

На правах рукописи

ЩУКИНА ЕЛЕНА ВИКТОРОВНА

**ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА:
МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ,
ОБОСНОВАНИЕ ЛЕЧЕБНОЙ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Донецк-2019

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г.Донецк

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор,
Багрий Андрей Эдуардович

Официальные
оппоненты: **Ушаков Алексей Витальевич,**
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой внутренней медицины № 1 с курсом
клинической фармакологии Медицинской академии им.
С.И. Георгиевского Федерального государственного
автономного образовательного учреждения высшего
образования «Крымский федеральный университет им.
В.И.Вернадского»

Гончарова Людмила Никитична,
доктор медицинских наук, профессор кафедры
факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной
физкультуры Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Национальный исследовательский Мордовский
государственный университет имени Н. П. Огарева»

Акимова Наталья Сергеевна,
доктор медицинских наук, профессор кафедры
факультетской терапии Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Саратовский государственный медицинский
университет им. В.И. Разумовского»

Ведущая
организация: ГУ ЛНР «**Луганский государственный медицинский
университет имени святителя Луки**», г. Луганск

Защита состоится «26» декабря 2019 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.010.02 при Донецком национальном медицинском университете им. М.Горького по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Дзержинского, 43 а, e-mail: spes-sovet-01-010-02@dnmu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан «25» ноября 2019 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.010.02

Налетов С.В.

ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее серьезных проблем современной кардиологии и внутренней медицины, в целом. Она характеризуется высокой распространенностью и неблагоприятным прогнозом. В целом ряде развитых стран в последние годы констатируется рост распространенности ХСН, приобретающий характер своеобразной «эпидемии», что связывают как со старением населения, так и с имеющимися успехами в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (это обусловлено тем, что лица, которые ранее погибали от инфарктов миокарда (ИМ) и мозговых инсультов, сейчас доживают до этапа ХСН) (Беловол А.Н., 2012; Дядык А.И. и соавт., 2013; Gorman R.C. et al., 2011). Распространенность ХСН среди взрослого населения составляет 1,5-2 %, достигая 6-10 % у лиц в возрасте старше 65 лет. В Украине ХСН регистрируется у 2-3 % взрослых, а среди лиц старше 85 лет ее процент увеличивается до 15 % и более (Воронков Л.Г., 2012). Эксперты Российской Федерации в обновленных Рекомендациях по ХСН 2016 г. приводят данные о более высокой распространенности ХСН – до 7-10 % в различных регионах, причем констатируется рост ее за последние 10-15 лет, что в особенности касается тяжелых форм (III и IV функциональных классов (ФК) ХСН) (Мареев В.Ю. и соавт., 2018; Поляков Д.С. и соавт., 2016). Прогноз при ХСН, несмотря на все усилия мирового кардиологического сообщества, несмотря на постоянное совершенствование диагностических и лечебных подходов – продолжает оставаться весьма неблагоприятным, ряд экспертов даже обозначают его как «удручающе мрачный». По данным крупных международных регистров, прогноз при ХСН для лиц обоего пола сравним с прогнозом при наиболее неблагоприятных формах злокачественных опухолей (более неблагоприятным оказывается лишь прогноз при раке легких) (Mann D.L. et al., 2012; Yancy C.W. et al., 2017). Приводятся данные о том, что после госпитализации по поводу декомпенсации ХСН не менее 1/3 пациентов погибает в течение первого года, а 2/3 в этом периоде требуется повторная госпитализация (Gheorghide M. et al., 2013; Ponikowski P. et al., 2016). Примерно у 50% больных с ХСН имеется фибрилляция предсердий (ФП), что дополнительно существенно увеличивает риск развития тромбоэмболических осложнений (Cowper P.A. et al., 2017). Среди лиц с ХСН частота внезапной сердечной смерти (связанной, в первую очередь, с желудочковыми нарушениями ритма) приблизительно в 5 раз выше, чем у лиц без сердечной недостаточности (Balmforth C. et al., 2019; Oikawa T. et al., 2018). Необходимость постоянного лечения и частых повторных госпитализаций делает ХСН проблемой, весьма затратной для общества в экономическом отношении. Во многих странах постоянно констатируется рост затрат на лечение ХСН (Najafi F. et al., 2009; Clark A.L., et al., 2014; Conrad N. et al., 2019). Все это определяет высокую медицинскую и социальную значимость проблемы ХСН в целом.

В структуре этиологии ХСН доминирует ИБС. По данным экспертов Украины, до 68 % больных с ХСН имеют стенокардию, а 72 % – перенесенный ранее ИМ (Воронков Л.Г., 2012; Дядык А.И. и соавт., 2013). Основное место в

формировании и прогрессировании структурно-функциональных нарушений левого желудочка (ЛЖ), как основной камеры сердца, обеспечивающей потребности системной циркуляции, у лиц с ХСН при ИБС отводят процессам ремоделирования ЛЖ, с развитием нарушений его геометрии, формированием нарушений систолической и диастолической функции ЛЖ (Rockey D.C. et al., 2015; Shih H. et al., 2011; Undelson J.E. et al., 2011). Изучение механизмов становления и прогрессирования этих процессов, а также поиск пути замедления темпа ремоделирования ЛЖ являются высоко актуальными; получение новых данных в этой области может обеспечить улучшение сердечно-сосудистого прогноза у лиц ХСН при ИБС.

Степень разработанности темы

Изучение проблемы прогнозирования развития и прогрессирования ХСН – задача первостепенной важности, пока весьма далекая от решения. В настоящее время, в соответствии с имеющимися международными рекомендациями, а также по данным опубликованных за последние годы мета-анализов, основными прогностическими индикаторами при ХСН (включая пост-инфарктных больных) продолжают признаваться фракция выброса (ФВ) ЛЖ и уровни мозгового натрийуретического пептида (МНУП) (Долженко М.Н. и соавт., 2013; Душина А.Г. и соавт., 2019; Мареев В.Ю. и соавт., 2018; Ponikowski P. et al., 2016; Yancy C.W. et al., 2017). Место других факторов, включая активность биологических регуляторных систем – гормонов, маркеров деградации коллагена (матриксных металлопротеиназ (ММП), тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИМП), галектина-3 (Гал-3) и проч.) и иных биомаркеров; параметры магнитно-резонансной томографии (МРТ) и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) сердца и др., в прогнозировании ХСН при ИБС оценивается неоднозначно и имеющиеся в литературе данные по этому вопросу достаточно противоречивы (Brunner-La Rocca H.P. et al., 2019; Conrad N. et al., 2019; Neeland I.J. et al., 2013; Santaguida P.L. et al., 2014). Это мотивирует продолжение научного поиска, направленного на улучшение прогнозирования прогрессии ХСН.

Также не утратил высокой актуальности несмотря на интенсивное изучение в течение последних нескольких десятилетий и вопрос прогнозирования эффективности лечения больных с ХСН при ИБС. За это время постепенная разработка, внедрение в клиническую практику и повсеместное утверждение современных лечебных программ для пост-инфарктных больных и лиц с ХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ, потребовали формирования подходов к прогнозированию результатов лечения. На основании данных крупнейших многоцентровых исследований был предложен ряд критериев, определяющих эффективность лечебной тактики у этих категорий больных, к числу которых можно отнести исходные клинико-инструментальные особенности (возраст, уровни ФВ ЛЖ и др.); уровни некоторых биомаркеров в крови (например, альдостерона, ММП, особо можно указать на вариант терапевтической тактики, обозначенный как «МНУП-управляемое лечение ХСН»); варианты лечебных программ (средства, блокирующие нейрогуморальные системы, антитромботические и др., дозы препаратов, режим приема, длительность

лечения) (Мареев В.Ю. и соавт., 2018; Ponikowski P. et al., 2016; Yancy C.W. et al., 2017).

В то же время, данные этих исследований не позволили сложиться единому взгляду на ценность того или иного из предлагавшихся показателей; мнения о возможности использования комплекса этих критериев в достаточной степени противоречивы. Часть исследователей привержена взгляду на необходимость оценки уровней МНУП и других биомаркеров и гормонов (в т.ч. в динамике) для прогнозирования результатов лечения при ХСН, другие авторы указывают на невысокую специфичность таких подходов и отрицают их полезность в рутинной клинической практике.

С учетом этого, продолжение научных исследований в области прогнозирования эффективности лечения больных ХСН при ИБС является одной из важных задач современной кардиологии.

Цель исследования – повысить качество диагностики, прогнозирования, профилактики и лечения различных клиничко-патофизиологических вариантов ХСН у больных с ИБС.

Задачи исследования:

1. Изучить с помощью комплекса лучевых методов диагностики (эхокардиография, МСКТ, МРТ) особенности геометрии, глобальной и сегментарной систолической и диастолической функции ЛЖ сердца у больных ХСН с хронической ИБС.

2. Оценить особенности гормонов и биомаркеров, включая альдостерон, ангиотензин II, норадреналин, МНУП, ММП-2 и -9, ТИМП-1, Гал-3 и сопоставить их с клиничко-лабораторными и инструментальными параметрами больных ХСН с ИБС.

3. Разработать и обосновать, по данным проспективного наблюдения, концепцию прогнозирования развития и прогрессирования ХСН у больных с ИБС.

4. Изучить эффективность и безопасность применения препаратов, снижающих частоту сердечных сокращений, включая β -адреноблокаторы (β -АБ), ивабрадин и сердечные гликозиды.

5. Оценить у лиц с маркерами фиброзирования миокарда результаты использования разных дозирочных режимов антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР).

6. У пост-инфарктных больных изучить эффективность и безопасность применения различных доз статинов.

7. Изучить у лиц с ХСН, имеющих хроническую железодефицитную анемию (ЖДА), возможности ее коррекции с использованием разных режимов назначения препаратов сульфата железа.

8. Оценить эффективность и безопасность использования антитромботических режимов, включая применение двойной антитромбоцитарной терапии разной длительности у пост-инфарктных больных и назначение различных пероральных антикоагулянтов у лиц с ФП.

9. По данным длительного проспективного наблюдения разработать и обосновать концепцию прогнозирования эффективности и безопасности различных лечебных программ у больных ХСН на фоне ИБС.

Объект исследования: больные ИБС и различными клинико-патологическими вариантами ХСН.

Предмет исследования: клинические особенности; показатели геометрии, глобальной и сегментарной систолической и диастолической функции ЛЖ, оценка уровней гормонов (альдостерона, ангиотензина II, норадреналина) и биомаркеров (МНУП, ММП-2 и -9, ТИМП-1, Гал-3); динамика изученных показателей при различных лечебных режимах, включавших применение: (А) препаратов, влияющих на частоту сердечных сокращений (ЧСС) – карведилола, ивабрадина, дигоксина; (В) блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) / сартанов, АМР; (С) различных дозировок статинов (аторвастатина, розувастатина); (D) при наличии анемии – противоанемической терапии с разными целевыми уровнями гемоглобина крови; (Е) антитромботических препаратов (ацетилсалициловой кислоты, ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, пероральных антикоагулянтов, включая варфарин и новые).

Научная новизна исследования

В рамках проведенного исследования установлены возможности МСКТ и МРТ в выявлении нарушений геометрии и функции ЛЖ у больных ХСН с ИБС. Показано, что оба эти метода позволяют дополнить данные эхокардиографии информацией о состоянии региональной сократимости ЛЖ и о его диастолической функции. Продемонстрирована важная роль оценки коронарного кальциевого индекса (ККИ) – по данным МСКТ и степени выраженности диффузного интерстициального фибрирования миокарда ЛЖ (по данным МРТ), для прогрессирования темпа ремоделирования ЛЖ.

В работе продемонстрирована важная роль концентрического ремоделирования ЛЖ в развитии последующих его структурно-функциональных нарушений. Показана тесная связь ускоренного темпа пост-инфарктного ремоделирования ЛЖ с наличием на начальном этапе не только промежуточных значений ФВ ЛЖ (в пределах 40-49 %), но также и уровней ФВ ЛЖ, составляющих нижний сегмент ее нормальных значений (50-59 %).

Впервые установлено наличие связи исходных уровней гормонов и биомаркеров (альдостерона, ангиотензина II, норадреналина, МНУП, ММП-2, ТИМП-1, Гал-3) с развитием структурно-функциональных нарушений ЛЖ, прогрессированием клинических проявлений ХСН, а также с эффективностью различных вариантов применяемых лечебных программ.

Впервые на основании данных комплекса лучевых методов диагностики, исследования гормонов и биомаркеров, а также данных проспективного наблюдения – разработана и обоснована концепция прогнозирования развития и прогрессирования ХСН у больных с ИБС. Выделены критерии прогнозирования ускоренного темпа пост-инфарктного ремоделирования ЛЖ; определены факторы

риска развития и прогрессирования нарушения систолической, а также диастолической функции ЛЖ; установлены факторы риска прогрессирования клинических проявлений ХСН у лиц с ИБС.

Выявлено, что среди лиц с низкими значениями ФВ ЛЖ эффективное устранение чрезмерной хронической тахикардии ассоциировано с уменьшением склонности к гипотензии. Впервые продемонстрировано, что использование ивабрадина в сочетании с β -АБ позволяет уменьшить время титрования последнего и достичь более высоких его дозировок, в пределах целевых. Показана более высокая эффективность и достаточная безопасность применения у больных ХСН на фоне ИБС более высоких дозировок АМР и статинов. У больных ХСН с хронической ЖДА при ее коррекции препаратами сульфата железа продемонстрирована приоритетность выбора целевых уровней гемоглобина в пределах 105-119 г/л. Отмечено, что у пост-инфарктных больных с ХСН частота сердечно-сосудистых осложнений была наиболее низкой при применении двойной антитромбоцитарной терапии на протяжении не менее 6 месяцев. Среди лиц с персистирующей / перманентной формами фибрилляции / трепетания предсердий продемонстрированы более высокие эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов в сравнении с варфарином.

