

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**

Специальность 3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Воронеж – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент Мячина Ольга Владимировна

Официальные оппоненты:

Смирнова Елена Амишевна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней, заведующий кафедрой

Баранов Андрей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, заведующий кафедрой

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Защита состоится 20 декабря 2024 г. в 12.00 на заседании диссертационного совета 21.2.006.01 ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу 394036 г. Воронеж, ул. Студенческая д. 10

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России и на сайте <http://vrngmu.ru/>

Автореферат разослан « _____ » _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Бавыкина Ирина Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

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 контролируемые [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 V. 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 сердечно-сосудистой 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:

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, 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) 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 (ФВ ЛЖ, ФК, 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, 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 сахарного диабета 2 типа (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 программе для ЭВМ 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена на базах БУЗ ВО «ВГКБ № 20», на кафедрах поликлинической терапии и биологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ Минздрава России.

Общая характеристика больных

В работу были включены 90 человек, из них:

- 67 человек (26 женщин и 41 мужчина) в возрасте от 43 до 84 лет (средний возраст $68 \pm 1,2$ года) с диагнозом «ХСН», установленным на основании критериев, изложенных в рекомендациях Российского кардиологического общества по ведению пациентов с хронической сердечной недостаточностью (2020);

- 23 здоровых добровольца, сопоставимых по полу и возрасту, которые составили контрольную группу.

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 наличие в анамнезе, ХСН IV

ФК по Нью-Йоркской классификации (NYHA), ХСН III стадии по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, ожирение 2 и более степени ($\text{ИМТ} > 35 \text{ кг/м}^2$), дефицит массы тела ($\text{ИМТ} < 18,5 \text{ кг/м}^2$), наличие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторной ишемической атаки (ТИА) 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, состояния, препятствующие сбору анамнеза и проведению диагностических мероприятий (психические заболевания, злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами).

Дизайн научной работы представлен на рисунке 1.

Методы обследования пациентов

Выполнено клинико-лабораторное и инструментальное обследование пациентов с ХСН, включающее физикальный осмотр, общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением показателей липидного профиля, глюкозы, креатинина, уровня NT-проBNP (для работы использовали анализаторы: автоматический гематологический DREW-3, UroMeter 120, автоматический биохимический URIT-8030), а также электрокардиографию (электрокардиограф ЭК12Т-01-Р-Д/260 3/6/12-канальный, фирма «Монитор», Россия), эхокардиографию, УЗИ органов брюшной полости (ультразвуковая система РУСКАН 65, Россия), рентгенографию органов грудной клетки (флюорограф малодозовый цифровой сканирующий «Проскан-7000», фирма АО «Рентгенпром», Россия). Кроме того, пациентами с ХСН выполнен тест с 6-минутной ходьбой (Т6МХ) для определения функционального класса и заполнен Миннесотский опросник качества жизни.

Получение сцДНК из плазмы крови проводили по методу Лактионова П.П., Тамкович С.Н., Рыковой Е.Ю. (2005), определяли флуоресценцию раствора 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).

Содержание свободных нуклеотидов в плазме крови анализировали с использованием системы FPLS[®]System (Швеция). Для идентификации нуклеотидного состава плазмы крови проводили хроматографическое разделение известных нуклеотидов, которые сопоставлялись с выделенными нуклеотидными фракциями. Количество элюированных нуклеотидов определяли путем измерения их площади (в мм²).

Анализ шапероноподобной активности в плазме крови проводили с помощью дитиотреитол (ДТТ)-индуцированной агрегации инсулина (Актрапид, NovoNordic). Регистрацию агрегации проводили при длине волны 430 нм на спектроколориметре Spekol 210 (Германия) при температуре 42⁰С.

С целью изучения динамических изменений уровня сцДНК и свободных нуклеотидов проведен повторный забор крови через 5-7 месяцев (средний срок $6 \pm 0,2$ месяца) в группе пациентов со сниженной фракцией выброса ($<40\%$).

Методы статистической обработки

Результаты исследования обрабатывали с помощью программ Microsoft Office Excel (2007) и Statistica SPSS 17. Статистически значимыми считали значения при $p < 0,05$.

