

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет
им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Колесникова Елена Викторовна

**РОЛЬ СВОБОДНО ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ДНК И СВОБОДНЫХ
НУКЛЕОТИДОВ В ДИАГНОСТИКЕ, ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И
ДИНАМИЧЕСКОМ КОНТРОЛЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

3.1.18. Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Мячина Ольга Владимировна

Воронеж – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Введение в проблему	14
1.2. Понятие «сердечно-сосудистого континуума».....	19
1.3. Этиология ХСН.	21
1.4. Патогенетические аспекты ХСН.	22
1.5. Система натрийуретических пептидов	26
1.6. Иммуновоспалительная концепция патогенеза ХСН	29
1.7. Классификация ХСН.....	30
1.8. Диагностика ХСН	33
1.9. Лечение пациентов с ХСН: возможности и трудности.....	38
1.10. Маркеры системного повреждения тканей в диагностике ХСН	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	46
2.1. Дизайн исследования.....	46
2.2. Методы физикального, лабораторного, инструментального исследования.....	50
2.3. Исследование толерантности к физической нагрузке у больных.....	52
2.4. Изучение качества жизни пациентов с ХСН.....	54
2.5. Методика исследования сцДНК в плазме крови... ..	55
2.6. Методика исследования свободных нуклеотидов в плазме крови.	56
2.7. Методика исследования шапероноподобной активности в плазме крови	58
2.8. Медикаментозная терапия пациентов с ХСН... ..	58
2.9. Методы статистической обработки.....	59
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	61
3.1. Клинико-инструментальные данные пациентов.....	61
3.2. Анализ медикаментозной терапии... ..	63
3.3. Анализ уровня сцДНК в группе пациентов с ХСН.... ..	64

3.4. Уровень сцДНК в зависимости от клинических характеристик пациента	66
3.4.1. Фракция выброса левого желудочка.....	66
3.4.2. Стадия ХСН	70
3.4.3. Функциональный класс ХСН. Оценка качества жизни	71
3.4.4. Индекс массы тела	76
3.5. Оценка уровня сцДНК с учетом анамнестических данных.....	76
3.6. Оценка уровня сцДНК с учетом сопутствующей патологии	78
3.6.1. Сахарный диабет	78
3.6.2. Хроническая болезнь почек	80
3.7. Анализ содержания свободных нуклеотидов в плазме крови.....	80
3.7.1. Уровень свободных нуклеотидов у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса и функционального класса.....	83
3.7.2. Содержание свободных нуклеотидов у пациентов с сочетанной патологией	84
3.8. Анализ шапероноподобной активности в плазме крови пациентов с ХСН.....	87
ГЛАВА 4. ДИНАМИЧЕСКОЕ ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ.....	89
4.1. Фракция выброса левого желудочка.....	89
4.2. Показатели биохимического анализа крови.....	89
4.3. Уровень сцДНК и NT-proBNP	90
4.4. Функциональный класс ХСН.....	91
4.5. Свободные нуклеотиды в плазме крови	92
4.6. Варианты течения ХСН у пациентов с различными объективными данными.....	94
ГЛАВА 5. ПРОГРАММА ДЛЯ ЭВМ ПО ДИНАМИЧЕСКОМУ НАБЛЮДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ХСН.....	96
5.1. Пример использования программы в рамках диспансерного наблюдения за пациентом с ХСН.....	102

ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	106
6.1. СцДНК у пациентов с ХСН.....	106
6.2. Свободные нуклеотиды и шапероноподобная активность у пациентов с ХСН.....	118
6.3. Динамическое изменение показателей	120
ВЫВОДЫ.....	127
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	129
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	130
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	131
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	133

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из наиболее значимых проблем здравоохранения в виду выраженного социального и экономического ущерба, причиняемого данной патологией [Рейтблат О.М. и соавт., 2023]. С каждым годом количество больных, страдающих этим заболеванием, неуклонно растет. С одной стороны, увеличивается продолжительность жизни пациентов с уже установленным сердечно-сосудистым заболеванием, так как существующие методы диагностики и новые схемы фармакотерапии позволяют своевременно выявить ХСН, начать лечение, и таким образом отсрочить наступление необратимых нарушений функций сердечно-сосудистой системы (ССС) [Ситникова М.Ю. и соавт., 2015]. С другой стороны, заболевания, являющиеся наиболее частыми причинами развития ХСН, такие как артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС), по-прежнему остаются недостаточно контролируруемыми [Поляков Д.С. и соавт., 2021; Ситникова М.Ю. и соавт., 2015]. Являясь конечным этапом сердечно-сосудистого континуума, ХСН значительно ухудшает прогноз пациента, приводя к инвалидизирующим последствиям. Важно подчеркнуть высокий уровень смертности пациентов с ХСН, который сравним с показателем смертности от злокачественных новообразований [Насонова С.Н. и соавт., 2021], при этом степень выраженности нарушения кровообращения оказывает непосредственное влияние на прогноз больного. Кроме того отдельного внимания заслуживает изучение влияния сопутствующей патологии, так как в силу возраста наиболее частыми представителями среди пациентов с ХСН являются коморбидные больные [Газизянова В.М. и соавт., 2019; Лазарева Н.В. и соавт., 2020]. Таким образом, оптимальная терапия заболеваний, приводящих к развитию ХСН, контроль за течением коморбидной патологии и учет данного обстоятельства при выборе медикаментозной терапии сердечно-сосудистых заболеваний,

максимально раннее выявление сердечной недостаточности, а также поддержание ее стабильного течения и профилактика декомпенсаций являются одними из наиболее приоритетных задач в сфере здравоохранения [Виноградова Н.Г. и соавт., 2020; Терещенко С.Н. и соавт., 2020].

В настоящее время основным лабораторным показателем ХСН является уровень NT-proBNP [Терещенко С.Н. и соавт., 2020; Athavale В. и соавт., 2022]. Однако данный маркер не обладает абсолютной специфичностью и может изменяться при различных состояниях, не связанных с сердечно-сосудистой патологией, например, при заболеваниях почек, применении химиотерапевтических методов лечения [Чаулин А.М. и соавт., 2020]. Кроме того, очевидно, что один показатель не может в полной мере отразить всю сложность патофизиологического механизма развития ХСН [Castiglione V. и соавт., 2021], и использование нескольких биомаркеров позволит повысить диагностическую точность исследования.

С учетом имеющихся сведений о роли иммуновоспалительной теории в патогенезе кардиоваскулярной патологии актуальной тенденцией является изучение маркеров системного повреждения тканей. В последние годы появились работы, показывающие изменение уровня свободно циркулирующей ДНК (сцДНК) у пациентов при артериальной гипертензии, инфаркте миокарда, ХСН [Трофимова Е.А. и соавт., 2022; Polina I.A. и соавт., 2020; Yokokawa T. и соавт., 2020]. Свободные нуклеотиды и белки теплового шока (шапероны) в плазме крови, как универсальные показатели стрессовых реакций, также имеют научное обоснование для изучения в качестве перспективных биомаркеров при сердечно-сосудистых заболеваниях [Aboumsallem J.P. и соавт., 2023; Duan Y. и соавт., 2020]. С целью повышения диагностической и прогностической точности этих показателей, как потенциальных маркеров ХСН, необходимы исследования, основанные на комплексной оценке клинических и лабораторно-инструментальных данных пациента.

Степень разработанности темы исследования

Роль сцДНК при сердечно-сосудистой патологии продолжает активно исследоваться. В настоящий момент доказано достоверное увеличение ее уровня в крови при АГ, ИБС, в том числе при инфаркте миокарда (ИМ), ХСН. Однако работы, посвященные изучению уровня сцДНК в крови у пациентов с ХСН, на сегодняшний день не оценивают взаимосвязь клинических характеристик пациента с данным биомаркером, а подобная связь играет важную роль в комплексной оценке субъективного и объективного статуса больного. Роль молекулярных шаперонов в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний известна, и наиболее важные представители данных маркеров, такие как HSP 70, HSP 60 на сегодняшний день имеют немалую доказательную базу. При этом поиск новых диагностически значимых форм, а также изучение шапероноподобной активности, остается актуальным направлением. Что касается, роли свободных нуклеотидов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, и, в частности при ХСН, то в доступных источниках данная информация не найдена.

Цель исследования

Изучить роль свободно циркулирующей ДНК и свободных нуклеотидов в диагностике и динамическом контроле ХСН на основе комплексного определения биомаркеров сердечной недостаточности и клинико-функциональных показателей состояния больного.

Задачи исследования

1. Изучить взаимосвязь биомаркеров сердечной недостаточности с клиническими и лабораторно-инструментальными данными у пациентов с ХСН.

2. Выявить преобладающую сопутствующую патологию и оценить ее влияние на уровень свободно циркулирующей ДНК (сцДНК) и свободных нуклеотидов в плазме крови у больных ХСН.
3. Исследовать динамические изменения уровней сцДНК и свободных нуклеотидов в плазме крови на фоне приема оптимальной медикаментозной терапии у пациентов с ХСН.
4. Разработать комплекс мероприятий, обеспечивающий своевременное выполнение необходимых лабораторно-инструментальных исследований и планирование визитов больных ХСН к врачу для оценки проводимой терапии с учетом всех полученных данных.

Научная новизна

1. Впервые исследованы уровень свободно циркулирующей ДНК и свободных нуклеотидов в плазме крови у больных хронической сердечной недостаточностью с учетом клинических характеристик пациента.
2. Установлена прямая связь между уровнями NT-proBNP и сцДНК, а также обратная связь между содержанием сцДНК и показателями функционального состояния сердечно-сосудистой системы: фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), функциональным классом (ФК) ХСН и стадией ХСН.
3. Изучено динамическое изменение уровней сцДНК и свободных нуклеотидов в плазме крови на фоне проводимых лечебных мероприятий.
4. Выявленные закономерности позволили рассматривать уровень сцДНК и свободных нуклеотидов в плазме крови как дополнительные биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний, повышающие диагностическую точность в различных клинических ситуациях.

Теоретическая и практическая значимость работы

В проведенном исследовании доказана диагностическая значимость сцДНК в качестве дополнительного биомаркера ХСН, а также его связь с основными клинико-инструментальными показателями состояния больного (фракцией выброса левого желудочка, функциональным классом ХСН, стадией ХСН) и сопутствующей патологией. Также установлено положительное влияние оптимальной медикаментозной терапии на уровень сцДНК, проявляющееся в достоверном снижении его концентрации в плазме крови пациентов, что можно использовать для оценки эффективности лечения.

Выявлены качественные и количественные изменения содержания свободных нуклеотидов в крови больных ХСН, при этом эффективная терапия приводила к нормализации нуклеотидного профиля, приближению его параметров к показателям здоровых лиц, что также можно применять для динамического контроля.

Исследование шапероноподобной активности в плазме крови внесло дополнительное понимание в патогенетические механизмы прогрессирования ХСН, выявив характерные дезадаптивные проявления на фоне ухудшения объективного статуса пациента.

На основании имеющейся потребности в оптимизации организационного подхода к диспансерному наблюдению пациентов с ХСН разработана и внедрена в практическое применение в условиях амбулаторного звена компьютерная программа (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023619860), позволяющая создавать индивидуальный план наблюдения больного и своевременно оповещать о необходимости выполнения диагностических и/или лечебных мероприятий. Ключевая особенность, заключающаяся в функции напоминания о необходимости проведения диспансерных мероприятий, является главным инструментом рабочего процесса, позволяющим достичь основной цели диспансерного наблюдения – регулярного контроля за состоянием лиц, нуждающихся в данном наблюдении.

Методология и методы исследования

Исследование являлось одноцентровым, проспективным с элементами ретроспективного, в ходе которого были обследованы 67 пациентов, состоящих на диспансерном учете у врача-кардиолога с диагнозом «ХСН» и 23 практически здоровых добровольца. На этапе сбора первичной информации был проведен опрос пациентов, физикальное обследование, лабораторно-инструментальные методы исследования. Кроме того, пациенты проходили тест с 6-минутной ходьбой, отвечали на вопросы Миннесотского опросника качества жизни, а также были оценены на предмет приема оптимальной медикаментозной терапии с/без необходимости ее коррекции. Динамическое наблюдение включало повторное проведение комплекса лабораторно-инструментальных методов обследований, в среднем спустя 6 месяцев от начала исследования у пациентов со сниженной фракцией выброса. Математическая и статистическая обработка результатов исследования выполнена с помощью программ Microsoft Office Excel (2007) и Statistica SPSS 17.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Установлена прямая связь между уровнем сцДНК и NT-proBNP у больных с ХСН, что проявляется сочетанным увеличением исследуемых показателей в крови. Тяжесть нарушения сердечно-сосудистой функции, определяемая по критериям ФВ ЛЖ, ФК, стадия ХСН, характеризуется прогрессирующим ростом количества сцДНК в плазме крови пациента.
2. У пациентов с ХСН, перенесших инфаркт миокарда, уровень сцДНК повышен по сравнению с больными со стабильным течением ИБС. На уровень сцДНК также влияет давность ИМ, что подтверждается максимальной концентрацией биомаркера в раннем восстановительном периоде (менее 6 месяцев).

3. Содержание свободных нуклеотидов в крови обнаруживает количественные и качественные изменения у пациентов с ХСН при анализе с учетом ФВ, ФК или наличия СД 2 типа. Повышенные уровни глюкозы и гликированного гемоглобина у пациентов с СД обнаруживают корреляции с адениновыми нуклеотидами.
4. На фоне медикаментозной терапии выявлено достоверное снижение уровней сцДНК и свободных нуклеотидов в крови пациентов с ХСН, что позволяет использовать их для динамического наблюдения за состоянием больных.

Личный вклад автора

Автору принадлежит основная роль в разработке дизайна исследования, формированию статистических групп. Автором лично выполнено: набор пациентов и группы сравнения (контроля); объяснение условий участия в проводимом исследовании; врачебное клинико-физикальное обследование (сбор анамнеза, жалоб, осмотр); заполнение необходимой медицинской документации (амбулаторной карты, в том числе электронной); анализ результатов лабораторно-инструментальных методов исследований; интерпретация данных статистической обработки; изучение отечественных и зарубежных источников литературы; написание текста диссертации. Компьютерная программа разработана на основе личных представлений автора о ее дизайне и необходимых функциях.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты работы соответствуют пунктам 2, 3, 5 паспорта научной специальности Внутренние болезни (медицинские науки).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследовательской работы была обусловлена репрезентативностью изучаемой группы пациентов, соблюдением требований к стандартам обследований пациентов с представленной нозологией, достаточным объемом полученной клинической и лабораторно-инструментальной информации, формулированием выводов, основанных на достоверных статистических и математических результатах.

Основные результаты и положения научной работы были изложены на следующих конференциях и конгрессах: I Межрегиональная междисциплинарная научно-практическая конференция по итогам производственной практики с международным участием (г. Нижний Новгород, 2022); LVII Международная научно-практическая конференция «Advances in Science and Technology» (г. Москва, 2023); Международная конференция «Scientific research of the SCO countries: synergy and integration» (г. Пекин, КНР, 2023); Межвузовский международный конгресс «Высшая школа: научные исследования» (г. Москва, 2023); XIV Общероссийская конференция с международным участием «Неделя медицинского образования 2023» (г. Москва, 2023); XXV Международный конкурс научно-исследовательских работ «Вестник науки – 2023» (г. Москва, 2023). Диплом победителя 1-ой степени. Номинация: Лучшая научно-исследовательская работа. Направление: Медицинские науки.

Внедрение результатов исследования

Полученные в ходе исследовательской работы результаты были апробированы и реализованы в ходе диагностического, лечебного и организационного (диспансерного) процесса на базах БУЗ ВО Воронежской городской клинической больницы № 20 (главный врач – к.м.н. Л.В. Пышнограева), а также внедрены в учебный процесс кафедр биологии (зав. кафедрой – доктор медицинских наук, доцент Мячина О.В.), клинической лабораторной диагностики (зав. кафедрой – доктор медицинских наук, доцент

Котова Ю.А.) и поликлинической терапии (зав. кафедрой – доктор медицинских наук, профессор А.А. Пашкова).

Публикации

По теме исследования опубликовано 10 научных статей, из них 3 - в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ (в том числе 1 - в журнале, индексируемом в международной базе цитирования Scopus). Получено 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU 2023619860.

Объем и структура диссертационной работы

Текст диссертационной работы изложен на 159 страницах, содержит 28 рисунков и 33 таблицы. Разделы, представленные в работе, включают введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследований, данные динамического наблюдения, информацию о компьютерной программе по диспансерному наблюдению пациентов, заключение и обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Литературные источники представлены 224 работами, из них 63 российские и 161 иностранные.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Введение в проблему

Всестороннее изучение любого вопроса, в любой научной области невозможно без обращения к историческим аспектам. Помимо сухих дат, напоминающих о временах подготовки к обязательным экзаменам, удивительно обнаружить, насколько давней проблемой является объект настоящего исследования – сердечная недостаточность. Великие имена - Гиппократ, Р. Лаэннек, С.П. Боткин, Г.Ф. Ланг, Е. Браунвальд - трудились над пониманием причин и механизмов развития заболевания и находили им объяснение, в рамках возможностей своего времени, создавая основу для будущих открытий. От описания Гиппократом хрипов в легких, как «закипающего уксуса», открытия кругов кровообращения в 1628 году Уильямом Гарвеем, основополагающего закона Франка-Старлинга до экспериментальных работ, проводимых в 90-х годах XX века E. Braunwald, R. Rashmer, B. Folkow, и создания нейрогормональной теории патогенеза сердечной недостаточности - это путь, который еще далеко не окончен.

Итак, с позиции современных представлений хроническая сердечная недостаточность является патофизиологическим синдромом, при котором в результате того или иного сердечно-сосудистого заболевания или под влиянием других этиологических причин происходит нарушение способности сердца к наполнению или опорожнению, сопровождающееся дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем и проявляющееся неадекватной перфузией органов и систем [Терещенко С.Н. и соавт., 2020]. Как мы видим, данное определение включает и причины, и механизм, и проявления заболевания и поэтому, является наиболее полным научным объяснением понятия «хроническая сердечная недостаточность». В контексте практического применения эти сведения отражают нарушение систолической и/или диастолической функции миокарда, изменение

определенных лабораторных показателей и клиническую картину заболевания, то есть жалобы пациента.

По справедливому утверждению ряда авторов ХСН рассматривается как крупнейшая неинфекционная пандемия XXI века, представляющая собой не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему [Бойцов С.А. 2022; Roger V.L. 2021]. Усилия, прилагаемые медицинским сообществом, для контроля над сложившейся ситуацией, имеют место на всех уровнях здравоохранения: на мировом, национальном и субъектовом. Бесчисленное количество зарубежных и отечественных научных работ, посвященных проблеме ХСН, обновляющиеся рекомендации по ведению пациентов Европейского общества кардиологов, Американской ассоциации сердца, Российского кардиологического общества, создание и внедрение в клиническую практику законодательной основы льготного обеспечения данной категории больных - все это позволяет оценить масштаб проводимой работы, в полной мере соответствующий и масштабу проблемы.

Данные статистики показывают, что частота встречаемости ХСН в мире варьирует от минимальной, 0,3% в популяции Индии до 5,3% у жителей Австралии. Наибольшая распространенность ХСН в Европе наблюдается в Германии – 4% [Groenewegen A. и соавт., 2020]. В Российской Федерации крупнейшими исследованиями, посвященными изучению пациентов с сердечной недостаточностью, являются «ЭПОХА-ХСН» [Беленков Ю. Н. и соавт., 2011], «ЭПОХА-О-ХСН» [Беленков Ю. Н. и соавт., 2003], «ЭПОХА-Д-ХСН» [Поляков Д.С. и соавт., 2016]. Согласно эпидемиологическому исследованию «ЭПОХА-ХСН», в России распространенность ХСН составляет 7 % [Беленков Ю. Н. и соавт., 2011], что выше, чем в других странах. Это обусловлено, с одной стороны, недостаточным контролем за течением заболеваний, наиболее часто приводящих к развитию ХСН, таких, как артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца [Поляков Д.С. и соавт., 2021; Ситникова М.Ю. и соавт., 2015]. К примеру, в исследовании «ЭПОХА-АГ» было установлено, что эффективное лечение гипертензии получают лишь 7,2% больных [Бадин Ю.В. и соавт., 2019]. С другой

стороны, благодаря современным методам терапии, возможно достигнуть стабильного течения заболевания у лиц с диагностированной ранее сердечно-сосудистой патологией, минимизировать количество осложнений, таким образом способствовать продлению жизни данных больных, что также находит отражение в статистике распространенности ХСН. Иными словами, рост количества пациентов в группах риска и положительные эффекты проводимых среди них лечебных мероприятий, являются парадоксальной основой для увеличения числа больных с ХСН [Шляхто Е.В. и соавт., 2020].

Касаемо возрастных особенностей российской популяции обращает на себя внимание распространение ХСН среди всех возрастных групп, при этом частота встречаемости растет с увеличением возраста. Так, по данным исследования ЭПОХА-ХСН распространенность ХСН среди больных в возрасте от 30 до 39 лет составляет 1,6%, от 40 до 49 лет - 9,4%, а у лиц 50-59 лет достигает 17%. В целом тенденция такова, что после 45 лет частота ХСН с каждым последующим десятилетием удваивается и приближается к 20% у возрастной группы от 70 до 80 лет. Резкое увеличение распространенности ХСН наблюдается у лиц старше 90 лет – около 70% [Беленков Ю.Н. и соавт., 2011]. Это также подтверждает и объясняет отрицательную эпидемиологическую статистику ХСН в России, так как на фоне роста численности старших возрастных групп происходит увеличение числа пациентов с сердечной недостаточностью, по-прежнему преобладающую среди лиц пожилого и старческого возраста [Бойцов С.А., 2022].

Гендерные отличия проявляются как в частоте встречаемости ХСН, так и в механизме ее развития. По данным исследования «ЭПОХА-Д-ХСН» в возрастной группе старше 60 лет среди пациентов с ХСН значительно преобладали женщины - 72,5%, медиана возраста составила 69,6 лет. Напротив, возрастной диапазон от 45 до 60 лет характеризовался доминированием мужчин (67,4%, медиана возраста 51,3 года) [Поляков Д.С. и соавт., 2019]. Данный факт объясняется более ранней заболеваемостью у мужчин АГ и ИБС, являющимися ключевыми факторами риска развития ХСН, а также меньшим количеством сердечно-сосудистых

осложнений у женщин, и, следовательно, большей продолжительностью жизни [Lala A. и соавт., 2022].

Что касается патогенеза ХСН, известно, что у женщин преобладает ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ) за счет преимущественно концентрического ремоделирования миокарда, а у мужчин – форма со сниженной ФВ (ХСНнФВ) в виду эксцентрического ремоделирования [Piro M. и соавт., 2010; Sciatti E. и соавт., 2023]. Имеются данные, подтверждающие данное обстоятельство на примере популяции Германии. Так, среди мужчин частота ХСНнФВ составляет 147 на 100 тыс. населения, а ХСНсФВ – 98 на 100 тыс. населения. Обратная ситуация наблюдается у женщин: распространенность ХСНнФВ составляет 79 на 100 тыс. населения, а ХСНсФВ - 141 на 100 тыс. населения [Gerber Y. и соавт., 2015].

В Российской Федерации ситуация последних десятилетий такова, что число пациентов с сохраненной фракцией выброса превосходит число больных с иными формами: промежуточной и сниженной. Результаты исследования «ЭПОХА-Д-ХСН» приводят следующие показатели: доля пациентов с ФВ <40% составляет 30,7% среди мужчин и 14,4% среди женщин, с ФВ 40-49% - 28,5% и 19%, с ФВ \geq 50% - 40,8% и 66,7% соответственно [Поляков Д.С. и соавт., 2016]. Необходимо обратить внимание, что наличие ХСНсФВ среди женщин достоверно чаще по сравнению с мужчинами. Наконец, отдельное значение имеет то обстоятельство, что количество пациентов с сохраненной фракцией выброса продолжает увеличиваться [Ощепкова Е.В. и соавт., 2015].

Статистика по принадлежности больных к функциональному классу среди включенных в исследование ЭПОХА-ХСН, демонстрирует преобладание второго ФК (около 50%), при этом первый и третий ФК численно отличаются незначимо (23% и 25% соответственно), а доля больных, относящихся к ФК IV, наименьшая, и составляет 5%. Однако исследователями отмечено, что зафиксировано увеличение количества пациентов с ФК III-IV в среднем на 4% по сравнению с данными начала 2000-х гг. [Поляков Д.С. и соавт., 2021].

Стабильное течение ХСН может осложниться развитием обострения - декомпенсации, требующей госпитализации пациента [Long B. и соавт., 2019].

Основные выводы эпидемиологических исследований, проводимых с целью оценки случаев стационарного лечения, свидетельствуют о доминировании декомпенсации ХСН в качестве причины госпитализации, при этом сам факт госпитализации увеличивает риск смертности у пациентов с ХСН [Поляков Д.С. и соавт., 2016; Blumer V. и соавт., 2021; Morrow D.A. и соавт., 2019].

Большое значение имеет понятие «повторная госпитализация», главной задачей которого является отразить частоту повторных обострений, что в свою очередь необходимо использовать в качестве независимого прогностического фактора [Sarijaloo F. и соавт., 2021]. Известно, что исходы у пациентов с стабильным течением ХСН и госпитализированных с декомпенсацией, и особенно, повторно декомпенсированных, существенно различаются [Verbrugge F. H., 2020]. Именно поэтому, одной из наиболее приоритетных задач в настоящее время является снижение числа повторных госпитализаций, а не только снижение смертности [Фомин И.В. и соавт., 2021; Heidenreich P.A. и соавт., 2022; McDonagh T.A. и соавт., 2021].

Показатель смертности среди больных ХСН, к сожалению, остается на стабильно высоком уровне, зачастую превосходя показатель смертности от онкологических заболеваний [Jones N.R. и соавт., 2019; Tsaο C.W. и соавт., 2018]. В России среднегодовая смертность пациентов с сердечной недостаточностью составляет 6%, что больше показателя в общей популяции в 10 раз [Поляков Д.С. и соавт., 2021]. Исследование ESC-HF Pilot акцентирует худший прогноз у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН, в отличие от лиц с стабильным течением [Maggioni A.P. и соавт., 2010]. Общая смертность через год наблюдения составила 17,4% среди больных, перенесших обострение, и 7,2% у тех, кто не нуждался в стационарном лечении. Российское исследование ОРАКУЛ-РФ также демонстрирует отрицательную прогностическую связь между госпитализацией и смертностью: частота повторных обострений и смерти в течение года после выписки составляла 63,4% [Арутюнов А.Г. и соавт., 2015]. Также результатами исследования ESC-HF Pilot доказано, что на продолжительность жизни влияет функциональный класс. Согласно полученным

данным общая смертность у пациентов с ФК I-II составила 4,8%, а у больных с ФК III-IV – 13,5%. Результаты исследования ЭПОХА-ХСН [Беленков Ю.Н. и соавт., 2011] демонстрируют аналогичную ситуацию, анализируя с позиции продолжительности жизни, которая составляет 7,8 и 4,8 лет у больных с ФК I-II и ФК III-IV соответственно.

Несмотря на масштаб и серьезность проблемы ХСН существуют методы, способные изменить ситуацию в лучшую сторону. Несомненный потенциал в снижении смертности и улучшении прогноза пациентов имеют современная медикаментозная терапия, а также совершенствование системы оказания помощи больным с ХСН [Шляхто Е.В. и соавт., 2023].

Для объективной оценки актуальной эпидемиологической ситуации в Российской Федерации в 2020 году было инициировано многоцентровое регистровое исследование – ПРИОРИТЕТ-ХСН, продолжающееся на настоящий момент, главной целью которого станет анализ истинного положения амбулаторного звена ведения пациентов с ХСН, а также разработка мер по оптимизации диагностических и лечебных мероприятий [Шляхто Е.В. и соавт., 2023].

1.2. Понятие «сердечно-сосудистого континуума»

Последовательное развитие сердечно-сосудистых заболеваний, начиная с факторов риска их возникновения до терминальных стадий, носит название «сердечно-сосудистый континуум» [Рорре К.К. и соавт., 2022]. В рамках изучения вопроса сердечной недостаточности рассмотрение данного термина является необходимым, так как ХСН занимает конечные этапы в этой последовательности событий. Впервые данный термин появился в медицинском сообществе в 1991 году благодаря гипотезе, сформулированной V. Dzau и E. Braunwald. Они предположили, что течение атеросклеротического процесса, приводящее к развитию различной кардиоваскулярной патологии, в первую очередь, ИБС, может быть представлено в виде цепи событий. Таким образом, впервые было

показано, что существует определенная патофизиологически обоснованная закономерность, берущая начало от момента реализации факторов риска до формирования ХСН.

Этапы сердечно-сосудистого континуума имеют следующую очередность: факторы риска (АГ, сахарный диабет, дислипидемия, метаболический синдром) – эндотелиальная дисфункция – атеросклероз – ИБС – инфаркт миокарда – ремоделирование сердца – застойная сердечная недостаточность – терминальная стадия заболевания [Porre К.К. и соавт., 2022]. Главное, что необходимо понимать, что на начальных этапах возможно прервать данную цепь событий, и больной, страдающий, например от гипертонии, при должном лечении длительное время будет оставаться на текущей ступени или вовсе не перейдет на следующую. Подобный пример четко показывает основную задачу врача и пациента: не допустить развитие следующего этапа, максимально профилактировать развитие серьезных заболеваний.

В 2022 году Американская ассоциация сердца в рекомендациях по ведению пациента с ХСН, представила иной взгляд на фазы сердечно-сосудистого континуума, объединив многочисленные периоды в четыре главных стадии [Heidenreich P.A. и соавт., 2022]:

- «А» - факторы риска и возможность их модификации;
- «В» - пре-СН: симптомы отсутствуют, есть структурные изменения миокарда или доказательства повышенного давления наполнения (по данным ЭХО-КГ) или повышение натрийуретических пептидов;
- «С» - симптомная СН: структурное поражение миокарда с симптомами заболевания;
- «D» - выраженная СН: наличие выраженных симптомов, повторные госпитализации несмотря на проводимую терапию.

Данный подход упрощает понимание сложных патогенетических аспектов и, кроме того, облегчает взаимодействие врача с пациентом при описании деталей заболевания и прогноза [Faggiano P. И соавт., 2021].

1.3. Этиология ХСН

Причины развития сердечной недостаточности многочисленны, и выяснение конкретной этиологии позволяет добиться наилучших результатов в терапии больных [McDonagh Т.А. и соавт., 2021]. В различных литературных источниках приводятся множественные этиологические формы ХСН, при этом все они в наиболее обобщенной классификации делятся на кардиальные и внекардиальные. К кардиальным причинам относят такие заболевания как АГ, ИБС, кардиомиопатии семейные и приобретенные, заболевания эндокарда и перикарда, а также врожденные и приобретенные пороки сердца и нарушения ритма и проводимости. Внекардиальные формы ХСН возникают в результате заболевания других органов и систем, к примеру, анемии, сепсиса, гипо/гипертиреоза, болезни Педжета, почечной недостаточности [Терещенко С.Н. и соавт., 2020]. В обновленных рекомендациях Европейского общества кардиологов 2021 года дополнительно выделены нейромышечные заболевания (атаксия Фридрейха, мышечная дистрофия) в качестве одной из первопричин развития ХСН [McDonagh Т.А. и соавт., 2021].

К редким причинам возникновения ХСН относят клапанные пороки и миокардиты (4,3% и 3,6% соответственно) [Фомин И.В. 2010], а лидирующую позицию по частоте формирования сердечной недостаточности в РФ делят АГ и ИБС [Ситникова М.Ю. и соавт., 2015], причем около 50% случаев приходится на их сочетание [Фомин И.В. 2010]. Роль ишемической болезни сердца в развитии хронической сердечной недостаточности неоспорима. В литературе используется понятие «ишемическая ХСН», подчеркивающее особое значение данной формы [Мацкеплишвили М.Т. и соавт., 2019; Вах J.J. и соавт., 2019]. Кроме того, необходимо отдельно отметить значимость АГ и нарушений ритма в развитии ХСН, выросшую за последние годы. Если ранее при наличии у пациента признаков сердечной недостаточности или фибрилляции предсердий, врач, как правило, в абсолютном проценте случаев, выставлял основным диагнозом «ИБС» [Шапошник И.И. 2014], то теперь установлено, что и артериальная гипертензия, и

нарушения ритма являются независимыми этиологическими факторами развития ХСН, даже в отсутствии ишемической болезни сердца [Díez J. и соавт., 2023]. Это ключевое положение позволяет избежать нерациональных диагностических и лечебных мероприятий.

Интересным замечанием, найденным в литературе, является выделение потенциально обратимых факторов риска развития ХСН [Обрезан А.Г. и соавт., 2006]. Такие состояния как воспалительные заболевания миокарда, эндокринологические нарушения, ИБС при возможности оперативного лечения, являются терапевтически управляемыми, требующими своевременных лечебных мероприятий, которые позволят предотвратить наступление выраженных некорректируемых нарушений.

1.4. Патогенетические аспекты ХСН

Факторы, вызывающие прямое повреждение миокарда, или приводящие к увеличению нагрузки, активируют механизмы адаптации (компенсации), направленные на поддержание сердечного выброса. Выделяют кардиальные и экстракардиальные (центральные), а также аварийные и долговременные адаптационные механизмы [Мазур Е.С. и соавт., 2018]. Внутрисердечные механизмы регулируют сократительную функцию в зависимости от объема притекающей крови, согласно закону Франка-Старлинга. В условиях избыточного поступления крови в желудочки происходит растяжение волокон сердечной мышцы, при этом нити актина и миозина занимают оптимальное для наибольшего сокращения положение, что позволяет сердцу изгнать избыточный объем крови в артерии [Habigt M.A. и соавт., 2021]. Центральные механизмы, направленные на сохранение оптимального сердечного выброса, способствуют увеличению частоты и силы сердечных сокращений, путем активации симпатoadреналовой системы [Мазур Е.С. и соавт., 2018].

Очевидно, что кратковременные (аварийные) механизмы имеют определенный предел компенсаторных возможностей, и при продолжающемся

действии повреждающего фактора, запускаются процессы долговременной адаптации. Известно, что физиологический предел растяжения волокон миокарда составляет 146% от первоначальной величины. В случае избыточного растяжения миофибрилл и выраженной дилатации полостей сердца закон Франка-Старлинга перестает действовать [Nabigt M.A. и соавт., 2021]. Длительная гиперактивация симпатической нервной системы становится не компенсаторным, а уже дезадаптивным фактором. Вызванная ей тахикардия приводит к укорочению фазы наполнения (диастолы), следовательно, к нарушению коронарного кровотока, так как именно в эту фазу происходит кровоснабжение миокарда. Происходит выраженный дисбаланс между метаболическими потребностями миокарда и действительным поступлением кислорода и энергии, что усугубляет имеющиеся нарушения, приводя к развитию сердечной недостаточности [Мазур Е.С. и соавт., 2018]. Возникает порочный круг, поскольку воспринимая сердечную дисфункцию, как постоянный стрессовый агент, организм поддерживает чрезмерное возбуждение симпатoadреналовой системы, которая, в свою очередь, запускает всю цепь последовательных изменений. По этой причине концентрация катехоламинов, в частности норадреналина, в крови пациентов с ХСН в несколько раз превышает показатели здоровых лиц [Vogovac J.A. и соавт., 2020]. Выраженное вазоконстрикторное действие норадреналина проявляется как в венозном, так и в артериальном русле. В связи с меньшим тонусом вен основная часть крови по градиенту давления стремится в венозные сосуды, в результате чего увеличивается венозный возврат, растет преднагрузка на сердце. Повышенный тонус артерий приводит к росту периферического сопротивления, то есть к увеличению постнагрузки на миокард [Aimo A. И соавт., 2021].

