Далее, ввиду наличия легочной гипертензии развивается хроническая перегрузка давлением правых отделов сердца и увеличение размеров ПЖ. Наконец, одним из маркеров прогрессирующей систолической дисфункции и процесса ремоделирования ЛЖ, связанного с повышением уровня sST2, является повышение КСР ЛЖ [223]. Как показано выше, с параметрами ЭхоКГ, отражающими данные процессы, установлена ассоциация с уровнем sST2 и в нашем исследовании.

Что касается маркера воспаления вчСРБ, то проведенное исследование выявило ассоциацию повышенного уровня вчСРБ с повышением ДЗЛА и СДЛА. Ассоциацию повышенного уровня вчСРБ с более тяжелыми клиническими и гемодинамическими фенотипами ХСН и легочной гипертензией ранее отмечали и

другие исследователи [102,186]. Следует учитывать также и наличие указанных ранее зависимостей уровня вчСРБ с концентрацией NT-proBNP и sST2. Для повышенного уровня галектина-3 выявлена единственная корреляция с повышением пика А. Поскольку величина пика А, как уже говорилось выше, отражает позднее диастолическое наполнение ЛЖ, то повышение данного показателя говорит о развитии диастолической дисфункции ЛЖ. Учитывая это, данная ассоциация галектина-3 в определенной степени свидетельствует о возможной роли повышенного уровня галектина-3 для снижения эластичности ЛЖ и развития диастолической дисфункции [206].

Таким образом, проведенный анализ корреляций исследованных маркеров NT-proBNP, sST2, вчСРБ, галектина-3 с параметрами ЭхоКГ у больных с ХСН показал, что данные маркеры имеют как сходные, так и различные ассоциации с отдельными параметрами ЭхоКГ. Это подтверждает целесообразность одновременного мультимаркерного исследования у больных с ХСН, включающего определение, как минимум, таких маркеров, как NT-proBNP, sST2 и вчСРБ, для лучшего понимания изменений параметров ЭхоКГ у таких больных.

В проведенном исследовании установлена высокая частота неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН: летальность за 12 месяцев составила 24%, а госпитализации по поводу декомпенсации ХСН – 42%, причём почти треть этих госпитализаций завершилась летальным исходом. Полученные данные сопоставимы с результатами крупных когортных исследований, где годовая смертность составляла 7–17% в зависимости от тяжести течения ХСН, а частота госпитализаций от 30 до 44% [248].

Проведенное исследование не выявило достоверных различий частоты летальных исходов и госпитализаций у пациентов с сопутствующими ФП, СД2, ожирением, стабильной стенокардией напряжения, альбуминурией, по сравнению с больными с ХСН без данной патологии. Не установлено различий летальности и госпитализаций в группе больных с рСКФ в диапазоне 59–30 мл/мин, по сравнению с пациентами с рСКФ в диапазоне 89–60 мл/мин. По данным некоторых исследователей, сочетание данных состояний с ХСН может усиливать тяжесть

клинических проявлений и ухудшать прогноз для больных [65,152]. В то же время, другие авторы считают, что вклад указанных сопутствующих заболеваний в частоту смертности и госпитализаций нивелируется при поправке на уровень биомаркеров, а также степень декомпенсации ХСН и ее тяжесть [126]. Что касается анемии, то в нашей работе установлено, что летальность больных с ХСН при наличии анемии легкой степени достоверно выше, чем при её отсутствии. Сходные данные о влиянии анемии на ухудшение прогноза у больных с ХСН ранее были показаны и другими авторами [131], [226].

В нашем исследовании установлено, что число летальных исходов достоверно выше в подгруппах пациентов с ХСН при уровне sST2 >35 нг/мл или вчСРБ >5 мг/л, а число госпитализаций достоверно выше среди тех пациентов, кто имел уровень вчСРБ более 5 мг/л. Эти данные согласуются с результатами международных исследований [86,171,183].

При однофакторном регрессионном анализе нами установлены следующие предикторы наступления летального исхода у больных с ХСН за 12 месяцев наблюдения: снижение дистанции ходьбы за 6 минут, возраст, повышение уровня sST2 и концентрации NT-proBNP, снижение уровня гемоглобина и эритроцитов, а также величина СДЛА. Сходные данные в отношении установленных нами предикторов летальности у больных с ХСН были получены и другими исследователями. Так, показано, что дистанция Т6М является независимым предиктором смерти [141]. В другой работе было выявлено, что прогностически неблагоприятной у больных с ХСН является дистанция Т6М менее 200 м [35]. Было также установлено прогностическое значение Т6М при острой сердечной недостаточности [165]. Показана ассоциация возраста с более высокой смертностью при ХСН [168], а в другом исследовании получены данные, что независимым предиктором смертности является возраст ≥ 75 лет [218].

Ранее было показано, что более высокие значения sST2 также независимо предсказывают общую и сердечно-сосудистую смертность у пациентов с хронической СН [86]. Общепризнанным пороговым значением для этого маркера является 35 нг/мл. Именно с этим пороговым значением ассоциирован рост как

общей, так и сердечно-сосудистой смертности [86]. Вместе с тем, имеются данные об отрезном значении sST2 более 70 нг/мл, которое связано с очень высоким риском декомпенсации и необходимостью применения более агрессивной тактики лечения [184]. В другом исследовании на более чем 4000 больных с ХСН было установлено, что с увеличением смертности от всех причин, а также сердечно-сосудистой смертности и ростом числа госпитализаций ассоциирован уровень sST2 ≥ 28 нг/мл [216].

Анемия – частая коморбидная патология при ХСН, для которой показана независимая связь с повышением смертности и худшими исходами [131,226]. Прогностически неблагоприятными в отношении сердечно-сосудистой смертности рассматриваются уровни эритроцитов $< 4,0 \times 10^{12}/л$ у мужчин и $< 3,5 \times 10^{12}/л$ у женщин [133], а в качестве клинически значимого предиктора неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН принят уровень гемоглобина менее 120 г/л для женщин и 130 г/л для мужчин [242].

По данным различных авторов, повышение СДЛА также является независимым предиктором смерти среди пациентов с ХСН [187,188]. В качестве порогового значения СДЛА, выше которого риск смерти увеличивается двукратно, называется величина СДЛА > 54 мм рт. ст. [187].

Уровень NT-proBNP – один из самых главных прогностических маркеров у больных с ХСН. Как его базовые значения, так и динамические изменения (повышение или недостаточное снижение) связаны с увеличением риска смерти и госпитализаций [74,171]. Установлено, что снижение на фоне лечения уровня NT-proBNP менее 1080 пг/мл связано со снижением смертности и госпитализаций [175]. В другом исследовании [174] авторы анализируют значения NT-proBNP у пациентов с сохранённой ФВ при выписке из стационара. Показано, что прогностические отрезные значения для NT-proBNP варьировали от 329 до 929 пг/мл в зависимости от подгрупп (например, при фибрилляции предсердий, хронической болезни почек и др.). Авторы делают вывод, что низкие уровни NT-proBNP после стабилизации ХСНсФВ (менее ~ 1000 пг/мл) могут быть использованы как «более благоприятный» прогностический ориентир, тогда как

превышение этих порогов связано с высоким риском неблагоприятных исходов.

С целью установления значений маркеров, относительно которых в нашем исследовании достоверно повышается уровень летальности, был проведен ROC-анализ. Установлены следующие пороговые значения предикторов летального исхода: sST2 $\geq 23,16$ 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 $\leq 4,12 \times 10^{12}/л$.

Многофакторный регрессионный анализ выявил достоверную комбинацию предикторов летального исхода у пациентов с ХСН: уровень sST2 $\geq 23,16$ нг/мл, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы менее 144 м и возраст более 82 лет, достоверность модели $p < 0,0001$. Данная комбинация отражает современную концепцию мультифакторной стратификации риска при ХСН и позволяет учитывать различные патофизиологические механизмы развития заболевания. В частности, уровень sST2 позволяет оценить процессы ремоделирования миокарда, перегрузки объемом и давлением, тест 6-минутной ходьбы отражает функциональные возможности и толерантность к физической нагрузке, а возраст является интегральным показателем биологических изменений сердечно-сосудистой системы, определяющих более высокий риск неблагоприятного исхода.

Преимущества подобного мультифакторного подхода доказаны во многих исследованиях. Так, было показано, что комбинированный прогностический инструмент, включающий NT-proBNP, sST2 и GDF-15, лучше предсказывает смерть, госпитализации и комбинированные исходы, чем классическая шкала NYHA и отдельные маркеры [176]. В другом исследовании авторы показали целесообразность включения дистанции Т6М в многофакторную модель наряду с возрастом и NT-proBNP [141].

Установлены предикторы наступления комбинированной конечной точки (ККТ), включающей в себя смерть и/или госпитализации в течение 12 месяцев: число ОНМК в анамнезе, уровень психической астении, уровень вЧСРБ более 5 мг/л, уровень sST2 и количество эритроцитов. Наличие ишемического инсульта в анамнезе у больных ХСН повышает риск смерти и повторных госпитализаций, что

отражает роль сосудистых событий и коморбидности у пациентов. Наши данные согласуются с публикациями, в которых сообщается, что перенесённый инсульт выступал стойким предиктором смерти или повторной госпитализации у пациентов с ХСН [195]. Связь астении с худшими исходами и более частыми госпитализациями у больных с ХСН подтверждают как систематические обзоры, так и современные работы по симптом-ориентированной стратификации риска [107]106.

При ROC-анализе установлен достоверный порог вчСРБ $>6,8$ мг/л, являющийся предиктором наступления ККТ. При многофакторном регрессионном анализе не было установлено достоверной комбинации предикторов ККТ, что, возможно, может быть связано с относительно небольшим размером выборки, а также сильными корреляциями между биомаркерами и клиническими данными, установленными в ходе однофакторного анализа. Подобные ситуации описаны и ранее: при добавлении в модель сразу нескольких взаимосвязанных предикторов часть факторов теряет своё независимое влияние, хотя при однофакторном анализе остаётся значимой. Так, было показано, что при включении в многомерную модель нескольких маркеров, NT-proBNP теряет свою значимость [135]144. Похожие данные получены и в исследовании ASCEND-HF [210], когда после поправки на NT-proBNP в прогностической модели sST2 для острой сердечной недостаточности, sST2 терял свою значимую связь с исходом.

Несмотря на отсутствие итоговой многофакторной комбинации для ККТ, полученные результаты имеют важное практическое значение. Так, установленный достоверный предикторный порог вчСРБ $>6,8$ мг/л может быть использован как критический уровень для начала интенсификации лечения и наблюдения. Повышенный уровень sST2 свидетельствует о развитии ремоделирования и тоже акцентирует внимание на таком пациенте. Наконец, низкий уровень эритроцитов, анемия и наличие в анамнезе ОНМК позволяют выделить подгруппы больных с высоким риском повторных госпитализаций, у которых требуются мероприятия по контролю сопутствующей патологии и более активная вторичная профилактика.