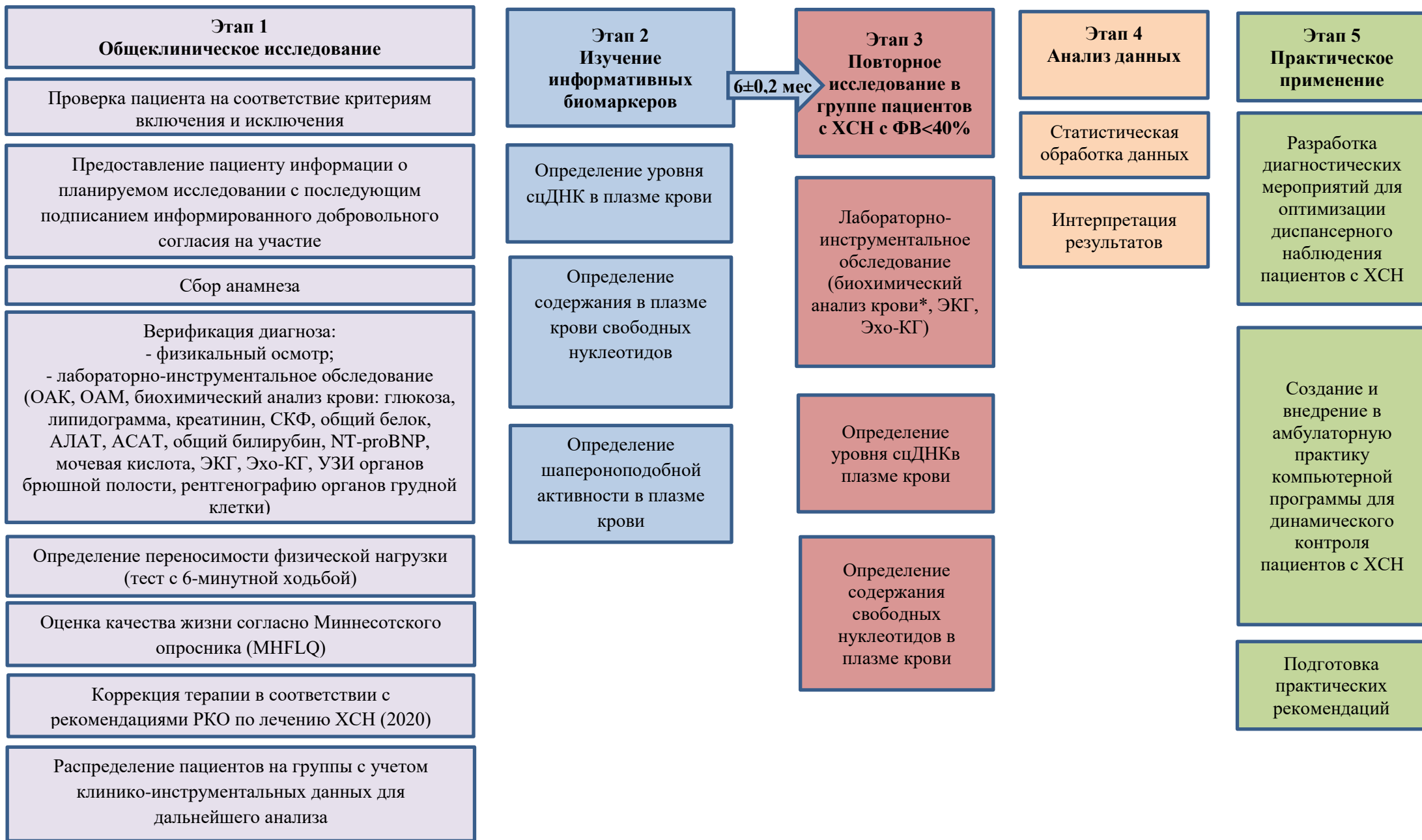
Нормальность распределения вариационных рядов оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Проверку статистических гипотез проводили с помощью дисперсионного анализа ANOVA и параметрического t-критерия Стьюдента для несвязанных выборок. Для вариационных рядов, подчиняющихся нормальному распределению, 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 $T_{\text{эмп.}} < T_{\text{крит.}}$.

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 $p < 0,01667$).