Впервые на основании данных проспективного наблюдения разработана и обоснована концепция прогнозирования эффективности и безопасности различных лечебных программ у больных ХСН при ИБС. Определены критерии прогнозирования эффективности и безопасности лечения, направленного на уменьшение хронической чрезмерной тахикардии. Установлены критерии эффективности применения АМР, статинов, препаратов сульфата железа (для лиц с ЖДА), различных вариантов антитромботических препаратов.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании проведенного комплекса исследований гормонов и биомаркеров получены новые данные о механизмах становления и развития пост-инфарктного ремоделирования ЛЖ, формирования и прогрессирования систолической и диастолической дисфункций ЛЖ, развития ХСН. Сопоставление данных эхокардиографического исследования с результатами применения других лучевых методов диагностики (МСКТ и МРТ сердца) позволило расширить представления о характере структурно-функциональных нарушений сердца при ХСН. Разработка и обоснование концепции прогнозирования развития и прогрессирования ХСН у больных ИБС позволяет обеспечить повышение качества диагностики и установления факторов риска ускоренного темпа постинфарктного ремоделирования ЛЖ и нарастания степени выраженности ХСН. Продemonстрированное повышение эффективности лечения лиц с ХСН при ИБС за счет дополнительного к стандартным лечебным мероприятиям применения таких подходов, как уменьшение хронической чрезмерной тахикардии, титрование АМР и статинов, коррекция ЖДА, адекватное применение антитромбоцитарных препаратов и пероральных антикоагулянтов способствующих улучшению сердечно-сосудистого прогноза у этих больных. Разработанная и обоснованная концепция прогнозирования эффективности

различных видов лечебных подходов у лиц с ХСН при ИБС позволяет улучшить подходы к выбору медикаментозной тактики и повысить эффективность принятия клинических решений у лиц с ХСН.

Методология и методы исследования: общеклинические (жалобы, детальный сбор анамнеза, объективное исследование, измерение уровней артериального давления (АД), оценка по стандартным методикам уровней глюкозы, гликозилированного гемоглобина, креатинина (с подсчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле Кокрофт-Гоулт), общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов, билирубина, аминотрансфераз с занесением полученных показателей в формализованную карту пациента); инструментальные – стандартная электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ, лучевые метод диагностики – трансторакальная эхокардиография, МСКТ и МРТ сердца – с целью определения структурно-функциональных особенностей ЛЖ; пробы с дозированной физической нагрузкой – тест с 6-ти минутной ходьбой; лабораторные (иммуноферментные и радиоиммунологические) с целью исследования уровней гормонов (альдостерона, ангиотензина II и норадреналина) и биомаркеров (МНУП, ММР-2 и -9, ТИМП-1, Гал-3); статистические – с применением статистических пакетов прикладных программ «Statistica 6.1», «MedCalc 11.6», «Statistica Neural Networks 4.0».

Положения, выносимые на защиту

1. Выявленные многообразные тесные связи между уровнями изученных гормонов и биомаркеров, с одной стороны, и клинико-инструментальными показателями, а также темпом прогрессирования ХСН, с другой стороны, свидетельствуют о сложности и многофакторности регуляции патофизиологических механизмов, лежащих в основе постинфарктного ремоделирования, а также о необходимости учета всего комплекса лабораторных и инструментальных показателей для повышения эффективности прогнозирования развития ХСН при ИБС и улучшения результатов лечения этой категории больных.

2. Лица с ИБС при ХСН с высокой частотой демонстрируют различные изменения геометрии ЛЖ (гипертрофия, концентрическое ремоделирование, дилатация), нарушения диастолической (разных типов) и систолической (региональной и глобальной) функции ЛЖ. Использование комплекса лучевых методов диагностики, включая МСКТ и МРТ сердца, позволяет получить значительный объем важной информации о процессах структурно-функциональных изменений сердца, включая уровни ККИ, выраженность и особенности интерстициального фиброза миокарда.

3. Предложенные концепции прогнозирования развития и прогрессирования ХСН, а также прогнозирования эффективности различных видов лечебных подходов у лиц с ХСН при ИБС позволяют повысить эффективность диагностики, оценки риска прогрессирования структурно-функциональных нарушений сердца, а также улучшить выбор лечебной тактики.

4. Важную информацию, улучшающую подходы к прогнозированию развития постинфарктного ремоделирования, нарушений систолической и диастолической функций ЛЖ, темпа прогрессирования ХСН, наряду с традиционными клинико-лабораторными и инструментальными показателями, предоставляет изучение уровней гормонов и биомаркеров сыворотки крови, в т.ч. альдостерона, ангиотензина II, норадреналина, МНУП, ММП-2 и -9, ТИМП-1, Гал-3.

5. Эффективность лечения больных с ХСН при ИБС повышается при использовании, в добавление к стандартным лечебным мероприятиям, таких подходов, как уменьшение хронической чрезмерной тахикардии, титрование АМР и статинов (у пост-инфарктных больных), коррекция ЖДА, адекватное применение антитромбоцитарных препаратов и пероральных антикоагулянтов.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена использованием современных, метрологически поверенных средств и методов исследований, что подтверждается достаточным объемом клинического материала, использованием методик, адекватных поставленным задачам и применением современных методов статистического анализа для медицинских исследований. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных, проверяемых фактах, они согласуются с имеющимися опубликованными данными.

Материалы диссертации были представлены на научно-практических конференциях «Аспекти клінічної кардіології» (Донецк, 2010); «Актуальні питання клінічної кардіології» (Донецк, 2011); «Проблемні питання діагностики і лікування хвороб нирок» (Луцк, 2012); «Актуальные вопросы терапии и кардиологии» (Донецк, 2016); «Актуальные вопросы терапии» (Донецк, 2017); международной научно-практической конференции, посвященной 10-летию ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины» «Достижения в нефрологии, диализе и трансплантации почки» (Одесса, 2011); XII, XIII, XIV Национальных конгрессах кардиологов Украины (Киев, 2011; 2012; 2013); IV научно-практической конференции Украинской Ассоциации специалистов по сердечной недостаточности (Киев, 2014); Российских национальных конгрессах кардиологов: «Кардиология: от науки – к практике», Санкт-Петербург, 2013; «Российское кардиологическое общество в Год борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России», Москва, 2015; «Кардиология 2016: Вызовы и пути решения», Екатеринбург, 2016; «Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации», Санкт-Петербург, 2017; 16th, 17th Annual Scientific Meeting of the European Society of Cardiology (Belgrad 2012; Lisbon, 2013); «Heart Failure 2014» Scientific Meeting by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (Athens, 2014); II Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (Донецк, 2018).

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы работы внедрены в практику лечебных учреждений – Донецкого клинического территориального медицинского объединения, учебно-научно-лечебного комплекса «Университетская клиника» ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Центральной городской

клинической больницы № 1 г. Донецка, Городской клинической больницы № 5, Дорожной клинической больницы станции Донецк, Института неотложной и восстановительной хирургии им.В.К.Гусака, а также в педагогический процесс ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» и ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 70 печатных работ, в том числе 5 монографий, 29 статей, из них 14 – включены в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики, Украины, Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, 1 статья – в зарубежном рецензируемом издании, включенном в Scopus, 1 патент № 56373 UA, МПК G 01 N 33/49 «Спосіб прогнозування розвитку серцевої недостатності у хворих, які перенесли інфаркт міокарда з патологічним зубцем Q». 34 работы апробационного характера – статьи и тезисы в специализированных медицинских изданиях, из них 4 – в зарубежных изданиях.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 379 страницах машинописи, состоит из вступления, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования, 6 разделов собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 335 ссылки (из них 99 кириллицей, 236 латиницей), иллюстрирована 86 рисунками и 56 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Под проспективным наблюдением находился 381 больной с ХСН на фоне ИБС. Среди обследованных лиц было 229 мужчин и 152 женщины, средний возраст которых был $63,7 \pm 10,9$ года, сроки наблюдения за больными составили от 12 месяцев до 10 лет (в среднем $4,6 \pm 1,5$ лет). Группа контроля включала 50 практически здоровых лиц без клинических проявлений ИБС, сравнимых с группой пациентов по полу и возрасту. Все обследованные подписали информированное согласие на участие в наблюдении.

Диагноз ИБС устанавливали на основании данных о перенесенных ранее ИМ у 304 больных, данных коронарной ангиографии или МСКТ – у 102, в остальных случаях – на основании клинических данных (типичные жалобы, анамнез), а также результатов нагрузочных электрокардиографических проб (велозергометрия – 12, тредмилэргометрия – 21).

Диагностику и подразделение артериальной гипертензии (АГ), ИБС, ХСН, хронической болезни почек (ХБП) проводили в соответствии с соответствующими рекомендациями и классификациями отечественных экспертов. У всех больных оценивали жалобы, проводили детальный сбор анамнеза, выполняли объективное исследование, измеряли уровни АД. В начале обследования и в процессе наблюдения у всех оценивали по стандартным методикам уровни глюкозы, гликозилированного гемоглобина, креатинина,

общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов, билирубина, аминотрансфераз.

Электрокардиографическое исследование проводили неоднократно в динамике, по общепринятым правилам на аппаратах «Юкард-200» (Украина); «Кардиоком Кадиолаб» (Россия). Суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ) выполняли у 287 больных, в т.ч. в 202 случаях в динамике. Использовали аппараты «Кардиотехника – 4000», Россия и «Cardiospy», Венгрия. Анализ результатов СМ ЭКГ проводили в соответствии с рекомендациями отечественных и зарубежных авторов.

Эхокардиографическое исследование выполняли у всех больных в начале наблюдения, а в 368 случаях – и в динамике в процессе наблюдения на аппаратах «HDI-5000» (фирмы Phillips, Германия) и «ACUSON» (фирмы Siemens, Германия), с использованием датчиков с частотой 2,5-3,0 МГц, оснащенных импульсным, непрерывно-волновым, тканевым и цветным доплером. Измерения размеров камер сердца, толщин стенок ЛЖ, подсчеты объемов камер, общепринятых индексов, оценку параметров систолической и диастолической функции ЛЖ выполняли в соответствии со стандартными рекомендациями.

Оценку динамических изменений структуры и функции ЛЖ в процессе наблюдения за больными проводили через 6, 12, 18 месяцев. Данные динамической оценки параметров структуры и функции ЛЖ интерпретировали с учетом следующих характеристик: развитие значимой дилатации ЛЖ; существенное снижение его систолической функции; отчетливое нарушение диастолического наполнения (для лиц с исходным нарушением расслабления ЛЖ).

Для дополнительной оценки состояния структуры и функции ЛЖ сердца также применялись МСКТ (86 больных: 52 мужчин и 34 женщины) на 64-срезовом компьютерном томографе «Brilliance 64» фирмы Phillips и МРТ сердца (выполнено 57 пациентам (33 мужчин и 24 женщин), – томограф Ingenia, Philips, Германия).

У 43 больных определяли сывороточные уровни норадреналина (радиоиммунологическая тест-система фирмы IBL – Immuno Biological Laboratories, Hamburg, Германия) и альдостерона (иммуноферментная тест-система Diagnostics Biochem Canada Inc, Канада). У 46 больных оценивали сывороточные уровни ангиотензина II (радиоиммунологическая система Peninsula Laboratories Inc, California, США). Содержание перечисленных гормонов определено также в сыворотке 30 здоровых лиц. У 82 больных определяли сывороточные концентрации NT-proBNP (иммуноферментная тест-система «BNP Fragment EIA Kit», BIOMEDICA, Австрия). У 42 больных определение концентраций ММП-2 осуществляли с помощью набора «Biotrak ELISA System», производства Amersham Biosences, а ММП-9 – с помощью тест-системы «Diagnostics MMP-9», Biochem Canada Inc, Канада. Сывороточные уровни ТИМП-1 оценивали у 62 больных с использованием иммуноферментной тест-системы «Human TIMP-1 ELISA kit» производителя BIOSOURCE, США. У 65 больных и у 19 лиц контрольной группы в сыворотке крови определяли уровни Гал-3 с помощью набора BioVender Laboratorni medicina a.s. (Чешская Республика).

Всем больным хронической ИБС с ХСН рекомендовали прием адекватной кардио- и вазопротекторной терапии, а также динамическое наблюдение. С учетом их клинико-лабораторных и инструментальных особенностей была разработана программа (см. рисунок 1) проспективного изучения эффективности и переносимости различных вариантов лечебных режимов, включавшая применение: А. препаратов, влияющих на ЧСС – карведилола, ивабрадина, дигоксина; В. локаторов РААС – ИАПФ / сартанов, АМР; С. различных дозировок статинов (аторвастатина, розувастатина); D. при наличии ЖДА – противоанемической терапии с разными целевыми уровнями гемоглобина крови; E. антитромботических препаратов (ацетилсалициловой кислоты, ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, пероральных антикоагулянтов, включая варфарин и новые).