Негативное влияние высоких концентраций катехоламинов не ограничивается действием на сосудистое русло, но также проявляется в активации генетического аппарата миокарда. Происходит усиление синтеза нуклеиновых кислот и белков, что приводит к увеличению массы миокарда за счет немышечных структур (макрофагов, фибробластов, эндотелиальных клеток) и растяжению самих кардиомиоцитов, то есть развивается один из механизмов

длительной адаптации – гипертрофия [Беленков Ю.Н. и соавт., 2008]. С одной стороны, данный механизм должен играть положительную роль, способствуя снижению избыточной нагрузки на сердце. Некоторое время именно так и происходит, однако дальнейшее увеличение массы миокарда вызывает ухудшение сердечной функции. Виной этому является несоответствие роста сосудистой сети увеличенной мышечной массе. Таким образом, со временем возникает дефицит кровообращения в гипертрофированной мышце, замещение кардиомиоцитов соединительной тканью, что приводит к дистрофическим изменениям в миокарде и относительной коронарной недостаточности [Беленков Ю.Н. и соавт., 2008]. Кроме того, гипертрофированная масса миокарда не способна к полноценному расслаблению, то есть вновь имеет место нарушение диастолической функции. Отсутствие адекватного заполнения полостей кровью приводит к уменьшению сердечного выброса и, как следствие, к прогрессированию сердечной недостаточности [Мазур Е.С. и соавт., 2018].

Описанные изменения в сердечной мышце определяют процесс ремоделирования миокарда, который служит адаптацией к развившимся патологическим преобразованиям. Термин «ремоделирование» включает две разновидности: структурное и функциональное [Обрезан А.Г. и соавт., 2006]. Под структурным ремоделированием понимают нарушение размеров и геометрии полостей сердца. Исследования последних десятилетий позволили установить пять основных вариантов перестройки миокарда у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: концентрическая гипертрофия, концентрическое ремоделирование, эксцентрическая гипертрофия, эксцентрическое ремоделирование и эуцентрическая гипертрофия [Обрезан А.Г. и соавт., 2006]. Необходимо учитывать, что различные варианты геометрий полостей отвечают за развитие разных нарушений. Так, концентрические формы ответственны за возникновение преимущественно диастолической дисфункции, эксцентрическое ремоделирование приводит к развитию систолических нарушений, а эксцентрическая и эуцентрическая гипертрофии вызывают смешанный, систоло-диастолический вариант сердечной недостаточности. Функциональное

ремоделирование объединяет нарушения электрофизиологических свойств миокарда, такие как ассинхронное сокращение камер сердца, нарушения ритма и проводимости, изменения сократимости и расслабления предсердий и желудочков [Обрезан А.Г. и соавт., 2006].

Длительное время механизмы гипертрофии, приводящие к ослаблению сердечного выброса, обосновывали определенный терапевтический подход к ведению пациентов с ХСН. Ключевыми лекарственными средствами являлись вещества, обладающие положительным инотропным действием, то есть повышающие сократительную способность миокарда, - гликозиды [Ferrari F. И соавт., 2020]. Однако, в настоящий момент, в результате открытия нейрогуморальных механизмов сердечной недостаточности, существовавшая ранее гемодинамическая теория была в значимой степени дополнена нейрогормональной теорией. Подобные изменения коренным образом затронули лекарственный арсенал, сделав основными препаратами те, что борются с нейрогормональным дисбалансом [Silva-Cardoso J. и соавт., 2019].

Последовательность нейрогормональных изменений начинается с активации продукции ренина юкстагломерулярным аппаратом почки в ответ на снижение сердечного выброса и возникающую вследствие этого почечную гипоперфузию [Воговас J.A и соавт., 2020]. Ренин является пусковым фактором активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), основным направлением которой является синтез ангиотензина II [Sullivan R.D. и соавт., 2019]. Цепь биохимических преобразований заключается в деструкции под действием ренина ангиотензиногена с образованием ангиотензина I. Далее этот малоактивный гормон подвергается действию ангиотензинпревращающего фермента, который переводит его в активную форму – ангиотензин II. Он, в свою очередь, повышает артериальное давление за счет спазма артериол большого круга кровообращения, тем самым обеспечивая оптимальное кровоснабжение жизненно важных органов, повышая сократительную способность сердца, однако параллельно увеличивая потребность миокарда в кислороде [Bhullar S.K. и соавт., 2022]. Другим эффектом ангиотензина II является активация синтеза

альдостерона, который приводит к нарушению водно-электролитного баланса. Альдостерон способствует увеличению реабсорбции натрия в организме, что проявляется задержкой жидкости, а повышенный уровень натрия, в свою очередь, стимулирует выработку антидиуретического гормона, что ведет к еще большей задержке воды [Buffolo F. И соавт.. 2022]. Кроме того доказано, что ангиотензин II является независимым фактором роста, вызывающим гипертрофию миокарда и стимулирующим процессы фиброза [Беленков Ю.Н. и соавт., 2006; Bhullar S.K. и соавт., 2022]. В настоящее время установлено, что в организме присутствует не только эндокринная форма РААС (циркулирующая), но и тканевая (локальная), функционирующая в различных органах, в том числе в сердце, головном мозге, почках, надпочечниках [Мареев В.Ю., 2004]. Именно тканевой вариант функционирования более показателен для оценки действия системы РААС, нежели содержание ее компонентов в плазме крови. Например, миокардиальная тканевая РААС активируется задолго до проявления признаков сердечной недостаточности, под действием перегрузки миокарда, и по мере прогрессирования сердечной дисфункции, увеличивает свою активность [Беленков Ю.Н. и соавт., 2006].

1.5. Система натрийуретических пептидов

Если бы ренин-ангиотензин-альдостероновая система в организме не имела противодействия, очевидно, что конечный этап существования наступал гораздо раньше. Главная структура, оказывающая сопротивление негативным эффектам РААС и препятствующая скорому развитию необратимого финала, это система натрийуретических пептидов. Начало осознания важной функциональной роли натрийуретических пептидов приходится на начало 1980-х годов, когда в результате экспериментов, проводимых канадскими учеными во главе с А. J. DeBold, было выявлено увеличение натрийуреза и диуреза при введении вещества из предсердной мышцы крыс [De Bold A.J. и соавт., 1981]. Гормон получил название «предсердный натрийуретический пептид» (ANP), и последующие

исследования позволили выяснить его структуру, выделить аналогичный элемент из ткани предсердий человека [Kangava K. И соавт., 1984], а также открыть ряд других, схожих с ним по эффектам гормонов, - мозгового натрийуретического пептида (BNP) [Sudoh T. и соавт., 1988], натрийуретического пептида С-типа (CNP) и уродилатина. Последние, как было доказано учеными, синтезируются не в сердце, а в других тканях – головном мозге, почках, сосудистом эндотелии, и выполняют роль местных регулирующих систем, не выделяясь активно в кровотоки [Hall C., 2004; Maack T., 2006]. К примеру, CNP является регуляторным фактором в эндотелии сосудов и костях [Nakagawa Y. И соавт., 2022], а уродилатин, как следует из названия, способствует регуляции процессов реабсорбции натрия на уровне дистальных почечных канальцев [Romańczyk M. И соавт., 2020].

В настоящее время клиническая ценность ANP невысока [Goetze J.P. и соавт., 2020], а наибольший интерес представляет исследование BNP, так как этот натрийуретический пептид обладает большей стабильностью, имеет более длительный период полувыведения, а, следовательно, дает возможность оценивать его лабораторно [Hall C., 2004].

В виду того, что мозговой натрийуретический пептид синтезируется не только в головном мозге, но и в кардиомиоцитах предсердий и желудочков данное свойство широко используется для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь, сердечной недостаточности [Сао Z. И соавт., 2019].

Синтез BNP происходит под действием фермента фурина, который обладает аминопептидазной активностью по отношению к предшественнику BNP – proBNP108. Путем данной реакции образуется активная форма – собственно мозговой натрийуретический пептид (BNP) и инертная молекула – N-концевой фрагмент proBNP (NT-proBNP) [Шарошина И.А. и соавт., 2003]. Поступающие в кровотоки пептиды находятся в тесной корреляции друг с другом, кроме того, происходит выделение не только синтезированных BNP и NT-proBNP, но и начального вещества – proBNP108 [Rørth R. И соавт., 2020]. Реактивы,

используемые в настоящее время, фактически определяют концентрацию одного или другого пептида вместе с достаточно большим уровнем proBNP108, что необходимо учитывать для корректной диагностической оценки получаемых результатов [Nishikimi T. и соавт., 2022].

По своей функции система натрийуретических пептидов является антогонистом симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, развивая свой эффект путем взаимодействия с рецепторами в различных тканях и органах [Maack T., 2006]. Ключевым моментом является именно локализация рецепторов в той или иной системе организма (сердечно-сосудистой, нейроэндокринной, выделительной), а не тип натрийуретического пептида, оказывающий воздействие [Della Corte V. И соавт., 2023]. Эффекты, реализуемые в сердечно-сосудистой системе, направлены на снижение преднагрузки и постнагрузки на миокард в ответ на увеличение конечно-диастолического давления и систолического сопротивления. Недавние исследования показали, что ишемия миокарда также является пусковым фактором для активации BNP и NT-proBNP [Krylatov A.V. и соавт., 2021]

Таким образом, система натрийуретических пептидов (НУП) оказывает компенсаторное и кардиопротективное действие, заключающееся в усилении диуреза, увеличении экскреции натрия, вазодилатации, антифибротическом эффекте.

Основной механизм выведения НУП – почечная экскреция. При этом связь между BNP и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) незначительна, в то время как клиренс NT-proBNP имеет выраженное влияние со стороны СКФ [Yang W.L. и соавт.. 2020]. В связи с этим пациенты с почечной недостаточностью имеют повышенный уровень NT-proBNP в крови [Charmetant X. И соавт., 2019].

В клинической практике широко используются и BNP, и NT-proBNP. Доказательств явных преимуществ одного биомаркера перед другим на данный момент нет, а их диагностический потенциал в отражении тяжести сердечно-сосудистых нарушений, оценке эффективности лечебных мероприятий

применяется во всех областях кардиологии и кардиохирургии [Rørth R. И соавт., 2020].

1.6. Иммуновоспалительная концепция патогенеза ХСН

Если развитие систолических нарушений, то есть снижение фракции выброса, подчиняется всем описанным ранее механизмам, то ситуация с диастолической дисфункцией, при которой фракция выброса не изменяется, по-прежнему остается не до конца изученной [Драпкина О.М. и соавт., 2014]. Отсутствие единого научного мнения приводит к появлению новых теорий, пробующих объяснить данную патологию. Подобное стремление является чрезвычайно важным в контексте отсутствия у больных с сохраненной ФВ доказанного положительного влияния терапевтических подходов, благоприятно зарекомендовавших себя при лечении пациентов с сниженной фракцией выброса. Поэтому поиск иных механизмов развития диастолической дисфункции в какой-то мере равнозначен открытию новых точек приложения лекарственных средств [Wang J. и соавт., 2007].

Все больше лидеров научного мнения описывают роль иммунного воспаления в патогенезе ХСН с сохраненной фракцией выброса [Adamo L. И соавт., 2020; Dutka M. И соавт., 2020; Lafuse W.P. и соавт., 2020]. Иммуновоспалительная концепция отводит главенствующую роль провоспалительным цитокинам: интерлейкину-1 (ИЛ-1), интерлейкину-6 (ИЛ-6), фактору некроза опухоли- α (ФНО- α). Немалое значение, согласно этой теории, приобретают хемокины, в частности интерлейкин-8, а также эндотелин-1 и белки острой фазы (С-реактивный белок, система комплимента) [Abubakar M. И соавт., 2023].

Многообразие биологических эффектов цитокинов способно объяснить определенные аспекты в развитии ХСН с сохраненной фракцией выброса. Длительное повреждающее действие на миокард ишемии или объемной

перегрузки приводит к стимуляции системы провоспалительных цитокинов, негативными эффектами которой является развитие эндотелиальной дисфункции, снижение образования оксида азота (NO), а также низкая активность протеинкиназы G [Pfeiler S. И соавт., 2019]. Последнее обстоятельство напрямую влияет на активность синтеза белка, ответственного за расслабление и эластичность мышечного волокна, - титина, а именно происходит образование его более жесткой изоформы. Это обуславливает повышенную жесткость кардиомиоцитов и возникновение диастолической дисфункции [Paulus W.J. и соавт., 2021].

Другое важное патогенетическое звено диастолических нарушений связано с избыточным отложением коллагена во внеклеточном матриксе. Роль цитокинов в данном процессе связана с нарушением баланса между ферментативными системами, участвующими в синтезе и деградации экстрацеллюлярного матрикса, результатом чего является повышенное накопление коллагена, следовательно, потеря эластичности мышечных волокон [Alogna A. И соавт., 2023]. Как итог, вновь наблюдается нарушение расслабления сердечной мышцы, то есть диастолическая сердечная недостаточность.

1.7. Классификация ХСН

Создание определенных групп, обладающих едиными признаками, позволяет систематизировать обширные научные данные и множественные клинические характеристики пациентов. Классификация ХСН определяет и клинико-инструментальные различия больных, и диагностические критерии, и лечебный подход.

Основополагающая характеристика сердечной недостаточности – это сократительная способность, оцениваемая по параметру «фракция выброса». В действующих клинических рекомендациях Российского кардиологического

общества 2020 года выделяют три группы по данному признаку или три фенотипа ХСН:

- ФВ $\geq 50\%$ (сохраненная фракция выброса, ХСНсФВ);
- ФВ=40-49% (промежуточная фракция выброса, ХСНпФВ);
- ФВ $< 40\%$ (сниженная фракция выброса, ХСНнФВ).

До 2021 года европейские рекомендации по ведению пациентов с ХСН предлагали аналогичный классификационный подход, однако актуальные данные претерпели изменения. Основные отличия – это принадлежность пациентов с ФВ 40% в группу с сниженной фракцией выброса (ранее к промежуточной), и замена термина «промежуточная ФВ» на «умеренно сниженная», с целью подчеркнуть серьезность патологии, а также отразить доказанный рядом работ положительный эффект терапии, применяемой в группе ХСНнФВ, и в этой переименованной группе пациентов [Cleland J.G.F. и соавт., 2018; Lam C.S.P. и соавт., 2020; Lund L.H. и соавт., 2018].

Относительно недавнее нововведение, опубликованное в рекомендациях Американской ассоциации сердца 2022 года [Heidenreich P.A. и соавт., 2022], основанное на положениях документа, вышедшего в 2021 году «Универсальное определение и классификация сердечной недостаточности» [Bozkurt V. и соавт., 2021] – это сердечная недостаточность с улучшенной фракцией выброса. Данное понятие включает увеличение исходно низкой ФВ (менее 40%) на 10% и более с достижением величины ФВ более 40%.

Другие варианты классификации ХСН применимы уже в случае подтвержденной клиническими признаками и диагностированной лабораторно-инструментальными методами сердечной дисфункции. Определение стадии ХСН важно с позиции понимания степени дезадаптивных нарушений и, следовательно, прогноза пациента. Выделяют 4 стадии ХСН согласно классификации Н.Д. Стражеско, В.Х. Василенко [Терещенко С.Н. и соавт., 2020]:

- стадия I – начальная стадия, нарушения гемодинамики и симптомы сердечной недостаточности отсутствуют;

– стадия ПА – появление клинических признаков сердечной дисфункции, гемодинамические нарушения в одном из кругов кровообращения, адаптативное ремоделирование сердечно-сосудистой системы;

– стадия ПБ – выраженные клинические и гемодинамические нарушения, затрагивающие оба круга кровообращения, дезадаптация сердца и сосудов;

– стадия П – финальная стадия, необратимые поражения сердечно-сосудистой системы и органов-мишеней (почек, головного мозга, легких).

Для установления переносимости пациентом физической нагрузки и определения функционального класса используют классификацию Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA). Согласно этой классификации, выделяют следующие функциональные классы [Терещенко С.Н. и соавт., 2020]:

– ФК I – ограничения физических нагрузок отсутствуют, привычная нагрузка не вызывает жалоб, повышенная – сопровождается одышкой и замедленным восстановлением, но также переносима;

– ФК II – незначительное ограничение: в покое жалоб нет, при привычной нагрузке возникают одышка, сердцебиение, повышенная утомляемость;

– ФК III – заметное ограничение: в покое по-прежнему жалобы отсутствуют, однако меньшая по сравнению с привычной физическая нагрузка сопровождается клиническими проявлениями;

– ФК IV – отсутствие физической активности в виду появления выраженных симптомов, в том числе и в покое.

ХСН также делят на систолическую и диастолическую, что уже было затронуто при описании патогенеза заболевания, кроме того, помимо левожелудочковой недостаточности, на долю которой приходится подавляющее число случаев ХСН, возможно возникновение более редкой правожелудочковой недостаточности. Дисфункция правого желудочка может быть как самостоятельной патологией в результате инфаркта правого желудочка, аритмогенной дисплазии правого желудочка или клапанных пороков, так и следствием левожелудочковой недостаточности, вызванной, к примеру, легочной гипертензией [Arrigo M. И соавт., 2019].

Наконец, сердечную недостаточность в целом принято делить на хроническую и острую. Хроническая сердечная недостаточность характеризуется постепенным развитием и может приводить к выраженному нарушению – декомпенсации. Острая сердечная недостаточность является следствием либо декомпенсации ХСН, либо возникает внезапно, как первичное проявление (*de novo*) [Chioncel O. И соавт., 2019]. Независимо от причины возникновения острой сердечной недостаточности данное состояние требует немедленной госпитализации пациента для проведения интенсивных лечебных мероприятий.

1.8. Диагностика ХСН

Наличие симптомов и признаков, повышенный уровень BNP или NT-proBNP и отклонения по данным Эхо-КГ – это диагностическая совокупность, необходимая для постановки диагноза «ХСН». Данный алгоритм не имеет принципиальных различий в актуальных рекомендациях как Российского, так и Европейского общества кардиологов.

Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества (2020) первоначальной задачей является выявление у пациента определенных симптомов, то есть сбор жалоб. Надо признать, что этот этап обладает невысокой диагностической ценностью, так как большинство жалоб имеют низкую специфичность. Симптомы классифицируют на типичные и менее типичные. Классические проявления, такие как, одышка, ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка, снижение толерантности к физическим нагрузкам, повышенная утомляемость, отеки лодыжек, относят к типичным симптомам. При этом наибольшей специфичностью из перечисленных жалоб обладают ортопноэ (89%) и периферические отеки (72%) согласно данным метаанализа, проведенного Mant J. и соавторами [Mant J. и соавт., 2009]. Симптомами с пометкой «менее типичные» являются: ночной кашель, прибавка в весе более 2 кг в неделю, потеря веса, депрессия, сердцебиение.

Далее необходимо на основании физикального обследования определить наличие «наиболее специфичных» или «менее специфичных» признаков. Данные пальпации и аускультации позволяют выявить следующие наиболее специфичные признаки: третий тон (ритм галопа), смещение верхушечного толчка влево, гепатоюгулярный рефлюкс. Повышение центрального венозного давления в яремных венах – еще один специфичный признак, однако в амбулаторной практике неприменяемый. Наиболее часто врач выявляет признаки, обозначенные как «менее специфичные»: влажные хрипы в легких, шумы в сердце, тахикардия, нерегулярный пульс, тахипноэ, гепатомегалия, асцит, кахексия.

С целью систематизации многообразия клинических проявлений были разработаны Фремингемские критерии (таблица 1.1). Сочетание двух больших или одного большого и двух малых критериев позволяют предполагать диагноз «ХСН» [McKee P.A. и соавт., 1971].

Таблица 1.1 – Фремингемские критерии диагностики ХСН

Большие критерии	Малые критерии
Приступы ночной одышки или ортопноэ	Отек лодыжек
Расширение шейных вен	Ночной кашель
Хрипы в легких	Одышка при нагрузке
Кардиомегалия	Увеличение печени
Острый отек легких	Плевральный выпот
Ритм галопа	Снижение ЖЭЛ на 1/3 от должной
Увеличение венозного давления >160 мм вод.ст.	Тахикардия > 120/мин
Время циркуляции \geq 25 сек	Потеря массы тела \geq 4,5 кг за 5 дней в ответ на лечение
Гепатоюгулярный рефлюкс	

Следующий этап верификации диагноза – это проведение лабораторных исследований для определения уровня BNP или NT-proBNP в крови. Показатель, превышающий 35 пг/мл или 125 пг/мл соответственно, позволяет продолжить диагностический поиск, дальнейшей стадией которого является выполнение Эхо-КГ.

Эхокардиография является доступным и широко распространенным методом оценки структурных и функциональных нарушений, предоставляя необходимую информацию о систолической и диастолической функциях, размерах полостей, клапанном аппарате [Donal E. И соавт., 2022]. Показателем систолической функции служит определение фракции выброса с предпочтительным ее расчетом по методу Симпсона. Нормальные значения фракции выброса составляют $\geq 52\%$ у мужчин и $\geq 54\%$ у женщин [Агеев Ф.Т. и соавт., 2023]. Для установления фенотипа «ХСНнФВ» достаточно показателя фракции выброса менее 40% при наличии соответствующей клинической картины. Диапазон сократительной функции 40-49% или $\geq 50\%$ требует подтверждения диастолической дисфункции или структурных изменений при обязательном повышении уровня натрийуретических пептидов [Терещенко С.Н. и соавт., 2020].

Диастолические нарушения оценивают по следующим критериям: основные – соотношение скоростей наполнения левого желудочка в раннюю диастолу и в систолу предсердий (E/A), отдельно показатель скорости (E); дополнительные – отношение трансмитрального потока в раннюю диастолу к усредненной скорости движения фиброзного кольца в раннюю диастолу ($E/e' > 14$), индекс объема левого предсердия (ИОЛП > 34 мл/м²), пиковая скорость трикуспидальной регургитации (ПС ТР $> 2,8$ м/с). Алгоритм, представленный в российских рекомендациях (2020), трактует диастолическую дисфункцию, как нарушенную по первому типу (ДД 1 степени) при одновременном наличии $E/A \leq 0,8$ и $E \leq 50$ см/с. При значении $E/A \geq 2$ имеет место тяжелая диастолическая дисфункция (рестриктивная, ДД 3 степени). Промежуточное положение, при котором $0,8 < E/A < 2$ или $E/A \leq 0,8 + E > 50$ см/с, требует учета дополнительных критериев. Если два и более критерия отрицательны, то диастолическая дисфункция нарушена по первому типу; если два и более критерия положительны – по второму типу. В ситуации, когда возможно исследование только двух дополнительных критериев, один из которых является положительным, а другой отрицательным, диастолическая дисфункция не подлежит определению [Терещенко С.Н. и соавт., 2020].

Несколько упрощенный подход к оценке диастолической функции без указания типа ее нарушения изложен в Евразийских клинических рекомендациях по ведению пациентов с ХСН (2020). Согласно ему, помимо описанных ранее критериев (E/e' , ИОЛП, ПС ТР), необходимо оценить также скорость фиброзного кольца митрального клапана в септальной части ($e' \text{ sept.} < 7 \text{ см/сек}$), в латеральной ($e' \text{ lat.} < 10 \text{ см/сек}$). При наличии более двух положительных критериев можно говорить о нарушении диастолической функции. Два критерия делают результат неопределенным, менее двух – исключают диастолическую дисфункцию [Терещенко С.Н. и соавт., 2020].

Структурные нарушения миокарда оценивают по наличию гипертрофии левого желудочка (индекс массы миокарда, ИММ $> 95 \text{ г/м}^2$ у женщин и $> 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин) или увеличению объема левого предсердия (ИОЛП $> 34 \text{ мл/м}^2$) [Терещенко С.Н. и соавт., 2020].

На основании полученных результатов с констатацией систолической дисфункции или диастолических нарушений и/или наличия структурных изменений миокарда необходимо определить фенотип ХСН согласно уровню ФВ и начать необходимое лечение. Если по результатам ультразвукового исследования сердца не обнаружено патологии, то даже на этом этапе при наличии соответствующей клинической картины и измененных лабораторных показателей, диагноз «ХСН» признается маловероятным, и требуется рассмотреть заболевания других органов и систем [Терещенко С.Н., и соавт. 2020].

На первый взгляд, этот ступенчатый диагностический подход не представляет особой сложности для трактовки результатов. Однако нередко встречаются ситуации, когда на одном из этапов возникают определенные затруднения, требующие детального анализа. Речь идет о результатах лабораторного исследования и ультразвуковой диагностики.

В качестве лабораторных маркеров ХСН необходимо использовать один из натрийуретических пептидов: BNP или NT-proBNP. Тем не менее в реальной практике определение NT-proBNP происходит чаще и является более предпочтительным, потому как данный гормон имеет больший молекулярный вес,

более длительный период полураспада, что делает его лабораторное выявление доступнее по сравнению с BNP [Мухамбетова Г.Н. и соавт., 2016]. Однако известно, что показатель NT-proBNP не является абсолютно специфичным в диагностике ХСН, и существуют иные, как кардиальные, так и некардиальные причины его повышения. К кардиальным причинам помимо ХСН относят острый коронарный синдром, пороки клапанов, нарушения ритма, в том числе процедуры по устранению данных состояний (электрическая кардиоверсия, радиочастотная абляция), а также различные некоронарогенные заболевания (миокардиты, кардиомиопатии) [McDonagh T.A. и соавт., 2021]. Определенной подсказкой в этой ситуации является, во-первых, стойкость отклонений от нормы (к примеру, пациент после перенесенного миокардита на фоне проведенной терапии будет иметь временное повышение NT-proBNP) [Zhao Y. И соавт., 2022], а также, степень превышения порогового значения. Согласно опытным данным, чем более высок уровень натрийуретического гормона, тем более велика вероятность наличия именно сердечной недостаточности [Schmitt W. И соавт., 2021].

Наиболее напряженно проблема подтверждения сердечной патологии встает у пациентов с внезапно усилившейся одышкой, позволяющей предполагать наличие острой декомпенсации сердечной недостаточности. В этих случаях значение NT-proBNP <300 пг/мл исключает острую сердечную недостаточность. Показатели, подтверждающие острую сердечную недостаточность, разнятся в зависимости от возраста: <50 лет – ≥ 450 пг/мл, 50-74 года – ≥ 900 пг/мл, ≥ 75 лет – ≥ 1800 пг/мл [Januzzi J. и соавт., 2018]. Значения, находящиеся в диапазоне между уровнем исключения и нижней возрастной границей, являются так называемой «серой зоной», требующей анализа индивидуальной клинической картины [Antoni V.-G. И соавт., 2023].

Еще более многообразен перечень внекардиальных факторов, приводящих к ложноположительным результатам. К ним относятся: пожилой возраст, почечная или печеночная дисфункция, анемия, тяжелые инфекционные заболевания, патология дыхательной системы, поражения головного мозга (ишемический или

геморрагический инсульт), серьезные метаболические и гормональные нарушения (тиреотоксикоз, диабетический кетоацидоз) [Чаулин А.М. и соавт., 2020].

Одной из наиболее проблемных ситуаций является подтверждение ХСН с сохраненной фракцией выброса. Доказательством сердечной недостаточности с ненарушенной фракцией выброса служит свидетельство структурных нарушений или диастолической дисфункции при наличии повышенного уровня натрийуретических пептидов [Терещенко С.Н. и соавт., 2020]. Сложность заключается в отсутствии массового применения расширенного протокола Эхо-КГ, необходимого в данных обстоятельствах, в амбулаторных условиях. Это же обстоятельство ограничивает и использование специально разработанных шкал для диагностики ХСН с сохраненной фракцией выброса: HFA-PEFF (Европейский алгоритм) [Pieske В. и соавт., 2019] и H₂FPEF (Американский алгоритм) [Reddy Y.N.V. и соавт., 2018], хотя они обладают высокой чувствительностью и специфичностью и значительно упрощают диагностический поиск [Агеев Ф.Т. и соавт., 2022].

Таким образом, необходимо акцентировать, что диагностика ХСН невозможна без комплекса клинических, лабораторных и инструментальных данных, совокупность которых позволяет с наибольшей долей вероятности поставить правильный диагноз.

1.9. Лечение пациентов с ХСН: возможности и трудности

Основная цель проводимых терапевтических мероприятий – это не только устранение симптомов и улучшение качества жизни, но и снижение риска госпитализаций и смертности от сердечно-сосудистых осложнений, то есть влияние на прогноз заболевания [Терещенко С.Н. и соавт., 2020].

Обязательными препаратами, используемыми для лечения ХСН с доказанным положительным влиянием на прогноз, на сегодняшний день является следующая триада: блокаторы РААС (ингибиторы ангиотензинпревращающего

фермента (ингибиторы АПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), β -блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР). При наличии соответствующих показаний блокаторы РААС возможно заменить на ингибитор рецепторов непрелизина (АРНИ), а также дополнительно назначить препараты группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (ингибиторы SGLT₂, 4-ый класс препаратов).

Современный подход к лечению предполагает назначение необходимых классов препаратов в зависимости от фенотипа ХСН, при этом уровень рекомендаций различен для групп с разной фракцией выброса [Терещенко С.Н., и соавт. 2020]. И в этом заключается главная сложность выбора медикаментозной терапии, так как убедительные доказательства ее благоприятного влияния имеются только для пациентов со сниженной фракцией выброса. Кроме того, непрекращающиеся исследования в отношении других фенотипов ХСН постоянно диктуют необходимость внесения изменений в клинические рекомендации с целью их обоснованного практического применения.

Анализируя медикаментозный алгоритм пациентов со сниженной фракцией выброса, изложенный в российских, европейских и американских рекомендациях, необходимо отметить, что основные отличия затрагивают новые, но уже успешно себя зарекомендовавшие классы препаратов: ингибиторы SGLT₂ и АРНИ. В клинических рекомендациях Российского кардиологического общества эти классы лекарств имеют достаточный уровень доказательности у пациентов с ФВ <40%, при этом валсартан+сакубитрил рекомендован в качестве замены ингибиторам АПФ/ АРА при неэффективности проводимой терапии в хронической ситуации. Ингибиторы SGLT₂ необходимо добавлять при сохранении симптомов на фоне приема ингибиторов АПФ/АРА/АРНИ, β -блокаторы и АМКР [Терещенко С.Н., и соавт. 2020]. Таким образом, присутствует некий ступенчатый подход с последовательным назначением или изменением препаратов.

Иной взгляд на лечение пациентов с ХСНнФВ изложен в Европейских рекомендациях 2021 года. Понятие «квадротерапии» основано на одновременном

назначении всех четырех классов препаратов, при этом есть некоторые изменения для препаратов группы АРА. Они рекомендованы к приему в случае непереносимости ингибиторов АПФ или АРНИ, то есть позиция АРНИ становится более значимой [McDonagh T.A. и соавт., 2021]. Максимальная рекомендация для АРНИ закреплена в Американских рекомендациях 2022 года, отражающая необходимость первичного назначения только комбинации валсартан+сакубитрил, а ингибиторы АПФ или АРА используются в качестве замены при невозможности приема АРНИ [Heidenreich P.A. и соавт., 2022].

Обновление Европейских рекомендаций, выпущенное в 2023 году, дает информацию о терапии пациентов с промежуточной (умеренно сниженной) и сохраненной фракцией выброса [McDonagh T.A. и соавт., 2023]. На основании результатов исследований EMPEROR-RESERVED [Anker S.D. и соавт., 2021], DELIVER [Solomon S.D. и соавт., 2022] и PARAGON-HF [Solomon S.D. и соавт., 2019] доказана возможность и необходимость назначения препаратов эмпаглифлозин, дапаглифлозин и валсартан+сакубитрил соответственно у пациентов с ФВ >40%.

1.10. Маркеры системного повреждения тканей в диагностике ХСН

В виду сложности патофизиологических механизмов развития ХСН очевидно, что необходимо использовать различные показатели, отражающие процесс прогрессирования данной патологии на разных уровнях: биохимическом, генетическом, клеточном и др. [Кожевникова М.В. и соавт., 2021]. С учетом имеющихся сведений о роли иммуновоспалительной теории в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, перспективным направлением представляется дальнейшее изучение маркеров системного повреждения тканей.

С середины XX века роль свободно циркулирующих нуклеиновых кислот была доказана у пациентов с онкологическими заболеваниями, что стало использоваться для ранней диагностики заболевания, а также в качестве

показателя эффективности проводимых лечебных мероприятий [Stejskal P. и соавт., 2023].

Широкое внедрение в практику методов неинвазивной диагностики привело к формированию такого метода, как жидкостная биопсия, которая основана на изучении содержания в крови циркулирующей опухолевой ДНК, циркулирующей микроРНК, циркулирующих опухолевых клеток [Nikanjam M. и соавт. 2022]. По самым амбициозным замыслам эта методика может стать универсальным инструментом раннего онкологического скрининга, а также использоваться для отражения стадий заболевания наряду с общепризнанными T, N, M [Naidoo M. и соавт., 2021].

Дальнейшее исследование биологических свойств свободно циркулирующих нуклеиновых кислот обеспечило их активное изучение не только в онкологии, но и в других областях медицины [Bruno D.C.F. и соавт., 2020].

Термин «свободно циркулирующие нуклеиновые кислоты» объединяет разные виды внеклеточных нуклеиновых кислот: геномную ДНК, митохондриальную ДНК, вирусные ДНК и РНК, информационную РНК, а также микроРНК, наличие в плазме которой было открыто относительно недавно [Szilágyi M. и соавт., 2020].

Свободно циркулирующая ДНК (сцДНК) – это низкомолекулярные фрагменты двуцепочечной геномной ДНК, состоящие из коротких (70-200 пар оснований) и длинных (до 21 тыс. пар оснований) отрезков [Oellerich M. и соавт., 2019]. Долгое время считалось, что существование нуклеиновых кислот в крови в свободном виде невозможно из-за наличия РНК-аз и ДНК-аз. Сейчас предполагается, что основным источником сцДНК в норме являются гемопоэтические клетки и клетки иммунной системы [Kustanovich A. и соавт., 2019]. Одним из механизмов выхода сцДНК в кровоток как в физиологических, так и в патологических условиях является некротическая или апоптотическая гибель клеток, причем по размеру циркулирующих фрагментов возможно дифференцировать один вид от другого [Johansson G. и соавт., 2019]. Так, ДНК, высвобождаемая при запрограммированной гибели клеток, состоит из мелких

фрагментов и включает 180–200 пар нуклеотидов (п. н.) [Sherwood К. и соавт. 2018]. В случае некроза обнаруживается высокомолекулярная ДНК, состоящая примерно из 10 000 п. н. [Mansueto G. и соавт., 2020]. Кроме того, изучена роль лимфоцитов как источника сцДНК [Han D.S.C. и соавт., 2020].

Таким образом, существует два наиболее вероятных источника сцДНК в организме: пассивный выход в результате клеточной гибели (апоптоз и некроз) и активное высвобождение путем клеточной секреции [Mattox А.К. и соавт., 2023].

В норме сцДНК присутствует в биологических жидкостях (плазма, моча, ликвор), и ее содержание повышается при некоторых физиологических состояниях (при физической нагрузке, с возрастом). Поддержанию длительной циркуляции сцДНК в кровотоке способствует, во-первых, связь сцДНК с белками крови, во-вторых, организация нуклеинового материала в апоптотические тельца или в нуклеосомы. При этом колебания уровня сцДНК в здоровом организме находятся в интервале 10-100 нг/мл [Teo Y.V. и соавт., 2019].

