

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО

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

Диссертация

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Багрий Андрей Эдуардович

Донецк 2019

СОДЕРЖАНИЕ

	стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) при ишемической болезни сердца (ИБС) (обзор литературы).....	16
Глава 2. Материал и методы.....	59
2.1. Методы и дизайн исследования.....	59
2.1.1. Эхокардиографическое исследование.....	61
2.1.2. Мультиспиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография сердца у больных ХСН при ИБС.....	64
2.1.3. Гормоны и биомаркеры.....	67
2.1.4. Наблюдение за больными в динамике.....	71
2.1.5. Статистическая обработка материала.....	84
2.2. Характеристика больных.....	87
Глава 3. Оценка особенностей структуры и функции левого желудочка (ЛЖ) у больных ХСН при ИБС с помощью комплекса лучевых методов диагностики.....	106
3.1. Характеристика гипертрофии ЛЖ.....	106
3.2. Характеристика дилатации ЛЖ и левого предсердия.....	119
3.3. Характеристика систолической функции ЛЖ.....	133
3.4. Характеристика диастолической функции ЛЖ.....	144
Глава 4. Оценка уровней гомонов и биомаркеров у больных ХСН при ИБС.....	150
Глава 5. Клинико-лабораторные и клинико-инструментальные сопоставления, и обоснование концепции прогнозирования развития и прогрессирования ХСН при ИБС.....	187
Глава 6. Лечение больных ХСН при ИБС.....	208

6.1. Вариант А лечебной программы – применение препаратов, влияющих на частоту сердечных сокращений.....	209
6.2. Вариант В лечебной программы – применение препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.....	224
6.3. Вариант С лечебной программы – применение гиполипидемических препаратов.....	231
6.4. Вариант D лечебной программы – противоанемическая терапия.....	239
6.5. Вариант Е лечебной программы – применение антитромботических препаратов.....	247
Глава 7. Обоснование концепции прогнозирования эффективности различных лечебных программ у больных ХСН при ИБС.....	258
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	279
ВЫВОДЫ	329
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	333
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	336
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	338

ВВЕДЕНИЕ

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 [2, 7, 12-13, 94, 98, 140, 181, 231]. 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) [3-4, 94, 106, 167, 249]. Распространенность ХСН среди взрослого населения составляет 1,5-2 %, достигая 6-10 % у лиц в возрасте старше 65 лет [83-84, 94, 106, 166]. В Украине ХСН регистрируется у 2-3 % взрослых, а среди лиц старше 85 лет ее процент увеличивается до 15 % и более [15, 17, 22, 94]. Эксперты Российской Федерации 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) [2, 32, 33, 98]. Прогноз при ХСН, несмотря на все усилия мирового кардиологического сообщества, постоянное совершенствование диагностических и лечебных подходов – продолжает оставаться весьма неблагоприятным, ряд экспертов даже обозначают его как «удручающе мрачный» [106, 165, 166]. 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) [106, 166]. 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 [12, 13, 98, 106]. Примерно у 50 % больных с ХСН имеется фибрилляция предсердий (ФП), что дополнительно существенно увеличивает риск развития тромбоэмболических осложнений [94, 155]. 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 [249, 258, 267]. 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 [98, 138, 150]. 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 [15, 17, 22, 94]. 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 [69, 70, 85, 239, 259, 264, 311, 316]. 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 [45, 94, 106, 165, 259]. 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 постинфарктных больных) продолжают признаваться фракция выброса (ФВ) ЛЖ и уровни мозгового натрийуретического пептида (МНУП) [5, 31, 37, 94, 225, 239]. 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 [5, 6, 31, 37, 46, 53, 122, 180, 268]. Это мотивирует продолжение научного поиска, направленного на улучшение прогнозирования прогрессии ХСН.

Также не утратил высокую актуальность, несмотря на интенсивное изучение в течение последних нескольких десятилетий, и вопрос прогнозирования эффективности лечения больных с ХСН при ИБС [5, 9, 16, 32, 55, 210, 216, 309]. За это время постепенная разработка, внедрение в клиническую практику и повсеместное утверждение современных лечебных программ для постинфарктных больных и лиц с ХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ, потребовали формирования подходов к прогнозированию результатов лечения [94, 154, 156, 226, 230]. 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 (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) [5, 16, 21, 31, 235, 239].

В то же время, данные этих исследований не позволили сформировать единый взгляд на ценность того или иного из предлагавшихся показателей; мнения о возможности использования комплекса этих критериев в достаточной степени противоречивы [32, 36, 118, 121, 239, 278]. 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 [122, 235, 279], другие авторы указывают на невысокую специфичность таких подходов и отрицают их полезность в рутинной клинической практике [47, 129, 239, 278].

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 клинико-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 клинико-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 (ЧСС), включая β -адреноблокаторы (β -АБ), ивабрадин и сердечные гликозиды.

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

6. У постинфарктных 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 постинфарктных 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 при ИБС.

Объект исследования: больные ИБС и различными клинико-патофизиологическими 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 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; (E) 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 при 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 фиброзирования миокарда ЛЖ (по данным МРТ), для прогрессирования темпа ремоделирования ЛЖ.

В работе установлена важная роль концентрического ремоделирования ЛЖ в развитии последующих его структурно-функциональных нарушений. Показана тесная связь ускоренного темпа постинфарктного 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 и -9, 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 постинфарктного

ремоделирования ЛЖ; определены факторы риска развития и прогрессирования нарушения систолической, а также диастолической функции ЛЖ; установлены факторы риска прогрессирования клинических проявлений ХСН при 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 пероральными препаратами сульфата железа продемонстрирована приоритетность выбора целевых уровней гемоглобина в пределах 105-119 г/л. Отмечено, что у постинфарктных больных с ХСН оптимальная продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) составляла от 6 до 9 месяцев. Среди лиц с персистирующей / перманентной формами ФП 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 постинфарктного 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. Продемонстрированное 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, дифференцированное 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 выбор 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 ЛЖ, 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 постинфарктных больных), коррекция ЖДА, дифференцированное 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» МЗ ДНР, 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» МЗ ДНР и ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 70 печатных работ, в том числе 6 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.

РАЗДЕЛ 1

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), обозначаемая как неспособность сердца обеспечивать выброс в циркуляцию такого количества оксигенированной крови, которое бы обеспечивало потребности периферических тканей, в том числе, при нагрузке, является одной из наиболее серьезных проблем современной кардиологии и внутренней медицины, в целом. Она характеризуется высокой распространенностью и неблагоприятным прогнозом [2, 7, 12-13, 94, 98, 140, 181, 231]. 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 и артериальной гипертензии (это обусловлено тем, что лица, которые ранее погибали от инфарктов миокарда и мозговых инсультов, сейчас доживают до этапа ХСН) [3-4, 94, 106, 167, 249]. По данным экспертов ряда авторитетных кардиологических ассоциаций Европы и Северной Америки, распространенность ХСН среди взрослого населения составляет 1,5-2%, достигая 6-10% у лиц в возрасте старше 65 лет [83-84, 94, 106, 166]. В Украине ХСН регистрируется у 2-3% взрослых, а среди лиц старше 85 лет ее процент увеличивается до 15 и более [15, 17, 22, 94]. Эксперты Российской Федерации 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) [2, 32, 33, 98]. Прогноз при ХСН, несмотря на все усилия мирового кардиологического сообщества, постоянное совершенствование диагностических и лечебных

подходов – продолжает оставаться весьма неблагоприятным, ряд экспертов даже обозначают его как «удручающе мрачный» [106, 165, 166]. Так, 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) [106, 166, 277, 324]. 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 [12, 13, 98, 106]. Примерно у 50% больных с ХСН имеется фибрилляция предсердий (ФП), что дополнительно существенно увеличивает риск развития тромбоэмболических осложнений [94, 117, 155]. 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 [249, 258, 267]. Необходимость постоянного лечения и частых повторных госпитализаций делает ХСН и проблемой, весьма затратной для общества в экономическом отношении. Во многих странах постоянно констатируется рост затрат на лечение ХСН, причем темп этого роста выше, чем темп увеличения количества больных с ХСН [98, 138, 150, 326]. Все это определяет высокую медицинскую и социальную значимость проблемы ХСН в целом.

ХСН является финальной стадией различных заболеваний сердца, характеризующейся истощением резервных возможностей миокарда и системных компенсаторных механизмов [94, 98, 106, 271, 293, 322]. Хотя спектр причин ХСН весьма широк и включает в себя самые разные кардиологические поражения (от перегрузки камер сердца при клапанных пороках до действия экзогенных кардиотоксических факторов), в структуре ее этиологии несомненно доминирует ишемическая болезнь сердца (ИБС) [15, 17, 22, 94, 282, 293]. Так, по данным экспертов Украины, до 68 % больных с ХСН имеют стенокардию, а 72 % – перенесенный ранее инфаркт

миокарда (ИМ) [15, 17, 22, 94]. Сходный процент приводят и в Российской Федерации – по суммарным данным, в развитии до 70 % случаев ХСН ведущую роль играет ИБС (обычно с перенесенным ИМ), нередко в сочетании с артериальной гипертонией (АГ) [2, 4, 45, 55, 67].

Роль ИБС в развитии ХСН достаточно активно изучалась в течение последних десятилетий [69, 70, 85, 104, 128, 132, 137, 173]. Основное место в формировании и прогрессировании структурно-функциональных нарушений левого желудочка (ЛЖ), как основной камеры сердца, обеспечивающей потребности системной циркуляции, отводят сейчас процессам его ремоделирования (в первую очередь, постинфарктного) – это обозначение предложено в 1990 г. М. Pfeffer и Е. Braunwald. Под этим термином понимают сложный комплекс изменений, причинно связанных с наличием участка постинфарктного некроза/рубца, приводящих в итоге к глубокому переустройству структуры миокарда, геометрии ЛЖ (сферизация, дилатация) и его функции (систолическая и диастолическая дисфункция, часто в разных сочетаниях) [226, 259]. Наряду с понятием «ремоделирование» достаточное распространение получил термин «ишемическая кардиомиопатия», предложенный еще в 1970 г. G.E.Burch et al. В течение последнего десятилетия этот термин широко используется в отечественных и зарубежных медицинских изданиях. В становлении и прогрессировании «ишемической кардиомиопатии» важная роль отводится находящимся в тесной взаимной связи процессам постинфарктного рубцевания, постинфарктного ремоделирования, гибернации (hibernation) и оглушения (stunning) миокарда. Определенное значение в развитии «ишемической кардиомиопатии» имеет также феномен «ишемической подготовки» (ischemic preconditioning), под которым понимают изменения механических и электрофизиологических свойств участка миокарда при повторяющихся эпизодах его ишемизации [106, 165, 178, 205, 259]. Ввиду особой значимости

для целей настоящей работы, процессы постинфарктного ремоделирования ЛЖ при ХСН более подробно будут рассмотрены ниже.

Несомненна крайне высокая значимость возрастных изменений, происходящих в сердечно-сосудистой системе, для развития ХСН. ХСН даже рассматривается как состояние, «преимущественно присущее пожилому возрасту» [10, 17, 74, 83, 254, 319]. Более 65% больных с ХСН, по данным специалистов Российской Федерации, имеют возраст старше 60 лет [74, 98]. Способствующие развитию ХСН возрастные изменения очень многообразны и недостаточно изучены. Они реализуются на разных уровнях – от молекулярно-клеточного (постепенное укорочение теломер – концевых участков хромосом, не способных к репликации – эта теория старения – «маргинотомии», предложенная еще в 1971 г. советским ученым А.М. Оловниковым в настоящее время принята в мире [108]; нестабильность генома; нарушение метилирования ДНК и увеличение ее повреждений; оксидативные нарушения митохондрий) до тканевого (усиление процессов воспаления, тромбоза, апоптоза, аутофагии, фиброза, нарушений энергетического баланса, ангиогенеза, адренергической стимуляции [164, 179, 222, 242, 285, 292, 294]) и далее до органного / организменного (из-за повышения жесткости стенки крупных сосудов – изолированная систолическая гипертензия, перегрузка ЛЖ давлением, его гипертрофия и фиброз, повышение риска ишемизации миокарда, с развитием нарушений как его сократимости, так и процессов расслабления) [163, 164, 223, 238, 273, 279]. Возрастные изменения сердечно-сосудистой системы этим не исчерпываются; развитию ХСН также будут способствовать фибротические процессы в структурах проводящей системы (с повышением риска формирования различных вариантов блокад), снижение хронотропной функции (и связанное с этим уменьшение резерва частоты сердечных сокращений и резерва сердечного выброса), кальцификация и фибротическая трансформация клапанного аппарата [10, 83, 94, 131, 132, 156, 228].

Вернемся к рассмотрению патофизиологических изменений ЛЖ, объединяемых термином «постинфарктное ремоделирование» (с учетом его важнейшей роли в развитии ХСН у лиц с ИБС). В наибольшей степени ремоделирование ЛЖ выражено у больных с крупными трансмуральными, особенно передними, ИМ [94, 197, 205, 213, 231, 271]. Процессы ремоделирования затрагивают участки как самого инфаркта, так и пограничной зоны, гибернированного миокарда, а также неповрежденные отделы миокарда [213, 231]. На тканевом уровне в процессы ремоделирования вовлечены миокардиоциты пограничной зоны и интактных отделов миокарда, эндотелиальные и гладкомышечные клетки интрамуральных коронарных сосудов, фибробласты и коллагеновый матрикс миокарда [104, 183, 226, 264]. В гипертрофированных кардиомиоцитах повышается синтез белка и продукция саркоплазматических сократительных единиц. Пусковыми стимулами гипертрофии являются норадреналин, ангиотензин II, эндотелин, локальные пептиды, стимулирующие рост клеток (инсулиноподобный фактор роста I, кардиотропин I, фактор роста фибробластов), и физические факторы, вызывающие растяжение кардиомиоцитов (повышенная пред- и постнагрузка, повышенное напряжение стенки сердца) [128, 132, 178, 197].

В ответ на ишемическое повреждение происходит активация фибробластов и эндотелиальных клеток, что способствует повышению синтеза коллагена и фиброзированию как инфарцированных, так и неинфарцированных участков миокарда, увеличению его «жесткости» и формированию диастолической дисфункции ЛЖ [94, 132, 197].

Выделяют ранний и поздний периоды постинфарктного ремоделирования сердца [197, 239, 259].

Период раннего ремоделирования регистрируют в первые 24–72 ч. до 3–4 недель от начала ИМ, его степень зависит от величины поражения миокарда, уровня поражения коронарного русла, проходимости инфаркт-

зависимой венечной артерии, состояния тканевой перфузии, наличия жизнеспособных тканей в зоне некроза [197, 259, 264].

В течение первых нескольких суток после развития ИМ непропорционально истончается и «растягивается» инфарктная зона, которая уже не в силах противостоять внутрижелудочковому давлению, что в последующем приводит к выпячиванию некротизированного участка миокарда («экспансии инфаркта») вплоть до образования аневризмы или разрыва сердца [271, 285]. Постинфарктная дилатация ЛЖ связана не только с экспансией зоны инфаркта, но и с удлинением сокращающегося сегмента и изменением геометрии желудочка за счет феномена «соскальзывания» мышечных волокон непораженных участков миокарда, приводящего к уменьшению количества слоев кардиомиоцитов и истончению миокардиальной стенки [285, 311]. Некоторые авторы полагают, что постинфарктное ремоделирование ЛЖ развивается больше в результате удлинения миоцитов, чем вследствие их «соскальзывания» [259, 311]. На начальном этапе ремоделирования ЛЖ растяжение непораженных участков миокарда направлено на поддержание адекватной насосной функции сердца и компенсирует отсутствие активного сокращения «выбывших» мышечных регионов. Неповрежденные участки миокарда вынуждены брать на себя функции поврежденных отделов, где приспособление к создавшимся условиям идет по пути компенсаторной гипертрофии. Мышечная масса ЛЖ нарастает без увеличения числа кардиомиоцитов, то есть без их гиперплазии [94, 259, 311].

Таким образом, изначально ремоделирование представляет собой компенсаторный процесс, направленный на поддержание контрактильной функции ЛЖ за счет гипертрофии миокарда и расширения камер сердца [259]. Изменение геометрии ЛЖ вследствие механизма Франка–Старлинга способно усиливать сократимость жизнеспособного миокарда. В результате

указанных сдвигов появляется гиперкинез в неповрежденных участках и временная компенсация гемодинамики [94, 322].

В более поздние сроки (более 3-4 недель от начала ИМ) имеют значение наличие и обширность зон резидуальной ишемии и «оглушения» миокарда, выраженность воспалительной реакции в ответ на развитие ИМ, степень активации симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС), процесса апоптоза кардиомиоцитов [128, 132, 178, 285]. Прогрессирует дилатация полости ЛЖ; скорость этой прогрессии зависит от размеров ИМ и его локализации, наличия и объема жизнеспособного миокарда, а также от выраженности гипертрофии кардиомиоцитов и интерстициальных фиброзных изменений [197, 205, 264, 329]. В результате преобладания скорости дилатации над процессом гипертрофии миокард ЛЖ становится более тонкостенным, нарушается геометрия его полости с переходом к гемодинамически невыгодной сферической форме. В этой ситуации процесс ремоделирования ЛЖ приобретает характер дезадаптационного [94, 128, 239, 322].

У больных, перенесших ИМ, основные патофизиологические изменения в ЛЖ могут быть представлены как серия прогрессирующих неблагоприятных событий, включающих: (1) формирование несокращающегося и потенциально расширяющегося участка некротической / рубцовой ткани; (2) образование перегрузки ЛЖ объемом вследствие расширения сегмента (-ов) ЛЖ; (3) на более поздних этапах – становление перегрузки ЛЖ давлением, причинно связанной с его перегрузкой объемом [128, 132, 259, 264, 322]. Таким образом, постинфарктное ремоделирование ЛЖ является результатом комбинированной перегрузки ЛЖ объемом и давлением. Устойчивая перегрузка ЛЖ объемом обеспечивает повышение диастолического напряжения стенок ЛЖ, что стимулирует рост кардиомиоцитов в длину с развитием эксцентрической гипертрофии и дилатации ЛЖ. При перегрузке ЛЖ давлением имеет место увеличение

систолического напряжения стенок ЛЖ, это способствует росту миокардиоцитов в толщину с соответствующим увеличением толщины стенок и развитием концентрической гипертрофии ЛЖ. В соответствии с законом Laplace, при увеличении толщины стенки ее напряжение снижается, т.е. в случае адекватной концентрической гипертрофии ЛЖ исходно повышенное систолическое напряжение стенок ЛЖ нивелируется в процессе гипертрофии, и в механическом отношении ЛЖ остается компенсированным. В случае же, когда гипертрофия ЛЖ становится неадекватной, систолическое напряжение его стенок остается повышенным, что является одной из предпосылок развития его декомпенсации [94, 259, 322]. При постинфарктном ремоделировании структурные изменения стенок и камеры ЛЖ характеризуются комбинацией особенностей, присущих тем, которые рассмотрены выше для перегрузки и объемом, и давлением [178, 205, 213, 216, 222, 225]. Здесь следует, однако, отметить, что одними механическими факторами (перегрузка объемом / давлением, повышение диастолического / систолического напряжения стенок) механизмы развития постинфарктного ремоделирования ЛЖ не исчерпываются. Широкие исследования нейрогуморальных, цитокиновых и молекулярных механизмов ремоделирования существенно дополнили рассмотренные выше разделы «структурно-гемодинамических нарушений» ЛЖ [5, 6, 59, 164, 184, 197, 216, 222, 226, 239].

Симпатическая гиперактивность (устанавливаемая как прямыми методами – по повышенным уровням норадреналина в циркуляции и тканях, так и косвенными – например, по степени функциональной активности перонеального нерва) регистрируется у больных с острым ИМ, а также у постинфарктных больных [94, 101, 243]. Причины симпатической активации в этих ситуациях многообразны и недостаточно изучены (резидуальная ишемия миокарда, дилатация ЛЖ, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эмоциональный стресс и другие факторы) [94,

101, 328]. Устойчиво повышенный уровень адренергической стимуляции оказывает целый ряд эффектов на процессы постинфарктного переустройства ЛЖ [313]. Среди них – возможная прямая стимуляция активности ММП (с нарушением структурных характеристик коллагена в миокарде, повышением его податливости и последующей дилатацией ЛЖ); снижение плотности β -адренорецепторов на миокардиоцитах, их гиперфосфорилирование, ингибирование кальциевых каналов сарколеммы и последующим снижением систолической функции ЛЖ) [94, 180, 223, 313]. Гиперадренергическая сигнализация также ведет к перегрузке миокардиоцитов кальцием, что может являться значимым мальадаптивным стимулом, увеличивающим вероятность апоптоза миокардиоцитов [41, 47, 137, 179, 203, 259].

Ангиотензин II рассматривается как один из ведущих рост-стимулирующих факторов при различных вариантах гипертрофии и ремоделирования ЛЖ (при перегрузке ЛЖ давлением, объемом, а также при их комбинации, в т.ч. у постинфарктных больных); он также оказывает отчетливые профибротические эффекты [114, 230]. Повышенные уровни ангиотензина II инициируют мальадаптивную внутриклеточную стимуляцию, способствуя увеличению темпов апоптоза миокардиоцитов, повышая темпы формирования дилатации и систолической дисфункции ЛЖ [94, 113]. Важными механизмами неблагоприятного влияния ангиотензина II на ремоделирование ЛЖ являются повышение уровней кальция в цитозоле миокардиоцитов, стимуляция формирования свободных кислородных радикалов, увеличение экспрессии профибротического медиатора TGF- β) [94, 301, 328, 333].

В течение последних полутора десятилетий сформировались представления о важной роли альдостерона в процессах фиброзирования миокарда и его ремоделирования у больных с ИБС и с ХСН. Были установлены и достаточно подробно изучены рост-стимулирующие эффекты альдостерона на фибробласты (вызывающие их пролиферацию и

увеличивающие темпы образования коллагена) [21, 41, 179]. Представлены данные о том, что при длительном (более 3 недель) устойчивом увеличении уровней альдостерона в циркуляции происходит значительное ускорение пролиферации фибробластов с выраженной стимуляцией процессов периваскулярного фиброзирования (включая как крупные, так и средние и мелкие сосуды, в том числе интрамиокардиальные – в предсердиях и желудочках, и другие интраорганные) [41, 94, 184, 267]. Перечисленные эффекты альдостерона реализуются через его действие на внутриклеточные рецепторы – специализированные протеиновые структуры, расположенные в цитозоле клеток дистальных извитых канальцев нефрона, фибробластах и, возможно, некоторых других [266, 267]. Образовавшийся комплекс транспортируется в ядро клетки, связывается со специфическими участками ДНК и, таким образом, регулирует различные функции клеток (синтез структур, формирующих трансмембранные натриевые каналы, Na-K – АТФ-азу, Na-H – АТФ-азу, синтез коллагена). У постинфарктных больных, особенно при развитии ХСН, концентрации альдостерона в плазме значительно возрастают, они могут более чем в 20 раз превосходить его уровни у здоровых лиц. Повышение концентрации альдостерона в плазме при этом является вариантом «вторичного гиперальдостеронизма» [182, 266, 267]. Его развитие связывают с двумя основными причинами. Первая состоит в увеличении образования альдостерона вследствие избыточного стимулирующего влияния более высоких концентраций ангиотензина II на рецепторы I типа к нему в *zona glomerulosa* надпочечников и в структурах сосудистой стенки. Вторая причина – уменьшение печеночного клиренса альдостерона из-за снижения перфузии печени и, возможно, также других, пока недостаточно установленных механизмов [179, 266].

Альдостерону отводится важное место в развитии и прогрессировании ремоделирования ЛЖ, а также ХСН [266, 332]. Повышенные концентрации альдостерона способствуют задержке натрия и воды с развитием отеков,

увеличению потерь калия и магния, повышению симпатической и снижению парасимпатической активности, нарушению барорецепторной функции, усугублению дисфункции эндотелия, увеличению вазомоторной реактивности и оксидативного стресса [94, 141, 266]. Кроме того, «вторичный гиперальдостеронизм» является важным фактором, способствующим периваскулярному и интрамиокардиальному фиброзированию, снижению податливости стенки артерий, увеличению темпов ремоделирования камер сердца, повышению жесткости их стенок и, как следствие, развитию и прогрессированию диастолической и систолической дисфункции ЛЖ [182, 266].

В течение последнего десятилетия существенно активизировались исследования различных биологических субстанций (именуемых биомаркерами), оценка уровней которых позволяла бы улучшать диагностику, прогнозирование и выбор лечебной тактики при различных заболеваниях внутренних органов [5, 30, 31, 37, 47, 53, 120]. В настоящее время многие десятки подобных маркеров находятся на разных этапах изучения и апробирования; часть из них уже в полной мере вошла в клиническую практику и включена в международные рекомендации [61, 94, 121, 124, 129, 159]. В кардиологии в качестве примеров таких повсеместно принятых биомаркеров могут быть приведены тропонины и натрийуретические пептиды, вошедшие с высокими уровнями «доказательности» в Рекомендации по диагностике и лечению различных вариантов острого коронарного синдрома и острой / хронической СН, соответственно [45, 106, 167].

Мозговой натрийуретический пептид (МНУП – BNP и NT-proBNP) относят, по определению E. Braunwald, к маркерам миокардиального стресса [124]. Высвобождение этих пептидов увеличивается при наличии гипертрофии ЛЖ, его дилатации, при возрастании уровней напряжения стенки ЛЖ. Концентрации МНУП прогрессивно нарастают с увеличением

ФК ХСН [127]. В более значительной степени они обычно повышены при ХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ, чем при ХСН с сохранной систолической функцией ЛЖ [31, 304]. Хотя уровни этих пептидов увеличиваются с возрастом и при снижении функции почек, остается неясным, связано ли это нарастание с увеличением напряжения стенок ЛЖ, либо же с иными факторами, например, с ухудшением их почечного клиренса [94, 254]. У женщин содержание МНУП обычно выше, чем у сопоставимых по возрасту мужчин [206]. Уровни МНУП находятся в обратной связи с индексом массы тела, что может быть связано с присутствием клиренсовых рецепторов к этим пептидам на адипоцитах. Повышение уровней натрийуретических пептидов не обязательно является указанием на наличие декомпенсации ХСН или на угрозу развития такой декомпенсации; высокие уровни МНУП нередко выявляются у клинически стабильных больных с ХСН [122]. Содержание в крови МНУП также нередко повышено у больных с острыми коронарными синдромами, их повышение возможно и у больных с иными состояниями, такими как сепсис, гипертиреоз, цирроз печени [324]. При состояниях, когда имеется вовлечение правого желудочка сердца (например, у лиц с легочными эмболиями, легочной гипертензией, тяжелыми формами хронического обструктивного заболевания легких) уровни МНУП тоже могут быть повышены, но обычно не столь значительно, как при поражениях с вовлечением ЛЖ [280]. Обращается внимание на то, что у больных с острым отеком легких уровни натрийуретических гормонов могут еще не быть значительно повышенными, т.к. просто не успевают высвободиться из миокарда к моменту обследования [323]. У лиц с рестриктивным перикардитом уровни МНУП обычно не увеличены, поскольку у них чаще всего не повышено напряжение стенки ЛЖ [94, 324].

Особая важность придается определению уровней МНУП у лиц, поступающих с одышкой (неясного генеза) в отделения, оказывающие неотложную помощь [323]. В крупном исследовании Breathing Not Properly

Study, включавшем более 1500 больных, поступавших в отделения неотложной помощи с одышкой, определение МНУП оказалось более чувствительным и специфичным в установлении наличия сердечной недостаточности, чем врачебный осмотр. Граничный уровень МНУП имел 90% чувствительность и 76% специфичность в диагностике сердечной недостаточности у лиц с одышкой. Получение данных о концентрациях натрийуретических пептидов в отделениях неотложной помощи также ассоциировалось с более быстрым установлением диагноза, меньшей продолжительностью пребывания в стационаре, снижением экономических затрат [234].

Оценка концентраций МНУП достаточно широко используется для оценки прогноза у больных с ХСН [127]. Показано, что данные, полученные на момент поступления в клинику с диагнозом декомпенсации ХСН, вполне применимы для прогнозирования степени риска внутригоспитальной смертности [193, 323]. Также имеются свидетельства того, что результаты оценки уровней МНУП у стабильных больных с ХСН в амбулаторной практике, могут использоваться для оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти [269]. На основании данных этих и целого ряда других исследований и регистров, оценка уровней МНУП сейчас уже включена в качестве стандартного компонента диагностики ХСН в обновленных международных Рекомендациях по ХСН [45, 76, 106, 167]. В то же время, место определения МНУП в прогнозировании постинфарктного ремоделирования ЛЖ остается недостаточно ясным.

Особую роль среди кардиальных биомаркеров занимают маркеры миокардиального фиброза [124]. Если ранее считалось, что протеины фибриллярного коллагенового матрикса миокарда формируют относительно статичные структуры, то сейчас известно, что эти протеины могут претерпевать достаточно быстрые преобразования. Ряд авторитетных кардиологов считают одним из наиболее впечатляющих недавних открытий в

понимании процесса ремоделирования сердца идентификацию и установление патофизиологической роли семейства коллагенолитических энзимов (ММП) и их гликопротеиновых антагонистов (ТИМП) [1, 30, 59, 270]. Нарушение баланса между системами ММП и ТИМП с преобладанием активности ММП может приводить к дилатации ЛЖ и истончению его стенки в результате процесса скольжения мышечных волокон или отдельных миокардиоцитов в стенке ЛЖ. Этот же процесс может обуславливать ухудшение глобальной систолической функции ЛЖ в результате развития диссинхронии сокращения волокон его миокарда [1, 52, 199, 268].

С учетом важности ММП в процессе постинфарктного ремоделирования ЛЖ, далее мы более подробно рассмотрим некоторые аспекты этой проблемы. ММП относятся к семейству цинксодержащих эндопептидаз, функция которых связана с обменом белков межклеточного матрикса [124]. Они синтезируются и секретируются целым рядом клеток: фагоцитами, лимфоцитами, фибробластами, эпителиальными и онкогенно-трансформированными клетками [292]. В настоящее время открыто более 25 видов ММП. Они классифицируются на несколько подгрупп: 1) коллагеназы (ММП-1, ММП-8, ММП-13, ММП-18); 2) желатиназы (ММП-2, ММП-9); 3) стромелизин (ММП-3, ММП-10); 4) группа недифференцированных (ММП-7, ММП-26, ММП-11, ММП-12, ММП-14, ММП-15 и др.) [124].

В некоторых клинических исследованиях установлено, что уровень желатиназ (ММП-2, ММП-9) повышается у больных с нестабильной стенокардией, острым ИМ по сравнению со здоровыми контрольными лицами [244]. У пациентов с трехсосудистым коронарным поражением повышается уровень ММП-9 по сравнению с контрольной группой и с группой, в которую вошли пациенты с двухсосудистым поражением. Таким образом, предполагается, что повышение уровня ММП отражает тяжесть коронарного атеросклероза. Повышение уровня ММП-9 и ТИМП-1 было выявлено у больных с повреждением левой передней огибающей артерии по

сравнению со здоровыми людьми. Уровни коллагеназ и желатиназ (ММП-2, ММП-9, ММП-13) повышаются уже в ходе первой недели после коронарной окклюзии, в то время, как ММП-8 и ММП-14 начинают повышаться только тогда, когда появляется ХСН [53, 244, 270]. ММП-9 отводится центральная роль в течении ИМ, поскольку удаление этой протеазы в экспериментальной модели снижает на 35% размер инфаркта по сравнению с контрольной областью инфаркта у мышей. Ослабление активности нейтрофильной инфильтрации и повышение активности ТИМП-1 сопровождается снижением размера инфаркта. ММП-9 рассматривается как важная составляющая нейтрофильной миграции и прямого повреждения тканей [199, 268, 270].

Полученные экспериментальные и клинические данные говорят о том, что ММП в целом и, в частности, ММП-9, играют ключевую роль как в острой, так и в хронической фазе миокардиального ответа на ишемию, они регулируют процессы, происходящие в экстрацеллюлярном матриксе миокарда [199, 335]. ММП-9 и ММП-2 способны разрушать компоненты этого матрикса, что способствует ремоделированию ЛЖ [124, 199, 313, 335].

Представляют интерес результаты исследований, целью которых являлось установление взаимосвязи между уровнями ММП в плазме и эхокардиографическими показателями. Повышение плазменного уровня ММП-9 в сыворотке крови постинфарктных пациентов сопровождалось снижением ФВ ЛЖ и увеличением степени выраженности его дилатации. В экспериментальных работах было продемонстрировано, что в постинфарктном периоде уровни ММП-2 и ММП-9 были значительно повышены в местах наиболее интенсивного протекания процесса ремоделирования [94, 244, 313].

Важные данные получены при изучении взаимосвязи между структурой и функцией ЛЖ и уровнями ТИМП-1 и ММП-9 в плазме, а также с исходом у больных, перенесших ИМ. Установлено, что эти плазменные

показатели могут быть маркерами ремоделирования миокарда, т.к. тесно связаны с эхокардиографическими параметрами [268, 270]. Их контроль может способствовать получению дополнительной прогностической информации относительно неблагоприятного течения ХСН и прогноза у постинфарктных больных [53, 270].

Исходя из вышеприведенных данных, некоторые специалисты высказывают предположение о том, что повышение активности ММП-2 и ММП-9 может использоваться в качестве нового маркера диагностики развития ХСН у постинфарктных больных и в будущем может быть внедрено в терапевтическую практику [1, 5, 30, 270]. В то же время, другие специалисты относятся к использованию ММП-2 и ММП-9 с этой целью довольно скептически [52, 53, 222, 226].

Современные фармакологические научные работы направлены на создание новых синтетических ингибиторов ММП как потенциальных лекарственных средств [129, 132, 244]. Сегодня для практикующего врача актуальным является вопрос, каким образом возможно воздействовать на систему ММП уже имеющимися сейчас на фармацевтическом рынке лекарственными препаратами. В научной литературе уже появились данные исследований, посвященных изучению влияния статинов на процессы ремоделирования сердца, и увеличение выживаемости в постинфарктном периоде [244]. Эти аспекты действия статинов не зависят от гипохолестеринемического эффекта препаратов. Исследования *in vitro* показали, что флувастатин и розувастатин ингибирует ММП-2 и ММП-9, не оказывая влияния на концентрацию и активность ТИМП-1 [244]. В настоящее время представлены доказательства регуляции альдостероном активности ММП-2 и ММП-9; тесное взаимодействие этих факторов дополнительно усиливает процессы постинфарктного ремоделирования [104, 128, 259]. С учетом этого, перспективным кажется исследование влияния

статинов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР) на систему альдостерон – ММП.

Система ТИМП регулирует активность ММП путем связывания с ними и блокирования способности этих энзимов к литическому действию на коллаген [124]. Семейство ТИМП в настоящее время включает 4 различных гликопротеина, обозначаемых как ТИМП-1, ТИМП-2, ТИМП-3 и ТИМП-4; каждый из них экспрессирован на миокардиальных фибробластах и миокардиоцитах. Протеины семейства ТИМП секретируются этими клетками, они действуют как естественные ингибиторы активных форм всех ММП; эффективность блокирования ММП для разных ТИМП варьирует. Чрезмерная экспрессия ТИМП благоприятствует прогрессии миокардиального фиброза [222, 242, 292]. Потеря ТИМП-контроля за активностью ММП рассматривается как важная причина повышения этой активности при ХСН [124]. При ХСН могут выявляться как снижение, так и повышение интрамиокардиальных уровней ТИМП-1 и ТИМП-3, а также нарушение связывания ММП-ТИМП. Несоответствие между уровнями ММП и ТИМП способствует персистирующей активации ММП (с индексами 2, 3, 8, 9, 13, 14), чрезмерному протеолизу экстрацеллюлярного матрикса и прогрессирующей дилатации ЛЖ [270].

В нескольких экспериментальных работах было отмечено, что низкие уровни ТИМП-1 ассоциированы с дефектами структуры экстрацеллюлярного матрикса миокарда, а также с развитием гипертрофии и дилатации ЛЖ, снижением его систолической функции [313, 335]. Ряд клинических исследований у больных АГ продемонстрировал наличие прямой связи между содержанием ТИМП-1 в циркуляции, с одной стороны, и размером ЛЖ, массой его миокарда и площадью поперечного сечения миокарда, с другой стороны [199]. В ряде эпидемиологических исследований (Фремингемское, анализы LIPID, AtheroGene и др.) получены также данные о том, что повышение уровней ТИМП-1 ассоциировано с увеличением степени

сердечно-сосудистого риска у больных с хронической ИБС (в т.ч. постинфарктных), ХСН, включая подгруппы лиц с сахарным диабетом (наличие диабета определяло и отчетливо более высокие уровни ТИМП-1 у лиц с ИБС) [94, 270]. Привлекают также внимание данные D. Kelly et al., продемонстрировавших связь степени нарастания структурно-функциональных нарушений ЛЖ у постинфарктных больных (404 пациента) с уровнями ТИМП-1, МНУП, а также отношением уровней ТИМП-1 / МНУП. Лица, имевшие уровни ТИМП-1 более 135 нг/мл, демонстрировали более высокий риск снижения ФВ ЛЖ и нарастания его дилатации в процессе более чем 300-дневного наблюдения. Связь между ТИМП-1 и более выраженным постинфарктным ремоделированием также была отмечена и для подгруппы лиц с сахарным диабетом в этой работе [268].

Одним из достаточно новых и считающихся весьма перспективными биомаркеров, активно изучающимся у кардиологических больных, является представитель лектинов – галектин-3 (Гал-3). Лектины – это белки, с высокой специфичностью связывающиеся с сахаридными структурами других молекул [6, 37, 47, 183]. Биологическая роль лектинов многообразна, может включать участие в реакциях клеточного распознавания, регуляции клеточной адгезии и др. [245]. Гал-3 является бета-галактозид-связывающим лектином, он экспрессируется активированными макрофагами и пролиферирующими фибробластами, при этом участвует в регуляции целого ряда патологических процессов, включая воспаление, фиброз и опухолевый рост [184]. Особый интерес представляет выявленная несколько лет назад (сначала в экспериментальных, а затем и в клинических исследованиях) связь уровней Гал-3 с процессами развития миокардиального фиброза [186, 245]. Показано, что при увеличении уровней Гал-3 усиливается пролиферация миокардиальных фибробластов. Полагают, что этот эффект не является прямым; возможно скорее, что Гал-3 необходим для активации фибробластов, которая медируется TGF- β [245]. Гал-3 способствует

продукции фибробластами коллагена 1 типа и его депонированию в матриксе миокарда. Продемонстрирована связь концентраций Гал-3 в крови со степенью выраженности фиброза миокарда и патологического ремоделирования камер сердца [186, 318].

Участие Гал-3 в процессах воспаления и фиброза не ограничивается миокардом. Имеются сообщения о связи повышения его уровней в сыворотке крови с риском развития фибротических процессов в других органах, включая печень, легкие [6, 47, 183, 184].

Пристальное внимание уделяется изучению возможной связи концентраций Гал-3 с риском развития и прогрессирования ХСН (подтверждение тесной ассоциации позволяет говорить о возможности использования этого биомаркера в прогностических целях) [6, 31, 245, 304]. В ряде экспериментальных сообщений такая связь убедительно демонстрируется: (1) высокими вероятностью и темпом развития ХСН при повышенных уровнях экспрессии Гал-3; (2) значительным замедлением развития фиброза миокарда и ХСН (а также фиброза печени и легких) у животных, гомозиготных по отсутствию гена, отвечающего за продукцию Гал-3 (Gal-3^{-/-}) и др. [183, 245, 304].

В клинических работах ассоциация уровней Гал-3 с риском развития ХСН, сердечно-сосудистой и общей смертности изучалась в различных группах, включая практически здоровых лиц; пациентов, перенесших острый коронарный синдром, а также больных, уже имеющих ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ. Представленные результаты дают основание рассматривать Гал-3 в качестве перспективного биомаркера для прогнозирования ХСН в этих группах, однако применимость его в широкой практике требует дальнейшего изучения. Приведем более подробно данные нескольких клинических сообщений [186, 304].