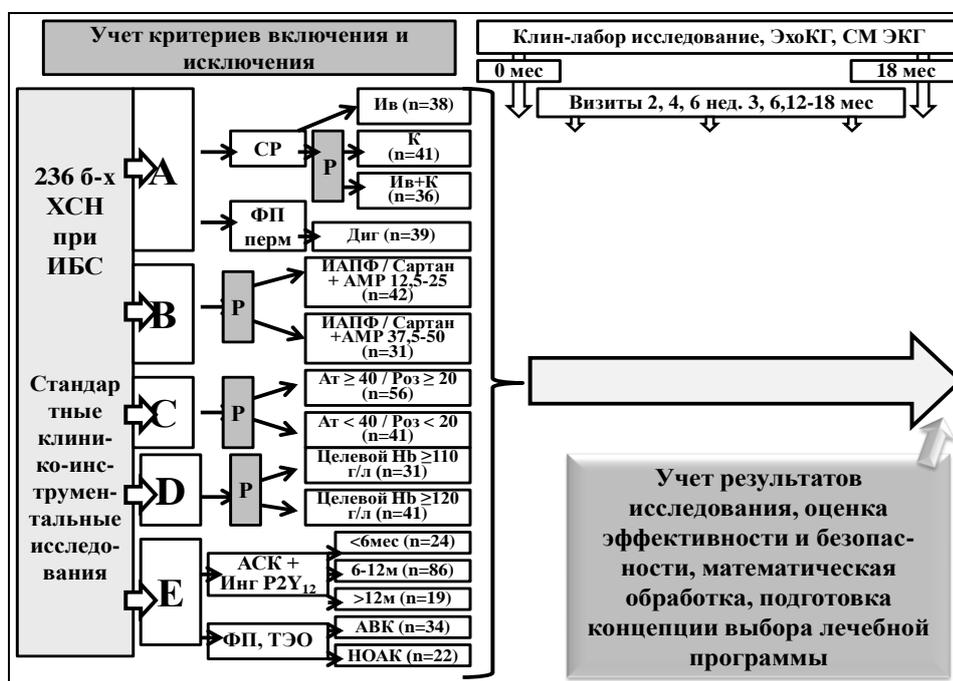


Рисунок 1. Дизайн лечебных программ.

Примечание. А, В, С, D, E – варианты лечебной программы.

Сокращения: СР – синусовый ритм; ФП перм – перманентная форма фибрилляции предсердий; Ив – ивабрадин; К – карведилол; Диг – дигоксин; Р – рандомизация; А – аторвастатин; Роз – розувастатин; Hb – гемоглобин; АСК – ацетилсалициловая кислота; ИнгP2Y₁₂ – ингибитор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов; ТЭО – тромбоэмболические осложнения; АВК – антагонист витамина К (варфарин); НОАК – новые оральные антикоагулянты.

По каждому из этих вариантов лечения были определены соответствующие критерии включения и исключения, в ряде случаев предполагалось проведение рандомизации. В силу различных обстоятельств (социально-экономические причины, низкая приверженность и др.), 145 (38,1 %) из 381 обследованного на различных этапах были исключены из этой программы, но за ними продолжалось динамическое наблюдение с оценкой клинико-лабораторных и инструментальных параметров. Остальные 236 (61,9 %) больных, удовлетворявших соответствующим критериям включения и исключения, вошли в разделы

лечебной программы. С учетом особенностей работы, было сочтено возможным включение одного и того же больного в разные варианты этой программы (А-Е), учет результатов лечения при этом проводился отдельно.

Для систематизации полученных результатов была разработана формализованная карта пациента, которая включала традиционные разделы (анкета, анамнез), результаты динамических общеклинических и инструментальных исследований, сведения о проводимой терапии. Обработку данных проводили на основании банка формализованных историй болезни.

Статистическую обработку материала проводили с использованием наиболее адекватных методов обработки экспериментальных данных с применением статистических пакетов прикладных программ «Statistica 6.1», «MedCalc 11.6», «Statistica Neural Networks 4.0». Эти программы включают в себя все алгоритмы одномерного и многомерного статистического анализа, параметрических и непараметрических сравнений статистических совокупностей. Описательные характеристики представляли в виде средних \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) при нормальном распределении, или медианы и верхнего и нижнего квартилей ($Me [LQ; UQ]$) в случае распределения, отличающегося от нормального; категориальные данные представляли в виде процентов (%). Для математической обработки и анализа результатов исследований были применены базовые методы математической статистики: описательная статистика количественных и качественных данных, критерии парных и множественных сравнений, элементы факторного дисперсионного анализа. При этом, обязательным первым этапом статистической обработки данных была проверка принадлежности вариационных совокупностей нормальному закону распределения случайных величин путем утверждения или отвержения нулевой гипотезы по критерию Шапиро-Уилки (в случае малых выборок $n < 30$) или критерию χ^2 -Пирсона (в случае объема выборок $n > 30$). При сравнении непрерывных данных использовались параметрические (критерий Стьюдента и Фишера) или непараметрические (W-критерий Уилкоксона и χ^2 -Пирсона) критерии. При сравнении трех или более групп были использованы методы множественных сравнений: метод Шеффе (в случае нормального закона распределения выборочных совокупностей), метод множественных сравнений Дана (в случае отличия закона распределения от нормального), при проведении сравнения с контрольной группой использовался критерий Даннета, в некоторых случаях при наличии ряда повторных измерений – метод Фридмана. При анализе таблиц сопряженности, при расчете абсолютного и относительного рисков использовалось угловое преобразование Фишера с поправкой Йейтса. Все различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Для анализа полученных в исследованиях результатов в работе были использованы методы математического моделирования. Для оценки качества прогнозирования модели использовались стандартные критерии: чувствительность модели и ее специфичность и соответствующий 95% доверительный интервал (95% ДИ).

Для выявления степени влияния факторных признаков, определяющих риск развития патологии был использован метод построения многофакторных логистических регрессионных моделей. Для оценки адекватности модели

использовался метод анализа кривых операционных характеристик (ROC – Receiver Operating Characteristic curve analysis), при этом рассчитывалась площадь под ROC-кривой (AUC – Area under the ROC curve) и ее 95% доверительный интервал (95% ДИ). Модель считали адекватной при отличии величины AUC от 0,5. При проведении анализа ROC-кривой выбирали оптимальное значение порога принятия / отвержения модели, для которого определяли ее чувствительность и специфичность (также проводили расчет их 95% ДИ). Для оценки степени связи факторных признаков с результирующим оценивали значение отношения шансов (ОШ, 95% ДИ).

Результаты исследования и их обсуждение. По данным эхокардиографического исследования, среди обследованных больных гипертрофия ЛЖ была представлена в 61,2% случаев; дилатация ЛЖ – в 24,4%; дилатация левого предсердия – в 47,8%; низкие уровни глобальной систолической функции ЛЖ – в 8,7%; нарушения его региональной функции – в 63,3%; нарушения диастолической функции ЛЖ – в 74,5% случаев. Выраженный кальциноз коронарных артерий с уровнями ККИ > 400 ед Agatston имел место у 42,6% из 68 больных, которым выполнялась МСКТ сердца. Необходимо отметить отсутствие статистически значимых корреляций между уровнями массы миокарда ЛЖ, определяемой при МСКТ с таковыми, получаемыми при эхокардиографии, на что обращают внимание и другие исследователи. Диффузный интерстициальный фиброз миокарда констатирован у 77,2 % из 57 лиц, которым проведена МРТ сердца. У 24 больных МРТ позволила выявить или детализировать особенности ГЛЖ в сложных случаях – это касалось в первую очередь лиц, имевших значительные пост-инфарктные нарушения геометрии ЛЖ аневризматического характера. Все лица, которым проводилась МРТ сердца, ранее переносили ИМ, однако участки очагового (заместительного) фиброза (т.е. рубцовые изменения) были отмечены не у всех, но только у 91,2 % из них. Диффузный интерстициальный фиброз как проявление процессов ремоделирования миокарда при хронической ИБС с ХСН отмечен у 44 (77,2 %) больных. Все эти лица также имели гипертрофию ЛЖ по данным МРТ. Отмечена отчетливая связь между степенью выраженности гипертрофии ЛЖ и частотой выявления диффузного фиброзирования миокарда, затрагивающего более 50% толщины стенки.

В становлении и прогрессировании пост-инфарктного ремоделирования ЛЖ одно из центральных мест отводится многообразным изменениям нейрогуморальных, цитокиновых и иных регуляторных систем. Работы последних лет достаточно подробно очертили круг уже изученных закономерностей в пределах этой проблемы, а также обозначили спектр еще нерешенных вопросов. И если место гиперактивности РААС и симпатической системы в развитии симптомокомплекса ХСН относится к уже достаточно разработанным разделам, то ее роль в формировании отдельных компонентов пост-инфарктного ремоделирования ЛЖ (например, его диастолической дисфункции и дилатации) нуждается в дополнительном исследовании. Также, если место ММП-2 и -9, ТИМП-1, а также Гал-3 в становлении фибротических процессов в ЛЖ и его дилатации уже достаточно известно, то целый ряд вопросов еще требует

уточнения (взаимодействие с нейрогуморальными системами, влияние на темп и вариант ремоделирования). И хотя оценка уровней МНУП может сейчас рассматриваться как почти рутинный подход к диагностике и прогнозированию ХСН (настолько, что даже включена в этом качестве в современные Рекомендации ряда крупнейших мировых ассоциаций), то и здесь остается немало вопросов для дополнительного исследования (связь с локализацией перенесенного ИМ, с диастолической и систолической дисфункцией ЛЖ, с сахарным диабетом и др). Все это диктует продолжение изучения профиля гормонов и биомаркеров у обсуждаемой категории больных.

При оценке уровней альдостерона отмечена их связь с такими особенностями больных, как возраст, наличие в анамнезе перенесенного переднего ИМ с патологическим зубцом Q, ФК ХСН, наличие ХБП, гипертрофии, диастолической и систолической дисфункции ЛЖ (см. рисунки 2 и 3).

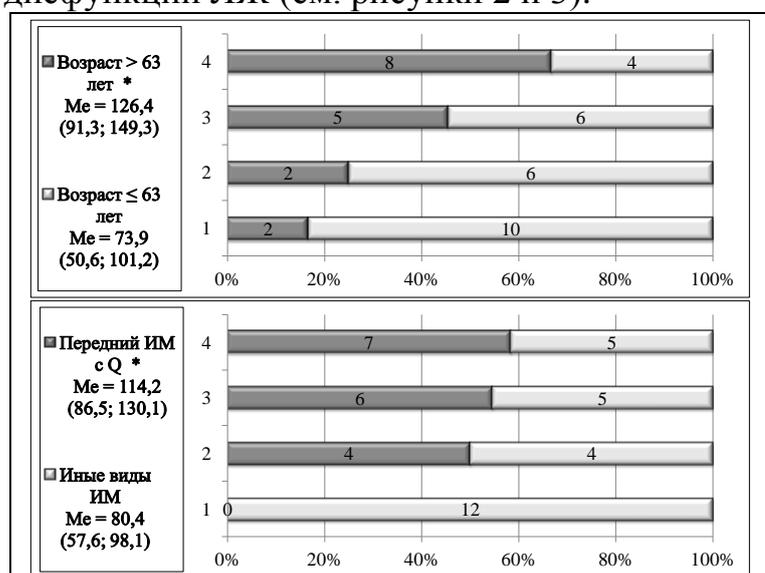


Рисунок 2. Поквартильная оценка уровней альдостерона: доли лиц разного возраста (вверху), доли лиц, переносивших разные виды ИМ (внизу). Показаны концентрации альдостерона, пмоль/л – Me (интерквартильный размах).

Примечание. * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

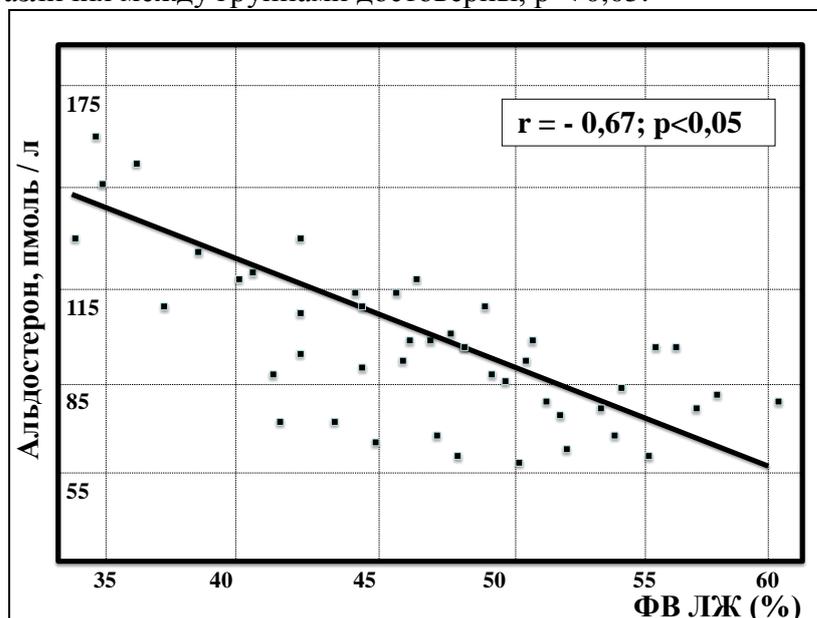


Рисунок 3. Поле корреляции связи между уровнями альдостерона и ФВ ЛЖ.

Связь уровней ангиотензина II установлена с АГ, ФК ХСН, наличием гипертрофии и дилатации ЛЖ, его систолической и диастолической дисфункцией, степенью выраженности диффузного фиброзирования миокарда. Содержание норадреналина в крови было статистически значимо связано со степенью и давностью АГ, наличием сахарного диабета, гипертрофии ЛЖ, дилатации ЛЖ и левого предсердия; концентрации МНУП – с возрастом, наличием сахарного диабета, ХБП, ФК ХСН, перенесенным ИМ с патологическим зубцом Q, систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ; ММП-2 – с возрастом, наличием в анамнезе перенесенного переднего ИМ с зубцом Q, сахарного диабета, ФП, диастолической и систолической дисфункции ЛЖ; ММП-9 – с наличием и степенью АГ, ХБП, гипертрофии ЛЖ, диастолической дисфункции ЛЖ, концентрациями альдостерона и ангиотензина II сыворотки крови, степенью выраженности миокардиального фиброирования; ТИМП-1 – с возрастом, ФК ХСН, наличием ХБП, диастолической дисфункции ЛЖ, дилатации ЛЖ и левого предсердия, уровнем ККИ; Гал-3 – с возрастом, наличием ХБП, гипертрофии ЛЖ, диастолической дисфункции ЛЖ, уровнями альдостерона крови, значениями ККИ и степенью выраженности диффузного миокардиального фиброза.