Примечание: сцДНК – свободно циркулирующая ДНК, АЛАТ – аланинаминотрансфераза, АСАТ – аспаратаминотрансфераза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 *-см. Этап 1

Рисунок 1 – Дизайн научно-исследовательской работы

Результаты исследования

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, Т6МХ, ультразвуковых исследований (Эхо-КГ, УЗИ органов брюшной полости), рентгенографии органов грудной клетки позволили сформировать основные группы пациентов для дальнейшего статистического анализа (таблица 1).

Таблица 1 - Общая характеристика пациентов с ХСН

Показатель	Всего пациентов, n (%)
ФВ \geq 50%	24 (35,8)
ФВ=40–49%	25 (37,3)
ФВ <40%	18 (26,9)
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 \geq 25 кг/м ²	36 (53,7)
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: СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП – хроническая болезнь почек

В обследуемой группе больных основными причинами развития ХСН являлись: сочетание ИБС и АГ (n=39, 58%) и аритмии (n=14, 21%). Другие заболевания, а именно клапанные пороки (n=10), артериальная гипертония (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%).

2. Анализ медикаментозной терапии

Ключевыми критериями 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. Терапия, удовлетворявшая данным характеристикам, продолжительностью не менее двух месяцев, считалась оптимальной медикаментозной терапией (ОМТ). На этапе включения 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 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 до рекомендованной. Основные изменения в динамике выглядели следующим образом: значительно увеличилась доля пациентов, принимающих Валсартан+Сакубитрил (18%), Дапаглифлозин/Эмпаглифлозин (48%), кроме того на фоне диуретической терапии достигнуто состояние эуволемии, а количество пациентов, находящихся на целевых дозах лекарств, составило около 80%.

3. Анализ уровня сцДНК в группе пациентов с ХСН

Согласно полученным результатам средний уровень сцДНК среди пациентов составил $273,51 \pm 25,26$ нг/мл, в контрольной группе $53,67 \pm 3,59$ нг/мл ($|t_{\text{расч.}}| = 8,62 > |t_{\text{крит}}| = 1,99$ ($p < 0,01$)). По результатам построения ROC-кривой был рассчитан диапазон порогового значения сцДНК для предположения диагноза «ХСН», равный 61-90 нг/мл. Кроме того была установлена прямая связь умеренной силы между показателями сцДНК и NT-proBNP ($r=0,39$ при $p < 0,05$).

Анализ с позиций основных клинико-инструментальных критериев: ФВ ЛЖ, ФК, стадия ХСН свидетельствовал о статистически значимом росте содержания сцДНК при прогрессирующем снижении систолической функции левого желудочка или ухудшении переносимости физических нагрузок, или нарастании гемодинамических нарушений во всех исследуемых группах. В тоже время аналогичный анализ уровня NT-proBNP в крови пациентов с ХСН выявил достоверные отличия только в некоторых

изучаемых группах. Полученные результаты представлены в таблицах 2 и 3, на рисунках 2 и 3.

Таблица 2 - Содержание сцДНК и NT-proBNP в плазме крови у больных ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ

Показатель	сцДНК, нг/мл	$t_{расч.}$	NT-proBNP, пг/мл	$t_{расч.}$
ФВ $\geq 50\%$	110,1 \pm 7,9 [#]		559,1 \pm 69,3 [#]	
ФВ=40–49%	227,2 \pm 14,5 ^{#*}	6,99*	825,3 \pm 115,9 [#]	1,95
ФВ <40%	555,7 \pm 41,6 ^{#*^}	12,01* 7,44 [^]	1456,9 \pm 187,9 ^{#*^}	4,48* 2,86 [^]
Контроль	53,7 \pm 3,6		89,48 \pm 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 ($p=0,00$)

Был проведен анализ исследуемых биомаркеров с основными биохимическими лабораторными показателями. Наиболее значимыми оказались следующие корреляционные связи: между сцДНК и уровнем мочевого кислоты ($r=0,57$ в группе с ФВ=40-49%, $r=0,34$ в группе с ФВ<40%), между содержанием NT-proBNP и креатинином крови ($r=0,51$ в группе с ФВ $\geq 50\%$, $r=0,42$ в группе с ФВ<40%). Выявленные взаимосвязи отражают особенности метаболизма сцДНК и NT-proBNP, с преимущественно распадом пуриновых оснований и почечной экскрецией соответственно.