В работе J.E. Ho et al (2013) представлены данные наблюдения за 3.353 практически здоровыми лицами (средний возраст 59 лет) из Framingham

Offspring Cohort (исследования, являющегося продолжением известного Framingham Heart Study в следующем поколении), за которыми наблюдали на протяжении более чем 8 лет. В ходе этого периода, в среднем через 11,6 года, у 166 развились клинические проявления ХСН; всего 468 человек умерли от различных причин. Авторами отмечено, что риск развития ХСН *de novo* увеличивался на 28% при каждом повышении логарифмически-трансформированной концентрации Гал-3 в периферической крови на 1 стандартное отклонение ($p < 0,0001$). Эта связь не зависела от возраста, пола, уровней артериального давления и индекса массы тела, а также наличия сахарного диабета 2 типа [186].

Важно, что в этой работе не отмечено значимой корреляционной связи между уровнями Гал-3 и концентрациями МНУП, что может трактоваться как проявление более раннего реагирования Гал-3 на начальные этапы становления ХСН, т.е. еще до начала гемодинамического напряжения миокарда (при котором уже обычно увеличивается и МНУП) и до начала формирования ремоделирования ЛЖ [186].

При сопоставлении с эхокардиографическими показателями, отмечена связь уровней Гал-3 с массой миокарда ЛЖ, но не с параметрами систолической его функции и размером левого предсердия (в работе, к сожалению, не изучали показатели диастолической функции ЛЖ, что было бы весьма важно с учетом роли Гал-3 в развитии фиброза миокарда) [186, 243].

По данным авторов, уровни Гал-3 оказались достаточно тесно ассоциированы с риском общей смертности. Это увеличение риска в большей степени касалось повышения риска не сердечно-сосудистой смертности, нежели сердечно-сосудистой. Объяснение этому находят в том, что Гал-3 представляет биологическую субстанцию, участвующую в воспалительных и фибротических процессах различной локализации (сердце, почки, легкие, печень); это отсутствие тканевой специфичности может быть причиной более

тесной связи Гал-3 именно с общей, а не с сердечно-сосудистой смертностью [186, 304].

Изучение Гал-3 кажется перспективным не только с точки зрения его использования для улучшения прогнозирования ремоделирования сердца и развития ХСН. Просматриваются возможности оценки его уровней с целью улучшения лечебной тактики. Здесь, пока гипотетически, выделяют следующие взаимно дополняющие друг друга возможности: (1) у лиц, еще не имеющих ХСН, повышенные уровни Гал-3, вероятно, позволят идентифицировать таких больных, которые получили бы пользу от назначения лечения, предупреждающего ХСН, например, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или бета-адреноблокаторов (β -АБ); (2) у тех, кто уже имеет ХСН, низкие концентрации Гал-3 позволили бы выявлять контингент, которому были бы полезны статины (более эффективные на дофибротических этапах ремоделирования), а при более высоком содержании Гал-3 – тех, кому бы более подходили АМР, оказывающие значимые антифибротические эффекты; (3) в более отдаленной перспективе – воздействие на сам патофизиологический путь «Гал-3 – миокардиальный фиброз» путем влияния непосредственно на Гал-3 (в эксперименте показано, например, что модифицированный цитрусовый пектин связывается с углеводородным доменом Гал-3, снижает его биодоступность и уменьшает профибротические эффекты) [183, 185, 304]. Все эти подходы требуют, несомненно, дальнейшего детального изучения.

Суммируя данные работ, посвященных Гал-3, можно отметить достаточно большую противоречивость имеющейся в них информации по ряду аспектов проблемы. В частности, практически неизученной остается связь уровней Гал-3 с особенностями диастолической функции ЛЖ; с неоднозначных позиций оценивается влияние возраста на содержание Гал-3; отсутствует единая точка зрения на прогностическую значимость этого биомаркера [185, 186, 304, 318]. Определенные надежды в этой связи

возлагаются на исследования, где концентрации Гал-3 в крови у лиц с уже имеющейся ХСН или с риском ее развития были бы соотнесены с данными кардиальной магнитно-резонансной томографии и позитронно-эмиссионной томографии [304].

В диагностике и прогнозировании ХСН важнейшее место занимают инструментальные методы исследования. Не останавливаясь детально на таких рутинных и широко известных подходах, как электрокардиография – ЭКГ (отсутствие ее изменений практически всегда исключает ХСН с низкой ФВ ЛЖ), суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ – используется главным образом в диагностике нарушений ритма и проводимости сердца) и рентгеновское исследование органов грудной клетки (применяется для выявления кардиомегалии, признаков венозного застоя и отека легких), более подробно охарактеризуем некоторые лучевые методы диагностики.

Ключевым из них при ХСН, бесспорно, является эхокардиография (ЭхоКГ), среди которых наибольшее распространение имеет трансторакальная ЭхоКГ с доплерографией [19, 28, 29, 72, 109]. Именно на данных этого исследования базируется принятое в настоящее время разделение ХСН на варианты: эксперты Российской Федерации и Европейского Общества Кардиологов выделяют ХСН с низкой ФВ ЛЖ (< 40%), с промежуточной ФВ ЛЖ (40-49%) и с сохранной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$); эксперты Украины – ХСН с низкой ФВ ЛЖ (< 40%) и с сохранной ФВ ЛЖ ($\geq 40\%$) [45, 106, 167].

Далее в настоящем обзоре литературы, а также в тексте других разделов работы будет использовано выделение вариантов ХСН, принятое в Российской Федерации [45]. ЭхоКГ позволяет оценивать размеры камер сердца (и устанавливать наличие и степень выраженности их дилатации), толщины стенок (с констатацией гипертрофии и оценкой ее геометрических особенностей, параметры систолической функции (наиболее распространенным является ФВ ЛЖ), диастолического наполнения ЛЖ

(отношение Е/А трансмитрального кровотока и иные индексы), а также наличие поражений клапанного аппарата сердца, перикарда, интракардиальных тромбов и других нарушений [19, 29, 43, 72]. В последнее время для более раннего выявления нарушений систолической и диастолической функции ЛЖ получает распространение тканевая доплерография [28, 29, 72]. ЭхоКГ (в т.ч. в динамике) занимает серьезное место в прогнозировании течения ХСН и в оценке эффективности проводимой терапии; эксперты указывают, что для многих лиц с клиническими проявлениями ХСН такое исследование рекомендуется выполнять ежегодно [45, 106, 167]. Важными достоинствами метода являются его высокая информативность, воспроизводимость, отсутствие лучевой нагрузки и необходимости использования контрастных средств, относительная дешевизна и достаточная доступность [19, 72, 109, 172].

Определенное значение у больных с ХСН (в первую очередь, с ИБС) отводится мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) [51, 91]. МСКТ–ангиография позволяет оценивать состояние коронарных артерий (в диагностике стенозов даже составляет определенную конкуренцию «золотому стандарту» – коронарной ангиографии). Важным достоинством метода является возможность детализации особенностей и состава атеросклеротических коронарных бляшек (в т.ч. на ранних этапах их развития, а также на этапах «нестабильности» – крупных, с тонкой поверхностью, большим липидным ядром, кровоизлияниями, тромбами, разрывами и др.) [50, 86, 89, 237, 253]. Особую значимость придают количественной оценке коронарного кальциноза (участки плотностью > 130 единиц Hounsfield) и подсчету индекса кальцификации коронарных артерий (> 300 единиц Agatston), которые находят использование в прогнозировании коронарного риска (в т.ч. у бессимптомных и малосимптомных больных) и в выборе лечебной тактики при хронической ИБС [58, 84, 142]. Несколько менее применима МСКТ в оценке

использования состояния миокарда (его перфузии, жизнеспособности, функции – в т.ч. с использованием функции «позднего усиления» – «late enhancement» и подсчетом фракционного резерва коронарного кровотока) [196, 252]. Современные технологии МСКТ демонстрируют достаточно высокую чувствительность в диагностике нарушений миокардиальной перфузии, что позволяет некоторым исследователям по чувствительности сравнивать метод с позитронно-эмиссионной томографией (PET – современным радионуклидным методом диагностики коронарных стенозов и дефектов коронарной перфузии). К недостаткам метода относят необходимость в экспозиции йод-содержащих контрастных веществ и ионизирующего излучения [100, 109]. Многие вопросы использования МСКТ сердца при ХСН остаются нерешенными (например, нередкое отсутствие корреляций в оценке массы миокарда ЛЖ и параметров его систолической функции между МСКТ и другими лучевыми методами и др.) и требуют дальнейшего исследования [100, 200, 229, 253].

Еще одним важным лучевым методом, относительно недавно внедренным в кардиологическую практику и нашедшим применение при ИБС и ХСН, является магнитно-резонансная томография (МРТ) [82, 90]. Коронарная МРТ-ангиография позволяет выявлять и оценивать особенности атеросклеротических бляшек, что имеет определенное значение в оценке степени коронарного риска [134, 191]. В последние годы надежды возлагают на выявление при МРТ-ангиографии участков недавнего тромбозирования как внутри подвергшейся деструкции бляшки, так и в просвете сосуда; метод основан на различиях особенностей T1-взвешенных изображений при визуализации гемоглобина и метгемоглобина (продукта разрушения гемоглобина в процессе тромбообразования) [237]. МРТ в сравнении с МСКТ предоставляет более широкие возможности для оценки структуры и функции миокарда. Перфузионные МРТ-исследования в покое и на фоне вазодилатации, с использованием «позднего усиления» – «late enhancement» с

гадолинием позволяют выявлять гипоперфузируемые ишемизированные участки миокарда, оценивать обратимость дефектов коронарной перфузии [224, 227]. Эти возможности приближают прогностическую ценность метода к таковой у однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (СПЕКТ – еще одному высокочувствительному радионуклидному методу оценки коронарной перфузии) [196]. МРТ находит применение в диагностике перенесенных ранее ИМ, определении особенностей зон ИМ и перинфарктной (некроз, отек, геморрагии, микроваскулярная обструкция, тромбозы и др), выявлении участков жизнеспособного миокарда и полей фиброза (исследования ICELAND-MI, STITCH) [214, 298]. Наконец, МРТ позволяет с высокой точностью оценивать особенности геометрии и функции ЛЖ (с учетом высокой стоимости метода его использование с этой целью резервируется для лиц, имеющих плохое акустическое окно, т.е. для тех, у кого малоинформативна более дешевая ЭхоКГ) [236, 252]. Кроме малой доступности к недостаткам метода могут быть отнесены потенциальная токсичность гадолиния, дискомфортность исследования для лиц с клаустрофобией и невозможность его проведения больным с металлическими имплантами (например, кардиостимуляторами) [227]. Несомненными достоинствами метода являются его высокая информативность и отсутствие необходимости в ионизирующем излучении [134, 196]. Как и для МСКТ, при МРТ сердца имеется целый ряд вопросов, требующих дальнейших исследований (в числе которых – сопоставление результатов оценки постинфарктного ремоделирования при проведении МРТ и ЭхоКГ и др.).

Лечение ХСН (в т.ч. у лиц с ИБС) – многокомпонентная и сложная проблема кардиологии. Выше уже указывалось, что несмотря на многолетнюю практику проведения серьезных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), сопряженные с этим огромные финансовые затраты и все усилия врачебного и фармакологического

мирового сообщества, прогноз при ХСН (как с низкой, так с промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ) продолжает оставаться пессимистичным [7, 9, 40, 126, 138]. В то же время, нельзя недооценивать успехи в лечении ХСН, достигнутые за последние годы. Они, в первую очередь, касаются ХСН с низкой ФВ ЛЖ [45, 55, 106].

Проводившиеся исследования с препаратами, влияющими на нейрогуморальные системы, продемонстрировали существенное улучшение сердечно-сосудистого прогноза у таких больных, что способствовало пересмотру самой концепции патогенеза этого варианта ХСН (с заменой «гемодинамической» парадигмы на нейрогуморальную) [94, 250, 315]. В лечении больных ХСН с низкой ФВ ЛЖ мы располагаем солидными Рекомендациями ведущих мировых кардиологических ассоциаций, где подробно регламентируется выбор лечебной тактики, потенциально способной улучшить прогноз [106, 167]. Основные лечебные подходы, применяемые у больных с этим вариантом ХСН, будут более подробно представлены ниже, здесь лишь кратко их обозначим [45, 94, 106, 167]: (1) важная роль отводится изменениям образа жизни (ограничение поваренной соли и жидкости, отказ от курения, дозированные физические нагрузки – вне декомпенсации и др), а также контролю сопутствующих состояний (достижение целевых цифр артериального давления (АД), гликемии и др); (2) основу медикаментозного режима обычно составляет комбинация блокаторов нейрогуморальных систем –ИАПФ или сартанов с β -АБ, к которым при необходимости добавляются диуретики; (3) если на фоне титрования этих препаратов клинические проявления сохраняются, к лечению может быть добавлен АМР; (4) в качестве варианта возможна замена ИАПФ или сартана на комбинацию валсартана с сакубитрилом; (5) у чернокожих больных вместо ИАПФ / сартана может быть использована комбинация изосорбида динитрата с гидралазином; (6) при синусовом ритме с частотой сердечных сокращений (ЧСС) > 70 в минуту в добавление к β -АБ

может назначаться ивабрадин; (7) у лиц с ФК ХСН II-III при $ФВ \leq 35 \%$, несмотря на прием оптимальной медикаментозной терапии, особенно при наличии жизнеопасных желудочковых нарушений ритма – возможно использование имплантируемого кардиовертора-дефибриллятора; (8) у подобной же категории больных, при существенном уширении комплекса QRS на электрокардиограмме применяется кардиоресинхронизирующая терапия; (9) по показаниям могут назначаться дополнительные лечебные подходы, включая сердечные гликозиды (обычно дигоксин), амиодарон, антитромботические и противоанемические средства, статины; (10) определенное место в лечении отдельных категорий больных с ХСН занимают хирургические методы, а на финальном этапе – устройства, помогающие левому желудочку и трансплантация сердца.

Необходимо коснуться и вопросов лечебной тактики при ХСН с промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ. К сожалению, до настоящего времени, несмотря на проведение многих серьезных РКИ, пока не удалось выявить лечебные подходы, которые бы способствовали улучшению прогноза при этом варианте ХСН [215, 251, 273]. Против ожиданий, достоверного положительного эффекта на клинические проявления и прогноз у таких больных не оказывали ни ИАПФ / сартаны, ни АМР, ни статины, ни нитраты, ни ингибиторы фосфодиэстеразы 5, ни иные использовавшиеся в этих РКИ лечебные подходы (что, впрочем, не исключает возможности их применения у таких больных – но по особым показаниям) [215, 279, 331]. В соответствии с современными представлениями, лечение лиц с ХСН с сохранной ФВ ЛЖ складывается из трех основных компонентов: (1) изменений образа жизни (тех же, что были указаны выше); (2) коррекции тех состояний, которые могут способствовать повышению жесткости миокарда и развитию диастолической дисфункции ЛЖ (т.е. лечение АГ, сахарного диабета, ИБС, контроль ритма при ФП / ТП, протезирование клапана при аортальном

стенозе); (3) при наличии признаков задержки жидкости – осторожного применения диуретиков [18, 32, 40, 94, 327].

Далее более детально рассматриваются основные подходы к лечению ХСН с низкой ФВ (включая лиц с ИБС, в т.ч., постинфарктных).

Чрезмерная активация РААС и симпато-адреналовой систем констатируется как у бессимптомных лиц с низкой ФВ ЛЖ, так и у больных с клиническими проявлениями ХСН [16, 94, 101, 230, 301]. Гиперактивность этих систем играет важнейшую роль на различных этапах формирования интракардиальных и системных застойных нарушений при ХСН (в т.ч. нарушения функции эфферентных адренорецепторов и барорецепторов, стимуляция гипертрофии миокардиоцитов и процессов фиброзирования миокарда, стимуляция аритмогенеза, системная и почечная вазоконстрикция, усиление задержки натрия и воды почками и др.) [21, 101, 118, 144, 301]. Лечебные подходы, блокирующие эти нейрогуморальные системы, обладают огромным багажом крупнейших РКИ, убедительно свидетельствующих об их чрезвычайной полезности при ХСН с низкой ФВ ЛЖ [94, 106, 167].

Среди таких подходов особое место занимают ИАПФ; эта группа стала первой, продемонстрировавшей благоприятные эффекты на клинические проявления, прогрессирование гемодинамических нарушений, частоту госпитализаций и летальность, как у постинфарктных больных (РКИ HOPE, EUROPA), так и у лиц с ХСН в целом (SOLVD, ATLAS). Позитивное влияние ИАПФ охватывает как бессимптомных лиц с низкой ФВ ЛЖ, так и больных с клиническими проявлениями ХСН (при ФК с I по IV, ишемической и не-ишемической этиологии) [94, 178]. Для получения более выраженного позитивного эффекта на прогноз лечение ИАПФ рекомендуется начинать на возможно более ранних этапах и продолжать (при переносимости) неопределенно долго (в Рекомендациях – «уровень доказательности» - I/A) [106, 167]. Если ранее спектр ИАПФ, рекомендованных для применения у таких больных, исчерпывался лишь

теми, которые имели «доказательную базу», представленную в крупных РКИ, то в обновленных Рекомендациях указывается, что применяться при ХСН может практически любой из препаратов этой группы [45, 106, 167]. Стандартными компонентами лечебной тактики являются: начало терапии с малых (стартовых) доз, постепенное их повышение путем титрования к целевым (или максимально переносимым в пределах целевых) дозировкам, при обязательном регулярном контроле уровней калия сыворотки крови и состояния функции почек [45, 106, 167, 178].

Вторым из классов препаратов, блокирующих РААС и получивших признание при ХСН с низкой ФВ ЛЖ, являются сартаны (антагонисты рецепторов ангиотензина II). По механизму действия они отличаются от ИАПФ (блокируют не образование ангиотензина II, но его влияние на рецепторы 1 типа), однако их биологические и клинические эффекты весьма близки [3, 83, 94, 201]. Сартаны, как и ИАПФ, обладают серьезным объемом РКИ (VALIANT, VALHEFT, CHARM, ELITE II и др), доказывающих их способность улучшать сердечно-сосудистый прогноз у постинфарктных больных и у лиц с ХСН [3, 94, 201]. Сартаны обычно используют при ХСН в случаях, когда больной не переносит прием ИАПФ (главным образом, из-за кашля, который может развиваться на фоне приема последних в 10-15% случаев). Среди сартанов при ХСН применение находят валсартан, кандесартан и лосартан; подходы к их титрованию и требования к безопасности – аналогичны рассмотренным выше для ИАПФ. Как и ИАПФ, сартаны в современных Рекомендациях характеризуются наивысшим уровнем «доказательной базы» - I/A [45, 94, 106, 167].

Недавним новшеством в блокировании нейрогуморальных систем при ХСН с низкой ФВ ЛЖ является комбинированный препарат, включающий валсартан и сакубитрил (ингибитор нейтральной вазопептидазы – фермента, разрушающего МНУП и брадикинин) [103, 160, 161]. В пока единственном серьезном РКИ (PARADIGM-HF) этот препарат показал благоприятное

влияние на прогноз и уже включен в международные и отечественные Рекомендации (с уровнем IIa/B-C) – для лиц, которые переносят ИАПФ / сартаны – с целью дополнительного улучшения прогноза [160, 297]. Не рекомендовано сочетать этот препарат с ИАПФ (разрыв в приеме между ними должен составлять не менее 36 часов); подходы к титрованию – те же, что рассмотрены выше для ИАПФ [161, 207, 297].

Среди препаратов, влияющих на активность РААС, несколько особняком стоит группа АМР [21, 71, 94, 182]. Уменьшая влияние альдостерона на мембранные и цитоплазматические рецепторы, расположенные на клетках-мишенях, эти лекарственные средства обеспечивают комплекс эффектов, благоприятных при ИБС и ХСН с низкой ФВ ЛЖ (уменьшение темпов прогрессии фиброзирования миокарда, снижение риска жизнеопасных аритмий, уменьшение задержки натрия и воды, снижение сердечно-сосудистой смертности – РКИ EPHESUS, RALES, EMPHASIS-HF) [41, 71, 141, 165, 182]. Такой комплекс положительных влияний определяет устойчивую позицию этих препаратов в современных Рекомендациях: их считают показанными лицам с низкой ФВ ЛЖ – в добавление к ИАПФ / сартану, β -АБ и диуретику – для улучшения сердечно-сосудистого прогноза и уменьшения клинических проявлений ХСН; кроме того, они широко применяются в лечении больных с острым ИМ и у постинфарктных (уровни «доказательной базы» – I-IIa/A-B) [45, 106, 167].

АМР представлены неселективным препаратом – спиронолактоном и селективным – эплереноном (благодаря отсутствию влияния на эстрогеновые и андрогеновые рецепторы у последнего в сравнении со спиронолактоном существенно ниже риск развития таких побочных эффектов, как гинекомастия, эректильная дисфункция, снижение либидо и дисменорея [56, 71, 141]. Применение АМР (обычно в сочетании с ИАПФ / сартаном) требует обязательного периодического контроля уровней калия сыворотки крови и

состояния функции почек; подбор дозировок осуществляется с помощью титрования [141, 266].

Несмотря на то, что изучение эффектов препаратов, влияющих на РААС, продолжается уже в течение нескольких десятилетий, целый ряд практически важных аспектов их применения остается предметом дискуссий [332]. Так, не уточнены эффекты ИАПФ, сартанов и АМР на особенности постинфарктного ремоделирования ЛЖ, диастолическую функцию ЛЖ у постинфарктных больных; продолжает обсуждаться проблема выбора конкретных представителей этих классов (гидрофильные и липофильные ИАПФ; селективный и неселективный АМР и др.) [94, 266, 332]. Все это диктует продолжение научного поиска, направленного на оптимизацию тактики применения этих препаратов у лиц с ИБС и ХСН.

Блокирование негативных эффектов гиперактивности симпатoadреналовой системы с использованием β -АБ – еще один необходимый элемент лечебной стратегии у лиц с острым ИМ, а также у постинфарктных больных и у лиц с ХСН с низкой ФВ ЛЖ [45, 94, 106, 167]. Большой объем высокоавторитетных РКИ демонстрирует комплекс позитивных эффектов β -АБ у таких больных, включая уменьшение ишемизации и объема некроза при ИМ, снижение риска жизнеопасных желудочковых аритмий, улучшение ФВ ЛЖ, уменьшение сердечно-сосудистой и общей смертности (CAPRICORN, COPERNICUS, CIBIS-II, SENIORS, MERIT-HF) [16, 35, 45, 219]. В современных Рекомендациях β -АБ рассматриваются (при отсутствии противопоказаний) в качестве: (1) предпочтительного класса антиангинальных средств у лиц со стабильной стенокардией; (2) обязательного подхода к лечению больных с острым ИМ; (3) стандартного элемента лечебной программы у перенесших ИМ – в течение не менее чем 3 лет; (4) необходимого компонента лечения лиц с низкой ФВ ЛЖ, включая бессимптомных и имеющих клинические проявления ХСН, ишемической и не-ишемической этиологии (всюду –

высокие уровни «доказательной базы» - I-IIa/A-B) [45, 106, 167]. При хронических формах ИБС подбор дозы β -АБ рекомендуют проводить с постепенным достижением частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое до уровней 60-65 в минуту [57, 94]. У больных ХСН с низкой ФВ ЛЖ назначение β -АБ осуществляется больным, находящимся в относительно стабильной клинической ситуации (без декомпенсации) [94, 95, 106, 167]. Их благоприятные эффекты на прогноз при ХСН с низкой ФВ ЛЖ ценятся столь высоко, что осторожную попытку начать их прием допускают у клинически стабильных больных даже в случаях бессимптомных брадикардии (при исходной ЧСС 55-60 в минуту) и пограничной гипотензии (систолическое АД 95-105 мм рт.ст.); а в случаях, если назначению β -АБ препятствует более выраженная брадикардия, больному сначала рекомендуют имплантацию искусственного водителя ритма, с последующим началом приема β -АБ. Среди β -АБ при ХСН с низкой ФВ ЛЖ регламентировано применение бисопролола, карведилола, метопролола сукцината и небиволола [106, 167]. Подбор дозы осуществляется путем титрования, начиная со стартовой (или даже еще более низкой) до целевой (или максимальной переносимой в пределах целевой) под контролем АД, ЧСС, массы тела и ЭКГ. Среди вопросов применения β -АБ у лиц с ИБС и с ХСН также есть такие, которые требуют дальнейшего изучения. К ним можно отнести проблему титрования β -АБ у лиц с исходно пограничной гипотензией, особенности их совместного применения с ивабрадином, прогнозирование влияния β -АБ на постинфарктное ремоделирование ЛЖ и другие [94, 95, 219, 243].

Важнейшим классом в лечении больных с ХСН продолжают оставаться диуретики [26, 34, 94, 315]. Способствуя выведению натрия и воды, они позволяют уменьшить выраженность отечного синдрома и проявления легочного застоя при ХСН. Хотя формальные данные об их благоприятном влиянии на сердечно-сосудистый прогноз, которые были бы получены в специально спланированных РКИ, отсутствуют (заметим, что проведение

таких исследований невозможно по этическим соображениям – нельзя представить больных с явной ХСН, которые бы вместо диуретика получали бы плацебо), место этих препаратов при ХСН достаточно прочно [26, 34, 42, 315]. При ХСН на начальном этапе задержки жидкости могут применяться тиазидовые диуретики; однако в период развернутого отеочного синдрома главенствующую роль приобретают петлевые; в случаях резистентности допустимы (с соблюдением особой осторожности) комбинации петлевых диуретиков с тиазидовыми, калий-сберегающими, реже – с ингибиторами карбоангидразы [73, 87, 153]. Корректное проведение диуретической терапии требует соблюдения комплекса необходимых требований, включая ограничение приема поваренной соли и жидкости, постоянный контроль водного баланса, массы тела и ведение дневника, регулярное наблюдение за уровнями электролитов и состоянием функции почек [26]. При ХСН с низкой ФВ ЛЖ диуретики применяются на этапе, характеризующемся задержкой жидкости в организме (место в Рекомендациях – I/C) [106, 167]. Некоторыми авторами высказывается точка зрения о том, что использование более высоких доз петлевых диуретиков у таких больных может быть ассоциировано с неблагоприятным влиянием на прогноз (возможно, вследствие повышенного риска гипокалиемии и связанного с этим возрастания вероятности жизнеопасных желудочковых аритмий) [26, 153]. Их оппоненты, не отрицая необходимости использования наименьших эффективных доз диуретиков, указывают, что более высокие дозы диуретиков требуются обычно у более тяжелых больных, и что именно тяжесть состояния, но не доза диуретиков, первична в определении более неблагоприятного прогноза у таких лиц [315]. При ХСН с промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ применение диуретиков также возможно – у лиц, имеющих признаки задержки жидкости в организме (IIb/C), однако здесь требуется еще бóльшая осторожность, в сравнении с теми, у кого ФВ ЛЖ низкая [26, 106, 167]. Это мотивируют тем, что в условиях повышенной

жесткости миокарда и нарушенного наполнения ЛЖ (что обычно присутствует у таких больных) неосторожное применение диуретиков может способствовать чрезмерному снижению венозного возврата, еще больше ухудшать наполнение ЛЖ, а, следовательно, снижать сердечный выброс и вызывать развитие гипотензии [26, 94]. И в отношении диуретиков сохраняется актуальность дальнейшего изучения ряда вопросов их применения при ХСН. В частности, некоторые авторы указывают на наличие у торасемида по сравнению с фуросемидом ряда потенциально выигрышных эффектов, которые могли бы быть благоприятны у таких больных (более длительный период действия, более прогнозируемая фармакодинамика, возможно – «плейотропные» эффекты и др.) [42, 87, 315].

Селективный и специфичный ингибитор f -каналов синусового узла ивабрадин в последние годы занял определенное место в лечении как ИБС, так и ХСН с низкой ФВ ЛЖ [38, 94]. Уменьшая частоту сердечных сокращений – ЧСС (этот эффект зависит от дозы препарата и от исходного уровня ЧСС), ивабрадин обеспечивает устойчивый антиангинальный эффект (BEAUTIFUL) [157], а у лиц с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ – и улучшает сердечно-сосудистый прогноз (SHIFT) [158]. В недавнем крупном РКИ у больных с хронической ИБС при отсутствии клинических проявлений ХСН (SIGNIFY, 74 % больных переносили ИМ ранее, средние уровни ФВ ЛЖ – 56%) ивабрадин не продемонстрировал улучшения сердечно-сосудистого прогноза [176]. В то же время, данные о его положительном влиянии на прогноз при низкой ФВ ЛЖ обозначили его позицию в современной лечебной практике в качестве одного из важных, но вспомогательных лечебных подходов у этой категории больных. Серьезным этапом в утверждении этого места препарата можно считать его включение с «уровнем доказательности» IIa/B в новые Рекомендации экспертов США по ХСН [106]. Хотя стандартный взгляд предусматривает использование ивабрадина либо вместо β -АБ (при непереносимости последних), либо в добавление к предварительно

оттитрованному β -АБ, существуют и иные подходы к применению этого препарата при ХСН. Представляют интерес данные о том, что начало приема ивабрадина одновременно с β -АБ и их последующее совместное титрование позволяют по сравнению с изолированным титрованием β -АБ (на первый взгляд, парадоксально) увеличить достигаемые при титровании дозы β -АБ, прирост дистанции 6-минутной ходьбы и дополнительно снизить ФК ХСН. Кроме того, у больных ХСН с исходной гипотензией (систолическом АД < 95 мм рт.ст) при синусовом ритме начало использования ивабрадина может благодаря устранению тахикардии создать условия для уменьшения выраженности гипотензии и, таким образом, в части случаев позволяет начать прием очень небольших доз β -АБ [38, 94, 176]. Наконец, ивабрадин может быть полезен и у некоторых больных с ХСН при сохранной ФВ ЛЖ (улучшая наполнение ЛЖ посредством уменьшения тахикардии) [38, 40, 157]. Продолжение изучения этих и иных вариантов применения ивабрадина при ИБС и ХСН представляется актуальным.

Еще одной (наряду с β -АБ и ивабрадином) группой ЧСС-снижающих препаратов, применяемых при ХСН с низкой ФВ ЛЖ (в т.ч. на фоне ИБС), являются сердечные гликозиды [45, 94, 106, 167]. Они блокируют натрий-калиевую АТФ-азу (натриевый насос, выводящий ионы натрия из миокардиоцита), при этом возрастает концентрация этих ионов внутри клеток, что активирует натрий-кальцевый ионный обменник, а это, в свою очередь, способствует возрастанию уровней ионов кальция внутри миокардиоцита. Этот ключевой момент лежит в основе как отрицательного хронотропного действия этих препаратов (вследствие увеличения продолжительности фаз 4 и 0 мембранного потенциала действия), так и их положительного инотропного эффекта (благодаря накоплению ионов кальция в саркоплазматическом ретикулуме и повышению эффективности сократительных протеинов) [94]. Сердечные гликозиды также оказывают ряд благоприятных нейрогуморальных эффектов. Их позиция в клинической

практике основывается на результатах нескольких классических РКИ (преимущественно, проводившихся в 90-х годах XX века, крупнейшее – DIG), а также данных их дополнительных анализов и суб-анализов [319, 330]. Среди препаратов этой группы применение сейчас находят дигоксин, реже – изоланид; использование же строфантина и коргликона обычно не рекомендуется. Констатируется отсутствие убедительных доказательств благоприятного влияния сердечных гликозидов на сердечно-сосудистый прогноз при ХСН с низкой ФВ ЛЖ (такой эффект не исключается для низких дозировок гликозидов) [94, 330]. В то же время, использование гликозидов (дигоксина) способствует улучшению переносимости физических нагрузок у этих больных [45, 94, 319]. Весьма убедительным выглядит место сердечных гликозидов в лечении больных с ХСН, имеющих фибрилляцию предсердий (ФП) (преимущественно, для контроля частоты желудочковых сокращений) [94]. При синусовом ритме гликозиды обычно резервируются для лиц с низкой ФВ ЛЖ, у которых клинические проявления ХСН сохраняются несмотря на применение оптимальной медикаментозной терапии, включающей блокирование РААС, использование β -АБ и диуретиков [45, 94, 106, 330]. Считается, что сердечные гликозиды более приемлемы для лиц с ХСН при низкой ФВ ЛЖ, ведущих малоподвижный образ жизни [94]. Согласно действующим сейчас отечественным и международным Рекомендациям, гликозиды рассматриваются при ХСН с низкой ФВ ЛЖ как вспомогательные препараты 2-3 ряда (IIa/B) [106, 167]. Однако, по данным крупных международных реестров, не менее 30-40% таких больных рутинно принимают дигоксин [319, 330]. Гликозиды не находят применения при ХСН с сохранной ФВ ЛЖ. Заслуживает внимание продолжение изучения места сердечных гликозидов (дигоксина) в лечении больных ХСН с низкой ФВ ЛЖ (например, оценка клинических и гемодинамических эффектов их совместного применения с другими ЧСС-снижающими препаратами, и др.).

Особое место в лечении больных с ИБС и с ХСН занимают антитромботические препараты [2, 9, 45, 94]. У лиц с повышенным коронарным риском, включая больных с хронической ИБС, стандартом является применение антитромбоцитарных средств (уровни «доказательной базы» – I/A-IIa/A) [75, 115, 168, 169]. Обычно это – низкие дозы ацетилсалициловой кислоты – АСК (постоянно, при переносимости), а у лиц, перенесших ИМ или коронарное стентирование – «двойная антитромботическая терапия», включающая АСК с ингибитором P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов – клопидогрелем или тикагрелором / празугрелем – обычно в течение 12 месяцев [168, 169, 213]. Позиции этих препаратов при ИБС базируются на результатах многочисленных РКИ (CURRENT-OASIS 7, PLATO, PEGASUS и др), в которых убедительно продемонстрированы несомненные положительные эффекты этих препаратов на сердечно-сосудистый прогноз [152, 187, 287, 296]. В части случаев при хронической ИБС в дополнение к низким дозам АСК могут применяться и небольшие дозы ингибитора Ха фактора коагуляции – ривароксабана (недавние РКИ ATLAS-TIMI 51, COMPASS). Важно подчеркнуть, что позитивные результаты перечисленных РКИ касаются и лиц с ИБС, имевших ХСН (их доля в структуре участников этих исследований составляла от 20 до 40%) [289, 290]. Среди антитромботических препаратов, используемых у лиц с высоким тромбоэмболическим риском (включая больных с ИБС и с ХСН), в т.ч. при ФП, применение находят препараты, относящиеся к антикоагулянтам [25, 27, 94]. При ФП для предупреждения кардиоэмболических инсультов и транзиторных ишемических атак, а также иных тромбоэмболических осложнений, применение находят антагонист витамина К – варфарин, а в последние годы – и новые оральные антикоагулянты (НОАК) – ингибиторы Ха фактора ривароксабан и апиксабан, а также прямой ингибитор тромбина дабигатран [117, 155, 194, 295]. Эти препараты примерно на 60 % снижают риск тромбоэмболических осложнений в сравнении с плацебо и

приблизительно на 30% – по сравнению с приемом АСК, что мотивирует настоятельную необходимость их использования при ФП (в т.ч. у лиц с ИБС и с ХСН). Все эти средства имеют в активе серьезные РКИ, обосновывающие их позиции (WARCEF, ROCKET, ARISTOTLE, RE-LY) [94, 117, 155, 295]. Для уточнения соотношения эмболического риска и риска кровотечений при ФП широкое распространение получили стандартные шкалы [102, 217, 320]. Использование варфарина требует регулярного контроля международного нормализующего отношения и учета его многочисленных потенциальных взаимодействий с разными пищевыми продуктами и лекарственными препаратами. НОАК более удобны (не требуют лабораторного контроля, имеют значительно меньший риск взаимодействий), их прием ассоциирован с меньшей частотой геморрагических осложнений в сравнении с варфарином [187, 289, 290]. Однако они существенно более дороги [155]. Кроме того, НОАК не применяются при механических протезах клапанов сердца, у лиц с митральным стенозом ≥ 1 степени, а также при значительном снижении функции почек [117, 155, 295]. Достаточно непростой проблемой представляется сочетание постинфарктной и/или пост-стентовой ситуации (в период до 12 месяцев после ИМ / стентирования) и ФП. По современным представлениям, на начальном этапе – в течение 4-6 месяцев после ИМ / стентирования таким больным требуется даже не «двойная», но «тройная антитромботическая терапия» (АСК + клопидогрель + варфарин или НОАК), затем возможен переход на прием двух препаратов (АСК или клопидогрель + варфарин или НОАК), а по истечении 12 месяцев – неопределенно долго больной получает варфарин или НОАК [25, 27, 138, 152]. Все больные, получающие антитромботические препараты (а тем более, их сочетания) нуждаются в регулярном врачебном наблюдении с постоянной оценкой соотношения «польза : риск» в соответствии с изменениями клинической ситуации [138, 152, 287]. Многие вопросы использования антитромботических препаратов у лиц с хронической ИБС и ХСН

продолжают оставаться дискуссионными и требуют дополнительного изучения.

Статины – широко используемая в кардиологии группа лекарственных препаратов [94]. Они не рассматриваются в качестве стандартного подхода к лечению больных с ХСН (как с низкой – CORONA, GISSI-HF, так с промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ – CHART-2), однако находят повсеместное применение во вторичной профилактике атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (в частности, в лечении хронических и острых форм ИБС – TNT, IDEAL, JUPITER) [116, 136, 159, 286, 288]. Благодаря сочетанию гиполипидемических и многообразных не-липидных (плейотропных) эффектов статины оказывают комплекс благоприятных вазопротекторных влияний (в особенности, «стабилизация» атеросклеротической бляшки с уменьшением риска ее разрыва), приводящих в итоге к улучшению сердечно-сосудистого прогноза [146]. Во многочисленных РКИ убедительно продемонстрирована способность статинов уменьшать при хронических формах ИБС (в т.ч. у постинфарктных больных и у лиц, имеющих ХСН) сердечно-сосудистую смертность и частоту госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми причинами, а также снижать риск развития ИМ, ишемических инсультов, уменьшать необходимость в проведении коронарной реваскуляризации [94, 146, 204]. Благоприятное влияние статинов на прогноз продемонстрировано также в иных группах больных с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (в т.ч. у перенесших ишемические инсульты и транзиторные ишемические атаки, у имеющих сахарный диабет, АГ, хроническую болезнь почек (ХБП), поражения периферических артерий), а также у лиц с наследственными гипер- и дислипидемиями [204, 208, 288]. Несколько менее ясной является позиция статинов в первичной профилактике атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (т.е. у практически здоровых), особенно в пожилом возрасте [94, 116, 188].

В течение нескольких последних лет активно (возможно, даже чрезмерно активно) дискутируется вопрос о безопасности статинов. Ряд авторитетных экспертов указывают на излишне «горячий» характер нападок на статины, использование при этом недостаточно корректных подходов, избыточное привлечение к научной дискуссии средств массовой информации [208, 274]. К настоящему моменту как точка зрения наиболее серьезных отдельных специалистов, так и согласованная позиция ведущих кардиологических ассоциаций мира в целом, остается неизменной: польза от применения статинов при вторичной профилактике атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (в т.ч. при ИБС) явно превосходит риск развития их побочных эффектов [208, 274, 309, 310]. Указывается, что «гиперболизация» последних (в т.ч. риска развития сахарного диабета *de novo*, возникновения геморрагических инсультов, когнитивных нарушений, катаракты, снижения потенции и др) в средствах массовой информации недопустима и увеличивает вероятность необоснованного отказа больных от применения этих жизнеспасующих препаратов [309, 310]. Высказывается мнение о том, что в основе развернувшейся дискуссии о статинах может лежать и стремление «освободить дорогу» для внедрения нового класса гиполипидемических препаратов – ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 – PCSK-9) [263]. Несмотря на глубокое изучение эффектов статинов, целый ряд аспектов их применения остается недостаточно ясным и требует дальнейшего исследования (в т.ч. их влияние на постинфарктное ремоделирование, фиброз миокарда, вопрос о выборе статина для отдельных категорий больных и др).