При проведении сопоставлений обращено внимание на то, что лица, имевшие близкие исходные клинические особенности (возраст, пол, вид и локализацию ИМ, сопутствующие состояния), зачастую демонстрировали различную степень выраженности пост-инфарктного ремоделирования и ФК ХСН в последующем. В части случаев отмечено преобладание одних особенностей ремоделирования ЛЖ (его дилатации, систолической дисфункции), в других – иных (разных вариантов диастолических нарушений ЛЖ), в третьих – их комбинации. Кроме того, достаточно разнородными явились и изменения уровней изученных гормонов и биомаркеров (что также свидетельствует о существовании различных вариантов нарушений биологических регуляторных систем). Эти данные позволили констатировать неоднородность темпа прогрессирования пост-инфарктного ремоделирования ЛЖ и развития клинических проявлений ХСН у изучаемой категории больных.

В ходе проспективного наблюдения за больными, ускоренный темп пост-инфарктного ремоделирования ЛЖ отмечен в 11,0 % наблюдений. При проведении анализа характеристических кривых обнаружения (ROC-анализа) установлены пороговые значения (cut-off values) сывороточных концентраций изученных гормонов и биомаркеров, позволяющих выделять больных ИБС с высоким риском развития / прогрессирования пост-инфарктного ремоделирования ЛЖ и прогрессирования ХСН. В соответствии с рекомендациями к проведению ROC-анализа, выбирали оптимальное пороговое значение, которое представляет сочетание наибольших долей чувствительности и специфичности; результаты приведены в таблице 1.

Выполнен анализ связи данных исходного обследования больных, с одной стороны, и развитием и прогрессированием пост-инфарктного ремоделирования ЛЖ и прогрессирования клинических проявлений ХСН, с другой стороны. Для этого использованы несколько видов статистического анализа.

Таблица 1

Пороговые значения концентраций гормонов и биомаркеров, определяющие высокий риск развития / прогрессирования пост-инфарктного ремоделирования ЛЖ и прогрессирования ХСН

Гормоны и биомаркеры	Пороговые значения	ОП *	Гормоны и биомаркеры	Пороговые значения	ОП *
Альдостерон	≥90 пмоль/л	3,71	ММП-2	>400 нг/мл	3,71
Норадреналин	>640 пмоль/л	2,90	ММП-9	-	-
Ангиотензин II	≥45 пг/мл	4,32	ТИМР-1	>175 нг/мл	5,19
МНУП	>830 фмоль/л	4,89	Гал-3	>25 нг/мл	3,41

Примечание: ОП – отношение правдоподобия.

В таблице 2 приведены результаты оценки таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона, а также данные мультивариантного логистического регрессионного анализа для ускоренного темпа пост-инфарктного ремоделирования ЛЖ.

Таблица 2

Анализ связи между данными исходного обследования больных и ускоренным темпом пост-инфарктного ремоделирования ЛЖ

Признаки	χ^2 ; р	β [SE]	ОШ [95% ДИ]	р
Перенесенный передний Q-ИМ	11,29; 0,006	2,94 [1,38]	16,8 [5,67; 32,9]	< 0,001
Наличие гипертрофии ЛЖ или концентрического ремоделирования ЛЖ	9,64; 0,009	2,72 [1,27]	13,7 [5,02; 28,4]	< 0,001
Сопутствующие заболевания: наличие АГ 2-3 степени и/или сахарного диабета, и/или ХБП 2-3 стадий или анемии	8,59; 0,011	2,47 [1,19]	11,6 [4,31; 26,3]	< 0,001
Гормоны и биомаркеры: сывороточные уровни ТИМР-1 > 75 нг/мл и/или норадреналина > 640 пмоль/л	6,37; 0,028	1,59 [0,73]	5,68 [2,15; 18,4]	< 0,01

Примечания: β – коэффициент регрессии; SE – стандартная ошибка; ОШ [95% ДИ] - отношение шансов и его 95 % доверительный интервал

По совокупности результатов анализа, определены факторы риска ускоренного развития пост-инфарктного ремоделирования ЛЖ, развития / прогрессирования нарушений его систолической и диастолической функции, а также прогрессирования клинических проявлений ХСН, что позволило сформулировать концепцию прогнозирования развития ХСН у больных ИБС (рисунок 4).

1	Темп прогрессирования пост-инфарктного ремоделирования ЛЖ неоднороден: в части случаев ремоделирование ЛЖ имеет ускоренный темп. Критериями прогнозирования ускоренного темпа пост-инфарктного ремоделирования ЛЖ являются:	
	•Перенесенный передний Q-ИМ •Сопутствующие состояния *	•Гормоны и биомаркеры #
2	Факторы риска развития и прогрессирования нарушения систолической функции ЛЖ включают:	
	•Перенесенный передний Q-ИМ •Возраст > 63 лет	•МНУП > 830 фмоль/л •ККИ ≥ 550 ед Agatston
3	Развитие и прогрессирование нарушений диастолической функции ЛЖ определяется следующими основными факторами:	
	•Возраст > 63 лет •АГ 2 или 3 степени	•Гормоны и биомаркеры ## •Фиброз > 50% толщины стенки ЛЖ
4	Темп развития и нарастания клинических проявлений ХСН у лиц с ИБС также неоднороден. Критериями прогнозирования прогрессирования клинических проявлений ХСН являются:	
	•Исходное наличие дилатации и/или систолической и/или диастолической дисфункции ЛЖ •Сопутствующие состояния *	•Отсутствие регулярного целенаправленного лечения •Гормоны и биомаркеры ###

Рисунок 4. Концепция прогнозирования и развития ХСН у больных ИБС.

Примечания: * – АГ 2-3 степени и/или сахарный диабет и/или ХБП 2-3 стадий или анемия; # – ТИМР-1 > 175 нг/мл и/или норадреналин > 640 пмоль/л; ## – Гал-3 > 25 нг/мл и/или альдостерон > 90 пмоль/л и/или ММП-2 > 400 нг/мл; ##### – МНУП > 830 фмоль/л и/или ангиотензин II ≥ 45 пг/мл и/или ТИМР-1 > 175 нг/мл

Подходы, направленные на устранение персистирующей избыточной тахикардии, изучались у 154 человек, имевших исходную ЧСС в покое > 75 уд/мин. Среди них были выделены группы: А1 (38 человек с синусовым ритмом, имевших противопоказания к применению β -АБ) – в дополнение к стандартному лечению получали ивабрадин; А2 и А3 (соответственно 41 и 36 больных с синусовым ритмом) – вошли в рандомизированное исследование, где сравнивались результаты применения карведилола (А2) и карведилола в сочетании с ивабрадином (А3); А4 (39 больных с перманентной формой фибрилляции предсердий, у которых в качестве подходов, снижающих ЧСС, использовали либо сочетание карведилола с дигоксином (26 больных), либо изолированное применение дигоксина (13 больных, которые не переносили β -АБ).

Лечение удовлетворительно переносилось во всех четырех группах. Частота и степень выраженности побочных эффектов были небольшими, эти эффекты обычно носили транзиторный характер и устранялись при уменьшении дозировок препаратов без их отмены. Наилучшая переносимость отмечена у карведилола и ивабрадина. На фоне лечения во всех группах определялось достоверное снижение ЧСС; по степени выраженности оно было ниже в группе А2 по сравнению с другими. В группах А1, А2 и А3 снижение ЧСС наблюдалось в более ранние сроки, чем в группе А4. В группах А1, А2 и А3 раннее и эффективное устранение тахикардии ассоциировалось с уменьшением склонности к гипотензии у лиц, имевших низкие уровни ФВ ЛЖ. В группе А3 в сравнении с группой А2 более эффективным оказалось титрование карведилола – оно потребовало меньше времени и позволяло достичь более высоких дозировок (в пределах целевых). Указанные выше позитивные моменты обеспечили в группе А3 и наибольшую

выраженность благоприятных эффектов лечения на систолическую и диастолическую функцию ЛЖ, его дилатацию, переносимость физической нагрузки и ФК ХСН. Наименее значимыми эти изменения были в группе А4. Частота сердечно-сосудистых осложнений оказалась наименьшей в группе А3 и наибольшей – в группе А4.

Проведено рандомизированное исследование эффективности и безопасности АМР – спиронолактона или эплеренона, применяемых в очень низких дозах (12,5-25 мг/сут – группа В1 – 42 человека) или в низких дозах (37,5-50 мг/сут – группа В2 – 31 человек) в добавление к стандартному лечению ХСН. Все больные с ХСН, вошедшие в это исследование, имели ≥ 1 маркера фиброзирования миокарда (в том числе диффузный фиброз $>50\%$ толщины стенки ЛЖ по данным МРТ сердца и/или уровни ММП-2 > 400 нг/мл, и/или ММП-9 > 110 нг/мл, и/или ТИМП-1 $> 175,0$ нг/мл, и/или Гал-3 > 25 нг/мл). Выбор АМР в качестве исследуемого лечебного режима у подобных больных основывался на данных литературы об интрамиокардиальной гиперпродукции альдостерона у пост-инфарктных лиц, о его профибротических эффектах и о потенциальных антифибротических свойствах АМР.

Использование АМР в добавление к достаточно высоким (дотитрованным) дозам ИАПФ / сартана удовлетворительно переносилось больными. Среди побочных эффектов были гиперкалиемия и повышение уровней креатинина сыворотки крови; они были несколько более частыми в группе В2 (прием низких доз АМР), чем в группе В1 (прием очень низких доз АМР); носили умеренный и транзиторный характер; ни в одном из наблюдений не привели к отмене АМР. Применение АМР ассоциировалось с уменьшением дилатации ЛЖ и улучшением его диастолической функции, а также с увеличением дистанции 6-минутной ходьбы и снижением ФК ХСН. Эти позитивные эффекты отмечались более часто и были более значимыми в группе В2 в сравнении с группой В1. Эффекты лечения имели связь с исходными уровнями альдостерона сыворотки крови: чем последние были выше, тем более значимой была выраженность благоприятного действия АМР на структуру и функцию ЛЖ и на клиническую картину ХСН.

Также проведено рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения у пост-инфарктных больных с ХСН статинов (аторвастатина или розувастатина) в низких или средних дозах (группа С1, 41 человек) или в высоких дозах (группа С2, 56 человек. Использование статинов в качестве исследуемых препаратов у обсуждаемой категории больных базировалось на следующих соображениях: (1) несмотря на то, что статины не относятся к ведущим группам лекарственных препаратов при ХСН, они есть одна из основ лечебной тактики при хронической ИБС, в особенности у пост-инфарктных лиц; (2) многие конкретные вопросы применения этой группы препаратов у больных ИБС на этапе ХСН остаются недостаточно проработанными (в т.ч. безопасность, выбор дозы и др).

Переносимость статинов у пост-инфарктных больных с ХСН была удовлетворительной. Побочные эффекты статинов (мышечные и печеночные) были небольшими по выраженности и преходящими; ни в одном из случаев они не привели к длительной отмене статина. На фоне лечения отмечены

существенное и устойчивое уменьшение уровней атерогенных липидов сыворотки крови, а также умеренный транзиторный подъем уровней аминотрансфераз на начальном этапе лечения. Существенных изменений как средних концентраций глюкозы крови, так и их значений у индивидуальных больных в ходе наблюдения отмечено не было. За этот период времени не было связанных с приемом статинов случаев развития сахарного диабета *de novo* или случаев ухудшения течения имевшегося ранее диабета. Значимых изменений параметров структуры ЛЖ, его систолической или диастолической функции в обеих группах на фоне лечения отмечено не было. Добавление статинов к стандартной терапии ХСН ассоциировалось с увеличением дистанции 6-минутной ходьбы и снижением ФК стенокардии; статистически значимо более выраженными эти эффекты были в группе С2 (прием высоких доз статинов) в сравнении с группой С1 (прием их низких или средних доз). Частота как сердечно-сосудистых осложнений в целом, так и «коронарных» осложнений, в частности, была достоверно ниже в группе С2, чем в группе С1.

У лиц с ХСН и сопутствующей ЖДА проведено рандомизированное исследование, в котором больные в добавление к стандартной базовой терапии ХСН получали противоанемическое лечение; оно включало назначение пероральных препаратов сульфата железа с достижением целевых уровней гемоглобина в пределах 105-119 г/л (группа D1 – 31 больной) или 120 –140 г/л (D2 – 41 больной). Изучение применения противоанемического лечения у больных данной категории обосновывалось имеющимися сведениями о достаточно высокой распространенности анемии (в особенности, ЖДА) среди больных с ХСН, о благоприятном влиянии на клиническую картину у таких лиц коррекции дефицита железа внутривенными формами препаратов железа, а также недостаточной изученностью эффективности и безопасности применения препаратов железа для приема внутрь у этих больных.