В отличие от sST2, вчСРБ и NT-proBNP, маркер галектин-3 в нашем

исследовании показал ограниченную прогностическую значимость. Его повышение было связано лишь с нарушением диастолической функции (корреляция с увеличением пика А), но не предсказывало неблагоприятных исходов (смерть, госпитализация).

Анализ выживаемости пациентов с ХСН в течение 12 месяцев показал достоверные различия по уровням ключевых биомаркеров – sST2 и NT-proBNP. Уровень sST2 $\geq 23,16$ нг/мл ассоциировался со значимым снижением выживаемости ($p = 0,001$), что согласуется с литературными данными, где значения этого маркера $>20\text{--}25$ нг/мл рассматриваются как зона повышенного риска, а превышение порога 35 нг/мл дополнительно усиливает неблагоприятный прогноз [67].

Схожая зависимость выявлена и для NT-proBNP: уровни которого выше 250 пг/мл сопровождалась достоверным ростом летальности ($p = 0,04$), а при концентрации $>1237,2$ пг/мл риск неблагоприятного исхода становился особенно высоким ($p = 0,005$). Эти данные находят подтверждение в ряде других исследований, где NT-proBNP выступает как «золотой стандарт» биомаркера для оценки тяжести и прогноза при ХСН, а повышение его уровня прямо связано с увеличением смертности и числа госпитализаций [52,246,248].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что sST2 и NT-proBNP имеют высокую клиническую значимость для стратификации риска и могут использоваться в качестве биомаркеров, позволяющих выделять группы пациентов с существенно более низкой выживаемостью в течение 1 года наблюдения.

Ограничения работы.

Исследование выполнено на базе терапевтического отделения больницы второго уровня, что определило относительно небольшой объём выборки (102 больных; предварительный расчёт объёма выборки не проводился, включались больные, последовательно госпитализированные в период исследования и соответствовавшие критериям) и её состав: преобладание женщин (70,6%) и больных пожилого и старческого возраста (средний возраст $74,3 \pm 9,1$ года). Это ограничивает перенос полученных результатов на более молодых пациентов и на

мужскую популяцию.

Уровень биомаркеров определялся однократно на следующий день после госпитализации, их динамика на фоне лечения не оценивалась. В период включения ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и сакубитрил/валсартан были недоступны в стационаре и больным не назначались, поэтому влияние современной терапии ХСН на уровень маркеров и прогноз не изучалось.

Коронарография не проводилась, диагноз ИБС устанавливался на основании анамнеза, медицинской документации и обследования в стационаре. Показатели ЭхоКГ не индексировались к площади поверхности тела. Альбуминурия оценивалась полуколичественно с помощью тест-полосок, отношение альбумин/креатинин не определялось.

Исходы оценивались по данным информационной системы «РЕГАТА», что позволило учесть смерть от всех причин, но не уточнить её причину, поэтому сердечно-сосудистая летальность отдельно не анализировалась; сведения об исходах двух пациентов получить не удалось. Категориальный анализ проводился без поправки на множественные сравнения. Нельзя исключить влияние межгрупповых различий в частоте сопутствующей патологии (стенокардии напряжения и ФП) на полученные результаты. Небольшое число летальных исходов (24) ограничивает количество факторов, которые могут быть включены в многофакторную модель, и устойчивость полученных оценок; выявленная комбинация предикторов летального исхода не проходила внешнюю валидацию на независимой выборке.

ВЫВОДЫ

1. Нарастание тяжести ХСН (повышение ФК и снижение ФВ ЛЖ) сопровождается увеличением концентрации sST2 и NT-proBNP (при ХСН_унФВ+ХСН_нФВ по сравнению с ХСН_сФВ: 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 ХСН_сФВ – 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 $\geq 23,16$ 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 $\leq 4,12 \times 10^{12}/л$. При многофакторном регрессионном анализе установлена достоверная комбинация предикторов летального исхода: sST2 $\geq 23,16$ 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 $\geq 23,16$ 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 $\geq 23,16$ 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 $\leq 4,12 \times 10^{12}/л$), особенно с комбинацией предикторов летального исхода (уровень sST2 $\geq 23,16$ 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 ($sST2 \geq 23,16$ 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 УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АО – размер аорты

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АТ-2 – ангиотензин II

ВИР – время изоволюметрического расслабления

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

ГБ – гипертоническая болезнь

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка

ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии

ДИ – доверительный интервал

ДТ – время замедления раннего диастолического наполнения

Е/А – отношение скорости раннего диастолического кровотока к скорости трансмитрального кровотока во время систолы левого предсердия

ЖА – жизненная активность

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ – интерлейкин

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИФА – иммуноферментный анализ

КДД – конечное диастолическое давление

КДО – конечный диастолический объём

КДР – конечный диастолический размер

КЖ – качество жизни

ККТ – комбинированная конечная точка

КМЦ – кардиомиоциты

КСО – конечный систолический объём

КСР – конечный систолический размер

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МЖП – межжелудочковая перегородка

МОКЖ – Миннесотский опросник качества жизни

НУП – натрийуретические пептиды

ОА – общая астения

ОЗ – общее здоровье

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОСН – острая сердечная недостаточность

ОШ – отношение шансов

ПА – психическая астения

ПЖ – правый желудочек

Пик А – скорость трансмитрального кровотока во время систолы левого предсердия

Пик Е – скорость раннего диастолического наполнения

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПоАк – пониженная активность

ПП – правое предсердие

ПсЗ – психическое здоровье

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

РФОФС – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием

РФОЭС – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СК АК – скорость аортального кровотока

СК ТК – скорость трикуспидального кровотока

СК ФК МК – скорость фиброзного кольца митрального клапана

СК ФК ТК – скорость фиброзного кольца трикуспидального клапана

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМ – сниженная мотивация

СН – сердечная недостаточность

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

СтУк – степень укорочения

СФ – социальное функционирование

Т6М – тест 6-минутной ходьбы

УО – ударный объем

ФА – физическая астения

ФВ, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ФФ – физическое функционирование

ХБП – хроническая болезнь почек

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

ANP – atrial natriuretic peptide (предсердный натрийуретический пептид)

AUC – площадь под ROC-кривой (area under the curve)

BNP – brain natriuretic peptide (мозговой натрийуретический пептид)

E/e' – отношение скорости раннего трансмитрального кровотока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана

e' – ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального

клапана

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale

Hb – гемоглобин (hemoglobin)

HbA1c – гликированный гемоглобин

HCT – гематокрит (hematocrit)

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)

SD – standard deviation

SF-36 – Short Form-36 Health Status Survey

ST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (suppression of tumorigenicity 2)

sST2 – растворимая форма стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (soluble suppression of tumorigenicity 2)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ уровня маркеров воспаления у больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.А. Попов, Е.А. Полунина, Л.П. Воронина [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 47–52.
2. Белок sST2 у работающих лиц, его связь с функциональными и биохимическими маркерами риска развития сердечно-сосудистой патологии / Т.В. Блинова, Л.А. Страхова, И.А. Умнягина [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиологический вестник. – 2022. – Т. 17, № 3. – С. 51–57.
3. Биомаркеры воспаления, параметры, характеризующие ожирение и ремоделирование сердца, у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом / В.А. Ионин, Е.И. Барашкова, Е.Л. Заславская [и др.]. – Текст : электронный // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 4343. – DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4343.
4. Биомаркеры ST2 и интерлейкин 33 в оценке кардиального воспаления, фиброза и прогноза пациентов с хронической сердечной недостаточностью / О.М. Драпкина, А.В. Концевая, А.Я. Кравченко [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № S3. – С. 4530.
5. Бойцов, С.А. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет / С.А. Бойцов. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 1. – С. 5–8.
6. Взаимосвязи активности нейрогормональных систем и параметров внутрисердечной гемодинамики у больных хронической сердечной недостаточностью: фокус на галектин-3 / В.И. Подзолков, Н.А. Драгомирецкая, А.В. Казадаева [и др.]. – Текст : электронный // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 4. – С. 4957. – DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4957.
7. Взаимосвязь фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности. Современные подходы к лечению / Д.А. Гаглыева, Н.Ю. Миронов,

Л.Ю. Лайович [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиологический вестник. – 2021. – Т. 16, № 2. – С. 5–14.

8. Высокочувствительный С-реактивный белок в качестве предиктора, индикатора тяжести течения и прогностического показателя хронической сердечной недостаточности / Р.Е. Токмачев, А.Я. Кравченко, А.А. Федорцов [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 194–203.

9. Галектин-3: диагностическая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А.М. Алиева, И.Е. Байкова, В.А. Кисляков [и др.]. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 9. – С. 145–149.

10. Галектин-3 как маркер кардиоренального синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью / В.И. Подзолков, Н.А. Драгомирецкая, А.В. Казадаева [и др.]. – Текст : электронный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2022. – Т. 18, № 2. – С. 153–159. – DOI: 10.20996/1819-6446-2022-04-04.

11. Госпитальная летальность и уровень высокочувствительного С-реактивного белка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / Ю.С. Белозерских, А.И. Кочетков, Е.В. Шин [и др.]. – Текст : непосредственный // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19, № 40. – С. 6–11.

12. Декомпенсация хронической сердечной недостаточности: новый взгляд на проблему в свете обновленного консенсуса экспертов Европейского общества кардиологов / В.Н. Ларина, В.А. Кокорин, В.Г. Ларин [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 12. – С. 5581.

13. Диагностические, клинические и прогностические аспекты определения концентрации С-реактивного белка при хронической сердечной недостаточности / А.А. Бобылев, С.А. Рачина, С.Н. Авдеев, А.А. Петров. – Текст : непосредственный // Клиническая медицина. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 197–207.

14. Ефремова, Е.В. Коморбидность и клинико-психологическое функционирование больных хронической сердечной недостаточностью / Е.В. Ефремова, И.А. Сабитов. – Текст : непосредственный // Сердечная недостаточность. – 2015. – Т. 16, № 2. – С. 111–117.

15. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий у взрослых (2025) / С.П. Голицын, Е.П. Панченко, Н.Ю. Миронов [и др.]. – Текст : электронный // Евразийский кардиологический журнал. – 2025. – № 3. – С. 6–77. – DOI: 10.38109/2225-1685-2025-3-6-77.