Элиминация внеклеточных молекул осуществляется путем фагоцитоза – механизма, направленного на поддержание клеточного гомеостаза. Однако при нарушениях в системе фагоцитоза происходит избыточное накопление свободно циркулирующих фрагментов, что запускает цепь аутоиммунных реакций [Duvvuri В. и соавт., 2019]. Лабораторные методы, направленные на выделение сцДНК, основаны на ее элюировании с поверхности клеточных элементов под действием фосфатного буфера или трипсина [Laktionov P.P. и соавт., 2004]

Роль сцДНК при сердечно-сосудистой патологии продолжает активно изучаться. Механизм повышения сцДНК при кардиологических заболеваниях связывают преимущественно с апоптотической гибелью кардиомиоцитов, в результате которой происходит массивный выход ДНК из клеток [Devaux Y. и соавт., 2020; Polina I.A. и соавт., 2020], что приводит к значимому увеличению ее уровня [Wu В. и соавт., 2017]. Доступны работы, посвященные изучению сцДНК при артериальной гипертензии и ИБС. Неконтролируемая гипертония приводит к длительному воздействию таких повреждающих факторов, как системное воспаление, повышенный уровень ангиотензина II, а также к образованию

активных форм кислорода [Shalaeva E.V. и соавт., 2023]. В результате окислительного стресса повреждается геномная ДНК, что вносит существенный вклад во внеклеточный пул [Zhang X. и соавт., 2019].

Накопление сцДНК при ИБС или инфаркте миокарда связано с прямой гибелью кардиомиоцитов, что способствует выходу свободных нуклеиновых кислот в кровоток. Положительные свидетельства диагностических возможностей сцДНК у пациентов с острым инфарктом миокарда или стабильной стенокардией продемонстрированы в работах J. Fujihara и соавторов [Fujihara, J. и соавт., 2019], D. Antonatos и соавторов [Antonatos D. и соавт., 2006], J. Xie и соавторов [Xie J. и соавт., 2018]. Более поздние научные работы изучают уровень сцДНК у пациентов, перенесших трансплантацию сердца. Приведенные результаты демонстрируют повышение сцДНК у пациентов такой группы, в том числе выраженное у некоторых больных, при этом последнее обстоятельство сопряжено с повышенным риском инфекционных, аутоиммунных осложнений и, в целом, смертности [Scott J. и соавт., 2021; Zangwill S.D. и соавт., 2020].

Работы, изучающие сцДНК у пациентов с ХСН, также приводят убедительные доказательства значимого повышения уровня сцДНК у таких больных, что можно применять в качестве прогностического маркера [Yokokawa T. и соавт., 2020], однако они не учитывают клинико-инструментальные характеристики пациентов (фракция выброса, стадия ХСН и др.), тем самым оставляют без внимания влияние этих важных критериев.

Влияние стрессового агента (высокая/низкая температура, гипоксия, патология любой системы и др.) приводит к изменению метаболизма пуриновых нуклеотидов. Известно, что нуклеотиды и их производные играют важную роль во многих клеточных процессах. Выполняя структурную, ферментативную, сигнальную, энергетическую функции, они обеспечивают нормальное течение биохимических процессов [Северин Е.С., 2015]. Помимо нуклеотидов, формирующих молекулы ДНК и РНК, в организме присутствует немалое количество свободных нуклеотидов. Основной нуклеотидный пул на 90%

формируется в результате синтеза, незначительная часть образуется в результате частичного гидролиза нуклеиновых кислот [Каликова Л.Б. и соавт., 2021].

Пуриновые нуклеотиды включают производные аденина - АМФ, АДФ, АТФ, и гуанина – ГМФ, ГДФ, ГТФ. Соотношение компонентов гуаниновой и адениновой систем играет ключевую роль в энергетическом обеспечении организма. Синтез нуклеотидов в различных тканях организма определяется функциональной активностью, рецепторным аппаратом и др. Воздействие патологического фактора приводит к росту концентрации свободных нуклеотидов, что связано с адаптационными потребностями организма [Berdis A., 2022].

Молекулярные шапероны – это уникальная структура, способствующая правильной организации белков (фолдингу) при первичном синтезе и восстанавливающая поврежденную конформацию пептида в результате действия повреждающих факторов [Nagumasi A.T. и соавт., 2022]. Изначально, такое свойство шаперонов было открыто при воздействии высоких температур, поэтому другое их название – белки теплового шока (heat shock proteins, HSP) или стресс-белки. Повышение активности шаперонов – это физиологическая реакция организма, обеспечивающая защиту от стрессового агента [Choudhary D. и соавт., 2020], а нарушение шаперонной активности приводит к сердечно-сосудистым и неврологическим заболеваниям [Liu D. и соавт., 2022; Lyon M.S. и соавт., 2019].

В зависимости от молекулярной массы, измеряемой в килодальтонах (кДа), выделяют HSP с высокой массой (более 100 кДа), HSP 90, HSP 70, HSP 60, HSP 40 и малые HSP (менее 34 кДа) [Nagumasi A.T. и соавт., 2022]. Применительно к сердечно-сосудистой системе наиболее изучены и имеют большую доказательную базу в отношении развития атеросклеротических поражений HSP 70, HSP 60 [Liu D. и соавт., 2022].

Ряд белков в организме, например фактор ингибирования миграции макрофагов или α -кристаллин, обладают шапероноподобной активностью, то есть могут выполнять функции восстановления поврежденных клеточных элементов [Hayashi J. и соавт., 2020; Sumaiya K. и соавт., 2022].

Учитывая текущие доказательства диагностического потенциала маркеров системного повреждения тканей, дальнейшее их изучение, в особенности в контексте клинических различий, является оправданным научным направлением.

Принципиальное значение имеет поиск «эталонного» биомаркера, основными свойствами которого являются абсолютная специфичность, то есть отражение единственной патологии, максимально раннее изменение, позволяющее диагностировать заболевание даже в группах риска, и доказанное влияние на выбор лечебной тактики [Altesha M.A. и соавт., 2019]. На сегодняшний момент свойствами «эталонного» маркера не обладает ни один из имеющихся показателей. Однако применение мультимаркерного подхода, при котором каждый показатель отражает один из патогенетических механизмов развития заболевания, может способствовать повышению диагностической точности и должно представлять не только академический интерес, но и постепенно входить в практическое звено.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Научно-исследовательская работа была выполнена на базах БУЗ ВО Воронежской городской клинической больницы № 20 (главный врач – к.м.н. Л.В. Пышнограева), на кафедрах поликлинической терапии (зав. кафедрой – доктор медицинских наук, профессор А.А. Пашкова), биологии (зав. кафедрой – доктор медицинских наук, доцент О.В. Мячина) Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко (ректор – профессор И.Э. Есауленко).

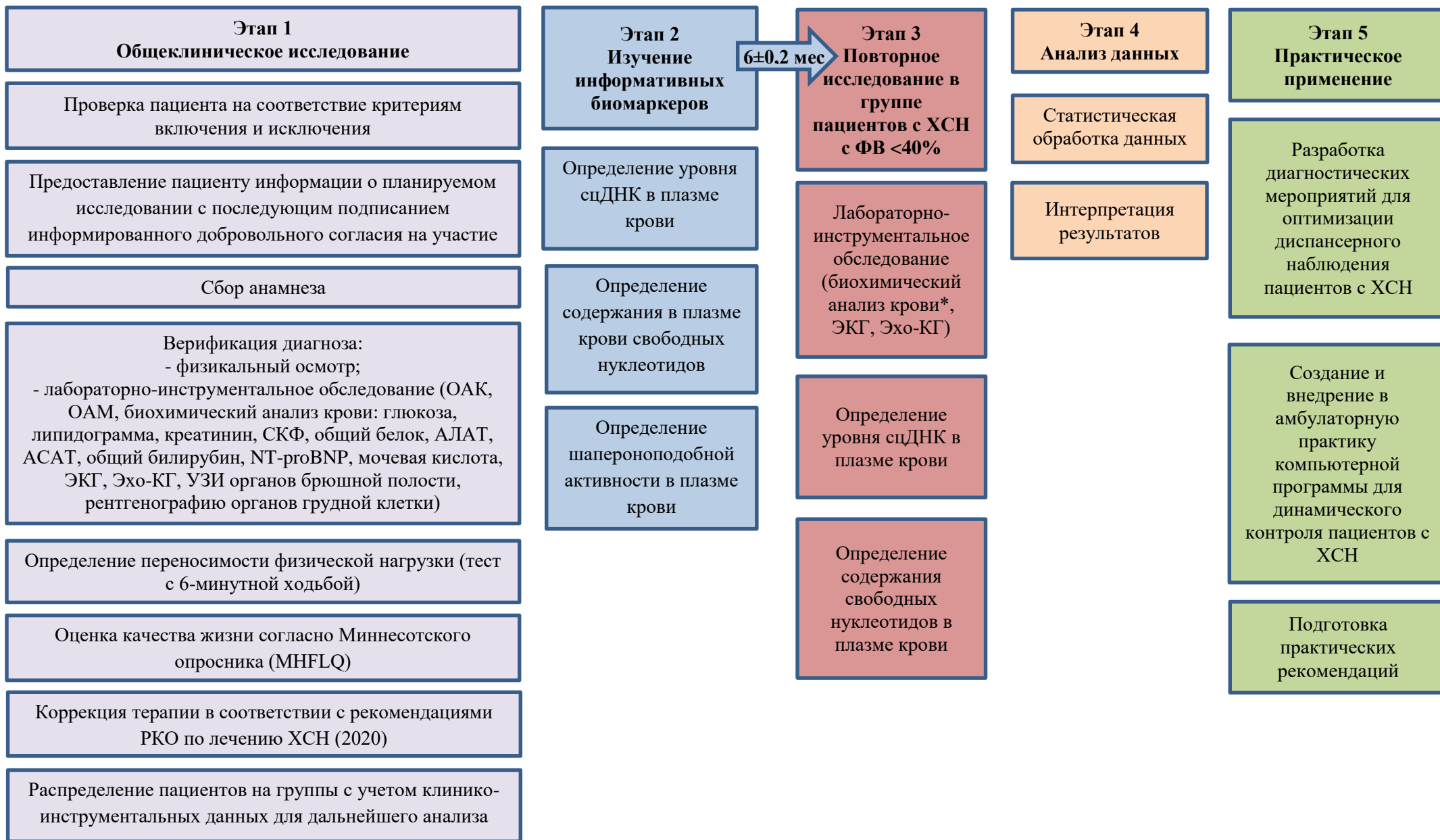
Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Все участники на этапе включения в проводимое исследование подписали информированное добровольное согласие. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ (заседание № 5 от 18.10.2022).

2.1. Дизайн исследования

Проведено проспективное с элементами ретроспективного исследование на базе БУЗ ВО «ВГКБ №20» с октября 2022 по декабрь 2023 года. Дизайн научно-исследовательской работы представлен на рисунке 2.1.

В работу были включены:

✓ 67 человек с установленным диагнозом «Хроническая сердечная недостаточность» (ХСН), находящихся под диспансерным наблюдением кардиолога амбулаторно-поликлинического звена. Диагноз «ХСН» был верифицирован на основании совокупности клинических, лабораторных и инструментальных критериев заболевания, согласно Российским клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ХСН (2020).



Примечание: АЛАТ – аланинаминотрансфераза, АСАТ – аспаратаминотрансфераза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

*-см.Этап 1

Рисунок 2.1 – Дизайн научно-исследовательской работы

Первоначальный анализ с учетом наиболее вероятного этиологического фактора развития ХСН позволил выделить две подгруппы: ХСН ишемической и неишемической этиологии. Диагноз «ИБС» мог быть установлен ранее (до момента включения в исследование), был подтвержден записями в амбулаторной карте, в том числе с указанием перенесенных острых коронарных событий и методов реваскуляризации (чрескожное коронарное вмешательство, аорто-коронарное шунтирование), или был исключен до участия пациента в исследовании, что также было отражено в медицинской карте. При необходимости верифицировать/исключить коронарную болезнь сердца в процессе текущего наблюдения за пациентом проводилась соответствующая оценка на основании расчета предтестовой вероятности (ПТВ) ИБС, факторов, модифицирующих ПТВ, дополнительных специфических неинвазивных визуализирующих методов исследования (стресс-эхокардиография или мультиспиральная компьютерная коронароангиография) или в результате проведения инвазивной коронароангиографии. В случае развития острого коронарного события на момент участия пациента в исследование, больной госпитализировался в стационар, где определялась необходимость проведения инвазивной коронароангиографии. После выписки из стационара пациенты продолжали амбулаторное наблюдение у кардиолога.

Кроме того, по результатам инструментального исследования среди больных ХСН была выделена группа со сниженной фракцией выброса – менее 40%, каждый больной из которой был обследован двукратно: на этапе включения в исследование и через 5-7 месяцев (средний срок $6 \pm 0,2$ мес.) на фоне проводимой терапии.

✓ Группа здоровых добровольцев (Контроль) состояла из 23 человек, сопоставимых по полу и возрасту, и была представлена лицами без установленных хронических заболеваний, которые обратились для проведения профилактических мероприятий на базе БУЗ ВО ВГКБ № 20.

Критерии включения:

- пациенты с установленным диагнозом «ХСН»;
- возраст от 40 до 85 лет;
- подписанное информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- злокачественное новообразование вне зависимости от стадии и локализации, включая его наличие в анамнезе;
- ХСН IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA);
- ХСН III стадии по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко;
- ожирение 2-й и более степени (индекс массы тела (ИМТ) >35 кг/м²) или дефицит массы тела (ИМТ $<18,5$ кг/м²);
- наличие острого нарушения мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атаки в анамнезе давностью менее 6 месяцев;
- наличие острого инфаркта миокарда в анамнезе давностью менее 1 месяца;
- сахарный диабет 1 типа;
- бронхиальная астма;
- хроническая болезнь почек (ХБП) С4-стадии и более;
- заболевания иммунной системы;
- острые или хронические инфекционные заболевания;
- психические заболевания и состояния, препятствующие сбору анамнеза и проведению диагностических мероприятий, в том числе злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами.

С учетом персонифицированного подхода всем пациентам помимо стандартного физикального, лабораторного, инструментального обследования, были проведены исследования плазмы крови по определению уровня:

- свободно циркулирующей ДНК (сцДНК);

- свободных нуклеозидов и нуклеотидов: аденозина, аденозинмонофосфата – АМФ, аденозиндифосфата – АДФ, гуанозиндифосфата – ГДФ, аденозинтрифосфата – АТФ, гуанозинтрифосфата – ГТФ;
- шапероноподобной активности.

2.2. Методы физикального, лабораторного, инструментального исследования

Всем больным проводили стандартное физикальное обследование: опрос для выявления основных жалоб, антропометрию с расчетом индекса массы тела Кетле по формуле $\text{вес}/\text{рост}^2$ ($\text{кг}/\text{м}^2$), а также общий осмотр, включавший визуальную оценку кожных покровов и видимых слизистых, измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений, аускультацию легких и сердца, пальпаторное исследование брюшной полости, выявление отеков нижних конечностей.

Для выяснения деталей анамнеза особое внимание было уделено перенесенному инфаркту миокарда, острому нарушению мозгового кровообращения, методам оказанной высокотехнологичной медицинской помощи (реvascularизация миокарда, протезирование клапанов, радиочастотная абляция и др.), наличию вредных привычек (курению) и сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, хроническая болезнь почек, патология дыхательной, эндокринной систем).

Лабораторно-инструментальное обследование было проведено согласно рекомендациям РКО по ведению пациентов с ХСН (2020).

Забор венозной крови проводили в утренние часы натощак в амбулаторно-поликлинических условиях.

Стандартные методы исследования включали:

- общий (клинический) анализ крови с обязательным определением уровня гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, гематокрита. Исследование проводили с помощью автоматического гематологического анализатора DREW-3, с микроскопическим методом подсчета лейкоцитарной формулы;

– общий (клинический) анализ мочи – использовали химико-микроскопический метод (анализатор UroMeter 120);

– биохимический анализ крови с определением следующих показателей: глюкоза, холестерин, липопротеины, триглицериды, креатинин, скорость клубочковой фильтрации СКФ (расчетный показатель по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м²), общий белок, общий билирубин, мочевиная кислота, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, уровень натрия и калия, уровень NT-proBNP (для работы применяли автоматический биохимический анализатор URIT-8030). Уровень NT-proBNP определялся с помощью иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов NT-proBNP-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, Россия).

Пациентам, страдающим сахарным диабетом, дополнительно проводили измерение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).

– электрокардиографию с оценкой основного сердечного ритма, частоты сердечных сокращений, нарушений ритма и/или атриовентрикулярной и/или желудочковой проводимости, наличия гипертрофических или рубцовых изменений миокарда. Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) оценивалась с помощью индекса Соколова-Лайона: сумма амплитуды S-зубца в отведении V₁ и амплитуды R-зубца в отведении V₅/V₆ >35 мм. Регистрацию ЭКГ осуществляли на электрокардиографе ЭК12Т-01-Р-Д/260 3/6/12-канальный, фирма «Монитор», Россия.

– эхокардиографию (Эхо-КГ) с определением основных размеров и параметров: толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), индекса массы миокарда (ИММ) (г/м²), индекса объема левого предсердия (ИОЛП). Критерием ГЛЖ служило значение ИММ >95 г/м² для женщин и >115 г/м² для мужчин. Основной показатель сократительной способности миокарда – фракцию выброса - оценивали по методу Simpson. Оценку диастолической функции проводили по следующим критериям: E/A, E, E/e', ИОЛП, пиковая скорость трикуспидальной регургитации. Также оценивалось наличие клапанной патологии, зон нарушения сократимости;

– ультразвуковое исследование органов брюшной полости;

Ультразвуковое исследование сердца, органов брюшной полости проводили с использованием ультразвуковой системы РУСКАН 65, Россия.

– рентгенографию органов грудной клетки с целью выявления признаков застойных явлений и кардиомегалии. Для выполнения данного исследования применяли флюорограф малодозовый цифровой сканирующий «Проскан-7000», фирма АО «Рентгенпром», Россия.

При необходимости больным проводили суточное мониторирование артериального давления, холтеровское мониторирование, ультразвуковое исследование щитовидной железы, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, а также консультации специалистов: офтальмолога, эндокринолога, невролога, кардиохирурга, нефролога и др.

2.3. Исследование толерантности к физической нагрузке у больных

Для оценки переносимости физической нагрузки и определения функционального класса по Нью-Йоркской классификации (NYHA) всем пациентам с ХСН проводили тест с 6-минутной ходьбой (тест 6МХ).

Цель теста. При проведении теста с 6-минутной ходьбой больному ставили задачу, пройти максимально возможную дистанцию за 6 мин по измеренному (30 м) и размеченному через 1 метр коридору в своем привычном темпе, после чего пройденное расстояние регистрировалось.

Противопоказания:

абсолютные: – нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда в течение предыдущего месяца;

– заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие выполнению пробы.

относительные: – исходная ЧСС менее 50 в минуту или более 120 в минуту;

– систолическое АД более 180 мм рт.ст.;

– диастолическое АД более 120 мм рт.ст.

Методика проведения теста

Тест проводили в амбулаторно-поликлинических или стационарных условиях. Последний прием пищи был за 3-4 часа до проведения теста, также пациент не курил, по меньшей мере, за 2 часа до теста. Для проведения теста в коридоре длиной 30 м были сделаны незаметные для пациента разметки через каждые 1 м дистанции. В течение 10 минут до проведения теста бМХ пациент спокойно сидел. В это время ему озвучивалась следующая информация: «За 6 минут Вам необходимо пройти как можно большее расстояние, при этом нельзя бежать или перемещаться перебежками. Вы будете ходить по коридору туда и обратно. Если появится одышка или слабость, Вы можете замедлить темп ходьбы, остановиться и отдохнуть. Во время отдыха можно прислониться к стене, затем необходимо продолжить ходьбу. Помните, Ваша цель: пройти максимальное расстояние за 6 минут». Во время проведения теста можно было ходить за пациентом, не форсируя темп его ходьбы. Запрещалось информировать пациента о пройденной дистанции и оставшемся времени. Если пациент замедлял ходьбу, напоминали ему о том, что он может остановиться, отдохнуть, прислониться к стене, а затем, как только почувствует, что может идти, продолжить ходьбу. По истечении 6 минут просили пациента остановиться и не двигаться, пока не будет измерено пройденное расстояние с точностью до 1 м, затем предлагали пациенту присесть и наблюдали за ним как минимум 10 минут.

Стандартная оценка результатов теста с 6-минутной ходьбой представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Интерпретация результатов теста с 6-минутной ходьбой

Функциональный класс ХСН	Дистанция (метры)
0	>551
I	426-550
II	301-425
III	151-300
IV	<150

2.4. Изучение качества жизни пациентов с ХСН

Для самостоятельной оценки качества жизни больных с сердечной недостаточностью использовали Миннесотский опросник (MHFLQ) (таблица 2.2). Он включает в себя 21 вопрос, наиболее полно охватывающий физическое и эмоциональное состояние пациента, и в настоящее время является условным «золотым стандартом» с доказанной высокой валидностью, чувствительностью и воспроизводимостью в многочисленных исследованиях.

Каждый вопрос в нем оценивался по пятибалльной шкале, от минимальной выраженности того или иного признака (0 баллов) до максимальной степени проявления (5 баллов). Результатом опросника являлась сумма баллов, которая находится в прямой зависимости от качества жизни: чем выше набранный балл, тем сильнее страдает субъективное состояние пациента.

Таблица 2.2 – Миннесотский опросник качества жизни у больных с ХСН

Мешала ли Вам сердечная недостаточность жить так, как хотелось бы в течение последнего месяца из-за:

Вопрос	Балл	Вопрос
отеков голени, стоп?	0,1,2,3,4,5	ограничений в диете?
необходимости отдыхать днем?	0,1,2,3,4,5	чувства нехватки воздуха?
трудности подъема по лестнице?	0,1,2,3,4,5	необходимости лежать в больнице?
трудности работать по дому?	0,1,2,3,4,5	чувства слабости, вялости?
трудности с поездками вне дома?	0,1,2,3,4,5	необходимости платить?

Продолжение таблицы 2.2

нарушение ночного сна?	0,1,2,3,4,5	побочного действия лекарств?
трудности общения с друзьями?	0,1,2,3,4,5	ощущения себя обузой для родных?
снижения заработка?	0,1,2,3,4,5	чувства потери контроля?
невозможности заниматься спортом, хобби?	0,1,2,3,4,5	чувства беспокойства?
сексуальные нарушения?	0,1,2,3,4,5	ухудшение внимания, памяти?
	0,1,2,3,4,5	чувства депрессии?

Примечание: варианты ответов: 0 - нет; 1 - очень мало; ...5 - очень много

2.5. Методика исследования сцДНК в плазме крови

Концентрацию сцДНК в плазме крови у пациентов с ХСН определяли по методу, предложенному Лактионовым П.П., Тамкович С.Н. и Рыковой Е.Ю. (2005). Алгоритм представлен ниже:

1. К 500 мкл исследуемой плазмы крови добавляли 500 мкл раствора, содержащего 3 мг микшированного мелкодисперсного стекла (ММС) с 40 мМ этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) в 10 мМ трис-НСL-буфере трис-НСсL, рН =6,4.

2. Смесь инкубировали на качалке в течение 5 минут, затем центрифугировали 10 сек при 1000 об/мин. Надосадок удаляли. Осадок стекла дважды промывали буферным раствором, содержащим 4,5 мМ гуанидина тиоцианата («AppliChem GmBH», Германия) с 20 мМ ЭДТА в 10 мМ трис-НСL-буфере с трисНСL буфере, рН=6,4. Стекло отделяли центрифугированием при 1000 об/мин в течение 10 секунд. Надосадок удаляли.

3. Осадок стекла дважды промывали 25% изопропанолом с 100 мМ NaCl в 10 мМ HCl, pH=8. Стекло отделяли центрифугированием при 1000 об/мин в течение 10 секунд. Надосадок удаляли декантацией.

4. ДНК с ММС выделяли элюированием 1 мл 5 мМ NaHCO₃, pH =8 в течение 2 минут, затем центрифугированием при 10000 об./мин. Надосадок нейтрализовали 0,5 мл 40 мМ трис-HCl-буфером, pH =7,1.

5. Далее добавляли 75 мкл DAPI (1 мкг в 1 мл в буфере Маклавейна, pH=6,8), измеряли флуоресценцию на спектрофлуориметре Spekol («Analytik Jena AG», Германия; длина волны возбуждения – 360 нм, волны испускания – 480 нм). Измеряли процент возбуждения. Калибровочную кривую строили с использованием стандартного раствора фрагментированной ДНК тимуса теленка («Sigma-Aldrich», США).

2.6. Методика исследования свободных нуклеотидов в плазме крови

Ионообменная хроматография относится к активным способам фракционирования биологических молекул (нуклеотидов, аминокислот, белков), основанных на реакциях ионного обмена между анализируемым веществом и ионообменником. Ионообменники – практически нейтральные, нерастворимые в воде матрицы, имеющие положительно или отрицательно заряженные функциональные группы. Различают анионообменные и катионообменные адсорбенты. В данной работе был использован анионообменник: аммонийные и сульфатные группы на гидрофильном носителе. В ходе абсорбции заряженные молекулы нуклеотидов взаимодействуют с ионообменником, между ними на поверхности адсорбционной матрицы образуются электростатические связи. Их прочность определяется величиной заряда молекулы нуклеотида и зависит от pH и ионной силы раствора. Затем молекулы элюируются.

Содержание свободных нуклеотидов в плазме крови анализировали хроматографическим методом на автоматизированной системе FPLS[®] System

(Швеция) с использованием колонки размером 10 x 200 мм с Q Sepharose Fast Flow (рисунок 2.2).



Рисунок 2.2 – Система FPLS[®] System для хроматографического разделения биомолекул

К 600 мкл отцентрифугированной плазмы крови добавляли дважды по 200 мкл охлажденной хлорной кислоты, раствор тщательно перемешивали и в течение 5 минут центрифугировали. После осаждения нуклеопротеидного комплекса 600 мкл надосадочной жидкости подщелачивали 1 Н раствором охлажденного гидроксида калия для нейтрализации рН, центрифугировали 2-3 минуты.

Далее 100 мкл плазмы крови наносили на колонку. Предварительно удаляли неорганические соли из ионообменника, промывку системы проводили дистиллированной водой, затем 1 Н раствором соляной кислоты. Уравновешивали буферным раствором, начинали элюирование со скоростью потока 1,5 мл/мин при длине волны 260 нм. В качестве буфера использовали ступенчатый градиент, состоящий из двух компонентов:

А – 0,05 Н HCl

Б – 0,1 Н HCl + 0,5 М NaCl,

Время выхода буфера А составляло с 0 по 8 мин, буфера Б – с 9 по 31 мин.

Для идентификации нуклеотидного состава плазмы крови использовали хроматографическое разделение известных нуклеотидов, которые сопоставлялись

с выделенными нуклеотидными фракциями. Количество выделенных нуклеотидов определяли путем измерения площади элюированных пиков (в мм²).

2.7. Методика исследования шапероноподобной активности в плазме крови

Анализ шапероноподобной активности в плазме крови проводили с помощью дитиотреитол (ДТТ)-индуцированной агрегации инсулина. Для этого к 1,5 мл фосфатного буферного раствора (рН=6,84) добавляли 150 мкл инсулина (Актрапид, Novo Nordic), 3 мкл плазмы крови, инкубировали 5 минут при температуре 42⁰С. Затем в пробу добавляли 120 мкл дитиотреитола. Восстановление дисульфидных связей в инсулине дитиотреитолом приводило к высвобождению B-цепей, проявляющих склонность к агрегации. Регистрацию агрегации проводили при длине волны 430 нм на спектроколориметре Spekol 210 (Германия) при температуре 42⁰С.

2.8. Медикаментозная терапия пациентов с ХСН

На этапе включения в исследование оценивали схему ранее получаемой пациентами медикаментозной терапии, и при необходимости/возможности проводили коррекцию согласно алгоритмам, представленным в Российских клинических рекомендациях по ведению пациентов с ХСН (2020). Оптимальная медикаментозная терапия включала использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / блокаторов рецепторов ангиотензина II/ ингибитора рецепторов неприлизина (Валсартан+Сакубитрил), β-блокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов в целевых или максимально переносимых дозировках, а также применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ингибиторов SGLT₂) у пациентов со сниженной фракцией выброса (менее 40%) или очень высокого сердечно-сосудистого риска (сочетание ИБС и сахарного диабета, хронической болезни почек и

множественных факторов риска). В зависимости от наличия признаков застоя и с учетом клинических особенностей (величины артериального давления, уровней электролитов крови (K^+ , Na^+), сопутствующей патологии) проводили подбор диуретической терапии. Пациенты с нарушением ритма также получали антикоагулянты. Ишемическая болезнь обосновывала прием статинов и антиагрегантов, в том числе использование схемы двойной дезагрегантной терапии у пациентов после острого коронарного события.

2.9. Методы статистической обработки

Результаты исследования обрабатывали с помощью программ Microsoft Office Excel (2007) и Statistica SPSS 17.

Нормальность распределения вариационных рядов оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Проверку статистических гипотез проводили с помощью дисперсионного анализа ANOVA и параметрического t-критерия Стьюдента для несвязанных выборок. Для вариационных рядов, подчиняющихся нормальному распределению, количественные величины были представлены в виде $M \pm SD$, где M - среднее выборочное, SD – стандартное отклонение.

Для параметров, не подчиняющихся нормальному распределению, проверку статистических гипотез осуществляли непараметрическими критериями: U-критерий Манна-Уитни (попарное сравнение независимых выборок) и Краскела-Уоллиса (для сравнения множества выборок). Количественные данные представлены с расчетом медианы (Me) и межквартильного размаха (IQR) между 25 и 75 перцентилями. При повторном анализе групп на фоне проведенной терапии достоверность изменений оценивали с использованием непараметрического критерия Вилкоксона. При расчете критерия Вилкоксона формировали следующие гипотезы: H_0 - показатели после лечения меньше значений показателей до лечения, H_1 - показатели после лечения превышают значения показателей до лечения. Гипотезу H_0 принимали при $T_{эмп.} < T_{крит.}$

Статистически значимыми считали значения при $p < 0,05$.

С целью определения порогового значения количественного уровня исследуемого показателя и анализа чувствительности и специфичности полученной модели использовали ROC-анализ (один из методов логистической регрессии). При его проведении учитывали площадь под кривой (AUC). Модель считали удовлетворительной при значении площади под кривой более 0,7.

Для определения зависимости между исследуемыми величинами применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Для оценки силы связи в теории корреляции использовали шкалу Чеддока. Сила связи считалась сильной при значении коэффициента корреляции (r) от 0,9 до 1,0; высокой – при r от 0,7 до 0,9; заметной – при r от 0,5 до 0,7; умеренной – при r от 0,3 до 0,5; слабой – при r от 0,1 до 0,3.

При попарном сравнении трех связанных групп учитывали поправка Бонферрони (достоверными считались различия при $p < 0,01667$).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клинико-инструментальные данные пациентов

Данные, полученные в ходе первого этапа научно-исследовательской работы, отображающие ключевые анамнестические сведения, в том числе наличие сопутствующих заболеваний, результаты физикального осмотра, теста 6МХ, ультразвуковых исследований (Эхо-КГ, УЗИ органов брюшной полости), рентгенографии органов грудной клетки позволили сформировать основные группы пациентов для дальнейшего статистического анализа (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Общая характеристика пациентов с ХСН

Показатель	Всего пациентов, n (%)
Средний возраст, лет	68±1,2
Мужчины n (%)	41 (61,2)
Женщины n (%)	26 (38,8)
ФВ ≥50%	24 (35,8)
ФВ=40–49%	25 (37,3)
ФВ <40%	18 (26,9)
ФК I	16 (23,9)
ФК II	30 (44,8)
ФК III	21 (31,3)
ХСН, I стадия	16 (23,9)
ХСН, ПА стадия	34 (50,7)
ХСН, ПВ стадия	17 (25,4)
Инфаркт миокарда в анамнезе	25 (37,3)
Давность инфаркта миокарда <6 мес	12 (17,9)
Давность инфаркта миокарда >6 мес	13 (19,4)
ИМТ ≥25 кг/м ²	36 (53,7)

Продолжение таблицы 3.1

Курение (в том числе в анамнезе)	16 (23,9)
СД 2 типа	28 (41,8)
ХОБЛ	16 (23,9)
ХБП С2-С3Б стадии	23 (34,3)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП – хроническая болезнь почек

Анализ с учетом наиболее вероятного этиологического фактора развития ХСН представлен на рисунке 3.1.



Примечание: ГКМП-гипертрофическая кардиомиопатия

Рисунок 3.1 – Этиология ХСН

В обследуемой группе больных основными причинами развития ХСН являлись: сочетание ИБС и АГ (n=39, 58%) и аритмии (n=14, 21%). Нарушения ритма были представлены постоянной формой фибрилляции предсердий и имели место только в данной подгруппе. Другие заболевания, а именно клапанные пороки (n=10), артериальная гипертензия (n=3) и гипертрофическая кардиомиопатия (n=1) составляли 15%, 4 % и 2 % соответственно от общего числа больных.

Среди сопутствующей патологии преобладал сахарный диабет 2 типа (n=28, 42%), в большинстве случаев (61%) осложненный хронической болезнью почек. Общее количество пациентов, имевших ХБП, составило 34%. Третьей сочетанной патологией по частоте встречаемости в изучаемой выборке пациентов, стала ХОБЛ (n=16, 24%).

3.2. Анализ медикаментозной терапии

На этапе включения в исследование был проведен анализ принимаемой пациентами терапии. Ключевыми критериями, необходимыми для дальнейшего анализа, были прием всех необходимых классов препаратов для лечения ХСН (ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы/антагонисты ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, бета-блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, диуретики) и достижение целевых/максимально переносимых дозировок, причем минимальная продолжительность терапии, отвечающей данным условиям, составляла не менее двух месяцев. Терапия, удовлетворявшая вышеперечисленным характеристикам, считалась оптимальной медикаментозной терапией (ОМТ). Полученные сведения представлены на рисунке 3.2. Все пациенты получали бета-блокаторы, ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, с небольшим преобладанием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (55%) над блокаторами ангиотензиновых рецепторов (40%), 5% больных принимали препарат Валсартан+Сакубитрил, 4% получали Дапаглифлозин/Эмпаглифлозин, а также 73% больных получали антагонисты минералокортикоидных рецепторов. При этом достижение пациентами целевых дозировок на старте исследования составляло в среднем около 60%. За период, составивший 2-3 месяца, была проведена работа по коррекции схемы терапии: замена препарата, включение ранее неиспользуемой группы, титрация дозы. Исходя из рисунка 3.2 основные изменения в динамике выглядели следующим

образом: значительно увеличилась доля пациентов, принимавших Валсартан+Сакубитрил (18%), Дапаглифлозин/Эмпаглифлозин (48%), кроме того на фоне диуретической терапии было достигнуто состояние эуволемии, а количество пациентов, находившихся на целевых дозах лекарств, составило около 80%.