Таблица 3 - Содержание сцДНК и NT-proBNP в плазме крови у больных ХСН в зависимости от стадии заболевания

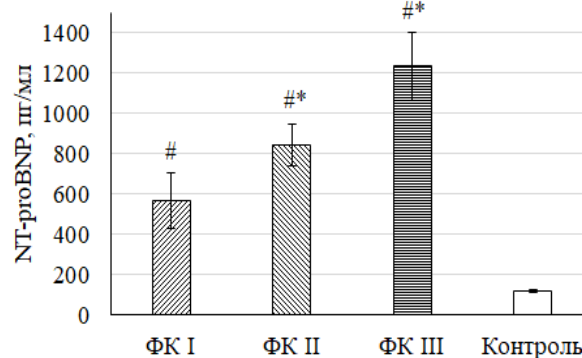
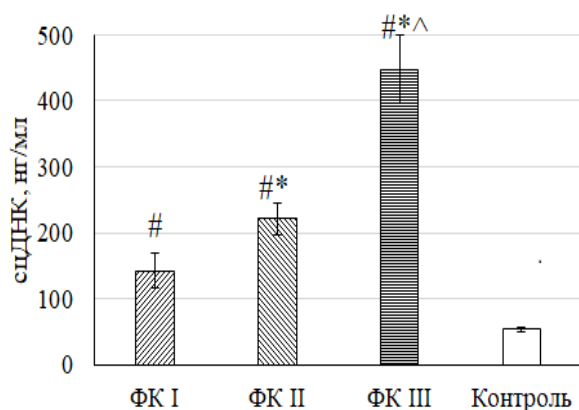
Стадия ХСН	сцДНК, нг/мл	$t_{расч.}$	NT-proBNP, пг/мл	$t_{расч.}$
I	145,3 \pm 14,5 [#]		434,9 \pm 58,3 [#]	
IIА	229,4 \pm 30,5 ^{#*}	2,49*	826,1 \pm 96,3 ^{#*}	2,67*
IIБ	482,3 \pm 49,2 ^{#*^}	6,56* 4,57 [^]	1484,1 \pm 185,6 ^{#*^}	5,26* 3,49 [^]
Контроль	53,7 \pm 3,6		89,48 \pm 3,85	

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 ($p=0,00$).



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 2 - Уровень сТДНК у больных ХСН в зависимости от ФК

Рисунок 3 - Уровень NT-proBNP у больных ХСН в зависимости от ФК

Изучение режима медикаментозной терапии у пациентов с разными функциональными классами позволило сделать вывод о более высокой приверженности среди больных с ФК I (75%). С ухудшением функционального статуса наблюдалось и снижение комплаентности больных: менее половины пациентов из группы ФК II (47%) и около трети из группы ФК III (29%) соблюдали необходимый медикаментозный режим.

Качество жизни пациентов оценивалось по результатам Миннесотского опросника (MHFLQ), с расчетом среднего балла в каждом функциональном классе. Были установлены достоверные отличия баллов, что можно использовать для альтернативной оценки функционального класса (при невозможности проведения ТБМХ) (таблица 4).

Таблица 4 - Оценка качества жизни у больных ХСН согласно Миннесотского опросника

Функциональный класс	Средний балл MHFLQ
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 ($p < 0,05$)

Анализ влияния оптимальной медикаментозной терапии на качество жизни согласно результатам MHFLQ и уровень NT-proBNP у больных ХСН, свидетельствует о прямой связи данных показателей в каждом функциональном классе со статистической силой от умеренной до значимой (r от 0,34 до 0,58, $p < 0,05$). Также была выявлена связь между уровнем сТДНК и NT-proBNP: прямая сильная в ФК I ($r = 0,88$, $p < 0,05$), прямая умеренная в ФК II ($r = 0,31$, $p < 0,05$).