16. Каграманов, С.Р. Современное представление о распространенности хронической сердечной недостаточности / С.Р. Каграманов, Е.Н. Чичерина. – Текст : непосредственный // Дальневосточный медицинский журнал. – 2019. – № 3. – С. 96–100.

17. Клиническое значение некардиальной коморбидности у больных с хронической сердечной недостаточностью / О.Н. Антропова, И.В. Осипова, И.Л. Маркина [и др.]. – Текст : непосредственный // Терапия. – 2020. – № 3. – С. 63–68.

18. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью / А.М. Алиева, Т.В. Пинчук, И.И. Алмазова [и др.]. – Текст : непосредственный // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 6. – С. 522–526.

19. Коморбидные состояния у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (по данным регистра хронической сердечной недостаточности в Тюменской области) / А.А. Айрапетян, Н.В. Лазарева, О.М. Рейтблат [и др.]. – Текст : электронный // Consilium Medicum. – 2023. – Т. 25, № 10. – С. 685–692. – DOI: 10.26442/20751753.2023.10.202384.

20. Компанец, Н.В. ST2 при сердечной недостаточности со сниженной и промежуточной фракцией выброса: клинико-инструментальные взаимосвязи и прогностическое значение / Н.В. Компанец, О.Ю. Айдумова, Ю.В. Щукин. – Текст : электронный // Наука и инновации в медицине. – 2021. – Т. 6, № 4. – С. 55–58. – DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-55-58. – EDN: JHUSIU.

21. Ларина, В.Н. Значение биомаркеров в диагностике и прогнозировании

сердечной недостаточности в старшем возрасте / В.Н. Ларина, В.И. Лунев. – Текст : непосредственный // Архивъ внутренней медицины. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 98–110.

22. Ларина, В.Н. Роль воспалительного старения в развитии хронической сердечной недостаточности и остеопороза: обзор литературы / В.Н. Ларина, Е.С. Щербина. – Текст : электронный // CardioСоматика. – 2024. – Т. 15, № 3. – С. 231–242. – DOI: 10.17816/CS632927.

23. Маркеры воспаления интерлейкин-6, С-реактивный белок и гепсидин у больных хронической сердечной недостаточностью и дефицитом железа / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, А.А. Баранов, О.П. Речкина. – Текст : непосредственный // Вятский медицинский вестник. – 2022. – № 2 (74). – С. 48–53.

24. Ожирение как фактор риска развития хронической сердечной недостаточности (литературный обзор) / З.М. Гюева, А.Р. Богданов, Т.С. Залетова, А.А. Богданова. – Текст : непосредственный // Доктор.Ру. – 2017. – № 10 (139). – С. 21–25.

25. Павлова, З.Ш. Ожирение = воспаление. Патогенез. Чем это грозит мужчинам? / З.Ш. Павлова, И.И. Голодников. – Текст : непосредственный // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – Т. 11, № 4. – С. 6–23.

26. Патогенетические механизмы формирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / В.С. Иванченко, А.А. Гагарина, И.Я. Горянская [и др.]. – Текст : электронный // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 12, № 4S. – С. 162–172. – DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-162-172.

27. Первые результаты мероприятий по совершенствованию оказания медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью в разных регионах Российской Федерации. Часть I. Организация помощи при хронической сердечной недостаточности и распространенность заболевания с низкой и сохраненной фракцией выброса левого желудочка / С.А. Бойцов, З.Н. Бланкова, О.Н. Свирида [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиологический вестник. – 2023. – Т. 18, № 2. – С. 19–28.

28. Подзолков, В.И. Предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, L. Mohammadi. – Текст : непосредственный // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 7. – С. 613–617.

29. Предиктивная ценность квартилей высокочувствительного С-реактивного белка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в течение года с момента госпитализации / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, Ю.С. Белозерских. – Текст : непосредственный // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20, № 26. – С. 40–46.

30. Прогноз жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий в зависимости от контроля гемодинамических показателей и толерантности к физической нагрузке на фоне базисной терапии / Н.Г. Виноградова, Д.С. Поляков, И.В. Фомин, М.М. Жиркова. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 4S. – С. 51–58.

31. Прогностическая значимость NT-proBNP и sST2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка после эпизода декомпенсации / О.Ю. Нарусов, М.Д. Муксинова, А.А. Скворцов [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиологический вестник. – 2025. – Т. 20, № 1. – С. 49–56.

32. Прогностическая роль ST2 у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и нарушениями углеводного обмена / Е.В. Гракова, К.В. Копьева, А.Т. Тепляков [и др.]. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 1. – С. 25–31.

33. Прогностическое значение биомаркеров NT-proBNP и sST2 у больных постинфарктной хронической сердечной недостаточностью, перенесших новую коронавирусную инфекцию / Н.М. Калашникова, Д.Н. Зайцев, А.В. Говорин [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 6. – С. 40–49.

34. Прогностическое значение маркеров кардиальной дисфункции у коморбидных больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.В.

Коваленко, Л.И. Маркова, О.Л. Белая, В.Н. Оранжевская. – Текст : непосредственный // Лечащий врач. – 2023. – Т. 26, № 12. – С. 15–24.

35. Прогностическая ценность теста шестиминутной ходьбы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Р.Е. Токмачев, А.В. Будневский, А.В. Концевая [и др.]. – Текст : электронный // Медицинский совет. – 2025. – Т. 19, № 16. – С. 45–51. – DOI: 10.21518/ms2025-346.

36. Растворимый белок подавления онкогенности (sST2) в качестве возможного биомаркера у пациентов с острым коронарным синдромом / В.И. Фетисова, А.М. Намитоков, И.В. Гилевич, Е.Д. Космачева. – Текст : непосредственный // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2023. – Т. 4, № 2. – С. 7–17.

37. Репкина, Т.В. Проблемы ожирения в структуре факторов риска хронической сердечной недостаточности на территориальном терапевтическом участке / Т.В. Репкина, О.В. Гатаулина, Е.И. Демина. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 4. – URL: [https:// science-education.ru/ru/article/view?id=31792](https://science-education.ru/ru/article/view?id=31792) (дата обращения: 29.01.2026). – DOI: 10.17513/spno.31792.

38. Роль клеточного иммунитета и коэффициентов системного воспаления в механизмах формирования психических расстройств / А.П. Горбунова, Г.В. Рукавишников, Е.Д. Касьянов, Г.Э. Мазо. – Текст : электронный // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. – Т. 15, № 5. – С. 72–78. – DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-72-78.

39. Роль маркера галектина-3 при хронической сердечной недостаточности / В.И. Шевцова, А.А. Пашкова, М.Г. Колпачева [и др.]. – Текст : электронный // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, № 2. – С. 118–123. – DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).118-123.

40. Роль мозгового натрийуретического пептида в патогенезе резистентной артериальной гипертензии / К.Ю. Николаев, А.В. Шилова, А.Я. Ковалева, Г.И. Лифшиц. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 1. – С. 111–116.

41. Роль растворимого ST2 в краткосрочном прогнозировании острой сердечной недостаточности при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST / О.С. Донирова, К.В. Протасов, Б.А. Дониров, Е.В. Батунова. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 4308.
42. Сердечная недостаточность и ожирение / А.А. Сафиуллина, Т.М. Ускач, К.М. Сайпудинова [и др.]. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 9. – С. 1115–1121.
43. Снеткова, А.А. Новые возможности диагностики хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом II типа / А.А. Снеткова, Н.Ю. Тимофеева, Т.В. Адашева. – Текст : непосредственный // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 3 (23). – С. 33–37.
44. Состав тела у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / О.М. Драпкина, И.А. Скрипникова, Э.К. Яралиева, Р.П. Мясников. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 12. – С. 3451.
45. С-реактивный белок при хронической сердечной недостаточности и саркопеническом ожирении / В.И. Шевцова, А.А. Пашкова, Л.С. Палихова [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 3. – С. 3887.
46. Токмачев, Р.Е. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности / Р.Е. Токмачев, А.В. Будневский, А.Я. Кравченко. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 9. – С. 106–110.
47. Тревожно-депрессивные расстройства у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и висцеральным ожирением / Д.А. Яхонтов, Ю.О. Останина, О.В. Дуничева [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 4. – С. 39–43.
48. Фенотипические кластеры и профиль биомаркеров у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной

фракцией выброса левого желудочка / Н.А. Драгомирецкая, А.В. Толмачева, А.А. Иванников [и др.]. – Текст : электронный // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96, № 12. – С. 1137–1143. – DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203003.

49. Фибрилляция предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью: общность звеньев патогенеза, принципы лечения, перспективы использования искусственного интеллекта / М.Д. Уцумуева, Н.Ю. Миронов, С.П. Голицын [и др.]. – Текст : электронный // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2024. – Т. 79, № 2. – С. 143–152. – DOI: 10.15690/vramn16009.

50. Хазова, Е.В. Роль системного воспаления при сердечной недостаточности / Е.В. Хазова, О.В. Булашова. – Текст : непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2021. – Т. 102, № 4. – С. 510–517.

51. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 4. – С. 4–14.

52. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 / А.С. Галявич, С.Н. Терещенко, Т.М. Ускач [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 11. – С. 6162.

53. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы / А.Э. Багрий, Е.В. Супрун, Е.С. Михайличенко, И.А. Голодников. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 3858.

54. Хроническая сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий: обновления и перспективы / В.Н. Ларина, И.К. Скиба, А.С. Скиба [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 7. – С. 5018.

55. Хроническая сердечная недостаточность при ишемической болезни сердца: анализ медицинских свидетельств о смерти / О.М. Драпкина, И.В. Самородская, Т.К. Чернявская, Е.П. Какорина. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 7. – С. 3039.