В последние годы наметился еще один подход к лечению больных с ХСН с низкой ФВ – коррекция имеющегося у части из них дефицита железа [11, 112]. Анемия (чаще – железодефицитная) присутствует, по данным различных исследователей, у 10-55% таких больных [95, 111, 112]. В развитии хронического дефицита железа при ХСН играют роль нарушения

его высвобождения и утилизации (в совокупности определяющие становление и нарастание так называемой «анемии хронического заболевания»), повышение продукции провоспалительных цитокинов, наличие сопутствующей ХБП, прием ИАПФ и антитромботических препаратов [143, 145, 192]. Дефицит железа при ХСН оказывает негативное влияние на энергетический баланс миокардиоцитов, увеличивает оксидативный стресс, способствует ишемизации миокарда, ускоряет процессы его ремоделирования; все эти факторы в итоге реализуются в дополнительном ухудшении сердечно-сосудистого прогноза [143, 210, 212]. Коррекция дефицита железа (как скрытого, так и с железо-дефицитной анемией) в нескольких некрупных РКИ (FAIR-HF, CONFIRM-HF) ассоциировалась с уменьшением клинических проявлений ХСН, увеличением дистанции 6-минутной ходьбы, улучшением качества жизни и удовлетворительно переносилась [94, 192, 276]. В настоящее время проводится более крупное исследование (FAIR-HF 2), специально спланированное для оценки влияния этого лечебного подхода на прогноз при ХСН [192, 220, 306]. В настоящий момент рекомендация по коррекции дефицита железа у лиц с ХСН с низкой ФВ ЛЖ при ФК II-III уже включена (пока с невысоким «уровнем доказательности» – IIb/B) в Рекомендации экспертов США – для лиц имеющих уровни ферритина менее 100 нг/мл или 100-300 нг/мл при значениях коэффициента насыщения трансферрина менее 20% [106]. Как и для других лечебных подходов при ХСН, в вопросах коррекции дефицита железа остается много неясного (например, ее влияние на темп ремоделирования ЛЖ, на развитие миокардиального фиброза, нарушений ритма сердца и др.).

Таким образом, изучение проблемы прогнозирования развития и прогрессирования ХСН – важная задача в клинике внутренних болезней, пока далекая от окончательного решения. В соответствии с имеющимися Рекомендациями, а также по данным опубликованных за последние годы

мета-анализов, основными прогностическими индикаторами при ХСН (включая постинфарктных больных) продолжают признаваться ФВ ЛЖ и уровни МНУП. Место других факторов (включая активность биологических регуляторных систем – гормонов, маркеров деградации коллагена (ММП, ТИМП, Гал-3 и проч.) и иных биомаркеров; параметры МРТ и МСКТ сердца и др.) в прогнозировании ХСН при ИБС оценивается неоднозначно и имеющиеся в литературе данные по этому вопросу достаточно противоречивы. 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 постинфарктных 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).

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.

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

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методы и дизайн 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 инфарктах миокарда (ИМ) у 304 больных, данных коронарной ангиографии или компьютерно-томографической коронарной ангиографии – у 102, в остальных случаях – на основании клинических данных (типичные жалобы, анамнез) [75, 84, 130], а также результатов нагрузочных электрокардиографических проб (велоэргометрия – 12, тредмилэргометрия – 21) [107, 272].

Наличие артериальной гипертензии (АГ), ее степень и стадию устанавливали согласно рекомендациям Российского Кардиологического Общества, Ассоциации Кардиологов Украины и Европейского Общества Кардиологов [3, 24, 77, 84, 170]. Наличие ХСН, ее стадию, функциональный класс и вариант определяли на основании классификации, утвержденной экспертами Российского Кардиологического Общества и Ассоциации Кардиологов Украины, при этом выделяли ХСН с низкой, промежуточной и сохранной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) – соответственно при значениях ФВ ЛЖ $< 40\%$, $40-49\%$ и $\geq 50\%$ [45, 76, 94, 106, 167].

Диагностика сахарного диабета (СД) 2 типа базировалась на стандартных критериях, представленных в отечественных и международных рекомендациях [110, 281, 308]. Наличие хронической болезни почек (ХБП) констатировали на основании стандартных международных рекомендаций, Рекомендаций Научного Общества Нефрологов России и Ассоциации Нефрологов Украины с учетом клинических, лабораторных и инструментальных данных. Стадию ХБП устанавливали с учетом уровней скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле Кокрофт-Гоулт [44, 80, 93, 218].

У всех больных оценивали жалобы, проводили детальный сбор анамнеза, выполняли объективное исследование, измеряли уровни артериального давления (АД) – аппарат «MICROLIFE BPA 50», Швейцария. Всем больным в начале обследования и в динамике в процессе наблюдения оценивали по стандартным методикам уровни глюкозы, гликозилированного гемоглобина, креатинина (с подсчетом СКФ по формуле Кокрофт-Гоулт), общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов, билирубина, аминотрансфераз.

Электрокардиографическое исследование (ЭКГ) проводили неоднократно в динамике, по общепринятым правилам на аппаратах «Юкард-200» (Украина); «Кардиоком Кадиолаб» (Россия) [48, 97, 107].

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 [63, 79, 88, 92, 107]. Оценивали значения частоты сердечных сокращений (ЧСС) в течение суток (минимальная, максимальная, среднесуточная), продолжительность интервалов ЭКГ. Анализировали особенности и характер нарушений ритма сердца, атриовентрикулярной и

внутрижелудочковой проводимости, диагностику которых проводили на основании стандартных подходов [63, 79, 92].

2.1.1. Эхокардиографическое исследование

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) 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.

В соответствии со стандартными рекомендациями, исследование проводили после 15 минутного отдыха, при спокойном дыхании на выдохе, в положении больного лежа на левом боку из левой и правой парастернальных позиций, по длинной и короткой осям, из верхушечной позиции, а также из субкостального доступа. С целью стабилизации гемодинамического состояния больным перед исследованием рекомендовали придерживаться привычного распорядка и избегать чрезмерных физических нагрузок. ЭхоКГ измерения выполнялись в течение трех кардиальных циклов. Для последующего анализа вычислялись средние значения соответствующих показателей [8, 81, 172].

В соответствии с рекомендациями American Society of Echocardiography и European Association of Cardiovascular Imaging, оценивали конечно-систолический и конечно-диастолический размеры (КСР и КДР) ЛЖ, конечно-диастолические толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗС ЛЖ); подсчитывали конечно-систолический и конечно-диастолический объемы (КСО и КДО), ударный (УО), минутный объемы (МО), а также сердечный индекс (СИ) (индексация на площадь поверхности тела) [172, 283].

Значения КДР ЛЖ от 5,9 до 6,3 см у мужчин и от 5,3 до 5,6 см у женщин считали минимальной дилатацией ЛЖ, умеренную дилатацию ЛЖ

констатировали при уровнях КДР ЛЖ 6,4-6,8 см у мужчин и 5,7-6,1 см у женщин и выраженную – при значениях КДР ЛЖ $>6,8$ см у мужчин и $> 6,1$ см – у женщин [43, 283].

Массу миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ) подсчитывали в соответствии с рекомендациями R.V. Devereux et al., полученные значения индексировали на площадь поверхности тела. Наличие гипертрофии ЛЖ, с учетом Рекомендаций Европейского Общества Кардиологов, констатировали при уровнях индекса ММ ЛЖ > 115 г/м² для мужчин и > 95 г/м² для женщин. Гипертрофию ЛЖ подразделяли на умеренную (индекс ММ ЛЖ 115–130 г/м² у мужчин и 95–110 г/м² – у женщин) и выраженную (индекс ММ ЛЖ > 130 г/м² у мужчин и > 110 г/м² – у женщин) [172, 175, 283].

Варианты геометрии ЛЖ устанавливали на основании наличия или отсутствия увеличения индекса ММ ЛЖ, а также данных об относительной толщине стенок (ОТС) ЛЖ, которую вычисляли как отношение суммы ТЗС ЛЖ и ТМЖП к КДР ЛЖ. Различали следующие варианты геометрии ЛЖ: концентрическую гипертрофию ЛЖ (индекс ММ ЛЖ повышен, ОТС ЛЖ $\geq 0,42$ и эксцентрическую гипертрофию ЛЖ (индекс ММ ЛЖ повышен, ОТС ЛЖ $< 0,42$). Также устанавливали наличие концентрического ремоделирования ЛЖ (индекс ММ ЛЖ – норма, ОТС ЛЖ $\geq 0,42$) [43, 81, 175].

Кроме вышеупомянутых вариантов изменения геометрии ЛЖ, выделяли асимметричную гипертрофию ЛЖ, когда ТМЖП $>$ ТЗС ЛЖ в $\geq 1,3$ раза и симметричную гипертрофию ЛЖ – в случаях, когда соотношение толщин этих стенок составляло $< 1,3$ [43, 81, 175].

Для определения глобальной систолической функции ЛЖ определяли ФВ, также оценивали его сократимость (скорость циркулярного укорочения), процент передне-заднего укорочения ЛЖ в систолу, УО, МО, СИ. ФВ подсчитывали с применением бипланового метода Simpson; снижение систолической функции ЛЖ, как уже отмечалось, констатировали при

значениях ФВ ЛЖ $< 40\%$; ее уровни в пределах 40-49% рассматривали как промежуточные (так называемая «серая зону», т.е., возможно, с умеренной систолической дисфункцией ЛЖ); при ФВ ЛЖ $> 50\%$ систолическую функцию ЛЖ определяли как сохранную [8, 28, 45, 76, 175, 283].

Изучали особенности региональной систолической функции ЛЖ, выделяли 16 сегментов ЛЖ, начиная с его основания (6 базальных, 6 средних и 4 апикальных) [81, 175]. Для каждого из сегментов на основании общепринятых критериев определяли следующие иерархические индексы особенностей движения стенок ЛЖ: 1 – нормальное движение (нормокинез или гиперкинез); 2 – гипокинез, который характеризовали как движение внутрь во время систолы менее чем на 5 мм и/или уменьшение систолического утолщения миокарда; 3 – акинез, который устанавливали при отсутствии движения стенки во время систолы внутрь ЛЖ и её систолического утолщения; 4 – дискинез, который характеризовали как парадоксальное движение стенки (не внутрь, а наружу) и/или систолическое истончение. Общепринятым способом (как отношение суммы посегментарных иерархических индексов к количеству сегментов) оценивали значение индекса нарушения движения стенок (НДС) ЛЖ [81, 172, 175].

Для оценки диастолической функции ЛЖ использовали параметры трансмитрального кровотока, оцененные по данным доплерографического исследования. Измеряли пиковые скорости раннего (Е) и позднего (А) потоков, вычисляли их отношение Е/А, оценивали время замедления потока быстрого наполнения ЛЖ (deceleration time – DT) и время изоволюметрического расслабления ЛЖ (isovolumetric relaxation time – IVRT).

Выделяли следующие типы диастолической дисфункции [28, 45, 72, 284]:

1 тип – с нарушением расслабления ($E/A < 1$, $IVRT > 100$ мс, $DT > 220$ мс);

2 тип – псевдонормальный ($E/A = 1 - 2$, $IVRT = 60 - 100$ мс, $DT = 150-220$ мс);

3 тип – рестриктивный ($E/A > 2$, $IVRT < 60$ мс, $DT < 150$ мс).

Для подтверждения нарушения диастолической функции ЛЖ также использовали дилатацию левого предсердия (ЛП) (передне-задний размер ЛП > 40 мм, индекс объема ЛП 34 мл/м^2 и более), наличие гипертрофии ЛЖ (см. выше), трикуспидальной регургитации [43, 175].

Оценку динамических изменений структуры и функции ЛЖ в процессе наблюдения за больными проводили через 6, 12 и 18 месяцев. Данные динамической оценки параметров структуры и функции ЛЖ интерпретировали с учетом следующих характеристик:

- развитие значимой дилатации ЛЖ – при увеличении индекса КСО ЛЖ на 10% и более от исходной величины этого показателя;
- существенное снижение его систолической функции – при уменьшении уровней ФВ ЛЖ на 5% и более от ее исходного значения;
- отчетливое нарушение диастолического наполнения (для лиц с исходным нарушением расслабления ЛЖ) – при снижении отношения E/A трансмитрального кровотока на 10% и более от его исходного уровня.

2.1.2. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца у больных с ХСН при ИБС

МСКТ и МРТ – исследования выполняли в отделе компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии диагностической службы Донецкого клинического территориального медицинского объединения в 2012-2014 гг. (зав. отделом – Соловьева Е.М., врач лучевой диагностики – Танасичук В.С.).

МСКТ выполнено 86 больным с ХСН и ИБС (52 мужчин и 34 женщины) на 64-срезовом компьютерном томографе «Brilliance 64» фирмы Phillips. На первом этапе выполняли нативное сканирование с пошаговыми срезами толщиной 0,2 см с целью диагностики коронарного атеросклероза, включая оценку структуры атеросклеротических бляшек: их плотность,

протяженность, наличие кальцинатов. Для количественной оценки коронарного кальциноза и подсчета коронарного кальциевого индекса (ККИ) использовали метод, предложенный Agatston, основанный на изучении коэффициента рентгеновского поглощения и площади кальцинатов. Кальциноз коронарных артерий определяли как участок плотностью более 130 единиц Hounsfield (HU). Общий ККИ вычисляли как сумму индексов на всех томографических срезах [50, 51].

На втором этапе проводили МСКТ-исследование с внутривенным болюсным контрастированием для оценки структурно-функционального состояния коронарных артерий и ЛЖ. Использовали следующие параметры спирального сканирования: (1) толщина среза – 0,625 мм; (2) направление сканирования – кранио-каудальное; (3) время сканирования 7 сек. В качестве контрастных препаратов использовали неионные йодсодержащие водорастворимые контрастные вещества «Ультравист 370» или «Омнипак 350» (70-100 мл), которые вводили внутривенно болюсно с помощью 2-х-контурного автоматического иньектора Medrad Stellant производства США, со скоростью 5 мл/с с последующим промыванием физиологическим раствором.

МСКТ-коронарография позволила изучить структурно-функциональное состояние коронарных артерий (КА). В исследование включен анализ наиболее клинически значимых КА: ствол левой КА, передняя межжелудочковая ветвь левой КА, огибающая ветвь, правая КА. Постпроцессорную обработку данных проводили на независимой рабочей станции Extended Brilliance с использованием следующих реконструкций изображения: двухмерной (2D), мультипланарных (MPR), проекции максимальной интенсивности (MIP), трехмерных (3D, 3D-SSD), трехмерной объемной реконструкции, а также анализа сердечных сокращений в режиме реального времени [89, 91].

Возможности 64 срезового компьютерного томографа с использованием специального программного обеспечения (Comprehensive cardiac LV/RV analysis) позволяли оценить широкий спектр структурно-функциональных показателей ЛЖ: КСО и КДО ЛЖ, УО, ФВ ЛЖ; ММ ЛЖ; сердечный выброс. Оценка региональной функции ЛЖ, проводившаяся в 17 его сегментах, включала: определение толщины стенки ЛЖ в систолу и диастолу, степень утолщения стенки от диастолы к систоле, нарушения движение стенки (гипокинез, акинез, дискинез) [89, 109]. На 10-12 минутах исследования проводили отсроченное сканирование, при котором выявляли участки накопления в толще миокарда контрастного вещества [224]. Лучевая нагрузка на пациента в ходе МСКТ-исследования сердца составляла от 7 до 12 мЗв.

МРТ-исследование выполнено 57 пациентам (33 мужчин и 24 женщин), в возрасте от 45 до 76 лет с ХСН и ИБС, перенесшим ИМ (давность ИМ была от 4 мес. до 8 лет). Исследование выполняли на магнитно-резонансном томографе Ingenia (фирмы Philips, Германия) с индукцией магнитного поля 1,5 Тс полностью цифровой системой МРТ. Применяли катушку SENSE для торса / сердца. Исследование проводили с ретроспективной кардио-синхронизацией, что позволяло собирать данные в течение всего сердечного цикла, с функцией подавления аритмии (когда результат, полученный при нарушениях ритма сердца, не учитывается). Сканирование выполняли при задержке дыхания на выдохе, толщина МР-последовательных срезов 0,8 см, с использованием стандартных кардиологических проекций.

Для лучшего выявления патологических изменений, прежде всего зон фиброзирования, использовали методику позднего контрастирования с применением хелатного соединения гадолиния (Магневист, МультиХанс), который вводился внутривенно болюсно с помощью автоматического инжектора Medrad Spectis Solaris EP. Скорость введения была 2,0 мл/с, объем вводимого контрастного вещества – 20 мл с последующим промыванием

20 мл физиологического раствора. Сканирование выполняли через 15 минут после введения контрастного вещества с толщиной среза 0,5 см в 3-х стандартных проекциях: SA (проекция короткой оси), 4ch (истинная четырехкамерная проекция) и 2ch (истинная двухкамерная проекция). Постпроцессорную обработку данных выполняли на независимой рабочей станции, оснащенной специальным программным обеспечением Extended MR Workspace и MR Cardiac Explorer, клиническое приложение Philips MR Cardiac Explorer, предназначенное для обработки МР-изображений сердца и сосудов [90, 109].

МРТ-оценка структурно-функциональных показателей сердца с использованием Cardiac Explorer позволяла оценить: КДР и КСР ЛЖ, КСО и КДО ЛЖ; УО, ФВ ЛЖ; ММ ЛЖ; сердечный выброс, размер ЛП, толщины стенок ЛЖ. Также оценивали региональную систолическую функцию ЛЖ в 17 сегментах. С целью количественной оценки степени поражения миокарда ЛЖ подсчитывали трансмуральный индекс, который определяли как отношение толщины участка интрамиокардиального включения контрастного вещества к общей толщине данного сегмента миокарда ЛЖ. Оценку жизнеспособности миокарда проводили с использованием МРТ-методики – «замедленное гиперусиление» (delayed myocardial enhancement) [236].

2.1.3. Гормоны и биомаркеры

Исследования уровней гормонов и биомаркеров проводили на кафедре аллергологии и иммунологии Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького, а также в лаборатории Диагностического центра Донецкого клинического территориального медицинского объединения. 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 аминотерминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (МНУП) (иммуноферментная тест-система «BNP Fragment EIA Kit», BIOMEDICA, Австрия). Данная тест-система основывается на методе конкурентного иммуноферментного анализа с использованием микропланшетов, содержащих ячейки, покрытые овечьими антителами, высокоспецифическими к фрагменту молекулы МНУП (8-29 аминокислоты). Единицы измерения сывороточных уровней МНУП (фмоль/мл) этой тест-системы отличаются от предоставленных в Рекомендациях по МНУП (нг/л). Это обусловлено тем, что положения, изложенные в Рекомендациях [193], и данные, получаемые с помощью данной тест-системы, основаны на применении различных методов определения МНУП. Метод, на который ссылаются Рекомендации, разработанный компанией Roche Diagnostics, основывается на использовании пары антител, специфичных к собственно аминотерминальному (NT-) радикалу молекулы (1-21 аминокислоты) и фрагменту предшественника пептида (proBNP) (39-50 аминокислоты). Однако метод, используемый в выбранной нами для работы тест-системе, как указано выше, определяет другой аминокислотный фрагмент молекулы (NT-proBNP) МНУП. В связи с этим различием, конвертирование единиц фмоль/мл в нг/л и обратно не представляется возможным. Таким образом, все значения сывороточных уровней МНУП у обследованных больных дальше предоставлены в единицах измерения использованной в работе тест-системы – фмоль/мл.

Приготовление сывороточных образцов выполняли в соответствии с инструкцией к тест-системе. Все образцы венозной крови собирали в

охлажденные до -10°C несиликонизированные пластиковые ампулы в дублях. Собранные образцы не позднее, чем в течение часа после забора крови центрифугировали со скоростью 1500 оборотов в минуту в аппарате Sigma 2-16PK (Германия) с охлаждением до $2-8^{\circ}\text{C}$. Липидемичные, билирубинемичные и гемолизированные сыворотки исключали из исследования с целью недопущения ложных результатов. Готовые образцы сывороток немедленно помещали в морозильную камеру и хранили при температуре -20°C в течение 1-5 месяцев до проведения анализа. Иммуноферментный анализ был проведен в лабораторных условиях с использованием микропланшетного иммуноферментного автоматического фотометра StatFax 3200 (Awareness Technology, Inc., США). Нормальными значениями сывороточных уровней МНУП, согласно инструкции к тест-системе, считали 0-350 фмоль / мл.

Также изучены сывороточные концентрации матриксных металлопротеиназ (ММП) – ММП-2 и ММП-9, для чего у 42 больных натошак выполняли забор венозной крови в вакутайнер объемом 2 мл, с последующим центрифугированием в течение 15-ти минут при скорости 3000 оборотов в минуту. Полученную сыворотку замораживали при температуре $-22-24^{\circ}\text{C}$ для транспортировки в лабораторию. 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. Измерение основано на методе твердофазного иммуноферментного анализа типа sandwich. Чувствительность анализа составляла $< 1 \text{ нг} / \text{мл}$. Группа контроля для определения уровней ММП-2 и ММП-9 в сыворотке крови состояла из 20 практически здоровых лиц.

Сывороточные уровни тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 (ТИМП-1) оценивали у 62 больных. Для проведения лабораторного анализа собирали образцы венозной крови в пластиковые ампулы в дублях.

Собранные образцы в течение 30-40 минут после забора крови центрифугировали со скоростью 1500 оборотов в минуту на аппарате Sigma 2-16PK (Германия). Готовые образцы сывороток размещали в морозильную камеру и хранили при температуре -20°C до проведения анализа. Для лабораторного анализа использовали иммуноферментную тест-систему «Human TIMP-1 ELISA kit» производителя BIOSOURCE, США. Набор этой тест-системы включает стрипованный микропланшет, содержащий ячейки с иммобилизованными моноклональными антителами, специфичными к молекуле ТИМП-1 человека. Образцы сыворотки крови растворяли в рабочем буфере и вводили в ячейки микропланшетов для осуществления связывания антигенов ТИМП-1 человека с иммобилизованными антителами. С целью окрашивания образованных комплексов «антиген ТИМП-1 – антитело» в соответствующие ячейки вводили разведенный концентрат фермента стрептавидин-пероксидазы (streptavidin-peroxidase). Содержание окрашенных ферментом комплексов в очагах микропланшетов оценивали количественно по интенсивности разведенной цветовой реакции с применением микропланшетного иммуноферментного автоматического фотометра StatFax 3200 (Awareness Technology, Inc., США). В соответствии с инструкцией к тест-системе, интенсивность окрашивания комплексов прямо пропорциональна концентрации ТИМП-1 человека в рассматриваемом стандарте или образце сыворотки. По результатам определения оптической плотности стандартов и образцов строили калибровочную кривую, по значениям которой определяли концентрации ТИМП-1. Нормальными значениями ТИМП-1, согласно инструкции, считали 92-116 нг / мл.

У 65 больных и у 19 лиц контрольной группы в сыворотке крови определяли уровни галектина-3 (Гал-3) с помощью набора BioVender Laboratorní medicína a.s. (Чешская Республика). Исследование было основано на количественном энзим-связанном иммуносorbентном методе (ELISA) с использованием микроплат, содержащих моноклональные антитела,

специфичные к Гал-3. Уровни Гал-3 оценивали в сыворотке крови; образцы после центрифугирования хранили при температуре $-18-20^{\circ}\text{C}$. Исследование выполняли при комнатной температуре. Все определения (с взятыми образцами, стандартными и контрольными растворами) проводили дважды, в соответствии с инструкцией к набору. Первая инкубация микроплат занимала 2 ч. с последующими 4-х-кратной отмывкой буфером, добавлением конъюгата Гал-3 и повторной 2-часовой инкубацией. За этим следовали повторная отмывка, добавление раствора субстрата и инкубация на протяжении 30 минут в защищенных от света условиях. После фиксации оценивали оптическую плотность содержимого лунок с использованием длины волны 570 нм. Уровни Гал-3 в образцах устанавливали с учетом построенных калибровочных кривых. Нижний предел определения набора составлял 0,016 нг/мл; коэффициент вариабельности в пределах набора (intra-assay) был $< 4,3\%$; коэффициент вариабельности от набора к набору (inter-assay) был $< 6,0\%$; ожидаемые уровни Гал-3 составляли от 3,4 до 62,7 нг/мл.

2.1.4. Наблюдение за больными в динамике

Всем больным с ХСН при ИБС рекомендовали прием адекватной кардио- и вазопротекторной терапии [45, 75, 76, 84, 94, 106, 167], а также динамическое наблюдение. С учетом их клинико-лабораторных и инструментальных особенностей была разработана программа проспективного изучения эффективности и переносимости различных вариантов лечебных режимов, включавшая применение:

- А. препаратов, влияющих на ЧСС – карведилола, ивабрадина, дигоксина;
- В. блокаторов РААС – ИАПФ / сартанов, АМР;
- С. различных дозировок статинов (аторвастатина, розувастатина);
- Д. при наличии железодефицитной анемии (ЖДА) – противоанемической терапии пероральными препаратами сульфата железа с разными целевыми уровнями гемоглобина крови;

Е. антитромботических препаратов (ацетилсалициловой кислоты, ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, пероральных антикоагулянтов, включая варфарин и новые).

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 больного 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 представленные на рисунке 2.1.

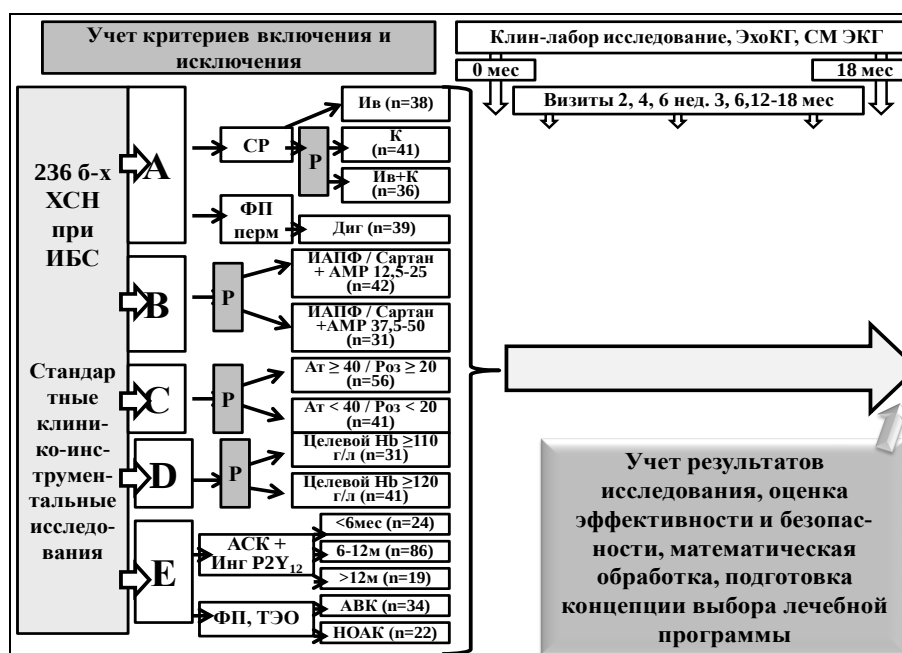


Рисунок 2.1. Дизайн лечебных программ.

Примечание. А, В, С, D, Е – 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; Нб – гемоглобин; АСК – ацетилсалициловая кислота; ИнгP2Y₁₂ – ингибитор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов; ТЭО – тромбоемболические осложнения; АВК – антагонист витамина К (варфарин); НОАК – новые оральные антикоагулянты; СМ ЭКГ – суточное мониторирование ЭКГ.

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. Программа проспективного изучения эффективности и переносимости различных вариантов лечебных режимов была одобрена комиссией по биоэтике при ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им.М.Горького».

(А) Применение препаратов, влияющих на ЧСС (исходная ЧСС > 75 уд/мин в покое, 154 больных). Среди лиц, у которых оценивались эффективность и безопасность применения препаратов, влияющих на ЧСС, 115 человек были с синусовым ритмом. Из них у 38 – имелись противопоказания к назначению β -адреноблокаторов (β -АБ), такие как бронхообструктивный синдром средней степени выраженности и перемежающаяся хромота средней степени выраженности. Этим больным назначали ивабрадин (группа А1) в начальной дозе 5 мг – 2 р/сут (10 мг/сут), а спустя 2 недели приема, при сохранении ЧСС в покое > 70 уд/мин, его дозу увеличивали до 7,5 мг – 2 р/сут (15 мг/сут). Наблюдение, контроль за больными, оценку переносимости препарата и учет результатов осуществляли, как указано ниже для групп А2 и А3.

У остальных 77 человек с синусовым ритмом и исходной ЧСС > 75 уд/мин в покое не было противопоказаний к применению β -АБ. У этих больных было проведено рандомизированное изучение особенностей изолированного применения карведилола (группа А2, 41 больной) и карведилола в сочетании с ивабрадином (группа А3, 36 больных).

Критериями включения в это исследование явились: наличие ХСН II-III ФК, перенесенный ранее ИМ, наличие синусового ритма при ЧСС в покое > 75 уд/мин, прием базового лечения ХСН (в т.ч. ИАПФ / сартана, АМР, при необходимости – диуретика), подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: прием ивабрадина ранее, прием β -АБ в течение ближайших 2-х месяцев до включения в исследование, тяжелые нарушения ритма и/или проводимости, невозможность повторных посещений врача, известные противопоказания к назначению исследуемых препаратов, отказ от участия в исследовании.

Протокол исследования представлен на рисунке 2.2.



Рисунок 2.2. Дизайн проспективного рандомизированного исследования применения карведилола (группа А2) и карведилола в сочетании с ивабрадином (группа А3).

Сокращения: СМ ЭКГ – суточное мониторирование ЭКГ, ЧСС – частота сердечных сокращений, β -АБ – β -адреноблокатор.

Как видно из рисунка, всем пациентам в дополнение к базовой терапии назначали карведилол в стартовой дозе 3,125 мг – 2 р/сут (6,25 мг/сут); в последующем его дозу удваивали каждые 2 недели до целевой, составившей 25 мг – 2 р/сут (50 мг/сут), либо до максимально переносимой в пределах этой целевой. После рандомизации (проводившейся с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной в статистическом пакете прикладных программ «Statistica 6.1»), группа А2 продолжила получать карведилол изолированно (согласно указанной схеме титрования), а группа А3 через 1-2

дня после начала карведилола, в добавление к нему начинала принимать ивабрадин в стартовой дозе 5 мг – 2 р/сут (10 мг/сут). Если спустя месяц приема ивабрадина в такой дозе ЧСС сохранялась ≥ 70 уд/мин в покое, дозу увеличивали до 7,5 мг – 2 р/сут (15 мг/сут).

Первый прием ивабрадина был отсрочен на 1-2 дня от начала приема карведилола с целью уточнения особенностей гемодинамического ответа на карведилол (АД, ЧСС). При развитии в ходе лечения уменьшения ЧСС в покое до уровней < 55 уд/мин дозу ивабрадина снижали соответственно с 5 до 2,5 мг – 2 р/сут или с 7,5 до 5 мг – 2 р/сут. Визиты больных в последующем осуществлялись спустя 2, 4, 6 недель, а также 3, 6, 9, 12 и 18 месяцев; в ходе визитов оценивались ЧСС в покое (по ЭКГ), АД, а также безопасность и переносимость лечения – по данным стандартного клинико-лабораторного исследования. Исходно, а также спустя 18 месяцев выполняли тест с 6-минутной ходьбой и ЭхоКГ контроль. Сравнивали особенности титрования карведилола в группах (темп титрования, достигнутые целевые дозы, переносимость). Также оценивали особенности сердечно-сосудистых осложнений.

У 39 больных (группа А4) имела место перманентная форма фибрилляции предсердий (ЧСС в покое > 75 уд/мин). В качестве подходов, снижающих ЧСС, у этих больных использовали либо сочетание карведилола с дигоксином 0,125-0,25 мг ежедневно (у 14 больных) или через день (у 12 больных), либо изолированно дигоксином (в тех же дозировках, при невозможности применения β -АБ – у 13 больных). Наблюдение за больными из группы А4 проводили в те же сроки и с учетом тех же особенностей, что в группах А2 и А3.

(В) Применение препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (73 больных). У 73 больных ХСН при ИБС оценивали эффективность и безопасность применения препаратов, влияющих на РААС. Все эти больные получали ИАПФ или сартаны, дозировки которых

подбирались с учетом уровней АД, а также концентраций калия и креатинина сыворотки крови (в качестве целевых доз использовали стандартные, представленные в действующих отечественных и международных рекомендациях [45, 76, 106, 167]).

Критериями включения в это исследование были: отсутствие противопоказаний к назначению ИАПФ/сартанов и АМР; наличие ХСН II-III ФК; уровень СКФ более 30 мл/мин; уровень калия крови – 3,5-5,5 ммоль/л; а также наличие маркеров фиброзирования – зон контрастирования, превышающих 50 % толщины миокарда ЛЖ (по данным МРТ сердца при отсроченном контрастировании с гадолинием); уровней альдостерона ≥ 90 пмоль/л; ММП-2 > 460 нг/мл; ММП-9 > 110 нг/мл; ТИМП-1 – > 144,0 нг/мл и Гал-3 > 23,2 нг/мл и подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: уровень СКФ < 30 мл/мин, уровень калия крови > 5,5 ммоль/л, известные противопоказания к назначению исследуемых препаратов, отказ от участия в исследовании.

С помощью рандомизации (использовали тот же метод, что указано выше) эти 73 больных были разделены на 2 группы (см. рисунок 2.3).

Группу В1 (42 больных), в которой в добавление к ингибитору АПФ / сартану, а также остальной базовой терапии ХСН назначали АМР в очень низкой дозировке (спиронолактон или эплеренон – по 12,5-25 мг/сут), а также группу В2 (31 больной), которой спустя месяц лечения при отсутствии повышения уровней калия и креатинина крови дозу АМР увеличивали до низкой (37,5-50 мг/сут).

В ходе всех запланированных визитов (2, 4, 6 нед. и 3, 6, 9, 12, 18 мес.) у больных оценивали уровни АД, безопасность и переносимость лечения, особое внимание уделяли контролю за уровнями калия, креатинина сыворотки крови, оценке СКФ. Исходно, а также спустя 18 месяцев выполняли тест с 6-минутной ходьбой и ЭхоКГ контроль, оценивали особенности сердечно-сосудистых осложнений.

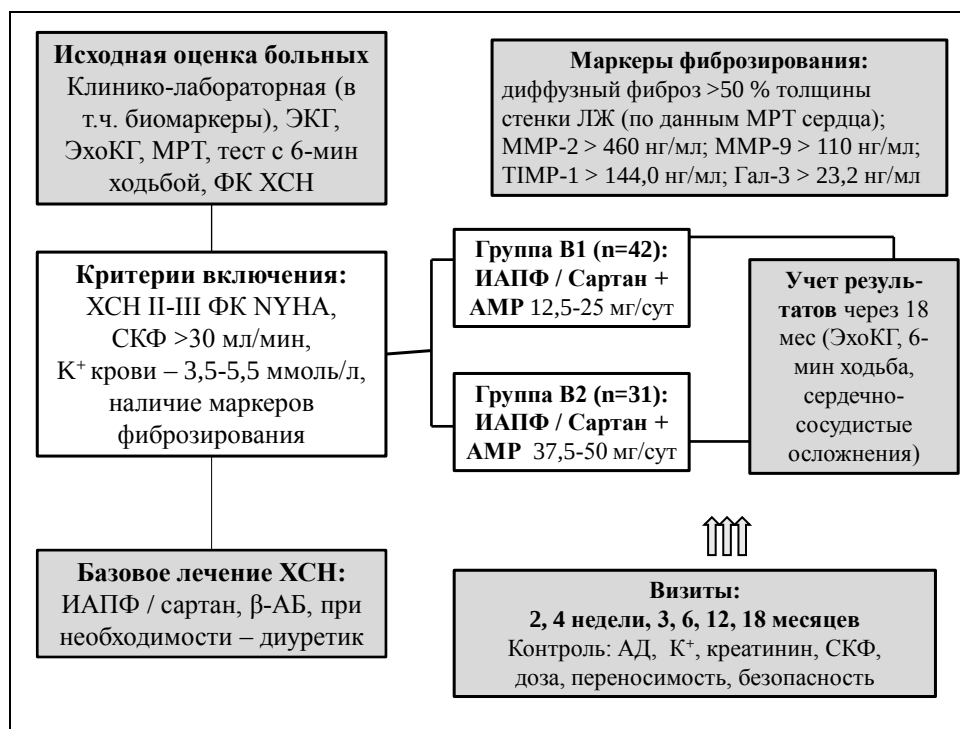


Рисунок 2.3. Дизайн проспективного рандомизированного исследования применения ИАПФ/сартана и АМР в дозе 12,5-25 мг/сут (группа В1) и в дозе 37,5-50 мг/сутки (группа В2).

Сокращения: ИАПФ – ингибитор АПФ; K⁺ – уровень калия крови.

(С) Применение гиполипидемической терапии (97 больных). У 97 больных с ХСН при ИБС оценивали эффективность и безопасность применения статинов. Все больные получали аторвастатин (А) или розувастатин (Роз).

Критериями включения в это исследование были: наличие ХСН II-III ФК; перенесенный ИМ, отсутствие противопоказаний к назначению статинов, подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: превышение уровней плазменных трансаминаз (АЛТ/АСТ) более чем в 3 раза верхней границы нормы, уровни СКФ менее 30 мл/мин/м², невозможность повторных посещений врача, известные противопоказания к назначению статинов, отказ от участия в исследовании.

Больные с помощью рандомизации (тот же метод, что указано выше) были разделены на 2 группы (см. рис. 2.4).

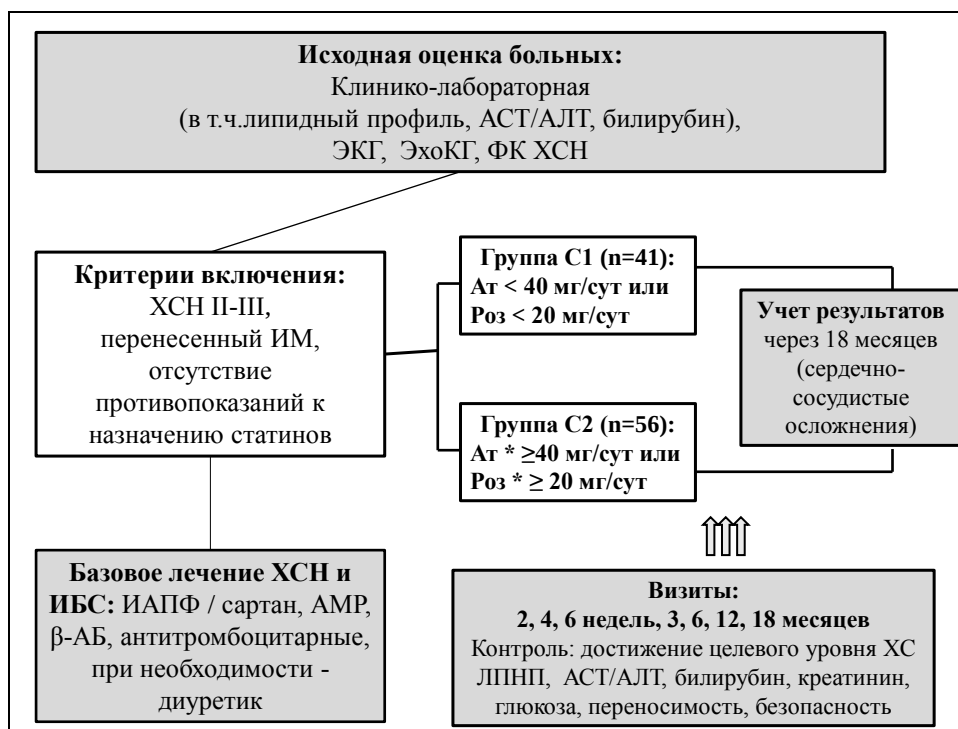


Рисунок 2.4. Дизайн проспективного рандомизированного исследования применения статинов в высоких дозах (группа C1) и в средних или низких дозах (группа C2).

Сокращения: А – аторвастатин; Роз – розувастатин; ИАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

В группу C1 вошло 56 больных, которым к базовой терапии ХСН при ИБС дополнительно назначали статины в высоких дозах ($A \geq 40$ мг/сут или Роз – ≥ 20 мг/сут). Группу C2 составил 41 больной, которым статины назначались в средних или низких дозах: $A < 40$ мг/сут или Роз – < 20 мг/сут.