Пациенты с диагнозом «ХСН» на фоне ишемической болезни сердца, были изучены с позиций стабильного течения заболевания или наличия острого коронарного события в анамнезе. Так, была выделена группа больных с острым инфарктом миокарда в анамнезе ($n=25$ (37,3%), систематизированная по давности события. Полученные результаты отражали достоверное различие уровней сцДНК у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, с практически двукратной разницей показателей по сравнению с группой стабильного состояния. Кроме того было выявлено, что в более ранний восстановительный период (менее 6 месяцев от перенесенного ОИМ) показатель сцДНК в 2 раза превышал аналогичный показатель в периоде 6 и более месяцев.

Анализ с учетом сопутствующих заболеваний доказал достоверное влияние сахарного диабета 2 типа и его осложнений на уровень сцДНК в крови пациентов: медиана уровня сцДНК (нг/мл) у пациентов с СД и его осложнениями составила 335[195; 500] и 335[220; 507,5] соответственно, без СД или осложнений - 150[86; 250] и 150[125; 195] соответственно ($p=0,00$). Также была установлена статистически значимая разница содержания сцДНК (нг/мл) между пациентами с/без ХБП: 335[195; 500] и 173[86; 250] соответственно ($p=0,00$).

4. Анализ свободных нуклеотидов у пациентов с ХСН

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. Аналогичные закономерности наблюдались и у пациентов с сочетанием ХСН и СД 2 типа. Количественный анализ площадей выделяемых фракций позволил сделать вывод о достоверном отличии всех пиков по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты представлены на рисунках 3 и 4, в таблице 5.

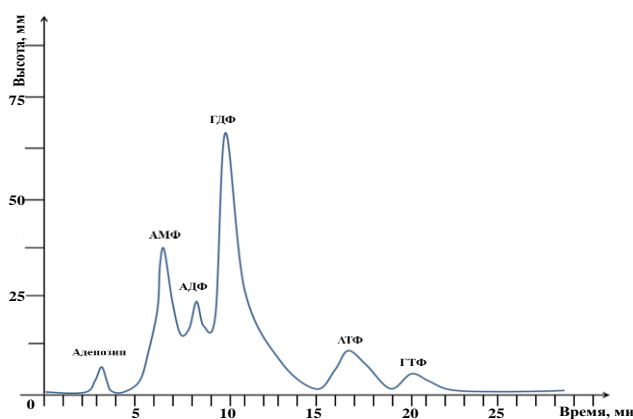


Рисунок 3 – Уровень свободных нуклеотидов у здорового человека

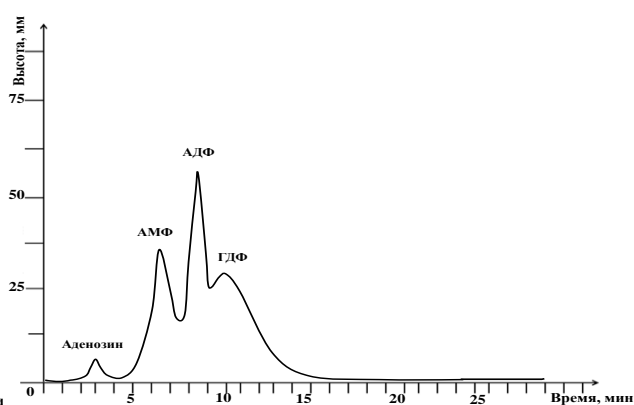


Рисунок 4 – Уровень свободных нуклеотидов у пациента А. с ХСН

Таблица 5 - Уровень свободных нуклеотидов в плазме крови

Фракции	Площадь (мм ²)		
	Контроль	ХСН	ХСН+СД 2 типа
Аденозин	56,68±3,99	30,45±2,61*	37,98±5,10*
АМФ	391,68±39,86	278,60±18,60*	280,73±22,00*
АДФ	392,09±32,63	690,10±57,41*	705,64±76,16*
ГДФ	901,63±51,09	500,27±22,83*	489,77±32,18*
АТФ	145,18 ±18,80	49,25± 8,89*	54,5± 16,59*
ГТФ	92,40±27,07	32±8,25*	-

Примечание:

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

- фракция ГТФ наблюдалась у двух обследуемых

Аналогичные закономерности уровней свободных нуклеотидов были установлены и при анализе в зависимости от фракции выброса (группы с $ФВ \geq 50\%$, $ФВ = 40-49\%$, $ФВ < 40\%$) и функционального класса (I, II, III): выявлено достоверное снижение содержания аденозина, ГДФ и АТФ, увеличение уровня АДФ в каждой из исследуемых групп по сравнению с практически здоровыми людьми ($t_{расч.} > t_{крит.}$, $p < 0,05$). Также наблюдалось достоверное снижение АМФ в группах с $ФВ = 40-49\%$ и $ФВ < 40\%$, ФК II и ФК III по сравнению с контролем ($t_{расч.} > t_{крит.}$, $p < 0,05$).