56. Шевцова, В.И. Альтернативные варианты нутритивного статуса пациентов с хронической сердечной недостаточностью: фенотип ХСН с саркопеническим ожирением / В.И. Шевцова, А.А. Зуйкова. – Текст : непосредственный // Архивъ внутренней медицины. – 2021. – Т. 11, № 6. – С. 442–446.
57. Якубова, В.М. Депрессивные расстройства и прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / В.М. Якубова, О.В. Булашова, Е.В. Хазова. – Текст : электронный // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т. 16, № 6. – С. 88–94. – DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).88-94.
58. A new simple chronic heart failure prognostic index based on five general parameters / Н. Hipólito-Reis, C. Guimarães, C. Elias [et al.]. – Текст : непосредственный // International Journal of Cardiology. – 2025. – Vol. 423. – P. 133002.
59. Analysis Of Re-Hospitalizations For Patients With Heart Failure Caused By Coronary Heart Disease: Data Of First Event And Recurrent Event / J. Tian, J. Yan, Q. Zhan [et al.]. – Текст : электронный // Therapeutics and Clinical Risk Management. – 2019. – Vol. 15. – P. 1333–1341. – DOI: 10.2147/TCRM.S218694. PMID: 31814728; PMCID: PMC6861516.
60. Ashraf, G.M. Investigation of Gal-3 Expression Pattern in Serum and Cerebrospinal Fluid of Patients Suffering From Neurodegenerative Disorders / G.M. Ashraf, S.S. Baeesa. – Текст : непосредственный // Frontiers in Neuroscience. – 2018. – Vol. 12. – P. 430.
61. Assessment of the diagnostic value of NT-proBNP in heart failure with preserved ejection fraction / Н. Birrell, C. Isles, O. Fersia [et al.]. – Текст : непосредственный // The British Journal of Cardiology. – 2024. – Vol. 31, № 1. – P. 002.
62. Association of Long-term Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide With Incident Heart Failure and Death / X. Jia, M. Al Rifai, R. Hoogeveen [et al.]. – Текст : электронный // JAMA Cardiology. – 2023. – Vol. 8, № 3. – P. 222–230. – DOI: 10.1001/jamacardio.2022.5309. PMID: 36753229; PMCID: PMC9909572.

63. Association of point-of-care testing for sST2 with clinical outcomes in patients hospitalized with heart failure / Y. Chen, J. Guan, C. Qi [et al.]. – Текст : непосредственный // ESC Heart Failure. – 2024. – Vol. 11. – P. 2857–2868.
64. Atrial Fibrillation, Heart Failure Phenotypes, and Mortality Risk in the Nationwide START Registry: A Propensity Score Matching Analysis / D. Menichelli, E. Antonucci, G. Gazzaniga [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of the American Heart Association. – 2025. – Vol. 14, № 12. – P. e042586.
65. Baseline and serial measurements of galectin-3 in patients with heart failure: relationship to prognosis and effect of treatment with valsartan in the Val-HeFT / I.S. Anand, T.S. Rector, M. Kuskowski [et al.]. – Текст : непосредственный // European Journal of Heart Failure. – 2013. – Vol. 15. – P. 511–518.
66. Bai, J. Combined use of high-sensitivity ST2 and NT-proBNP for predicting major adverse cardiovascular events in coronary heart failure / J. Bai, L. Han, H. Liu. – Текст : электронный // Annals of Palliative Medicine. – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 1976–1989. – DOI: 10.21037/apm-20-1046. PMID: 32762223.
67. Bayés-Genís, A. Soluble ST2 for Prognosis and Monitoring in Heart Failure: The New Gold Standard? / A. Bayés-Genís, J. Núñez, J. Lupón. – Текст : непосредственный // Journal of the American College of Cardiology. – 2017. – Vol. 70, № 19. – P. 2389–2392.
68. B-Type Natriuretic Peptide and Long-Term Cardiovascular Mortality in Patients With Coronary Heart Disease / R.A.H. Stewart, A. Kirby, H.D. White [et al.]. – Текст : электронный // Journal of the American Heart Association. – 2022. – Vol. 11, № 13. – P. e024616. – DOI: 10.1161/JAHA.121.024616. Epub 2022 Jun 29.
69. B-Type Natriuretic Peptide at Admission Is a Predictor of All-Cause Mortality at One Year after the First Acute Episode of New-Onset Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / L.N. Ghilencea, G.C. Bejan, M.B. Zamfirescu [et al.]. – Текст : электронный // Journal of Personalized Medicine. – 2022. – Vol. 12, № 6. – P. 890. – DOI: 10.3390/jpm12060890. PMID: 35743676; PMCID: PMC9225135.
70. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure / V. Castiglione, A. Aimo, G. Vergaro [et al.]. – Текст : электронный // Heart Failure

Reviews. – 2022. – Vol. 27, № 2. – P. 625–643.

71. Biomarkers in Acute Heart Failure Syndromes: An Update / M. Al-Sadawi, M. Saad, P. Ayyadurai [et al.]. – Текст : электронный // Current Cardiology Reviews. – 2022. – Vol. 18, № 3. – P. e090921196330. – DOI: 10.2174/1573403X17666210909170415. PMID: 34503430; PMCID: PMC9615213.

72. BNP and NT-proBNP as prognostic biomarkers for the prediction of adverse outcomes in HFpEF patients: A systematic review and meta-analysis / L.A. Ammar, G.P. Massoud [et al.]. – Текст : электронный // Heart Failure Reviews. – 2025. – Vol. 30, № 1. – P. 45–54. – DOI: 10.1007/s10741-024-10442-6. Epub 2024 Oct 7.

73. Bosseau, C. Prognostic value of BNP in heart failure with preserved or reduced ejection fraction / C. Bosseau, E. Galli, E. Donal. – Текст : непосредственный // Heart. – 2015. – Vol. 101, № 15. – P. 1855–1856.

74. Burden of hospitalization for heart failure in the United States: a systematic literature review / K.M. Osenenko, E. Kuti, A.M. Deighton [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy. – 2022. – Vol. 28, № 2. – P. 157–167.

75. Cardiac Biomarkers in the Emergency Department: The Role of Soluble ST2 (sST2) in Acute Heart Failure and Acute Coronary Syndrome-There is Meat on the Bone / A. Aleksova, A. Paldino, A.P. Beltrami [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of Clinical Medicine. – 2019. – Vol. 8, № 2. – P. 270.

76. Cardiac Magnetic Resonance Left Ventricular Filling Pressure Is Associated with NT-proBNP in Patients with New Onset Heart Failure / H. Assadi, G. Matthews, B. Chambers [et al.]. – Текст : непосредственный // Medicina (Kaunas). – 2023. – Vol. 59, № 11. – P. 1924.

77. Cayrol, C. Interleukin-33 (IL-33): A critical review of its biology and the mechanisms involved in its release as a potent extracellular cytokine / C. Cayrol, J.-P. Girard. – Текст : непосредственный // Cytokine. – 2022. – Vol. 153. – Article 155891.

78. Change in Cardiac Biomarkers and Risk of Incident Heart Failure and Atrial Fibrillation in CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study / N. Bansal, L.R. Zelnick, E.Z. Soliman [et al.]. – Текст : непосредственный // American Journal of

Kidney Diseases. – 2021. – Vol. 77, № 6. – P. 907–919.

79. Changes in leukocytes and CRP in different stages of major depression / D. Singh, P.C. Guest, H. Dobrowolny [et al.]. – Текст : электронный // Journal of Neuroinflammation. – 2022. – Vol. 19, № 1. – P. 74. – DOI: 10.1186/s12974-022-02429-7.

80. Changing health related quality of life and outcomes in heart failure by age, sex and subtype / C.A. Lawson, L. Benson, I. Squire [et al.]. – Текст : электронный // EClinicalMedicine. – 2023. – Vol. 64. – P. 102217. – DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102217.

81. Characterizing heart failure with preserved and reduced ejection fraction: An imaging and plasma biomarker approach / P. Kanagala, J.R. Arnold, A. Singh [et al.]. – Текст : непосредственный // PLoS ONE. – 2020. – Vol. 15. – P. e0232280.

82. Chen, J. Growth stimulation expressed gene 2 (ST2): Biological functions and potential application in disease diagnosis and treatment / J. Chen. – Текст : непосредственный // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2022. – Vol. 154. – Article 113573.

83. Chung, M.L. Depression, anxiety, and quality of life in patients with heart failure: The mediating role of inflammation / M.L. Chung, T.A. Lennie, D.K. Moser. – Текст : непосредственный // Frontiers in Psychology. – 2021. – Vol. 12. – P. 771095.

84. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association (HFA), European Society of Cardiology (ESC) / W.C. Meijers, A. Bayes-Genis, A. Mebazaa [et al.]. – Текст : непосредственный // European Journal of Heart Failure. – 2021. – Vol. 23. – P. 1610–1632.

85. Circulating galectin-3 on admission and prognosis in acute heart failure patients: A meta-analysis / H. Chen, C. Chen, J. Fang [et al.]. – Текст : непосредственный // Heart Failure Reviews. – 2020. – Vol. 25. – P. 331–341.

86. Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure: JACC Review Topic of the Week / A. Aimo, J.L. Januzzi Jr, A. Bayes-Genis [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Vol. 74,

№ 17. – P. 2193–2203.

87. Common non-cardiovascular multimorbidity groupings and clinical outcomes in older adults with major cardiovascular disease / S.D.M. Sison, K.J. Lin, M. Najafzadeh [et al.]. – Текст : электронный // Journal of the American Geriatrics Society. – 2023. – Vol. 71, № 10. – P. 3179–3188. – DOI: 10.1111/jgs.18479.

88. Comorbidities and cause-specific outcomes in heart failure across the ejection fraction spectrum: a blueprint for clinical trial design / G. Savarese, C. Settergren, B. Schrage [et al.]. – Текст : непосредственный // International Journal of Cardiology. – 2020. – Vol. 313. – P. 76–82.

89. Comparative analysis of different prognostic markers in predicting outcome in advanced heart failure / P. Godhiwala, S. Kumar, S. Acharya, M. Patel. – Текст : непосредственный // Journal of the Practice of Cardiovascular Sciences. – 2023. – Vol. 9. – P. 46–52.

90. Coronary artery disease is a stronger predictor of all-cause mortality than left ventricular ejection fraction in newly diagnosed heart failure patients: a Danish nationwide cohort study / R.R. Nielsen, E. Kjølner, G.H. Gislason [et al.]. – Текст : непосредственный // European Journal of Heart Failure. – 2024. – Vol. 26, № 6. – P. 1148–1157.

91. Cotter, G. C-reactive protein, inflammation and short-term mortality in acute heart failure / G. Cotter, M. Pagnesi, B. Davison. – Текст : электронный // European Journal of Heart Failure. – 2024. – Vol. 26, № 8. – P. 1759–1761. – DOI: 10.1002/ejhf.3361. Epub 2024 Jun 23. PMID: 38923205.

92. C-Reactive Protein and Risk of Incident Heart Failure in Patients With Cardiovascular Disease / P.M. Burger, S. Koudstaal, A. Mosterd [et al.]. – Текст : электронный // Journal of the American College of Cardiology. – 2023. – Vol. 82, № 5. – P. 414–426. – DOI: 10.1016/j.jacc.2023.05.035. PMID: 37495278.

93. C-reactive protein levels predict systolic heart failure and outcome in patients with first ST-elevation myocardial infarction treated with coronary angioplasty / C. Stumpf, A. Sheriff, S. Zimmermann [et al.]. – Текст : непосредственный // Archives of Medical Science. – 2017. – Vol. 13, № 5. – P. 1086–1093.