Переносимость препаратов сульфата железа была удовлетворительной. Побочные эффекты (желудочно-кишечные и кожные аллергические реакции) были умеренной степени выраженности и обычно транзиторными; временная отмена препарата железа потребовалась лишь в 2 из 72 случаев. Уже через 1-1,5 месяца после начала лечения уровни сывороточного железа и гемоглобина демонстрировали достоверное увеличение в сравнении с исходными значениями. Лечение ассоциировалось со стойким и выраженным улучшением коэффициента насыщения трансферрина и железосвязывающей способности сыворотки крови. Все эти изменения были более выраженными в группе D2 по сравнению с группой D1. Коррекция дефицита железа ассоциировалась с тенденцией к уменьшению дилатации ЛЖ и улучшению его систолической функции. На фоне этого лечения отмечено увеличение дистанции 6-минутной ходьбы и уменьшение ФК ХСН. В группе D2 в сравнении с группой D1 несколько выше оказалась частота сердечно-сосудистых осложнений.

В проспективном, нерандомизированном исследовании у 185 человек оценивали эффективность и безопасность различных лечебных режимов применения антитромботических препаратов. Выделены следующие группы: E1, E2 и E3 (соответственно 24, 86 и 19 больных, перенесших в сроки до 6 месяцев

ИМ или эпизод нестабильной стенокардии), где сравнивались результаты применения двойной антитромбоцитарной терапии (ацетилсалициловая кислота с клопидогрелем) при разной длительности их применения – менее 6 месяцев (E1), от 6 до 12 месяцев (E2) и более 12 месяцев (E3). Основанием этого исследования явилась имеющаяся в настоящее время неоднозначность взглядов на критерии выбора длительности двойной антитромбоцитарной терапии у лиц, перенесших острый коронарный синдром, в особенности на этапе ХСН. Кроме того, были выделены группы E4 и E5 (соответственно 34 и 22 больных с персистирующей или перманентной формами фибрилляции / трепетания предсердий, при уровнях баллов по шкале CHA₂DS₂-Vasc ≥ 1 балла), получавшие лечение пероральными антикоагулянтами: антагонистом витамина К варфарином (группа E4) или новыми антикоагулянтами – ривароксабаном или дабигатраном (группа E5).

Длительный прием как антитромбоцитарных препаратов, так и пероральных антикоагулянтов достаточно удовлетворительно переносился больными. Однако в 17-27% случаев имели место побочные эффекты лечения, включая эпизоды кровоточивости (они преимущественно были незначительными или умеренными и обычно – кожно-слизистой локализации). Применение антитромботических препаратов во всех группах ассоциировалось с тенденцией к умеренному снижению средних значений гемоглобина крови. Несмотря на это, отмечено улучшение таких клинических параметров, как дистанция 6-минутной ходьбы и ФК стенокардии / ХСН. Частота сердечно-сосудистых осложнений у лиц с перенесенным острым коронарным синдромом была ниже в группах, где длительность двойной антитромбоцитарной терапии составляла не менее 6 месяцев. Среди лиц с персистирующей / перманентной формами фибрилляции / трепетания предсердий в группе, получавшей новые пероральные антикоагулянты, в сравнении с группой, принимавшей варфарин, ниже была частота сердечно-сосудистых осложнений и меньше – степень выраженности снижения гемоглобина крови в процессе лечения.

Для выработки и обоснования концепции прогнозирования эффективности различных видов лечебных подходов у больных ХСН при ИБС на начальном этапе (см. рисунок 5) был проведен сравнительный анализ результатов проспективного динамического наблюдения за несколькими группами больных (длительность этого этапа составляла не менее 18 месяцев).

В первую из этих групп вошли 145 больных, в силу различных причин не получавших целенаправленного регулярного лечения. Вторая группа включала 52 больных, получавших стандартные лечебные подходы, используемые в лечении ХСН. Третью группу составили 184 больных, получавших в дополнение к перечисленным выше стандартным лечебным подходам также дополнительные. На основании данных такого наблюдения формировалась исходная гипотеза, являвшаяся в последующем основой для разработки предлагаемой концепции. Корректность этой гипотезы далее верифицировалась в процессе длительного проспективного наблюдения с оценкой эффективности и безопасности различных видов лечебных программ. Результаты наблюдения статистически обрабатывались, на этой основе формировалась концепция прогнозирования эффективности различных видов лечебных подходов у больных ХСН при ИБС.



Рисунок 5. Основные этапы выработки и обоснования концепции прогнозирования эффективности различных видов лечебных подходов у больных ХСН при ИБС.

Примечания: 1* – включая изменения образа жизни (прекращение курения, ограничение употребления соли и др.), лечение сопутствующих заболеваний (АГ, сахарного диабета, ХБП и др.), при задержке жидкости – диуретики, при ФВ <40% – настойчивое титрование ИАПФ/сартанов и β -АБ; 2.** – (1) уменьшение хронической чрезмерной тахикардии; (2) титрование АМР; (3) назначение статинов пост-инфарктным больным; (4) коррекция анемии; (5) дифференцированное применение антиромботических средств.

За этот период в группе лиц, не получавших в силу различных причин целенаправленного регулярного лечения, умерли 10,3 % больных; в 59,3 % случаев имели место госпитализации по поводу сердечно-сосудистых ричин; в 42,1 % наблюдений было устойчивое нарастание клинических проявлений ХСН на 1 и более ФК; уменьшение этих проявлений на фоне лечения на 1 и более ФК было лишь в 8,2 % случаев. В группе больных, получавших стандартные лечебные подходы, в течение 18 месяцев наблюдения умерли 7,7 %; госпитализации по поводу сердечно-сосудистых причин отмечены в 36,5 % случаев; стабильное усиление клинических проявлений ХСН на ≥ 1 ФК – в 26,9 %, уменьшение клинических проявлений ХСН на ≥ 1 ФК было отмечено в 15,4 %; эти значения статистически значимо отличались от таковых в группе, не получавшей лечения, $p < 0,05$. И наконец, в группе больных, получавших в добавление к стандартным лечебным подходам также дополнительные, за 18 месяцев наблюдения умерли лишь 3,2 %; в 27,7 % случаев были госпитализации по поводу сердечно-сосудистых причин; в 11,9 % наблюдений – устойчивое нарастание клинических проявлений ХСН на ≥ 1 ФК (все эти значения достоверно ниже аналогичных в предыдущих двух группах, $p < 0,05$); уменьшение

клинических проявлений ХСН на фоне лечения на ≥ 1 ФК было в 25,5 % случаев, что выше значений этого показателя в предыдущих группах.

На основании результатов длительного проспективного наблюдения для каждого из вариантов дополнительных лечебных подходов был выполнен анализ факторов, определяющих эффективность и безопасность лечения. С целью подтверждения выявленной на предыдущем этапе связи уровней исследованных гормонов и биомаркеров, с одной стороны, и безопасностью и эффективностью лечения, с другой стороны, был использован метод построения кривых прогностических моделей с вычислением значения площади под кривой (area under curve – AUC). В качестве примера приводим 4 таких кривых; (1) для ангиотензина II у лиц с ФП (лечение препаратами, урежающими ЧСС); (2) для альдостерона (титрование АМР); (3) для ММП-2 (титрование АМР); (4) для Гал-3 (применение статинов) (см.рисунок 6).

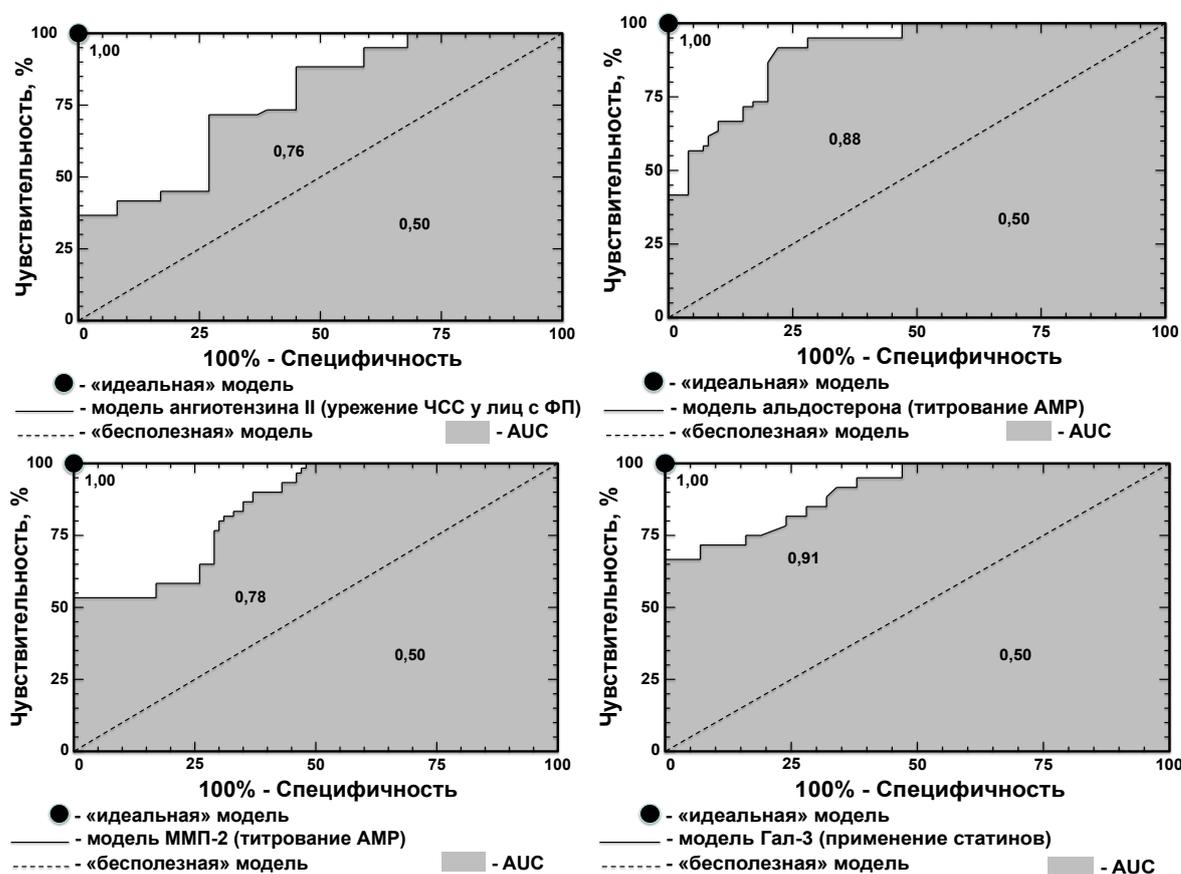


Рисунок 6. Карты кривых и AUC прогностических моделей ангиотензина II у лиц с фибрилляцией предсердий (препараты, урежающие ЧСС); альдостерона (титрование АМР); ММП-2 (титрование АМР); Гал-3 (применение статинов)

Для установления критериев, определяющих эффективность и безопасность лечения у больных с ХСН на фоне ИБС, был также проведен множественный логистический регрессионный анализ. При этом независимыми переменными служили имевшиеся у больных исходные клиничко-лабораторные и инструментальные параметры, а в качестве зависимой переменной были выбраны варианты результата лечения (эффективность и безопасность, либо отсутствие таковых). Результаты этого анализа для АМР представлены на рисунке 7

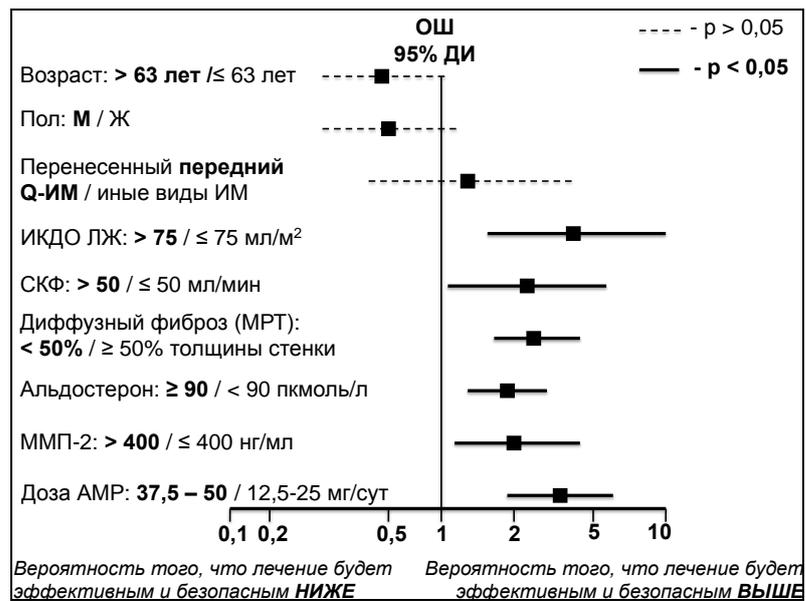


Рисунок 7. Влияние различных факторов на эффективность и безопасность применения АМР

По совокупности результатов представленных выше нескольких видов статистического анализа, определены критерии прогнозирования эффективности дифференцированного назначения ряда дополнительных лечебных подходов, что позволило сформулировать концепцию прогнозирования эффективности различных лечебных режимов у больных с ХСН при ИБС (рисунок 8).