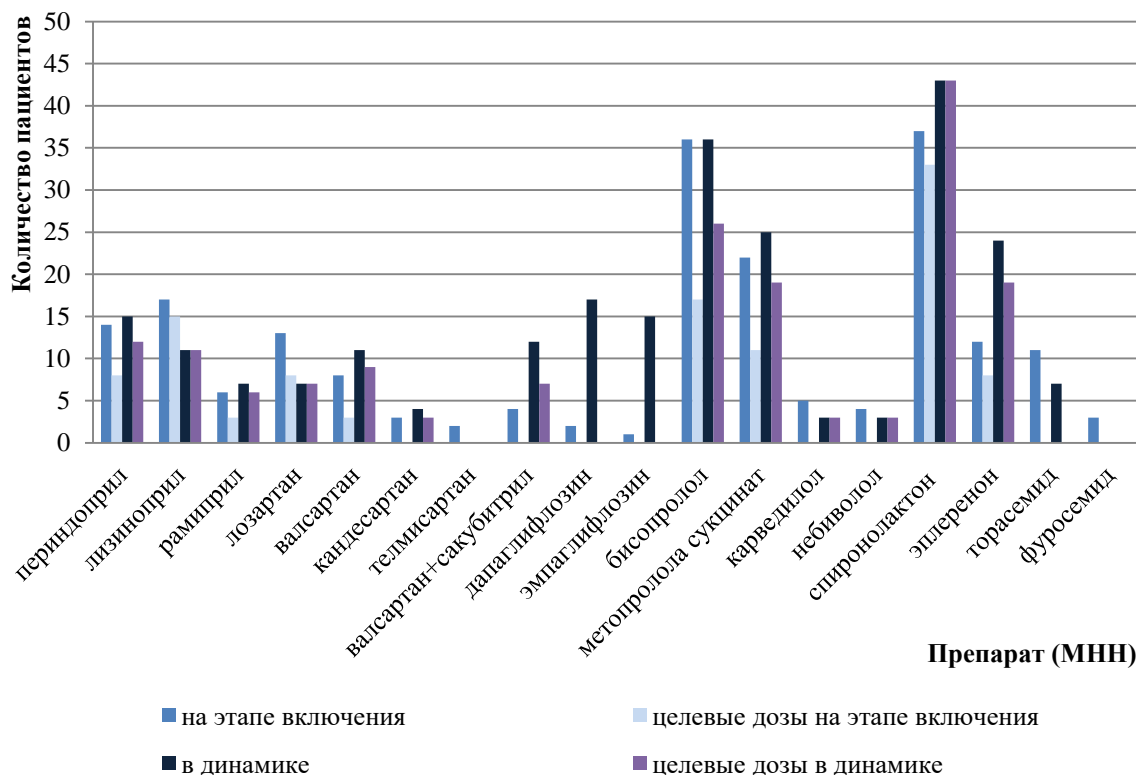


Рисунок 3.2 – Медикаментозная терапия пациентов с ХСН

3.3. Анализ уровня сцДНК в группе пациентов с ХСН

Согласно полученным результатам установлено достоверное отличие уровня сцДНК между группой пациентов с ХСН и здоровыми добровольцами ($|t_{\text{расч.}}| = 8,62 > |t_{\text{крит}}| = 1,99$ ($p < 0,01$). Средний уровень сцДНК среди пациентов составил $273,51 \pm 25,26$ нг/мл, в контрольной группе $53,67 \pm 3,59$ нг/мл. Таким образом, значение сцДНК у больных с ХСН в 5,1 раза превышало аналогичный показатель в группе контроля.

Основываясь на частоте встречаемости показателей сцДНК в контрольной группе и группе с ХСН, были сгенерированы границы распределения значений ДНК и просчитаны частоты встречаемости испытуемых (рисунок 3.3). На основании представленного распределения была построена ROC-кривая. Данная кривая строилась по частоте ложноположительных результатов (FPR) и частоте истинных положительных результатов (TPR). Далее рассчитывалась площадь под кривой AUC, которая составила 0,91, что соответствует «отличному» качеству предложенной модели распределения. Для определения порогового значения исследуемых величин был рассчитан оптимальный порог отсечения, который визуализируется на ROC-кривой, как самая верхняя точка максимально приближенная к левому верхнему углу диаграммы. Данный параметр соответствует значениям FPR (0,04) и TPR (0,96), критерии порогового значения сцДНК равны 61-90 нг/мл.

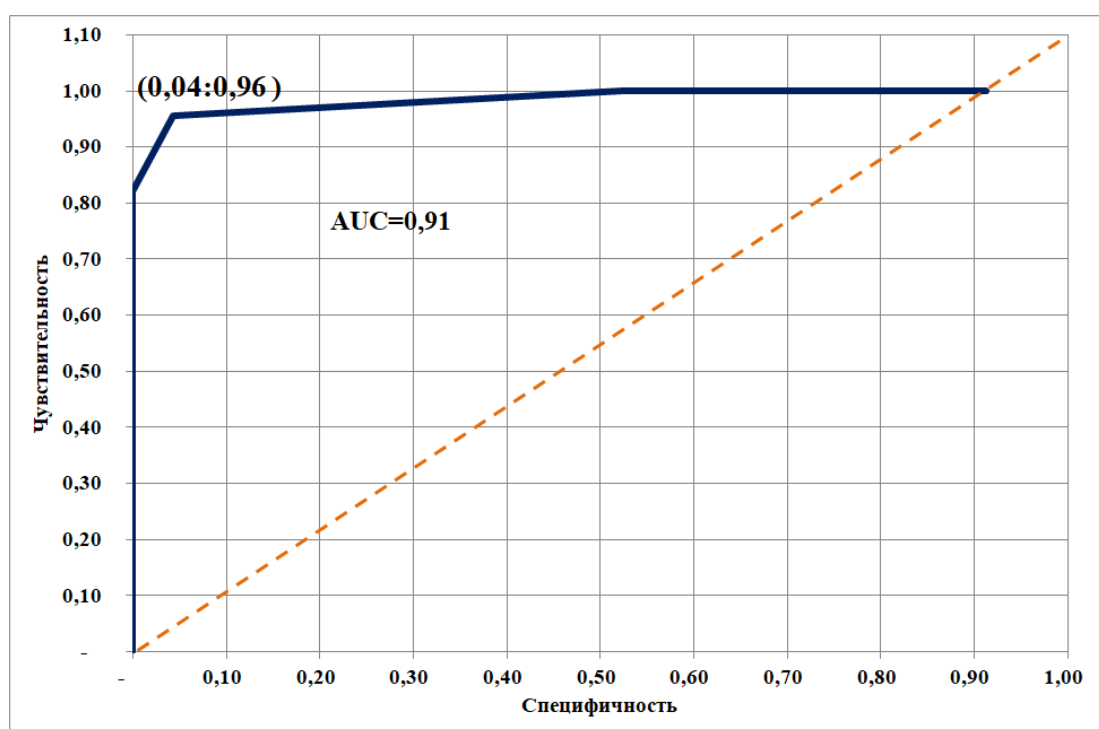


Рисунок 3.3 – ROC-кривая диагностической значимости уровня сцДНК в предположении диагноза «ХСН»

Расчет среднего уровня NT-proBNP для группы пациентов и контрольной группы также выявил статистически значимые различия. Так, средний уровень для больных ХСН был $899,65 \pm 82,41$ пг/мл, а в группе сравнения $89,48 \pm 3,85$ пг/мл

($|t_{\text{расч.}}| = 9,82 > |t_{\text{крит}}| = 1,99$ ($p < 0,01$)). Мода NT-proBNP в контрольной группе составила 72 пг/мл, а максимальное значение NT-proBNP было равно 122 пг/мл, что было ниже уровня, установленного в клинических рекомендациях по ведению пациентов с ХСН, в качестве порогового, диагностически значимого (≥ 125 пг/мл) и, следовательно, позволило исключить наличие кардиальной патологии.

Далее был проведен корреляционный анализ исследуемых биомаркеров в группе пациентов. Было установлено, что между показателями сцДНК и NT-proBNP, присутствовала прямая связь умеренной силы ($r=0,39$ при $p < 0,05$), что позволяло также предполагать наличие достаточной диагностической значимости сцДНК наряду с общепринятым доказанным маркером NT-proBNP.

3.4. Уровень сцДНК в зависимости от клинических характеристик пациента

Согласно данным, полученным в ходе лабораторно-инструментального обследования, была проанализирована связь исследуемого показателя – сцДНК и главного биомаркера сердечной недостаточности – NT-proBNP с основными клиническими характеристиками пациента (фракция выброса левого желудочка, стадия ХСН, функциональный класс, качество жизни, индекс массы тела).

3.4.1. Фракция выброса левого желудочка

По уровню ФВ ЛЖ все пациенты были разделены на три группы: с сохраненной (≥ 50 %), промежуточной (40-49 %) и сниженной (< 40 %) фракцией выброса. Средний показатель фракции выброса ЛЖ в группе с сохраненной ФВ составил $54,46 \pm 0,55\%$, с промежуточной – $44,52 \pm 0,55\%$, со сниженной – $34,11 \pm 0,79\%$. Результаты уровней сцДНК и NT-proBNP представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Содержание сцДНК и NT-proBNP в плазме крови у больных с ХСН в зависимости от фракции выброса ЛЖ

Показатель	сцДНК, нг/мл	t _{расч.}	NT-proBNP, пг/мл	t _{расч.}
ФВ ≥50%	110,1±7,9 [#]		559,1±69,3 [#]	
ФВ=40–49%	227,2±14,5 ^{#*}	6,99*	825,3±115,9 [#]	1,95
ФВ <40%	555,7±41,6 ^{#*^}	12,01* 7,44 [^]	1456,9±187,9 ^{#*^}	4,48* 2,86 [^]
Контроль	53,7±3,6		89,48±3,85	

Примечание:

— различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой ($p=0,00$);

* — различия статистически значимы по сравнению с группой ФВ ≥50% ($p=0,00$);

[^] — различия статистически значимы по сравнению с группой ФВ=40-49% ($p=0,00$)

Установлено статистически значимое повышение уровня сцДНК относительно контроля во всех исследуемых группах, с наибольшей выраженностью в группе с ФВ <40%. Изменения уровня сцДНК также оказались статистически значимы во всех группах друг относительно друга ($p=0,00$). Так, показатель сцДНК в группе с ФВ <40% был в 2,5 раза выше значения в группе с ФВ=40–49%, в 5,1 раза выше значения в группе с ФВ ≥50% и в 10,3 раза выше аналогичного показателя в группе контроля.

При анализе показателя NT-proBNP было установлено, что его концентрация в группе с ФВ <40% максимальна и превышает уровень в группе с ФВ=40–49% практически в 2 раза, в группе с ФВ ≥50% — в 2,6 раза, в контрольной группе — в 12,4 раза. Однако значимость различий наблюдалась между группами с сохранённой и сниженной ФВ, с промежуточной и сниженной ФВ ($p=0,00$), и отсутствовала между сохраненной и промежуточной ФВ.

Далее внутри каждой из групп, выделенных по уровню ФВ ЛЖ, было проведено деление с учетом ишемической и неишемической этиологии ХСН. Результаты уровня сцДНК в каждой из групп представлены на рисунке 3.4.

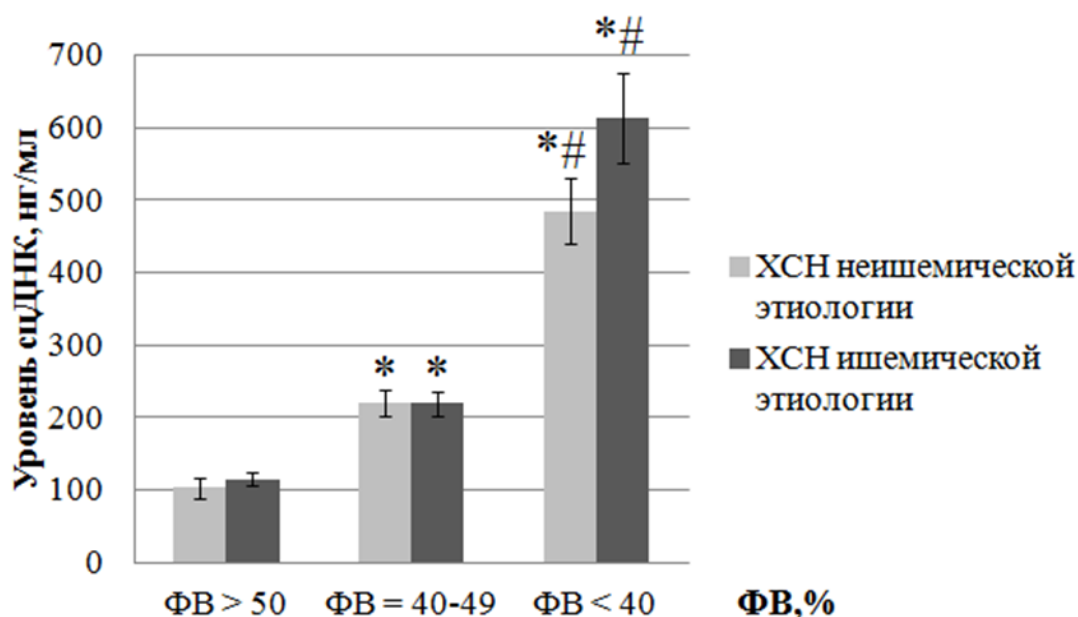


Рисунок 3.4 – Уровень ссДНК в зависимости от ФВ ЛЖ у пациентов с ХСН ишемической и неишемической этиологии

Примечание:

* – различия в сравнении с группой ФВ $\geq 50\%$:

у пациентов с ХСН ишемической этиологии

(для ФВ=40-49%: $U=3$, $p=0,00$, для ФВ<40 % : $U=0$, $p=0,00$; $N=28,09$, $p=0,00$);

у пациентов с ХСН неишемической этиологии

(для ФВ=40-49%: $U=21,5$, $p=0,00$, для ФВ<40 % : $U=0,5$, $p=0,00$; $N=21,58$ $p=0,00$);

– различия в сравнении с группой ФВ=40-49%:

у пациентов с ХСН ишемической этиологии $U=1$, $p=0,00$; $N=28,09$, $p=0,00$;

у пациентов с ХСН неишемической этиологии $U=0,85$, $p=0,00$; $N=21,58$, $p=0,00$.

Выявленные значения позволяют сделать вывод о достоверной разнице внутри исследуемых групп. Статистически значимые отличия обнаружены между подгруппами по критерию «фракция выброса левого желудочка» как у пациентов с ишемической этиологией ХСН, так и у пациентов с неишемическим генезом, а именно снижение ФВ сопровождалось повышением уровня ссДНК.

Учитывая имеющиеся сведения об особенностях метаболизма ссДНК и NT-проBNP, был проведен корреляционный анализ с показателями мочевой кислоты

и креатинина. Также была изучена связь с уровнем общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) - с одними из основных критериев риска сердечно-сосудистых осложнений.

1. в группе с сохраненной фракцией выброса ($\geq 50\%$) показатель сцДНК не имел достоверной связи ни с одним исследуемым биохимическим показателем. Уровень NT-proBNP обнаруживал прямую заметную связь со значением креатинина (таблица 3.3);

Таблица 3.3 – Корреляционный анализ в группе с ФВ $\geq 50\%$

ФВ $\geq 50\%$	Коэффициент парной корреляции, r	
	сцДНК	NT-proBNP
сцДНК	1	-
Общий холестерин	не знач.	не знач.
ЛПНП	не знач.	не знач.
Креатинин	не знач.	0,51*
Мочевая кислота	не знач.	не знач.

Примечание:

* - значимость на уровне $p < 0,05$

2. в группе с промежуточной фракцией выброса (40-49%) наблюдалась обратная ситуация: показатель NT-proBNP не был связан с другими лабораторными маркерами, в то время как между сцДНК и уровнем мочевой кислоты обнаружена прямая связь заметной силы (таблица 3.4);

Таблица 3.4 – Корреляционный анализ в группе с ФВ=40-49%

ФВ =40-49%	Коэффициент парной корреляции, r	
	сцДНК	NT-proBNP
сцДНК	1	-
Общий холестерин	не знач.	не знач.
ЛПНП	не знач.	не знач.
Креатинин	не знач.	не знач.
Мочевая кислота	0,57*	не знач.

Примечание:

* - значимость на уровне $p < 0,05$

3. в группе со сниженной фракцией выброса (<40%) оба исследуемых биомаркера продемонстрировали прямую умеренную связь с показателем мочевой кислоты (для сцДНК) и креатинином (для NT-proBNP) (таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Корреляционный анализ в группе с ФВ <40%

ФВ <40%	Коэффициент парной корреляции, r	
	сцДНК	NT-proBNP
сцДНК	1	-
Общий холестерин	не знач.	не знач.
ЛПНП	не знач.	не знач.
Креатинин	не знач.	0,42*
Мочевая кислота	0,34*	не знач.

Примечание:

* - значимость на уровне $p < 0,05$

3.4.2. Стадия ХСН

Согласно классификации стадий ХСН были выделены группы пациентов с I, IIА и IIБ стадиями. Результаты уровня сцДНК и NT-proBNP отражены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Содержание сцДНК и NT-proBNP в плазме крови у больных с ХСН в зависимости от стадии заболевания

Стадия	сцДНК, нг/мл	t _{расч.}	NT-proBNP, пг/мл	t _{расч.}
I	145,3±14,5 [#]		434,9±58,3 [#]	
IIА	229,4±30,5 ^{#*}	2,49*	826,1±96,3 ^{#*}	2,67*
IIБ	482,3±49,2 ^{#*^}	6,56* 4,57^	1484,1±185,6 ^{#*^}	5,26* 3,49^
Контроль	53,7±3,6		89,48±3,85	

Примечание:

- # — различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой ($p=0,00$);
 * — различия статистически значимы по сравнению с группой ХСН I стадии ($p=0,00$);
 ^ — различия статистически значимы по сравнению с группой ХСН IIА стадии ($p=0,00$).

Как показывают полученные результаты, стадия ХСН также влияла на содержание сцДНК и NT-proBNP в плазме крови. У пациентов с I стадией ХСН уровни исследуемых показателей были минимальными, в группе ХСН IIА — выше предыдущих в 1,6 раза для сцДНК и в 1,9 раза — для NT-proBNP. Максимальные значения зарегистрированы в группе пациентов со стадией ХСН IIБ. Уровень сцДНК в этой группе оказался выше такового в группах I и IIА в 3,3 и 2,1 раза соответственно. Значения NT-proBNP превышали аналогичный показатель в группах I и IIА в 3,4 и 1,8 раза соответственно. Оба исследуемых показателя продемонстрировали достоверное отличие, как с Контролем, так и в группах друг относительно друга.

3.4.3. Функциональный класс ХСН. Оценка качества жизни

Результаты, полученные при выполнении пациентами теста с 6-минутной ходьбой, позволили выделить группы больных с I, II и III функциональным классом. Анализ уровней сцДНК и NT-proBNP отображен на рисунках 3.5 и 3.6.

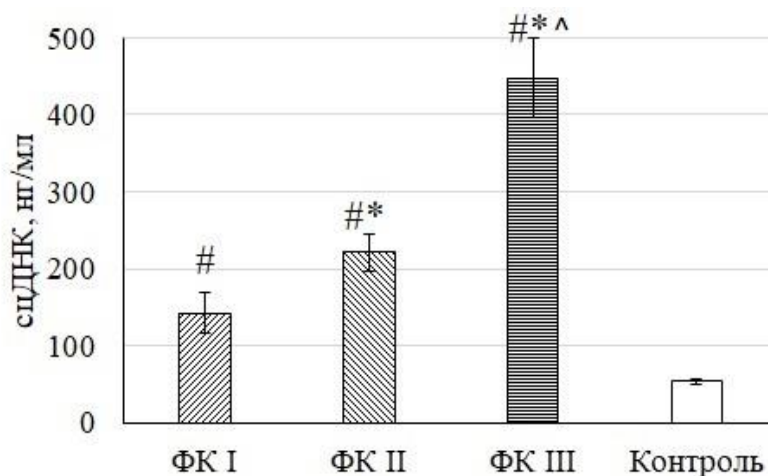


Рисунок 3.5 – Уровень сцДНК у больных ХСН в зависимости от ФК

Примечание:

– различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$);

* – различия статистически значимы по сравнению с группой ФК I ($p < 0,05$);

^ – различия статистически значимы по сравнению с группой ФК II ($p < 0,05$)

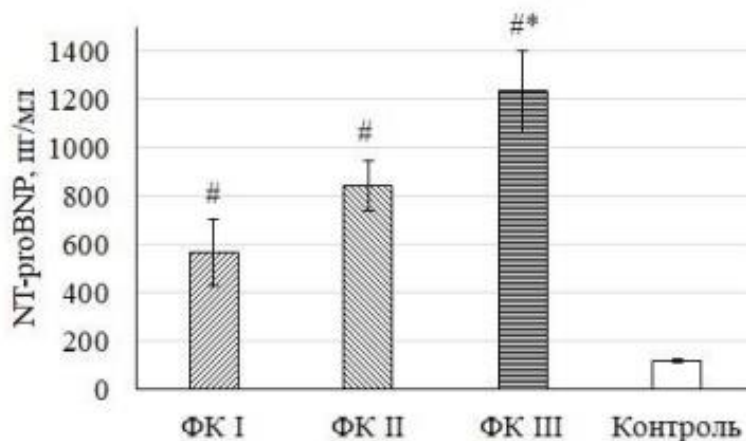


Рисунок 3.6 – Уровень NT-proBNP у больных ХСН в зависимости от ФК

Примечание:

– различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$);

* – различия статистически значимы по сравнению с группой ФК I ($p < 0,05$);

При оценке уровня сдДНК в крови у больных ХСН было выявлено, что данный показатель в группе ФК III в 2 раза выше значения в группе ФК II, в 3,2 раза выше значения в группе ФК I и в 8,3 раза выше показателя в группе контроля. Аналогичный анализ был проведен для уровня NT-proBNP во всех исследуемых группах. Уровень NT-proBNP в группе ФК III был максимальный и превышал уровень в группе ФК II в 1,5 раза, в группе ФК I – в 2 раза. Выявленные отличия свидетельствовали о достоверном повышении уровня и сдДНК, и NT-proBNP относительно контрольной группы ($p < 0,05$). Изменения уровня сдДНК были также достоверно значимы во всех группах ФК относительно друг друга ($p < 0,05$), в то время как статистически значимые различия концентраций NT-proBNP присутствовали только между группами ФК I и ФК III ($p = 0,00$).

Для оценки пациентами качества жизни был использован Миннесотский опросник (MHFLQ), общий балл которого в сочетании с имеющимся у больного

функциональным классом, позволили сделать вывод о наличии связи между субъективным и объективным статусом больного. Данные опросника представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Оценка качества жизни у больных ХСН согласно Миннесотского опросника

Функциональный класс	Средний балл MNFLQ
I	22,4±0,38
II	51,5±0,34*
III	75,4±0,42*#

Примечание:

* – различия статистически значимы по сравнению с группой ФК I ($p < 0,05$);

– различия статистически значимы по сравнению с группой ФК II ($p < 0,05$)

Был рассчитан средний балл Миннесотского опросника в каждом функциональном классе. Выявленные между группами различия являлись достоверными, что позволяет предположить диагностический потенциал опросника для предварительной или альтернативной (при невозможности проведения Т6МХ) оценки функционального класса. Кроме того, согласно полученным данным анализ объективного (по результатам теста 6МХ) и субъективного (балл MNFLQ) состояния пациентов с ХСН обнаруживал прямую связь между данными показателями, а именно снижение переносимости физической нагрузки сопровождалось ухудшением качества жизни.

Результаты анализа пациентов на предмет наличия/отсутствия оптимальной медикаментозной терапии в каждом функциональном классе представлены на рисунке 3.7.

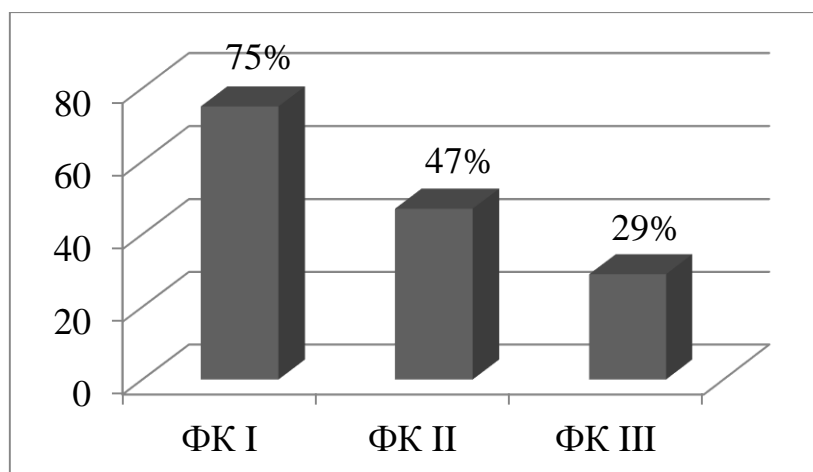


Рисунок 3.7 – Процентное соотношение пациентов по критерию «оптимальная медикаментозная терапия»

Полученные данные свидетельствуют о том, что среди пациентов, принадлежащих группе ФК I, было выявлено наибольшее число лиц, принимавших рациональную терапию уже на этапе включения (75%). С ухудшением функционального статуса наблюдалось и снижение комплаентности больных: менее половины пациентов из группы ФК II и около трети из группы ФК III соблюдали необходимый медикаментозный режим.

В результате дальнейшего анализа была изучена зависимость между приемом оптимальной медикаментозной терапии, баллом MHFLQ, а также уровнями NT-proBNP и сцДНК. Данные представлены в таблицах 3.8-3.10.

Таблица 3.8 – Корреляционный анализ приема оптимальной терапии с лабораторными и опросными данными в ФК I

ФК I	Коэффициент парной корреляции, r		
	сцДНК	MHFLQ	ОМТ
сцДНК	1	-	-
ОМТ	0,29 (не знач.)	0,55*	1
NT-proBNP	0,88*	не знач.	0,48*

Примечание:

* - значимость на уровне $p < 0,05$

Таблица 3.9 – Корреляционный анализ приема оптимальной терапии с лабораторными и опросными данными в ФК II

ФК II	Коэффициент парной корреляции, r		
	сцДНК	MHFLQ	ОМТ
сцДНК	1	-	-
ОМТ	0,26 (не знач.)	0,58*	1
NT-proBNP	0,31*	не знач.	0,34*

Примечание:

* - значимость на уровне $p < 0,05$

Таблица 3.10 – Корреляционный анализ приема оптимальной терапии с лабораторными и опросными данными в ФК III

ФК III	Коэффициент парной корреляции, r		
	сцДНК	MHFLQ	ОМТ
сцДНК	1	-	-
ОМТ	0,12 (не знач.)	0,54*	1
NT-proBNP	не знач.	не знач.	0,37*

Примечание:

* - значимость на уровне $p < 0,05$

Таким образом, было установлено, что прием оптимальной медикаментозной терапии во всех функциональных классах демонстрировал прямую заметную связь с баллом MHFLQ и прямую умеренную – с уровнем NT-proBNP. Иными словами, наличие полнокомпонентной схемы лечения с приемом целевых доз препаратов влияло и на качество жизни, и на объективный лабораторный показатель (NT-proBNP). Что касается уровня сцДНК, то достоверной корреляции между ним и наличием ОМТ не было обнаружено ни в одной из исследуемых групп. Однако была выявлена связь между уровнем сцДНК и NT-proBNP: прямая сильная в ФК I ($r = 0,88$ при $p < 0,05$), прямая умеренная в ФК II ($r = 0,31$ при $p < 0,05$).

3.4.4. Индекс массы тела

С учетом ИМТ и критериев исключения все пациенты были разделены на группы с нормальной (ИМТ <25 кг/м²) и избыточной (ИМТ ≥ 25 кг/м²) массой тела. Анализ уровня сцДНК не выявил достоверных различий у пациентов с нормальной и избыточной массой тела ($|t_{\text{расч.}}| = 0,32 < |t_{\text{крит}}| = 1,99$ ($p < 0,05$), следовательно, можно утверждать об отсутствии влияния массы тела на данный лабораторный показатель (таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Влияние ИМТ на уровень сцДНК

ИМТ	сцДНК, нг/мл
<25 кг/м ²	282,35±36,83
≥ 25 кг/м ²	265,89±35,13

3.5. Оценка уровня сцДНК с учетом анамнестических данных

Для более детальной оценки возможных изменений уровня сцДНК был проанализирован анамнез пациента на предмет острого коронарного события, а именно инфаркта миокарда, и при наличии такового, учитывали его давность. Очевидно, что данный анализ был правомочен в группе пациентов с установленной ишемической болезнью сердца. Полученные результаты представлены в таблице 3.12.

Таблица 3.12 – Влияние инфаркта миокарда и его давности на уровень сцДНК

ОИМ в анамнезе	сцДНК, нг/мл	Давность ОИМ, (средняя)	сцДНК, нг/мл
да	328,8±52,3	менее 6 месяцев, (4,33±0,4)	440,8±87,7
нет	183,4±31,8*	6 и более месяцев, (11,69±0,4)	225,5±46,5 [#]

Примечание:

* – различия статистически значимы по сравнению с группой «ОИМ да» ($p=0,02$);

– различия статистически значимы по сравнению с группой «менее 6 месяцев» ($p=0,04$)

Полученные результаты отражали достоверное различие уровней сцДНК среди пациентов, страдающих ИБС, в зависимости от наличия инфаркта миокарда в анамнезе. Так, перенесенное острое коронарное событие приводило к повышению уровня сцДНК практически в 2 раза по сравнению с группой со стабильным течением ИБС.

Отдельной характеристикой является давность инфаркта миокарда. По данному критерию пациенты были разделены на две группы, считая от момента включения в исследование: менее 6 месяцев, 6 и более месяцев, причем максимальная давность в изучаемой группе составила 1 год и 2 месяца. Было выявлено, что в более ранний восстановительный период показатель сцДНК в 2 раза превышал аналогичный показатель в периоде 6 и более месяцев.

Корреляционный анализ уровня сцДНК с другими лабораторными показателями в зависимости от давности инфаркта миокарда выявил следующие закономерности (таблицы 3.13, 3.14):

Таблица 3.13 – Корреляционный анализ уровня сцДНК у пациентов с давностью ОИМ < 6 месяцев

	Коэффициент парной корреляции, r (сцДНК)
сцДНК	1
NT-proBNP	не знач.
Общий холестерин	0,43*
ЛПНП	0,42*

Примечание:

* - значимость на уровне $p < 0,05$

Таблица 3.14 – Корреляционный анализ уровня сцДНК у пациентов с давностью ОИМ \geq 6 месяцев

	Коэффициент парной корреляции, r (сцДНК)
сцДНК	1
NT-proBNP	0,69*

Продолжение таблицы 3.14

Общий холестерин	не знач.
ЛПНП	не знач.

Примечание:

* - значимость на уровне $p < 0,05$

Полученные данные показали, что существует прямая умеренная связь уровня сцДНК с показателями липидограммы (общий холестерин, ЛПНП) в раннем постинфарктном периоде. С увеличением срока давности перенесенного острого коронарного события данная закономерность исчезала: сцДНК становилась независимой от уровня холестерина, а также появлялась прямая заметная связь между показателем сцДНК и NT-proBNP.

3.6. Оценка уровня сцДНК с учетом сопутствующей патологии

Среди пациентов, включенных в исследование, преобладали лица с коморбидной патологией, и наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями являлись сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) и хроническая болезнь почек (ХБП).

3.6.1. Сахарный диабет

Группами сравнения были пациенты с наличием или отсутствием сахарного диабета 2 типа, также больные были разделены на имеющих диабетические осложнения на момент включения в исследование или нет.

Анализ уровней сцДНК у пациентов с наличием сахарного диабета позволил выявить медиану признака, равную 335 нг/мл [межквартильный размах (IQR) 195; 500]. Среди пациентов, не страдающих сахарным диабетом, среднее значение сцДНК составило 150 нг/мл [IQR 86; 250] ($p=0,00$). Таким образом,

можно утверждать о достоверном влиянии сахарного диабета на исследуемый лабораторный показатель.

Наличие различных осложнений сахарного диабета (ретинопатия, нейропатия, нефропатия) подтверждено записями соответствующих профильных специалистов: офтальмолога, невролога в амбулаторной карте. Было выявлено достоверное отличие показателей сцДНК между пациентами с диабетическими осложнениями и без таковых. Средние уровни сцДНК, глюкозы и гликированного гемоглобина в изучаемых группах представлены в таблице 3.15.

Таблица 3.15 – Значение сцДНК, глюкозы, HbA_{1c} в группах с/без диабетических осложнений (Me [IQR])

	сцДНК, нг/мл	Глюкоза, ммоль/л	HbA _{1c} , %
с осложнениями СД (n=21)	335[220; 507,5]	7,7[6,8; 8,78]	7,5[7,2; 8,1]
без осложнений СД (n=7)	150[125; 195]*	7[5,75; 7,8]	7,7[6,75; 8,1]

Примечание:

* – различия статистически значимы по сравнению с группой «с осложнениями СД», (U-критерий =23,5 при $p < 0,01$)

Дополнительным моментом являлось изучение влияния уровней глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у пациентов с сахарным диабетом на показатели сцДНК и NT-proBNP. Данные корреляционного анализа представлены в таблице 3.16.

Таблица 3.16 – Корреляционный анализ сцДНК и NT-proBNP с уровнем глюкозы и HbA_{1c}

	Коэффициент парной корреляции, r	
	сцДНК	NT-proBNP
Глюкоза	не знач.	0,52*
HbA _{1c}	не знач.	0,33*

Примечание:

* - значимость на уровне $p < 0,05$

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод об отсутствии влияния уровней глюкозы и гликированного гемоглобина на показатель сцДНК ($p=0,00$), и о наличии прямой связи с концентрацией NT-proBNP: заметной для глюкозы и умеренной для HbA_{1c}.

3.6.2. Хроническая болезнь почек

Анализ уровня сцДНК был проведен с позиции наличия или отсутствия у пациентов ХБП, а также с учетом выраженности нарушения функции почек (стадия ХБП). Результаты проведенного анализа представлены в таблице 3.17.

Таблица 3.17 – Уровни сцДНК у пациентов с/без ХБП, с учетом стадии ХБП
(Me [IQR])

ХБП	сцДНК	Стадия ХБП	сцДНК
да	335[195; 500]	С2	367,5[293,75; 441,25]
нет	173[86; 250]*	С3А	361,8[195; 458,75]
		С3Б	416[300; 503,75]

Примечание:

* – различия статистически значимы по сравнению с группой «ХБП да»,
(U-критерий =233 при $p < 0,01$)

Таким образом, наличие ХБП достоверно влияло на уровень сцДНК, однако анализ с учетом стадии заболевания среди пациентов, страдающих почечной патологией, не выявил убедительных различий.

3.7. Анализ содержания свободных нуклеотидов в плазме крови

Экскреция свободных нуклеотидов у практически здоровых лиц происходила в виде 6 пиков: аденозина (А), аденозинмонофосфата (АМФ), аденозиндифосфата (АДФ), гуанозиндифосфата (ГДФ), аденозинтрифосфата (АТФ), гуанозинтрифосфата (ГТФ). В тоже время у всех больных ХСН постоянно

выделялись только 4 пика: А, АМФ, АДФ и ГДФ. Выделение АТФ наблюдалось только у 50 % пациентов, ГТФ – у 3-13% пациентов (рисунки 3.8-3.10).