В последующие визиты у больных оценивали уровни безопасность и переносимость лечения с особым контролем миалгий, уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), плазменных трансаминаз (АЛТ / АСТ), глюкозы крови, креатинина крови и СКФ. Исходно, а также спустя 18 месяцев выполняли тест с 6-минутной ходьбой и ЭхоКГ контроль, оценивали особенности сердечно-сосудистых осложнений.

(D) Противоанемическая терапия (72 больных). У 103 больных с ХСН при ИБС выявлена анемия различной степени тяжести. Наряду с общеклиническими стандартными исследованиями всем больным с анемией

определяли содержание в сыворотке крови железа, ферритина, коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТ), а также оценивали латентную железосвязывающую способность сыворотки. У 72 из 103 больных с анемией имела место ЖДА, устанавливаемая при снижении уровней сывороточного железа $< 10,0$ г/л и КНТ < 20 %. У 28 больных анемия была обусловлена наличием ХБП и у 3 – анемия была обусловлена другими факторами (анемия хронического заболевания).

Критериями включения в это исследование были: наличие ЖДА, ХСН II-IV ФК; перенесенный ИМ, подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: наличие анемии другого генеза, патологии желудочно-кишечного тракта в активной фазе, невозможность повторных посещений врача, наличие противопоказаний к приему пероральных препаратов железа, а также абсолютная непереносимость пероральных препаратов железа и отказ пациента от участия в исследовании.

Всем этим больным в добавление к базовой терапии ХСН (ИАПФ / сартан, β -АБ, АМР, при необходимости – диуретик) дополнительно назначали пероральные препараты сульфата железа двухвалентного (Fe^{2+}). Больные с помощью рандомизации были разделены на 2 группы: D1 (31 больной), у которых на фоне противоанемической терапии уровни гемоглобина поддерживались в пределах 105-119 г/л; D2 (41 больной) – с целевым уровнем гемоглобина 120-140 г/л.

В последующие визиты у больных наряду со стандартными клинико-лабораторными параметрами также оценивали уровни безопасности и переносимость лечения. Исходно, а также спустя 18 месяцев выполняли тест с 6-минутной ходьбой, ЭхоКГ контроль (см. рис. 2.5).

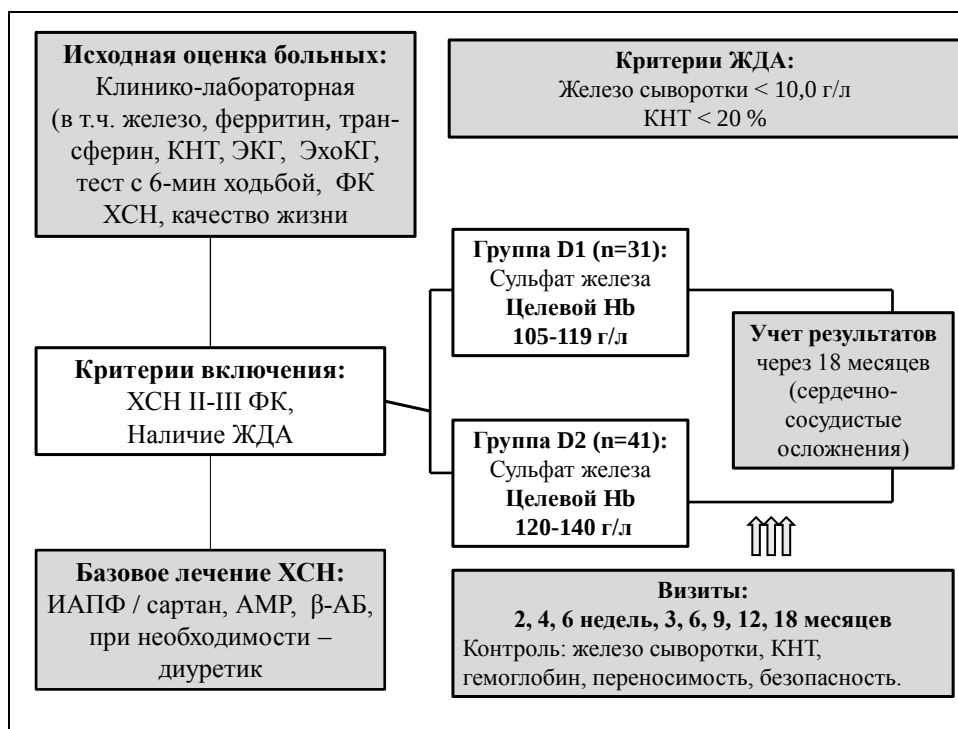


Рисунок 2.5. Дизайн проспективного рандомизированного исследования применения пероральных препаратов сульфата железа двухвалентного (Fe^{2+}) с достижением целевого уровня гемоглобина 105-119 г/л (группа D1) и с целевым уровнем гемоглобина – 120-140 г/л (группа D2).
Сокращения: КНТ – коэффициент насыщения трансферрина железом;
ЖДА – железодефицитная анемия; Нб – гемоглобин.

Всем больным в начале исследования, а также через 18 месяцев проводили оценку качества жизни с использованием Миннесотского опросника «Жизнь с сердечной недостаточностью» (MLHFQ). Также оценивали особенности сердечно-сосудистых осложнений.

(Е) Применение антитромботических препаратов (n=185). Эффективность и безопасность различных лечебных режимов применения антитромботических препаратов при проспективном, нерандомизированном исследовании оценивали у 185 больных с ХСН при ИБС.

У 129 больных, перенесших ИМ, оценивали эффективность и безопасность применения препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК) и ингибиторов P2Y_{12} -рецепторов тромбоцитов при различной длительности их приема (см. рис. 2.6). В начале наблюдения и неоднократно в ходе его

проведения оценивали степень риска коронарных осложнений [320] и кровотечений [102], при выборе тактики постоянно учитывали баланс между уровнями этого риска.

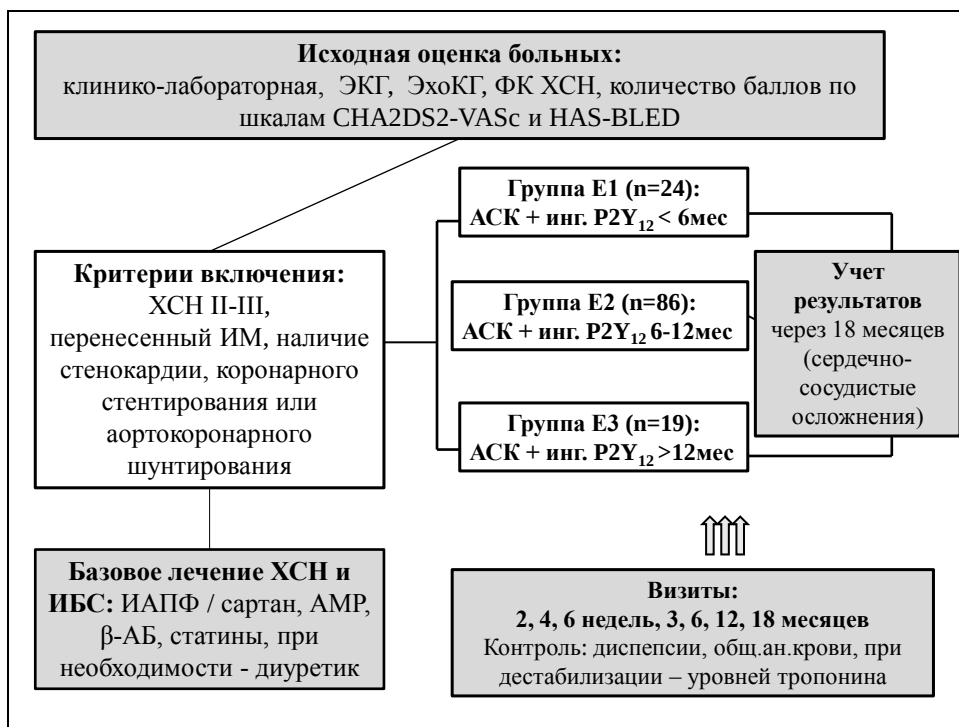


Рисунок 2.6. Дизайн проспективного исследования применения двойной антитромбоцитарной терапии (АСК в сочетании с клопидогрелем) различной длительности: менее 6 месяцев (группа E1), 6-12 месяцев (группа E2) и более 12 месяцев (группа E3).

Критериями включения в это исследование были: перенесенный ИМ, наличие стенокардии, коронарного стентирования или аортокоронарного шунтирования; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: наличие эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта в фазе обострения, активного желудочно-кишечного кровотечения; тромбоцитопения; СКФ < 30 мл/мин; высокий риск развития кровотечения (травмы, хирургическое вмешательство или другие патологические состояния), сопутствующее применение гепарина, варфарина, нестероидных противовоспалительных препаратов, прием других лекарственных средств, применение которых ассоциируется с риском развития кровотечений, недавно перенесенное преходящее нарушение

мозгового кровообращения неизвестной этиологии или геморрагический инсульт, а также непереносимость АСК и ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов и отказ больного от участия в исследовании.

Все 129 больных получали АСК (75-100 мг/сут, после еды, обычно вечером) и ингибитор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (клопидогрель 75 мг/сут) в дополнение к базисной терапии ХСН при ИБС (ИАПФ / сартан, β-АБ, АМР, статин, при необходимости – диуретик). Среди них у 24 человек (группа E1) в силу различных причин (наличие высокого риска кровотечения, социально-экономические и др.) длительность применения двойной антитромбоцитарной терапии (АСК в сочетании с клопидогрелем) составила менее 6 месяцев, у 86 (группа E2) – продолжительность такого лечения была от 6 до 12 месяцев, а у 19 (группа E3) – обычно вследствие наличия высокого коронарного риска в сочетании с низким риском кровотечения – длительность назначения двойной антитромбоцитарной терапии составила более 12 месяцев.

При очередных визитах у всех больных особое внимание обращали на наличие и особенности диспептических жалоб, наличие и характер кожно-слизистых проявлений кровоточивости, уровни эритроцитов, гемоглобина и тромбоцитов периферической крови, оценивали особенности ЭКГ, в случае дестабилизации ангинального синдрома определяли уровни тропонина крови. В ходе наблюдения также оценивали особенности сердечно-сосудистых осложнений.

У 56 больных с ХСН при ИБС, имевших персистирующую или перманентную формы фибрилляции / трепетания предсердий (ФП/ТП), при наличии по шкале CHA₂DS₂-Vas_c ≥ 1 балла проводили стандартную терапию пероральными антикоагулянтами (антагонистом витамина К (АВК) варфарином – с поддержанием международного нормализующего отношения (МНО) на уровнях 2,0-3,0; либо новыми оральными антикоагулянтами (НОАК) ривароксабаном (20 мг/сут во время еды) или дабигатраном (по

150 мг 2 раза в день). 34 больных, получавших варфарин, составили группу E4. В группу E5, получавших НОАК, вошло 22 больных, из них 18 принимали ривароксабан и 4 – дабигатран (см. рис. 2.7).

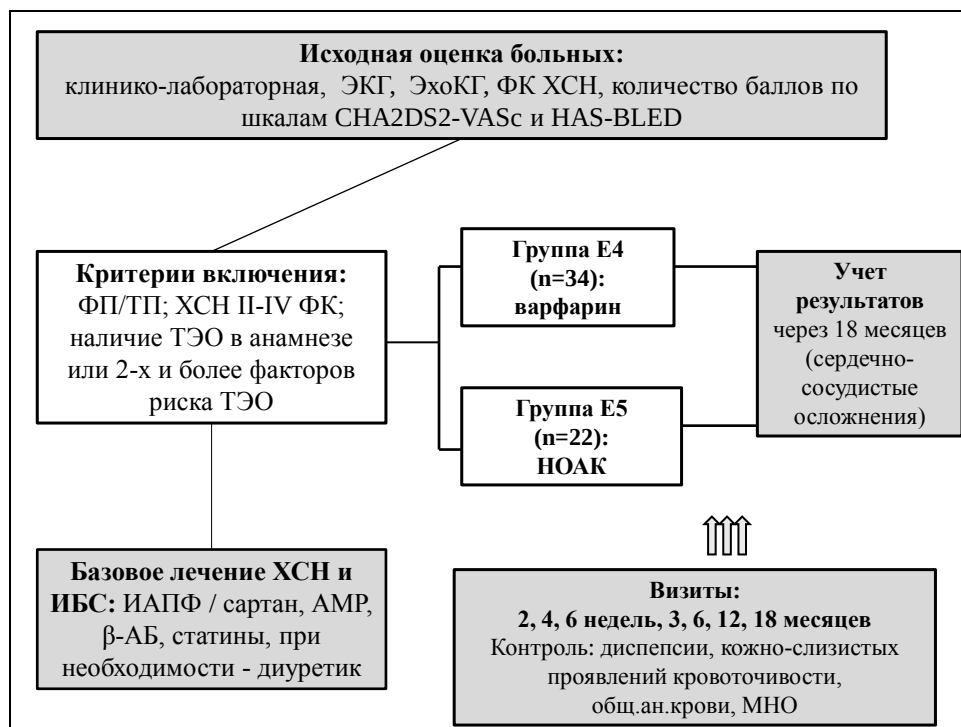


Рисунок 2.7. Дизайн проспективного исследования применения антикоагулянтной терапии антагонистом витамина К – варфарином (группа E4) или НОАК (группа E5).

Критериями включения в это исследование были: наличие персистирующей или перманентной форм ФП; уровни ХСН II-IV ФК; наличие тромбоэмболических осложнений (ТЭО) в анамнезе (транзиторная ишемическая атака, ишемический инсульт и др.), а также наличие 2-х и более из перечисленных факторов риска ТЭО: ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, АГ на фоне применения антигипертензивных препаратов с достижением целевых уровней систолического АД 140 мм рт.ст. и менее и диастолического АД 90 мм рт.ст. менее, возраст ≥ 75 лет, наличие сахарного диабета, подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: геморрагический инсульт в анамнезе, наличие интракраниальных артериовенозных мальформаций или аневризм, клинически значимого желудочно-кишечного кровотечения за 6 месяцев до

включения в исследование, тромбоцитопения (количество тромбоцитов < 100 Г/л), анемия (уровни гемоглобина < 100 г/л), имеющиеся противопоказания к приему указанных препаратов, их абсолютная непереносимость и отказ больного от участия в исследовании.

Наблюдение за больными из групп E4 и E5 проводили в те же сроки, что в группах E1-3. При визитах у всех больных обращали внимание на наличие и особенности диспептических жалоб, наличие и характер кожно-слизистых проявлений кровоточивости, уровни МНО, эритроцитов, гемоглобина и тромбоцитов периферической крови, оценивали особенности ЭКГ. В ходе наблюдения также оценивали особенности сердечно-сосудистых осложнений и наличие ТЭО.

2.1.5. Статистическая обработка материала

Для проспективного наблюдения за больными и статистического анализа полученного материала была разработана формализованная карта истории болезни. Формализованная карта включала разделы анкетных данных, общеклинических и лабораторных показателей, показателей СМ ЭКГ, уровней гормонов (норадреналин, ангиотензин II, альдостерон) и биомаркеров (NT-proBNP, ТИМП-1, ММП- 2 и 9, Гал-3), данных МСКТ и МРТ сердца, параметров, полученных в ходе эхокардиографического исследования в динамике, данные о проводимой терапии, а также результаты динамического наблюдения за пациентами. 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 (ANOVA/MANOVA). 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 $p < 0,05$ [11, 23, 66, 99, 147, 265].

Для анализа полученных в исследованиях результатов в работе были использованы методы математического моделирования [66]. При проведении анализа были поставлены задачи:

- определение минимального набора факторных признаков, позволяющих осуществить (1) прогнозирование развития и прогрессирования различных клинико-патофизиологических вариантов ХСН при ИБС, (2) выбор лечебных программ, направленных на профилактику и лечение этих клинико-патофизиологических вариантов ХСН;

- создание на основе выделенных признаков математической модели и внедрение ее в практику [67].

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). При $ОШ > 1$ риск «случая» увеличивается при увеличении значения факторного признака, при $ОШ < 1$ риск «случая» снижается при увеличении значения факторного признака, если же ОШ статистически значимо не отличается от 1, то нельзя сделать вывод о наличии связи факторного и результирующего признаков [174, 255, 325].

2.2. Характеристика больных

Под нашим проспективным наблюдением находился 381 пациент, имевший ХСН при ИБС. Срок наблюдения составил в среднем $4,6 \pm 1,5$ года.

В качестве контрольной группы обследовано 50 практически здоровых лиц, сравнимых по полу и возрасту с обследованными больными.

В таблице 2.1 представлена общая характеристика обследованных нами больных (на период начала наблюдения), а также характеристика лиц контрольной группы.

Таблица 2.1

Общая характеристика обследованных больных и лиц контрольной группы ($M \pm$ стандартное отклонение)

Показатели	Больные с ХСН при ИБС ($n=381$)	Контрольная группа ($n=50$)
Пол (М:Ж), абс. (%)	229 (60,1) : 152 (39,9)	29 (58,0) : 21 (42,0)
Возраст (лет)	$63,7 \pm 10,9$	$64,2 \pm 17,9$
Систолическое АД (мм рт.ст)	$146,1 \pm 25,2^*$	$134,6 \pm 16,4$
Диастолическое АД (мм рт.ст)	$82,5 \pm 12,6^*$	$76,7 \pm 10,3$
Площадь поверхности тела (m^2)	$1,78 \pm 0,17$	$1,73 \pm 0,14$
ИМТ (kg/m^2)	$28,3 \pm 3,8$	$27,1 \pm 2,1$

Примечание. * – различия достоверны в сравнении с группой здоровых лиц ($p < 0,05$) – при проведении сравнения использовался критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) либо критерий Манна-Уитни (в случае закона распределения отличного от нормального).

Как видно из таблицы, среди обследованных было 229 (60,1 %) мужчин и 152 (39,9 %) женщины. Возраст обследованных колебался от 26 до 89 лет, средний возраст составил $63,7 \pm 10,9$ года. Группы обследованных лиц, существенно не различались в отношении распределения по полу. Средние

значения возраста больных, площади поверхности их тела и индекса массы тела не отличались от величин аналогичных параметров у здоровых лиц ($p > 0,05$). Уровни АД у больных, имевших ХСН при ИБС были выше ($p < 0,05$) значений соответствующих показателей в контрольной группе.

В таблице 2.2 представлена характеристика некоторых клинических параметров обследованных больных.

Таблица 2.2

Клиническая характеристика обследованных больных

Параметры	Количество больных ($n=381$)	
	абс.	%
Возраст (лет):		
• < 40	11	2,9
• 40-60	114	29,9
• > 60	256	67,2
ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$):		
• $\leq 24,9$	112	29,4
• > 24,9	269	70,6
ХСН:		
• II функциональный класс	224	58,8
• III функциональный класс	157	41,2
❖ I стадия	89	23,4
❖ IА стадия	258	67,7
❖ IВ стадия	34	8,9
➤ ФВ ЛЖ < 40%	33	8,7
➤ ФВ ЛЖ 40-49 %	39	10,2
➤ ФВ ЛЖ $\geq 50\%$	309	81,1

Продолж. табл. 2.2

Наличие АГ, всего:	235	61,7
• 1 степень	22	5,8
• 2 степень	151	39,6
• 3 степень	62	16,3
Наличие АГ		
➤ II стадия	52	13,6
➤ III стадия	183	48,0
Наличие стенокардии, всего:	293	76,9
• ФК I	93	24,4
• ФК II	167	43,8
• ФК III	33	8,7
Наличие ХБП, всего:	151	39,6
• I стадии	17	4,4
• II стадии	93	24,4
• III стадии	41	10,8
Наличие анемии, всего:	103	27,0
• ЖДА	72	18,9
• Анемия другого генеза	31	8,1
Наличие сахарного диабета	141	37,0

Подавляющее большинство пациентов было старше 40 лет, от 40 до 60 лет было 114 (29,9 %) и старше 60 лет 256 (67,2 %) пациентов. Только 11 (2,9 %) пациентов было в возрасте младше 40 лет. В группе лиц старше 60 лет в возрасте от 65 до 74 лет был 161 больной, а от 75 до 89 лет – 95 больных.

У большинства пациентов (269 – 70,6 %) индекс массы тела (ИМТ) составил более 24,9 кг/м². ИМТ > 30 кг/м² имел место у 79 (20,7 %) больных.

АГ на момент первого обследования имела место у 235 (61,7 %) пациентов. При этом АГ I степени была у 22 (5,8 %) больных, II степени – у подавляющего большинства пациентов 151 (39,6 %) и III степени – у 62 (16,3 %) больных. АГ II стадии установлена у 52 (13,6 %), а III стадии – у 183 (48,0 %) больных.

Следует отметить, что на момент первого обследования в клинике проявлений стенокардии не было у 88 (23,1 %) больных, у остальных имела место стабильная стенокардия, в том числе I ФК – у 93 (24,4 %) , II ФК – у 167 (43,8 %) и III ФК – у 33 (8,7 %).

ХБП имела место в 151 (39,6 %) случаях: I стадии – в 17 (4,4 %), II стадии – в 93 (24,4 %) и III стадии у большинства больных – 41 (10,8%).

У 103 (27,0 %) больных с ХСН при ИБС выявлена анемия различной степени тяжести. У 72 больных с анемией имела место ЖДА. У 31 больного анемия не относилась к ЖДА и была обусловлена другими факторами (В₁₂-дефицитная, анемия хронического заболевания). При этом анемия легкой степени была выявлена у 56 (14,5%) больных, умеренной – у 37 (9,7 %) и тяжелой – у 10 (2,6 %).

Клинические проявления ХСН на момент первого обследования в клинике имели место у всех пациентов, у 224 (58,8 %) они были II ФК и у 157 (41,2 %) – III ФК. У большинства обследованных нами больных была II стадия ХСН (258 – 67,7 %), I стадия имела место у 89 (23,4 %) и IIВ – у 34 (8,9 %) пациентов.

Систолическая дисфункция ЛЖ (с ФВ ЛЖ менее 40%) имела место у 33 (8,7 %), у 39 (10,2 %) – ФВ ЛЖ относилась к промежуточным уровням (40-49%, согласно Рекомендациям [45]). У остальных 309 (81,1 %) больных констатирована сохранная систолическая функция ЛЖ ($\geq 50\%$).

Сахарный диабет II типа был у 141 (37,0 %) больных (82 больных получали только пероральные сахароснижающие препараты (метформин, гликлазид и др.), 59 больных получали лечение инсулином), давность

сахарного диабета до момента включения больных в наблюдение была от 3 до 17 лет. Целевые уровни гликемии (и/или гликозилированного гемоглобина) имели место у 109 (77,3 %) больных, а у остальных – они не находились в пределах целевых значений.

В таблице 2.3 представлены факторы сердечно-сосудистого риска у обследованных нами больных.

Таблица 2.3

**Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний
у обследованных больных**

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний	Количество больных (n = 381)
Возраст: +	
• ≥ 55 лет для мужчин	169 (73,8 %)
• ≥ 60 лет для женщин	102 (67,1 %)
Мужской пол	229 (60,1 %)
Поражение периферических артерий	68 (17,8 %)
Перенесенные ТИА/ инсульты	47 (12,3 %)
Сахарный диабет	141 (37,0 %)
Курение	156 (40,9 %)
ИМТ:	
• 25–29 кг/см ²	190 (49,9 %)
• ≥ 30 кг/см ²	79 (20,7 %)

Примечание. + – % от количества обследованных мужчин и женщин соответственно.

Сокращения: ТИА – транзиторная ишемическая атака.

В таблице 2.4 представлены особенности перенесенного ИМ у наблюдавшихся нами больных с ХСН при ИБС.

Как видно из таблицы 2.4, среди 304 больных с перенесенным ранее ИМ, он был представлен разнообразными вариантами. ИМ с зубцом Q имел место

в анамнезе в 67,8 % случаев, а без зубца Q – в 32,2 %; передний ИМ был представлен в 65,1% случаев, задний – в 34,9%; ИМ был единственным у 78,6% больных и повторным – у 21,4%. Давность перенесенного ИМ составила от 2 месяцев до 1 года у 48,1 %, от 1 до 3 лет – у 20,7 %, от 3 до 5 лет – у 27,3 % и более 5 лет – у 3,9 %.

Таблица 2.4

Особенности перенесенного ИМ у обследованных больных

Особенности ИМ	Количество больных (n=304)	
	Абс.	%
• С зубцом Q	206	67,8
• Без зубца Q	98	32,2
• Передний	198	65,1
• Задний	106	34,9
• Единственный	239	78,6
• Повторный	65	21,4
Давность ИМ:		
• < 1 года	146	48,1
• 1 – 3 года	63	20,7
• 3 – 5 лет	83	27,3
• > 5 лет	12	3,9
Реперфузионное лечение в острую фазу ИМ:	165	54,3
• системный тромболизис:	87	28,6
• первичная ангиопластика	78	25,7
Процедуры реваскуляризации в плановом порядке:	138	45,4
• стентирование	86	28,3
• аорто-коронарное шунтирование	52	17,1

В процессе лечения ИМ реперфузионное лечение проводилось в 165 случаях, в т.ч. тромболизис – в 87 (стрептокиназа, альтеплаза, тенектеплаза,

стафилокиназа), первичное стентирование – в 78; в плановом порядке процедуры реваскуляризации на разных этапах выполнялись в 138 наблюдениях, в т.ч. коронарное стентирование – в 86 и аорто-коронарное шунтирование – в 52 наблюдениях.

Клинико-лабораторная характеристика больных с ХСН при ИБС и контрольной группы представлена в таблице 2.5.

Таблица 2.5

**Некоторые клинико-лабораторные параметры
у обследованных лиц ($M \pm$ стандартное отклонение)**

Показатели	Больные с ХСН при ИБС ($n=381$)	Здоровые лица ($n=50$)
Глюкоза, ммоль/л	$6,01 \pm 1,71$ *	$5,3 \pm 1,1$
Гликозилированный гемоглобин, %	$6,35 \pm 0,37$ *	$4,92 \pm 0,21$
Гемоглобин, г/л	$129,8 \pm 31,8$ *	$137,6 \pm 6,2$
Креатинин, ммоль/л	$0,134 \pm 0,014$ *	$0,115 \pm 0,012$
СКФ, мл/мин/1,73м ²	$63,0 \pm 14,6$ *	$76,3 \pm 12,7$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,9 \pm 1,0$ *	$3,2 \pm 0,4$
Триглицериды, ммоль/л	$1,67 \pm 0,31$	$1,61 \pm 0,33$

Примечание. * – различия показателей с аналогичными группы контроля достоверны ($p < 0,05$). При проведении сравнения использовался критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) либо критерий Манна-Уитни (в случае закона распределения отличного от нормального).

Как видно из представленной таблицы, уровни гликемии, гликозилированного гемоглобина и креатинина сыворотки крови оказались достоверно выше, а уровни СКФ, и концентрации гемоглобина достоверно ниже значений аналогичного показателя у здоровых лиц ($p < 0,05$). Больные с ХСН при ИБС, в сравнении со здоровыми лицами, имели статистически

значимо более высокие уровни ХС ЛПНП (p для всех этих пар признаков $< 0,05$). В то же время средние значения триглицеридов крови существенно не отличались от здоровых лиц (все $p > 0,05$).

Общая эхокардиографическая характеристика обследованных лиц показана в таблице 2.6.

Таблица 2.6

**Общая эхокардиографическая характеристика больных с ХСН при ИБС
и здоровых лиц ($M \pm$ стандартное отклонение)**

Показатели	Больные с ХСН при ИБС ($n=381$)	Здоровые лица ($n=50$)
ИКСО ЛЖ (мл/м ²)	$38,1 \pm 28,1 *$	$25,6 \pm 4,6$
ИКДО ЛЖ (мл/м ²)	$79,4 \pm 31,3 *$	$63,4 \pm 9,7$
ТМЖП (см)	$1,17 \pm 0,18 *$	$0,97 \pm 0,11$
ТЗС ЛЖ (см)	$1,12 \pm 0,16$	$0,94 \pm 0,12$
ИММ ЛЖ (г/м ²)	$126,8 \pm 33,3 *$	$113,7 \pm 28,2$
ЛП (см)	$4,07 \pm 0,64 *$	$3,20 \pm 0,51$
Диаметр аорты (см)	$3,42 \pm 0,35$	$3,28 \pm 0,49$
УО (мл)	$68,7 \pm 22,9 *$	$76,3 \pm 22,6$
МО (л)	$5,2 \pm 1,9 *$	$5,8 \pm 0,8$
Сердечный индекс (л/м ²)	$2,9 \pm 0,9 *$	$3,2 \pm 0,4$
ФВ ЛЖ (%)	$53,1 \pm 12,3 *$	$59,6 \pm 14,3$
пик Е (м/с)	$0,81 \pm 0,29 *$	$0,71 \pm 0,16$
пик А (м/с)	$0,97 \pm 0,22 *$	$0,63 \pm 0,15$
Е/А	$0,87 \pm 0,26 *$	$1,13 \pm 0,13$
IVRT (мс)	$103,7 \pm 12,8 *$	$66,1 \pm 9,4$
DT (мс)	$244,2 \pm 15,2 *$	$179,0 \pm 22,5$

Примечание. * – различия анализируемых показателей достоверны в сравнении с группой здоровых лиц ($p < 0,05$). При проведении сравнения использовался критерий Стьюдента (в случае нормального закона

распределения) либо критерий Манна-Уитни (в случае закона распределения отличного от нормального).

Как показано в таблице 2.6, больные с ХСН при ИБС имели в сравнении с группой здоровых лиц статистически значимо более высокие уровни индексов конечно-диастолических и конечно-систолических объемов (ИКДО и ИКСО соответственно) ЛЖ, размера левого предсердия (ЛП), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), индекса массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ), уровня пиковой скорости А трансмитрального кровотока, времени изоволюметрического расслабления (IVRT) и замедления потока быстрого наполнения (DT) ЛЖ; и достоверно более низкие уровни УО и МО, сердечного индекса, ФВ ЛЖ, отношения Е/А пиковых скоростей трансмитрального кровотока (для всех сравниваемых пар признаков $p < 0,05$).

В таблице 2.7 представлена общая характеристика результатов выполнения МСКТ сердца у больных с ХСН при ИБС.

Таблица 2.7

**Общая характеристика результатов МСКТ сердца
у 86 больных с ХСН при ИБС**

Показатели	Значения
Пол (М : Ж), абс.	52 : 34
Возраст, лет, $M \pm SD$	$65,4 \pm 11,7$
Перенесенный ИМ, абс (%)	76 (88,4)
ФК ХСН, $M \pm SD$	$2,46 \pm 0,32$
Поражения отдельных КА, абс (%):	
•ствол левой КА	19 (22,1)
•передняя межжелудочковая	26 (30,2)
•огибающая КА	39 (45,3)
•правая КА	31 (36,0)

Продолж. табл. 2.7

Типы бляшек, абс (%):	
• кальцинированные	46 (53,5)
• «мягкие»	31 (36,0)
• смешанные	44 (51,2)
Коронарный кальциевый индекс (ККИ), М ± SD	559,6 ± 714,8
Структура и функция ЛЖ, М ± SD:	
• КСО ЛЖ, мл	62,9 ± 49,7
• КДО ЛЖ, мл	151,1 ± 53,5
• УО ЛЖ, мл	86,2 ± 26,1
• Сердечный индекс, л/м ²	2,8 ± 1,0
• ФВ ЛЖ, %	54,2 ± 17,1
• ММ ЛЖ (г)	112,7 ± 37,9
Нарушения региональной сократимости ЛЖ, абс, %:	
Всего сегментов с нарушениями	206 (100,0)
Гипокинез	113 (54,9)
Акинез	56 (27,2)
Дискинез	37 (17,9)

Как видно из таблицы, по возрасту, полу, наличию ИМ в анамнезе и по ФК ХСН эти лица были подобны общей группе обследованных больных. Все они имели выявляемые при МСКТ поражения различных отделов коронарного русла, причем поражение ствола левой коронарной артерии (КА) – в 22,1 % случаев, передней межжелудочковой КА – в 30,2 %. Среди типов атеросклеротических бляшек чаще были представлены кальцинированные и смешанные, реже – «мягкие». Средний уровень коронарного кальциевого индекса $559,6 \pm 714,9$ указывает на наличие у

обследованных больных выраженных кальцифицирующих поражений КА. Нарушения региональной сократимости ЛЖ были выявлены у 81 больного суммарно в 206 сегментах миокарда ЛЖ, чаще они были представлены как гипокинез, реже – как акинез или дискинез.

Результаты проведения МРТ сердца у 57 больных ИБС с ХСН показаны в таблице 2.8.

Таблица 2.8.

**Общая характеристика данных МРТ сердца у 57 больных
с ХСН при ИБС**

Показатели	Значения
Пол (М : Ж), абс	33 : 24
Возраст, лет, М ± SD	66,0 ± 10,1
Перенесенный ИМ, абс (%)	57 (100,0)
ФК ХСН, М ± SD	2,52 ± 0,45
Позднее усиление с гадолинием (интрамуральное распределение контраста), абс (%):	
• участки ишемизированного, но явно жизнеспособного миокарда (< 25%)	17 (29,8)
• участки возможно жизнеспособного миокарда (25-75%)	6 (10,5)
• участки нежизнеспособного миокарда (>75%)	54 (94,7)
• участки микроваскулярной обструкции	11 (19,3)
Пост-контрастное T1-картирование, абс (%):	
• диффузный интерстициальный фиброз ≤ 50% толщины стенки ЛЖ	21 (36,8)
• диффузный интерстициальный фиброз > 50% толщины стенки ЛЖ	23 (40,4)
• участки очагового (заместительного) фиброза (рубцы)	52 (91,2)

Продолж. табл. 2.8

Параметры структуры и функции ЛЖ, М ± SD: • КДО ЛЖ, мл • ФВ ЛЖ, % • Масса миокарда ЛЖ, г	167,3 ± 66,9 52,3 ± 16,7 142,9 ± 40,4
Нарушения региональной сократимости ЛЖ, абс, %: Всего сегментов с нарушениями Из них с гипокинезом	206 (100,0) 113 (54,9)

Все эти лица ранее перенесли ИМ; по полу, возрасту и ФК ХСН они не отличались от общей группы больных. Обращает на себя внимание выявление при позднем усилении с гадолинием в достаточно большом проценте случаев участков жизнеспособного (29,8 %) и возможно жизнеспособного (10,5 %) миокарда, а также микроваскулярной обструкции (19,3 %). У всех больных имел место миокардиальный фиброз, который был представлен как очаговый (заместительный, рубцовый) у 91,2 % и как диффузный интерстициальный (он занимал $\leq 50\%$ толщины стенки ЛЖ в 36,8 % наблюдений и распространялся более чем на 50% толщины стенки ЛЖ в 40,4 %). Нарушения региональной сократимости выявлены при МРТ всего в 206 сегментах ЛЖ, более половины из них составляли зоны гипокинеза.

В таблице 2.9 представлены особенности нарушений ритма и проводимости сердца у наших пациентов (по данным ЭКГ и ее суточного мониторинга).

Как видно из таблицы 2.9, с достаточно высокой частотой были представлены наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, в том числе, частые, парные, групповые и полиморфные, а также различные нарушения проводимости.

Таблица 2.9

**Особенности нарушений ритма и проводимости сердца
у больных с ХСН при ИБС**

Показатели	Больные с ХСН при ИБС (n=381)	
	абс.	%
Наджелудочковые нарушения ритма:		
Экстрасистолия – всего	232	60,9
Редкие экстрасистолы (до 30 в час)	80	21,0
Частые экстрасистолы (более 30 в час)	152	39,9
Парные, групповые	87	22,8
Полиморфные	61	16,0
Фибрилляция /трепетание предсердий	142	37,3
Пароксизмы иных тахикардий с узкими QRS	11	2,9
Желудочковые нарушения ритма:		
Экстрасистолия – всего	266	69,8
Редкие экстрасистолы (до 30 в час)	95	24,9
Частые экстрасистолы (более 30 в час)	171	44,9
Парные, групповые	51	13,4
Полиморфные	91	23,9
Нарушения проводимости:		
Синоатриальная блокада	39	10,2
Атриовентрикулярные блокады I-II ст.	65	17,1
Полная блокада левой ножки пучка Гиса	29	7,6
Полная блокада правой ножки пучка Гиса	20	5,2

Далее мы представляем отдельную клинико-лабораторную и инструментальную характеристику больных, которые вошли в каждое из проведенных исследований (см. рис. 2.1).

В таблице 2.10 представлена характеристика больных группы А, в которой применялись препараты, влияющие на ЧСС.

Как видно из таблицы 2.10, больные группы А существенно не отличались от здоровых лиц в распределении по полу, также не отмечено существенных различий средних величин возраста и ИМТ (все $p > 0,05$). В то же время, средние уровни систолического и диастолического АД, ЧСС в покое (по данным амбулаторного наблюдения), а также минимальной, максимальной и среднесуточной ЧСС (по данным СМ ЭКГ) были существенно выше в группе больных с ХСН при ИБС, применявших препараты, влияющие на ЧСС по сравнению со здоровыми лицами (все $p < 0,05$).

Таблица 2.10

**Характеристика больных с ХСН при ИБС группы А,
применявших препараты, влияющие на ЧСС, и здоровых лиц**

Показатели	Больные с ХСН при ИБС группы А (n = 154)	Здоровые лица (n=50)
Пол (М:Ж), абс., %	94 (61,0) : 60 (39,0)	29 (58,0) : 21 (42,0)
Возраст (лет)	63,8 ± 12,1	64,2 ± 17,9
Систолическое АД (мм рт.ст.)	145,1 ± 19,7 *	134,6 ± 16,4
Диастолическое АД (мм рт.ст.)	81,3 ± 10,7 *	69,7 ± 10,3
ИМТ (кг/м ²)	28,1 ± 5,2	27,1 ± 2,1
ЧСС в покое (в мин.)	80,3 ± 18,6 *	75,6 ± 14,3
Минимальная ЧСС/мин	65,3 ± 9,8 *	51,1 ± 9,9
Максимальная ЧСС/мин	115,5 ± 29,6 *	95,7 ± 21,5
Среднесуточная ЧСС/мин	82,7 ± 14,1 *	66,7 ± 12,0

Примечание. * – различия анализируемых показателей достоверны в сравнении с группой здоровых лиц ($p < 0,05$). При проведении сравнения использовался критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) либо критерий Манна-Уитни (в случае закона распределения отличного от нормального), при сравнении качественных признаков был использован критерий χ^2 .

В таблице 2.11 приведена характеристика больных с ХСН при ИБС группы В, применявших препараты, влияющих на РААС.

Как видно из этой таблицы, больные группы В существенно не отличались от здоровых лиц в распределении по полу и средним величинам возраста ($p > 0,05$). В то же время, средние уровни систолического и диастолического АД, ИМТ, альдостерона крови были существенно выше в группе больных с ХСН при ИБС, применявших препараты, влияющие на РААС по сравнению со здоровыми лицами (все $p < 0,05$).

Таблица 2.11

Характеристика больных с ХСН при ИБС группы В, вошедших в рандомизированное исследование эффективности и безопасности различных дозировок АМР, и здоровых лиц

Показатели	Больные с ХСН при ИБС группы В (n = 73)	Здоровые лица (n=50)
Пол (М:Ж), абс., %	41 (56,2) : 32 (43,8)	29 (58,0) : 21 (42,0)
Возраст (лет)	66,7 ± 10,5	64,2 ± 17,9
Систолическое АД (мм рт.ст)	149,1 ± 19,7*	134,6±16,4
Диастолическое АД (мм рт.ст)	86,7 ± 11,7*	69,7±10,3
ИМТ (кг/м ²)	28,9 ± 4,2 *	27,1 ± 2,1
Креатинин, ммоль/л	0,126±0,014	0,115 ± 0,012
СКФ, мл/мин/1,73м ²	68,2 ± 14,6	76,3 ± 12,7
Калий плазмы	4,42 ±0,40	4,37 ± 0,41
Альдостерон, пмоль/л	94,5 ± 30,1 *	62,3 ± 20,1

Примечание. * – различия анализируемых показателей достоверны в сравнении с группой здоровых лиц ($p < 0,05$). При проведении сравнения использовался критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) либо критерий Манна-Уитни (в случае закона распределения отличного от нормального), при сравнении качественных признаков был использован критерий χ^2 .