1 Лечение больных с ХСН на фоне ИБС наряду с использованием стандартных подходов * должно включать дополнительное дифференцированное назначение (при необходимости) таких лечебных программ, как:

- Уменьшение хронической чрезмерной тахикардии
- Титрование антагонистов минералокортикоидных рецепторов
- Назначение статинов пост-инфарктным больным
- Коррекцию анемии
- Применение антитромботических средств

2 Критериями прогнозирования эффективности лечения, направленного на уменьшение хронической чрезмерной тахикардии, являются:

А. При синусовом ритме:

- Использование ивабрадина в сочетании с β-адреноблокатором
- Исходный уровень САД > 95 мм рт.ст.
- Значения ФВ ЛЖ ≤ 49%
- Перенесенный передний Q-ИМ

А. При фибрилляции предсердий:

<ul style="list-style-type: none"> • Использование β-адреноблокатора • Значения ФВ ЛЖ ≤ 49% 	<ul style="list-style-type: none"> • Возраст < 63 лет • Ангиотензин II ≥ 45 пг/мл
---	--

3	Критериями прогнозирования эффективности применения АМР являются:	
	<ul style="list-style-type: none"> • Доза 37,5-50 мг/сут • ИКДО ЛЖ >75 мл/м² • СКФ > 50 мл/мин 	<ul style="list-style-type: none"> • Диффузный фиброз (МРТ) ≥ 50% • Альдостерон ≥ 90 пкмоль/л • ММП-2 > 400 нг/мл
4	Критериями прогнозирования эффективности применения статинов у пост-инфарктных больных являются:	
	<ul style="list-style-type: none"> • Перенесенный передний Q-ИМ • Первичное стентирование • Высокие дозы статинов 	<ul style="list-style-type: none"> • МНУП > 830 фмоль/л • Гал-3 > 25 нг/мл • ХС ЛПНП > 3,5 ммоль/л
5	Критериями прогнозирования эффективности применения препаратов сульфата железа являются:	
	<ul style="list-style-type: none"> • Железо сыворотки > 7,5 мкмоль/л • КНТ > 10% 	<ul style="list-style-type: none"> • Нет диаст дисф-зии ЛЖ 2 и 3 т • Целевой Hb = 105-119 г/л
6	Критериями прогнозирования эффективности применения антитромботических препаратов являются:	
	Антитромбоцитарных: <ul style="list-style-type: none"> • Перенесенный передний Q-ИМ • Длительность лечения = 6-9 мес • СКФ > 50 мл/мин • Возраст < 63 лет 	Пероральных антикоагулянтов: <ul style="list-style-type: none"> • CHA₂DS₂-VASc = 3-6 • HAS-BLED ≤ 5 • Новый антикоагулянт • Размер ЛП = 4,2-4,7 см

Рисунок 8. Концепция прогнозирования эффективности различных лечебных режимов у больных с ХСН при ИБС.

Примечание. * – включая изменения образа жизни (прекращение курения, ограничение употребления соли и др), лечение сопутствующих заболеваний (АГ, сахарного диабета, ХБП и др.), при задержке жидкости – диуретики, при ФВ <40% – настойчивое титрование ИАПФ / сартанов и β-АБ.

ВЫВОДЫ

В диссертации проведено теоретическое обобщение результатов и достигнуто решение научной проблемы – у больных с ХСН при ИБС на основании оценки особенностей геометрии, глобальной и сегментарной систолической и диастолической функции ЛЖ с помощью комплекса лучевых методов диагностики (эхокардиография, МСКТ, МРТ), определения уровней гормонов и биомаркеров, включая альдостерон, ангиотензин II, норадреналин, МНУП, ММП-2 и -9, ТИМП-1, Гал-3, а также на основании проведенных сопоставлений разработана и обоснована концепция прогнозирования развития и прогрессирования ХСН у больных с ИБС. По данным длительного проспективного наблюдения с использованием различных вариантов лечебной тактики разработана и обоснована концепция прогнозирования эффективности и безопасности различных лечебных программ у больных ХСН на фоне ИБС.

1. Среди больных с ХСН при ИБС, на основании данных эхокардиографического исследования, гипертрофия ЛЖ была представлена в 61,2 % случаев; дилатация ЛЖ – в 24,4 %; дилатация левого предсердия – в 47,8 %; низкие уровни глобальной систолической функции ЛЖ – в 8,7 %; нарушения его региональной функции – в 63,3 %; нарушения диастолической функции ЛЖ – в 74,5 % случаев. Выраженный кальциноз коронарных артерий с

уровнями ККИ > 400 ед Agatston имел место у 42,6 % из 68 больных, которым выполнялась МСКТ сердца. Диффузный интерстициальный фиброз миокарда констатирован у 77,2 % из 57 лиц, которым проведена МРТ сердца.

2. При оценке гормонов и биомаркеров сыворотки крови были выявлены следующие статистически значимые связи: гипертрофии ЛЖ – с концентрациями альдостерона, ангиотензина II, норадреналина, ММП-9, Гал-3; дилатации ЛЖ – с уровнями ангиотензина II, норадреналина, МНУП, ТИМП-1; систолической дисфункции ЛЖ – с содержанием альдостерона, МНУП, ММП-2; диастолической дисфункции ЛЖ – с уровнями альдостерона, МНУП, ММП-2, ММП-9, ТИМП-1, Гал-3; кальциноза коронарных артерий – с содержанием ТИМП-1, Гал-3; степени выраженности диффузного фибрирования миокарда – с концентрациями ангиотензина II, ММП-9, Гал-3.

3. На основании результатов длительного проспективного наблюдения, с использованием методов математического моделирования разработана и обоснована концепция прогнозирования развития и прогрессирования ХСН у больных ИБС. Факторами риска ускоренного темпа пост-инфарктного ремоделирования ЛЖ явились перенесенный передний ИМ с патологическим зубцом Q; наличие АГ 2-3 степени и/или сахарного диабета и/или ХБП 2-3 стадий или анемии и сывороточные уровни ТИМП-1 > 175 нг/мл и/или норадреналина > 640 пмоль/л.

4. Установлены критерии риска развития и прогрессирования нарушения систолической функции ЛЖ: перенесенный передний ИМ с патологическим зубцом Q; возраст > 63 лет; сывороточные уровни МНУП > 830 фмоль/л; значения ККИ (по данным МСКТ) \geq 550 ед Agatston. К факторам риска прогрессирования нарушений диастолической функции ЛЖ отнесены возраст > 63 лет; наличие АГ 2 или 3 степени; сывороточные уровни Гал-3 > 25 нг/мл и/или альдостерона > 90 пмоль/л и/или ММП-2 > 400 нг/мл; диффузный интерстициальный фиброз (по данным МРТ), занимающий > 50% толщины стенки ЛЖ. Факторами риска прогрессирования клинических проявлений ХСН у лиц с ИБС явились исходное наличие дилатации и/или систолической и/или диастолической дисфункции ЛЖ; наличие АГ 2-3 степени и/или сахарного диабета и/или ХБП 2-3 стадий или анемии; отсутствие регулярного целенаправленного лечения ХСН; сывороточные уровни МНУП > 830 фмоль/л и/или ангиотензина II \geq 45 пг/мл и/или ТИМП-1 > 175 нг/мл.

5. Разработана и обоснована концепция прогнозирования эффективности различных видов лечебных подходов у больных ХСН при ИБС. Критериями прогнозирования эффективности и безопасности лечения, направленного на уменьшение хронической чрезмерной тахикардии при синусовом ритме являются использование ивабрадина в сочетании с β -адреноблокаторами; исходный уровень систолического АД > 95 мм рт.ст.; уровни ФВ ЛЖ \leq 49%; перенесенный передний ИМ с патологическим зубцом Q. При ФП эти критерии включают использование β -адреноблокаторов; уровни ФВ ЛЖ \leq 49%; возраст < 63 лет; уровни ангиотензина II \geq 45 пг/мл.

6. В критерии прогнозирования эффективности применения АМР входят использование их в дозах 37,5-50 мг/сут; уровни индекса конечно-

диастолического объема ЛЖ >75 мл/м²; скорость клубочковой фильтрации > 50 мл/мин; диффузный интерстициальный фиброз (по данным МРТ), занимающий $> 50\%$ толщины стенки ЛЖ; уровни альдостерона ≥ 90 пкмоль/л; уровни ММП-2 > 400 нг/мл.

7. К критериям эффективности статинов у пост-инфарктных больных отнесены перенесенный передний ИМ с патологическим зубцом Q; использование первичного стентирования; выбор высоких доз статинов; сывороточные уровни МНУП > 830 фмоль/л; уровни Гал-3 > 25 нг/мл; уровни холестерина липопротеинов низкой плотности $> 3,5$ ммоль/л.

8. У лиц с ХСН и хронической ЖДА критериями эффективности назначения препаратов сульфата железа являются исходные уровни железа сыворотки $> 7,5$ мкмоль/л; коэффициент насыщения трансферрина железом $> 10\%$; отсутствие диастолической дисфункции ЛЖ 2 и 3 типов; целевые значения гемоглобина в пределах 105-119 г/л.

9. Критериями прогнозирования эффективности и безопасности применения антитромбоцитарных препаратов у пост-инфарктных больных являются: перенесенный передний ИМ с патологическим зубцом Q; длительность лечения в пределах 6-9 месяцев; скорость клубочковой фильтрации > 50 мл/мин; возраст < 63 лет. Критерии прогнозирования эффективности использования пероральных антикоагулянтов у больных с персистирующей или перманентной формами фибрилляции / трепетания предсердий включают: уровни баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc в пределах 3-6; уровни баллов по шкале HAS-BLED ≤ 3 ; выбор нового перорального антикоагулянта; размер левого предсердия в пределах 4,2-4,7 см.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для работы врачей кардиологических и терапевтических стационаров, а также кардиологов и терапевтов амбулаторного звена оказания медицинской помощи (I и II уровней) с целью улучшения лечебно-диагностической тактики рекомендуется использование концепции прогнозирования развития и прогрессирования ХСН у больных ИБС, а также концепции прогнозирования эффективности различных видов лечебных подходов у лиц с ХСН при ИБС.

2. Наряду с традиционными клинико-лабораторными методами исследования в части случаев для повышения эффективности диагностики, прогнозирования и лечения таких больных могут применяться дополнительные методы, включая лучевые (МСКТ и МРТ сердца), а также оценка уровней гормонов и биомаркеров в сыворотке крови.

3. Повышенный риск ускоренного темпа пост-инфарктного ремоделирования ЛЖ констатируется у лиц с перенесенным передним ИМ с патологическим зубцом Q; наличием АГ 2-3 степени и/или сахарного диабета, и/или ХБП 2-3 стадий, или анемии и сывороточными уровнями ТИМП-1 > 175 нг/мл и/или норадреналина > 640 пмоль/л. Высокий риск развития и прогрессирования нарушения систолической функции ЛЖ ассоциирован с перенесенным передним ИМ с патологическим зубцом Q; возрастом > 63 лет; сывороточными уровнями МНУП > 830 фмоль/л; значениями ККИ (по данным

МСКТ) ≥ 550 ед Agatston. Ускорения прогрессирования нарушений диастолической функции ЛЖ можно ожидать у лиц в возрасте > 63 лет; с АГ 2 или 3 степени; сывороточными уровнями Гал-3 > 25 нг/мл и/или альдостерона > 90 пмоль/л, и/или ММП-2 > 400 нг/мл; имеющих диффузный интерстициальный фиброз (по данным МРТ), занимающий > 50 % толщины стенки ЛЖ. Повышение риска прогрессирования клинических проявлений ХСН у лиц с ИБС определяется при исходном наличии дилатации и/или систолической, и/или диастолической дисфункции ЛЖ; наличии АГ 2-3 степени и/или сахарного диабета, и/или ХБП 2-3 стадий или анемии; отсутствии регулярного целенаправленного лечения ХСН; сывороточных уровнях МНУП > 830 фмоль/л, и/или ангиотензина II ≥ 45 пг/мл, и/или ТИМП-1 > 175 нг/мл.

4. Улучшение результатов лечения больных с ХСН при ИБС может быть достигнуто с использованием комбинированного применения традиционно рекомендуемых изменений образа жизни, стандартных медикаментозных режимов и дополнительных лечебных подходов, включая уменьшение хронической чрезмерной тахикардии, титрование АМР и статинов (у пост-инфарктных больных), коррекция ЖДА, адекватное применение антитромбоцитарных препаратов и пероральных антикоагулянтов.

5. Ожидать удовлетворительной эффективности лечения, направленного на уменьшение хронической чрезмерной тахикардии при синусовом ритме, следует у больных, принимающих ивабрадин в сочетании с β -АБ; имеющих исходный уровень систолического АД > 95 мм рт.ст.; уровни ФВ ЛЖ $\leq 49\%$; перенесших передний ИМ с зубцом Q. При ФП вероятность успеха в контроле избыточной ЧСС увеличивается при использовании β -АБ; у лиц с ФВ ЛЖ $\leq 49\%$; в возрасте < 63 лет; у имеющих уровни ангиотензина II ≥ 45 пг/мл.

6. Более высокую эффективность применения АМР можно ожидать при использовании их в дозах 37,5-50 мг/сут; у больных с уровнями индекса конечно-диастолического объема ЛЖ > 75 мл/м²; при скорости клубочковой фильтрации > 50 мл/мин; у имеющих диффузный интерстициальный фиброз (по данным МРТ), занимающий $> 50\%$ толщины стенки ЛЖ; при уровнях альдостерона ≥ 90 пкмоль/л; ММП-2 > 400 нг/мл.

7. Среди пост-инфарктных больных более высокая эффективность статинов прогнозируется у лиц с перенесенным передним ИМ с патологическим зубцом Q; у перенесших первичное стентирование; получающих статины в высокой дозе; имеющих исходные сывороточные уровни МНУП > 830 фмоль/л; уровни Гал-3 > 25 нг/мл; уровни холестерина липопротеинов низкой плотности $> 3,5$ ммоль/л.

8. Коррекция хронической ЖДА препаратами сульфата железа у больных ХСН может быть более эффективной при исходных уровни железа сыворотки $> 7,5$ мкмоль/л; при коэффициенте насыщения трансферрина железом $> 10\%$; в отсутствие диастолической дисфункции ЛЖ 2 и 3 типов; при целевых значениях гемоглобина в пределах 105-119 г/л.