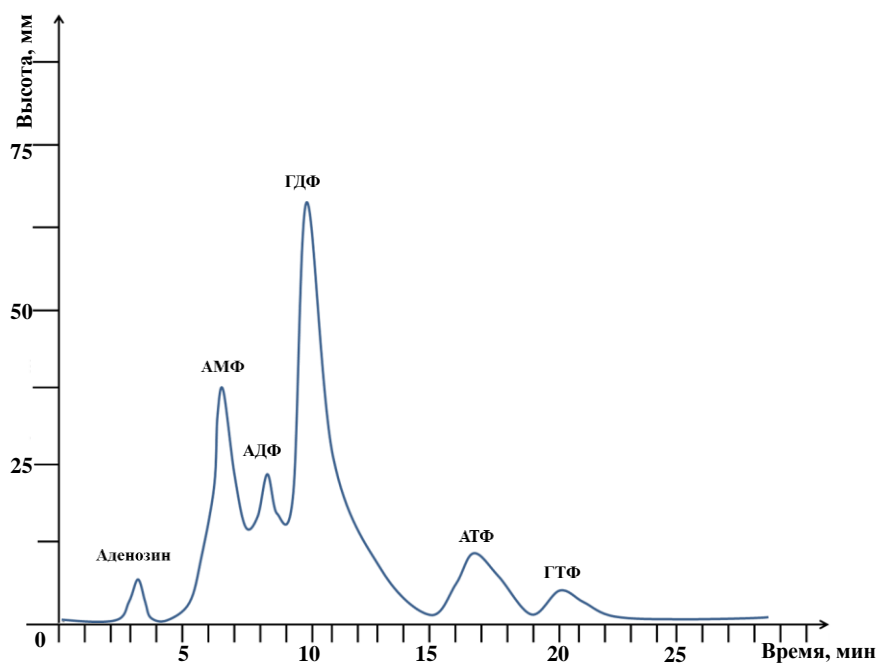


Рисунок 3.8 – Хроматограмма нуклеотидного профиля практически здорового человека

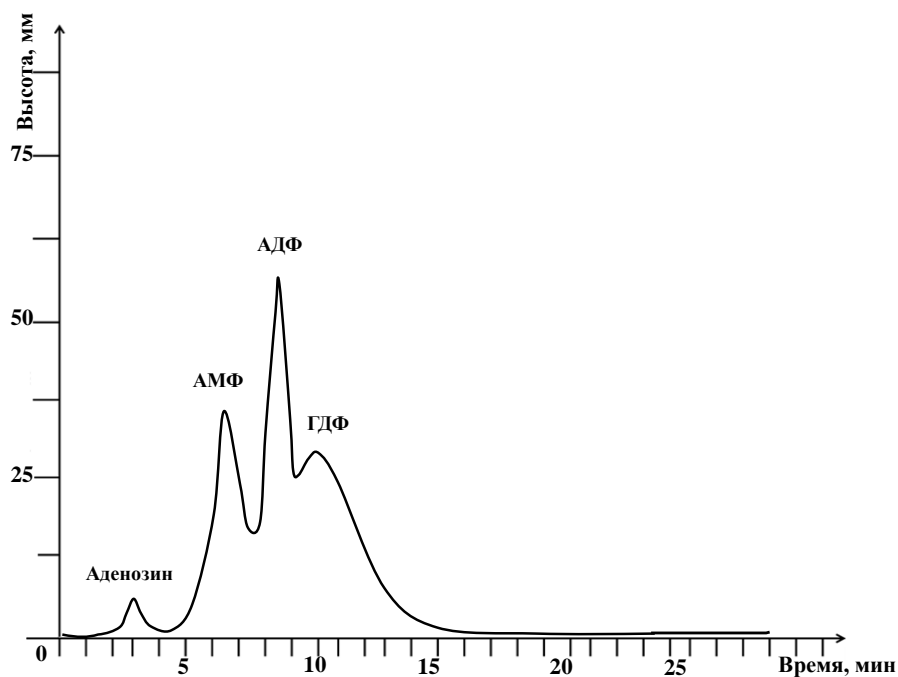


Рисунок 3.9 – Хроматограмма нуклеотидного профиля пациента А., страдающего ХСН

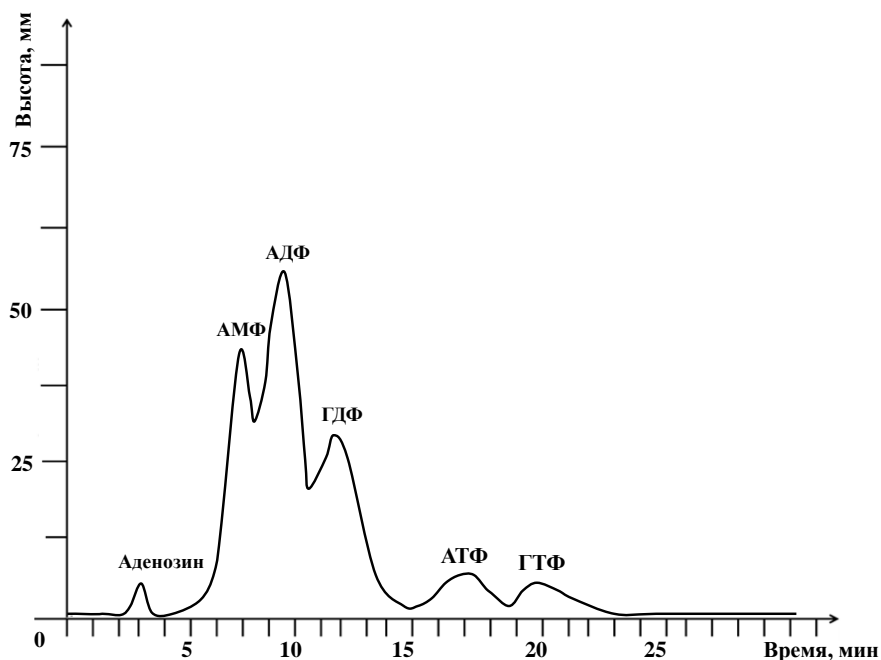


Рисунок 3.10 – Хроматограмма нуклеотидного профиля пациента П., страдающего ХСН

Количественный анализ выделяемых нуклеотидов, проведенный у больных ХСН, обнаружил значительное снижение содержания аденозина, АМФ, ГДФ, АТФ и ГТФ. Уровень АДФ достоверно повышался у пациентов с ХСН по сравнению с контрольной группой (таблица 3.18).

Таблица 3.18 – Уровень свободных нуклеотидов в плазме крови

Фракции	Площадь (мм ²)	
	Контроль (n=22)	ХСН (n=30)
Аденозин	56,68±3,99	30,45±2,61*
АМФ	391,68±39,86	278,60±18,60*
АДФ	392,09±32,63	690,10±57,41*
ГДФ	901,63±51,09	500,27±22,83*
АТФ	145,18 ±18,80	49,25± 8,89*
ГТФ	92,40±27,07	32±8,25*

Примечание:

* - различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$)

В дальнейшем группа больных ХСН была расширена для изучения влияния клинических характеристик ХСН, а также наличия сочетанной патологии на уровень свободных нуклеотидов в плазме крови.

3.7.1. Уровень свободных нуклеотидов у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса и функционального класса

Результаты содержания свободных нуклеотидов в плазме крови в зависимости от фракции выброса левого желудочка (группы с ФВ $\geq 50\%$, ФВ=40–49%, ФВ $< 40\%$) обнаруживали достоверное снижение содержания аденозина, ГДФ и АТФ, увеличение уровня АДФ в каждой из исследуемых групп по сравнению с практически здоровыми людьми ($t_{\text{расч.}} > t_{\text{крит.}}$, $p < 0,05$). Также наблюдалось достоверное снижение АМФ в группах ХСНпФВ и ХСНнФВ по сравнению с контролем ($t_{\text{расч.}} > t_{\text{крит.}}$, $p < 0,05$) (таблица 3.19).

Таблица 3.19 – Свободные нуклеотиды у пациентов с различной ФВ

Фракции	Площадь (мм ²)		
	ФВ $\geq 50\%$ (n=18)	ФВ=40–49% (n=20)	ФВ $< 40\%$ (n=13)
Аденозин	30,72 ± 4,26*	32,10 ± 4,22*	36,96 ± 4,83*
АМФ	296,94 ± 22,97	272,53 ± 22,50*	254,23 ± 30,94*
АДФ	682,64 ± 75,26*	720,18 ± 65,39*	660,54 ± 115,57*
ГДФ	514,67 ± 27,98*	512,65 ± 32,69*	464,15 ± 40,90*
АТФ	55,67 ± 13,15*	40,30 ± 13,53*	63,86 ± 25,39*
ГТФ	-	-	-

Примечание:

* - различия статистически значимы по сравнению с группой здоровых лиц;

- фракция ГТФ наблюдалась у 1-3 обследуемых

Анализ уровня свободных нуклеотидов в плазме крови больных ХСН в зависимости от функционального класса (I, II, III) характеризовался аналогичными результатами в группах ФК II и ФК III, а именно статистически

значимым снижением содержания аденозина, АМФ, ГДФ и АТФ, увеличением уровня АДФ по сравнению с практически здоровыми людьми ($t_{расч.} > t_{крит.}$, $p < 0,05$). В группе пациентов с ФК I присутствовали такие же закономерности, за исключением содержания АМФ (таблица 3.20).

Таблица 3.20 – Свободные нуклеотиды у пациентов с разными ФК

Фракции	Площадь (мм ²)		
	ФК I (n=12)	ФК II (n=23)	ФК III (n=17)
Аденозин	32,92± 5,24*	29,43± 3,39*	37,77 ± 5,17*
АМФ	295,38 ± 23,74	288,39 ± 23,22*	247,53 ± 23,37*
АДФ	623 ± 49,13*	731,13 ± 76,45*	676,94 ± 88,47*
ГДФ	518,33± 28,88*	490,78± 27,92*	496,65 ± 39,45*
АТФ	62,67 ± 15,49*	43,92 ± 10,32*	50,89± 21,05*
ГТФ	-	-	-

Примечание:

* различия статистически значимы по сравнению с группой здоровых лиц;

- фракция ГТФ наблюдалась у 1-3 обследуемых

3.7.2. Содержание свободных нуклеотидов у пациентов с сочетанной патологией

Было обследовано 22 пациента с сочетанием ХСН и СД 2 типа. Осложнения сахарного диабета в виде диабетической ретинопатии, нейропатии и/или нефропатии встречались в 95 % случаев, что свидетельствует о метаболических нарушениях и вызванной ими диабетической микроангиопатии.

Результаты биохимических исследований представлены в таблице 3.21.

Таблица 3.21 – Показатели биохимического анализа у больных ХСН+СД 2 типа

Биохимические показатели крови	Норма	Результат
NT-proBNP	<125 пг/мл	1052,89±147,86*
Глюкоза	3,3-6,4 ммоль/л	7,53±0,28*
HbA _{1c}	4-6,5%	7,58±0,15*

Продолжение таблицы 3.21

Мочевая кислота	М: 210-420 мкмоль/л Ж: 150-350 мкмоль/л	М: 407,33±34,37 Ж: 328,17±21,82
Креатинин	М: 64-124 мкмоль/л Ж: 44-97 мкмоль/л	М: 99,46±5,75 Ж: 91,56 ±6,82
Общий холестерин	3,1-5,2 ммоль/л	5,32±0,28*
ЛПНП	до 3,4 ммоль/л	3,67±0,26*

Примечание:

* - выше референтных границ

Содержание глюкозы и гликированного гемоглобина в крови у больных ХСН+СД 2 типа было значимо повышено, что свидетельствовало о нарушении углеводного обмена. Уровень холестерина, ЛПНП в крови обследуемых также находился выше референтных границ и демонстрировал патологический метаболизм липидов. Концентрация NT-proBNP, многократно превосходящая установленное нормальное значение, указывала на наличие выраженных структурных изменений миокарда.

Свободные нуклеотиды у пациентов ХСН+СД 2 типа в 100% случаев элюировали виде 4 пиков: аденозина, АМФ, АДФ, и ГДФ. Выделение АТФ происходило только у 12 человек (54,55%), ГТФ – у 2 человек (9,09%) (рисунок 3.11).

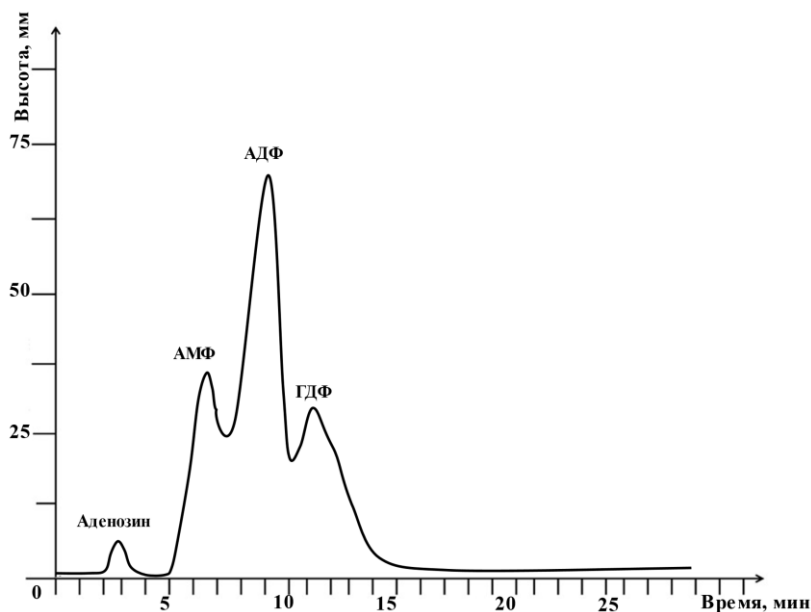


Рисунок 3.11 – Хроматограмма нуклеотидного профиля пациента С., страдающего ХСН+СД 2 типа

Количественный анализ содержания свободных нуклеотидов у пациентов с ХСН+СД 2 типа обнаруживал достоверное снижение уровня аденозина, АМФ, ГДФ и АТФ, увеличение уровня АДФ по сравнению с контрольной группой (таблица 3.22).

Таблица 3.22 – Уровень свободных нуклеотидов в плазме крови

Фракции	Площадь (мм ²)	
	Контроль (n=22)	ХСН+СД 2 типа (n=22)
Аденозин	56,68±3,99	37,98±5,10*
АМФ	391,68±39,86	280,73±22,00*
АДФ	392,09±32,63	705,64±76,16*
ГДФ	901,63±51,09	489,77±32,18*
АТФ	145,18 ±18,80	54,5± 16,59*
ГТФ	92,40±27,07	-

Примечание:

* - различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$);

- фракция ГТФ наблюдалась у двух обследуемых

Анализ взаимосвязей содержания свободных нуклеотидов с уровнем глюкозы и гликированного гемоглобина в крови для пациентов с ХСН+СД 2 типа представлен в таблице 3.23.

Таблица 3.23 – Корреляционный анализ фракций нуклеотидов с уровнем глюкозы, HbA_{1c} (коэффициент парной корреляции, r)

Фракции	Значение r	
	Глюкоза	HbA _{1c}
Аденозин	не знач.	не знач.
АМФ	0,38*	0,52*
АДФ	0,27	0,39*
ГДФ	не знач.	не знач.
АТФ	не знач.	не знач.
ГТФ	-	-

Примечание:

* - значимость на уровне $p < 0,05$;

- фракция ГТФ наблюдалась у двух обследуемых

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод о достоверном влиянии уровня глюкозы на площадь АМФ в виде прямой умеренной связи и гликированного гемоглобина на площади АМФ и АДФ фракций, в виде заметной и умеренной связи соответственно.

3.8. Анализ шапероноподобной активности в плазме крови пациентов с ХСН

Анализ шапероноподобной активности с учетом всех использованных ранее критериев деления пациентов на различные группы (по ФВ, ФК, стадии ХСН и др.) не выявил достоверных отличий этого показателя ни по одному из признаков. Однако корреляционный анализ с показателем NT-proBNP с учетом этих же критериев позволил установить некоторые связи. Результаты представлены в таблицах 3.24.

Таблица 3.24 – Корреляционный анализ шапероноподобной активности с учетом фракции выброса, функционального класса, стадии ХСН (коэффициент парной корреляции, r)

Критерий		NT-proBNP
ФВ	≥50%	не знач.
	40-49%	-0,46
	<40%	не знач.
ФК	I	0,32
	II	-0,59
	III	не знач.
Стадия	I	0,58
	IIА	-0,44
	IIБ	не знач.

По данным, представленным в таблице 3.24, была обнаружена зависимость между шапероноподобной активностью и уровнем NT-proBNP в исследуемых группах. При этом умеренная обратная связь между показателями была выявлена у пациентов с промежуточной фракцией выброса (40-49%) и IIА стадией ХСН, а значимая обратная – у больных с II функциональным классом. Значение коэффициента корреляции (r) в группе ФК I и стадии ХСН I указывало на наличие прямой связи между шапероноподобной активностью и натрийуретическим пептидом, при этом сила связи достигала умеренного и значимого уровня соответственно.

ГЛАВА 4. ДИНАМИЧЕСКОЕ ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Для оценки эффективности проводимой терапии и своевременного выявления ухудшения объективных показателей пациенты, страдающие ХСН со сниженной фракцией выброса (<40%), были обследованы повторно через $6 \pm 0,2$ мес. Приоритет данной группы пациентов был обусловлен тяжестью сердечно-сосудистых нарушений. Динамическое наблюдение включало проведение лабораторных (уровень NT-proBNP, липидограмма, показатели глюкозы, креатинина и мочевой кислоты, сцДНК, нуклеотидный профиль), инструментальных (Эхо-КГ) и функциональных (тест 6МХ) исследований.

4.1. Фракция выброса левого желудочка

Из 18 пациентов, входивших в группу с ФВ менее 40%, у шести человек (33,3%) по обновленным данным Эхо-КГ был зафиксирован прирост ФВ ЛЖ на $3,33 \pm 0,21\%$. Средний уровень в этой группе пациентов составил $35,22 \pm 0,88\%$, что статистически значимо отличалось от данных прошлого ультразвукового исследования (средний уровень $34,11 \pm 0,79\%$) ($T_{\text{эмп.}} < T_{\text{крит.}}$ при $p \leq 0,01$).

4.2. Показатели биохимического анализа крови

В таблице 4.1 представлена динамика средних значений исследуемых биохимических показателей. Отмечалось достоверное снижение уровней общего холестерина, ЛПНП и креатинина в процессе динамического наблюдения. Уровни глюкозы превышали нормальные значения, так как 75% пациентов в исследуемой группе страдали сахарным диабетом 2 типа.

Таблица 4.1 – Результаты биохимического анализа

Биохимический показатель	На этапе включения	Через 6±0,2 мес
Глюкоза	7,14±0,41	6,83±0,39
Креатинин	102,11±4,21	91±2,99*
Общий холестерин	5,51±0,33	4,09±0,23*
ЛПНП	3,96±0,29	2,82±0,28*
Мочевая кислота	373,61±22,82	346,83±17,51

Примечание:

* — различия статистически значимы по сравнению с группой «На этапе включения» ($T_{эмп.} < T_{крит.}$ при $p < 0,05$)

4.3. Уровень сцДНК и NT-proBNP

Результаты повторного исследования уровней сцДНК и NT-proBNP позволяли утверждать, что оба показателя подвержены динамическим изменениям, и демонстрировали значимое отличие с предыдущими данными (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Динамика сцДНК и NT-proBNP

Показатель	сцДНК, нг/мл	NT-proBNP, пг/мл
До лечения	555,7±41,7	1456,9±187,9
На фоне лечения	384,1±26,6*	908,6±137,1*

Примечание:

* — различия статистически значимы по сравнению с группой «До лечения» ($T_{эмп.} < T_{крит.}$ при $p \leq 0,01$)

С целью более детальной оценки динамических колебаний уровней сцДНК был проведен анализ на наличие у пациентов наиболее весомых причин, которые могли повлиять на значение исследуемого показателя в крови, в том числе, препятствовать его снижению. Было выделено три наиболее часто встречающихся

фактора: прием оптимальной медикаментозной терапии, наличие вредных привычек (курение) на момент повторного исследования, перенесенные ОРВИ/ОРЗ за период наблюдения. Необходимо отметить, что количество пациентов в данной группе, соблюдавших все лечебные рекомендации, увеличилось с 22,2% на этапе включения до 55,5% на момент повторного исследования. Полученные данные представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Влияние различных факторов на уровень сцДНК в крови

Фактор	Наличие	сцДНК, нг/мл
ОМТ	да	329,47±33,63
	нет	452,31±29,39*
Вредные привычки	да	445,49±29,72
	нет	344,98±35,29#
ОРВИ/ОРЗ	да	435,4±53,79
	нет	364,32±30,08

Примечание:

* – различия статистически значимы по сравнению с группой «ОМТ да» ($T_{\text{эмп.}} < T_{\text{крит.}}$ при $p \leq 0,01$);

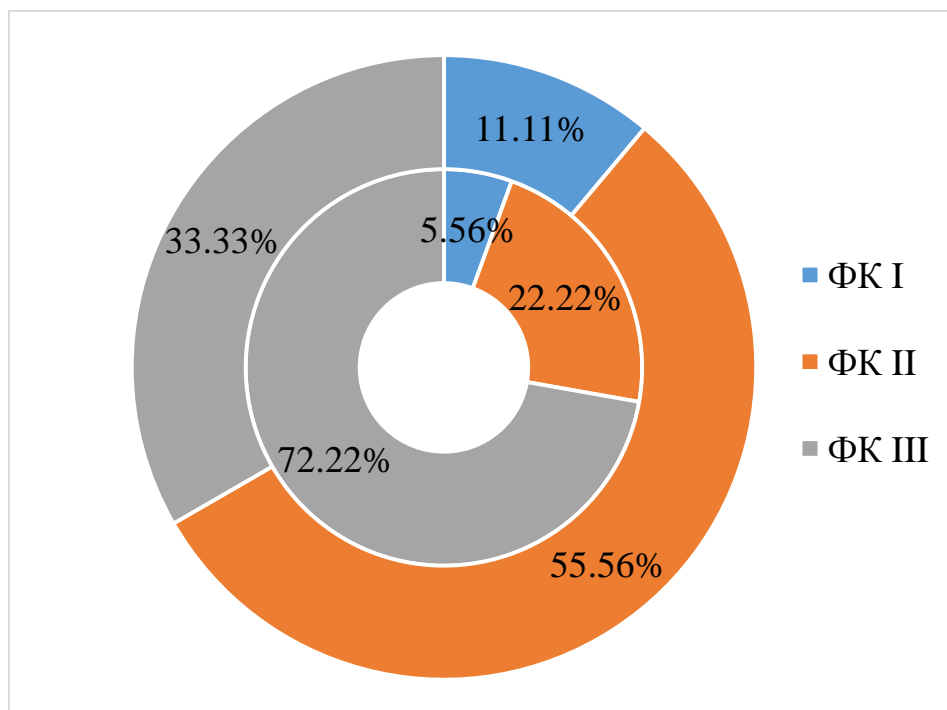
– различия статистически значимы по сравнению с группой «Вредные привычки да» ($T_{\text{эмп.}} < T_{\text{крит.}}$ при $p < 0,05$)

Таким образом, достоверное влияние на уровень сцДНК оказывали вредные привычки и наличие оптимальной медикаментозной терапии, в то время как перенесенные вирусные заболевания статистической значимости не продемонстрировали.

4.4. Функциональный класс ХСН

Наряду с лабораторным и инструментальным обследованием, пациенты со сниженной фракцией выброса повторно прошли тест с 6-минутной ходьбой.

Процентное соотношение пациентов в каждом функциональном классе на этапе включения (внутренний диаметр) и в динамике (внешний диаметр) отображено на рисунке 4.1.



Примечание: дистанция ходьбы у пациентов с ФК I=426-550 м, ФК II=301-425 м, ФК III=151-300 м

Рисунок 4.1 – Динамика изменения функционального класса у больных ХСН

Исходя из представленных данных, очевидно увеличение количества пациентов в ФК I и ФК II, и снижение в ФК III, что говорит о преобладании в исследуемой группе улучшения переносимости физических нагрузок.

4.5. Свободные нуклеотиды в плазме крови

У больных ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ <40%) на фоне проводимой терапии произошли значительные изменения содержания свободных нуклеотидов в крови: у всех обследованных (в 100%) появились фракции АТФ и ГТФ, чего не наблюдалось при первоначальном обследовании (рисунки 4.2, 4.3).

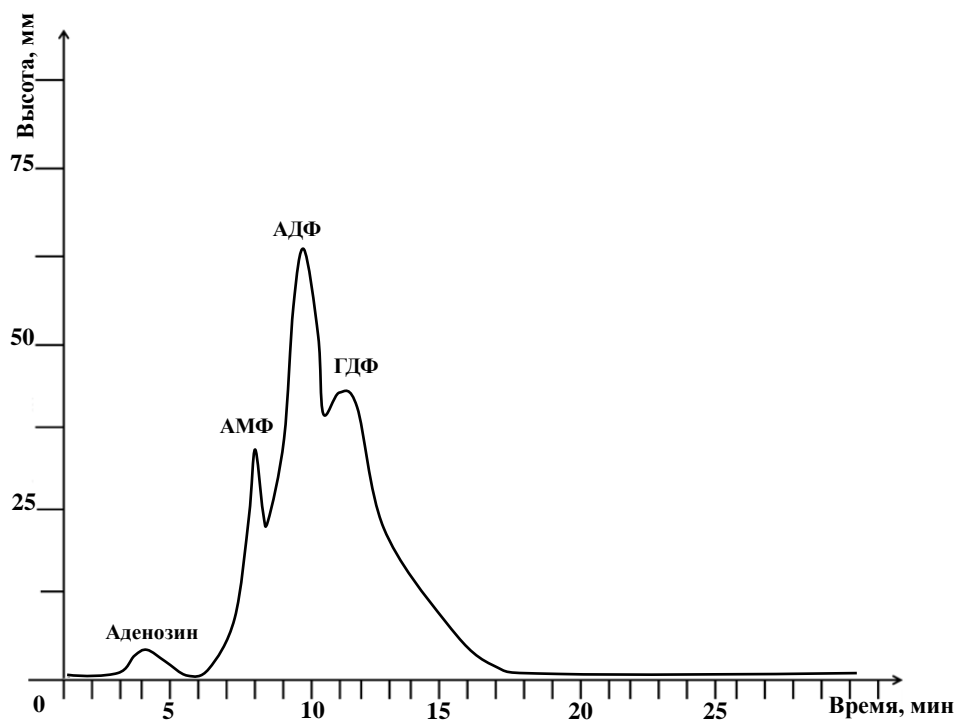


Рисунок 4.2 – Хроматограмма нуклеотидного профиля пациента К., страдающего ХСН на этапе включения

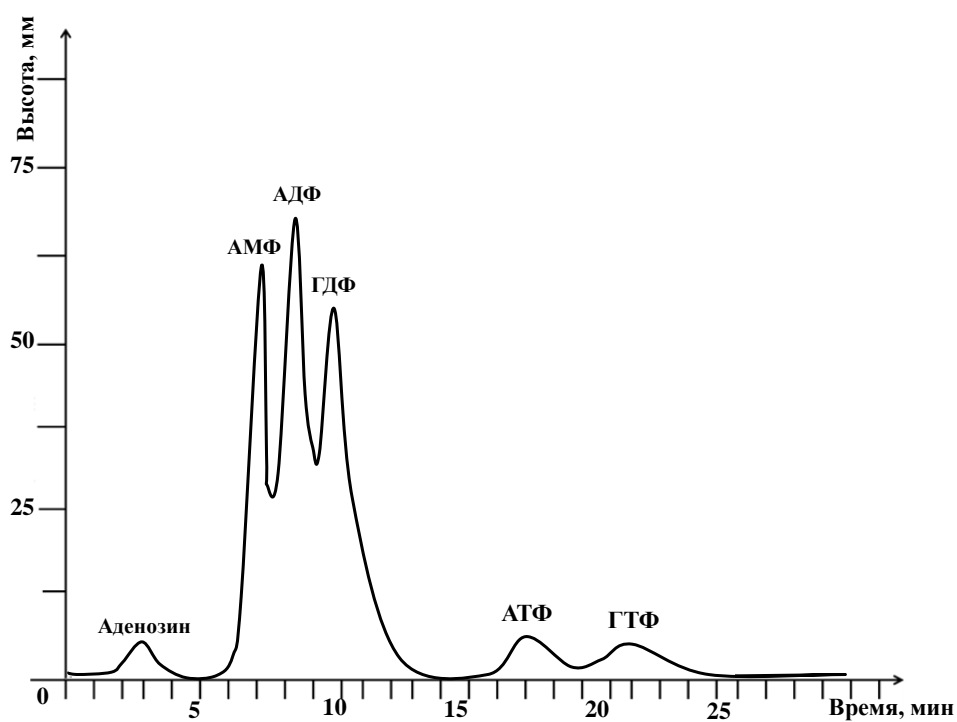


Рисунок 4.3 – Хроматограмма нуклеотидного профиля пациента К., страдающего ХСН на фоне коррекции терапии

На фоне проводимой терапии содержание АДФ в плазме крови достоверно снизилось, фракция ГДФ статистически значимо выросла, но осталась значительно сниженной по сравнению с практически здоровыми людьми (таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Свободные нуклеотиды у пациентов с ФВ<40%

Фракции	Площадь (мм ²)		
	До лечения (n=13)	Через 6±0,2 мес (n=13)	Контроль (n=22)
Аденозин	36,96 ± 4,83	42,11± 2,92	56,68±3,99
АМФ	254,23 ± 30,94	255,36 ± 14,39	391,68±39,86
АДФ	660,54 ±115,57	307± 26,08*	392,09±32,63
ГДФ	464,15 ± 40,90	650,47± 58,10*	901,63±51,09
АТФ	63,86± 25,39 [#]	43,27± 9,84	145,18 ±18,80
ГТФ	-	110,92± 17,49	92,40±27,07

Примечание:

* - различия статистически значимы по сравнению с группой «До лечения» ($T_{эмп.} < T_{крит.}$ при $p < 0,05$);

[#] - наблюдалась у 7 человек;

- фракция ГТФ наблюдалась у двух обследуемых

4.6. Варианты течения ХСН у пациентов с различными объективными данными

Таблицы 4.5, 4.6 иллюстрируют распределение всех пациентов, страдающих ХСН, в зависимости от наличия или отсутствия за период наблюдения (6±0,2 мес.) эпизодов декомпенсации сердечной недостаточности. Анализ проведен в группах с учетом фракции выброса и стадии заболевания.

Таблица 4.5 – Количество пациентов с наличием/отсутствием эпизодов декомпенсации за период наблюдения в зависимости от ФВ

ФВ	Декомпенсация ХСН		Стабильное течение		Всего (Абс.)
	Абс.	%	Абс.	%	

Продолжение таблицы 4.5

≥50%	2	8,3	22	91,7	24
40-49%	3	12,0	22	88,0	25
<40%	5	27,8	13	72,2	18
Всего	10	14,9	57	85,1	67

Таблица 4.6 – Количество пациентов с наличием/отсутствием эпизодов декомпенсации за период наблюдения в зависимости от стадии ХСН

Стадия	Декомпенсация ХСН		Стабильное течение		Всего (Абс.)
	Абс.	%	Абс.	%	
I	0	0	16	100	16
IIА	3	8,8	31	91,2	34
IIБ	7	41,2	10	58,8	17
Всего	10	14,9	57	85,1	67

Таким образом, наибольшее число декомпенсаций наблюдалось в группах со сниженной фракцией выброса и ХСН IIБ стадии (27,8% и 41,2% соответственно). Группы с сохраненной и промежуточной ФВ имели практически одинаковое соотношение стабильного/нестабильного течения ХСН. Анализ с учетом стадии заболевания выявил отсутствие эпизодов декомпенсации у больных I стадии и около 9% случаев наблюдалось в группе ХСН IIА.

Важным с позиции определения дальнейшей тактики ведения пациентов был анализ факторов, спровоцировавших ухудшение состояния больного. В исследуемой группе были зафиксированы следующие причины, повлекшие за собой ухудшение сердечной функции: 2 случая острого инфаркта миокарда, 2 эпизода декомпенсации другого сопутствующего заболевания (СД 2 типа), 8 человек (всего) не соблюдали рекомендованный режим терапии - пропускали прием, самостоятельно отменяли или заменяли препараты без согласования с врачом (из них у 6 данная причина являлась единственной наиболее вероятной, у 2 других параллельно зафиксировано или острое коронарное событие, или неконтролируемая гипергликемия).

ГЛАВА 5. ПРОГРАММА ДЛЯ ЭВМ ПО ДИНАМИЧЕСКОМУ НАБЛЮДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ХСН

С целью оптимизации диспансерного наблюдения пациентов с ХСН: своевременного выполнения необходимых лабораторно-инструментальных исследований, проведения патронажей медицинских работников, в частности телефонного опроса медицинской сестры для регулярного контроля за состоянием больного, а также планирования визитов пациента к врачу для оценки проводимой терапии с учетом всех полученных данных, была разработана компьютерная программа (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU 2023619860).

Программа совместима с операционными системами Windows XP/Vista/7/8/8.1/10/11, установлена на Рабочем столе врача и медицинской сестры, все вносимые данные на одном рабочем месте доступны для просмотра и редактирования на другом (рисунок 5.1).

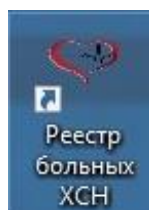


Рисунок 5.1 – Логотип программы

При запуске программы открывается стартовое окно, имеющее следующий вид (рисунок 5.2):

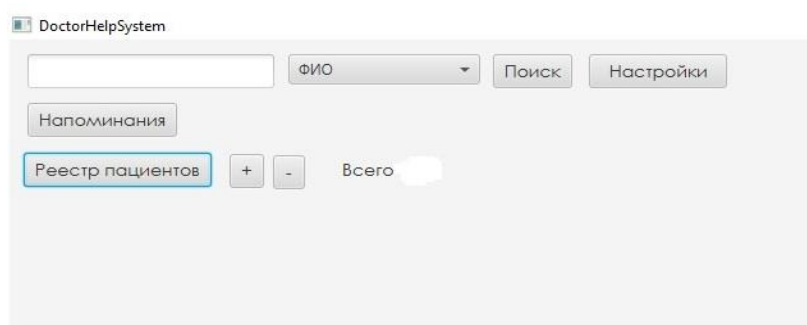
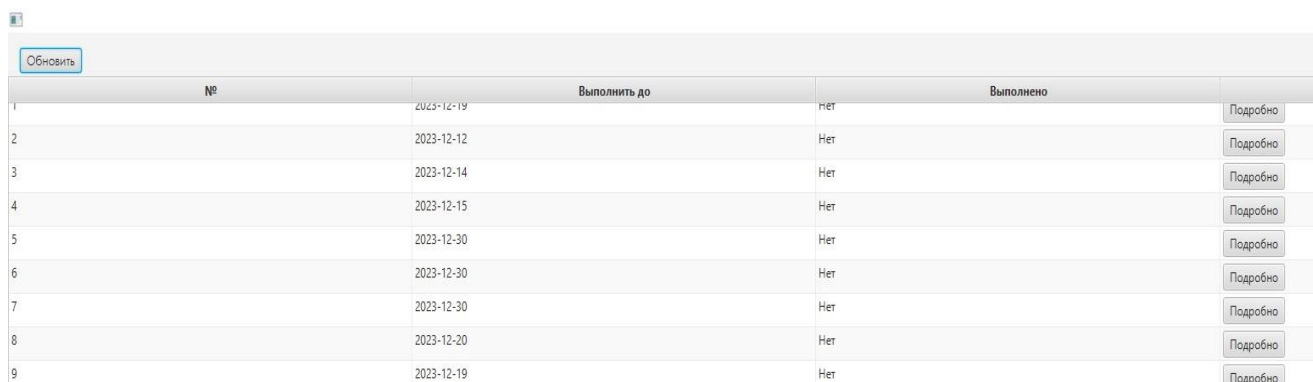


Рисунок 5.2 – Стартовая страница

В левом верхнем углу расположена строка поиска пациента, правее - фильтр по определенному параметру: ФИО или дата рождения. При нажатии кнопки «Поиск» появляется результат запроса.

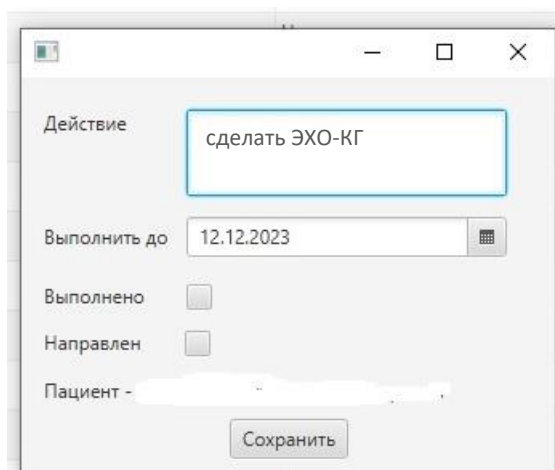
Кнопка «Напоминания» дает возможность просмотреть сформированный на текущий месяц план диспансерных мероприятий по всем пациентам (рисунок 5.3). Данные загружаются автоматически при заполнении соответствующей информации в карте пациента. Напоминания автоматически обновляются первого числа каждого месяца.