В таблице 2.12 дана характеристика больных с ХСН при ИБС группы С, применявших статины (97 больных). Как видно из таблицы 2.12, больные группы С существенно не отличались от здоровых лиц в распределении по полу, а также уровням средних величин возраста, общего билирубина и аминотрансфераз ($p > 0,05$).

Таблица 2.12

**Характеристика больных с ХСН при ИБС группы С,
применявших статины и здоровых лиц**

Показатели	Больные с ХСН при ИБС группы С (n = 97)	Здоровые лица (n=50)
Пол (М:Ж), абс., %	58 (59,8) : 39 (40,2)	29 (58,0) : 21 (42,0)
Возраст (лет)	65,2 ± 12,1	64,2 ± 17,9
Систолическое АД (мм рт.ст)	148,2 ± 19,7 *	134,6±16,4
Диастолическое АД (мм рт.ст)	80,3 ± 10,7 *	69,7±10,3
ИМТ (кг/м ²)	29,1 ± 7,9 *	27,1 ± 2,1
Общий холестерин, ммоль/л	4,98 ± 1,24 *	4,35 ± 1,40
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,88 ± 0,72 *	3,2 ± 0,4
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,19 ± 0,24	1,18±0,15
Триглицериды, ммоль/л	1,78 ± 0,31	1,61 ± 0,33
Креатинин крови, ммоль/л	0,139±0,014 *	0,115 ± 0,012
СКФ, мл/мин	66,5 ± 10,6 *	76,3 ± 12,7
Общий билирубин, ммоль/л	14,7 ± 7,9	12,5 ± 4,6
АСТ, Ед/л	25,29 ± 13,33	23,84 ± 12,27
АЛТ, Ед/л	24,52 ± 12,21	24,62 ± 11,39

Примечание. * – различия анализируемых показателей достоверны в сравнении с группой здоровых лиц ($p < 0,05$). При проведении сравнения использовался критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) либо критерий Манна-Уитни (в случае закона распределения отличного от нормального), при сравнении качественных признаков был использован критерий χ^2 .

В то же время, средние уровни систолического и диастолического АД, ИМТ, общего холестерина, ХС ЛПНП, а также креатинина были достоверно выше, а СКФ достоверно ниже в группе больных с ХСН при ИБС, применявших статины по сравнению со здоровыми лицами (все $p < 0,05$).

В таблице 2.13 представлена характеристика больных с ХСН при ИБС группы D, у которых была выявлена анемия различной степени тяжести, потребовавшая коррекции пероральными препаратами сульфата железа (72 больных).

Таблица 2.13

**Характеристика больных с ХСН при ИБС группы D,
получавших пероральные препараты сульфата железа и здоровых лиц**

Показатели	Больные с ХСН при ИБС группы D (n = 72)	Здоровые лица (n=50)
Пол (М:Ж), абс., %	42 (58,3) : 30 (41,7)	29 (58,0) : 21 (42,0)
Возраст (лет)	65,1 ± 19,2	64,2 ± 17,9
Систолическое АД (мм рт.ст)	140,3 ± 23,6*	134,6±16,4
Диастолическое АД (мм рт.ст)	83,4 ± 12,1*	76,7±10,3
ИМТ (кг/м ²)	28,6 ± 3,4	27,1 ± 2,1
Гемоглобин, г/л	110,9 ± 4,2 *	137,6 ± 6,2
Креатинин, ммоль/л	0,138 ± 0,018 *	0,115 ± 0,012
СКФ, мл/мин/1,73м ²	54,2 ± 12,8 *	76,3 ± 12,7

Примечание. * – различия анализируемых показателей достоверны в сравнении с группой здоровых лиц ($p < 0,05$). При проведении сравнения использовался критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) либо критерий Манна-Уитни (в случае закона распределения отличного от нормального), при сравнении качественных признаков был использован критерий χ^2 .

Как показано в этой таблице, больные группы D существенно не отличались от здоровых лиц в распределении по полу, а также уровням средних величинам возраста и ИМТ ($p > 0,05$). В тоже время, средние уровни систолического и диастолического АД и креатинина сыворотки крови были существенно выше, а гемоглобина и СКФ – достоверно ниже в группе

больных с ХСН при ИБС, имевших анемию различной степени тяжести и применявших пероральные препараты сульфата железа, по сравнению со здоровыми лицами (все $p < 0,05$).

В таблице 2.14 приведена характеристика больных с ХСН при ИБС группы Е, применявших антитромботические препараты (185 больных).

Таблица 2.14

Характеристика больных с ХСН при ИБС группы Е, получавших антитромботические препараты, и здоровых лиц

Показатели	Больные с ХСН при ИБС группы Е (n = 185)	Здоровые лица (n=50)
Пол (М:Ж), абс., %	42 (58,3) : 30 (41,7)	29 (58,0) : 21 (42,0)
Возраст (лет)	64,1 ± 19,2	64,2 ± 17,9
Систолическое АД (мм рт.ст)	140,9 ± 20,4 *	134,6±16,4
Диастолическое АД (мм рт.ст)	80,2 ± 11,3 *	76,7±10,3
ИМТ (кг/м ²)	28,1 ± 3,1	27,1 ± 2,1
Эритроциты, Т/л	4,12 ± 1,32	4,23 ± 1,01
Гемоглобин, г/л	134,6 ± 24,9	137,6 ± 6,2
Тромбоциты, Г/л	280,1 ± 23,7	302 ± 14,8
Креатинин, ммоль/л	0,126 ± 0,021 *	0,115 ± 0,012
СКФ, мл/мин/1,73м ²	68,9 ± 10,7 *	76,3 ± 12,7

Примечание. * – различия анализируемых показателей достоверны в сравнении с группой здоровых лиц ($p < 0,05$). При проведении сравнения использовался критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) либо критерий Манна-Уитни (в случае закона распределения отличного от нормального), при сравнении качественных признаков был использован критерий χ^2 .

Как видно из таблицы 2.14, больные группы Е существенно не отличались от здоровых лиц в распределении по полу, а также уровням средних величинам возраста, ИМТ, уровням эритроцитов, гемоглобина и тромбоцитов ($p > 0,05$). В то же время, средние уровни систолического и диастолического АД и креатинина крови были существенно выше, а значения СКФ – достоверно ниже в группе больных хронической ИБС с

ХСН, получавших антитромботические препараты, по сравнению со здоровыми лицами (все $p < 0,05$).

ГЛАВА 3

ОЦЕНКА ОСОБЕННОСТЕЙ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ХСН ПРИ ИБС С ПОМОЩЬЮ КОМПЛЕКСА ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

В основе формирования ХСН у больных с ИБС лежит ремоделирование ЛЖ – изменение его размера, формы и геометрии, сопровождающиеся нарушением систолической и диастолической функции [69, 94, 132, 216]. Ремоделирование ЛЖ, несмотря на наличие целого ряда работ, посвященных различным аспектам этого процесса, продолжает оставаться одной из актуальных проблем кардиологии [69, 94, 239, 259].

Параметры ремоделирования ЛЖ оценивали с помощью комплекса лучевых методов диагностики (в т.ч. эхокардиографии (ЭхоКГ), мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца).

В целом, при ЭхоКГ-исследовании среди обследованных больных были выявлены: гипертрофия ЛЖ – в 233 (61,2%) случаях; дилатация ЛЖ – в 93 (24,4 %) случаях; дилатация ЛП – в 182 (47,8 %); снижение глобальной систолической функции ЛЖ – в 33 (8,7%); нарушения его региональной функции – в 241 (63,3 %); нарушения диастолической функции ЛЖ – в 284 (74,5 %) случаях. Более подробно охарактеризуем эти варианты изменений структуры и функции ЛЖ.

3.1. Характеристика гипертрофии ЛЖ

Всего гипертрофия ЛЖ (с ИММ ЛЖ > 115 г/м² для мужчин и > 95 г/м² для женщин) отмечена при ЭхоКГ исследовании у 233 (61,2%) больных из 381 обследованного.

На рисунке 3.1 представлено распределение больных с ХСН при ИБС в зависимости от общих особенностей геометрии ЛЖ. Как видно из рисунка, нормальная геометрия ЛЖ была у 90 (23,6%), у 58 (15,2 %) имело место

концентрическое ремоделирование ЛЖ, у 233 (61,2 %) больных – была гипертрофия ЛЖ различной степени выраженности.

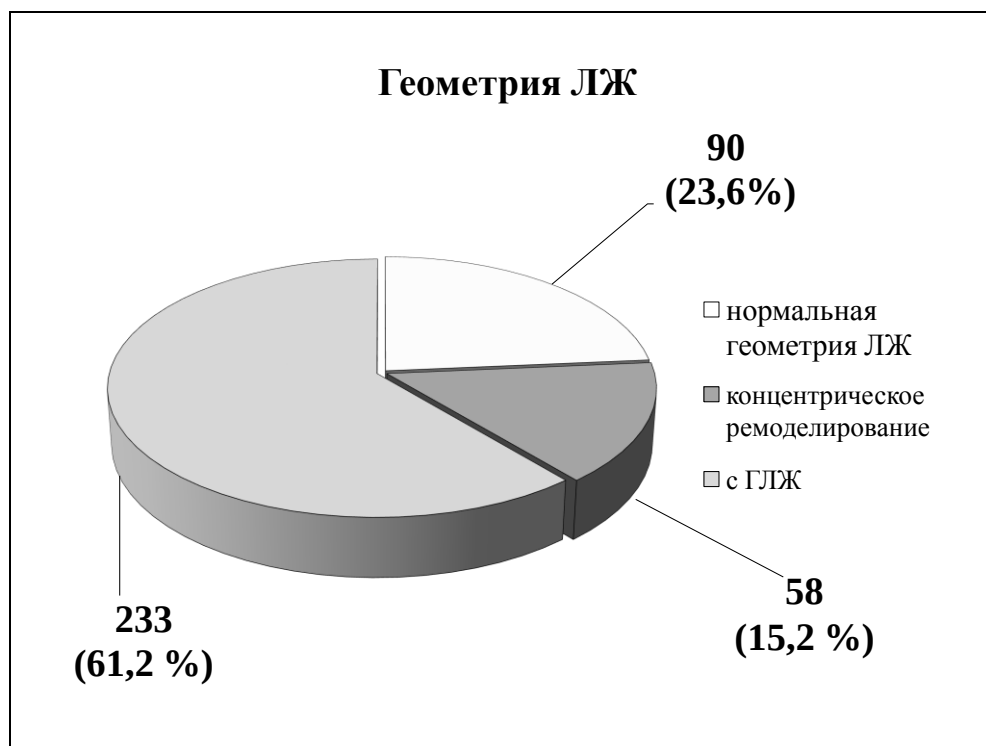


Рисунок 3.1. Распределение больных с ХСН при ИБС в зависимости от геометрии ЛЖ.

В таблице 3.1 показана сравнительная характеристика средних величин некоторых клинико-лабораторных и инструментальных показателей у больных, имевших гипертрофию ЛЖ, и тех пациентов, у которых она отсутствовала. Как видно из таблицы 3.1, у больных с ХСН при ИБС с гипертрофией ЛЖ в сравнении с теми, у кого ее не было, имели место достоверно более высокие средние значения возраста, уровней систолического, диастолического и пульсового АД, гликозилированного гемоглобина, толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗС ЛЖ), ИММ ЛЖ и уровень относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ, а уровень СКФ был существенно ниже (все $p < 0,05$).

Таблица 3.1

Характеристика некоторых клинико-лабораторных и инструментальных показателей у больных с ХСН при ИБС с гипертрофией ЛЖ и без таковой (М ± стандартное отклонение)

Показатели	Больные с ХСН при ИБС	
	<i>с гипертрофией ЛЖ (n=233)</i>	<i>без гипертрофии ЛЖ (n=148)</i>
Возраст, лет	64,6 ± 10,2	60,5 ± 11,6 *
Систолическое АД, мм рт.ст.	160,4 ± 21,4	134,1 ± 22,4 *
Диастолическое АД, мм рт.ст.	93,1 ± 10,8	79,9 ± 12,0 *
Пульсовое АД, мм рт.ст.	69,2±13,2	60,8 ± 12,1 *
Гемоглобин, г/л	128,6±33,2	131,2±25,3
Гликозилированный гемоглобин, %	6,82 ± 0,39	5,61 ±0,40 *
СКФ, мл/мин/м ²	60,7±16,8	66,3 ± 13,5 *
КДР ЛЖ, см	5,46±0,78	5,24±0,57 *
ТМЖП, см	1,24 ± 0,18	1,03±0,15 *
ТЗС ЛЖ, см	1,19±0,16	1,02±0,10 *
ИММ ЛЖ, г/м ²	140,6±28,2	114,2± 25,9 *
ТМЖП/ТЗС ЛЖ	1,05±0,18	1,07±0,19
ОТС ЛЖ	0,42±0,08	0,36±0,05 *

Примечание. * – различия анализируемых показателей достоверны в сравнении с группой здоровых лиц ($p < 0,05$). При проведении сравнения использовался критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) либо критерий Манна-Уитни (в случае закона распределения отличного от нормального).

Больные с гипертрофией ЛЖ по сравнению с лицами без гипертрофии ЛЖ (148 больных) статистически достоверно чаще имели АГ 2-3 степени (109 (46,8%) больных против 23 (15,5%), $p<0,001$), сахарный диабет (СД) 2 типа (122 (52,3%) против 13 (8,9%), $p<0,001$) и хроническую болезнь почек (ХБП) 2-3 стадий (101 (43,3%) против 38 (25,7%), $p<0,001$).

На рисунке 3.2 приведено распределение больных в зависимости от степени выраженности и геометрических особенностей гипертрофии ЛЖ.

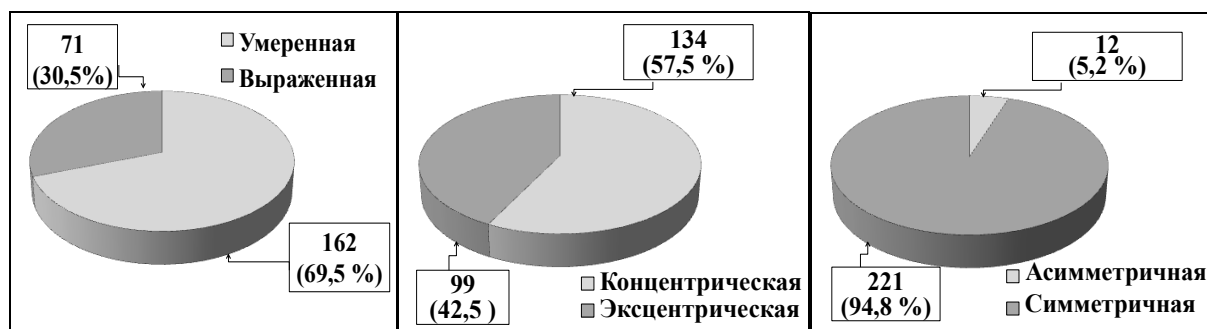


Рисунок 3.2. Характеристика ГЛЖ в зависимости от степени выраженности и ее геометрических особенностей.

Как видно из рисунка 3.2, гипертрофия ЛЖ была умеренной в 162 (69,5%) и выраженной – в 71 (30,5%) случае, ($p < 0,05$); концентрической в 134 (57,5%) и эксцентрической в 99 (42,5 %) случаях, ($p < 0,05$); асимметричной в 12 (5,2 %) и симметричной в 221 (94,8%), ($p < 0,05$).

Сравнение ряда клинико-лабораторных показателей у лиц с выраженной (71 больной) и умеренной (162 больной) гипертрофией ЛЖ представлено на рисунках 3.3 и 3.4.

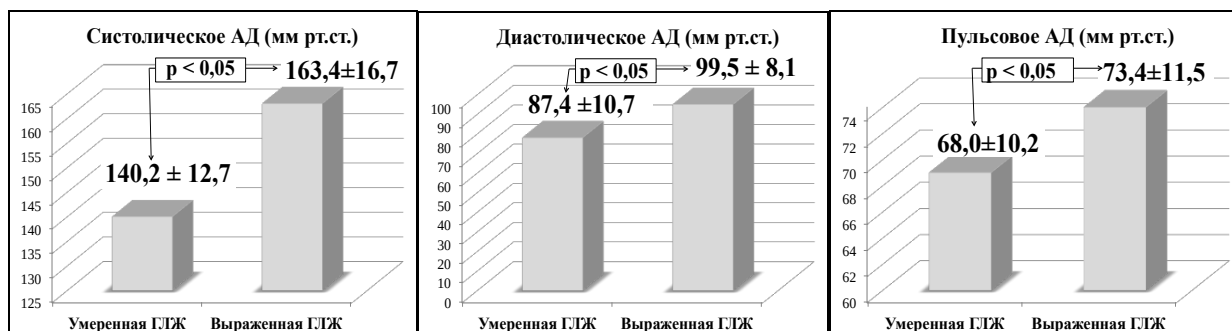


Рисунок 3.3. Уровни систолического, диастолического и пульсового АД у лиц с умеренной и выраженной ГЛЖ (М ± стандартное отклонение)

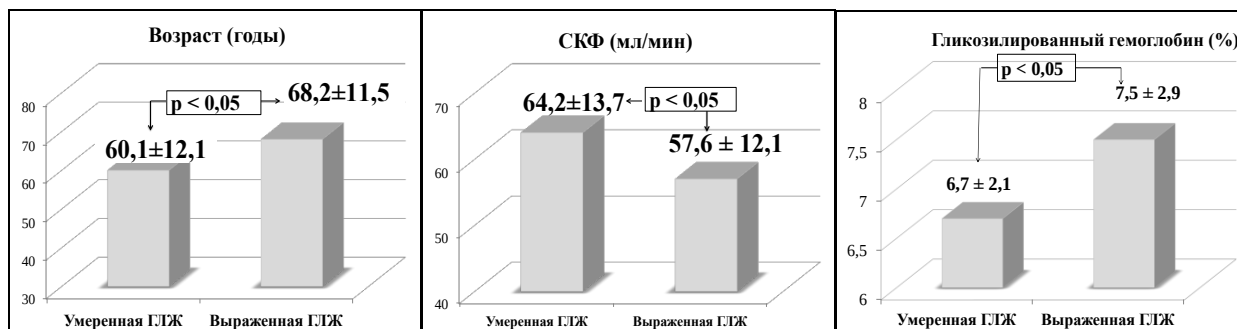


Рисунок 3.4 Уровни возраста, СКФ и гликозилированного гемоглобина у лиц с умеренной и выраженной гипертрофией ЛЖ (М ± стандартное отклонение).

Как видно из рисунков 3.3 и 3.4, средние величины систолического, диастолического и пульсового АД, а также возраста, уровней гликозилированного гемоглобина оказались статистически значимо выше, а уровни СКФ – ниже у больных с выраженной ГЛЖ в сравнении с теми, у кого она была умеренной ($p < 0,05$).

Проведен корреляционный анализ в разных подгруппах больных: с умеренной и выраженной гипертрофией ЛЖ, с наличием СД 2 типа и без него, с наличием ХБП 1-2 стадии и ХБП 3 стадии: во всех этих подгруппах выявлены достоверные положительные корреляционные связи между значениями ИММ ЛЖ, с одной стороны, и уровнями систолического и пульсового АД, с другой стороны ($r =$ от 0,58 до 0,75; все $p < 0,05$); а также отрицательная корреляционная связь ИММ ЛЖ со СКФ ($r =$ от -0,59 до -0,67; все $p < 0,05$). На рисунках 3.5 и 3.6 представлено поле корреляции для подгруппы с выраженной гипертрофией ЛЖ: (1) в сочетании с высокой АГ – $r = 0,75$; $p < 0,05$ (см. рис. 3.5); и (2) в сочетании с ХБП 3 стадии – $r = -0,67$; $p < 0,05$ (см. рис. 3.6).

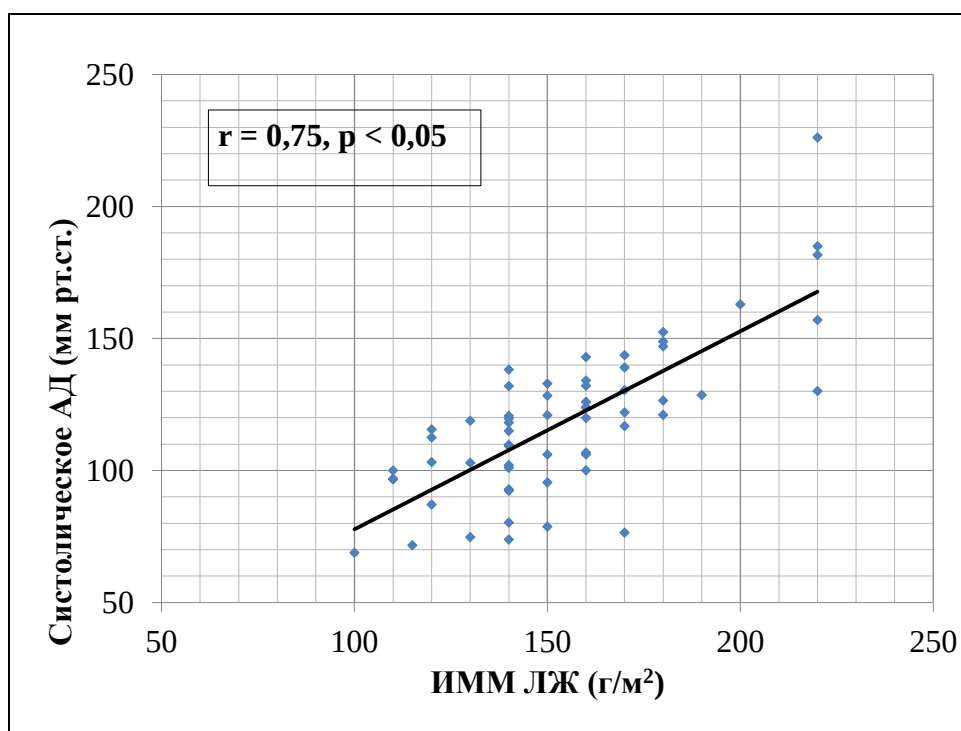


Рисунок 3.5. Поле корреляции между ИММ ЛЖ и уровнем систолического АД у лиц с выраженной гипертрофией ЛЖ в сочетании с высокой АГ.

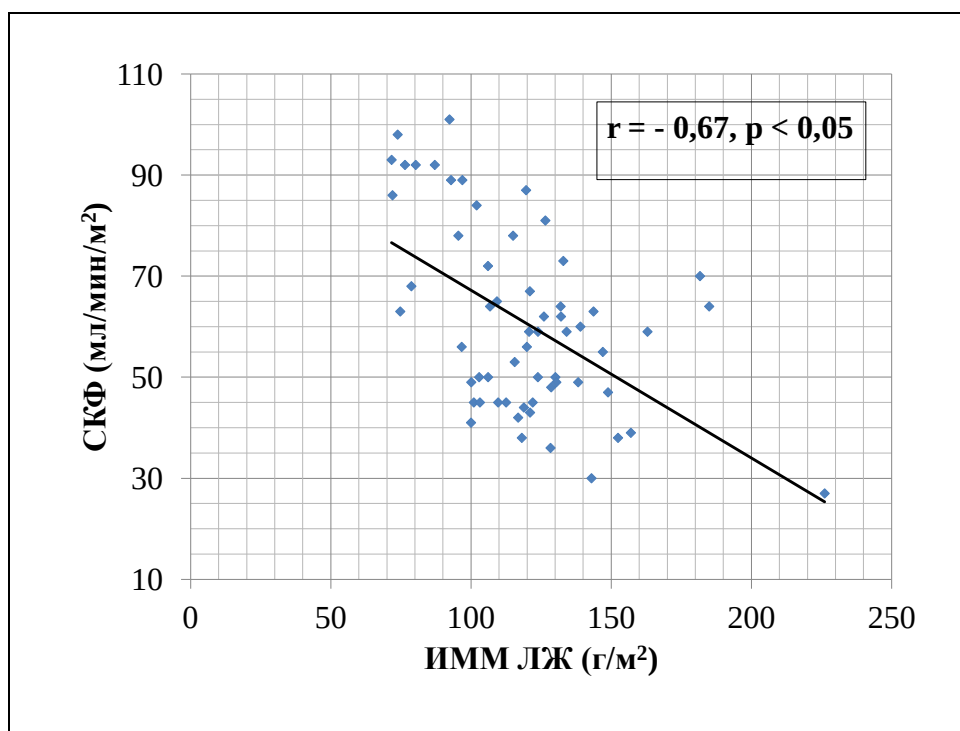


Рисунок 3.6. Поле корреляции между ИММ ЛЖ и уровнем СКФ у лиц с выраженной гипертрофией ЛЖ в сочетании с ХБП 3 стадии.

Нами проведен сравнительный анализ ряда клинико-лабораторных и инструментальных параметров у лиц с концентрической (134 больных) и эксцентрической (99 пациента) гипертрофией ЛЖ.

Лица с эксцентрической гипертрофией ЛЖ в сравнении с больными, имевшими концентрическую гипертрофию ЛЖ, демонстрировали статистически значимо более высокие средние значения систолического ($165,4 \pm 20,9$ мм рт.ст. против $158,5 \pm 20,5$ мм рт.ст., $p < 0,01$) и диастолического АД ($94,9 \pm 9,4$ мм рт.ст. против $92,3 \pm 10,8$ мм рт.ст., $p < 0,05$), гликемии ($9,2 \pm 3,1$ ммоль/л против $7,0 \pm 4,5$ ммоль/л, $p < 0,05$) и более низкие средние уровни гемоглобина ($114,2 \pm 23,7$ г/л против $135,8 \pm 28,2$ г/л, $p < 0,05$) и СКФ ($55,3 \pm 10,8$ мл/мин/м² против $65,3 \pm 15,2$ мл/мин/м², $p < 0,05$); средние значения возраста и распределение пациентов по полу существенно не различались (все $p > 0,05$).

Проведено сравнение значений перечисленных выше показателей для подгрупп пациентов с различными уровнями ОТС ЛЖ: $< 0,40$ (82 человека); $0,40-0,44$ (59 человек); $0,45-0,50$ (65 человек) и $> 0,50$ (27 человек). При таком анализе также отмечены достоверные тенденции ($p < 0,05$ по критерию Фридмана для упорядоченных градаций) к уменьшению уровней гемоглобина и СКФ, а также к увеличению уровней АД – по мере возрастания значений ОТС ЛЖ. На рисунках 3.7 и 3.8 (см. ниже) показаны средние уровни гемоглобина и СКФ для подгрупп с разными уровнями ОТС ЛЖ.

Асимметричная гипертрофий ЛЖ имела место у 12 (5,2 %) пациентов. При этом у 7 из них она была обусловлена гипертрофической кардиомиопатией в соответствии с критериями, изложенными в Американских (2011) и Европейских (2014) Рекомендациях по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии; все эти больные переносили ранее ИМ с патологическим зубцом Q (5 – передней и 2 – задней стенки ЛЖ).

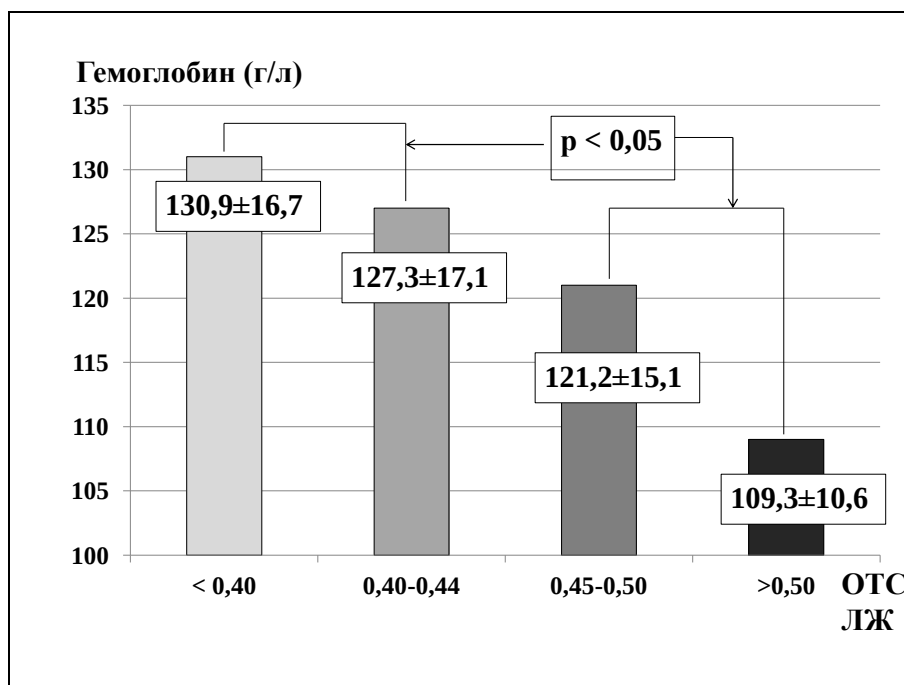


Рисунок 3.7. Средние величины гемоглобина для подгрупп с разными уровнями ОТС ЛЖ.

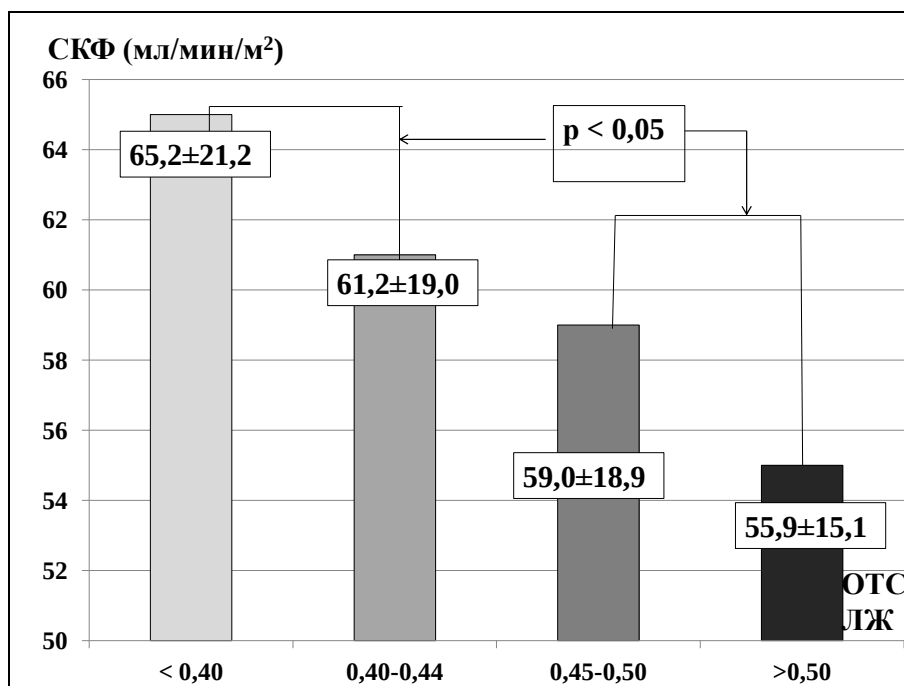


Рисунок 3.8. Средние величины СКФ для подгрупп с разными уровнями ОТС ЛЖ.

У остальных 5 больных с асимметричной гипертрофией ЛЖ, из которых было 3 женщины и 2 мужчин, также имел место перенесенный ИМ с патологическим зубцом Q (у 3 – передней стенки ЛЖ и у 2 задней стенки ЛЖ), у всех имела место АГ 3 степени (средние значения систолического АД $169,0 \pm 10,3$ мм рт.ст., диастолического АД $94,0 \pm 4,2$ мм рт.ст.), у всех ГЛЖ была выраженная (средние значения ИММ ЛЖ $132,7 \pm 11,1$ г/м²), у 2 пациентов имел место сахарный диабет 2 типа и у 3 – ХБП 3 стадии.

С учетом важной роли, которая отводится концентрическому ремоделированию ЛЖ в развитии последующих структурно-функциональных нарушений ЛЖ (при ИБС, АГ), проведен отдельный анализ клинико-лабораторных особенностей 58 больных, у которых в период начала наблюдения констатировано наличие концентрического ремоделирования ЛЖ (т.е. при наличии нормальных значений ИММ ЛЖ в сочетании с уровнями ОТС ЛЖ $\geq 0,42$).

Среди них было 33 мужчины и 25 женщин в возрасте от 37 до 88 лет (в среднем $62,9 \pm 10,9$ года). У 21 из них имел место ИМ с патологическим

зубцом Q и у 13 – без зубца Q; давность ИМ составляла от 3 до 9 месяцев; по локализации: ИМ передней стенки ЛЖ имел место у 25 и задней стенки у 9 больных. Реперфузионное лечение в острую фазу ИМ (системный тромболизис и первичная ангиопластика) выполнено 24 больным. АГ имела место у 22 больных (у 9 – 1 степени и у 13 – 2 степени). СД 2 типа был у 20 больных и ХБП 2-3 стадии – у 49 пациентов.

При сравнении этих лиц с больными, имевшими нормальную геометрию ЛЖ, отмечено, что у них чаще были ИМ с патологическим зубцом Q (36,2 % против 28,9 %, $p < 0,05$), передняя локализация ИМ (43,1% против 27,8 %, $p < 0,05$), СД 2 типа (34,5 % против 16,7 %, $p < 0,05$).

Кроме того, лица с концентрическим ремоделированием ЛЖ, в сравнении с лицами с нормальной геометрией ЛЖ, имели статистически значимо более высокие средние значения систолического ($145,6 \pm 25,1$ мм рт.ст. против $130,1 \pm 20,7$ мм рт.ст.) и диастолического АД ($84,5 \pm 10,9$ мм рт.ст. против $76,9 \pm 11,4$ мм рт.ст.), гликемии ($8,9 \pm 4,1$ ммоль/л против $5,6 \pm 2,7$ ммоль/л) и более низкие уровни СКФ ($61,7 \pm 16,1$ мл/мин/м² против $69,3 \pm 13,5$ мл/мин/м²), все $p < 0,05$. В то время как, средние значения возраста ($61,0 \pm 16,4$ года против $60,1 \pm 9,6$ года) и распределение пациентов по полу существенно не различались (все $p > 0,05$).

При МСКТ особенности геометрии ЛЖ были оценены нами у 86 больных. В таблице 3.2 представлены сопоставления ряда показателей, характеризующих геометрию ЛЖ по данным ЭхоКГ и МСКТ, у обследованных лиц.

Таблица 3.2

Сравнительный анализ параметров, характеризующих геометрию ЛЖ по данным МСКТ и ЭхоКГ (для 86 пациентов)

Показатели	МСКТ	ЭхоКГ	r-Пирсона
КДР ЛЖ, см	$5,03 \pm 0,59$	$5,21 \pm 0,66$	0,78
КСР ЛЖ, см	$3,21 \pm 0,79$	$3,34 \pm 0,76$	0,66

Продолж.табл.3.2

КДО ЛЖ, мл	151,1 ± 53,5	137,5 ± 40,9	0,59
КСО ЛЖ, мл	62,9 ± 49,7	52,0 ± 34,4	0,62
ТМЖП, см	1,11 ± 0,19	1,15 ± 0,18	0,55
ТЗС ЛЖ, см	0,93 ± 0,15	0,99 ± 0,14 [#]	0,22*
ММ ЛЖ, г	112,7 ± 37,9	207,6 ± 55,7 [#]	0,23*
ИММ ЛЖ, г/м ²	58,1 ± 17,2	107,6 ± 28,2 [#]	0,15*
ОТС ЛЖ	0,38 ± 0,07	0,42 ± 0,07	0,34*

Примечания: 1. [#] – различия анализируемых показателей от данных МСКТ статистически значимо ($p < 0,05$). При проведении сравнения использовался парный критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) либо критерий Т-Вилкоксона (в случае закона распределения отличного от нормального); 2. * – отсутствие корреляции между параметрами в группах (коэффициент корреляции статистически значимо не отличается от 0, $p > 0,05$).

Как видно из таблицы 3.2, у 86 больных ХСН при ИБС, которым выполнялась МСКТ сердца, в сравнении с данными ЭхоКГ исследования выявлены статистически достоверно более низкие средние значения ТЗС ЛЖ, ММ ЛЖ и ИММ ЛЖ (все $p < 0,05$).

При проведении линейного регрессионного анализа (см. таблицу 3.2) установлены корреляционные связи между значениями ряда показателей структуры ЛЖ, определяемых по данным МСКТ сердца и ЭхоКГ исследования. Так, обнаружена корреляционная связь для пар (МСКТ-ЭхоКГ) для КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ и ТМЖП (r от 0,55 до 0,78, все $p < 0,05$).

На рисунке 3.9 представлено поле корреляции между парами значений ИММ ЛЖ по данным ЭхоКГ исследования и МСКТ сердца.

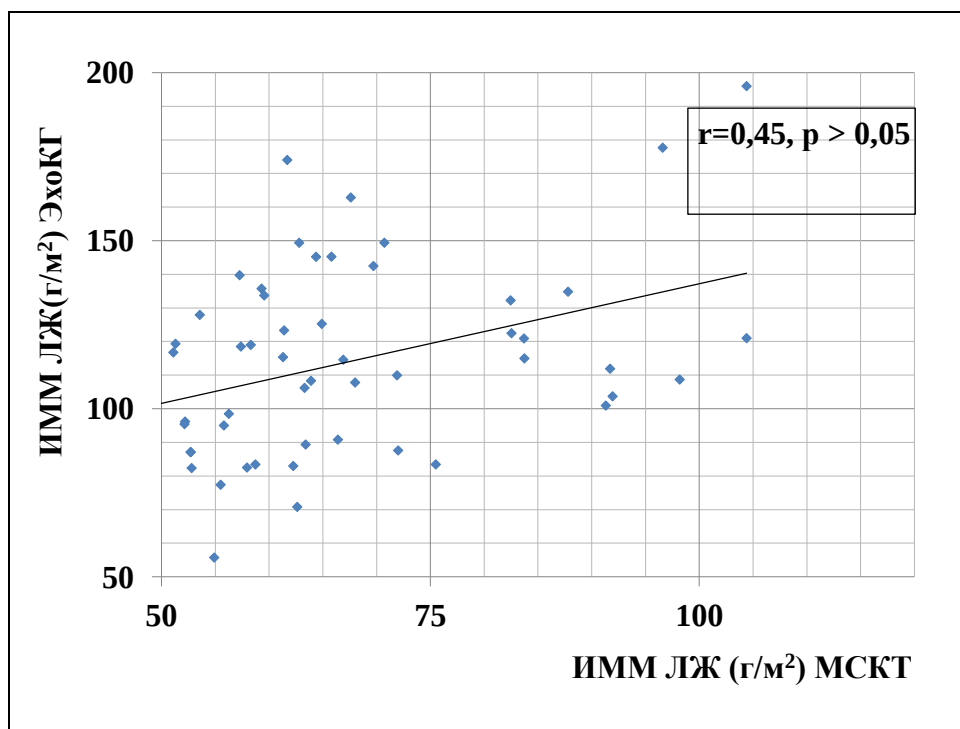


Рисунок 3.9. Поле корреляции между ИММ ЛЖ по данным ЭхоКГ и МСКТ сердца.

Из 86 больных, которым выполнялась МСКТ сердца, гипертрофия ЛЖ выявлена по данным ЭхоКГ исследования у 51 (59,3%) и по данным МСКТ (с учетом ИММ ЛЖ >81 г/м²) – лишь у 13 (15,1%) ($p < 0,001$) [191, 196].

Показатели коронарного кальциевого индекса (ККИ) в пределах от 11 до 100 ед. Agatston, что характеризуется как незначительный кальциноз, – были у 13 из 68 пациентов с гипертрофией ЛЖ (оценка МСКТ); у 26 пациентов показатели ККИ составили от 101 до 400 ед. Agatston, что свидетельствует о наличии умеренного кальциноза и у 29 – имел место выраженный кальциноз – показатели ККИ были > 400 ед. (причем у 1 пациента данный показатель составил 1272 ед. (см. рисунок 3.10) и еще у 1 – 5924 ед., следует отметить, что оба пациента в процессе наблюдения умерли от прогрессирования ХСН).