5. Анализ шапероноподобной активности у пациентов с ХСН

Изучение шапероноподобной активности (ША) у пациентов с ХСН выявило некоторые достаточно значимые закономерности. Корреляционный анализ ША с уровнем NT-proBNP установил прямую связь в группах пациентов с более благоприятным функциональным статусом: ФК I ($r = 0,32$, $p < 0,05$) и стадия ХСН I ($r = 0,58$, $p < 0,05$), что отражает реакцию организма на стрессовый агент, которым, несомненно, является ХСН. Возникновение структурных нарушений миокарда приводит к росту концентрации NT-proBNP в крови пациента. Дальнейшие нарушения сердечно-сосудистой функции (снижение ФВ ЛЖ, ухудшение ФК, прогрессирование стадии ХСН) вызывают дезадаптивные перестройки системы регуляции, что наблюдалось в случае с пациентами, относящимися к ХСН с $ФВ = 40-49\%$, ФК II и /или ХСН IIА, у которых активность шапероноподобных белков была снижена, а процессы ремоделирования, оцениваемые по уровню NT-proBNP, усугублялись.

6. Динамическое изменение показателей

Для повторного исследования (6±0,2 месяца) была выбрана группа пациентов со сниженной ФВ в виду тяжести сердечно-сосудистых нарушений. Результаты анализа уровня сцДНК выявили его снижение на фоне проводимого лечения - $384,1 \pm 26,6$ нг/мл, что достоверно отличалось от показателя, рассчитанного на этапе включения ($555,7 \pm 41,7$ нг/мл) ($T_{эмп.} < T_{крит.}$ при $p \leq 0,01$). Анализ причин, оказавших воздействие на динамику этого

биомаркера, установил, что наличие оптимальной терапии и отказ от вредных привычек (курения) делают показатель сцДНК достоверно ниже в сравнении с группой, где данные условия не соблюдались ($T_{эмп.} < T_{крит.}$ при $p < 0,05$).

Также выявлено убедительное снижение уровней NT-proBNP, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и креатинина в процессе динамического наблюдения ($T_{эмп.} < T_{крит.}$ при $p < 0,05$).

Важно отметить, что количество больных в данной группе, соблюдавших все лечебные рекомендации, увеличилось с 22,2% на этапе включения до 55,5% на момент повторного исследования. Также у более трети пациентов был зафиксирован статистически значимый прирост ФВ на $3,33 \pm 0,21\%$ ($T_{эмп.} < T_{крит.}$ при $p \leq 0,01$), и наблюдалось увеличение количества больных с ФК I и ФК II, в то время как на этапе включения ФК III являлся преобладающим.

Положительная динамика зарегистрирована и по уровню свободных нуклеотидов. Во-первых, количество выделяемых пиков стало аналогичным контрольной группе, то есть присутствуют все шесть фракций. Во-вторых, площади выделяемых пиков на фоне лечебных мероприятий также достоверно изменялись, приближаясь к показателям здоровых лиц ($T_{эмп.} < T_{крит.}$ при $p < 0,05$).

7. Программа для ЭВМ по динамическому наблюдению пациентов с ХСН

С целью оптимизации диспансерного наблюдения пациентов с ХСН была разработана компьютерная программа (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU 2023619860). Отличительными характеристиками данной программы являются быстрый доступ ко всем лабораторно-инструментальным результатам, возможность создания индивидуального плана наблюдения, а также функция напоминания о необходимости проведения той или иной диагностической процедуры согласно этому плану. Данные вносятся вручную, могут быть при необходимости скорректированы или удалены. Напоминания о необходимости проведения тех или иных мероприятий обновляются автоматически каждое первое число месяца.