№	Выполнить до	Выполнено	Подробнее
1	2023-12-19	Нет	Подробнее
2	2023-12-12	Нет	Подробнее
3	2023-12-14	Нет	Подробнее
4	2023-12-15	Нет	Подробнее
5	2023-12-30	Нет	Подробнее
6	2023-12-30	Нет	Подробнее
7	2023-12-30	Нет	Подробнее
8	2023-12-20	Нет	Подробнее
9	2023-12-19	Нет	Подробнее

Рисунок 5.3 – План мероприятий

Чтобы просмотреть детали по конкретному пациенту необходимо нажать «Подробнее». Откроется следующее окно (рисунок 5.4):



Действие:

Выполнить до:

Выполнено:

Направлен:

Пациент -

Рисунок 5.4 – Напоминание по пациенту

Указано необходимое диагностическое мероприятие, дата, до которого оно предпочтительно должно быть выполнено и ФИО пациента. Возможно поставить

отметку в графе «Направлен», после чего данное напоминание в общем списке приобретет синий цвет, что позволит разделить пациентов на тех, кто уже получил необходимое назначение и тех, кто еще нет (рисунок 5.5). Отметка в графе «Выполнено» автоматически уберет данное напоминание из общего списка.

19	2023-12-30	Нет	Подробнее
20	2023-12-30	Нет	Подробнее
21	2023-12-30	Нет	Подробнее
22	2023-12-30	Нет	Подробнее
23	2023-12-30	Нет	Подробнее
24	2023-12-30	Нет	Подробнее
25	2023-12-30	Нет	Подробнее
26	2023-12-30	Нет	Подробнее
27	2023-12-30	Нет	Подробнее
28	2023-12-30	Нет	Подробнее
29	2023-12-30	Нет	Подробнее
30	2023-12-30	Нет	Подробнее

Рисунок 5.5 – План мероприятий с учетом выполненных направлений

Вкладка «Реестр пациентов» (см. рис. 5.2) отображает всех внесенных в программу больных. Для создания новой записи необходимо нажать «+», для удаления – «-». Также происходит автоматический подсчет количества пациентов, состоящих на диспансерном наблюдении, общее число которых отображается в строке «Всего». Общий список диспансерных больных представлен на рисунке 5.6.

№	ФИО	Телефон	Дата рождения	Примечание	Мед. карта
1	[REDACTED]	[REDACTED]	1951-01-01		Подробнее
2	[REDACTED]	[REDACTED]	1955-02-21		Подробнее
3	[REDACTED]	[REDACTED]	1958-02-03		Подробнее
4	[REDACTED]	[REDACTED]	1945-09-16	МАЛОМОБИЛЬНЫЙ	Подробнее
5	[REDACTED]	[REDACTED]	1970-05-30		Подробнее

Рисунок 5.6 – Реестр пациентов

Указана следующая информация: ФИО пациента, контактный телефон, дата рождения, примечания, касающиеся различных субъективных и объективных деталей, необходимые для работы мединского персонала, а также медицинская

карта больного, являющаяся основным сводом всей полученной информации по пациенту. Чтобы открыть медицинскую карту необходимо нажать кнопку «Подробнее» (рисунок 5.7).

Медицинская карта пациента

ФИО: [Redacted] Диагноз: ДКМП. Синдром Пиквика. Постоянная ФП. СД тип 2. ГБ 3, ССО4. ХСН 2Б, ФКЗ.

Телефон: [Redacted]

Адрес: [Redacted]

Код МКБ: 143.1

Дата рождения: 30.05.1970

Примечания:

ФВ < 40

Редактировать

Результаты исследований

Анализ	Результат	Выполнен	Следующий	Редактиро...
ЭХО-КГ	46%:5,5	2022-11-22	2023-11-22	<input type="button" value="Подроб..."/>
ТЕСТ 6МХ	300	2022-11-22	2023-05-22	<input type="button" value="Подроб..."/>
NT-proBNP	488	2022-05-17	2023-01-17	<input type="button" value="Подроб..."/>
NT-proBNP	87	2022-12-21	2023-06-21	<input type="button" value="Подроб..."/>
NT-proBNP	202,7	2023-06-06	2023-12-30	<input type="button" value="Подроб..."/>

Телефонный опрос

Выполнен	Следующий	Подробнее
2023-01-09	2023-03-09	<input type="button" value="Подробнее"/>

Уведомления

Выполнить до	Выполнено	Подробнее
2023-12-30	Нет	<input type="button" value="Подробнее"/>

Рисунок 5.7 – Медицинская карта пациента

В открывшемся окне собраны все данные пациента, включая паспортную часть, код диагноза по МКБ-10 и развернутый диагноз (форма заполнения произвольная, на усмотрение врача, отображает главные детали). Далее представлен свод информации по всем проведенным лабораторно-инструментальным исследованиям. Чтобы добавить новый результат необходимо нажать «+», после чего откроется форма для заполнения (рисунок 5.8).

Анализ: NT-proBNP

Возможен

Выполнен: 06.06.2023

Следующий: 30.12.2023

Результат: 202,7

Рисунок 5.8 – Добавление результата исследования

Перечень исследований включает: ЭКГ, Эхо-КГ, анализ крови на NT-proBNP, биохимический анализ крови и тест с 6-минутной ходьбой. Показатель NT-proBNP, фракцию выброса по результатам Эхо-КГ, а также дистанцию теста 6МХ можно внести в соответствующую графу. Такие обследования, как ЭКГ и биохимический анализ крови подразумевают только указание даты выполнения и планирование следующей. При этом есть возможность как самостоятельно указать любую дату согласно клинической ситуации, так и оставить строку пустой, в таком случае программа автоматически запланирует следующий контроль через 1 год. Важным нюансом является отметка о возможности проведения того или иного исследования, например с учетом противопоказаний к тесту 6МХ или в случае с маломобильным пациентом, проведение Эхо-КГ которому не представляется возможным. После сохранения внесенных результатов данные появятся в списке уведомлений (см. рис. 5.3), и при наступлении указанного месяца автоматически появятся на стартовом окне в графе «Напоминания».

Отдельное значение имеет телефонный опрос пациента с ХСН, проводимый медицинской сестрой, с целью регулярного дистанционного контроля за состоянием пациента и своевременного выявления ухудшения. Форма опроса утверждена приказом Министерства здравоохранения Воронежской области от 7 февраля 2024 г. № 207 «Об утверждении порядка медицинской помощи взрослому населению с хронической сердечной недостаточностью на территории Воронежской области» и основана на методических рекомендациях для медицинских сестер кабинета больных ХСН под редакцией Бойцова С.А., Агеева Ф.Т. и др., 2020. Протокол опроса представлен на рисунке 5.9.

Проведен	09.11.2023
Были ли госпитализации	Нет
Плановые/экстренные?	Плановые
Количество госпитализаций	
Причины госпитализаций	
Сохранена ли способность к самообслуживанию	Да
Если семья/лица, которые могли бы помочь	Да
Прогрессирование одышки	✓ Нет
Нарастание отеков, уровень	Да
Сердцебиение/перебои	Нет
Боль за грудиной при физической нагрузке	Нет
Ежедневный контроль веса, АД, ЧСС	Нет
Вес, кг	142.0

Сохранить

Рисунок 5.9 – Форма телефонного опроса

Аналогично с проведением лабораторных и инструментальных методов исследования при указании даты следующего телефонного контакта, напоминание автоматически сохранится в медицинской карте пациента.

Необходимо отметить, что формировать напоминания возможно не только по заложенным в программе исследованиям (ЭКГ, тест бМХ и др.), но и на любой по усмотрению врача диагностический или иной случай. Для этого в медицинской карте пациента (см. рис. 5.7), в графе «Уведомления» нужно нажать «+» и в открывшемся окне сформулировать необходимую задачу с указанием даты проведения.

С целью акцентирования определенных деталей в диагнозе пациента, все больные, имеющие сниженную фракцию выброса (<40%) выделены красным цветом в общем реестре больных (рисунок 5.10). Для того чтобы отметить данную характеристику необходимо в медицинской карте больного поставить отметку в строке «ФВ <40» (см. рис. 5.7).

[Redacted]	[Redacted]	1948-12-28	
[Redacted]	[Redacted]	1987-10-18	
[Redacted]	[Redacted]	1949-11-12	КРОВЬ НА ДОМУ

Рисунок 5.10 – Реестр пациентов с учетом деталей диагноза

5.1. Пример использования программы в рамках диспансерного наблюдения за пациентом с ХСН

Пациент Д., 43 года, находился на стационарном лечении с диагнозом «Тромбоэмболия легочной артерии июнь 2023», где проведены стандартные лабораторные и инструментальные методы обследования согласно установленному диагнозу. После выписки обратился к кардиологу по месту прикрепления. Взят под диспансерное наблюдение кардиолога согласно нозологиям, указанным в приказе Министерства здравоохранения РФ от 15.03.2022 № 168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми». При анализе представленных выписных документов выявлена хроническая сердечная недостаточность, также удовлетворяющая критериям постановки на диспансерный учет врача-кардиолога.

Необходимые для оценки сердечной деятельности показатели были внесены в программу динамического наблюдения, определены сроки повторного исследования с учетом имеющейся на текущий момент клинической и лабораторно-инструментальной картины. Пациент относился к категории больных с сниженной фракцией выброса, выставлена отметка в соответствующей графе.

По результатам Эхо-КГ, выполненного в июне в условиях стационара, ФВ по Симпсону составляла 32%. Анализ крови на уровень NT-proBNP, проведенный на поликлиническом этапе в июне 2023, определил значение 1707 пг/мл. Пациенту назначена медикаментозная терапия, согласно рекомендациям по ведению пациентов с ХСН со сниженной ФВ. Рекомендовано повторить анализ на NT-proBNP через два месяца (в августе 2023), контроль Эхо-КГ назначен спустя шесть месяцев после госпитализации (декабрь 2023) (рисунок 5.11, графа «Результаты исследований», первая и вторая строки соответственно).

На фоне проводимой терапии пациент отмечал улучшение самочувствия, повышение толерантности к физической нагрузке, восстановление трудовой деятельности. Согласно запланированной тактике выполнен повторный анализ

NT-proBNP, уровень через 2 месяца от начала медикаментозной терапии составил 869 пг/мл, что практически в два раза меньше предыдущего показателя (рисунок 5.11, графа «Результаты исследований», третья строка). Пациент оставлен на прежней терапевтической схеме, с целью дальнейшего контроля эффективности проводимой терапии, повторный анализ рекомендован через 2 месяца. В назначенные сроки пациент не явился, повторный диспансерный осмотр состоялся через 4 месяца (в декабре 2023), то есть через полгода после выписки из стационара. К этому моменту выполнено Эхо-КГ, анализ NT-proBNP. Данные демонстрируют сохранение положительной динамики: снижение NT-proBNP до 283 пг/мл, увеличение ФВ до 38% (рисунок 5.11, графа «Результаты исследований», четвертая и пятая строки соответственно). С учетом полученных результатов дальнейшие исследования были назначены и проведены через 6 месяцев (в июне 2024) (рисунок 5.12, графа «Уведомления», первая и вторая строки соответственно).

Медицинская карта пациента **Д. Роман Сергеевич**

ИО: **Д. Роман Сергеевич** Диагноз: ДКМП. Гб 3, риск ССО4. ХСН 2А, ФК2. СД. СДЛА 65. НТК 3 ст. ТЭЛА 06.23.

Телефонный опрос: + -

Выполнен	Следующий	Подробнее
2023-07-17	2023-09-30	Подробнее
2023-09-21	2023-12-30	Подробнее
2023-12-18	2024-03-30	Подробнее

Имя: Фамилия: Диагноз:

Телефон:

Адрес:

Код МКБ:

Дата рождения:

Примечания:

ФВ < 40

Редактировать

Результаты исследований + -

Анализ	Результат	Выполнен	Следующий	Редактиро...
ЭХО-КГ	32% (С);5,8	2023-06-20	2023-12-30	Подробнее...
NT-proBNP	1707	2023-06-27	2023-08-30	Подробнее...
NT-proBNP	869	2023-08-02	2023-10-30	Подробнее...
NT-proBNP	283	2023-12-04	2024-06-30	Подробнее...
ЭХО-КГ	38 (С);4,1	2023-12-06	2024-06-30	Подробнее...

Уведомления + -

Выполнить до	Выполнено	Подробнее
2024-06-30	Нет	Подробнее
2024-06-30	Нет	Подробнее
2024-03-30	Нет	Подробнее

Рисунок 5.11 – Медицинская карта пациента с ХСН, находящегося на диспансерном наблюдении

Параллельно врачебному наблюдению медицинской сестрой кабинета ХСН проводился телефонный опрос по установленному протоколу. Первый опрос проведен через месяц после выписки из стационара, далее кратность определялась индивидуально, с учетом клинической ситуации (рисунок 5.11, графа «Телефонный опрос»). Результаты одного из телефонных опросов продемонстрированы на рисунке 5.12.

Проведен	18.12.2023
Были ли госпитализации	Нет
Плановые/экстренные?	Плановые
Количество госпитализаций	
Причины госпитализаций	
Сохранена ли способность к самообслуживанию	Да
Если семья/лица, которые могли бы помочь	Да
Прогрессирование одышки	Нет
Нарастание отеков, уровень	Нет
Сердцебиение/перебои	Нет
Боль за грудиной при физической нагрузке	Нет
Ежедневный контроль веса, АД, ЧСС	Да
Вес, кг	77.0
Изменился ли вес	Да
АД, мм рт.ст.	120 / 75
ЧСС, уд/мин	70
Регулярный прием препаратов	Да
Забывали принимать препараты/самостоятельно меняли дозировки или лекарства	Нет
Суточный объем жидкости менее 1,5 л	Да
Ограничение соли менее 5 г/сутки	Да
Снизилась ли переносимость физ. нагрузок	Нет
Курение	Нет
Алкоголь	Нет
План наблюдения	динамическое наблюдение
Следующий	30.03.2024

Сохранить

Рисунок 5.12 – Телефонный опрос

По итогам опроса следующий контроль был проведен через три месяца (в марте 2024) (рисунок 5.11, графа «Уведомления», третья строка).

Таким образом, разработанная программа координирует работу по диспансерному наблюдению пациентов с ХСН: позволяет создавать план наблюдения, основанный на индивидуальных показателях, и напоминает о необходимости проведения той или иной диагностической процедуры согласно этому плану. Данная возможность является основой для полного и своевременного выполнения диспансерных мероприятий, что может найти широкое применение в условиях амбулаторного звена.

ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

6.1. СцДНК у пациентов с ХСН

В настоящее время проблеме ХСН посвящено огромное количество рандомизированных клинических исследований, численность которых продолжает ежегодно увеличиваться [Ускач Т.М. 2023]. Одними из наиболее крупных исследований последних лет, проведенных среди пациентов со сниженной ФВ, являются PARADIGM-HF [McMurray J.J. и соавт., 2014], DAPA-HF [McMurray J.J. и соавт., 2019] и EMPEROR-Reduced [Packer M. и соавт., 2020], посвященные изучению валсартан+сакубитрил, дапаглифлозина и эмпаглифлозина соответственно. Полученные результаты кардинальным образом изменили терапию больных с ФВ <40% и нашли отражение в обновленных Европейских клинических рекомендациях по ведению пациентов с ХСН (2021) с классом доказательности IA [McDonagh T.A. и соавт., 2021] Российские рекомендации в настоящий момент находятся в стадии пересмотра, однако и в действующей редакции от 2020 года, применение препаратов АРНИ и ингибиторов SGLT2 у пациентов с сниженной фракцией выброса рекомендовано с уровнем достоверности 2, уровнем убедительности А.

Что касается диагностического подхода при верификации диагноза ХСН, то здесь не произошло радикальных изменений [McDonagh T.A. и соавт., 2021]. По-прежнему используется определенный ступенчатый алгоритм при подозрении на ХСН, основанный на изучении клинических проявлений, данных Эхо-КГ и лабораторных маркеров.

NT-proBNP остается главным лабораторным маркером ХСН. Известно, что NT-proBNP секретируется кардиомиоцитами в ответ на повышение давления и растяжение камер сердца у больных ХСН. Эта компенсаторная реакция направлена на уменьшение нагрузки на миокард за счет вазодилатации, снижения выработки ренина и альдостерона [Gallo G. и соавт., 2020; Meijers W.C. и соавт.,

2021]. Однако следует помнить, что показатель NT-proBNP меняется при ряде ситуаций, не связанных с патологией сердечно-сосудистой системы, например, при ожирении, почечной недостаточности, с возрастом, в зависимости от пола и др. [Чаулин А.М. и соавт., 2020]. Поэтому активный поиск новых диагностически значимых лабораторных показателей ХСН остается актуальным.

Проведенное исследование посвящено изучению зависимости между уровнем сцДНК, клинико-лабораторными и инструментальными данными пациента.

Как известно, ХСН является следствием имеющейся у пациента сердечно-сосудистой патологии: ИБС, АГ, нарушений ритма и др. [Терещенко С.Н. и соавт., 2020]. Наиболее частыми причинами развития сердечной недостаточности остаются ИБС и АГ, причём примерно в одной трети случаев встречается их комбинация [Virani S.S. и соавт., 2020]. Подобная закономерность частично показана и на примере исследуемой группы пациентов, где более половины больных (58%) в качестве основного этиологического фактора имеют сочетание ИБС и АГ. Однако артериальная гипертензия в представленной выборке пациентов встречается значительно реже (4% случаев).

С целью первоначальной оценки диагностического потенциала сцДНК было проведено сравнение значений сцДНК в группах пациентов с ХСН и контрольной. В проведенном исследовании контрольная группа представлена лицами, уровень сцДНК которых находится в пределах установленных физиологических значений. В ходе анализа выявлена достоверная разница уровня сцДНК между здоровыми добровольцами и лицами с сердечно-сосудистой патологией.

Одним из исследований, также анализировавших уровень общей сцДНК и ее кардиоспецифической фракции, стало исследование, проведенное Т. Yokokawa и соавторами [Yokokawa T. и соавт., 2020]. Было установлено, что у пациентов с ХСН наблюдается значительное повышение специфической для кардиомиоцитов сцДНК в сравнении с группой здоровых добровольцев, что подтверждает роль сцДНК при сердечно-сосудистой патологии.

Далее на основании полученного среднего значения сцДНК в группе пациентов был рассчитан минимальный уровень сцДНК, так называемое пороговое значение, необходимое для предположения диагноза «ХСН». Диапазон концентраций составил 61-90 нг/мл, при этом данный уровень продемонстрировал высокую диагностическую значимость на основании результатов ROC-кривой.

Выявленная умеренная связь между сцДНК и натрийуретическим пептидом в группе пациентов свидетельствует о влиянии сердечной недостаточности одновременно на оба биомаркера. В тоже время отсутствие сильной связи между исследуемыми показателями можно объяснить различными механизмами повышения сцДНК и натрийуретического пептида у больных ХСН, что, несомненно, важно для повышения диагностической точности исследования.

Важным критерием для любого лабораторного маркера является не только его роль в диагностировании заболевания, но также возможность коррелировать с клиническими показателями, отражая тяжесть состояния пациента [Конради А.О. 2021; Kurlianskaya E.K. и соавт., 2020]. Для больных, страдающих ХСН, наиболее важными клинико-инструментальными параметрами являются фракция выброса левого желудочка, стадия сердечной недостаточности, функциональный класс. Совокупность этих критериев формирует конкретную объективную ситуацию, позволяя судить о тяжести течения сердечной недостаточности. Согласно литературным данным, уровень NT-proBNP у пациентов с ХСН коррелирует со степенью тяжести заболевания [Nadar S.K. и соавт., 2019]. Работы, посвященные изучению аналогичных закономерностей для сцДНК, в доступной литературе не встречались. На сегодняшний день данные по уровню сцДНК при сердечно-сосудистой патологии в целом и при ХСН в частности немногочисленны [Devaux Y. и соавт., 2020; Salzano A. и соавт., 2021], а имеющиеся исследования преимущественно отражают ее концентрацию при АГ и ИБС [Трофимова Е.А. и соавт., 2022; Xie J. и соавт., 2018].

В ходе выполненной работы была выявлена обратная зависимость между уровнем сцДНК и показателем ФВ ЛЖ. Пациенты, имевшие более низкий показатель сократительной способности миокарда (группа ФВ <40%),

демонстрировали более высокий уровень сцДНК. Несмотря на аналогичную тенденцию показателя NT-proBNP по уровню ФВ, достоверность отличий наблюдалась только между группами с сохраненной и сниженной фракцией выброса, в то время как разница концентраций сцДНК была достоверно значима относительно всех исследуемых групп, в том числе при анализе с учетом ишемического и неишемического генеза ХСН. Иными словами, в представленной группе пациентов было обнаружено, что показатель NT-proBNP мог не отличаться у пациентов с ФВ \geq 50% и пациентов с ФВ=40-49%. В противоположность этому уровень сцДНК был восприимчив к изменению сократительной способности левого желудочка во всех исследуемых группах. Учитывая тот факт, что в настоящее время пациенты с сохраненной фракцией выброса преобладают, и более того распространенность данного фенотипа продолжает увеличиваться [Ощепкова Е.В. и соавт., 2015; Borlaug, В.А. 2020], использование лабораторного показателя, чувствительного к объективным изменениям сократительной способности миокарда, безусловно повысит диагностическую точность исследования.

Корреляционный анализ основных биохимических показателей крови и уровней сцДНК и NT-proBNP выявил наличие прямых связей между креатинином и NT-proBNP, между мочевой кислотой и сцДНК. Известно, что рост креатинина сопровождается увеличением уровня NT-proBNP [Charmetant X. и соавт., 2019; Wada H. и соавт., 2022]. Причинами подобной зависимости являются: во-первых, существование почечного пути метаболизма натрийуретического гормона [Седов Д. С. 2020], во-вторых, непосредственное влияние прогрессирования почечной дисфункции на частоту структурных изменений сердца, что и является пусковым механизмом для активации секреции натрийуретических пептидов [Ling Y. и соавт., 2023]. Как и в результатах, представленных в нашей работе, в исследовании, проведенном Lassus J. и соавторами (2007), частью которого являлось изучение связи между креатинином и NT-proBNP в крови пациентов с сердечной недостаточностью, была установлена умеренная прямая связь между исследуемыми показателями [Lassus J. и соавт., 2007].

Объяснением выявленной взаимосвязи между уровнем мочевой кислоты и сцДНК может служить то обстоятельство, что мочевая кислота является конечным продуктом метаболизма пуриновых оснований, которые в свою очередь входят в состав ДНК [Липатов И.А. и соавт., 2021]. Гибель клеток приводит к распаду ДНК, образованию свободных нуклеотидов, в частности пуриновой группы, и, следовательно, увеличению синтеза мочевой кислоты.

Немаловажным критерием в оценке тяжести заболевания является определение стадии ХСН [Терещенко С.Н. и соавт., 2020]. Очевидно, что пациенты с более высокой стадией ХСН имеют худший прогноз. Результаты уровней сцДНК и NT-proBNP, полученные у пациентов с различной стадией ХСН, показывают рост концентрации в крови на фоне ухудшения параметров гемодинамики.

Для определения функционального класса всем пациентам с ХСН проводили тест с 6-минутной ходьбой. Это еще один, простой и доступный метод оценки тяжести состояния больного. Пройденная пациентом дистанция – необходимый показатель для динамического наблюдения за функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы. В представленной группе пациентов максимальное число больных относится к ФК II. Это согласуется с данными одного из наиболее масштабных исследований по изучению проблемы ХСН в Российской Федерации – ЭПОХА-ХСН, 2003–2005 [Поляков Д.С. и соавт., 2021]: при распределении всех госпитализированных пациентов с ХСН по результатам теста с 6-минутной ходьбой наибольшее количество составил ФК II (47,4 %).

В проведенном нами исследовании выявлено характерное увеличение как уровня сцДНК, так и уровня NT-proBNP, у больных ХСН на фоне снижения функциональных возможностей ССС. Информация по изменению значения NT-proBNP у пациентов с разными функциональными классами продолжает анализироваться и обновляться, тем не менее, наиболее изученное мнение, заключается в следующем: как правило, физическое состояние пациента коррелирует с лабораторными показателями, в частности повышение основного маркера ХСН NT-proBNP сопровождается снижением толерантности к нагрузкам

[Cindik N. и соавт., 2023; Miranda W.R. и соавт., 2023]. Причем увеличение уровня NT-proBNP в крови отмечается не только у пациентов с ФК III–IV, но и с ФК I [Karabulut A. и соавт., 2015; Miranda W.R. и соавт., 2023]. В виду этого изучение сцДНК также с позиции функционального состояния сердечно-сосудистой системы было необходимым этапом работы. По результатам анализа было обнаружено, что в отличие от NT-proBNP, изменения уровней сцДНК достоверны во всех функциональных классах относительно друг друга, в то время как разница концентраций натрийуретического пептида статистически значима только между группами ФК I и ФК III. С одной стороны, это могло быть связано с численностью изучаемой выборки, и при увеличении количества включенных пациентов, эта закономерность может измениться. С другой стороны, в реальной практике врач нередко сталкивается с ситуацией, когда лабораторные и клинические данные расходятся: при наличии высокого уровня лабораторных маркеров ХСН функциональное состояние ССС не страдает в силу приема оптимальной медикаментозной терапии или хороших компенсаторных возможностей организма, и наоборот. Подобная категория пациентов является одной из наиболее сложных для ведения, так как акцент исключительно на субъективное состояние больного неизбежно приведет к недооценке диагностически важных лабораторных отклонений.

В такой ситуации множество исследований показывают необходимость именно «лабораторно-ориентированного подхода», то есть максимальное снижение значений биомаркеров с целью предотвращения декомпенсаций ХСН и госпитализаций, а не только достижение клинического благополучия [Bhatnagar S. и соавт., 2024; Cunningham J.W. и соавт., 2020].

Однако внимание к жалобам пациента, его субъективному дискомфорту, безусловно, является неотъемлемой частью терапевтических мероприятий. Более того, фактор переносимости физических нагрузок является важной составляющей качества жизни, так значимого для пациента с ХСН, и снижение толерантности к физической нагрузке, как правило, сопровождается худшей субъективной симптоматикой [Аронов Д.М., 2021]. Данная позиция подтверждена и

результатами нашей работы. Была выявлена прямая зависимость между функциональным классом пациента и его качеством жизни, оцененного с использованием Миннесотского опросника. Стоит еще раз подчеркнуть, что результаты лабораторно-инструментальных методов исследований не всегда могут соответствовать предположениям врача, основанным на оценке функционального статуса больного. Однако физическое благополучие пациента, то есть возможность осуществлять привычную трудовую деятельность, отсутствие значительных ограничений в повседневной жизни, всегда отражается на качестве жизни больного.

Первостепенной задачей врача, осуществляющего наблюдение за пациентами с хронической сердечной недостаточностью, является подбор оптимальной медикаментозной терапии [Abraham W.T. и соавт., 2020]. Данное понятие включает в себя не только назначение определенных групп препаратов, но также выбор конкретного лекарственного средства с учетом индивидуальных особенностей больного, предпочтение препаратов с доказанным влиянием на прогноз, последовательную титрацию доз до рекомендованных (целевых) или максимально переносимых [Виллевалде С.В. и соавт., 2021]. Последнее обстоятельство является краеугольным моментом в достижении клинического улучшения, так как ряд лекарств обладают дозозависимым эффектом [Vaduganathan M. и соавт., 2020], и, следовательно, пациент, не достигший целевых доз, не достигает и полноценного терапевтического результата. Другим важным моментом является регулярность приема лекарств, строгое соблюдение предписанного режима, так называемая «комплаентность» [Tomasoni D. и соавт., 2020]. К сожалению, зачастую эти требования нарушаются пациентами. Некоторые не осведомлены должным образом о серьезности своего заболевания, некоторые имеют когнитивные нарушения, приводящие к снижению памяти и внимания, и как следствие, пропуску приема лекарств.

Бесспорным остается тот факт, что грамотно подобранная, регулярно принимаемая терапия, даст возможность улучшить качество жизни пациента,

отсрочить, а нередко предотвратить наступление необратимых нарушений, и, в конечном счете, продлить жизнь больного [Abdin A. и соавт., 2021].

Простой анализ, основанный на делении пациентов в зависимости от наличия ОМТ в каждом функциональном классе, выявил логичную, ожидаемую закономерность: большинство пациентов, приверженных лечению, относились к ФК I. Данный вывод подтверждается и корреляционным анализом между такими критериями, как качество жизни пациента, наличие ОМТ и лабораторными показателями. Вне зависимости от функционального класса была обнаружена прямая заметная связь между баллом Миннесотского опросника и приемом ОМТ и прямая умеренная связь между уровнем NT-proBNP и наличием ОМТ. Касательно изучения связи между сцДНК и приемом рациональной терапии, полученные результаты не демонстрируют статистически значимого влияния одного показателя на другой. Однако, при детальном рассмотрении рассчитанных коэффициентов корреляции, было обнаружено, что с уменьшением количества пациентов, находящихся на ОМТ в каждом функциональном классе, полученное значение коэффициента корреляции (r) последовательно убывает. Следовательно, можно предположить, что именно количество пациентов повлияло на отсутствие достоверных связей на этапе включения.

Достоверно известно, что индекс массы тела влияет на уровень NT-proBNP в крови. Лица с избыточной массой тела имеют заниженный уровень натрийуретического пептида [Dădarlat-Pop A. и соавт., 2020], а значит, в диагностике сердечной недостаточности, необходимо придерживаться отличных от общепринятых критериев значений. Считается, что у пациентов с избыточной массой тела, необходимо снижать пороговый уровень NT-proBNP до 50% [Кожевникова М.В. и соавт., 2021]. Данный факт отличает натрийуретический пептид от ряда других маркеров, например стимулирующего фактора роста sST2, который лишен такого недостатка, как зависимость от ИМТ [Huet F. и соавт., 2020]. В случае с сцДНК еще одной его положительной характеристикой является отсутствие влияния массы тела на его уровень. Проведенный анализ не выявил достоверных различий у пациентов с разной массой тела.

Таким образом, подводя итог вышеизложенному, можно сформулировать отличительные особенности сцДНК, как возможного дополнительного биомаркера ХСН, выгодно отличающие его от NT-proBNP: достоверность изменений вне зависимости от уровня фракции выброса, статистически значимая связь с функциональным классом, единичное влияние со стороны показателей биохимического анализа, а также независимость от индекса массы тела.

Доказанным отрицательным влиянием на прогноз заболевания обладает любое острое нарушение ранее компенсированной сердечной функции [Meireles M.A. и соавт., 2020]. К кардиоваскулярным причинам, приводящим к подобному срыву, относятся неконтролируемая артериальная гипертензия, развитие желудочковых аритмий (частой экстрасистолии, желудочковой тахикардии), тромбоэмболия легочной артерии, острый коронарный синдром [Tomasoni D. и соавт., 2020]. Необходимо отметить, что значимость инфаркта миокарда, как дополнительного отягощающего фактора, возросла за последние годы [Поляков Д.С. и соавт., 2021]. Учитывая данное обстоятельство и имея возможность исследовать уровень изучаемых лабораторных маркеров, как используя данные анамнеза о перенесенном инфаркте миокарда, так и в процессе текущего диспансерного наблюдения за пациентами после ОКС, был выполнен соответствующий анализ. Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что уровень сцДНК в подгруппах перенесённого ИМ значительно превышает таковой в группах сравнения.

Особую значимость имеет давность инфаркта миокарда. Известно, что максимальная гибель кардиомиоцитов происходит в первые сутки от начала острого процесса, что приводит к резкому повышению уровней основных маркеров некроза миокарда в крови: МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ), миоглобина, высокочувствительных тропонинов Т, I [Чаулин А.М. и соавт., 2021]. Далее их концентрация постепенно уменьшается, причём каждый из показателей имеет свою динамику снижения. В ходе исследования, проведённого А. Shimony и соавторами (2010) [Shimony A. и соавт., 2010], было выявлено, что значение сцДНК у пациентов с острым инфарктом миокарда

коррелирует с уровнем тропонина и КФК-МВ, при этом уровень сцДНК более точно отражает тяжесть повреждения миокарда. Очевидно, что наиболее выраженное повреждение имеет место в раннем постинфарктном периоде, поэтому и уровни сцДНК у данных пациентов выше, чем у больных в поздние восстановительные сроки. Средние значения сцДНК, выявленные в ходе анализа пациентов по давности ИМ, демонстрируют превышение исследуемого показателя у лиц с давностью ИМ до 6 месяцев по сравнению с подгруппой более позднего постинфарктного периода — 6 и более месяцев — в 2 раза.

Гиперлипидемия – один из главных факторов риска ишемической болезни сердца [Барбараш О.Л. и соавт., 2020], острейшей формой которой является инфаркт миокарда. Если обратиться к патогенезу инфаркта миокарда, то существенное значение отводится перекисному окислению липидов с повреждением клеточной мембраны и усилению окислительной модификации ЛПНП, которые являются ключевой атерогенной фракцией холестерина согласно мнению сообщества по изучению факторов риска (NCD Risk Factor Collaboration). Гибель клетки в свою очередь приводит к резкому повышению концентрации сцДНК в крови. Как было изложено ранее, наиболее остро процессы разрушения кардиомиоцитов протекают в ранние сроки инфаркта миокарда, что было продемонстрировано наличием корреляционной связи между сцДНК и уровнями общего холестерина и липопротеинами низкой плотности в период менее 6 месяцев после острого коронарного события. В более поздний период, когда преобладают процессы регенерации и ремоделирования эта закономерность исчезает, но появляется уже неоднократно описанная в данной работе корреляция сцДНК с натрийуретическим пептидом, уровень которого также возрастает после перенесенного ОИМ, как отражение растяжения миокарда в результате увеличения конечно диастолического давления [Barnett O. и соавт., 2022; Shen S. и соавт., 2021].

Отдельный раздел данной работы посвящен изучению лабораторных маркеров с позиции сопутствующих заболеваний. Большинство больных ХСН, в виду преобладания среди них лиц пожилого возраста, имеет ряд коморбидных

патологий, каждая из которых может осложнять течение сердечной недостаточности [Полозова Э.И. и соавт., 2020]. Данные зарубежных работ демонстрируют, что сопутствующая патология у пациентов с сердечной недостаточностью значительно ухудшает прогноз, приводит к увеличению числа и длительности госпитализаций [Damy T. и соавт., 2021], а также достоверно повышает смертность от всех причин [Miró Ò. и соавт., 2023]. Среди наиболее часто встречающихся, сопутствующих ХСН патологий выделяют хроническую болезнь почек, сахарный диабет, хроническую обструктивную болезнь легких и цереброваскулярные заболевания.

В группах пациентов, сформированных в зависимости от наличия/отсутствия сахарного диабета 2 типа, обнаружена достоверная разница между показателями сцДНК, с преобладанием концентрации в группе больных с СД 2 типа. В литературе влияние сахарного диабета на сердечную функцию описано термином «метаболическая ишемия»: гипергликемия нарушает клеточную структуру и внеклеточный матрикс, в конечном счете, влияя на сократительную способность кардиомиоцитов [Park J.J., 2021]. Продолжительное течение сахарного диабета приводит к развитию автономной диабетической кардионейропатии, вследствие чего уменьшается коронарный резерв и диастолическая функция левого желудочка [Paolillo S. и соавт., 2019]. Это также объясняет тот факт, что большинство пациентов с СД 2 типа имеют ХСН с сохраненной фракцией выброса [Potere N. и соавт., 2022].