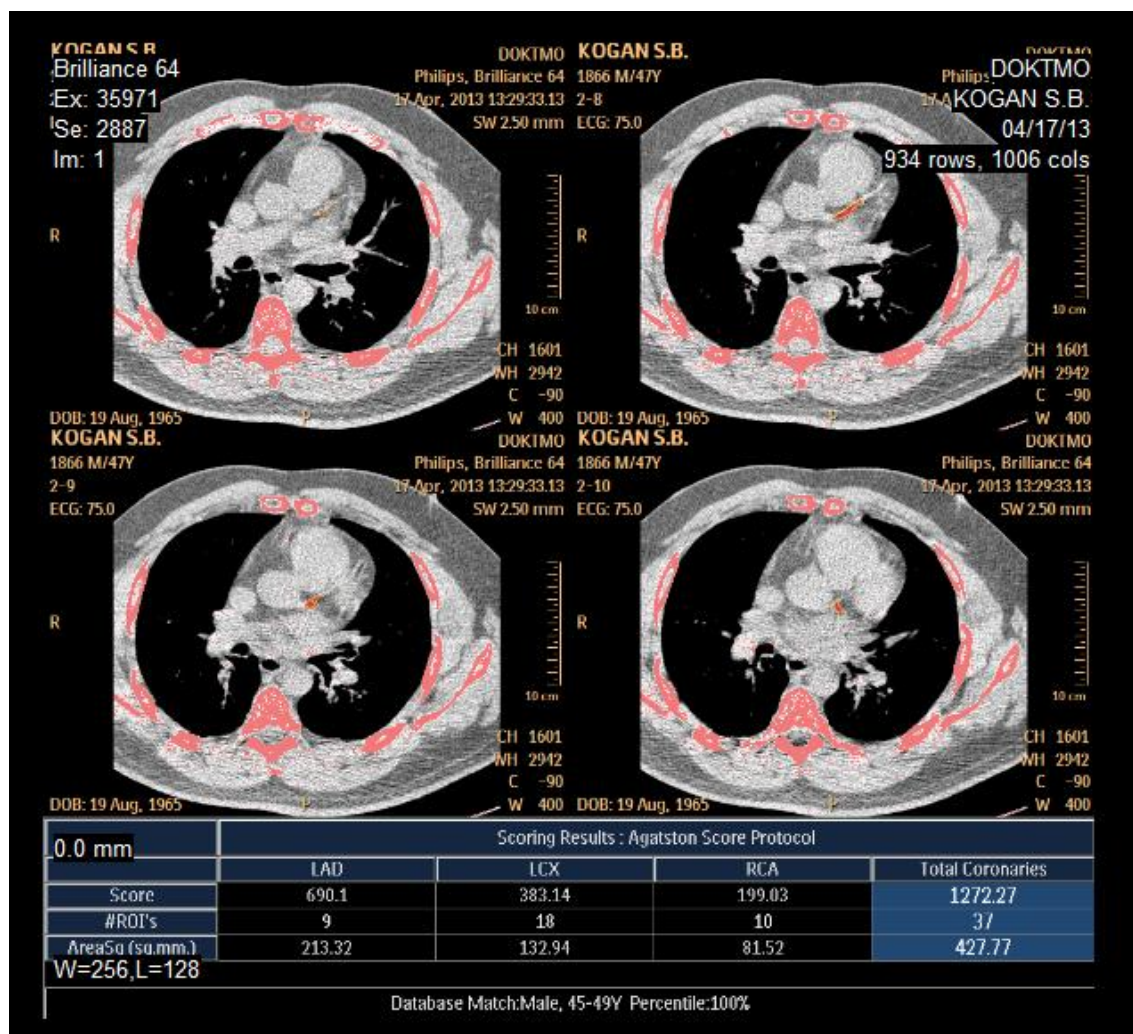


Рисунок 3.10. Больной К., 48 лет, перенесенный ИМ с патологическим зубцом Q передней стенки ЛЖ, на фоне сахарного диабета 2 типа; ККИ = 1272,27.

Трёх сосудистое поражение (со стенозированием более 75% просвета в бассейне каждой из 3 крупных КА) было у 29 лиц с гипертрофией ЛЖ (по данным МСКТ), у остальных имело место одно- и двухсосудистое поражение коронарных артерий.

При проведении МРТ сердца нами оценены особенности геометрии ЛЖ у 57 больных. В таблице 3.3 представлены сопоставления ряда показателей, характеризующих геометрию ЛЖ, по данным ЭхоКГ и МРТ, у обследованных лиц.

Таблица 3.3

**Сравнительный анализ параметров, характеризующих геометрию ЛЖ,
по данным МРТ и ЭхоКГ (для 57 пациентов)**

Показатели	МРТ	ЭхоКГ	r-Пирсона
КДР ЛЖ, см	5,77 ± 0,98	5,82 ± 1,08	0,74
КСР ЛЖ, см	4,06 ± 1,35	4,22 ± 1,31	0,64
КДО ЛЖ, мл	167,3 ± 66,9	180,9 ± 72,8	0,73
КСО ЛЖ, мл	103,1 ± 78,4	93,1 ± 66,4	0,62
ТМЖП, см	1,11 ± 0,32	1,05 ± 0,28	0,76
ТЗС ЛЖ, см	0,91 ± 0,28	0,98 ± 0,21	0,64
ММ ЛЖ, г	142,9 ± 40,4	143,9 ± 37,8	0,72
ИММ ЛЖ, г/м ²	68,4 ± 15,9	72,4 ± 16,7	0,85
ОТС ЛЖ	0,32 ± 0,11	0,35 ± 0,10	0,79

Примечание. При проведении сравнения показателей использовался парный критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) либо критерий Т-Вилкоксона (в случае закона распределения отличного от нормального). Все коэффициенты корреляции статистически значимо отличались от 0.

Как видно из таблицы 3.3, у 57 больных с ХСН при ИБС, которым выполнялась МРТ сердца, в сравнении с данными ЭхоКГ исследования, не было выявлено статистически достоверной разницы во всех анализируемых показателях, характеризующих геометрию ЛЖ. При проведении линейного регрессионного анализа (см. таблицу 3.3) обнаружены корреляционные связи для пар (МРТ-ЭхоКГ) между значениями анализируемых показателей геометрии ЛЖ: КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ТМЖП, ТЗС ЛЖ, ММ ЛЖ, ИММ ЛЖ и ОТС ЛЖ (r от 0,64 до 0,85, все $p < 0,01$).

Гипертрофия ЛЖ выявлена у 48 из 57 больных (84,2%), которым выполнялась МРТ и у 44 (77,2%) из этих же больных – по данным ЭхоКГ. У всех лиц с гипертрофией ЛЖ, выявленной при ЭхоКГ, ее наличие было

подтверждено и по данным МРТ. Еще у 4 больных МРТ позволила выявить гипертрофию ЛЖ в более сложных случаях – это касалось лиц с умеренной гипертрофией, имевших значительные постинфарктные нарушения геометрии ЛЖ аневризматического характера. Представляет интерес сопоставление особенностей структуры ЛЖ с данными пост-контрастного T1-картирования, позволяющими оценивать степень выраженности и характер фибротических изменений миокарда. 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 ЛЖ (так, среди лиц с уровнями ММ ЛЖ > 145 г/м² такая выраженность фиброзирования отмечена в 14 из 24 случаев – 58,3%, в то время как при меньших значениях ММ ЛЖ – только в 9 из 33 – 27,3%, $p < 0,05$).

3.2. Характеристика дилатации ЛЖ и левого предсердия

Среди обследованных дилатация ЛЖ имела место у 93 (24,4 %) больных. На рисунке 3.10 представлено распределение больных с ХСН и хронической ИБС в зависимости от наличия и особенностей дилатации ЛЖ.

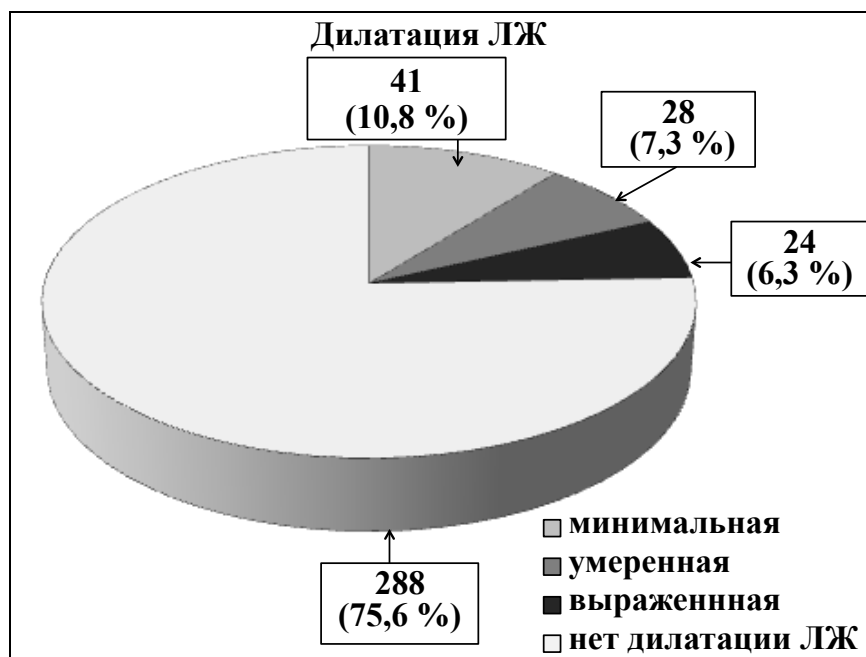


Рисунок 3.10. Распределение больных с ХСН и хронической ИБС в зависимости от наличия и степени выраженности дилатации ЛЖ (разделение по уровням КДР ЛЖ, в соответствии с R.M. Lang et al., 2015 [283]).

Как видно из рисунка 3.10, у 288 (75,6%) больных дилатация ЛЖ отсутствовала. Она была минимальной (с уровнями конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ от 5,9 до 6,3 см у мужчин и от 5,3 до 5,6 см у женщин) – в 41 (10,8 %) случае, умеренной (при уровнях КДР ЛЖ 6,4-6,8 см у мужчин и 5,7-6,1 см у женщин) – в 28 (7,3 %) и выраженной (при значениях КДР ЛЖ >6,8 см у мужчин и > 6,1 см – у женщин) – в 24 (6,3 %) случаях.

В подгруппе больных с дилатацией ЛЖ в сравнении с теми пациентами, у которых она отсутствовала, достоверно выше был удельный вес лиц, перенесших ИМ передней стенки ЛЖ с патологическим зубцом Q (66,7% против 38,9%, $p<0,05$); имевших сахарный диабет 2 типа (62,4 % против 28,8 %, $p<0,05$); а также ХБП 3 стадии (26,9 % против 6,3 %, $p<0,05$), умеренную и тяжелую анемию (37,6 % против 4,2 %, $p<0,01$).

В таблице 3.4 дана сравнительная характеристика средних величин некоторых клинико-лабораторных и инструментальных показателей у

больных, имевших дилатацию ЛЖ и тех пациентов, у которых она отсутствовала.

Таблица 3.4

Характеристика средних величин некоторых клинико-лабораторных и инструментальных показателей у больных с ХСН при ИБС с дилатацией ЛЖ и без таковой (М ± стандартное отклонение)

Показатели	Больные ХСН при ИБС с дилатацией ЛЖ (n=93)	Больные ХСН при ИБС без дилатации ЛЖ (n=288)
Возраст, лет	63,9 ± 9,5	63,4 ± 11,5
Систолическое АД, мм рт.ст.	153,9 ± 24,4	144,7 ± 24,2 *
Диастолическое АД, мм рт.ст.	85,8 ± 14,5	80,2 ± 11,5 *
Гемоглобин, г/л	119,7 ± 18,9	132,6 ± 17,1 *
Гликозилированный гемоглобин, %	7,31 ± 0,49	6,12 ± 0,43 *
СКФ, мл/мин/м ²	55,2 ± 17,6	67,8 ± 18,8 *
КДР ЛЖ, см	6,3 ± 0,7	4,9 ± 0,5 *
Индекс КДР ЛЖ, см/м ²	3,2 ± 0,4	2,6 ± 0,3 *
КДО ЛЖ, мл	202,3 ± 58,1	135,9 ± 30,1 *
Индекс КДО ЛЖ, мл/м ²	104,9 ± 29,9	71,3 ± 27,1 *
КСР ЛЖ, см	4,5 ± 0,9	3,3 ± 0,5 *
Индекс КСР ЛЖ, см/м ²	2,4 ± 0,5	1,7 ± 0,3 *
КСО ЛЖ, мл	107,1 ± 54,3	61,8 ± 47,1 *
Индекс КСО ЛЖ, мл/м ²	55,7 ± 28,8	32,4 ± 11,8 *
ИММ ЛЖ, г/м ²	139,5±36,9	121,7±30,3 *
Индекс объема ЛП, мл/м ²	48,4±17,9	43,8±20,6 *

Примечание. * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$. При проведении сравнения использовался критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) либо критерий Манна-Уитни (в случае закона распределения отличного от нормального).

Как видно из этой таблицы, больные ХСН при ИБС с дилатацией ЛЖ и без таковой существенно не отличались по средним величинам возраста ($p > 0,05$). В то же время, больные с дилатацией ЛЖ в сравнении с теми, кто ее не имел, показывали достоверно более высокие уровни АД, гликозилированного гемоглобина, КДР и КСР, КДО и КСО ЛЖ, а также их показателей, индексированных на площадь поверхности тела, ИММ ЛЖ и индекса объема левого предсердия (все $p < 0,01$). Также у них достоверно ниже были уровни гемоглобина и СКФ (значения p для всех сравнивавшихся пар признаков $< 0,05$).

У больных с умеренной и выраженной дилатацией ЛЖ (52 больных) в сравнении с лицами с отсутствием дилатации и минимальной ее степенью (329 больных), выше была доля лиц с передним Q ИМ в анамнезе (46,2 % против 28,3 %, $p < 0,05$), больше – средняя давность перенесенного ИМ ($5,8 \pm 3,1$ года против $1,2 \pm 0,9$ года, $p < 0,05$), а также выше был процент лиц с повторным ИМ (51,9 % против 12,8 %, $p < 0,05$), что представлено на рисунке 3.11.

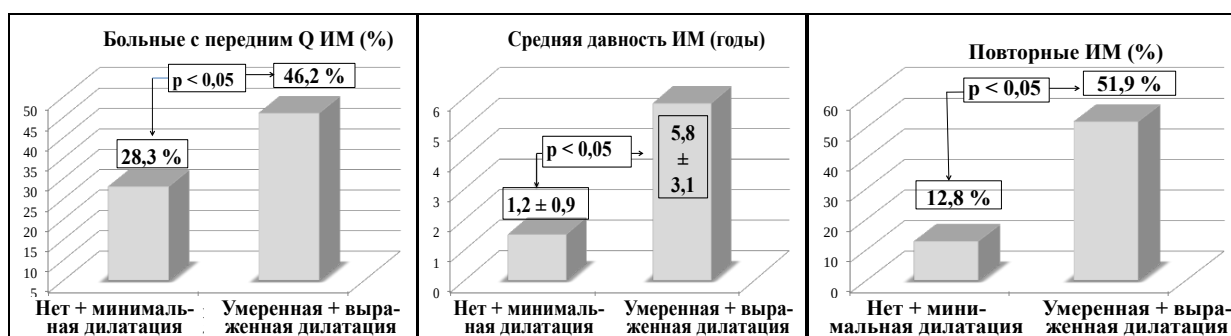


Рисунок 3.11. Клинико-анамнестические параметры у лиц с отсутствием и минимальной дилатацией ЛЖ по сравнению с лицами с умеренной и выраженной дилатацией ЛЖ.

На рисунке 3.12 представлены средние уровни систолического АД у лиц с различной степенью выраженности дилатации ЛЖ. Как видно из рисунка, средние уровни систолического АД у лиц с отсутствием дилатации ЛЖ и с его минимальной дилатацией были ниже ($148,6 \pm 24,9$ мм рт.ст. и

152,7 ± 20,1 мм рт.ст. соответственно), чем у лиц с умеренной и выраженной дилатацией ЛЖ (159,6 ± 24,6 мм рт.ст. и 159,2 ± 24,2 соответственно) – $p < 0,002$ по критерию Фридмана для упорядоченных градаций.

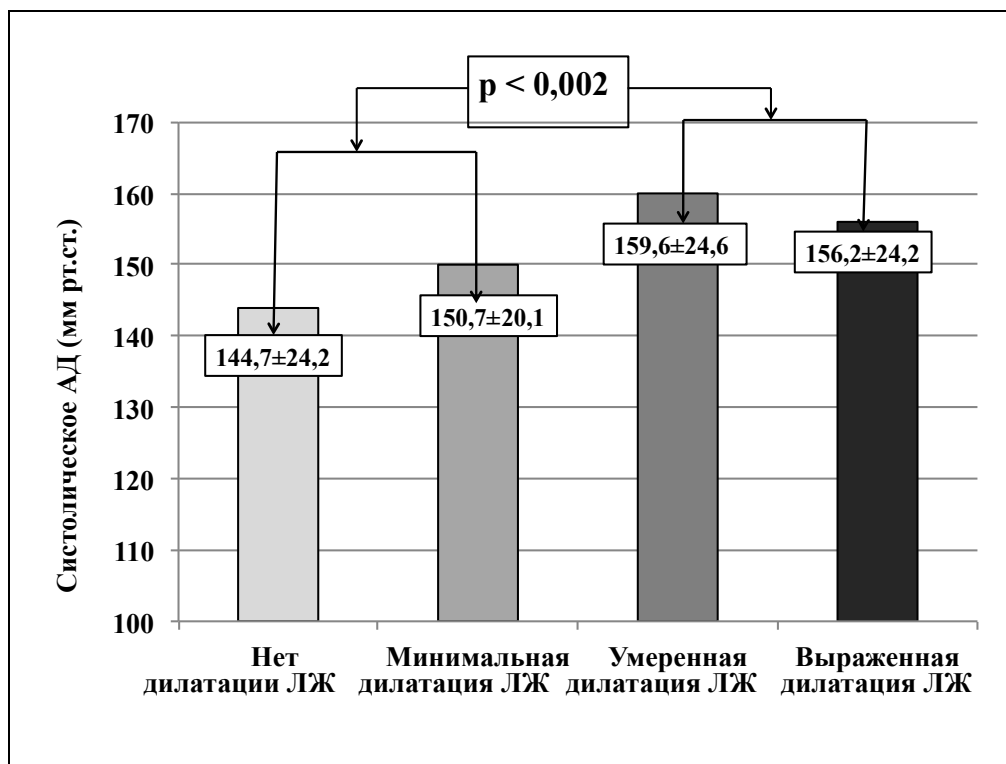


Рисунок 3.12. Средние уровни систолического АД у лиц с отсутствием дилатации ЛЖ и ее различной степенью выраженности.

При проведении линейного регрессионного анализа нами отмечена статистически значимая корреляционная связь между КДР ЛЖ, с одной стороны, и уровнями гемоглобина (для разных анализируемых подгрупп – r от – 0,54 до – 0,73; $p < 0,05$), гликозилированного гемоглобина (для разных анализируемых подгрупп r = от 0,61 до 0,84; $p < 0,05$) и СКФ (для разных анализируемых подгрупп r = от – 0,59 до – 0,88; $p < 0,05$), с другой стороны. На рисунках 3.12, 3.13 и 3.14 приведены результаты корреляционного анализа для подгруппы с выраженной дилатацией ЛЖ с одной стороны и, с другой стороны: (1) уровнями гемоглобина $r = - 0,73$; $p < 0,05$ (см. рис. 3.13); (2) уровнями гликозилированного гемоглобина – $r = 0,84$; $p < 0,05$ (см. рис. 3.14) и (3) уровнями СКФ – $r = - 0,88$; $p < 0,05$ (см. рис. 3.15).

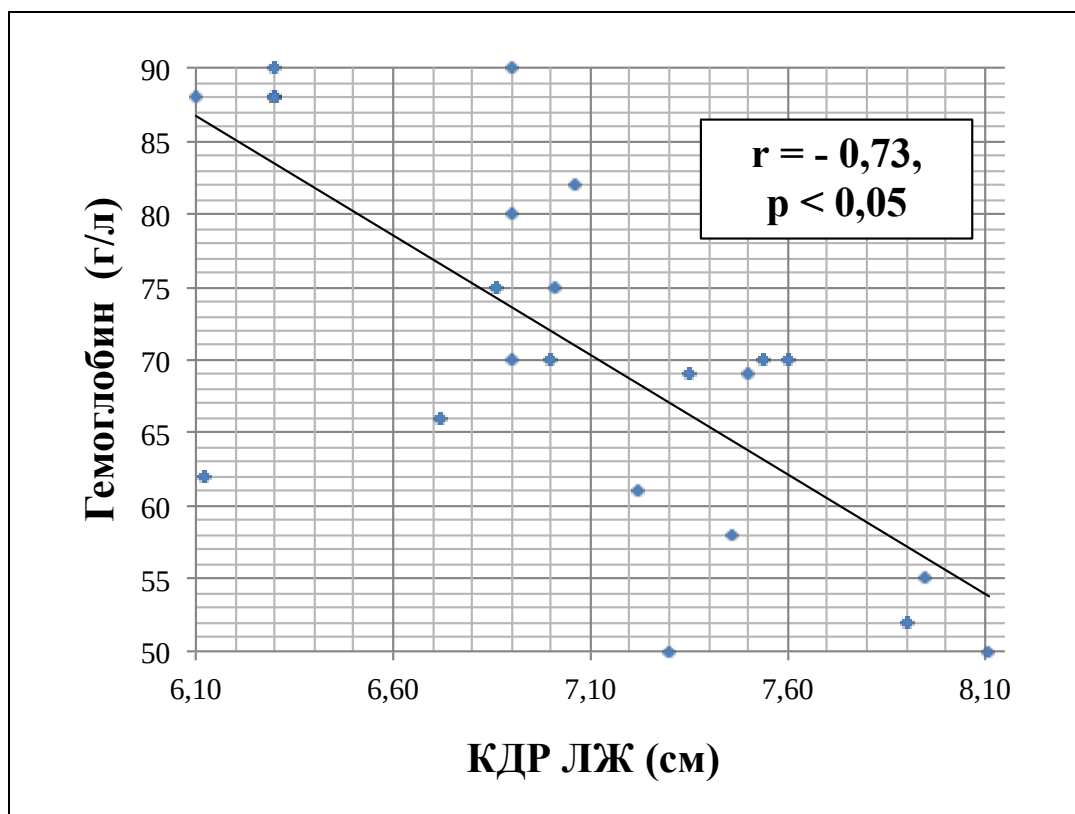
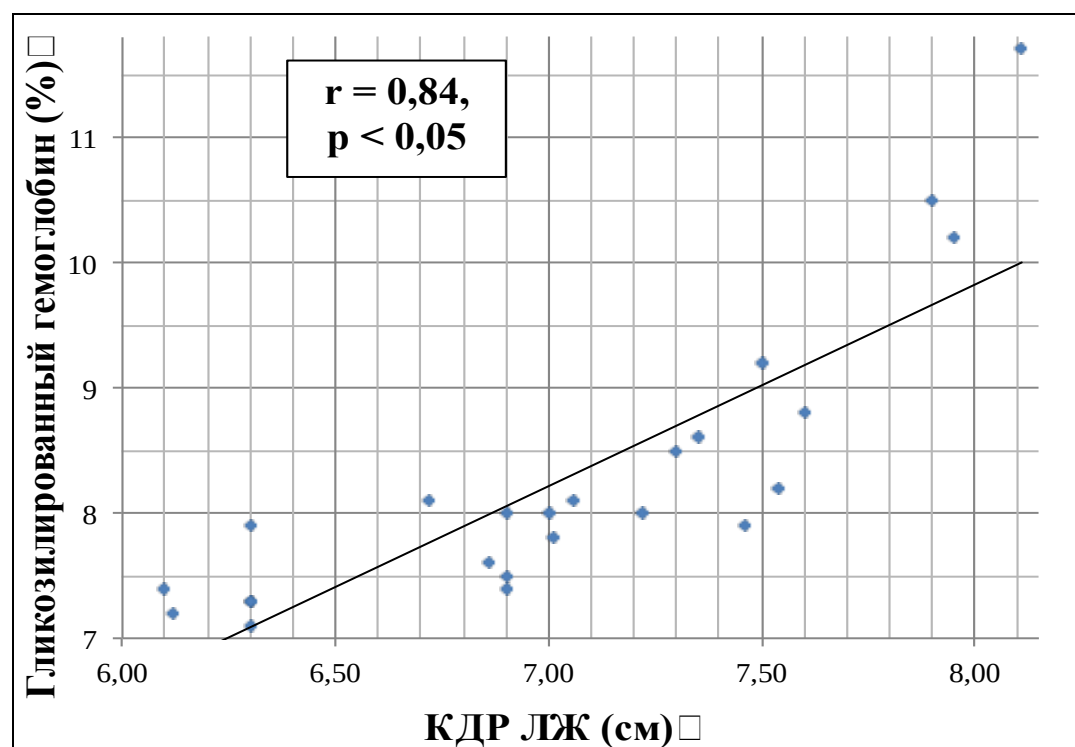


Рисунок 3.13. Поле корреляции между КДР ЛЖ и уровнями гемоглобина у лиц с выраженной дилатацией ЛЖ.



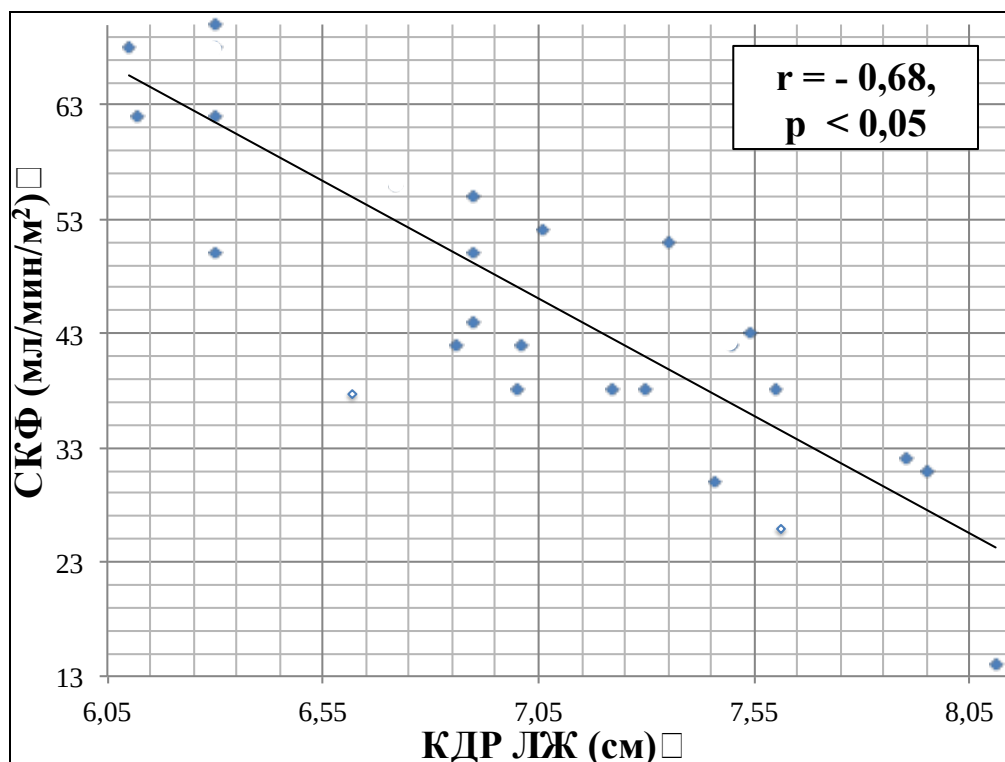


Рисунок 3.15. Поле корреляции между КДР ЛЖ и СКФ у лиц с выраженной дилатацией ЛЖ.

Нами оценены ЭхоКГ параметры в подгруппах лиц без дилатации ЛЖ и при ее различной степени выраженности для мужчин (см. таблицу 3.5) и женщин (см. таблицу 3.6).

Таблица 3.5

Сравнительная характеристика ряда эхокардиографических показателей у мужчин с отсутствием и с различной степенью выраженности дилатации ЛЖ

Показатели	Нет дилатации ЛЖ (n=179)	Минимальная дилатация (n=22)	Умеренная дилатация (n=13)	Выраженная дилатация (n=15)
КДР, см	5,15 ± 0,41	6,07 ± 0,17 *	6,60 ± 0,09 *	7,27±0,41 *
ИКДР, см/м ²	2,62 ± 0,30	3,07 ± 0,22 *	3,44 ± 0,25 *	3,69±0,45 *
КСР, см	3,45 ± 0,47	4,10 ± 0,47 *	4,99 ± 0,42 *	5,91±0,66 *

Продолж. табл.3.5

ИКСР, см/м ²	1,77 ± 0,29	2,07 ± 0,25 *	2,60 ± 0,30 *	3,01 ± 0,53 *
КДО, мл	147,1 ± 47,8	186,1 ± 13,4 *	245,4 ± 61,2 *	283,0 ± 33,3 *
ИКДО, мл/м ²	75,6 ± 26,9	94,1 ± 9,7 *	128,2 ± 34,6 *	143,8 ± 24,3 *
КСО, мл	66,8 ± 44,4	84,9 ± 24,6 *	144,9 ± 61,1 *	172,3 ± 53,4 *
ИКСО, мл/м ²	34,5 ± 24,2	42,9 ± 12,9 *	76,0 ± 33,7 *	88,4 ± 31,9 *
ТМЖП, см	1,15 ± 0,16	1,11 ± 0,21	1,04 ± 0,28	1,01 ± 0,30
ТЗС ЛЖ, см	1,09 ± 0,14	1,03 ± 0,22	1,01 ± 0,20	1,02 ± 0,30
ФВ ЛЖ, %	61,3 ± 9,2	55,4 ± 11,9 *	44,3 ± 11,7 *	39,3 ± 16,6 *
УО, мл	82,9 ± 17,7	103,9 ± 21,6 *	98,6 ± 41,2	96,0 ± 34,7
УИ, мл/м ²	42,7 ± 9,6	52,6 ± 12,1	46,9 ± 14,9	48,1 ± 16,5
ММ ЛЖ, г	234,3 ± 61,4	272,9 ± 81,8 *	271,4 ± 72,2 *	314,9 ± 75,6 *
ИММ ЛЖ, г/м ²	119,5 ± 31,1	137,5 ± 41,7 *	139,8 ± 30,8 *	158,4 ± 35,7 *

Примечание. * – различия сравниваемых пар признаков у лиц с отсутствием дилатации ЛЖ и при ее наличии различной степени выраженности достоверны ($p < 0,05$ с учетом поправки Бонферрони).

Таблица 3.6

Сравнительная характеристика ряда ряда эхокардиографических показателей у женщин с отсутствием и с различной степенью выраженности дилатации ЛЖ

Показатели	Нет дилатации ЛЖ (n=109)	Минимальная дилатация (n=19)	Умеренная дилатация (n=15)	Выраженная дилатация (n= 9)
КДР, см	4,63 ± 0,37	5,40 ± 0,13 *	5,84 ± 0,13 *	6,64 ± 0,65 *
ИКДР, см/м ²	2,54 ± 0,32	2,97 ± 0,24 *	3,06 ± 0,16 *	3,41 ± 0,38 *
КСР, см	3,04 ± 0,48	3,60 ± 0,26 *	4,09 ± 0,55 *	5,08 ± 0,66
ИКСР, см/м ²	1,66 ± 0,28	1,98 ± 0,18 *	2,15 ± 0,32 *	2,60 ± 0,33
КДО, мл	116,8 ± 47,6	142,2 ± 14,5 *	169,9 ± 8,9 *	228,4 ± 52,8
ИКДО, мл/м ²	63,9 ± 25,8	78,2 ± 10,0 *	89,0 ± 4,0 *	116,7 ± 23,7

Продолж. табл.3.6

КСО, мл	52,9±50,2	59,9±16,5 *	82,0±21,1 *	135,7 ± 38,4
ИКСО, мл/м ²	28,8±27,2	32,9±9,7 *	43,3±12,1 *	69,6 ± 18,4
ТМЖП, см	1,10±0,15	1,14±0,21	1,08±0,15	1,04 ± 0,23
ТЗС ЛЖ, см	1,06±0,15	1,08±0,14	1,06±0,15	1,04 ± 0,18
ФВ ЛЖ, %	63,8±9,7	58,2±10,1 *	51,4±12,9 *	40,2 ± 10,7 *
УО, мл	66,9 ± 17,0	82,3 ± 14,7 *	90,7 ± 30,2 *	92,8 ± 28,4 *
УИ, мл/м ²	36,9 ± 10,9	45,3 ± 8,9 *	46,9 ± 13,4 *	47,2 ± 13,4 *
ММ ЛЖ, г	196,7±51,3	234,2±55,7 *	251,5±57,6 *	294,2 ± 98,1 *
ИММ ЛЖ, г/м ²	107,4±27,6	129,0±31,9 *	131,8±31,6 *	150,0 ± 49,5 *

Примечание. * – различия сравниваемых пар признаков у лиц с отсутствием дилатации ЛЖ и при ее наличии различной степени выраженности достоверны ($p < 0,05$ с учетом поправки Бонферрони).

Как видно из этих таблиц, в подгруппах лиц обоего пола по мере нарастания дилатации ЛЖ отмечалось отчетливое увеличение размеров и объемов ЛЖ, а также их индексированных показателей, нарастание ММ ЛЖ и ее индекса, уменьшение ФВ ЛЖ. Так, среди мужчин при отсутствии дилатации ЛЖ средние значения ФВ ЛЖ составляли $61,3 \pm 9,2$ %, при минимальной дилатации ЛЖ – $55,4 \pm 11,9$ %, при умеренной – $44,3 \pm 11,7$ % и при выраженной – $39,3 \pm 16,6$ % ($p < 0,01$ по критерию χ^2 для наличия тренда). Для женщин значения ФВ ЛЖ соответственно составляли при отсутствии дилатации ЛЖ – $63,8 \pm 9,7$ %, при минимальной дилатации ЛЖ – $58,2 \pm 10,1$ %, при умеренной – $51,4 \pm 12,9$ % и при выраженной – $40,2 \pm 10,7$ % ($p < 0,001$ по критерию χ^2 для наличия тренда).

Нами отдельно рассмотрена группа с выраженной дилатацией ЛЖ. Ее составили 24 человека, среди которых было 15 мужчин и 9 женщин, их средний возраст был – $62,2 \pm 11,5$ года. КДР ЛЖ в среднем у них составлял – $7,03 \pm 0,59$ см. ИМ с патологическим зубцом Q в анамнезе имел место у 12

больных: передний ИМ у 7 и задний – у 5; повторный ИМ был у 7 пациентов. Ни в одном из этих случаев острого ИМ процедуры коронарной реваскуляризации не выполнялись. Средние уровни ФВ ЛЖ в группе больных с выраженной дилатацией ЛЖ составили – $39,6 \pm 14,4$ %; при этом ФВ ЛЖ <40 % была в 13 (54,2 %) случаях; 40-49 % – в 5 (20,8 %) и ≥ 50 % – в 6 (25,0%) случаях из 24 больных.

У всех лиц с выраженной дилатацией ЛЖ имел место сахарный диабет 2 типа со средними уровнями гликозилированного гемоглобина $7,9 \pm 1,1$ %, что свидетельствует о недостаточном контроле уровней гликемии. Кроме того, у лиц с выраженной дилатацией ЛЖ ХБП 3 стадии была в 17 (70,8%) и анемия тяжелой степени – в 10 (41,7 %) случаях.

В данной группе пациентов отмечена низкая приверженность к лечению. Так, среди 24 больных регулярную кардиопротекторную и сахароснижающую терапию получали всего лишь 5 больных, остальные лица (19 человек) в силу разных причин, часто немотивированно, отменяли рекомендованную кардиопротекторную и сахароснижающую терапию.

Среди обследованных больных дилатация ЛП (при уровнях размера ЛП $>3,8$ см – для женщин и $>4,0$ см – для мужчин [283]) имела место у 182 (47,8 %) больных.

На рисунке 3.16 представлено распределение больных с ХСН при ИБС в зависимости от наличия и особенностей дилатации ЛП.

Как видно из рисунка, у 199 (52,2 %) больных дилатация ЛП отсутствовала, у 97 (25,5 %) она была умеренной и у 85 (22,3 %) – выраженной (при уровнях ЛП $> 4,5$ см).

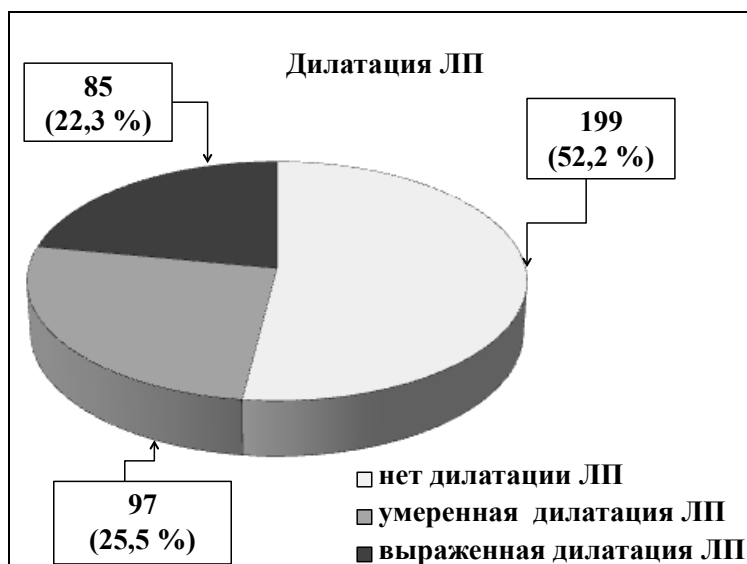


Рисунок 3.16. Распределение больных с ХСН и хронической ИБС в зависимости от наличия и степени выраженности дилатации ЛП.

В таблице 3.7 представлена сравнительная характеристика ряда клинико-инструментальных показателей в подгруппах больных с различной степенью выраженности дилатации ЛП в сравнении с теми пациентами, у которых она отсутствовала.

Таблица 3.7

Сравнительная характеристика ряда клинико-инструментальных показателей у лиц с отсутствием и с различной степенью выраженности дилатации ЛП

Показатели	Нет дилатации ЛП (n=199)	Умеренная дилатация ЛП (n= 97)	Выраженная дилатация ЛП (n= 85)
Возраст, годы ⁺	61,0 ± 11,3	65,5 ± 9,7 *	65,2 ± 11,1 *
М : Ж ⁺⁺	104 (52,3) : 95 (47,7)	57 (58,8) : 40 (41,2)	68 (80,0) : 17 (20,0) *
Систолическое АД, мм рт.ст. ⁺	147,5 ± 25,3	154,4 ± 23,9 *	156,1 ± 25,9 *
Диастолическое АД, мм рт.ст. ⁺	87,6 ± 11,9	89,9 ± 11,1	89,4 ± 15,5
СКФ, мл/мин/м ² ⁺	75,1 ± 11,8	61,2 ± 10,7 *	50,1 ± 12,3 *
Гемоглобин, г/л ⁺	132,7 ± 9,6	128,1 ± 12,9 *	119,9 ± 15,1 *

Продолж. табл. 3.7

Гликозилированный гемоглобин, % ⁺	5,89 ± 0,56	6,48 ± 0,69 *	7,42 ± 0,98 *
Размер ЛП, см ⁺	3,52 ± 0,33	4,21 ± 0,14 *	4,90 ± 0,42 *
Индекс размера ЛП, см/м ²⁺	1,86 ± 0,23	2,21 ± 0,24 *	2,51 ± 0,30 *
Больные с сахарным диабетом ⁺⁺	47 (23,6)	42 (43,3) *	52 (61,2) *
Больные с ХБП II-III стадий ⁺⁺	41 (20,6)	39 (40,2) *	54 (63,5) *

Примечания: 1) ⁺ – значения представлены как среднее ± стандартное отклонение (M±SD); 2) ⁺⁺ – значения представлены как абс., % от количества больных в подгруппе; 3) * – различия сравниваемых пар признаков у лиц с отсутствием дилатации ЛП и при ее наличии различной степени выраженности достоверны (p < 0,05 с учетом поправки Бонферрони).