94. Diabetes Mellitus and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Role of Obesity / A. Dhore-Patil, T. Thannoun, R. Samson, T.H. Le Jemtel. – Текст : непосредственный // *Frontiers in Physiology*. – 2022. – Vol. 12. – P. 785879.
95. Diagnosing Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Obese Patients / M. Basha, E. Stavropoulo, A. Nikolaidou [et al.]. – Текст : электронный // *Journal of Clinical Medicine*. – 2025. – Vol. 14, № 6. – P. 1980. – DOI: 10.3390/jcm14061980.
96. Diagnostic and prognostic value of circulating biomarkers in heart failure / A. Kovenskiy, Z. Mukhatayev, A. Sailybayeva [et al.]. – Текст : электронный // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2025. – Vol. 12. – P. 1633164. – DOI: 10.3389/fcvm.2025.1633164.
97. Diagnostic and prognostic value of serum C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis / I. Lakhani, M.V. Wong, J.K.F. Hung [et al.]. – Текст : непосредственный // *Heart Failure Reviews*. – 2021. – Vol. 26, № 5. – P. 1141–1150.
98. Diagnostic Modalities in Heart Failure: A Narrative Review / Tanisha, C. Amudha, M. Raake [et al.]. – Текст : электронный // *Cureus Journal of Medical Science*. – 2024. – Vol. 16, № 8. – P. e67432. – DOI: 10.7759/cureus.67432. PMID: 39314559; PMCID: PMC11417415.
99. Diagnostic Value of sST2 in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis / T. Zhang, C. Xu, R. Zhao, Z. Cao. – Текст : непосредственный // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 697837.
100. Differences in NT-proBNP Response and Prognosis in Men and Women With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / M.A. Daubert, E. Yow, H.X. Barnhart [et al.]. – Текст : электронный // *Journal of the American Heart Association*. – 2021. – Vol. 10, № 10. – P. e019712. – DOI: 10.1161/JAHA.120.019712.
101. Dick, S.A. Chronic Heart Failure and Inflammation: What Do We Really Know? / S.A. Dick, S. Epelman. – Текст : непосредственный // *Circulation Research*. – 2016. – Vol. 119, № 1. – P. 159–176.
102. DuBrock, H.M. High-sensitivity C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction / H.M. DuBrock, O.F. AbouEzzedine, M.M. Redfield. –

Текст : непосредственный // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № 8. – P. e0201836.

103. ECG and Biomarker Profile in Patients with Acute Heart Failure: A Pilot Study / A. Chetran, A.D. Costache, C.I. Ciongradi [et al.]. – Текст : электронный // Diagnostics (Basel). – 2022. – Vol. 12, № 12. – P. 3037. – DOI: 10.3390/diagnostics12123037. PMID: 36553044; PMCID: PMC9776598.

104. Effects of Age, Sex, and Obesity on N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide Concentrations in the General Population / H.-I. Choi, M.Y. Lee, B.K. Oh [et al.]. – Текст : непосредственный // Circulation Journal. – 2021. – Vol. 85, № 5. – P. 647–654.

105. Evaluating Biomarkers as Tools for Early Detection and Prognosis of Heart Failure: A Comprehensive Review / M.A. Alzaabi, A. Abdelsalam, M. Alhammadi [et al.]. – Текст : непосредственный // Cardiac Failure Review. – 2024. – Vol. 10. – P. e06.

106. Examining the Long-Term Prognostic Significance of Serum sST2: Influence of Myocardial Infarction History and Subgroup Level Standardization / X.Q. Guan, L. Guan, G. Cheng [et al.]. – Текст : электронный // Journal of Inflammation Research. – 2024. – Vol. 17. – P. 7733–7744. – DOI: 10.2147/JIR.S482475.

107. Fatigue in Persons With Heart Failure: A Systematic Literature Review and Meta-Synthesis Using the Biopsychosocial Model of Health / N.V. Pavlovic, N.A. Gilotra, C.S. Lee [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of Cardiac Failure. – 2022. – Vol. 28, № 2. – P. 283–315.

108. Five-year mortality of heart failure with preserved, mildly reduced, and reduced ejection fraction in a 4880 Chinese cohort / S. Chen, H. Yang, P. Li [et al.]. – Текст : непосредственный // ESC Heart Failure. – 2022. – Vol. 9, № 2. – P. 1226–1236.

109. Galectin-3: A Cardiomyocyte Antiapoptotic Mediator at 24-Hour Post Myocardial Infarction / S. Al-Salam, S. Hashmi, G.S. Jagadeesh, S. Tariq. – Текст : непосредственный // Cellular Physiology and Biochemistry. – 2020. – Vol. 54. – P. 287–302.

110. Galectin-3 and risk of cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes / K.C.B. Tan, C.L. Cheung, A.C.H. Lee [et al.]. – Текст : непосредственный // Diabetes/Metabolism Research and Reviews. – 2019. – Vol. 35, № 2. – Article e3093.

111. Galectin-3 in Cardiovascular Diseases / V. Blanda, U.M. Bracale, M.D. Di Taranto, G. Fortunato. – Текст : непосредственный // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21. – P. 9232.
112. Galectin-3 in Predicting Mortality of Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. Wu, Z. Lv, X. Li [et al.]. – Текст : непосредственный // The Heart Surgery Forum. – 2021. – Vol. 24. – P. E327–E332.
113. Galectin-3 is associated with cardiovascular events in post-acute coronary syndrome patients with type-2 diabetes / A. Lorenzo-Almorós, A. Pello, Á. Aceña [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 9, № 4. – Article 1105.
114. Galectin-3 is essential for early wound healing and ventricular remodeling after myocardial infarction in mice / G.E. González, P. Cassaglia, S. Noli Truant [et al.]. – Текст : непосредственный // International Journal of Cardiology. – 2014. – Vol. 176. – P. 1423–1425.
115. Gender-Related Differences in Heart Failure Biomarkers / G. Cedieli, P. Codina, G. Spitaleri [et al.]. – Текст : непосредственный // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2021. – Vol. 7. – P. 617705.
116. Genetic Deletion of Galectin-3 Alters the Temporal Evolution of Macrophage Infiltration and Healing Affecting the Cardiac Remodeling and Function after Myocardial Infarction in Mice / P. Cassaglia, F. Penas, C. Betazza [et al.]. – Текст : непосредственный // The American Journal of Pathology. – 2020. – Vol. 190. – P. 1789–1800.
117. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology / G. Savarese, P.M. Becher, L.H. Lund [et al.]. – Текст : непосредственный // Cardiovascular Research. – 2023. – Vol. 118, № 17. – P. 3272–3287.
118. Global historical retrospect and future prospects on biomarkers of heart failure: A bibliometric analysis and science mapping / X. Dong, Y. Xie, J. Xu [et al.]. – Текст : электронный // Heliyon. – 2023. – Vol. 9, № 2. – P. e13509. – DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e13509.

119. Global Public Health Burden of Heart Failure: An Updated Review / B. Shahim, C.J. Kapelios, G. Savarese, L.H. Lund. – Текст : непосредственный // *Cardiac Failure Review*. – 2023. – Vol. 9. – P. e11.
120. Global trends and disparities in the burden of heart failure caused by chronic kidney disease: an analysis of the global burden of disease study 2021 / L. Ye, X. Huang, Y. Xu. – Текст : непосредственный // *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. – 2025. – Vol. 12. – P. 1567128.
121. Global, regional, and national burden of heart failure and its risk factors between 1990 and 2021 and projections to 2050: an analysis of the global burden of disease study / S. Yan, P. Deng, K. Chai [et al.]. – Текст : непосредственный // *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*. – 2025. – Vol. 11, № 7. – P. 1144–1154. – DOI: 10.1093/ehjqcco/qcaf054.
122. Harada, M. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management / M. Harada, D.R. Van Wagoner, S. Nattel. – Текст : непосредственный // *Circulation Journal*. – 2015. – Vol. 79, № 3. – P. 495–502.
123. Heart Failure and All-Cause Hospitalizations in Patients With Heart Failure: A Meta-Analysis / A. Sayed, M. ElRefaei, K. Awad [et al.]. – Текст : непосредственный // *JAMA Network Open*. – 2024. – Vol. 7, № 11. – P. e2446684.
124. Heart failure: assessment of the global economic burden / M. Darvish, A. Shakoor, L. Feyz [et al.]. – Текст : непосредственный // *European Heart Journal*. – 2025. – Vol. 46, № 31. – P. 3069–3078.
125. HF STATS 2024: Heart Failure Epidemiology and Outcomes Statistics: An Updated 2024 Report from the Heart Failure Society of America / B. Bozkurt, T. Ahmad, K.M. Alexander [et al.]. – Текст : электронный // *Journal of Cardiac Failure*. – 2025. – Vol. 31, № 1. – P. 66–116. – DOI: 10.1016/j.cardfail.2024.07.001. Epub 2024 Sep 24. PMID: 39322534.
126. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Expert Panel Report: Current Controversies and Implications for Clinical Trials / K. Parikh, K. Sharma, M. Fiuzat [et al.]. – Текст : непосредственный // *JACC: Heart Failure*. – 2018. – Vol. 6, № 8. – P. 619–632.

127. Higher BNP/NT-pro BNP levels stratify prognosis equally well in patients with and without heart failure: a meta-analysis / S. Hendricks, I. Dykun, B. Balcer [et al.]. – Текст : непосредственный // ESC Heart Failure. – 2022. – Vol. 9, № 5. – P. 3198–3209.
128. High-sensitivity C-reactive protein and risk of clinical outcomes in patients with acute heart failure / E. Santas, S. Villar, P. Palau [et al.]. – Текст : непосредственный // Scientific Reports. – 2024. – Vol. 14. – P. 21672.
129. High-sensitivity troponin T, NT-proBNP and glomerular filtration rate: A multimarker strategy for risk stratification in chronic heart failure / A. Aimo, J.L. Januzzi, G. Vergaro [et al.]. – Текст : непосредственный // International Journal of Cardiology. – 2019. – Vol. 277. – P. 166–172.
130. Identifying Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction / J. Tromp, B.D. Westenbrink, W. Ouwerkerk [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – Vol. 72, № 10. – P. 1081–1090.
131. Impact of anemia on clinical outcomes in patients with acute heart failure: A systematic review and meta-analysis / J. Pan, M. Liu, J. Huang [et al.]. – Текст : непосредственный // Clinical Cardiology. – 2024. – Vol. 47, № 2. – P. e24228.
132. Impact of change in iron status over time on clinical outcomes in heart failure according to ejection fraction phenotype / S. Fitzsimons, T.J. Yeo, L.H. Ling [et al.]. – Текст : непосредственный // ESC Heart Failure. – 2021. – Vol. 8. – P. 4572–4583.
133. Impact of signs and symptoms on the prognosis of patients with HFmrEF / Z. Liu, Y. Zhu, L. Zhang [et al.]. – Текст : непосредственный // BMC Cardiovascular Disorders. – 2023. – Vol. 23. – P. 420.
134. Importance of natriuretic peptides for future heart-failure hospitalizations: an observational cohort study / G. Savarese, C. Hage, C. Chandramouli [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of the American Heart Association. – 2020. – Vol. 9, № 9. – P. e015638.
135. Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction / D.