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 сцДНК 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 ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Колесникова, Е. В. Анализ функционального состояния сердечно-сосудистой системы и качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне достижения целевых доз препаратов / Е. В. Колесникова, О. В. Мячина // VolgaMedCase: сборник тезисов I Межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции по итогам производственной практики с международным участием, Нижний Новгород, 20 октября 2022 года. – Нижний Новгород: Приволжский исследовательский медицинский университет, 2022. – С. 33-34.

2. Колесникова, Е. В. Взаимосвязь уровня свободно циркулирующей ДНК с показателем фракции выброса и количеством мозгового натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: проспективное наблюдательное исследование / Е. В. Колесникова, О. В. Мячина, А. Н. Пашков // CardioСоматика. – 2023. – Том 14, № 3. – С. 167-175.

3. Колесникова, Е. В. Анализ уровня свободно циркулирующей ДНК и переносимости физической нагрузки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Е. В. Колесникова, О. В. Мячина, А. Н. Пашков // Актуальные проблемы медицины. – 2023. – Том 46, № 3. – С. 219-230.

4. Диагностическая и клиническая значимость уровня свободно циркулирующей ДНК у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Е. В. Колесникова, С. Н. Пузин, О. В. Мячина, А. Н.

Пашков // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2023. – Том 26, № 3. – С. 155-164.

5. Колесникова, Е. В. Влияние оптимальной медикаментозной терапии на переносимость физической нагрузки и качество жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Е. В. Колесникова // *Advances in Science and Technology: сборник статей LVII международной научно-практической конференции*, Москва, 15 декабря 2023 года. – Москва: Актуальность.РФ, 2023. – С. 35-37.

6. Kolesnikova, E. V. Diagnostic significance of the level of cell free DNA in patients with chronic heart failure / E. V. Kolesnikova, O. V. Myachina // *Scientific research of the SCO countries: synergy and integration: Proceedings of the International Conference*, Beijing, 14 октября 2023 года. – Beijing: Инфинити, 2023. – С. 156-163.

7. Колесникова, Е. В. Анализ уровня свободно циркулирующей ДНК у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Е. В. Колесникова, О. В. Мячина // *Высшая школа: научные исследования: материалы Межвузовского международного конгресса*, Москва, 21 декабря 2023 года. Том 1. – Москва: Инфинити, 2023. – С. 131-136.

8. Колесникова, Е. В. Роль свободно циркулирующей ДНК у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Е. В. Колесникова, О. В. Мячина // *Неделя медицинского образования – 2023: сборник тезисов*, Москва, 03–07 апреля 2023 года. – Москва: Издательство Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2023. – С. 161-162.

9. Колесникова, Е. В. Взаимосвязь уровня свободно циркулирующей ДНК в крови с клинико-лабораторными данными при хронической сердечной недостаточности / Е. В. Колесникова, О. В. Мячина // *Неделя медицинского образования – 2023: сборник тезисов*, Москва, 03–07 апреля 2023 года. – Москва: Издательство Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2023. – С. 162-163.

10. Колесникова, Е. В. Анализ шапероноподобной активности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Е. В. Колесникова, О. В. Мячина // *Международный научный журнал "Флагман науки"*. – 2024. – Том 19, №8. – С. 72-73.

ОБЪЕКТЫ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

1. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № № 2023619860 Российская Федерация. Диспансерное наблюдение пациентов с хронической сердечной недостаточностью: № 2023619120: заявл. 05.05.2023; опубл. 17.05.2023 / Е. В. Колесникова, О. В. Мячина, М. С. Доложенко; заявитель Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
 АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
 АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
 АРА – антагонисты рецепторов ангиотезина II
 АРНИ – антагонисты рецепторов непрелизина
 ГБ – гипертоническая болезнь
 ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
 иSGLT₂ – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ЛПНП – липопротеины низкой плотности
 ОАК – общий (клинический) анализ крови
 ОАМ – общий (клинический) анализ мочи
 ОИМ – острый инфаркт миокарда
 ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия
 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
 ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
 ФК – функциональный класс
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ША – шапероноподобная активность
 ЭКГ – электрокардиография
 Эхо-КГ – эхокардиография
 HbA_{1c} – гликированный гемоглобин
 MNFLQ – 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