В подгруппе больных с дилатацией ЛП в целом и, особенно с выраженной дилатацией ЛП, в сравнении с теми пациентами, у которых она отсутствовала, достоверно выше были средние значения возраста, систолического АД и гликозилированного гемоглобина, а также удельный вес лиц, имевших сахарный диабет 2 типа и ХБП II-III стадий (p для всех пар сравниваемых признаков <0,05). В то же время, уровни СКФ и гемоглобина в подгруппе лиц с дилатацией ЛП оказались статистически значимо ниже по сравнению с аналогичными у лиц без дилатации ЛП (все p < 0,05).

В таблице 3.8 представлена сравнительный анализ больных с дилатацией ЛП, имеющих на момент первого обследования в клинике синусовый ритм или ФП.

Среди наблюдавшихся нами 381 больного с ХСН при ИБС различные формы ФП отмечены в 142 (37,3 %) случаях. При этом пароксизмальная / впервые выявленная ФП была представлена в 72 (50,7%) из 142 наблюдений, персистирующая – в 28 (19,7%) и перманентная – в 42 (29,6%) случаях.

Таблица 3.8

Сравнительная характеристика ряда клинико-инструментальных показателей у лиц с синусовым ритмом и ФП (M ± SD)

Показатели	Синусовый ритм (n=239)	ФП пароксизм. (n=72)	ФП персист. (n=28)	ФП перманент. (n=42)
Кол-во больных с дилатацией ЛП ⁺				
- всего	47 (19,7)	65 (90,3) *	28 (100,0) *	42 (100,0) *
- выраженная	7 (2,9)	13 (16,7) *	23 (82,1) *	42 (100,0) *
Размер ЛП, см	3,78 ± 0,33	4,11 ± 0,38 *	4,34 ± 0,41 *	4,88 ± 0,49 *
Индекс размера ЛП, см/м ²	1,98 ± 0,23	2,20 ± 0,28 *	2,41 ± 0,29 *	2,52 ± 0,29 *
Возраст, годы	61,5 ± 10,8	65,1 ± 10,2 *	67,2 ± 11,7 *	71,2 ± 7,8 *
САД, мм рт.ст.	146,1 ± 22,9	155,4 ± 23,1 *	157,2 ± 25,2 *	157,7 ± 25,8 *
ДАД, мм рт.ст.	85,3 ± 10,8	86,8 ± 11,2	88,4 ± 10,2	89,6 ± 12,3 *
СКФ, мл/мин/м ²	76,6 ± 12,8	69,7 ± 12,1 *	60,9 ± 10,1 *	51,1 ± 13,9 *
Гемоглобин, г/л	131,9 ± 12,7	130,1 ± 12,1	126,7 ± 13,4	120,2 ± 14,8 *
Гликозил. гемоглобин, %	5,92 ± 1,12	6,51 ± 0,81	7,30 ± 0,79 *	7,99 ± 0,78 *

Примечания: 1) ⁺ – значения представлены как абс., % от количества больных в подгруппе; 2) САД, ДАД – систолическое и диастолическое АД соответственно; 3) * – различия сравниваемых пар признаков у лиц с ФП, по сравнению с лицами с синусовым ритмом достоверны (p < 0,05 с учетом поправки Бонферрони).

Как видно из таблицы 3.8 у лиц с синусовым ритмом дилатация ЛП имела место у 19,7 % больных, в то же время у лиц с персистирующей и перманентной ФП дилатация ЛП отмечена в 100 % случаев. Кроме того, у лиц как с ФП пароксизмальной / впервые выявленной, так и с персистирующей и, тем более, с перманентной достоверно выше оказались средние величины размера ЛП и его индексированного показателя на площадь поверхности тела, возраста, систолического АД, СКФ и гликозилированного гемоглобина (p < 0,05).

На рисунке 3.17 представлены особенности дилатации ЛП у лиц с синусовым ритмом и с различными формами ФП.

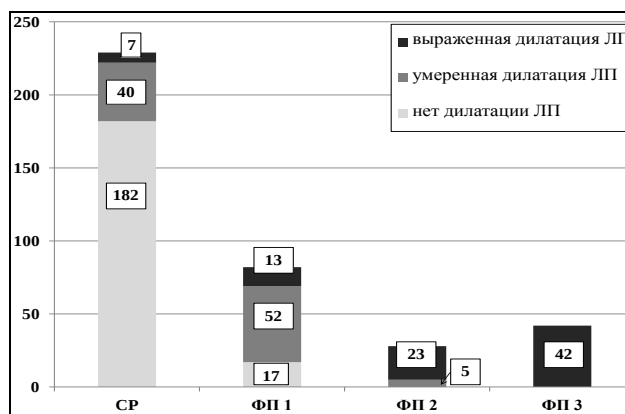


Рисунок 3.17. Особенности дилатации ЛП у лиц с синусовым ритмом и различными формами ФП

Примечание. СР – синусовый ритм, ФП1 – пароксизмальная / впервые выявленная ФП, ФП2 – персистирующая ФП, ФП3 –перманентная ФП.

Как видно из рисунка 3.17 у лиц с синусовым ритмом в подавляющем большинстве отсутствовала дилатация ЛП, только у 40 человек она была умеренной и у 7 выраженной. У лиц с пароксизмальной / впервые выявленной ФП дилатация ЛП отсутствовала у 17 пациентов, у 52 она была умеренной и у 13 – выраженной. Всех пациентов с персистирующей и постоянной формами ФП имела место дилатация ЛП, причем у лиц с постоянной формой ФП у всех имела место выраженная дилатация ЛП.

При проведении МСКТ сердца 86 больным с ХСН при ИБС, в сравнении с данными ЭхоКГ исследования (см. таблицу 3.2), не выявлено статистически достоверных различий в средних величинах КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, КДО ЛЖ и КСО ЛЖ (p для всех пар сравниваемых признаков $> 0,05$). Кроме того, при проведении линейного регрессионного анализа обнаружена корреляционная связь для пар (МСКТ-ЭхоКГ) для КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ (r от 0,62 до 0,75, все $p < 0,05$). Данные МРТ (у 57 постинфарктных больных), касающиеся размеров и объемов ЛЖ и ЛП, демонстрировали статистически значимые корреляции с соответствующими

показателями, полученными при ЭхоКГ (так, для конечно-диастолического объема ЛЖ $r = 0,63$; $p < 0,05$; для объема ЛП $r = 0,69$; $p < 0,05$).

3.3. Характеристика систолической функции ЛЖ

На момент первого обследования в клинике систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ менее 40%) имела место у 33 (8,7 %) из 381 больного, у 39 (10,2 %) – ФВ ЛЖ относилась к промежуточным уровням (40-49%, согласно Рекомендациям [45]). У остальных 309 (81,1 %) больных констатирована сохранная систолическая функция ЛЖ ($\geq 50\%$), что представлено на рисунке 3.18.

В таблицах 3.9 и 3.10 представлена сравнительная характеристика некоторых клинико-лабораторных и инструментальных показателей у больных, имевших систолическую дисфункцию ЛЖ, и у тех пациентов, у которых она отсутствовала.



Рисунок 3.18. Распределение больных с ХСН при ИБС в зависимости от наличия или отсутствия систолической дисфункции ЛЖ.

Таблица 3.9

**Характеристика некоторых клинических параметров у больных с ХСН
при ИБС с наличием или отсутствием систолической
дисфункции ЛЖ, абс (%)**

Показатели	ФВ ЛЖ		
	< 40 % (n=33)	40-49 % (n=39)	≥ 50 % (n=309)
Возраст > 65 лет	16 (48,5)	22 (56,4)	137 (44,3)
Перенесенный ИМ	31 (93,9) *	35 (89,7) *	238 (77,0)
Сахарный диабет	18 (54,5) *	19 (48,7) *	104 (33,7)
ХБП II-III стадии	26 (78,8) *	17 (43,6) *	91 (29,4)
Анемия	17 (51,5) *	11 (28,2)	75 (24,3)

Примечание. * – различия анализируемых пар признаков у лиц со сниженной и промежуточной систолической функцией ЛЖ по сравнению с лицами с сохранной систолической функцией ЛЖ статистически значимы ($p < 0,05$ с учетом поправки Бонферрони).

Как видно из таблицы 3.9, лица с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ < 40%), а также лица с ФВ ЛЖ, которая относилась к промежуточным уровням (40-49%), достоверно чаще, по сравнению с лицами с сохранной систолической функцией ЛЖ, имели в анамнезе ИМ с патологическим зубцом Q, ХБП и сахарный диабет (все $p < 0,05$).

Таблица 3.10

**Характеристика средних значений некоторых клинико-лабораторных и
инструментальных показателей у больных с ХСН при ИБС с наличием
или отсутствием систолической дисфункции ЛЖ
($M \pm$ стандартное отклонение)**

Показатели	ФВ ЛЖ		
	< 40 % (n=33)	40-49 % (n=39)	≥ 50 % (n=309)
Возраст, годы	62,3 ± 9,6	64,3 ± 9,9	63,2 ± 11,3
Систолическое АД, мм рт.ст.	154,8 ± 13,7 *	162,7 ± 13,2 *	149,5 ± 12,8

Продолж.табл.3.10

Диастолическое АД, мм рт.ст.	91,2 ± 12,8	91,1 ± 10,8	88,1 ± 12,1
ЧСС	74,8 ± 16,8	79,9 ± 17,3	78,4 ± 14,2
СКФ, мл/мин/м ²	68,5 ± 16,7 *	68,4 ± 29,3 *	80,2 ± 12,7
Гемоглобин, г/л	131,5 ± 14,1	126,7 ± 21,5	129,6 ± 30,7
Глюкоза, ммоль/л	6,13 ± 1,88	6,64 ± 1,56 *	5,9 ± 1,72
УО, мл	73,8 ± 21,0 *	78,7 ± 28,9	81,4 ± 21,8
УИ, мл/м ²	38,1 ± 9,8 *	41,8 ± 15,2	42,5 ± 11,5
ФВ, %	32,2 ± 5,41 *	45,4 ± 2,51 *	63,4 ± 7,6
МО, л	5,5 ± 2,0 *	6,1 ± 1,8	6,4 ± 2,1
СИ, л/м ²	2,9 ± 0,9 *	3,2 ± 0,9	3,3 ± 1,2
Δ S, %	21,7 ± 7,9 *	26,2 ± 7,0 *	34,4 ± 6,9
Vcf, диам/сек	0,81 ± 0,34 *	1,03 ± 0,28 *	1,35 ± 0,37
КДР, см	6,39 ± 0,89 *	5,58 ± 0,83 *	5,11 ± 0,59
КСР, см	5,04 ± 1,08 *	4,12 ± 0,76 *	3,36 ± 0,55
КДО, мл	217,3 ± 63,9 *	178,3 ± 69,9 *	141,8 ± 50,9
КСО, мл	150,0 ± 50,8 *	100,3 ± 52,0 *	61,5 ± 44,1
ИММ ЛЖ, г/м ²	135,2 ± 32,4 *	136,6 ± 38,3 *	117,2 ± 32,6

Примечания: 1) Δ S – степень укорочения передне-заднего размера ЛЖ в систолу; Vcf – скорость циркуляторного укорочения волокон миокарда; 2) * – различия анализируемых пар признаков у лиц со сниженной и пограничной систолической функцией ЛЖ по сравнению с лицами с сохранной систолической функцией ЛЖ статистически значимы (p < 0,05 с учетом поправки Бонферрони).

Как представлено в таблице 3.10, у лиц с ФВ ЛЖ < 40 % и ее уровнями 40-49 %, по сравнению с лицами с ФВ ЛЖ > 50 %, достоверно выше были средние значения систолического АД, глюкозы крови, конечно-систолического и конечно-диастолического размеров и объемов ЛЖ, а также ИММ ЛЖ и достоверно ниже значения СКФ, ФВ ЛЖ, минутного объема

(МО), сердечного индекса (СИ), степени укорочения переднее-заднего размера ЛЖ в систолу (ΔS) и скорости циркуляторного укорочения волокон миокарда (V_{cf}) (p для всех пар анализируемых признаков $<0,05$).

В то же время, хотя у 17 больных подгруппы с ФВ ЛЖ менее 40 % и имела место анемия (см. табл. 3.9), но уровни гемоглобина у них были лишь минимально снижены, что существенно не повлияло на средние уровни гемоглобина в подгруппе ($p=0,53$).

Дополнительно проанализирована подгруппа лиц с ФВ ЛЖ менее 40 %, что представлено на рисунке 3.19.

Как видно из рисунка, уровни ФВ ЛЖ менее 30 % выявлены у 10 лиц, 30-34 % – у 8 и 35-39 % – у 14 больных.

Следует отметить, что среди больных с систолической дисфункцией ЛЖ при уровнях ФВ ЛЖ менее 40 % выявлено 8 больных с аневризмой передней стенки ЛЖ и 1 пациент с аневризмой задней стенки ЛЖ. Все эти 33 больных в анамнезе имели ИМ, у 18 из них он был передней локализации.

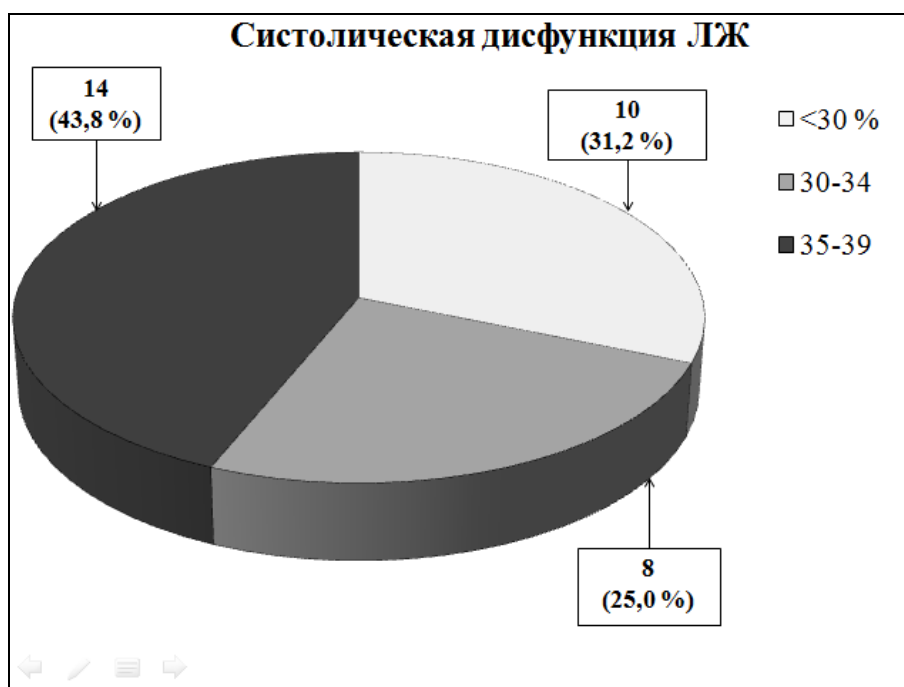


Рисунок 3.19. Распределение больных с ХСН при ИБС при наличии ФВ ЛЖ менее 40 %

Давность перенесенного ИМ до включения в исследования составляла в среднем – $5,7 \pm 2,8$ года, повторные ИМ имели место у 17 больных, процедуры коронарной реваскуляризации, в основном плановые, были выполнены лишь 6 лицам (4 – стентирование, 1 – аорто-коронарное шунтирование), 1 больному был выполнен госпитальный тромболизис; 9 больным после проведения коронарной вентрикулографии рекомендовано было проведение аорто-коронарного шунтирования, от которого больные воздержались.

На рисунке 3.20 показаны средние уровни КДР ЛЖ и ИММ ЛЖ для подгрупп с разными уровнями систолической дисфункции ЛЖ.

Как видно из рисунка 3.20, лица со значительным снижением ФВ ЛЖ (менее 30%) характеризовались более высокими средними уровнями КДР ЛЖ и ИММ ЛЖ в сравнения с теми, величины ФВ ЛЖ у которых были в пределах 30-39 %. В то же время, четкая корреляционная связь между значениями КДР ЛЖ и ИММ ЛЖ, с одной стороны, и ФВ ЛЖ, с другой стороны, в этой подгруппе отсутствовала ($p > 0,05$), что вероятно обусловлено наличием в ней 9 человек с аневризмами ЛЖ (у 5 из них – значительного размера).

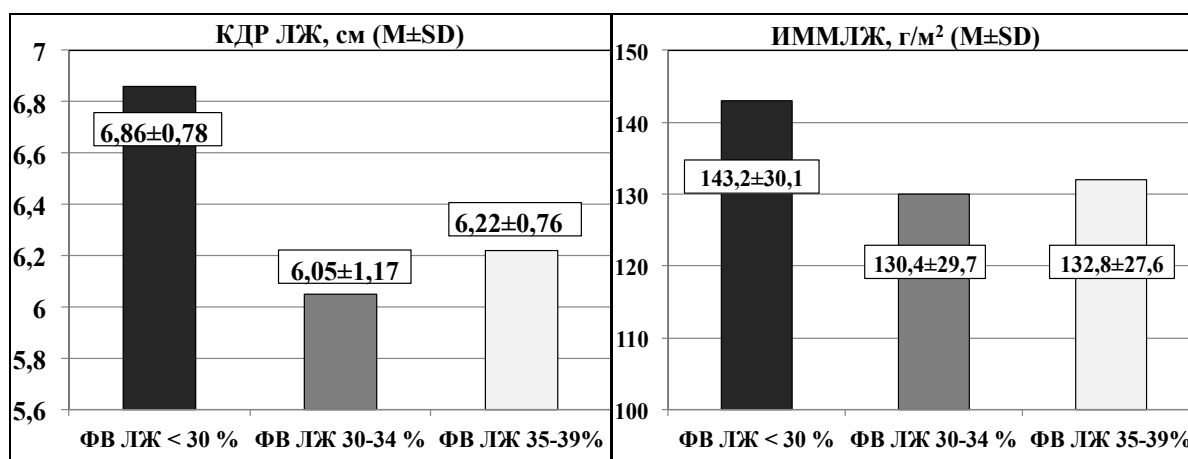


Рисунок 3.20. Средние величины КДР ЛЖ (слева) и ИММ ЛЖ (справа) для подгрупп с разными уровнями систолической дисфункции ЛЖ

Среди лиц с промежуточными уровнями ФВ ЛЖ (уровни ФВ ЛЖ 40-49 % – 39 человек) было только 2 больных с аневризмами передней стенки

ЛЖ, передний ИМ был у 17, повторные ИМ – у 2, средняя давность перенесенного ИМ составила $3,4 \pm 1,2$ года. У 10 – были проведены процедуры коронарной реваскуляризации: 4 тромболизис (2 госпитальных и 2 догоспитальных) и у 7 первичное стентирование инфаркт-зависимой коронарной артерии.

Представилось актуальным отдельно проанализировать подгруппу пациентов, у которых ФВ ЛЖ была сохранной, но составляла нижний сегмент нормальных уровней (ФВ ЛЖ 50-55 % и 56-60%), что представлено в таблице 3.11.

Как видно из таблицы 3.11, у подгруппы пациентов с нижним сегментом нормальных уровней ФВ ЛЖ (50-59 %) по сравнению с подгруппой с ФВ ЛЖ > 60 %, достоверно ниже были уровни УО, УИ, МО, СИ степени укорочения передне-заднего размера ЛЖ в систолу и скорости циркуляторного укорочения волокон миокарда, а также достоверно выше уровень КДР ЛЖ и КСО ЛЖ ($p < 0,05$).

Таблица 3.11

**Характеристика средних значений некоторых клинических и инструментальных показателей у постинфарктных больных с ХСН при ИБС с сохранной систолической функцией ЛЖ
($M \pm$ стандартное отклонение)**

Показатели	ФВ ЛЖ		
	50-55 % (n=47)	56-60 % (n=77)	> 60 % (n=185)
Возраст, годы	$64,4 \pm 9,9$	$62,1 \pm 10,8$	$63,4 \pm 11,8$
Систолическое АД, мм рт.ст.	$152,3 \pm 26,9$	$149,9 \pm 25,4$	$148,6 \pm 25,3$
Диастолическое АД, мм рт.ст.	$88,2 \pm 10,8$	$87,7 \pm 12,3$	$88,2 \pm 12,4$
ЧСС, уд/мин	$78,0 \pm 15,6$	$77,7 \pm 13,5$	$78,8 \pm 13,9$
УО, мл	$76,9 \pm 22,5$ *	$75,1 \pm 21,6$ *	$84,9 \pm 21,0$
УИ, мл/м ²	$39,2 \pm 10,9$ *	$38,4 \pm 11,1$ *	$44,9 \pm 11,2$

Продолж.табл.3.11

ФВ, %	52,7 ± 1,7 *	57,9 ± 1,5 *	64,1 ± 5,6
МО, л	6,1 ± 2,3	5,9 ± 2,0 *	6,7 ± 2,1
СИ, л/м ²	3,1 ± 1,1 *	3,0 ± 1,1 *	3,6 ± 1,2
Δ S, %	28,9 ± 5,1 *	31,1 ± 3,3 *	37,1 ± 6,9
Vcf, диам/сек	1,13 ± 0,30 *	1,21 ± 0,30 *	1,46 ± 0,37
КДР, см	5,38 ± 0,66 *	5,11 ± 0,62 *	5,04 ± 0,52
КСР, см	3,83 ± 0,58 *	3,52 ± 0,45 *	3,17 ± 0,48
КДО, мл	146,5 ± 22,7	136,0 ± 26,7	143,2 ± 25,1
КСО, мл	63,7 ± 12,9 *	59,8 ± 11,5	59,2 ± 11,1
ИММ ЛЖ, г/м ²	120,4 ± 31,1	115,5 ± 30,1	117,1 ± 33,8

Примечания: 1. Δ S – степень укорочения передне-заднего размера ЛЖ в систолу; Vcf – скорость циркуляторного укорочения волокон миокарда; 2. * – различия анализируемых признаков между подгруппами с ФВ ЛЖ 50-55% и 56-60% по сравнению с подгруппой с ФВ ЛЖ > 60 % достоверны (p < 0,05 с учетом поправки Бонферрони).

Отдельно для подгруппы больных с сохранной систолической функцией ЛЖ проанализированы особенности реваскуляризации миокарда при ИМ. Обращает на себя внимание более высокая частота ИМ с патологическим зубцом Q в подгруппах с уровнями ФВ ЛЖ в пределах 56-60 % и, особенно, с уровнями ФВ ЛЖ 50-55 %, в сравнении с таковыми при ФВ ЛЖ > 60%. Также существенно, что при более высоких значениях ФВ ЛЖ отмечен более высокий удельный вес лиц, подвергавшихся процедурам коронарной реваскуляризации, в т.ч., первичному чрескожному коронарному вмешательству со стентированием. Проведенный дополнительный анализ лиц с сохранной ФВ ЛЖ позволяет констатировать, что среди них меньшие значения ФВ ЛЖ были ассоциированы с более высокой долей перенесенных ИМ с патологическим зубцом Q, более низкой частотой применения процедур коронарной реваскуляризации и, вероятно, как следствие, более значимой тенденцией к постинфарктному ремоделированию миокарда ЛЖ.

В целом, при сопоставлении групп лиц с низкой, промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ отчетливо заметна указанная выше связь между степенью тяжести перенесенного ИМ, частотой использования инвазивной лечебной тактики при ИМ и выраженностью постинфарктного структурно-функционального изменения ЛЖ.

В таблице 3.12 представлена характеристика особенностей региональной сократимости ЛЖ у 304 больных с хронической ИБС и ХСН, перенесших ИМ.

Таблица 3.12

**Характеристика региональной систолической функции ЛЖ
у больных с ХСН при ИБС, перенесших ИМ**

Показатели		Больные с ХСН при ИБС, перенесшие ИМ (n=304)	
		абс.	%
Количество больных с нарушением локальной сократимости ЛЖ		241	79,3
Из них с нарушением локальной сократимости в:	1 сегменте ЛЖ	31	10,2
	2 сегментах ЛЖ	58	19,1
	≥ 3 сегментах ЛЖ	152	50,0
Количество сегментов ЛЖ с нарушениями локальной сократимости		628	100,0 +
Из них с:	– гипокинезами	384	61,1 +
	– акинезами	175	27,9 +
	– дискинезами	69	11,0 +
Из них:	– апикальных	270	43,0 +
	– срединных	257	40,9 +
	– базальных	101	16,1 +
Постинфарктная аневризма		13	4,3
Тромб в полости левого желудочка		7	2,3

Примечание. + – процент от количества сегментов ЛЖ с нарушениями локальной сократимости.

Как видно из таблицы, нарушения локальной сократимости ЛЖ отмечены у 241 (79,3 %) больного, в том числе в одном сегменте ЛЖ у 31 (10,2 %), в двух – у 58 (19,1%) и у большинства 152 (7,4 %) больных – в трех и более сегментах ЛЖ. При анализе этих сегментов отмечено, что чаще определялись сегменты ЛЖ с наличием гипокинезии, чем с наличием акинезии или дискинезии. По геометрии сегментов ЛЖ отмечено преобладание апикальных и срединных сегментов над базальными. У 13 больных имела место постинфарктная аневризма верхушки ЛЖ и у одного больного аневризма задней стенки ЛЖ. Тромбы в полости ЛЖ имели место у 7 пациентов.

В таблице 3.13 показаны значения индекса нарушения движения стенок (НДС) ЛЖ в разных группах больных с наличием нарушений локальной сократимости ЛЖ. Как видно из таблицы, средние уровни этого показателя существенно не зависели от ФК ХСН, локализации перенесенного ИМ и плановых процедур реваскуляризации.

Таблица 3.13

**Средние значения индекса НДС ЛЖ в разных группах больных с наличием нарушений локальной сократимости ЛЖ
(n = 241; M ± стандартное отклонение)**

Группы больных		Количество больных в группе	Индекс НДС
Возраст:	– ≤ 60 лет	66	1,06 ± 0,07
	– > 60 лет	175	1,13 ± 0,05 *
ФК ХСН:	– II	134	1,10 ± 0,06
	– III	107	1,11 ± 0,08
ХБП:	– нет или I стадии	105	1,09 ± 0,08
	– II или III стадии	136	1,15 ± 0,05 *
Сахарный диабет:	– Нет	143	1,09 ± 0,07
	– Да	98	1,16 ± 0,06 *

Продолж.табл.3.13

Особенности перенесенного ИМ / ИБС:		
- с патологическим зубцом Q	201	$1,16 \pm 0,05$
- без зубца Q	40	$1,04 \pm 0,08 *$
- передний	179	$1,13 \pm 0,06$
- задний	62	$1,11 \pm 0,05$
- давность < 3 лет	209	$1,09 \pm 0,06$
- давность ≥ 3 лет	95	$1,15 \pm 0,05 *$
Реперфузия в острую фазу ИМ: – Нет	147	$1,17 \pm 0,07$
– Да	94	$1,07 \pm 0,05 *$
Плановая реваскуляризация: – Нет	165	$1,11 \pm 0,08$
– Да	76	$1,10 \pm 0,04$

Примечание. * – различия средних величин НДС ЛЖ между подгруппами больных достоверны, $p < 0,05$. При проведении сравнения показателей использовался критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) либо критерий Манна-Уитни (в случае закона распределения отличного от нормального).

В то же время, уровни НДС ЛЖ были значимо выше у лиц в возрасте более 60 лет в сравнении с более молодыми, при ХБП II или III стадий в сравнении с отсутствием ХБП или с ее I стадией, при наличии СД 2 типа, а также у лиц, перенесших ИМ с патологическим зубцом Q в сравнении с больными, имевшими ИМ без Q, у больных с давностью ИМ 3 и более лет в сравнении с теми, кто имел меньшую давность ИМ, а также у не получивших в острой фазе ИМ реперфузионного лечения в сравнении с теми, кто такое лечение получил (все $p < 0,05$).

Особенности региональной сократимости ЛЖ, оценивавшейся по результатам ЭхоКГ, сопоставлены у 86 больных с данными, полученными при МСКТ сердца. 76 из этих лиц ранее переносили ИМ. Среди 76

постинфарктных больных нарушения локальной сократимости ЛЖ выявлялись при ЭхоКГ в 49 (64,5 %) случаев, а при МСКТ – в 68 (89,5 %). Распределение выявленных НДС по виду (гипокинез, акинез, дискинез) и локализации, оценивавшиеся обоими методами, существенно не различались. МСКТ позволяла более детально охарактеризовать особенности выявленных аневризм ЛЖ (пример представлен на рисунке 3.21). Также при МСКТ-ангиографии была возможность сопоставить данные оценки нарушений региональной сократимости ЛЖ с характером поражений коронарных артерий (включая как локализацию этих поражений, так и тип бляшек, и значения коронарного кальциевого индекса – ККИ). Представляет интерес выявленное различие между значениями индекса НДС в группах больных с уровнями ККИ ≤ 600 ($1,08 \pm 0,05$) и > 600 ($1,15 \pm 0,04$), $p < 0,05$.

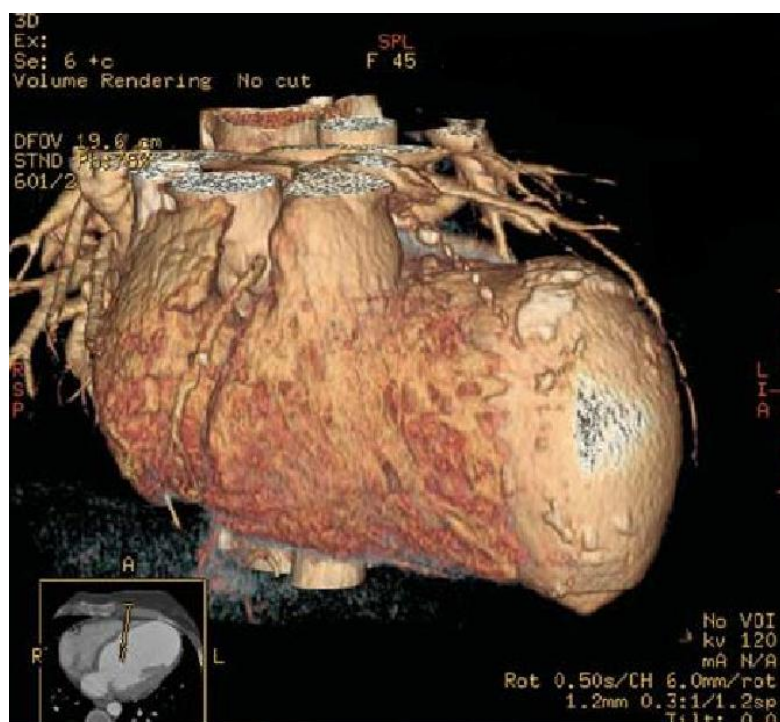


Рисунок 3.21. Больной Х., 71 года. Постинфарктная аневризма верхушки ЛЖ по данным МСКТ.

У 57 постинфарктных больных проанализированы результаты оценки региональной сократимости ЛЖ с помощью ЭхоКГ и МРТ сердца. Если ЭхоКГ позволяла выявить нарушения региональной сократимости ЛЖ лишь у 41 (71,9 %) из этих лиц, то МРТ констатировала НДС ЛЖ у 55 (96,4 %),

$p < 0,05$. Важно отметить, что у 19 больных при МРТ нарушения региональной сократимости ЛЖ выявлялись в тех же сегментах, где обнаруживались и участки ишемизированного, но жизнеспособного (или возможно жизнеспособного) миокарда. Существенных отличий в выявлении зон гипокинезов, постинфарктных аневризм (8 человек) и пристеночных тромбов ЛЖ (4 больных) между ЭхоКГ и МРТ выявлено не было. МРТ позволяло чаще выявлять гипо- и дискинетичные сегменты миокарда ($p < 0,05$).

3.4. Характеристика диастолической функции ЛЖ

Нарушения диастолической функции ЛЖ, определявшиеся на основании доплерографической оценки параметров трансмитрального кровотока, выявлены у 284 из 381 (74,5 %) больных ИБС с ХСН. В 226 случаях (59,3 %) эти нарушения были представлены I типом (нарушения расслабления), в 32 (8,4%) – II типом (псевдонормальным) и в 26 (6,8%) – III типом (рестриктивным). Среди 58 больных с II и III типами диастолической дисфункции ЛЖ (см. табл. 3.14) статистически значимо чаще, чем у лиц с I типом и не нарушенным диастолическим наполнением ЛЖ имели место: возраст старше 63 лет, дилатация ЛП, выраженная гипертрофия ЛЖ; также была выше доля женщин, лиц, перенесших передний ИМ и ИМ с патологическим зубцом Q, лиц с ХСН III ФК, с ХСН IIВ стадии, с ХБП II-III стадий, с сахарным диабетом 2 типа, все $p < 0,05$.

Таблица 3.14

Общая характеристика больных в зависимости от наличия и особенностей диастолической дисфункции ЛЖ (абс., %)

Показатели	Диастолическая дисфункция ЛЖ		
	Отсутствует	I тип	II и III типы
Всего больных	97	226	58
Количество женщин	32 (32,9)	78 (34,5)	42 (72,4) **
Возраст старше 63 лет	28 (28,9)	101 (44,6)*	46 (79,3) * **

Продолж.табл.3.14

Перенесенный ИМ с Q	37 (38,1)	125 (55,3) *	44 (75,9) * **
Перенесенный передний ИМ	45 (46,3)	115 (50,8)	38 (65,5) *
ХСН III ФК	34 (35,1)	102 (45,1) *	21 (36,2)
ХСН IIВ стадия	5 (5,2)	19 (8,4) *	10 (17,2) * **
ХБП II-III стадии	27 (27,8)	83 (36,7) *	24 (41,3) *
Сахарный диабет 2 типа	20 (20,6)	95 (42,0) *	26 (44,8) *
Выраженная гипертрофия ЛЖ	-	47 (20,7)	24 (41,3) **
Дилатация ЛП	23 (23,7)	101 (44,6)*	58 (100,0) * **

Примечания: 1. – процент от количества больных в группе; 2. * – различия в группах достоверны в сравнении с больными без диастолической дисфункции, $p < 0,05$ (с учетом поправки Бонферрони); 3. ** - различия с группой, имеющей I тип нарушений диастолической функции достоверны, $p < 0,05$ (с учетом поправки Бонферрони).

В таблице 3.15 показаны средние значения некоторых клинико-лабораторных и инструментальных показателей у лиц с различными типами диастолических нарушений ЛЖ.

Как видно из этой таблицы, средние величины систолического АД и гемоглобина между подгруппами больных с различными типами нарушений диастолического наполнения ЛЖ существенно не различались. В то же время, по мере усугубления степени выраженности диастолической дисфункции ЛЖ (от нарушения расслабления – к псевдонормальному – и далее – к рестриктивному вариантам) отчетливо возрастало количественное преобладание женщин, увеличивались средние величины возраста, индекса массы миокарда ЛЖ, индекса объема ЛП, уровня пиковой скорости Е раннего трансмитрального кровотока, отношения пиков Е / А; при этом статистически значимо снижались значения скорости клубочковой фильтрации, конечно-диастолического размера ЛЖ, пиковой скорости А

трансмитрального кровотока, времени изоволюмического расслабления и времени замедления потока быстрого наполнения ЛЖ, $p < 0,05$.

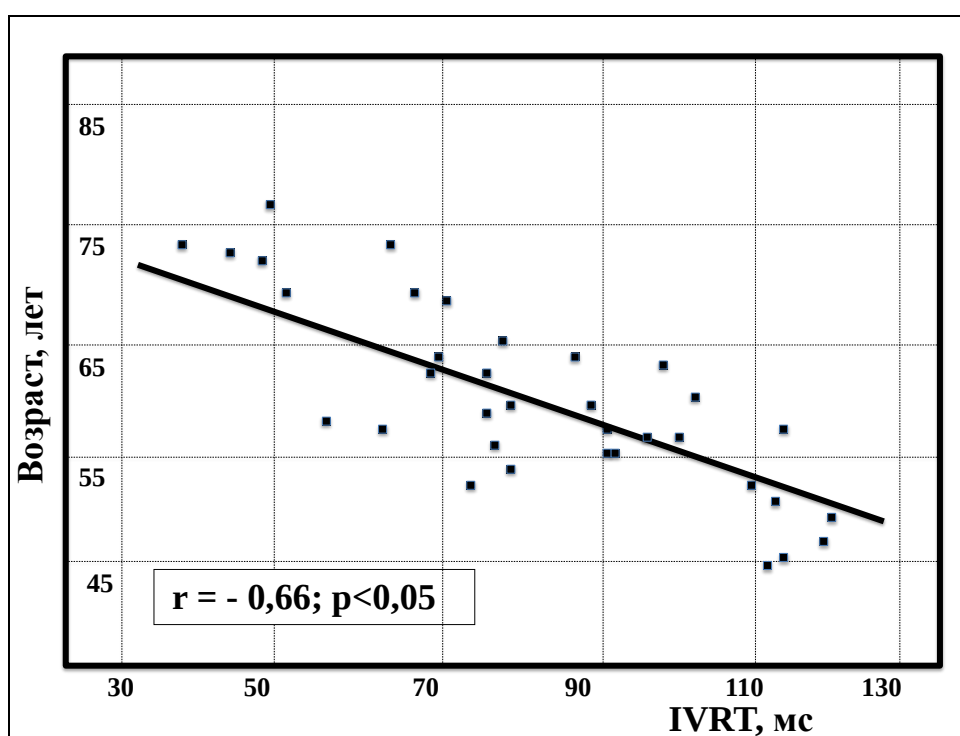
Таблица 3.15

**Некоторые клинико-лабораторные и инструментальные показатели
у лиц с разными типами нарушений диастолической функции ЛЖ
($M \pm$ стандартное отклонение)**

Показатели	I тип (n=226)	II тип (n=32)	III тип (n=26)
Возраст, лет	63,0 $\pm$ 12,3	65,2 $\pm$ 11,4 *	68,4 $\pm$ 9,3 * **
Пол (М : Ж)	148 : 78	11 : 21 *	5 : 21 * **
Систолическое АД, мм рт.ст.	146,3 $\pm$ 20,7	145,3 $\pm$ 22,9	147,3 $\pm$ 23,3
Гемоглобин, г/л	130,6 $\pm$ 30,4	127,6 $\pm$ 23,1	126,1 $\pm$ 21,5
Гликозилированный гемоглобин, %	6,9 $\pm$ 0,28	7,6 $\pm$ 0,26 *	7,8 $\pm$ 0,24 *
СКФ, мл/мин/м ²	69,4 $\pm$ 13,2	45,3 $\pm$ 12,9 *	50,3 $\pm$ 11,2 *
КДР ЛЖ, см	5,57 $\pm$ 0,64	5,11 $\pm$ 0,56 *	5,02 $\pm$ 0,53 *
ИММ ЛЖ, г/м ²	137,2 $\pm$ 25,1	145,7 $\pm$ 28,2 *	146,4 $\pm$ 26,4 *
Индекс объема ЛП, мл/м ²	46,5 $\pm$ 15,3	54,2 $\pm$ 16,4 *	56,3 $\pm$ 15,3 *
ФВ ЛЖ, %	56,5 $\pm$ 12,8	64,9 $\pm$ 10,4 *	63,3 $\pm$ 11,3 *
Скорость раннего трансмитрального кровотока E, мм/с	0,54 $\pm$ 0,24	0,89 $\pm$ 0,20 *	0,87 $\pm$ 0,19 *
Скорость позднего трансмитрального кровотока A, м/с	0,81 $\pm$ 0,21	0,67 $\pm$ 0,19 *	0,43 $\pm$ 0,17 * **
Отношение E / A	0,74 $\pm$ 0,10	1,36 $\pm$ 0,12 *	2,13 $\pm$ 0,19 * **
Время изоволюмического расслабления (IVRT), мс	113,5 $\pm$ 12,4	81,9 $\pm$ 12,9 *	54,5 $\pm$ 12,3 * **
Время замедления потока быстрого наполнения ЛЖ (DTE), мс ⁺	238,1 $\pm$ 19,8	189,6 $\pm$ 20,2 *	140,1 $\pm$ 12,2 * **

Примечания: 1. * – отличие от группы I тип статистически значимы, $p < 0,05$ (с учетом поправки Бонферрони); 2. ** – отличие от группы II тип статистически значимы, $p < 0,05$ (с учетом поправки Бонферрони).