Самыми частыми негативными последствиями сахарного диабета 2 типа являются офтальмологические, нефрологические и неврологические осложнения. Причина этих нарушений заключается в отрицательном влиянии гипергликемии на микроциркуляторное русло. Высокий уровень глюкозы приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, которая запускает каскад патогенетических процессов, приводящих к микрососудистым нарушениям в различных системах [Вербовая Н.И. и соавт., 2019]. Однако при наличии сравнительно небольшого стажа сахарного диабета (менее 10 лет) или хорошо контролируемой гликемии, так называемое компенсированное течение заболевания может не приводить к

патологическим изменениям органов-мишеней (почки, глаза, периферические нервные волокна) согласно данным Американской диабетической ассоциации (2021). В нашей работе отражены лабораторные различия между пациентами с/без диабетических осложнений. Уровень сцДНК достоверно ниже в группе больных без периферических нарушений, именно в виду отсутствия высокой гипергликемии и ее длительного патологического воздействия.

Интересным результатом стало отсутствие корреляции между сцДНК и уровнями глюкозы и гликированного гемоглобина у пациентов с СД 2 типа, хотя именно гипергликемия, в особенности длительно существующая, является ключевым фактором в развитии нарушений в структуре кардиомиоцитов [Nakamura M. и соавт., 2020]. Однако, если обратиться к причине выхода сцДНК в кровь, то такая статистическая картина становится логичной и объяснимой: массивный выход сцДНК в кровотоки происходит в результате гибели клетки, что и наблюдается при сердечно-сосудистой патологии, например, при ИБС, при ИМ или при ХСН [Polina I.A. и соавт., 2020; Yokokawa T. и соавт., 2020], а токсическое действие глюкозы в основном приводит к структурным нарушениям, тем самым поддерживая и усугубляя имеющуюся патологию сердечной деятельности [Петунина Н.А. и соавт., 2019]. По этой причине обнаруженная в работе достоверная связь между NT-proBNP и концентрацией глюкозы и гликированного гемоглобина также закономерна, так как в данном случае имеет место основной механизм активного синтеза натрийуретического пептида, вызванный структурной перестройкой миокарда [Ibrahim N.E. и соавт., 2020]

Патогенетически механизм развития ХБП связан с необратимой гибелью нефронов и развитием нефросклероза согласно сведениям, изложенным в клинических рекомендациях по хронической болезни почек (2021). Повышенный выход сцДНК в кровотоки также связан именно с некрозом клетки, поэтому достоверная разница уровней сцДНК у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия почечной дисфункции, безусловно, должна иметь место в силу описанного механизма. Учитывая результаты корреляционного анализа сцДНК с креатинином, демонстрирующие отсутствие достоверной связи между этими

показателями, возможно объяснить статистически незначимую разницу уровня сцДНК у пациентов с различной стадией ХБП, так как в данном случае ключевой критерий деления на группы – это скорость клубочковой фильтрации, расчет которой требует значение креатинина, в качестве одного из ключевых показателей.

6.2. Свободные нуклеотиды и шапероноподобная активность у пациентов с ХСН

Используемый в нашей работе хроматографический метод выделения свободных нуклеотидов позволил выявить ряд закономерностей у пациентов с ХСН. Поскольку последовательность образования нуклеотидов и нуклеозидов – это единый процесс, то нарушение на одном этапе приведет к изменениям последующих звеньев. Статистически значимое снижение АТФ в крови пациентов с ХСН, а в некоторых случаях и вовсе отсутствие этого свободного нуклеотида в плазме, является отправной точкой дальнейших нарушений биохимических процессов.

В условиях длительной гипоксии переключение энергообмена с аэробного на анаэробный приводит к дефициту образования АТФ [Приходько В.А. и соавт., 2021], при этом происходит значительное увеличение концентрации свободного АДФ [Ochs R.S., 2021]. Данные закономерности мы и наблюдаем при анализе пациентов с ХСН. Дальнейшие этапы расщепления или дефосфорилирования очевидно приведут к образованию меньшего количества АМФ и аденозина, причем данные отличия от контрольной группы также являлись достоверными. Аденозин является мощным вазодилататором, поэтому дефицит этого вещества провоцирует повышение тонуса сосудов, приводя к патологическим изменениям [Чаулин А.М., 2019]. Выявленные нарушения приводят к пониманию положительных эффектов терапии, применяемой у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, а именно использование препаратов, влияющих на синтез АТФ, таких как ацетил-L-карнитин [Ефремова Ю.Е, 2017; Стаценко М.Е. и

соавт., 2022] и триметазидин [Бубнова М.Г. и соавт., 2021], или лекарств, обладающих вазодилатирующими свойствами, например блокаторов РААС, доказанно влияет на течение заболевания [Мареев Ю.В и соавт., 2021].

Уменьшение площади пиков ГТФ и ГДФ у пациентов с ХСН также имеет определенную функциональную обоснованность. Трансмембранная передача сигнала между рецепторами и эффекторными белками осуществляется с помощью универсальных посредников – G-белков (ГТФ-связывающих белков). Взаимодействие с α -субъединицей G-белка приводит к образованию активной формы α -ГТФ, дефосфорилирование данной молекулы приводит к образованию неактивной α -ГДФ – формы [Voss J.H. и соавт., 2022]. Повторяющиеся этапы активирования и дезактивирования обеспечивают функционирование сигнально-рецепторной системы. Однако любая патология, вызывая нарушения на клеточном уровне, приводит к сбою в данной системе [Ferré S. и соавт., 2022].

Выявленные закономерности сохранялись и при анализе с учетом критериев «фракция выброса левого желудочка» и «функциональный класс», а также при сравнении группы с сочетанием ХСН и СД. Дополнительно в группе пациентов с сахарным диабетом изучена корреляционная взаимосвязь между свободными нуклеотидами и уровнями глюкозы и гликированного гемоглобина. Выявленные связи между АМФ/АДФ и глюкозой/ HbA_{1c} согласуются с описанными в литературе данными о важной роли адениновых нуклеотидов в метаболизме глюкозы, при этом гипергликемия, наблюдаемая при сахарном диабете, приводит к повышению уровня АМФ, АДФ, АТФ в крови [Yang X. и соавт., 2019].

Изучение шапероноподобной активности у пациентов с ХСН позволило сделать вывод о наличии некоторых, достаточно значимых закономерностей. Корреляционный анализ с уровнем NT-proBNP демонстрирует прямую связь между показателями в группе пациентов с более благоприятным функциональным статусом (ФК I и стадия ХСН I). В данном случае имеет место закономерное течение адаптивных реакций организма на стрессовый агент, которым, несомненно, является сердечная недостаточность, а именно наблюдается увеличение шапероноподобной активности. Возникновение

структурных нарушений миокарда параллельно приводит к росту концентрации натрийуретического пептида в крови пациента. Дальнейшие нарушения сердечно-сосудистой функции (снижение ФВ ЛЖ, ухудшение функционального класса, прогрессирование стадии ХСН) вызывают дезадаптивные перестройки системы регуляции, что мы и наблюдаем в случае с пациентами, относящимися к ХСНпФВ, ФК II и /или ХСН ПА, у которых активность шапероноподобных белков снижена, а процессы ремоделирования, оцениваемые по уровню NT-proBNP, усугубляются.

6.3. Динамическое изменение показателей

Одной из главных целей проводимой терапии является предупреждение эпизодов декомпенсации ХСН, так как каждая госпитализация негативно влияет на прогноз заболевания [Терещенко С.Н. и соавт., 2020; Velazquez E.J. и соавт., 2019]. Эффективность лечения возможно оценить и по субъективным (жалобы пациента), и по объективным критериям (показатель ФВ, функциональный класс, уровень лабораторных маркеров). Безусловно, пациенты, имеющие низкую фракцию выброса, являются наиболее сложной группой, требующей максимального внимания. Кроме того необходимо учитывать фактор индивидуального ответа на терапию, так как динамика изменений у пациентов со схожей объективной картиной нередко различна. Именно поэтому приоритетной группой, выбранной для проведения повторных анализов, с целью оценки возможных изменений, стала группа со сниженной фракцией выброса.

Показатель фракции выброса левого желудочка, используемый для определения фенотипа сердечной недостаточности на этапе первичной диагностики, динамичен, и может изменяться как в сторону увеличения на фоне полноценной терапии, так и в сторону снижения при прогрессировании заболевания в отсутствие оптимальных терапевтических мер. Данное свойство легло в основу нового термина, впервые опубликованного в 2021 году в

международном консенсусном документе «Универсальное определение и классификация сердечной недостаточности» [Bozkurt В. и соавт., 2021]. Речь идет о положительных изменениях сократительной способности, сформулированных как «сердечная недостаточность с улучшенной фракцией выброса». Экспертное мнение устанавливает наличие трех критериев, необходимых для подтверждения данного вида: 1. снижение ФВ <40% в анамнезе; 2. абсолютное улучшение ФВ на десять и более процентов; 3. при повторном измерении ФВ>40%. Конечно, подобный прогресс требует определенного, чаще длительного времени, и амбулаторная практика дает такую возможность, наблюдать происходящие изменения в рамках диспансерного наблюдения за пациентами.

Согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 15.03.2022 № 168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» пациенты с кодом МКБ-10 I50 (диагноз - сердечная недостаточность) требуют проведения Эхо-КГ не менее двух раз в год. Существует ряд клинических ситуаций, когда проведение ультразвукового исследования сердца необходимо достаточно часто, например, при использовании кардиотоксичных препаратов у онкологических пациентов [Curigliano G. и соавт., 2020] или больным после острого инфаркта миокарда для наблюдения за процессами регенерации [Хрипун А.В. и соавт., 2020]. Если говорить про стабильную клиническую ситуацию у пациентов с сердечной недостаточностью, то выполнение Эхо-КГ один раз в шесть месяцев, наиболее оптимально.

У более трети пациентов, входящих в группу с сниженной фракцией выброса, спустя $6 \pm 0,2$ месяца был зафиксирован статистически значимый прирост ФВ в среднем на $3,33 \pm 0,21\%$. Полученные результаты на данный момент не позволяют перевести данных пациентов в категорию «улучшенной фракции выброса», так как выполнен только один критерий – снижение ФВ <40% ранее. Однако, присутствующая на текущем этапе положительная динамика, позволяет оценить правильность назначенного лечения и определить дальнейшие сроки динамического наблюдения.

Результаты повторного исследования уровней сцДНК и NT-proBNP свидетельствуют о достоверном снижении этих лабораторных показателей, следовательно, об улучшении состояния сердечной деятельности. В изучаемой группе пациентов были выделены следующие критерии: прием оптимальной медикаментозной терапии, вредные привычки, ОРВИ/ОРЗ, перенесенные за период наблюдения. Это дало основу для анализа влияния перечисленных факторов на показатель сцДНК. Было выявлено, что наличие ОМТ и отказ от вредных привычек делают показатели сцДНК достоверно ниже в сравнении с группой, где данные условия не соблюдались. Обращаясь к данным, представленным на этапе включения, стоит напомнить, что минимальное на тот момент количество пациентов, принимающих полноценную терапию, не позволило выявить достоверной корреляции между этим фактором и сцДНК. Однако, при увеличении числа пациентов, следовавших рекомендациям врача, ожидаемо удалось оценить достоверное влияние ОМТ на уровень сцДНК.

Так называемая, квадротерапия, имеет бесспорную доказательную базу только для пациентов со сниженной фракцией выброса. Многочисленные исследования подтверждают преимущества подобной схемы [Gayat E. и соавт., 2018; McMurray J.J. и соавт., 2014; Velazquez E.J. и соавт., 2019; Wachter R., и соавт. 2019], а последние европейские рекомендации 2021 устанавливают первый класс доказательности для данного подхода [McDonagh T.A. и соавт., 2021]. На примере исследуемой нами группы пациентов показано убедительное, статистически значимое улучшение как инструментальных (ФВ), так и лабораторных (уровень сцДНК) показателей.

Негативное влияние курения на сердечно-сосудистую систему – это аксиома для врачей, но, к сожалению, не для всех пациентов. Несмотря на все усилия, прилагаемые медицинскими работниками, в том числе по созданию школ для пациентов с различной кардиоваскулярной патологией, в которых подробно обсуждаются рекомендации по образу жизни, количество больных, которые не могут победить никотиновую зависимость, уменьшается не с желаемой скоростью. Между тем, число работ, подтверждающих вред табака, огромно, и

если и есть тема, которая в медицинском сообществе не имеет спорных доказательств и убеждений, то это пагубное воздействие вредных привычек на здоровье [Ding N. и соавт., 2022; Masoudkabar F. и соавт., 2020; Yang L.X. и соавт., 2020].

В отношении недостоверной разницы между уровнями сцДНК у пациентов, перенесших респираторное заболевание, и у тех, кто не имел признаков ОРВИ, необходимо принять во внимание отсутствие тяжелых форм инфекции и продолжение приема назначенных врачом-кардиологом лекарственных средств. Все пациенты находились на амбулаторном лечении, с первых дней принимали рекомендованную схему терапии при острых респираторных заболеваниях, при этом не прекращали прием кардиопрепаратов, и не имели осложнений после перенесенной инфекции. Это в очередной раз доказывает необходимость регулярного приема препаратов для лечения кардиологической патологии даже, а точнее сказать особенно, в период вирусных инфекций, так как именно в этот момент сердечно-сосудистая система наиболее уязвима.

Обращаясь к результатам теста с 6-минутной ходьбой, проведенного среди пациентов со сниженной фракцией выброса на этапе включения, необходимо отметить, что большинство больных имело третий ФК, а значит, выраженное ограничение переносимости физических нагрузок. На фоне проводимых лечебных мероприятий наблюдаются положительные изменения: количество пациентов, принадлежащих ФК III, снизилось более, чем в два раза, а принадлежащих ФК I, наоборот увеличилось практически вдвое, и более половины пациентов стали относиться к второму функциональному классу.

Интересна закономерность между показателем фракции выброса левого желудочка и классом переносимости физических нагрузок. Почему пациент с выраженным нарушением сократительной способности миокарда может принадлежать к первому функциональному классу, не испытывая значимого ограничения в повседневной деятельности, а иной больной с гораздо более высоким показателем ФВ с трудом выполняет минимальную физическую нагрузку? Однозначного ответа на данный вопрос до сих пор нет, но есть данные,

которые подтверждают несоответствие между ФВ и ФК у пациента. Речь идет о результатах масштабного исследования IMPROVEMENT HF, проведенного на территории 14 европейских стран, в том числе и России [Беленков Ю.Н. и соавт., 2001]. Анализ 900 историй болезни российских пациентов обнаружил, что практически в 87% случаев фракция выброса была более 40% или, по описанию самих авторов «практически не сниженной», в то время как ФК I наблюдался только у 9% больных. Вопросом взаимосвязи между фракцией выброса и клиническими данными пациента занимались оренбургские коллеги [Душина А.Г. и соавт., 2019]. Для оценки тяжести ими была использована шкала оценки клинического состояния (ШОКС), общий балл которой соответствует определенному функциональному классу [Терещенко С.Н. и соавт., 2020]. В ходе проведенного исследования также не было обнаружено достоверной связи между тяжестью состояния и фракцией выброса. Таким образом, ранее сформулированный вопрос не теряет своей актуальности и требует дальнейшего научного поиска.

Повторный анализ свободных нуклеотидов свидетельствует о положительных изменениях на фоне проводимой терапии. Отклонения, наблюдаемые у пациентов данной группы на этапе включения, претерпевают изменения, демонстрируя тенденцию к нормализации биохимических процессов.

Понятие «декомпенсация сердечной недостаточности» включает комплекс клинических проявлений, приводящих к резкому ухудшению самочувствия больного и требующих неотложных терапевтических мер в условиях стационара [Жиров И.В. и соавт., 2021]. Проведенный анализ по наличию эпизодов декомпенсации у пациентов с различной фракцией выброса и стадией ХСН свидетельствует об увеличении случаев острой сердечной недостаточности при ухудшении гемодинамических параметров. Максимальное число декомпенсаций наблюдалось в группе пациентов с низкой ФВ и/или стадией ПБ. Обращаясь к доступным статистическим данным, можно выделить результаты крупных регистров, проведенных на территории Европы (ESC-HF) [Maggioni A.P. и соавт., 2013], РФ (ЭПОХА–Д–ХСН) [Поляков Д.С. и соавт., 2016], США (OPTIMIZED–

HF) [Abraham W.T. и соавт., 2008], Японии (ATTEND) [Sato N. и соавт., 2010]. В каждом из них присутствует процентное соотношение пациентов в зависимости от фракции выброса, убедительно свидетельствующее о преобладании больных с низкой ФВ среди госпитализированных по причине острой сердечной недостаточности. В последние годы появилось и другое мнение, утверждающее, что клиническая картина пациента, не всегда коррелирует с прогнозом заболевания [Терещенко С.Н. и соавт., 2020; Mueller С. и соавт., 2019]. Справедливость этого утверждения можно подтвердить наличием случаев декомпенсации даже у пациентов с сохраненной фракцией выброса в исследуемой выборке. Таким образом, многообразие существующих суждений в очередной раз подчеркивает сложность проблемы ХСН. Результаты проведенного анализа не противоречат ранее сформированному мнению, касательно тяжести состояния и прогноза заболевания, но также отражают новые тенденции, демонстрирующие изменение профиля пациента с ХСН.

Причины декомпенсации ХСН делят на кардиальные и внекардиальные [McDonagh T.A. и соавт., 2021]. В нашем исследовании кардиальной причиной стал острый инфаркт миокарда, внекардиальной – декомпенсация сахарного диабета. Патогенетически развитие острой сердечной недостаточности при инфаркте миокарда связано с гибелью и/или ступором кардиомиоцитов в результате острой ишемии, клинически проявляющееся систолической дисфункцией [Аверков О.В. и соавт., 2020]. Механизм развития острой сердечной недостаточности при декомпенсации сахарного диабета связан с токсическим действием гипергликемии на структуру и функцию миокарда [Karslioglu French, E. и соавт., 2019].

Вопрос приема оптимальной медикаментозной терапии в данной работе поднимался неоднократно: в рамках переносимости физических нагрузок, в оказываемом влиянии на качество жизни, в динамическом изменении лабораторно-инструментальных показателей. Подобное внимание к данной теме продиктовано доказанным влиянием на течение заболевания. В конечном счете, основная цель терапии – это минимизировать риск обострения заболевания и

необходимости госпитализации, то есть предотвратить декомпенсацию сердечной недостаточности [Чугунов, И. А. и соавт., 2022; Rossignol P. и соавт., 2019]. На примере эпизодов декомпенсации в изучаемой группе пациентов отсутствие приема оптимальной медикаментозной терапии является самым частым фактором, 80% случаев. При этом форма нарушения лекарственного режима могла быть различной: игнорирование кратности приема, несоблюдение рекомендуемых дозировок, замена препаратов. Однако, любой вариант, как показывает ситуация, имел значимость в отрицательном прогнозе.

ВЫВОДЫ

1. Проведенные клинические и лабораторно-инструментальные исследования выявили увеличение уровней сцДНК и NT-proBNP в плазме крови пациентов с ХСН по сравнению с контрольной группой (в среднем в 5 и 10 раз соответственно). Между показателями сцДНК и NT-proBNP обнаружена прямая связь (коэффициент Спирмена, $r=0,39$), что проявлялось сочетанным увеличением исследуемых показателей в крови.

2. Установлена обратная связь между показателями сцДНК и ФВ ЛЖ, сцДНК и ФК ХСН, сцДНК и стадией ХСН, то есть прогрессирующее снижение сократительной способности миокарда и переносимости физических нагрузок, а также усугубление гемодинамических нарушений сопровождалось увеличением количества сцДНК в крови пациента.

3. Среди пациентов, страдающих ИБС, выявлено, что наличие инфаркта миокарда в анамнезе приводит к повышению уровня сцДНК практически в 2 раза по сравнению с больными со стабильным течением ИБС. Также на уровень сцДНК влияет давность ИМ, что подтверждается максимальной концентрацией биомаркера в раннем восстановительном периоде.

4. Из сопутствующих патологий у пациентов с ХСН преобладали СД 2 типа и ХПБ. У больных ХСН на фоне СД 2 типа обнаружено достоверное увеличение содержания сцДНК в плазме крови по сравнению с пациентами, у которых отсутствует гипергликемия и ее патологическое воздействие. Пациенты с ХБП также имели статистически значимое повышение уровня сцДНК в сравнении с группой без почечной патологии.

5. В плазме крови у больных ХСН установлено значительное снижение аденозина, АМФ, ГДФ, АТФ, ГТФ и одновременное увеличение АДФ, что может быть обусловлено особенностями энергетического обмена в состоянии гипоксии и функционирования сигнально-рецепторной системы на клеточном уровне. Данные закономерности сохранялись и при анализе с учетом ФВ, ФК. У пациентов с ХСН на фоне СД 2 типа установлена прямая корреляционная

взаимосвязь между адениновыми нуклеотидами (АМФ, АДФ) и уровнями глюкозы и гликированного гемоглобина.

6. На фоне приема оптимальной медикаментозной терапии ($6 \pm 0,2$ мес.) у пациентов со сниженной фракцией выброса достоверно снижались уровни сДНК и NT-proBNP, у более трети пациентов зафиксирован статистически значимый прирост ФВ в среднем на $3,33 \pm 0,21\%$, уровни АДФ и ГДФ статистически значимо изменялись, приближаясь к нормальным значениям, что свидетельствует об улучшении состояния сердечной деятельности. Достижение целевых доз препаратов увеличилось с 60% на этапе включения до 80% в динамике.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Уровень сцДНК в плазме крови можно использовать как объективный биоиндикатор тяжести структурных и функциональных нарушений при ХСН. Взаимосвязь с основными клинико-инструментальными показателями пациента (ФВ, ФК и др.), в ряде случаев более убедительная, чем у используемого в настоящее время показателя NT-proBNP, делает данный биомаркер важным инструментом в детальном анализе объективного и субъективного статуса больного.

2. Уровни сцДНК и свободных нуклеотидов подвержены динамическим изменениям на фоне лечебных мероприятий, что может использоваться для оценки эффективности проводимой терапии.

3. Разработанная компьютерная программа для динамического наблюдения за пациентами с ХСН является незаменимым помощником в организации диспансерных мероприятий, благодаря имеющейся функции напоминания о необходимости проведения тех или иных диагностических процедур, а также быстрому доступу ко всей необходимой для врача информации о пациенте. Программа, изначально созданная для наблюдения за пациентами, страдающими ХСН, в виду достаточной простоты в использовании и полноты сведений, вносимых в нее, также может быть использована для ведения пациентов с любой патологией.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшая перспектива исследований заключается в массовом определении уровня сцДНК и свободных нуклеотидов у пациентов с различной сердечно-сосудистой патологией. Это позволит сформировать новые закономерности и повысить точность проводимых диагностических методов обследования. Также необходимо проанализировать возможные изменения этих биомаркеров у пациентов в период острой декомпенсации состояния (ОИМ, декомпенсация ХСН) с целью оценки возможности их применения для контроля состояния.

Кроме того отдельного внимания требует изучение данных лабораторных маркеров с позиции разных фенотипов ХСН, что позволит выявить не только патогенетические особенности заболевания, но и создаст основу для открытия новых подходов к лечению.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
- АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
- АРА – антагонисты рецепторов ангиотезина II
- АРНИ – антагонисты рецепторов непрелизина
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
- ДД – диастолическая дисфункция
- ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
- иSGLT₂ – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИЛ – интерлейкин
- ИММ – индекс массы миокарда
- ИМТ – индекс массы тела
- ИОЛП – индекс объема левого предсердия
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- НУП – натрийуретический пептид
- ОАК – общий (клинический) анализ крови
- ОАМ – общий (клинический) анализ мочи
- ОИМ – острый инфаркт миокарда
- ОКС – острый коронарный синдром
- ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия
- ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции
- ОРЗ – острые респираторные заболевания
- ПС ТР – пиковая скорость трикуспидальной регургитации
- РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- РКО – Российское кардиологическое общество

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ССС – сердечно-сосудистая система

сцДНК – свободно циркулирующая ДНК

Т6МХ – тест с 6-минутной ходьбой

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФНО- α – фактор некроза опухоли- α

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса

ХСНпФВ – хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса

ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

Эхо-КГ – эхокардиография

ANP – предсердный натрийуретический пептид

BNP – мозговой натрийуретический пептид

CNP – натрийуретический пептид С-типа

HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

MHFLQ - Minnesota Living with Heart Failure questionnaire (Миннесотский опросник качества жизни у больных с ХСН)

NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона

NYHA – Нью-Йоркская Ассоциация сердца

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев, Ф. Т. К вопросу о возможности использования европейского (HFA–PEFF) и американского (H₂FPEF) алгоритмов диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в условиях реальной российской клинической практики / Ф. Т. Агеев, Е. Б. Яровая, А. Г. Овчинников // Кардиология. – 2022. – Том 62, № 12. – С. 4-10.
2. Аронов, Д. М. Кардиореабилитация и вторичная профилактика / Д. М. Аронов. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 337 с.
3. Бадин, Ю. В. ЭПОХА-АГ 1998–2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертонии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ / Ю. В. Бадин, И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков // Кардиология. – 2019. – Том 59, № 1. – С. 34-42.
4. Барбараш, О. Л. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 / О. Л. Барбараш, Ю. А. Карпов, В. В. Кашталап // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Том 25, №11. – С. 4076.
5. Беленков, Ю. Н. Как мы диагностируем и лечим сердечную недостаточность в реальной клинической практике в начале XXI века? Результаты исследования IMPROVEMENT HF / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев // Consilium Medicum. – 2001. – Том 3, № 2. – С. 65-73.
6. Беленков, Ю. Н. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев // Кардиология. – 2008. – Том 2. – С. 16.
7. Беленков, Ю. Н. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 432 с.
8. Бойцов, С. А. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет / С. А. Бойцов // Терапевтический архив. – 2022. – Том 94, № 1. – С. 5-8.

9. Бубнова, М. Г. Эффективность триметазидина - селективного ингибитора бета-окисления жирных кислот в лечении больных со стабильной стенокардией и хронической сердечной недостаточностью / М. Г. Бубнова, Д. М. Аронов // Кардиология. – 2021. – Том 61, № 11. – С. 65-76.

10. Виноградова, Н. Г. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике / Н. Г. Виноградова, Д. С. Поляков, И. В. Фомин // Кардиология. – 2020. – Том 60, № 4. – С. 91-100.

11. Диагностическое значение иммуноферментного исследования мозгового натрийуретического пептида при сердечно-сосудистой патологии / Г. Н. Мухамбетова, Е. И. Мясоедова, О. С. Полунина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 186.

12. Дистанционный мониторинг пациентов с сердечной недостаточностью в реальной клинической практике / С. Н. Насонова, А. Е. Лаптева, И. В. Жиров [и др.] // Кардиология. – 2021. – Том 61, № 8. – С. 76-86.

13. Драпкина, О. М. Новые акценты в изучении патогенеза хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на маркеры воспаления / О.М. Драпкина, Л.О. Палаткина // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2014. – Том 10, № 3. – С. 317-321

14. Душина, А. Г. Особенности хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка / А. Г. Душина, Е. А. Лопина, Р. А. Либис // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Том 2. – С. 7-11.

15. Ефремова, Ю. Е. Эффективность и безопасность применения L-карнитина при хронической сердечной недостаточности: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (реферат) / Ю. Е. Ефремова // РМЖ. – 2017. – Том 20. – С. 1471-1480.

16. Истинная распространенность ХСН в европейской части Российской Федерации (госпитальный этап) / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2011. – Том 12, № 64. – С. 63-68.

17. Каликова, Л. Б. Определение адениновых нуклеотидов модифицированным методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / Л. Б. Каликова, Е. Р. Бойко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Том 66, № 3. – С. 172-176.

18. Клиническая характеристика и оценка качества лечения больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом / Н. В. Лазарева, Е. В. Ощепкова, А. А. Орловский [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Том 92, № 4. – С. 37–44.

19. Клинические варианты течения хронической сердечной недостаточности в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / В. М. Газизянова, О. В. Булашова, Е. В. Хазова [и др.] // Практическая медицина. – 2019. – Том 17, № 2. – С. 58-63.

20. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК). Национальное общество специалистов по заболеваниям миокарда и сердечной недостаточности (НОИСН) по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2020) / С. Н. Терещенко, И. В. Жиров, Т. М. Ускач [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2020. – Том 3. – С. 6-76.

21. Кожевникова, М. В. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее / М. В. Кожевникова, Ю. Н. Беленков // Кардиология. – 2021. – Том 61, № 5. – С. 4–16.

22. Конради, А. О. Биомаркеры, их типы и основы применения в персонализированной медицине / А. О. Конради // Российский журнал персонализированной медицины. – 2022. – Том 2, № 3. – С. 6-16.

23. Липатов, И. А. Патохимические процессы при подагре / И. А. Липатов, И. А. Букша // Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение. - 2021. – Том 4, № 16. – С. 67—74.

24. Мазур, Е. С. Хроническая сердечная недостаточность. Учебное пособие для студентов, обучающихся по основной образовательной программе высшего образования «Лечебное дело» / Е. С. Мазур, В. В. Мазур. – Тверь, 2018. – 26 с.

25. Мареев, В. Ю. Блокада РААС на разных уровнях в лечении сердечно-сосудистых заболеваний в XXI веке / В. Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. – 2004. – Том 5, № 2. – С. 84–86.

26. Мареев, Ю. В. Возможности современной терапии в улучшении прогноза при хронической сердечной недостаточности: фокус на ангиотензиновых рецепторах и неприлизина ингибиторах и ингибиторах натрий глюкозного транспортера / Ю. В. Мареев, В. Ю. Мареев // Кардиология. – 2021. – Том 61, № 6. – С. 4–10.

27. Мацкеплишвили, М. Т. Ишемическая хроническая сердечная недостаточность (ИХСН): клиничко-функциональные взаимодействия "сердце-мозг" / М. Т. Мацкеплишвили, И. Д. Стулин, Ю. И. Бузиашвили // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2019. – Том 20, № S11. – С. 196.

28. Микрососудистые осложнения сахарного диабета (лекция) / Н. И. Вербовая, Ю. А. Долгих, А. Ф. Вербовой, Р. А. Галкин // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Том 8, № 4. – С. 44–54.

29. Модуляция сердечной сократимости в лечении пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка / И. А. Чугунов, Ю. В. Мареев, М. Фудим [и др.] // Кардиология. – 2022. – Том 62, № 11. – С. 71-78.

30. Обрезан, А. Г. Хроническая сердечная недостаточность – взгляд из прошлого в настоящее. Достижения терапевтической науки и охрана здоровья военнослужащих / А. Г. Обрезан, С. Н. Шуленин, Л. Л. Бобров // Труды Военно-медицинской академии. – 2006. – Том 258. – С. 204.

31. Опыт внедрения новой формы организации медицинской помощи больным сердечной недостаточностью в Российской Федерации / И. В. Фомин, Н. Г. Виноградова, Д. С. Поляков, В. А. Погребецкая // Кардиология. – 2021. – Том 61, № 3. – С. 42-51.

32. Острая сердечная недостаточность: классификация, диагностика, общие подходы к лечению / И. В. Жиров, С. Н. Насонова, У. А. Халилова [и др.] // *Consilium Medicum*. – 2021. – Том 23, № 10. – С. 750–755.

33. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / О. В. Оверков, Д. В. Дупляков, М. Ю. Гиляров [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – Том 25, № 11. – С. 4103.

34. Отдаленные результаты эхокардиографии у больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, после фармако-инвазивной реперфузионной терапии в зависимости от выбора тромболитического препарата / А. В. Хрипун, А. А. Кастанаян, М. В. Малеванный, Я. В. Куликовских // *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. – 2020. – Том 1, № 2. – С. 46-53.

35. Патогенетические механизмы и особенности лечения больных с хронической сердечной недостаточностью в условиях коморбидности / Э. И. Полозова, Т. А. Прохорова, Л. Н. Хохлова, А. Ш. Сади // *Современные проблемы науки и образования*. – 2020. – № 4. – С. 161.

36. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ / А. Г. Арутюнов, Д. О. Драгунов, Г. П. Арутюнов [и др.] // *Кардиология*. – 2015. – Том 55, № 5. – С. 12-21.

37. Первые результаты национального эпидемиологического исследования — эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) — ЭПОХА-О-ХСН / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев [и др.] // *Сердечная недостаточность*. – 2003. — Том 3, № 3. – С. 116–120.

38. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности / Е. В. Ощепкова, Н. В. Лазарева, Д. Ф. Сатлыкова [и др.] // *Кардиология*. – 2015. – Том 55, № 5. – С. 22-28.

39. Поляков, Д. С. ЭПОХА-Д-ХСН: гендерные различия в прогнозе жизни больных ХСН при острой декомпенсации сердечной недостаточности (часть 2) /

Д. С. Поляков, И. В. Фомин, А. Р. Вайсберг // Кардиология. – 2019. – Том 59, № 4. – С. 33–43.

40. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» от 15.03.2022 № 168н // Официальный интернет-портал правовой информации. – 2022.

41. Принципы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в системе управления сердечно-сосудистыми рисками: фокус на преемственность и маршрутизацию пациентов. Практические материалы / С. В. Виллевалде, А. Е. Соловьева, Н. Э. Звартау [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Том 26, № 3. – С. 4558.

42. Приходько, В. А. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть I / В. А. Приходько, Н. О. Селизарова, С. В. Оковитый // Архив патологии. – 2021. – Том 83, № 2. – С. 52-61.

43. Результаты Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности в 3 субъектах Российской Федерации / М. Ю. Ситникова, А. В. Юрченко, Е. А. Лясникова [и др.] // Кардиология. – 2015. – Том 55, № 10. – С. 13-21.

44. Свободно циркулирующая ДНК у больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском / Е. А. Трофимова, В. В. Киреева, Ю. К. Усольцев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Том 27, № 4. – С. 4709.

45. Северин, Е. С. Биохимия: учебник / Е. С. Северин. – 5-е изд., испр. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 768 с.

46. Седов, Д. С. Является ли N-терминальный фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида предиктором сердечно-сосудистых событий у пациентов на программном гемодиализе? / Д. С. Седов, Э. А. Федотов, А. П. Ребров // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 10. – С. 55-61.

47. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: взгляд на коморбидность / Н. А. Петунина, И. В. Трухин, Л. В. Трухина [и др.] // Сахарный диабет. – 2019. – Том 22, № 1. – С. 79–87

48. Создание регистров как один из механизмов улучшения медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью. Состояние проблемы / О. М. Рейтблат, А. А. Айрапетян, Н. В. Лазарева [и др.] // Терапевтический архив. – 2023. – Том 95, № 9. – С. 739–745.

49. Стаценко, М. Е. Антиастенический эффект последовательной терапии левокарнитином и ацетилкарнитином пациентов с сердечно-сосудистой патологией / М. Е. Стаценко, С. В. Туркина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Том 122, № 12. – С. 95-100.

50. Ускач, Т. М. Трансформация терапии хронической сердечной недостаточности в современных клинических рекомендациях / Т. М. Ускач // Поликлиника. – 2023. – Том 5, № 1. – С. 11-14.

51. Фомин, И. В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации / И. В. Фомин. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 7-77.

52. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации 2021 [Электронный ресурс]. – 2021. - Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2.

53. 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.] // Кардиология. – 2021. – Том 61, № 4. – С. 4-14.

54. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С. Н. Терещенко, А. С. Галявич, Т. М. Ускач [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Том 25, № 11. – С. 311-374.