9. Ожидать более высокой эффективности и безопасности антитромбоцитарных препаратов возможно у лиц, перенесших передний ИМ с патологическим зубцом Q; при длительности применения этих препаратов в

пределах 6-9 месяцев; уровнях скорости клубочковой фильтрации > 50 мл/мин; при возрасте < 63 лет. У больных с персистирующей или перманентной формами фибрилляции / трепетания предсердий более высокая эффективность и безопасность пероральных антикоагулянтов прогнозируется при уровне баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc в пределах 3-6; уровне баллов по шкале HAS-BLED ≤ 3; выборе нового перорального антикоагулянта; размере левого предсердия в пределах 4,2-4,7 см.

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ Монографии

1. Место антагонистов рецепторов ангиотензина II в клинике внутренних болезней [А.И.Дядык, А.Э.Багрий, Е.В.Щукина, И.И.Здиховская]. – Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике; под ред. Дядыка А.И., Багрия А.Э. – Львов: Медицина світу, 2009. – Раздел II. – Гл.11. – С. 149-164.

2. Другие лечебные подходы при ХСН [А.Э.Багрий, М.В.Хоменко, Е.В.Щукина, И.Н.Цыба, А.В.Приколота, Е.С.Головкина]. – Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике; под ред. Дядыка А.И., Багрия А.Э. – Львов: Медицина світу, 2009. – Раздел III. – Гл.32. – С. 395-400.

3. Сердечно-сосудистые заболевания у пожилых / [А. И. Дядык, А. Э. Багрий, Е. В. Щукина, И. Н. Цыба, М. В. Хоменко, О. А. Приколота, А. Л. Христуленко, Л. В. Лукашенко, Е. А. Багрий, А. Ю. Брызгалов]; *под ред. Дядыка А.И., Багрия А.Э.* – К.: ООО "Люди в белом", 2013. – 170 с. – ISBN 978-966-97303-0-5.

4. Диуретическая терапия в современной клинической практике [Дядык А.И., Багрий А.Э., Дядык Е.А., Хоменко М.В., Щукина Е.В., Ефременко В.А., Яровая Н.Ф., Зборовский С.Р., Сулиман Ю.В., Данилова Е.В., Цыба И.Н., Маловичко И.С., Стуликова Е.Л., Здиховская И.И., Христуленко А.Л., Гнилицкая В.Б., Гайдуков В.О., Самойлова О.В., Приколота О.А., Багрий Е.А., Цыба Н.Ю., Орлова Н.А., Меркурьев В.И., Ворона И.А., Багрий В.А., Паниотова Г.П., Коваль С.А.] / Под ред. проф. А.И. Дядыка. – Донецк, 2016. – 176 с.

5. Место сердечных гликозидов в клинической практике: дискуссии продолжаются [Дядык А.И., Хоменко М.В., Щукина Е.В., Ефременко В.А., Яровая Н.Ф., Галаева Я.Ю., Зборовский С.Р., Сулиман Ю.В., Цыба И.Н., Маловичко И.С., Стуликова Е.Л., Здиховская И.И., Христуленко А.Л., Гнилицкая В.Б., Гайдуков В.О., Самойлова О.В., Приколота О.А., Багрий Е.А., Цыба Н.Ю., Маловичко С.И., Суровцева Н.Л., Орлова Н.А., Меркурьев В.И., Ворона И.А., Багрий В.А.] / Под ред. проф. А.И. Дядыка. – Донецк, 2016. – 180 с.

6. Фибрилляция / трепетание предсердий в клинической практике [Дядык А.И., Хоменко М.В., Щукина Е.В., Ефременко В.А., Яровая Н.Ф., Ракитская И.В., Куглер Т.Е., Зборовский С.Р., Сулиман Ю.В., Цыба И.Н., Маловичко И.С., Стуликова Е.Л., Здиховская И.И., Христуленко А.Л., Мальцева Н.В., Чубенко С.С., Гнилицкая В.Б., Гайдуков В.О., Самойлова О.В., Приколота О.А., Галаева Я.Ю., Рыбалко Г.С., Туманова С.В., Чубенко Д.С., Мельник Ю.А., Приколота А.В., Калуга А.А., Цыба Н.Ю., Маловичко С.И., Суровцева Н.Л., Орлова Н.А.,

Меркурьев В.И., Будович Ю.В., Ворона И.А., Багрий В.А., Губин В.В., Басакина В.И.] / Под ред. проф. А.И. Дядька. – Донецк, 2017. – 352 стр.

Публикации, в рецензируемых изданиях

7. Оценка влияния верошпирона на ремоделирование левого желудочка у больных, перенесших инфаркт миокарда / Щукина Е.В., Лукашенко Л.В., Яковенко В.Г., Багрий Е.А. // Ліки України. – 2007. – №109. – С.64-66.

8. Натрийуретические пептиды (гормоны) в современной кардиологии: от теории к практике Раздел 1: натрийуретические пептиды у больных сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца / Дядык А.И., Багрий А.Э., Воробьев А.С., Столика О.И., Щукина Е.В., Цыба Н.Ю., Мальцев С. В. Воробьева Л.А. // Ліки України. – 2008. – № 5 (121). – С. 40-42.

9. Натрийуретические пептиды (гормоны) в современной кардиологии: от теории к практике. Раздел 2: натрийуретические пептиды у больных сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца / Дядык А.И., Багрий А.Э., Воробьев А.С., Столика О.И., Щукина Е.В., Цыба Н.Ю., Мальцев С. В. Воробьева Л.А. // Ліки України. 2008. – № 8 (124). – С. 56-61.

10. Натрийуретичні пептиди у хворих серцевою недостатністю й ішемічною хворобою серця / Дядик О.І., Багрій А.Е., Воробйов А.С., Щукіна О.В., Костогрив В.Б., Циба М.Ю., Бабаніна Т.В. // Університетська клініка. – 2008. – Т.4, № 2. – С.67-69.

11. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка сердца: состояние проблемы / А.И. Дядык, А.Э. Багрий, Л.В. Лукашенко, Е.В. Щукина, А.С. Воробьев // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2008. – Т. 16, № 2. – С. 244-248

12. Ургентная коронарная реканализация: различные методы и их влияние на постинфарктное ремоделирование левого желудочка / Дядык А.И., Багрий А.Э., Щукина Е.В., Воробьев А.С., Столика О.И.// Український медичний альманах. – 2009. – Т.12, № 1. – С.72-74.

13. Структурно-функциональные особенности левого желудочка у пожилых пациентов с хронической ишемической болезнью сердца / Дядык А.И., Щукина Е. В., Самойлова О. В., Приколота О. А., Багрий Е. А. // Університетська клініка. – 2011. – Т.7, № 2. – С.133-136.

14. Багрий А.Э., Щукина Е. В., Черняева Е. И. Статины и антагонисты альдостерона: итоги 2012 г. и перспективы // Укр. журнал нефрології та діалізу. – 2013. – №3(39). – С.99-103.

15. Вплив на постінфарктне ремоделювання лівого шлуночка довгострокової терапії статинами / О. І. Дядик, А. Е. Багрій, М. Ю. Циба, О. В. Щукіна, І. М. Циба // Зб. статей «Питання експериментальної та клінічної медицини». – Донецьк, 2009. – Вип.13, Т.1. – С. 7-11

16. Оценка роли применения тканевой доплерографии в ходе стрессовой эхокардиографии для прогнозирования сердечно-сосудистого риска у больных сахарным диабетом 2 типа / Яковенко В. Г., Левитан А. М., Багрий А. Э., Самойлова О. В., Щукина Е. В., Мальцев С. В., Головкина Е. С. // Зб. ст. «Питання експериментальної та клінічної медицини». – 2011. – Т.15, № 1. – С.89-92.

17. Роль блокування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в попередженні ремоделювання лівого шлуночка у хворих, що перенесли інфаркт міокарда з патологічним зубцем Q / Багрий А. Е., Бабаніна Т. В., Щукина О. В., Воробйов А. С., Цыба М. Ю. // Зб. ст. «Питання експериментальної та клінічної медицини». – 2011. – Т. 15, № 2. – С.10-12.

18. Характеристика распространенности железодефицитной анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью / Дядык А.И., Курапов К. А., Щукина Е. В., Цыба И. Н., Лукашенко Л. В., Холопов Л. С. // Зб. ст. «Питання експериментальної та клінічної медицини». – 2011. – Т. 15, № 2. – С.21-24.

19. Addition of ivabradine to β -blocker improves exercise capacity in systolic heart failure patients in a prospective, open-label study / Bagriy A.E., Schukina E.V., Samoilova O.V., Pricolota O.A., Malovichko S.I., Pricolota A.V., Bagriy E.A. // Adv. Ther. – 2015. – Vol. 32, № 2. – P.108-119.

20. Дядык А.И., Куглер Т.Е., Щукина Е.В., Ракитская И.В., Зборовский С.Р., Сулиман Ю.В. Диуретическая резистентность: механизмы, лечебная тактика и профилактика // Фарматека. – 2017. – № 18(351). – С.50-56.

21. Дядык А.И., Куглер Т.Е., Щукина Е.В., Зборовский С.Р., Сулиман Ю.В. Патопфизиология системных отеков // Нефрология и диализ. – 2017. – Т.19, № 4. – С. 438-448.

Публикации в других изданиях

22. Подходы к лечению хронической сердечной недостаточности у постинфарктных больных / Багрий А.Э., Щукина Е.В., Воробьев А.С., Цыба Н.Ю. // Сердечная недостаточность. – 2009. – № 1. – С.31-38.

23. Багрий А.Э., Приколота О.А., Гуков А.Г., Щукина Е.В., Приколота А.В., Багрий Е.А. Влияние ивабрадина на показатели систолической функции левого желудочка у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца // Международный вестник медицины. – 2009. – Т.2, №1-2. – С.45-47.

24. Антагонисты альдостерона в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью и постинфарктных больных / Багрий А.Э., Дядык А.И., Щукина Е.В., Лукашенко Л.В., Воробьев А.С., Цыба Н.Ю. // Сердечная недостаточность. – 2010. – №1. – С.32-43.

25. Багрий А.Э., Воробьев А.С., Щукина Е.В., Мальцев С.В., Лукашенко Л.В. Механизмы развития постинфарктного ремоделирования левого желудочка сердца // Сб. науч.-педагог. ст. «Вопросы здравоохранения Донбасса». – 2010. – Вып.21. – С. 88-97.

26. Багрий А.Э., Самойлова О.В., Щукина Е.В., Левитан А.М., Головкина Е.С. Роль тканевой миокардиальной доплерографии в прогнозировании сердечно-сосудистого риска у больных сахарным диабетом // Сб. науч.-педагог. ст. «Вопросы здравоохранения Донбасса». – 2011. – Выпуск 23. – С. 3-7.

27. Подходы к лечению пожилых больных хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией левого желудочка / Багрий А.Э., Щукина Е. В., Самойлова О. В., Багрий Е. А. // Сердечная недостаточность.– 2012. – № 2. – С. 31-38.

28. Дядык А. И., Холопов Л. С., Щукина Е. В. Место антитромботической терапии в ведении больных с хронической

сердечной недостаточностью при синусовом ритме // Сердечная недостаточность. – 2013. – №1. – С.46-51.

29. Багрий А.Э., Щукина Е.В., Мальцев С.В., Цыба И.Н., Воробьев А.С., Приколота О.А., Цыба Н.Ю., Хоменко М.В. Оценка уровней тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 у больных хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Университетская клиника. – 2015. – Т.11, № 1. – С. 42-43.

30. Багрий А.Э., Щукина Е.В., Цыба Н.Ю., Ефременко В.А., Приколота О.А., Ракитская И.В., Гурьянов В.Г. Прогнозирование развития постинфарктного ремоделирования левого желудочка и прогнозирование эффективности терапии статинами у постинфарктных больных // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2015. – Т.24, № 1. – С. 122-124.

31. Ефременко В.А., Дядык А.И., Щукина Е.В., Багрий Е.А., Цыба Н.Ю., Цыба И.Н. Прогностическая роль уровней сывороточного галектина 3 у пожилых больных с ишемической болезнью сердца // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2015. – Т.24, № 1. – С.127-129.

32. Багрий А.Э., Хоменко М.В., Цыба И.Н., Ефременко В.А., Щукина Е.В., Приколота О.А., Власенко А.И. Вопросы безопасности лечения статинами // Университетская клиника. – 2016. – Т. 12, №1. – С.74-82.

33. Багрий А.Э., Хоменко М.В., Ефременко В.А., Цыба И.Н., Щукина Е.В., Яровая Н.Ф. Стратификация риска сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом // Вестник здравоохранения. – 2016. – Вып. 1, ч.1. – С. 51-54.

34. Дядык А.И., Щукина Е.В., Цыба И.Н., Ефременко В.А., Яровая Н.Ф., Приколота О.А., Ракитская И.В., Маловичко С.И. Антитромботическая терапия у больных с хронической сердечной недостаточностью при синусовом ритме // Электронный сборник матер. научно-практ. конф. «Актуальные вопросы терапии и кардиологии». – Донецк, 21 октября 2016. – С. 116-126.

35. Багрий А.Э., Щукина Е.В., Михайличенко Е.С., Ефременко В.А., Цыба И.Н. Влияние антагонистов минералокортикоидных рецепторов на особенности ремоделирования левого желудочка у лиц с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза // Электронный сборник матер. научно-практ. конф. «Актуальные вопросы терапии». – Донецк, 22 марта 2019. – С. 156-163.