Gruson, Th. Lepoutre, S.A. Ahn [et al.]. – Текст : непосредственный // International Journal of Cardiology. – 2014. – Vol. 172, № 1. – P. e250–e252.

136. Increased ultrasensitive C-reactive protein is not associated with obesity in hospitalized heart failure patients / V.A. Schommer, A.T. Stein, A. Marcadenti [et al.]. – Текст : непосредственный // Einstein (Sao Paulo). – 2016. – Vol. 14, № 3. – P. 352–358.

137. Inflammation in acute heart failure / M. Garofalo, R. Corso, D. Tomasoni [et al.]. – Текст : электронный // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2023. – Vol. 10. – P. 1235178. – DOI: 10.3389/fcvm.2023.1235178. PMID: 38045909; PMCID: PMC10690826.

138. Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review / S. Murphy, R. Kakkar, C. McCarthy [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – Vol. 75, № 11. – P. 1324–1340.

139. Inflammation in heart failure: pathophysiology and therapeutic strategies / J. Boulet, V.S. Sridhar, N. Bouabdallaoui [et al.]. – Текст : электронный // Inflammation Research. – 2024. – Vol. 73, № 5. – P. 709–723. – DOI: 10.1007/s00011-023-01845-6. Epub 2024 Mar 28. PMID: 38546848; PMCID: PMC11058911.

140. Influencing factors and clinical interpretation of natriuretic peptides in heart failure / V. Castiglione, G. Savarese, P. Perrone-Filardi [et al.]. – Текст : непосредственный // European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy. – 2021. – Vol. 7, № 5. – P. 321–332.

141. Ingle, L. The long-term prognostic significance of 6-minute walk test distance in patients with chronic heart failure / L. Ingle, J.G. Cleland, A.L. Clark. – Текст : непосредственный // BioMed Research International. – 2014. – Vol. 2014. – P. 505969.

142. Jarrah, A.A. The duality of chemokines in heart failure / A.A. Jarrah, S.T. Tarzami. – Текст : непосредственный // Expert Review of Clinical Immunology. – 2015. – Vol. 11, № 4. – P. 523–536.

143. Kim, B. Role of biomarkers in the heart failure / B. Kim, J. Park. – Текст : непосредственный // Kosin Medical Journal. – 2022. – Vol. 37, № 1. – P. 4–17.

144. Kim, W.S. Correlation between N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Doppler Echocardiographic Parameters of Left Ventricular Filling Pressure in Atrial

Fibrillation / W.S. Kim, S.H. Park. – Текст : непосредственный // *Journal of Cardiovascular Ultrasound*. – 2011. – Vol. 19, № 1. – P. 26–31.

145. Kramer, F. Galectin-3: clinical utility and prognostic value in patients with heart failure / F. Kramer. – Текст : непосредственный // *Research Reports in Clinical Cardiology*. – 2013. – Vol. 4. – P. 13–22.

146. Lancellotti, P. News and innovations in heart failure / P. Lancellotti, C. Oury. – Текст : электронный // *Acta Cardiologica*. – 2024. – Vol. 79, № 6. – P. 637–641. – DOI: 10.1080/00015385.2024.2401225. Epub 2024 Sep 17. PMID: 39286956.

147. Long-Term and Short-Term Prognostic Value of Circulating Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 Concentration in Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis / G. Dong, H. Chen, H. Zhang, Y. Gu. – Текст : непосредственный // *Cardiology*. – 2021. – Vol. 146. – P. 433–440.

148. Long-term prognostic value of inflammatory biomarkers for patients with acute heart failure: Construction of an inflammatory prognostic scoring system / X. Zhu, I. Cheang, F. Xu [et al.]. – Текст : непосредственный // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1005697.

149. Long-Term Trajectories of High-Sensitivity C-Reactive Protein Level Among Patients with Acute Heart Failure / G. He, R. Ji, X. Huo [et al.]. – Текст : электронный // *Journal of Inflammation Research*. – 2023. – Vol. 16. – P. 359–371. – DOI: 10.2147/JIR.S387534. PMID: 36741288; PMCID: PMC9891160.

150. Longitudinal NT-proBNP: Associations With Echocardiographic Changes and Outcomes in Heart Failure / K. Teramoto, W.T. Tay, J. Tromp [et al.]. – Текст : электронный // *Journal of the American Heart Association*. – 2024. – Vol. 13, № 9. – P. e032254. – DOI: 10.1161/JAHA.123.032254. Epub 2024 Apr 19. PMID: 38639333; PMCID: PMC11179931.

151. Morrow, D.A. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers / D.A. Morrow, J.A. de Lemos. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, № 8. – P. 949–952.

152. Mortality risk following ischaemic and non-ischaemic heart failure in people with type 2 diabetes: Observational study in England, 2000–2021 / K. Panchal, C.A.

Lawson, S. Shabnam [et al.]. – Текст : непосредственный // Diabetes, Obesity and Metabolism. – 2025. – Vol. 27, № 7. – P. 3848–3857.

153. Multimarker approach including CRP, sST2 and GDF-15 for prognostic stratification in stable heart failure / N. Kuster, F. Huet, A.M. Dupuy [et al.]. – Текст : непосредственный // ESC Heart Failure. – 2020. – Vol. 7, № 5. – P. 2230–2239.

154. Natriuretic Peptides, Kidney Function, and Clinical Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / B.L. Neuen, M. Vaduganathan, B.L. Claggett [et al.]. – Текст : электронный // JACC: Heart Failure. – 2025. – Vol. 13, № 1. – P. 28–39. – DOI: 10.1016/j.jchf.2024.08.009. Epub 2024 Aug 31. PMID: 39365237.

155. Natural history and prognostic significance of iron deficiency and anaemia in ambulatory patients with chronic heart failure / F.J. Graham, G. Masini, P. Pellicori [et al.]. – Текст : непосредственный // European Journal of Heart Failure. – 2022. – Vol. 24. – P. 807–817.

156. N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Cardiac Troponin T Levels Are Related to the Extent of Hibernating Myocardium in Patients With Ischemic Heart Failure / J.G.E. Zelt, P.P. Liu, F. Erthal [et al.]. – Текст : непосредственный // Canadian Journal of Cardiology. – 2017. – Vol. 33, № 11. – P. 1478–1488.

157. NT-proBNP as an independent predictor of sudden cardiac death in various cardiac diseases: a meta-analysis / H. Gong, X. Zhang, Y. Wu [et al.]. – Текст : непосредственный // Heart Lung and Circulation. – 2017. – Vol. 26, № 8. – P. 760–769.

158. NT-proBNP for Risk Prediction in Heart Failure: Identification of Optimal Cutoffs Across Body Mass Index Categories / G. Vergaro, C. Klersy, R. De Rosa [et al.]. – Текст : непосредственный // JACC: Heart Failure. – 2021. – Vol. 9, № 9. – P. 653–663.

159. NT-proBNP goal achievement is associated with significant reverse remodeling and improved clinical outcomes in HFrEF / M.A. Daubert, K. Adams, E. Yow [et al.]. – Текст : непосредственный // JACC Heart Failure. – 2019. – Vol. 7, № 2. – P. 158–168.

160. NT-pro-BNP Level is Related to Left Ventricular Remodeling in Patients

With Primary Aldosteronism / T. Wu, C. Xu, L. Tang [et al.]. – Текст : непосредственный // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. – 2024. – Vol. 132, № 10. – P. 562–569.

161. NT-proBNP prognostic value is maintained in elderly and very elderly patients with chronic systolic heart failure / G. Vergaro, J.L. Januzzi, A. Cohen Solal [et al.]. – Текст : непосредственный // *International Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 271. – P. 324–330.

162. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association / T.M. Powell-Wiley, P. Poirier, L.E. Burke [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143, № 21. – P. e984–e1010.

163. Obesity and heart failure: exploring the cardiometabolic axis / J.J. Rayner, I. Abdesselam, J. Pan [et al.]. – Текст : электронный // *Cardiovascular Research*. – 2025. – Vol. 121, № 8. – P. 1173–1186. – DOI: 10.1093/cvr/cvaf090.

164. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction / T.M. Ternushchak, M.I. Tovt-Korshynska, O.M. Moskal [et al.]. – Текст : электронный // *Wiadomości Lekarskie*. – 2024. – Vol. 77, № 3. – P. 551–556. – DOI: 10.36740/WLek202403125.

165. Omar, H.R. Prognostic value of 6-minute walk test and cardiopulmonary exercise test in acute heart failure (from the ESCAPE trial) / H.R. Omar, M. Guglin. – Текст : непосредственный // *American Heart Journal Plus*. – 2021. – Vol. 1. – P. 100005.

166. Overview article: Impact of primary and secondary care collaboration on hospitalization for chronic heart failure: Two comparative studies / O.A. Amberger, A. Glushan, A. Müller [et al.]. – Текст : непосредственный // *Die Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. – 2023. – Vol. 182–183. – P. 125–129.

167. Patient-reported health status vs N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with acute heart failure / J. Li, L. Lei, W. Wang [et al.]. – Текст : электронный // *Chinese Medical Journal*. – 2025. – Vol. 138, № 22. – P. 2955–2962. – DOI: 10.1097/CM9.0000000000003555.

168. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies / S.J. Pocock, C.A. Ariti, J.J. McMurray [et al.]. – Текст : непосредственный

// European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34, № 19. – P. 1404–1413.

169. Predictive biomarkers for death and rehospitalization in comorbid frail elderly heart failure patients / C. Pacho, M. Domingo, R. Núñez [et al.]. – Текст : непосредственный // BMC Geriatrics. – 2018. – Vol. 18. – P. 109.

170. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction / R.A. de Boer, D.J. Lok, T. Jaarsma [et al.]. – Текст : непосредственный // Annals of Medicine. – 2011. – Vol. 43. – P. 60–68.

171. Prognostic Impact of Repeated NT-proBNP Measurements in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / M.A. Fuery, E.S. Leifer, M.D. Samsky [et al.]. – Текст : непосредственный // JACC Heart Failure. – 2024. – Vol. 12, № 3. – P. 479–487.