55. Чаулин, А. М. Аденозин и его роль в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы / А. М. Чаулин // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Том 7, № 3. – С. 37–45.

56. Чаулин, А. М. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью / А. М. Чаулин, Д. В. Дупляков // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Том 25. – С. 4140.

57. Чаулин, А. М. Высокочувствительные сердечные тропонины (hs-Tn): методы определения и основные аналитические характеристики / А. М. Чаулин, О. Е. Абашина, Д. В. Дупляков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Том 20, № 2. – С. 2590.

58. Что такое «нормальная фракция выброса левого желудочка» и ее связь с патогенезом и эффективностью лечения сердечной недостаточности / Ф. Т. Агеев, А. Г. Овчинников, С. Ф. Агеева [и др.] // Кардиология. – 2023. – Том 63, № 6. – С. 69-74.

59. Шапошник, И. И. Диагностика, лечение и профилактика хронической сердечной недостаточности: что нового? (по страницам российских рекомендаций 2013 г.) / И. И. Шапошник // РМЖ. – 2014. – Том 22, № 18. – С. 1314-1318.

60. Шарошина, И. А. Роль натрийуретических пептидов в диагностике сердечной недостаточности / И. А. Шарошина, Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский // Российский кардиологический журнал. – 2003. – Том 3. – С. 81-86.

61. Шляхто, Е. В. Значимость оценки распространенности и мониторинга исходов у пациентов с сердечной недостаточностью в России / Е. В. Шляхто, Н. Э. Звартау, С. В. Виллевалде // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Том 25, № 12. – С. 146-154.

62. Шляхто, Е. В. Проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ПРИОРИТЕТ-ХСН): обоснование, цели и дизайн исследования / Е. В. Шляхто, Ю. Н. Беленков, С. А. Бойцов // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Том 28, № 6. – С. 5456.

63. Эпидемиологическая программа ЭПОХА–ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике

(ЭПОХА–Д–ХСН) / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, Ф. Ю. Валикулова [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2016. – Том 17, № 6. – С. 299–305.

64. «Time is prognosis» in heart failure: time-to-treatment initiation as a modifiable risk factor / A. Abdin, S. D. Anker, J. Butler [et al.] // ESC Heart Failure. – 2021. – Volume 8, № 6. – P. 4444-4453.

65. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / P. A. Heidenreich, B. Bozkurt, D. Aguilar [et al.] // Circulation. – 2022. – Volume 145, № 18. – P. 895-1032.

66. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / Theresa A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // European Heart Journal. – 2023. – Volume 44, № 37. – P. 3627-3639.

67. A new natriuretic peptide in porcine brain / T. Sudoh, K. Kangava, N. Minamino, H. Matsuo // Nature. – 1988. – Volume 332, № 6159. – P. 78-81.

68. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrialmyocardial extract in rats / A. J. De Bold, H. B. Borenstein, A. T. Veress [et al.] // Life Sciences. – 1981. – Volume 28. – P. 89-94.

69. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / Y. N. V. Reddy, R. E. Carter, M. Obokata [et al.] // Circulation. – 2018. – Volume 138, № 9. – P. 861-870.

70. Aboumsallem, J. P. Multi-omics analyses identify molecular signatures with prognostic values in different heart failure aetiologies / J. P. Aboumsallem, C. Shi, S. De Wit // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. – 2023. – Volume 175. – P. 13-28.

71. Acute decompensated heart failure syndromes (ATTEND) registry. A prospective observational multicenter cohort study:

rationale, design, and preliminary data / N. Sato, K. Kajimoto, K. Asai [et al.] // *American Heart Journal*. – 2010. – Volume 159, № 6. – P. 949-955.

72. Acute heart failure: more questions than answers / D. Tomasoni, C. M. Lombardi, M. Sbolli [et al.] // *Progress in Cardiovascular Diseases*. – 2020. – Volume 63. – P. 599-606.

73. Aldosterone as a Mediator of Cardiovascular Damage / F. Buffolo, M. Tetti, P. Mulatero [et al.] // *Hypertension*. – 2022. – Volume 79, № 9. – P. 1899-1911.

74. Altesha, M. A. Circular RNA in cardiovascular disease / M. A. Altesha, T. Ni, A. Khan // *Journal of Cellular Physiology*. – 2019. – Volume 234, № 5. – P. 5588-5600.

75. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes // *Diabetes Care*. – 2021. – Volume 44, № 1. - P. 1–23.

76. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics - 2020 update: a report from the American Heart Association / S. S. Virani, A. Alonso, E. J. Benjamin [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Volume 141. – P. 139-596.

77. An intermediary role of adenine nucleotides on free fatty acids-induced hyperglycemia in obese mice / X. Yang, Y. Zhao, Q. Sun [et al.] // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. – 2019. – Volume 10. – P. 497.

78. Angiotensin-Neprilysin in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / S. D. Solomon, J. McMurray, I. Anand [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2019. – Volume 381. – P. 1609-1620.

79. Arrigo, M. Right ventricular failure: pathophysiology, diagnosis and treatment / M. Arrigo, L. C. Huber, S. Winnik // *Cardiac Failure Review*. – 2019. – Volume 5. – P. 140-146.

80. Association of N-terminal pro-brain natriuretic peptide level with adverse outcomes in patients with acute myocardial infarction: A meta-analysis / S. Shen, J. Ye, X. Wu, X. Li // *Heart Lung*. – 2021. – Volume 50, № 6. – P. 863-869.

81. Association of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and acute kidney disease in patients undergoing coronary angiography: a cohort study / Y.

Ling, Y. He, W. Guo [et al.] // *International Urology and Nephrology*. – 2023. – Volume 55, № 8. – P. 2067-2073.

82. Athavale, B. Study of the Role of Plasma NT-proBNP in the Diagnosis of Heart Failure / B. Athavale, J. Pathak // *The Journal of the Association of Physicians of India*. – 2022. – Volume 70, № 7. – P. 11-12.

83. Bax, J. J. Multimodality imaging in ischaemic heart failure / J. J. Bax, M. Di Carli, J. Narula, V. Delgado // *Lancet*. – 2019. – Volume 393, № 10175. – P. 1056-1070.

84. Berdis, A. Nucleobase-modified nucleosides and nucleotides: Applications in biochemistry, synthetic biology, and drug discovery / A. Berdis // *Frontiers in Chemistry*. – 2022. – Volume 10. – P. 1051525.

85. Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials / J. G. F. Cleland, K. V. Bunting, M. D. Flather [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – Volume 39. – P. 26-35.

86. Bhatnagar, S. Unveiling the Role of Biomarkers in Cardiovascular Risk Assessment and Prognosis / S. Bhatnagar, J. Mohit // *Cureus*. – 2024. – Volume 16, № 1. – P. 518-574.

87. Bhullar, S. K. Angiotensin II-Induced Signal Transduction Mechanisms for Cardiac Hypertrophy / S. K. Bhullar, N. S. Dhalla // *Cells*. – 2022. – Volume 11, № 21. – P. 3336.

88. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure / V. Castiglione, A. Aimò, G. Vergaro [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2022. – Volume 27, № 2. – P. 625-643.

89. Borlaug, B. A. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction / B. A. Borlaug // *Nature Reviews Cardiology*. – 2020. – Volume 17. – P. 559-573.

90. Cao, Z. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine / Z. Cao, Y. Jia, B. Zhu // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Volume 20, № 8. – P. 1820.

91. Cardiac natriuretic peptides / J. P. Goetze, B. G. Bruneau, H. R. Ramos [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. – 2020. – Volume 17, № 11. – P. 698-717.
92. Cell free DNA detected by a novel method in acute ST-elevation myocardial infarction patients / A. Shimony, D. Zahger, H. Gilutz [et al.] // *Acute Cardiovascular Care*. – 2010. – Volume 12, № 3. – P. 109-111.
93. Cell-free DNA as a biomarker of aging / Y.V. Teo, M. Capri, C. Morsiani [et al.] // *Aging Cell*. – 2019. – Volume 18, №1. – P. 12890.
94. Cell-free DNA levels as a prognostic marker in acute myocardial infarction / D. Antonatos, S. Patsilinos, S. Spanodimos [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2006. – Volume 1075. – P. 278-281.
95. Cell-surface-bound nucleic acids: free and cell-surface-bound nucleic acids in blood of healthy donors and breast cancer patients / P. P. Laktionov, S. N. Tamkovich, E. Y. Rykova [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2004. – Volume 1022. – P. 221–227.
96. Choudhary, D. Studying heat shock proteins through single-molecule mechanical manipulation / D. Choudhary, L. Mediani, S. Carra // *Cell Stress Chaperones*. – 2020. – Volume 25, № 4. – P. 615-628.
97. Cigarette smoking, cessation, and risk of heart failure with preserved and reduced ejection fraction / N. Ding, A. M. Shah, M. J. Blaha [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2022. – Volume 79, № 23. – P. 2298-2305.
98. Circulating cell-free DNA fragment analysis by microchip electrophoresis and its relationship with DNase I in cardiac diseases / J. Fujihara, Y. Takinami, M. Ueki [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2019. – Volume 497. – P. 61-66.
99. Circulating cell-free DNA levels are associated with adverse outcomes in heart failure: testing liquid biopsy in heart failure / A. Salzano, M. Z. Israr, D. F. Garcia [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2021. – Volume 28, № 9. – P. 28-31.
100. Circulating Cell-Free DNA-Diagnostic and Prognostic Applications in Personalized Cancer Therapy / M. Oellerich, E. Schütz, J. Beck [et al.] // *Therapeutic drug monitoring*. – 2019. – Volume 41, № 2. – P. 115-120.

101. Circulating Cell-Free Nucleic Acids: Main Characteristics and Clinical Application / M. Szilágyi, O. Pös, É. Márton [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Volume 21, № 18. – P. 6827.
102. 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.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2021. – Volume 23. – P. 1610-1632.
103. Circulating nucleic acids in the plasma and serum as potential biomarkers in neurological disorders / D. C. F. Bruno, A. Donatti, M. Martin [et al.] // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. – 2020. – Volume 53, № 10. – P. 9881.
104. Circulating tumor nucleic acids: biology, release mechanisms, and clinical relevance / P. Stejskal, H. Goodarzi, J. Srovnal [et al.] // *Molecular Cancer*. – 2023. – Volume 22, № 1. – P. 15.
105. Clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure randomly assigned to sacubitril/Valsartan or Enalapril in the PIONEER-HF Trial / D. A. Morrow, E. J. Velazquez, A. D. DeVore [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Volume 139, № 19. – P. 2285-2288.
106. Clinical significance of circulating cardiomyocyte-specific cell-free DNA in patients with heart failure: a proof-of-concept study / T. Yokokawa, T. Misaka, Y. Kimishima [et al.] // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2020. – Volume 36, № 6. – P. 931-935.
107. Comparative Roles of IL-1, IL-6, IL-10, IL-17, IL-18, IL-22, IL-33, and IL-37 in Various Cardiovascular Diseases with Potential Insights for Targeted Immunotherapy / M. Abubakar, H. F. Rasool, I. Javed [et al.] // *Cureus*. – 2023. – Volume 15, № 7. – P. 424-494.
108. Comparison of BNP and NT-proBNP in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction // R. Rørth, P. S. Jhund, M. B. Yilmaz [et al.] // *Circulation Heart Failure*. – 2020. – Volume 13, № 2. – P. 6541.

109. Comparison of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels, conventional echocardiography, exercise parameters, and dyssynchrony measurements in Fontan patients / N. Cindik, M. Gökdemir, B. Varan [et al.] // *Cardiology in the Young*. – 2023. – Volume 33, № 9. – P. 1706-1712.
110. Considerations and quality controls when analyzing cell-free tumor DNA / G. Johansson, D. Andersson, S. Filges [et al.] // *Biomolecular Detection and Quantification*. – 2019. – Volume 17. – P. 100091.
111. Contemporary Appraisal of the Heart Failure Epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010 / Y. Gerber, S. A. Weston, M. M. Redfield [et al.] // *JAMA Internal Medicine*. – 2015. – Volume 175, № 6. – P. 996-1004.
112. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction / S. D. Solomon, J. J. V. McMurray, B. Claggett // *The New England Journal of Medicine*. – 2022. – Volume 387. – P. 1089-1098.
113. Devaux, Y. Cardiomyocyte-Specific Cell-Free DNA as a Heart Failure Biomarker? / Y. Devaux // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2020. – Volume 6. – P. 807-808.
114. Diabetes mellitus and heart failure: an update on pathophysiology and therapy / N. Potere, M. G. Del Buono, A. Vecchié [et al.] // *Minerva Cardiology and Angiology*. – 2022. – Volume 70, № 3. – P. 344-356.
115. Diabetic Cardiomyopathy: Definition, Diagnosis, and Therapeutic Implications / S. Paolillo, F. Marsico, M. Prastaro [et al.] // *Heart Failure Clinics*. – 2019. – Volume 15, № 3. – P. 341-347.
116. Diagnosis and Management of Heart Failure in Elderly Patients from Hospital Admission to Discharge: Position Paper / T. Damy, T. Chouihed, N. Delarche [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Volume 10, № 16. – P. 3519.
117. Díez, J. Growing Heart Failure Burden of Hypertensive Heart Disease: A Call to Action / J. Díez, J. Butler // *Hypertension*. – 2023. – Volume 80, № 1. – P. 13-21.

118. Differential impact of cigarette smoking on prognosis in women and men undergoing percutaneous coronary intervention / L.X. Yang, Z.J. Wang, D. M. Shi [et al.] // *Angiology*. – 2020. – Volume 71, № 3. – P. 281-287.
119. Digoxin in Atrial Fibrillation: An Old Topic Revisited / F. Ferrari, I. R. M. F. Santander, R. Stein [et al.] // *Current Cardiology Reviews*. – 2020. – Volume 16, № 2. – P. 141-146.
120. Duvvuri, B. Cell-free DNA as a biomarker in autoimmune rheumatic diseases / B. Duvvuri, C. Lood // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Volume 10. – P. 502.
121. EAHFE and the RICA research investigators. The influence of comorbidities on the prognosis after an acute heart failure decompensation and differences according to ejection fraction: Results from the EAHFE and RICA registries / Ò. Miró, A. Conde-Martel, P. Llorens [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. – 2023. – Volume 111. – P. 97-104.
122. Early changes in cell-free DNA levels in newly transplanted heart transplant patients / S. D. Zangwill, S. J. Kindel, W. S. Ragalie [et al.] // *Pediatr Transplant*. – 2020. – Volume 24, № 1. – P. 13622.
123. Effect of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFpEF // J. W. Cunningham, B. Claggett, E. O’Meara [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Volume 76, № 5. – P. 503-514.
124. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction / S. D. Anker, J. Butler, G. Filippatos [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2021. – Volume 385. – P. 1451-1461.
125. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure / M. Packer, S.D. Anker, J. Butler [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Volume 383. – P. 1413-1424.
126. Epidemiology of heart failure / A. Groenewegen, F. H. Rutten, A. Mosterd, A. W. Hoes // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – Volume 22, № 8. – P. 1342-1356.

127. Epigenetic-sensitive liquid biomarkers and personalised therapy in advanced heart failure: a focus on cell-free DNA and microRNAs / G. Mansueto, G. Benincasa, N. Della Mura [et al.] // *Journal of Clinical Pathology*. – 2020. – Vol. 73, № 9. – P. 535-543.

128. ESC Scientific Document Group. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T.A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Volume 42, № 36. – P. 3599-3726.

129. ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Acute heart failure congestion and perfusion status - impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes: insights from the ESC-EORP-HFA heart failure long-term registry / O. Chioncel, A. Mebazaa, A. P. Maggioni [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Volume 21. – P. 1338-1352.

130. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials / M. Vaduganathan, B. L. Claggett, P. S. Jhund [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Volume 396, № 10244. – P. 121-128.

131. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) / A. P. Maggioni, U. Dahlström, G. Filippatos [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2013. – Volume 15, № 7. – P. 808–817.

132. Exercise Capacity, NT-proBNP, and Exercise Hemodynamics in Adults Post-Fontan / W. R. Miranda, C. C. Jain, B. A. Borlaug [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2023. – Volume 81, № 16. – P. 1590-1600.

133. Functional Role of Natriuretic Peptides in Risk Assessment and Prognosis of Patients with Mitral Regurgitation / G. Gallo, M. Forte, R. Stanzione [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Volume 9, №5. – P. 1348.

134. G protein-coupled receptor-effector macromolecular membrane assemblies (GEMMAs) / S. Ferré, F. Ciruela, C. W. Dessauer [et al.] // *Pharmacology & Therapeutics*– 2022. – Volume 231. – P. 107977.

135. Hagymasi, A. T. Heat-Shock Proteins / A. T. Hagymasi, J. P. Dempsey, P. K. Srivastava // *Current Protocols*. – 2022. – Volume 2, № 11. – P. 592.
136. Hall, C. Essential biochemistry and physiology of NT-proBNP / C. Hall // *European Journal of Heart Failure*. – 2004. – Volume 6, № 3. – P. 257-260.
137. Hayashi, J. The multifaceted nature of α B-crystallin / J. Hayashi, J. A. Carver // *Cell Stress Chaperones*. – 2020. – Volume 25, № 4. – P. 639-654.
138. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations / C. Mueller, K. McDonald, R. A. de Boer [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Volume 21, № 6. – P. 715-731.
139. Heart failure drug treatment / P. Rossignol, A. F. Hernandez, S. D. Solomon, F. Zannad // *Lancet*. – 2019. – Volume 393, № 10175. – P. 1034-1044.
140. Heart failure in the last year: progress and perspective / D. Tomasoni, M. Adamo, M. S Anker [et al.] // *ESC Heart Failure*. – 2020. – Volume 7, № 6. – P. 3505-3530.
141. Heart failure oral therapies at discharge are associated with better outcome in acute heart failure: a propensity-score matched study / E. Gayat, M. Arrigo, S. Littnerova [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2018. – Volume 20. – P. 345-354.
142. Heart Failure Preserved Ejection Fraction in Women: Insights Learned from Imaging / E. Sciatti, M. G. Coccia, R. Magnano [et al.] // *Heart Failure Clinics*. – 2023. – Volume 19, № 4. – P. 461-473.
143. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum / L. H. Lund, B. Claggett, J. Liu [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2018. – Volume 20. – P. 1230-1239.
144. Heat Shock Protein 60 in Cardiovascular Physiology and Diseases / Y. Duan, H. Tang, K. Mitchell-Silbaugh [et al.] // *Frontiers in Molecular Biosciences*. – 2020. – Volume 7. – P. 73

145. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Pieske, C. Tschope, R. A. de Boer [et al.] // *European Heart Journal*. – 2019. – Volume 40, № 40. – P. 3297- 3317.
146. Human atrial natriuretic polypeptides (HANP): purification, structure synthesis and biological activity / K. Kangava, A. Fukuda, I. Kubota [et al.] // *Journal of Hypertension*– 1984. – Volume 2, № 3. – P. 321-323.
147. ICON-RELOADED Investigators. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the emergency department: The ICON-RELOADED study / J. L. Januzzi, A. A. Chen-Tournoux, R. H. Christenson [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Volume 71. – P. 1191-1200.
148. IL-1 family cytokines in cardiovascular disease / S. Pfeiler, H. Winkels, M. Kelm [et al.] // *Cytokine*. – 2019. – Volume 122. – P. 154-215.
149. Impact of age and renal function on usefulness of NT-proBNP to diagnose heart failure / X. Charmetant, M. Pecquet, P. Poirié [et al.] // *Clinical Nephrology*. – 2019. – Volume 92, № 2. – P. 65-72.
150. Impact of Chronic Kidney Disease on the Associations of Cardiovascular Biomarkers with Adverse Outcomes in Patients With Suspected or Known Coronary Artery Disease: The EXCEED-J Study / H. Wada, T. Shinozaki, M. Suzuki [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2022. – Volume 11, № 3. – P. 234-264.
151. Interleukin-6 in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction / A. Alogna, K. E. Koepp, M. Sabbah [et al.] // *JACC Heart Failure*. – 2023. – Volume 11, № 11. – P. 1549-1561.
152. Karslioglu French, E. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients / E. Karslioglu French, A. C. Donihi, M. T. Korytkowski // *British Medical Journal*. – 2019. – Volume 365.

153. Lafuse, W. P. Role of Cardiac Macrophages on Cardiac Inflammation, Fibrosis and Tissue Repair / W. P. Lafuse, D. J. Wozniak, M. V. S. Rajaram // *Cells*. – 2020. – Volume 10, № 1. – P. 51.
154. Lam, C. S. P. Time to rename the middle child of heart failure: heart failure with mildly reduced ejection fraction / C. S. P. Lam, A. A. Voors, P. Piotr // *European Heart Journal*. – 2020. – Volume 41. – P. 2353-2355.
155. Life and death of circulating cell-free DNA / A. Kustanovich, R. Schwartz, T. Peretz [et al.] // *Cancer Biology & Therapy*. – 2019. – Volume 20, № 8. – P. 1057-1067.
156. Long, B. Diagnosis of Acute Heart Failure in the Emergency Department: An Evidence-Based Review / B. Long, A. Koyfman, M. Gottlieb // *Western Journal of Emergency Medicine*. – 2019. – Volume 20, № 6. – P. 875-884.
157. Lyon, M. S. Extracellular heat shock proteins in neurodegenerative diseases: new perspectives / M. S. Lyon, C. Milligan // *Neuroscience Letters*. – 2019. – Volume 711. – P. 134462.
158. Maack, T. The Broad homeostatic role of natriuretic peptides / T. Maack // *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. – 2006. – Volume 50, № 2. – P. 198-207.
159. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations / G. Curigliano, D. Lenihan, M. Fradley [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2020. – Volume 31, № 2. – P. 171-190.
160. Mattox, A. K. The Origin of Highly Elevated Cell-Free DNA in Healthy Individuals and Patients with Pancreatic, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer / A. K. Mattox, C. Douville, Y. Wang // *Cancer Discovery*. – 2023. – Volume 13, № 10. – P. 2166-2179.
161. McMurray, J. J. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction / J.J. McMurray, S.D. Solomon, S.E. Inzucchi // *The New England Journal of Medicine*. – 2019. – Volume 381, № 21. – P. 1995-2008.

162. Meireles, M. A. Acute Heart Failure Comorbidity: The Impact of Everything Else / M. A. Meireles, J. Golçalves, J. Neves // *Acta Médica Portuguesa*. – 2020. – Volume 33, № 2. – P. 109-115.
163. Nadar, S. K. Biomarkers in Routine Heart Failure Clinical Care / S. K. Nadar, M. M. Shaikh // *Cardiac Failure Review*. – 2019. – Volume 5, № 1. – P. 50-56.
164. Naidoo, M. ctDNA and Adjuvant Therapy for Colorectal Cancer: Time to Re-Invent Our Treatment Paradigm / M. Naidoo, P. Gibbs, J. Tie // *Cancers (Basel)*. – 2021. – Volume 13. – P. 346.
165. Nakagawa, Y. CNP, the Third Natriuretic Peptide: Its Biology and Significance to the Cardiovascular System / Y. Nakagawa, T. Nishikimi // *Biology (Basel)*. – 2022. – Volume 11, № 7. – P. 986.
166. Nakamura, M. Cardiomyopathy in obesity, insulin resistance and diabetes / M. Nakamura, J. Sadoshima // *The Journal of Physiology*. – 2020. – Volume 598, № 14. – P. 2977-2993.
167. Natriuretic Peptides as Inclusion Criteria in Clinical Trials / N. E. Ibrahim, J. C. Burnett, J. Butler [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2020. – Volume 8, № 5. – P. 347-358.
168. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Repositioning of the global epicentre of non-optimal cholesterol // *Nature*. – 2020. – Volume 582, № 7810. – P. 73-77.
169. New guidelines for managing chronic heart failure patients and new needs in echocardiography / E. Donal, G. L'offical, W. Kosmala [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2022. – Volume 353. – P. 71-72.
170. Nikanjam, M. Liquid biopsy: current technology and clinical applications / M. Nikanjam, S. Kato, R. Kurzrock // *Journal of Hematology and Oncology*. – 2022. – Volume 15, № 1. – P. 131.
171. Nishikimi, T. B-Type Natriuretic Peptide (BNP) Revisited-Is BNP Still a Biomarker for Heart Failure in the Angiotensin Receptor/Neprilysin Inhibitor Era? / T. Nishikimi, Y. Nakagawa // *Biology (Basel)*. – 2022. – Volume 11, № 7. – P. 1034.

172. Non-linearity of end-systolic pressure-volume relation in afterload increases is caused by an overlay of shortening deactivation and the Frank-Starling mechanism / M. A. Habigt, M. Krieger, J. Gesenhues [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Volume 11, № 1. – P. 33-53.
173. Norepinephrine, plasma renin activity and cardiovascular mortality in systolic heart failure / A. Aimo, C. Prontera, C. Passino [et al.] // *Heart*. – 2021. – Volume 107, № 12. – P. 989-995.
174. NT-proBNP Qualifies as a Surrogate for Clinical End Points in Heart Failure / W. Schmitt, H. Rühs, R. Burghaus [et al.] // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2021. – Volume 110, № 2. – P. 498-507.
175. Ochs, R. S. ATP Redux / R. S. Ochs // *Trends in Biochemical Sciences*. – 2021. – Volume 46, № 6. – P. 435-437.
176. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure / J.J. McMurray, M. Packer, A.S. Desai [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2014. – Volume 371, № 11. – P. 993-1004.
177. Park, J. J. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Heart Failure in Diabetes / J. J. Park // *Diabetes & Metabolism Journal*. – 2021. – Volume 45, № 2. – P. 146-157.
178. Paulus, W. J. From Systemic Inflammation to Myocardial Fibrosis: The Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Paradigm Revisited / W. J. Paulus, M. R. Zile // *Circulation Research*. – 2021. – Volume 128, № 10. – P. 1451-1467.
179. PIONEER-HF Investigators. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure / E. J. Velazquez, D. A. Morrow, A. D. DeVore [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2019. – Volume 380, № 6. – P. 539-548.
180. Polina, I. A. Cell free DNA as a diagnostic and prognostic marker for cardiovascular diseases / I. A. Polina, D. V. Ilatovskaya, K. Y. DeLeon-Pennell // *Clinica Chimica Acta*. – 2020. – Volume 503. – P. 145-150.
181. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-proBNP: A clinical consensus statement from the Heart Failure Association

of the ESC / Bayes-Genis Antoni, F. Kieran, C. P. Mark [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2023. – Volume 25. – P. 1891-1898.

182. Predicting 90 days acute heart failure readmission and death using machine learning-supported decision analysis / F. Sarijaloo, J. Park, X. Zhong, A. Wokhlu // *Clinical Cardiology*. – 2021. – Volume 44, № 2. – P. 230-237.

183. Predicting cardiovascular disease risk across the atherosclerotic disease continuum / K. K. Poppe, S. Wells, R. Jackson [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2022. – Volume 28, № 18. – P. 2010-2017.

184. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) / W. T. Abraham, G. C. Fonarow, N. M. Albert [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. - Volume 52, № 5. – P. 347-356.

185. Profile of Obesity and Comorbidities in Elderly Patients with Heart Failure / A. Dădarlat-Pop, A. Sitar-Tăut, D. Zdrengea [et al.] // *Clinical Interventions in Aging*. – 2020. – Volume 15. – P. 547-56.

186. Prognosis Implication of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Adult Patients with Acute Myocarditis / Y. Zhao, N. Lyu, W. Zhang [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Volume 9. – P. 739-763.

187. Prognostic Role of Prior Heart Failure Hospitalization Among Patients Hospitalized for Worsening Chronic Heart Failure / V. Blumer, R. J. Mentz, J. L. Sun [et al.] // *Circulation Heart Failure*. – 2021. – Volume 14, № 4. – P. 7871.

188. Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP / J. Lassus, V. P. Harjola, R. Sund [et al.] // *European Heart Journal*. – 2007. – Volume 28, № 15. – P. 1841-1847.

189. Reappraising the role of inflammation in heart failure / L. Adamo, C. Rocha-Resende, S. D. Prabhu [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. – 2020. – Volume. 17, № 5. – P. 269-285.

190. Renin activity in heart failure with reduced systolic function-new insights / R. D. Sullivan, R. M. Mehta, R. Tripathi [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Volume 20, № 13. – P. 3182.
191. Roger, V. L. *Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective* / V. L Roger // *Circulation Research*. – 2021. – Volume 128, № 10. – P. 1421-1434.
192. *Role of Heat Shock Proteins in Atrial Fibrillation: From Molecular Mechanisms to Diagnostic and Therapeutic Opportunities* / D. Liu, X. Han, Z. Zhang [et al.] // *Cells*. – 2022. – Volume 12, № 1. – P. 151.
193. Romańczyk, M. *Natriuretic peptides in diagnostics and therapy* / M. Romańczyk, S. Surma, K. Łabuzek // *Pol Merkur Lekarski*. – 2020. – Volume 48, № 287. – P. 370-374.
194. *Sex Differences in Heart Failure* / A. Lala, U. Tayal, C. E. Hamo [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2022. – Volume 28, № 3. – P. 477-498.
195. *Sex-related differences in myocardial remodeling* / M. Piro, R. Della Bona, A. Abbate [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Volume 55, № 11. – P. 1057-1065.
196. Sherwood, K. *Characteristics, properties, and potential applications of circulating cell-free DNA in clinical diagnostics: a focus on transplantation* / K. Sherwood, E. T. Weimer // *Journal of Immunological Methods*. – 2018. – Volume 463. – P. 27-38.
197. Silva-Cardoso, J. *Neurohormonal modulation: The new paradigm of pharmacological treatment of heart failure* / J. Silva-Cardoso, D. Brás, F. Canário-Almeida // *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*. – 2019. – Volume 38, № 3. – P. 175-185.
198. *Smoking cessation after surgery and midterm outcomes of surgical revascularization* / F. Masoudkabar, N. Yavari, M. Pashang [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2020. – Volume 109, № 6. – P. 1874-1879.

199. STADE-HF (sST2 as a help for management of HF): a pilot study / F. Huet, J. Nicoleau, A. Dupuy [et al.] // *ESC Heart Failure*. – 2020. – Volume 7, № 2. – P. 774-778.
200. Stage A Heart Failure: Modern Strategies for an Effective Prevention / P. Faggiano, N. Bernardi, E. Calvi [et al.] // *Heart Failure Clinics*. – 2021. – Volume 17, № 2. – P. 167-177.
201. Standardized Definitions for Evaluation of Heart Failure Therapies: Scientific Expert Panel From the Heart Failure Collaboratory and Academic Research Consortium / W.T. Abraham, M. A. Psocka, M. Fiuzat [et al.] // *JACC Heart Failure*. – 2020. – Volume 8, № 12. – P. 961-972.
202. Sumaiya, K. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): A multifaceted cytokine regulated by genetic and physiological strategies / K. Sumaiya, D. Langford, K. Natarajaseenivasan // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2022. – Volume 233. – P. 108024.
203. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis / N. R. Jones, A. K. Roalfe, I. Adoki [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Volume 21, № 11. – P. 1306-1325.
204. Sympathetic nervous system activation and heart failure: Current state of evidence and the pathophysiology in the light of novel biomarkers / J. A. Borovac, D. D'Amario, J. Bozic [et al.] // *World Journal of Cardiology*. – 2020. – Volume 12, № 8. – P. 373-408.
205. Systematic review and individual patient data metaanalysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care / J. Mant, J. Doust, A. Roalfe [et al.] // *Health Technology Assessment*. – 2009. – Volume 13. – P. 1-207.
206. Systolic and diastolic dyssynchrony in patients with diastolic heart failure and the effect of medical therapy / J. Wang, K. Kurrelmeyer, G. Torre-Amione [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Volume 49. – P. 88-96.

207. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated with Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction / C. W. Tsao, A. Lyass, D. Enserro [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2018. – Volume 6, № 8. – P. 678-685.
208. The association between NTproBNP levels, functional capacity and stage in patients with heart failure / A. Karabulut, A. Kaplan, C. Aslan [et al.] // *Acta Cardiologica*. – 2015. – Volume 60, № 6. – P. 631-638.
209. The Biology of Cell-free DNA Fragmentation and the Roles of DNASE1, DNASE1L3, and DFFB / D. S. C. Han, M. Ni, R. W. Y. Chan [et al.] // *American Journal of Human Genetics*. – 2020. – Volume 106, № 2. – P. 202-214.
210. The Impact of Circulating Mitochondrial DNA on Cardiomyocyte Apoptosis and Myocardial Injury After TLR4 Activation in Experimental Autoimmune Myocarditis / B. Wu, H. Ni, J. Li [et al.] // *Cellular Physiology and Biochemistry*. – 2017. – Volume 42, № 2. – P. 713-728.
211. The Natriuretic Peptide System: A Single Entity, Pleiotropic Effects. V. Della Corte, G. Pacinella, F. Todaro [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Volume 24, № 11. – P. 9642.
212. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study / P. A. McKee, W. P. Castelli, P. M. McNamara [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 1971. – Volume 285. – P. 1441-1446.
213. The Prognostic role of biomarkers in patients with chronic heart failure / E. K. Kurlianskaya, A. G. Mrochek, T. L. Denisevich [et al.] // *Kardiologiya*. – 2020. – Volume 60, № 1. – P. 16-22.
214. The Role of Natriuretic Peptides in the Regulation of Cardiac Tolerance to Ischemia/Reperfusion and Postinfarction Heart Remodeling / A. V. Krylatov, S. Y. Tsibulnikov, A. V. Mukhomedzyanov [et al.] // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. – 2021. – Volume 26, № 2. – P. 131-148.
215. The role of NT-proBNP and ST2 biomarkers in patients with acute coronary syndrome / O. Barnett, M. Halkevych, O. Labinska [et al.] // *Wiadomosci Lekarskie*. – 2022. – Volume 75, № 1. – P. 34-38.

216. Total Cell-Free DNA Predicts Death and Infection Following Pediatric and Adult Heart Transplantation / J. Scott, W. Ragalie, K. Stamm [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2021. – Volume 112, № 4. – P. 1282-1289.
217. TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study / R. Wachter, M. Senni, J. Belohlavek [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Volume 21. – P. 998-1007.
218. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure / B. Bozkurt, A. J. S. Coats, H. Tsutsui [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2021. – Volume 23, № 3. – P. 352-380.
219. Various aspects of inflammation in heart failure / M. Dutka, R. Bobiński, I. Ulman-Włodarz [et al.] // *Heart failure reviews*. – 2020. – Volume 25, № 3. – P. 537-548.
220. Verbrugge, F. H. Navigating the risks in acute heart failure / F. H. Verbrugge // *The European Heart Journal – Acute CardioVascular Care*. – 2020. – Volume 9, № 5. – P. 372-374.
221. Voss, J. H. Heterotrimeric G Protein α -Subunits - Structures, Peptide-Derived Inhibitors, and Mechanisms / J. H. Voss, C. E. Müller // *Current Medicinal Chemistry*. – 2022. – Volume 29, № 42. – P. 6359-6378.
222. Xie, J. Correlations of Circulating Cell-Free DNA With Clinical Manifestations in Acute Myocardial Infarction / J. Xie, J. Yang, P. Hu // *The American Journal of the Medical Sciences*. – 2018. – Volume 356, № 2. – P. 121-129.
223. Yang, W. L. Pathophysiology and significance of natriuretic peptides in patients with end-stage kidney disease / W. L. Yang, M. Fahim, D. W. Johnson // *Clinical Biochemistry*. – 2020. – Volume 83. – P. 1-11.

224. Zhang, X. Lab for Trauma and Surgical Infections. Mitochondrial DNA in liver inflammation and oxidative stress / X. Zhang, X. Wu, Q. Hu // Life science. – 2019. – Volume 236. – P. 116-464.