Патент

36. Пат. № 56373 UA, МПК G 01 N 33/49. Спосіб прогнозування розвитку серцевої недостатності у хворих, які перенесли інфаркт міокарда з патологічним зубцем Q / Багрий А. Е., Щукина О. В., Воробийов А. С.; заявник та патентовласник ДонНМУ ім.М.Горького. – № u201008362; заявл. 05.07.2010; опубл. 10.01.2011, Бюл. № 1

Работы апробационного характера

37. Дядык А.И., Багрий А.Э., Воробьев А.С., Мальцев С.В., Щукина Е.В., Бабанина Т.В. Роль системы матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в развитии постинфарктного ремоделирования левого желудочка

сердца // Матер. наук.-практ. «Аспекти клінічної кардіології». – Донецьк, 3-4 червня, 2010. – С.49-53.

38. Цыба Н.Ю., Ефременко В.А., Щукина Е.В. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка сердца и статины // Матер. наук.-практ. «Аспекти клінічної кардіології». – Донецьк, 3-4 червня, 2010. – С.76-79.

39. Самойлова О.В., Щукина Е.В., Приколота А.В., Багрий Е.А., Лукашенко Л.В., Цыба И.Н. Оценка показателей диастолической функции левого желудочка на фоне терапии ивабрадином у больных ишемической болезнью сердца // Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання клінічної кардіології». – Донецьк, 2-3 червня 2011. – С. 27-29.

40. Щукина Е.В., Багрий А.Э., Кузеванова М.В., Цыба И.Н., Приколота О.А., Яковенко В.Г. Значение тканевой миокардиальной импульсной доплерографии в оценке диастолической функции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца // Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання клінічної кардіології». – Донецьк, 2-3 червня 2011. – С. 29-31.

41. Самойлова О. В., Приколота А. В., Багрий Е. А., Лукашенко Л. В., Щукина Е. В., Зайцева О. Е. Динамика показателей диастолической функции левого желудочка у пациентов пожилого возраста с хронической ИБС сердца на фоне терапии ивабрадином // Укр. кардіол. журн. – 2011. – Додаток 1. – Матеріали XII Національного конгресу кардіологів України. – Київ, 21-23 вересня 2011. – С.146-147.

42. Щукина Е. В., Цыба Н. Ю., Лукашенко Л. В., Воробьев А. С., Хоменко М. В. Влияние статинов на постинфарктное ремоделирование ЛЖ у больных, перенесших ИМ // Укр. кардіол. журн. – 2011. – Додаток 1. – Матеріали XII Національного конгресу кардіологів України. – Київ, 21-23 вересня 2011. – С.190.

43. Багрий А. Э., Дядык А. И., Ковыршина Е. Е., Щукина Е. В., Самойлова О. В., Кузеванова М. В., Холопов Л. С. Геометрические особенности левого желудочка у пациентов с хронической болезнью почек // Укр. журн. нефрол. діал. – 2011. – Прилож. №1. – Тезисы докладов Международной научно-практической конференции, посвященной 10-летию ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины» «Достижения в нефрологии, диализе и трансплантации почки». – Одесса, 29 сентября – 1 октября 2011. – С.4-5.

44. Ковыршина Е. Е., Танасейчук В. С., Щукина Е. В., Багрий А. Э. Роль мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике коронарного атеросклероза у больных с хронической болезнью почек // Матер. наук.-практ. конф. «Проблемні питання діагностики і лікування хвороб нирок». – Луцьк, 11-12 квітня 2012. – Укр. журн. нефрол. діал. – 2012. – Додаток № 1 до № 3 (35). – С.22-23.

45. Щукина О. В., Багрий А. Е., Кузеванова М. В. Особенности структуры і функції лівого шлуночка серця у постінфарктних хворих із хронічною хворобою нирок // Матер. наук.-практ. конф. «Проблемні питання діагностики і лікування хвороб нирок». – Луцьк, 11-12 квітня 2012. – Укр. журн. нефрол. діал. – 2012. – Додаток № 1 до № 3 (35). – С.27-28.

46. Бабанина Т.В., Багрий А.Э., Щукина Е.В., Цыба И.Н., Ефременко В.А., Холопов Л.С. Роль оценки сывороточных уровней матриксной

металлопротеиназы 2 у постинфарктных больных // Матер. наук-практ. конф. «Актуальні проблеми клінічної кардіології». – Донецьк, 16-17 травня 2012. – С. 88-93.

47. Щукина Е. В. Особенности постинфарктного ремоделирования левого желудочка под влиянием препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему // Матер. наук-практ. конф. «Актуальні проблеми клінічної кардіології». – Донецьк, 16-17 травня 2012. – С.137-142.

48. Ковыршина Е.Е., Самойлова О.В., Щукина Е.В. Геометрические особенности левого желудочка у пациентов с хроническим поражением почек в сочетании с хронической ишемической болезнью сердца // Укр. кардіол. журн. – 2012. – Додаток. – Матеріали XIII Національного конгресу кардіологів України. – Київ, 26-28 вересня 2012. – С.92.

49. Щукина Е.В., Самойлова О.В., Приколота О.А., Багрий А.Э. Влияние препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, на постинфарктное ремоделирование левого желудочка// Укр. кардіол. журн. – 2012. – Додаток. – Матеріали XIII Національного конгресу кардіологів України. – Київ, 26-28 вересня 2012. – С.125-126.

50. Багрий А.Э., Щукина Е.В., Маловичко С.И., Приколота А.В. Сравнительный анализ результатов титрования карведилола изолированно и в сочетании с ивабрадином у пост-инфарктных больных с хронической сердечной недостаточностью // Укр. кардіол. журн. – 2012. – Додаток. – Матеріали XIII Національного конгресу кардіологів України. – Київ, 26-28 вересня 2012. – С.144

51. Багрий А.Э., Щукина Е.В., Приколота О.А., Приколота А.В. Целевая доза β -адреноблокаторов или целевая частота сердечных сокращений у больных с хронической сердечной недостаточностью ? // Укр. кардіол. журн. – 2012. – Додаток. – Матеріали XIII Національного конгресу кардіологів України. – Київ, 26-28 вересня 2012. – С.144-145.

52. Щукина Е. В., Танасичук В. С., Багрий А.Э., Самойлова О. В., Приколота О. А., Цыба И. Н., Зайцева О. Е., Яровая Н. Ф. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике ишемической болезни сердца // Укр.кардиол.журн. – 2013. – Додаток 4. – Мат. XIV Національного конгресу кардіологів України. – Київ, 18-20 вересня 2013. – С. 148-149.

53. Багрий А. Э., Дядык А. И., Ковыршина Е.Е., Щукина Е. В., Холопов Л. С., Приколота О. А., Лукашенко Л. В., Ефременко В. А. Возможность применения дронедарона у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне хронического повреждения почек // Укр.кардиол.журн. – 2013. – Додаток 4. – Мат. XIV Національного конгресу кардіологів України. – Київ, 18-20 вересня 2013. – С. 220.

54. Дядык А. И., Курапов К.А., Щукина Е. В., Холопов Л. С., Самойлова О. В., Зайцева О. Е. Результаты коррекции железодефицитной анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью // Укр.кардиол.журн. – 2013. – Додаток 4. – Мат. XIV Національного конгресу кардіологів України. – Київ, 18-20 вересня 2013. – С. 246.

55. Багрий А.Э., Щукина Е. В., Танасичук В. С., Багрий Е. А. Роль мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике хронической

ишемической болезни сердца // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология: от науки – к практике». – Санкт-Петербург, 25-27 сентября 2013. – С.73.

56. Багрий Е. А., Самойлова О. В., Приколота О. А., Щукина Е. В. Влияние повышения артериального давления и частоты сердечных сокращений на развитие диастолической дисфункции левого желудочка у пожилых больных хронической ишемической болезнью сердца // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология: от науки – к практике». – Санкт-Петербург, 25-27 сентября 2013. – С.74

57. Багрий А.Э., Щукина Е.В., Самойлова О.В., Приколота А.В., Гуков А.Г., Приколота О.А. Оценка эффективности комбинированного применения β -адреноблокаторов и ивабрадина у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза // Материалы Российского Национального конгресса кардиологов. – Москва, 22-25 сентября, 2015. – С.83

58. Дядык А.И., Щукина Е.В., Курапов К.А., Цыба И.Н., Ефременко В.А. Железодефицитная анемия при хронической сердечной недостаточности: клиническое значение и лечебная тактика // Материалы Российского Национального конгресса кардиологов. – Москва, 22-25 сентября, 2015. – С.232

59. Багрий А.Э., Михайличенко Е.С., Щукина Е.В., Ефременко В.А., Маловичко И.С., Яровая Н.Ф., Ракитская И.В. Комбинированное использование валсартана и спиронолактона у больных с эссенциальной артериальной гипертензией // Материалы Российского национального Конгресса кардиологов «Кардиология 2016: Вызовы и пути решения». – Екатеринбург, 20-23 сентября, 2016. – С. 86.

60. Багрий А.Э., Щукина Е.В., Приколота А.В., Приколота О.А., Цыба И.Н., Ефременко В.А., Ракитская И.В., Мельник Ю.А. Ивабрадин у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной систолической функцией левого желудочка и гипотензией // Электронный сборник материалов ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы терапии». Донецк, 24 марта 2017. – С. 215

61. Щукина Е.В., Цыба И.Н., Приколота О.А., Ракитская И.В., Мельник Ю.А. Эффективность антагонистов минералокортикоидных рецепторов у больных с хронической сердечной недостаточностью со сниженной систолической функцией левого желудочка // Электронный сборник матер. ежегодной научно-практ. конф. «Актуальные вопросы терапии». – Донецк, 24 марта 2017. – С.215.

62. Багрий А.Э., Щукина Е.В., Приколота А.В., Приколота О.А., Маловичко С.И., Ефременко В.А., Хоменко М.В. Ивабрадин у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной систолической функцией левого желудочка и гипотензией // Университетская клиника. – 2017. – Приложение. – С.13-14.

63. Багрий А.Э., Ковыршина Е.Е., Щукина Е.В., Маловичко С.И., Цыба И.Н., Багрий В.А., Приколота О.А. Применение дронедарона у больных с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий при сохранной и умеренно сниженной функции почек // Материалы Российского национального

конгресса кардиологов «Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации». – Санкт-Петербург, 24-27 октября 2017. – С. 116.

64. Михайличенко Е.С., Багрий А.Э., Щукина Е.В., Кардашевская Л.И. Эффективность применения спиронолактона в комбинации со стандартной гипотензивной терапией у больных с артериальной гипертензией // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации». – Санкт-Петербург, 24-27 октября 2017. – С. 364.

65. Багрий А.Э., Щукина Е.В., Самойлова О.В., Цыба И.Н., Яровая Н.Ф., Мельник Ю.А. Особенности постинфарктного ремоделирования левого желудочка по данным лучевых методов диагностики // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации». – Санкт-Петербург, 24-27 октября 2017. – С. 390.

66. Багрий А.Э., Щукина Е.В., Самойлова О.В., Ефременко В.А., Воробьев А.С., Приколота О.А., Ракитская И.В. Просективное изучение влияния кардиопротекторной терапии на постинфарктное ремоделирование левого желудочка в зависимости от особенностей фиброзирования миокарда // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации». – Санкт-Петербург, 24-27 октября 2017. – С. 816.

67. Bagrii K.A., Samoiloa O.V., Prikolota O.A., Schukina E.V. Left ventricular structure and function in elderly patients with coronary artery disease // Eur. J. Heart Fail. – 2012. – Vol. 11 (Suppl.1). – Abstract from the 16th Annual Scientific Meeting of the European Society of Cardiology. – 60114.

68. Bagriy A.E., Shchukina E.V., Malovichko S.I., Prikolota A.V. Addition of ivabradine to carvedilol reduces duration of carvedilol uptitration and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2013.– Vol.61 (10S) <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1665016>

69. Bagrii K.A., Samoiloa O.V., Prikolota O.A., Schukina E.V. Galectin-3 levels in elderly patients with coronary artery disease // Eur.J.Heart Fail. – 2014. – Vol.16 (Suppl.2). – P.173 (http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.93_13/pdf)

70. Bagriy A.E., Schukina E.V., Samoiloa O.V., Pricolota O.A., Malovichko S.I., Gukov A.G., Vorobiev A.S., Pricolota A.V., Bagriy E.A. Ivabradine in patients with chronic heart failure and low blood pressure // Eur.J.Heart Fail. – 2014. – Vol.16 (Suppl.2). – P. 264 (http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.93_18/pdf).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АМР	– антагонисты минералокортикоидных рецепторов
β-АБ	– β- адреноблокаторы
Гал	– галектин
ЖДА	– железодефицитная анемия
ИАПФ	– ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
ККИ	– коронарный кальциевый индекс
ЛЖ	– левый желудочек
ММП	– матриксная металлопротеиназа
МНУП	– мозговой натрийуретический пептид
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СМ ЭКГ	– суточное мониторирование электрокардиограммы
ТИМП	– тканевой ингибитор металлопротеиназ
ФВ	– фракция выброса
ФК	– функциональный класс
ФП	– фибрилляция предсердий
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиограмма

Подписано в печать 20.09.2019. Формат 60x84x1/16.
Усл. печ. л. 1,0. Печать лазерная. Заказ № 126. Тираж 100 экз.

Отпечатано в «Документ-Центр»
на цифровых издательских комплексах Xerox DocuColor 242.

83050, г. Донецк, ул. Университетская, 34
тел./факс: 8 (062) 345-01-00; тел.: 8 (062) 334-11-00
<http://doc.dn.ua>, e-mail: print@ doc.dn.ua