172. Prognostic Importance of NT-proBNP and Effect of Empagliflozin in the EMPEROR-Reduced Trial / J. Januzzi, F. Zannad, S. Anker [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of the American College of Cardiology. – 2021. – Vol. 78, № 13. – P. 1321–1332.

173. Prognostic significance of sST2 in heart failure with reduced ejection fraction, a biomarker of cardiovascular mortality and rehospitalisation / T. Shengelia, B. Tsinamdzgvishvili, K. Nadaraia [et al.]. – Текст : непосредственный // Georgian Medical News. – 2024. – Vol. 356. – P. 6–12. – PMID: 39855156.

174. Prognostic Utility and Cutoff Differences in NT-proBNP Levels Across Subgroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From the PURSUIT-HFpEF Registry / D. Sakamoto, Y. Sotomi, Y. Matsuoka [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of Cardiac Failure. – 2025. – Vol. 31, № 5. – P. 771–780.

175. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) / S. Masson, R. Latini, I.S. Anand [et al.]. – Текст : непосредственный // The Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – Vol. 52, № 12. – P. 997–1003.

176. Prognostic Value of Combined Biomarkers in Patients With Heart Failure: The Heartmarker Score / J.A. van der Stam, S. Bouwmeester, S.L.M. van Loon [et al.]. – Текст : непосредственный // Annals of laboratory medicine. – 2023. – Vol. 43, № 3. –

P. 253–262.

177. Prognostic value of NT-proBNP, and echocardiographic indices of diastolic function, in hospitalized patients with acute heart failure and preserved left ventricular ejection fraction / R. Blanco, G. Ambrosio, C. Belziti [et al.]. – Текст : непосредственный // International Journal of Cardiology. – 2020. – Vol. 312. – P. 111–120.

178. Pannu, A.K. Enhancing risk stratification post-myocardial infarction: prognostic value of NT-proBNP and fQRS / A.K. Pannu. – Текст : электронный // Biomarkers in Medicine. – 2025. – Vol. 19, № 7. – P. 239–241. – DOI: 10.1080/17520363.2025.2473875.

179. Prognostic Value of Serum Galectin-3 in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis / Z. Cheng, K. Cai, C. Xu [et al.]. – Текст : электронный // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2022. – Vol. 9. – P. 783707. – DOI: 10.3389/fcvm.2022.783707. PMID: 35252382; PMCID: PMC8894589.

180. Prognostic value of serum soluble ST2 in stable coronary artery disease: a prospective observational study / H.L. Kim, J.P. Lee, N. Wong [et al.]. – Текст : электронный // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 15203. – DOI: 10.1038/s41598-021-94714-3.

181. Prognostic value of soluble ST2, high-sensitivity cardiac troponin, and NT-proBNP in type 2 diabetes: a 15-year retrospective study / J. Sabbatinelli, A. Giuliani, A.R. Bonfigli [et al.]. – Текст : непосредственный // Cardiovascular Diabetology. – 2022. – Vol. 21. – P. 180.

182. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenesis-2 (sST2) for cardiovascular events in coronary artery disease patients with and without diabetes mellitus / M. Li, L. Duan, Y. Cai [et al.]. – Текст : непосредственный // Cardiovascular Diabetology. – 2021. – Vol. 20. – P. 49.

183. Predictive value of soluble suppression of tumorigenicity 2 in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / P. Chen, J. Zhang, J. Du [et al.]. – Текст : непосредственный // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2024. – Vol. 10. – Art. 1308166.

184. Prognostic Value of sST2 in Heart Failure / E. Sciatti, A. Merlo, C. Scangiuzzi [et al.]. – Текст : электронный // J. Clin Med. – 2023. – Vol. 12, № 12. – P. 3970. – DOI: 10.3390/jcm12123970.

185. Prognostic value of sST2 in heart failure patients with diabetes / V. Castiglione, M. Chiriac, A. Aimo [et al.]. – Текст : непосредственный // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42, Suppl. 1. – Article ehab724.0869.

186. Pulmonary hypertension in left heart disease / P. Mehra, V. Mehta, R. Sukhija [et al.]. – Текст : непосредственный // Archives of Medical Science. – 2019. – Vol. 15, № 1. – P. 262–273.

187. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study / F. Bursi, S.M. McNallan, M.M. Redfield [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of the American College of Cardiology. – 2012. – Vol. 59, № 3. – P. 222–231.

188. Pulmonary production of soluble ST2 in heart failure / D.A. Pascual-Figal, M.T. Pérez-Martínez, M.C. Asensio-Lopez [et al.]. – Текст : непосредственный // Circulation. Heart failure. – 2018. – Vol. 11. – P. e005488.

189. Racial/Ethnic differences in B-type natriuretic peptide levels and their association with care and outcomes among patients hospitalized with heart failure: findings from Get With The Guidelines-Heart Failure / S.R. Krim, R.P. Vivo, N.R. Krim [et al.]. – Текст : непосредственный // JACC Heart Failure. – 2013. – Vol. 1. – P. 345–352.

190. Re-appraisal of the obesity paradox in heart failure: a meta-analysis of individual data / N. Marcks, A. Aimo, J.L. Januzzi [et al.]. – Текст : непосредственный // Clinical Research in Cardiology. – 2021. – Vol. 110, № 8. – P. 1280–1291.

191. Recency of heart failure hospitalization, outcomes, and empagliflozin benefit in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A pooled analysis of DAPA-HF and DELIVER trials / J.P. Ferreira, M. Metra, A.A. Voors [et al.]. – Текст : непосредственный // European Journal of Heart Failure. – 2023. – Vol. 25, № 7. – P. 1247–1256.

192. Relation of left ventricular end-diastolic pressure and N-terminal pro-brain natriuretic peptide level with left atrial deformation parameters / M. Kurt, I.H. Tanboga,

E. Aksakal [et al.]. – Текст : непосредственный // *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. – 2012. – Vol. 13, № 6. – P. 524–530.

193. Relationship between sex, ejection fraction, and B-type natriuretic peptide levels in patients hospitalized with heart failure and associations with inhospital outcomes: findings from the Get With The Guidelines–Heart Failure Registry / E.M. Hsich, M.V. Grau-Sepulveda, A.F. Hernandez [et al.]. – Текст : непосредственный // *American Heart Journal*. – 2013. – Vol. 166. – P. 1063–1071.e3.

194. Risk factors for prolonged hospitalization in acute decompensated heart failure from the HEROES study / M. Lucki, P. Mitkowski, E. Lucka [et al.]. – Текст : непосредственный // *Scientific Reports*. – 2025. – Vol. 15. – P. 29133.

195. Risk Predictors of 3-Month and 1-Year Outcomes in Heart Failure Patients with Prior Ischemic Stroke / D. Li, Y. Wang, F. Ze [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11, № 19. – P. 5922.

196. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: A scientific statement from the American Heart Association / S.L. Chow, A.S. Maisel, I. Anand [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135. – P. e1054–e1091.

197. Role of the IL-33/ST2 axis in cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis / Y. Sun, H. Pavey, I. Wilkinson, M. Fisk. – Текст : электронный // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, № 11. – P. e0259026. – DOI: 10.1371/journal.pone.0259026. PMID: 34723980; PMCID: PMC8559957.

198. Samad, M. Natriuretic Peptides as Biomarkers: Narrative Review and Considerations in Cardiovascular and Respiratory Dysfunctions / M. Samad, S. Malempati, C.B.A. Restini. – Текст : электронный // *Yale Journal of Biology and Medicine*. – 2023. – Vol. 96, № 1. – P. 137–149. – DOI: 10.59249/NCST6937. PMID: 37009194; PMCID: PMC10052602.

199. Savarimuthu, S. Soluble ST2: a valuable prognostic marker in heart failure / S. Savarimuthu, P. Goel, A. Harky. – Текст : непосредственный // *Heart Failure Reviews*. – 2022. – Vol. 27. – P. 2155–2164.

200. Serial cardiac biomarker assessment in adults with congenital heart disease

hospitalized for decompensated heart failure / N. Aldweib, E.G. Elia, S.B. Brainard [et al.]. – Текст : непосредственный // International Journal of Cardiology Congenital Heart Disease. – 2022. – Vol. 7. – P. 100336.

201. Serum Galectin-3 and Risk Stratification in Chronic Heart Failure: A Systematic Review of Mortality Outcomes / S. Sulaiman, R. Mohamed Khalafallah, A. Elbadri [et al.]. – Текст : непосредственный // Cureus. – 2025. – Vol. 17, № 6. – P. e86959.

202. Serum Soluble ST2 Is a Valuable Prognostic Biomarker in Patients With Acute Heart Failure / Z. Wang, X. Pan, H. Xu [et al.]. – Текст : непосредственный // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2022. – Vol. 9. – P. 812654.

203. Sex-based Differences in Heart Failure Biomarkers / A. Robles-Mezcua, N.G. Aguado, A.P.M. de la Rosa [et al.]. – Текст : электронный // Current Heart Failure Reports. – 2024. – Vol. 21, № 4. – P. 379–388. – DOI: 10.1007/s11897-024-00665-x. Epub 2024 May 20.

204. Sex Differences in Heart Failure: A Step Forward / S. Wijesinghe, M.L. Dikou, I. Kasouridis [et al.]. – Текст : электронный // Interventional Cardiology. – 2025. – Vol. 19. – P. e18. – DOI: 10.15420/icr.2024.30.

205. Shams, P. Heart Failure (Congestive Heart Failure) / P. Shams, A. Malik, L. Chhabra. – Текст : электронный // StatPearls. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2025.

206. Shen, M.J. Galectin-3 and cardiac fibrosis: molecular mechanisms and clinical implications / M.J. Shen, C.H. Yu, Y. Zhang. – Текст : непосредственный // Frontiers in Physiology. – 2023. – Vol. 14. – Art. 1304735.

207. IL-33/ST2 axis in diverse diseases: regulatory mechanisms and therapeutic potential / F. Sheng, M. Li, J.-M. Yu [et al.]. – Текст : непосредственный // Frontiers in Immunology. – 2025. – Vol. 16. – Article 1533335.

208. Soluble ST2 for Prediction of Heart Failure and Cardiovascular Death in an Elderly, Community-Dwelling Population / R.H. Parikh, S.L. Seliger, R. Christenson [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of the American Heart Association. – 2016. – Vol. 5. – P. e003188.

209. Soluble ST2 protein in chronic heart failure is independent of traditional factors / K. Wojtczak-Soska, T. Pietrucha, A. Sakowicz [et al.]. – Текст : непосредственный // Archives of Medical Science. – 2013. – Vol. 9. – P. 21–26.

210. Soluble ST2 in Heart Failure: A Clinical Role beyond B-Type Natriuretic Peptide / M. Riccardi, P.L. Myhre, T.A. Zelniker [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of Cardiovascular Development and Disease. – 2023. – Vol. 10. – P. 468.

211. Soluble ST2 serum concentration and renal function in heart failure / A. Bayes-Genis, E. Zamora, M. de Antonio [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of Cardiac Failure. – 2013. – Vol. 19. – P. 768–775.

212. Soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) for predicting disease severity or mortality outcomes in cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis / C. Ip, K.S. Luk, V.L.C. Yuen [et al.]. – Текст : непосредственный // International Journal of Cardiology. Heart & Vasculature. – 2021. – Vol. 37. – P. 100887.

213. sST2 and Heart Failure-Clinical Utility and Prognosis / M. Dudek, M. Kałużna-Oleksy, J. Migaj [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol. 12, № 9. – P. 3136.

214. sST2 for outcome prediction in acute heart failure: which is the best cutoff? / A. Aimo, A.S. Maisel, V. Castiglione, M. Emdin. – Текст : непосредственный // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Vol. 74. – P. 478–479.

215. sST2 is a key outcome biomarker in COVID-19: insights from discovery randomized trial / D.M. Smadja, C.R. Massonnaud, A. Philippe [et al.]. – Текст : непосредственный // Scientific Reports. – 2025. – Vol. 15. – P. 14348.

216. sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-proBNP and High-Sensitivity Troponin T / M. Emdin, A. Aimo, G. Vergaro [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – Vol. 72, № 19. – P. 2309–2320.

217. Świątkiewicz, I. C-Reactive Protein as a Risk Marker for Post-Infarct Heart Failure over a Multi-Year Period / I. Świątkiewicz, P. Magielski, J. Kubica. – Текст : непосредственный // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22. – P. 3169.

218. Systematic review and meta-analysis to predict mortality in heart failure with preserved ejection fraction: Development and validation of the HF-DANAS score / C. Wang, L. Guan, S. Han [et al.]. – Текст : непосредственный // ESC Heart Failure. – 2024. – Vol. 11. – P. 4104–4115.

219. The Clinical Course and Deaths in Heart Failure: Changing Trends in the United States / A.P. Ambrosy, G.C. Fonarow, J. Butler [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – Vol. 75, № 7. – P. 848–856.

220. The clinical significance of changes in cTnT, CRP and NT-proBNP levels in patients with heart failure / Q. Wang, Y. An, H. Wang [et al.]. – Текст : электронный // American Journal of Translational Research. – 2021. – Vol. 13, № 4. – P. 2947–2954. – PMID: 34017460; PMCID: PMC8129395.

221. The diagnostic and prognostic value of galectin-3 in patients at risk for heart failure with preserved ejection fraction: Results from the DIAST-CHF study / T.D. Trippel, M. Mende, H.D. Düngen [et al.]. – Текст : непосредственный // ESC Heart Failure. – 2021. – Vol. 8. – P. 829–841.

222. The Diagnostic and Prognostic Value of Plasma Galectin 3 in HFrEF Related to the Etiology of Heart Failure / Q. Lu, R.C. Zhang, S.P. Chen [et al.]. – Текст : непосредственный // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2021. – Vol. 8. – P. 748875.

223. The history and mystery of sacubitril/valsartan: From clinical trial to the real world / M. Zhang, Y. Zou, Y. Li [et al.]. – Текст : электронный // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2023. – Vol. 10. – P. 1102521. – DOI: 10.3389/fcvm.2023.1102521.

224. The Impact of Obesity on Cardiovascular Diseases: Heart Failure / H. Alansari, G. Lazzara, M.B. Taha, J.R. Gorthi. – Текст : непосредственный // Methodist DeBakey Cardiovascular Journal. – 2025. – Vol. 21, № 2. – P. 44–52.

225. The novel perspectives opened by ST2 in the pandemic: a review of its role in the diagnosis and prognosis of patients with heart failure and COVID-19 / R.S. Miftode, A.O. Petriș, A.V. Onofrei [et al.]. – Текст : непосредственный // Diagnostics

(Basel). – 2021. – Vol. 11, № 2. – P. 175.

226. The prognostic significance of anemia in patients with heart failure: A meta-analysis of studies from the last decade / H. Xia, H. Shen, W. Cha, Q. Lu. – Текст : непосредственный // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – Article 632318.

227. The Role of Galectin-3 and ST2 in Cardiology: A Short Review / A. Merino-Merino, J. Gonzalez-Bernal, D. Fernandez-Zoppino [et al.]. – Текст : непосредственный // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11. – P. 1167.

228. The role of NT PRO-BNP in the evaluation of diabetic patients with heart failure / F.I. Fringu, A.V. Sitar-Taut, B. Caloian [et al.]. – Текст : непосредственный // *Acta Endocrinologica (Buchar)*. – 2020. – Vol. 16, № 2. – P. 183–191.

229. The sST2 level is an independent influencing factor associated with atrial fibrillation in heart failure patients: a case-control study / X. Yan, Y. Guo, L. Li [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Thoracic Disease*. – 2022. – Vol. 14, № 5. – P. 1578–1587.

230. The use of left ventricular ejection fraction in the diagnosis and management of heart failure. A clinical consensus statement of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, the Heart Failure Society of America (HFSA), and the Japanese Heart Failure Society (JHFS) / G.M.C. Rosano, J.R. Teerlink, K. Kinugawa [et al.]. – Текст : электронный // *European Journal of Heart Failure*. – 2025. – Vol. 27, № 7. – P. 1174–1187. – DOI: 10.1002/ejhf.3646. Epub 2025 Apr 22. PMID: 40260636.

231. The value of soluble suppression of tumorigenesis-2 (sST2) in the maintenance of hemodialysis patients with heart failure / X. Zhou, F. Yi, L. Peng [et al.]. – Текст : непосредственный // *Hippokratia*. – 2022. – Vol. 26, № 1. – P. 19–24.

232. Uric Acid as prognostic marker in advanced nonischemic dilated cardiomyopathy: comparison with N-terminal pro B-type natriuretic peptide level / H. Kim, H.W. Shin, J. Son [et al.]. – Текст : электронный // *Congest Heart Failure*. – 2010. – Vol. 16, № 4. – P. 153–158. – DOI: 10.1111/j.1751-7133.2010.00144.x. PMID: 20662867.

233. Usefulness of cardiac biomarkers for prognosis of better outcomes in chronic

heart failure / G. Charach, I. Grosskopf, L. Galin [et al.]. – Текст : непосредственный // *Medicine*. – 2021. – Vol. 100. – P. e23464.

234. Utility of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire for assessing quality of life in heart failure patients / A. Garcia-Alvarez, M.N. Alonso, J. Lupón [et al.]. – Текст : непосредственный // *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. – 2002. – Vol. 55, № 2. – P. 127–133.

235. Value of high sensitivity C-reactive protein and NT-proBNP level in patients with non-valvular atrial fibrillation / C.T. Doan, T.L. Nguyen, K.N. Tran, N.H. Pham. – Текст : непосредственный // *Archives of the Balkan Medical Union*. – 2024. – Vol. 59, № 4. – P. 401–408.

236. Van Linthout, S. Inflammation - Cause or Consequence of Heart Failure or Both? / S. Van Linthout, C. Tschope. – Текст : электронный // *Current Heart Failure Reports*. – 2017. – Vol. 14, № 4. – P. 251–265. – DOI: 10.1007/s11897-017-0337-9.

237. Variations in serum low-density lipoprotein and sST2 among heart failure patients with different ejection fraction groups and their clinical significance / Y. Liu, L. Gao, G. Zhao [et al.]. – Текст : непосредственный // *Medicine (Baltimore)*. – 2024. – Vol. 103, № 9. – P. e37357. – DOI: 10.1097/MD.00000000000037357.

238. Ventricular rate in atrial fibrillation and the risk of heart failure and death / L.M. Westergaard, A. Alhakak, R. Rørth [et al.]. – Текст : непосредственный // *EP Europace*. – 2023. – Vol. 25, № 5. – P. euad088.

239. Villacorta, H. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure / H. Villacorta, A.S. Maisel. – Текст : непосредственный // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. – 2016. – Vol. 106, № 2. – P. 145–152.

240. Wettersten, N. Biomarkers in Acute Heart Failure: Diagnosis, Prognosis, and Treatment / N. Wettersten. – Текст : непосредственный // *International Journal of Heart Failure*. – 2021. – Vol. 3, № 2. – P. 81–105. – DOI: 10.36628/ijhf.2020.0036.

241. Yang, C. The Diagnostic Value of Soluble ST2 in Heart Failure / C. Yang. – Текст : непосредственный // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – Article 685904.

242. Yao, L. Correlation between galectin-3, RDW, Hepc, HS and ferritin and

prognosis of patients with acute onset of chronic heart failure / L. Yao, Y. Tan, F. Chen. – Текст : непосредственный // BMC Cardiovascular Disorders. – 2022. – Vol. 22. – P. 471.

243. Zaborska, B. The Role of Galectin-3 in Heart Failure—The Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Potential—Where Do We Stand? / B. Zaborska, M. Sikora-Fraç, K. Smarż [et al.]. – Текст : непосредственный // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24. – P. 13111.

244. Zach, V. Suppression of Tumourigenicity 2 in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / V. Zach, F.L. Bähr, F. Edelmann. – Текст : электронный // Cardiac Failure Review. – 2020. – Vol. 6. – P. 1–7. – DOI: 10.15420/cfr.2019.10. PMID: 32257387; PMCID: PMC7111301.

245. Zhou, Y. Role of IL-33-ST2 pathway in regulating inflammation: current evidence and future perspectives / Y. Zhou, Z. Xu, Z. Liu. – Текст : электронный // Journal of Translational Medicine. – 2023. – Vol. 21, № 1. – P. 902. – DOI: 10.1186/s12967-023-04782-4. PMID: 38082335; PMCID: PMC10714644.

246. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T.A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.]. – Текст : непосредственный // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42, № 36. – P. 3599–3726.

247. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / C.W. Yancy, J.L. Januzzi, L.A. Allen [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of the American College of Cardiology. – 2021. – Vol. 77, № 6. – P. 772–810.

248. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure / P.A. Heidenreich, B. Bozkurt, D. Aguilar [et al.]. – Текст : непосредственный // Circulation. – 2022. – Vol. 145, № 18. – P. e895–e1032.

249. 2025 Concise Clinical Guidance: An ACC Expert Consensus Statement on Medical Weight Management for Optimization of Cardiovascular Health / O. Gilbert, M. Gulati, T.J. Gluckman [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of the American College of Cardiology. – 2025. – Vol. 86, № 7. – DOI: 10.1016/j.jacc.2025.05.024.