Особенности диастолических нарушений ЛЖ сопоставлены с иными изучавшимися клинико-лабораторными и инструментальными параметрами. При проведении корреляционного анализа как в целом для всех больных с ХСН при ИБС, так и для их отдельных подгрупп – постоянно отмечалась устойчивая отрицательная связь возраста больных, ИММ ЛЖ и индекса объема ЛП, с одной стороны, и значениями времени изоволюмического расслабления (IVRT) и замедления потока быстрого наполнения ЛЖ (DTE), с другой стороны ($p < 0,05$). На рисунке 3.22 представлены графики зависимости IVRT от возраста, а также индекса объема ЛП от DTE для лиц с перенесенным ИМ с патологическим зубцом Q, имеющих сахарный диабет 2 типа и ХБП 3 стадии.



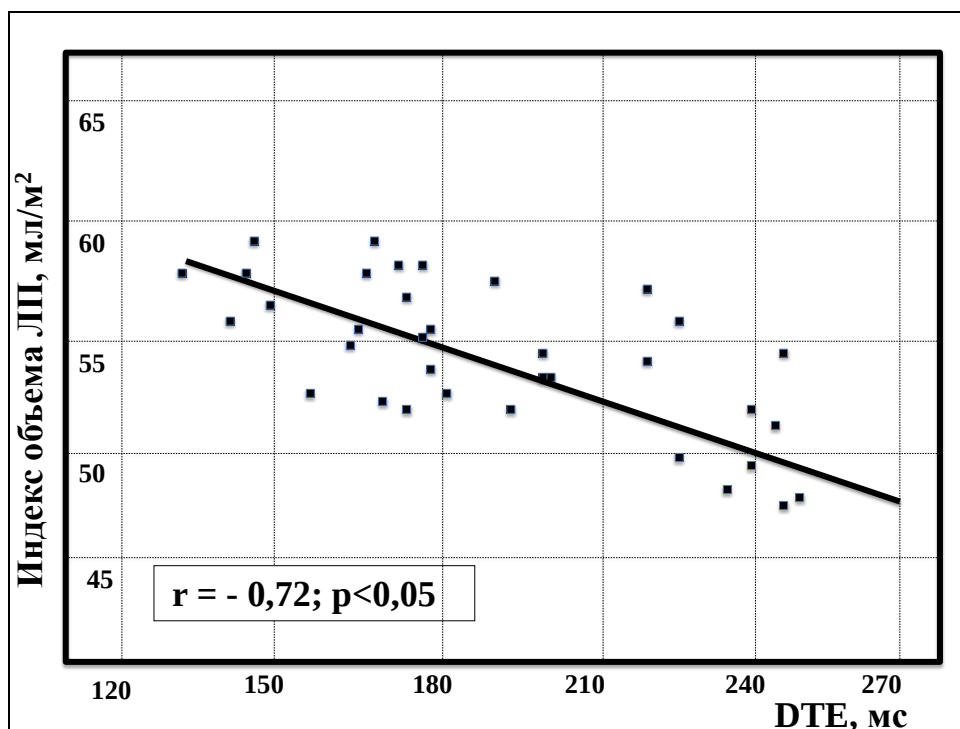


Рисунок 3.22. Зависимость IVRT от возраста (вверху) и индекса объема ЛП от DTE (внизу) для лиц с перенесенным ИМ с патологическим зубцом Q, имеющих сахарный диабет 2 типа и ХБП 3 стадии.

Проанализированы особенности диастолической функции ЛЖ у 86 больных ИБС с ХСН, которым выполнялась МСКТ сердца. Отмечено, что значения коронарного кальциевого индекса (ККИ) оказались существенно более высокими у лиц с диастолической дисфункцией ЛЖ II и III типов ($694,3 \pm 312,8$) в сравнении с диастолической дисфункцией I типа ($544,2 \pm 519,6$) и, особенно, у лиц с не нарушенной диастолической функцией ЛЖ ($510 \pm 403,2$), $p < 0,05$. Также отмечена линейная корреляционная связь значений ККИ с уровнями IVRT ($r = -0,68; p < 0,05$) и DTE ($r = -0,62; p < 0,05$).

Характер диастолических нарушений ЛЖ (при ЭхоКГ-оценке) также сопоставлен с особенностями диффузного интерстициального фиброзирования, выявляемого при МРТ сердца (у 57 больных). У лиц с диффузным фиброзированием, занимавшим $> 50\%$ толщины стенки ЛЖ, частота диастолической дисфункции ЛЖ (отмеченных по данным ЭхоКГ),

была существенно выше, чем у лиц, имевших меньшую распространенность такого фиброзирования и у тех, которые этого нарушения не демонстрировали (соответственно 100,0 % против 71,4 % и 64,3 %, $p < 0,05$). Кроме того, при наличии фиброзирования, занимавшего $>50\%$ толщины стенки ЛЖ, в сравнении с меньшей его распространенностью, были существенно ниже средние значения IVRT и DTE ($90,6 \pm 9,3$ против $119,3 \pm 12,9$; $187,3 \pm 21,4$ против $246,3 \pm 18,1$, соответственно, все $p < 0,05$).

ГЛАВА 4

ОЦЕНКА УРОВНЕЙ ГОРМОНОВ И БИОМАРКЕРОВ У БОЛЬНЫХ С ХСН ПРИ ИБС

В становлении и прогрессировании постинфарктного ремоделирования ЛЖ одно из центральных мест отводится многообразным изменениям нейрогуморальных, цитокиновых и иных регуляторных систем [5, 7, 47, 68, 94, 121, 268]. Работы последних лет достаточно подробно очертили круг уже изученных закономерностей в пределах этой проблемы, а также обозначили спектр еще нерешенных вопросов [37, 62, 70, 94, 154, 244]. И если место гиперактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической систем в развитии симптомокомплекса ХСН относится к уже достаточно разработанным разделам, то ее роль в формировании отдельных компонентов постинфарктного ремоделирования ЛЖ (например, его диастолической дисфункции и дилатации) нуждается в дополнительном исследовании. Также, если место матриксных металлопротеиназ (ММП) 2 и 9, их тканевого ингибитора (ТИМП-1), а также галектина-3 (Гал-3) в становлении, с одной стороны, фибротических процессов в ЛЖ, а с другой, его дилатации – уже достаточно известно, то целый ряд вопросов еще требует уточнения (взаимодействие с нейрогуморальными системами, влияние на темп и вариант ремоделирования) [121, 124, 244]. И хотя оценка уровней мозгового натрийуретического пептида (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 [122, 127, 193]), 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.

Содержание *альдостерона* крови определяли с использованием иммуноферментной тест-системы Diagnostics Biochem Canada Inc, Канада у 43 постинфарктных больных с ХСН и у 30 лиц контрольной группы. Отмечено, что концентрации альдостерона у больных – $Me = 90,3$ (64,6; 139,3) пмоль/л существенно превосходили таковые у здоровых лиц – 62,6 (40,1; 76,5) пмоль/л, $p < 0,05$. Уровни альдостерона существенно не различались в группах больных разного пола, с наличием или отсутствием СД и дилатации ЛЖ. Напротив, связь концентраций альдостерона выявлена 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, что демонстрируют рис. 4.1–4.4.

Связь уровней альдостерона с возрастом была отчетливой (см. рис. 4.1): его концентрации у лиц в возрасте > 63 лет – $Me = 126,4$ (91,3; 149,3) пмоль/л существенно превосходили таковые в группе больных младшего возраста – $Me = 73,9$ (50,6; 101,2) пмоль/л, $p < 0,05$. При поквартильной оценке выявлено, что доля лиц в возрасте > 63 лет составляла среди больных 1 квантиля по уровню альдостерона – 16,6 %; во 2 квантиле она была 25,0 %; в 3 – 45,5 %; в 4 квантиле – 66,7 %, $p < 0,05$.

Содержание альдостерона сыворотки крови было достоверно более высоким среди больных, перенесших передний ИМ с патологическим зубцом Q (см. рис. 4.1) – $Me = 114,2$ (86,5; 130,1) пмоль/л, в сравнении с теми, кто переносил иные виды ИМ – $Me = 80,4$ (57,6; 98,1) пмоль/л, $p < 0,05$. Доля больных, перенесших передний ИМ с патологическим зубцом Q, составила в пределах 1 квантиля концентраций альдостерона 0%; во 2 квантиле она была 50,0 %, в 3 – 54,5 % и в 4 – 58,3 % (по критерию χ^2 для тренда $p < 0,05$).

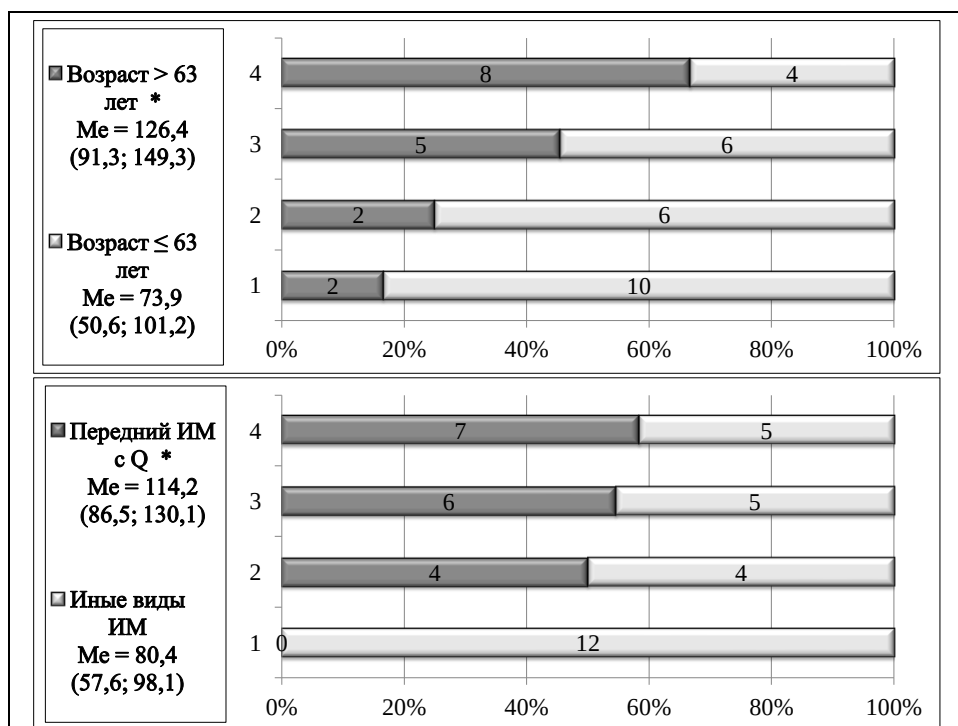


Рисунок 4.1. Поквартальная оценка уровней альдостерона:

доли лиц разного возраста (вверху),

доли лиц, переносивших разные виды ИМ (внизу).

Примечания: 1) Приведены концентрации альдостерона, пмоль/л – Ме (интерквартильный размах); 2)* – различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

На рисунке 4.2. показана связь уровней альдостерона и ФК ХСН. Так, если при ХСН ФК III концентрации альдостерона составляли Ме = 98,9 (87,4; 127,7) пмоль/л, то при ХСН ФК II – Ме = 81,3 (62,1; 104,2) пмоль/л, $p < 0,05$. Доля больных с ХСН ФК III в 1 квинтиле концентраций альдостерона составляла 33,3 %; во 2 квинтиле – 37,5 %; в 3 квинтиле – 51,5 %; в 4 квинтиле – 50,0 % (по критерию χ^2 для тренда $p < 0,05$).

Содержание альдостерона в сыворотке крови также различалось в зависимости от наличия и степени выраженности почечного поражения (см. рис. 4.2). Оно было достоверно выше у лиц с ХБП 2-3 стадий – Ме = 106,3 (82,9; 132,7) пмоль/л, чем у лиц без поражения почек и с ХБП 1 стадии – Ме = 83,6 (58,1; 99,3) пмоль/л, $p < 0,05$. Доля лиц с ХБП 2-3 стадий среди

больных 1 квартиля концентраций альдостерона составила 25,0 %; во 2 квартиле она была 37,5 %; в 3 – 45,4 % и в 4 – 50,0 %, $p < 0,05$.

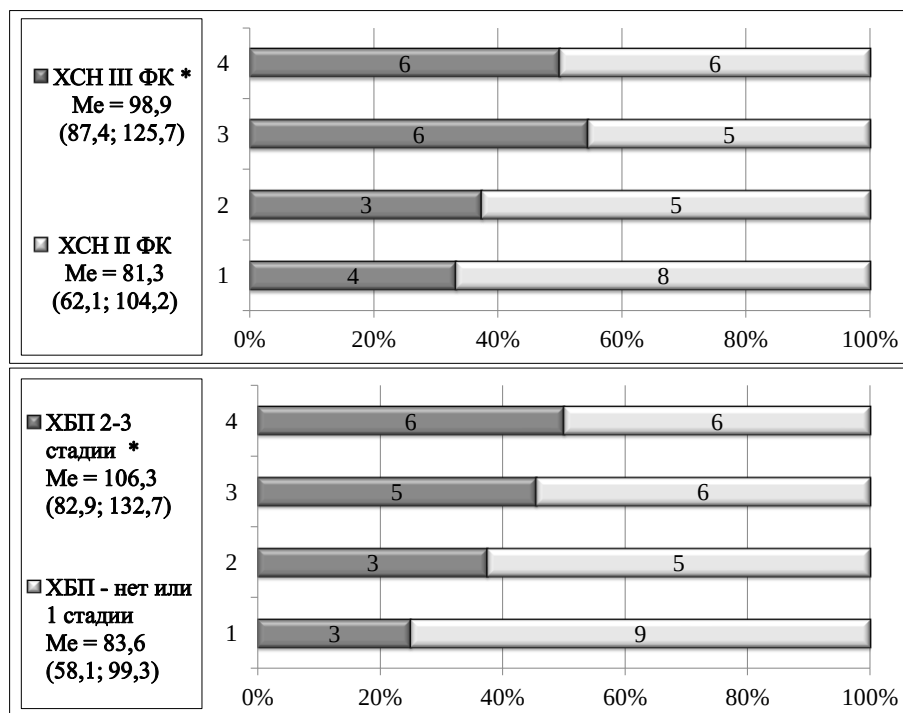


Рисунок 4.2. Поквартильная оценка уровней альдостерона:

доли лиц с ХСН III и II ФК (вверху),

доли лиц с ХБП разной степени выраженности (внизу).

Примечания: 1) Приведены концентрации альдостерона, пмоль/л – Me (интерквартильный размах); 2)* – различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Отмечена отчетливая связь уровней альдостерона с гипертрофией ЛЖ (см. рис.4.3). Содержание альдостерона было существенно выше у лиц с наличием гипертрофии ЛЖ – Me = 97,3 (79,1; 119,2) пмоль/л, чем без нее – Me = 84,1 (59,7; 106,4) пмоль/л, $p < 0,05$. Концентрации альдостерона были также достоверно более высокими у больных с выраженной гипертрофией ЛЖ в сравнении с умеренной и у лиц с эксцентрической гипертрофией ЛЖ в сравнении с ее концентрическим вариантом. При поквартильной оценке доля лиц с гипертрофией ЛЖ в 1 квартиле по альдостерону составила 66,7 %; во 2 квартиле – 75,0 %; в 3 и 4 – по 100 %, $p < 0,05$.

Также выявлена связь уровней альдостерона с состоянием диастолической функции ЛЖ, что представлено на рисунке 4.3. Так, при отсутствии диастолических нарушений ЛЖ содержание альдостерона было существенно ниже – $Me = 71,2$ (51,3; 90,6) пмоль/л, чем при ее наличии: I тип – $Me = 89,7$ (67,9; 112,3); II тип – $Me = 104,9$ (87,4; 130,2); III тип – $Me = 119,6$ (102,3; 139,7) пмоль/л, $p < 0,05$.

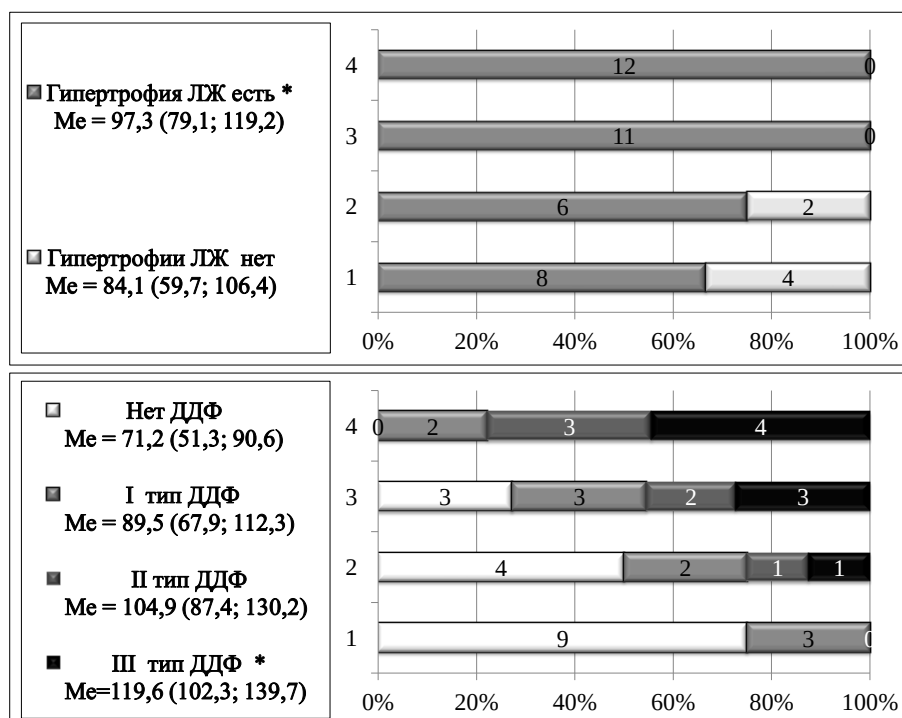


Рисунок 4.3. Поквартильная оценка уровней альдостерона:
доли лиц с наличием и отсутствием гипертрофии ЛЖ (вверху),
доли лиц с различным состоянием диастолической функции ЛЖ
(внизу).

Примечания: 1) Приведены концентрации альдостерона, пмоль/л – Me (интерквартильный размах); 2)* – различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Сокращение. ДДФ – диастолическая дисфункция.

Рисунок 4.4 иллюстрирует наличие отчетливой корреляционной связи между концентрациями альдостерона и уровнями ФВ ЛЖ ($r = -0,67$; $p < 0,05$).

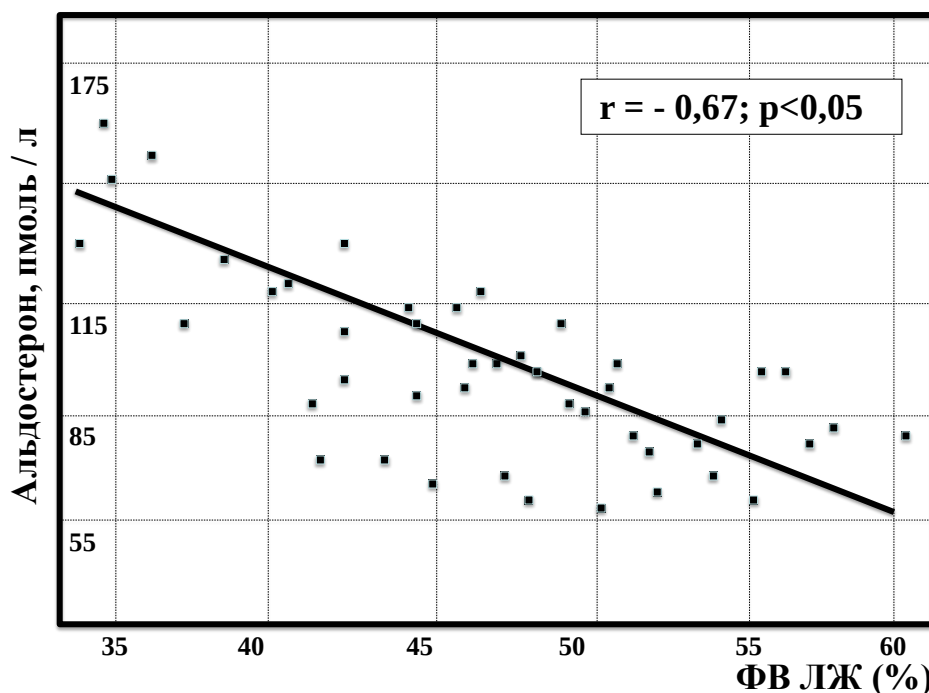


Рисунок 4.4. Поле корреляции связи
между уровнями альдостерона и ФВ ЛЖ.

Уровни **ангиотензина II** оценивали у 46 больных с ХСН при ИБС и у 30 практически здоровых лиц с использованием радиоиммунологической системы Peninsula Laboratories Inc, California, США. Концентрации ангиотензина II у больных с ХСН при ИБС – $Me = 41,3$ (27,6; 53,2) пг/мл были достоверно выше по сравнению с его уровнями в контрольной группе – $Me = 18,7$ (6,8; 24,6) пг/мл, $p < 0,05$. Не отмечено связи концентраций ангиотензина II с возрастом и полом больных, наличием сахарного диабета и ХБП. В то же время, установлена связь уровней ангиотензина II с АГ, ФК ХСН, наличием гипертрофии ЛЖ и его дилатации, систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ, степенью выраженности диффузного фиброзирования миокарда (рис. 4.5–4.8).

Содержание ангиотензина II было отчетливо выше у лиц с АГ 2 и 3 степени (см. рис.4.5) – $Me = 49,6$ (30,4; 59,7) пг/мл, в сравнении с не имевшими АГ или с АГ 1 степени – $Me = 35,2$ (20,3; 41,0) пг/мл, $p < 0,05$. Доля лиц с АГ 2 и 3 степени среди больных, относящихся к 1 квартилю

по ангиотензину II, составила 15,4%; ко 2 квартилю – 36,4%; к 3 квартилю – 53,8%; и к 4 квартилю – 77,8%; выявлен положительный тренд ($p < 0,05$).

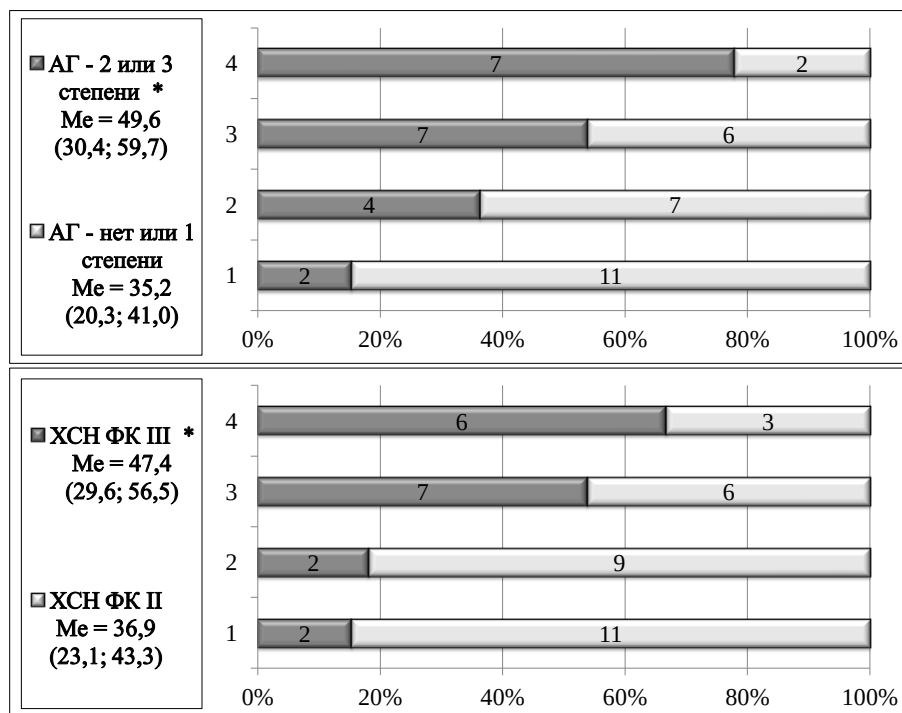


Рисунок 4.5. Поквартильная оценка уровней ангиотензина II:
доли лиц отсутствием АГ и АГ разной степени (вверху),
доли лиц с различными ФК ХСН (внизу).

Примечания: 1) Приведены концентрации ангиотензина II, пг/мл – Me (интерквартильный размах); 2)* – различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Продemonстрирована связь уровней ангиотензина II с ФК ХСН, что показано на рисунке 4.5. При ХСН ФК III концентрации ангиотензина II были существенно выше, чем при ФК II – Me = 47,4 (29,6; 56,5) пг/мл против Me = 36,9 (23,1; 43,2) пг/мл, $p < 0,05$. Среди больных, относящихся к 1 квартилю концентраций ангиотензина II, доля лиц с ХСН ФК III была 15,4%; во 2 квартиле – 18,2%; в 3 квартиле – 53,8%; и в 4 квартиле – 66,7%, $p < 0,05$.

Содержание ангиотензина II демонстрировало отчетливую связь с наличием гипертрофии ЛЖ (см. рис.4.6). Среди лиц без гипертрофии ЛЖ уровни ангиотензина II составили Me = 33,1 (20,6; 48,2) пг/мл, то в подгруппе с гипертрофией – Me = 51,9 (32,7; 60,2) пг/мл, $p < 0,05$. Среди лиц, имевших

концентрации ангиотензина II в пределах 1 квартиля, доля лиц с гипертрофией ЛЖ составила 23,1%; для 2 квартиля – 36,3%; для 3 – 61,5 (57,1)%; для 4 – 77,8% (по критерию χ^2 для тренда $p < 0,05$).

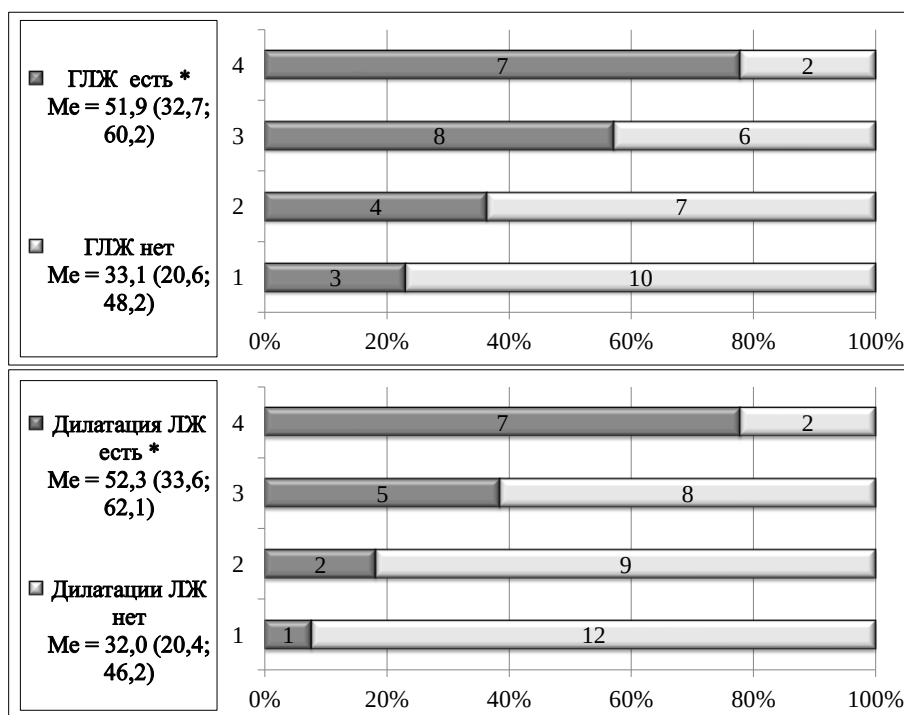


Рисунок 4.6. Поквартильная оценка уровней ангиотензина II:
доли лиц с гипертрофией ЛЖ и без нее (вверху),
доли лиц с дилатацией ЛЖ и без нее (внизу).

Примечания: 1) Приведены концентрации ангиотензина II, пг/мл – Me (интерквартильный размах); 2)* – различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Сокращение. ГЛЖ – гипертрофия ЛЖ.

Уровни ангиотензина II различались в зависимости от наличия дилатации ЛЖ (см. рис. 4.6). Концентрации гормона оказались статистически значимо выше у лиц с дилатацией ЛЖ – Me = 52,3 (33,6; 62,1) пг/мл в сравнении с лицами без таковой – Me = 32,0 (20,4; 46,2) пг/мл, $p < 0,05$. Доля лиц с дилатацией ЛЖ среди больных, относящихся к 1 квартилю по ангиотензину II, составила 7,7%; ко 2 квартилю – 18,2%; к 3 квартилю – 38,5%; и к 4 – 77,8%; $p < 0,05$.

Содержание ангиотензина II крови было достоверно более высоким среди больных с ФВ ЛЖ < 40% (см. рис.4.7) – Ме = 54,2 (37,4; 66,1) пг/мл, в сравнении с теми, у кого ФВ ЛЖ была более высокой – Ме = 30,9 (20,0; 45,1) пг/мл, $p < 0,05$. Доля больных с ФВ ЛЖ < 40% составила в пределах 1 квартиля концентраций ангиотензина II - 0%; во 2 квартиле – 36,4%, в 3 – 53,8% и в 4 – 88,8% (по критерию χ^2 для тренда $p < 0,05$).

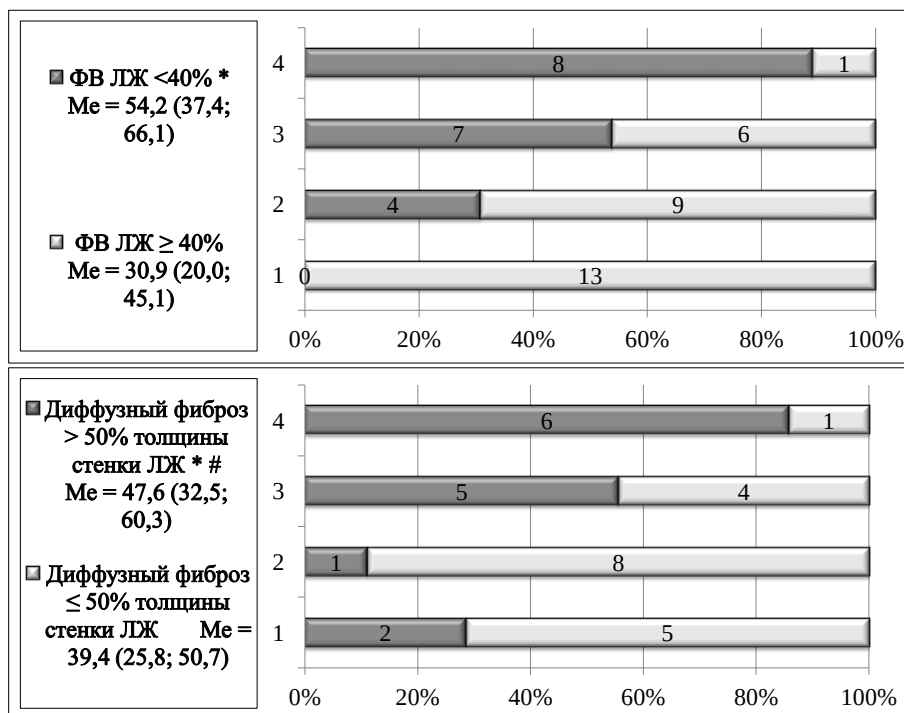


Рис.4.7. Поквартильная оценка уровней ангиотензина II:

доли лиц разными уровнями ФВ ЛЖ (вверху),

доли лиц с различной степенью диффузного фиброза миокарда (внизу).

Примечания: 1) Приведены концентрации ангиотензина II, пг/мл – Ме (интерквартильный размах); 2)* – различия между группами достоверны, $p < 0,05$; 3) # – анализ для 32 больных.

Также выявлена связь уровней ангиотензина II со степенью диффузного интерстициального фиброза ЛЖ (см. рис.4.7, анализ проведен для 32 больных). У лиц фиброзом, занимавшим более 50% толщины стенки ЛЖ, величины ангиотензина II были существенно выше – Ме = 47,6 (32,5; 60,3) пг/мл, чем при меньшей его выраженности – Ме = 39,4 (25,8; 50,7)

пг/мл, $p < 0,05$. Доля лиц с более значительной выраженностью фиброзирования миокарда в структуре 1 квартиля уровней ангиотензина II составила 28,5%; 2 квартиля – 9,1%; 3 квартиля – 38,5%; 4 квартиля – 66,7%, $p < 0,05$.

Отчетливая связь отмечена между уровнями ангиотензина II и состоянием диастолического наполнения ЛЖ. Они были существенно выше у лиц с диастолической дисфункцией ЛЖ в сравнении с больными без таковой; они также значимо возрастали по мере усугубления диастолических нарушений. На рисунке 4.8 приведено поле корреляции связи между содержанием ангиотензина II и уровнями IVRT трансмитрального кровотока ($r = -0,57$; $p < 0,05$).

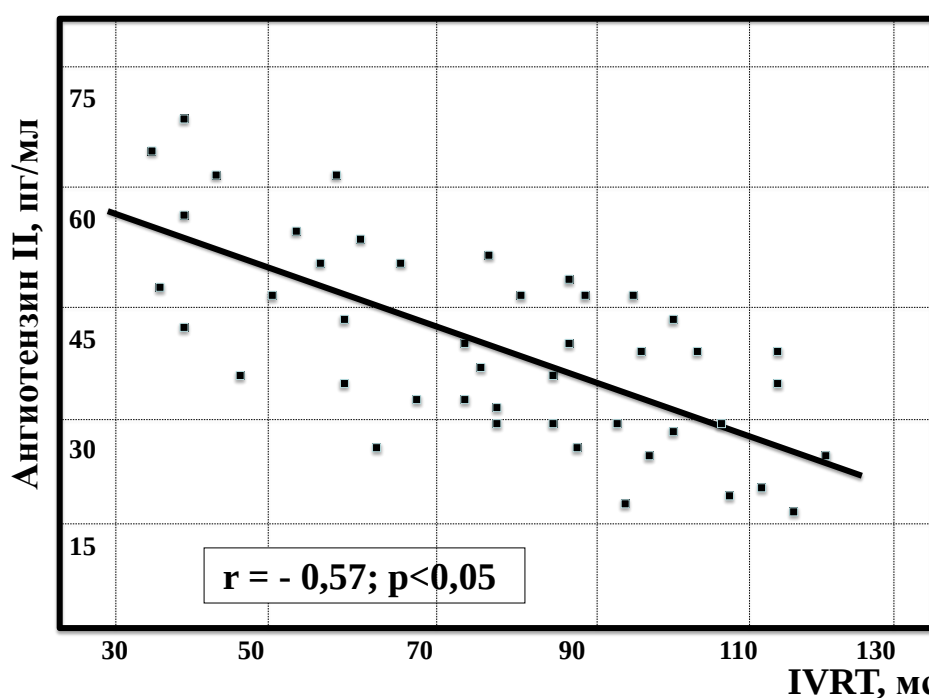


Рисунок 4.8. Поле корреляции связи уровней ангиотензина II и IVRT.

Уровни *норадреналина* определяли у 43 больных с ХСН при ИБС и у 30 лиц контрольной группы при использовании радиоиммунологической тест-системы фирмы IBL – Immuno Biological Laboratories, Hamburg, Германия. Концентрации норадреналина у больных с ХСН при ИБС – $Me = 639,3$ (516,2; 734,8) пмоль/л были достоверно выше по сравнению с его

уровнями в контрольной группе – $Me = 284,5$ (89,3; 437,6) пмоль/л, $p < 0,05$. При анализе подгрупп больных не отмечено зависимости концентраций норадреналина от пола и возраста больных, вида перенесенного ИМ, наличия или отсутствия ХБП. В то же время, установлена связь уровней норадреналина со степенью и давностью АГ, наличием сахарного диабета, гипертрофии ЛЖ, дилатации ЛЖ и ЛП (см. рисунки 4.9 – 4.12).

Содержание норадреналина было отчетливо выше у лиц с наличием АГ 2 или 3 степени (см. рис.4.9) – $Me = 784,3$ (593,7; 926,3) пмоль/л, в сравнении с отсутствием АГ или АГ 1 степени – $Me = 521,2$ (465,9; 692,3) пмоль/л, $p < 0,05$. Доля больных с АГ 2 и 3 степени составила в пределах 1 квартиля концентраций норадреналина 25,0%; во 2 квартиле она была 63,6%, в 3 – 80,0% и в 4 – 100,0% (по критерию χ^2 для тренда $p < 0,05$).

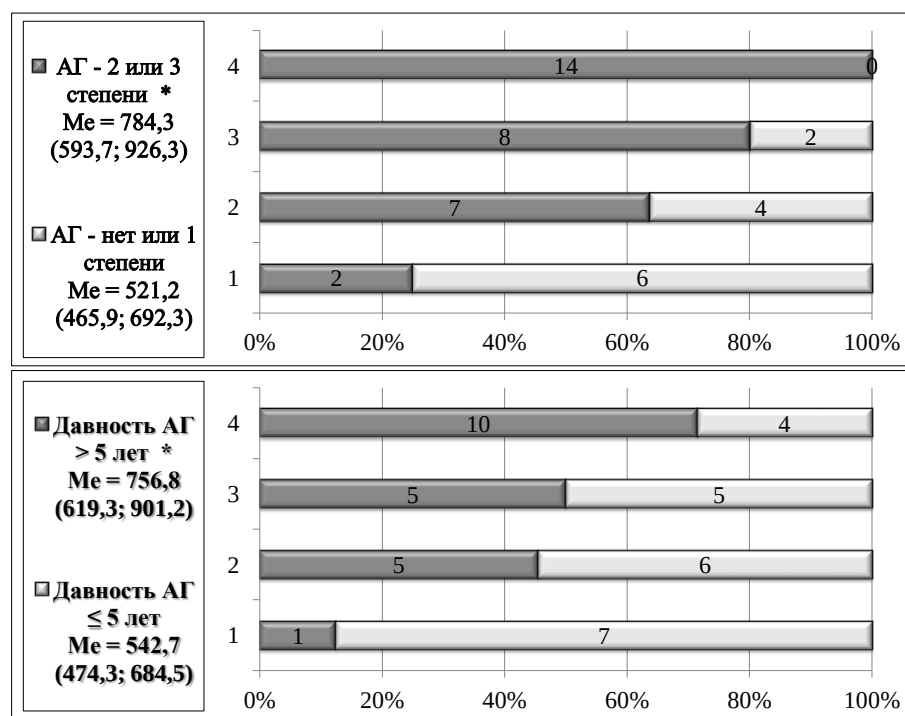


Рисунок 4.9. Поквартильная оценка уровней норадреналина: доли лиц с отсутствием АГ и с АГ разной степени (вверху), доли лиц с разной давностью АГ (внизу).

Примечания: 1) Приведены концентрации норадреналина, пмоль/л – Me (интерквартильный размах); 2) * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Концентрации норадреналина демонстрировали отчетливую связь с давностью АГ (см. рис. 4.9). Если среди лиц с давностью АГ более 5 лет уровни норадреналина составили – $Me = 756,8$ (619,3; 901,2) пмоль/л, то в подгруппе с меньшей ее продолжительностью – $Me = 542,7$ (474,3; 684,5) пмоль/л, $p < 0,05$. Среди лиц, имевших концентрации норадреналина в пределах 1 квартиля, доля лиц с АГ давностью более 5 лет составила 12,5 %; для 2 квартиля норадреналина – 45,5 %; для 3 квартиля – 50,0 %; для 4 квартиля – 71,4 % (по критерию χ^2 для тренда $p < 0,05$).

Уровни норадреналина различались в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета (см. рис. 4.10).

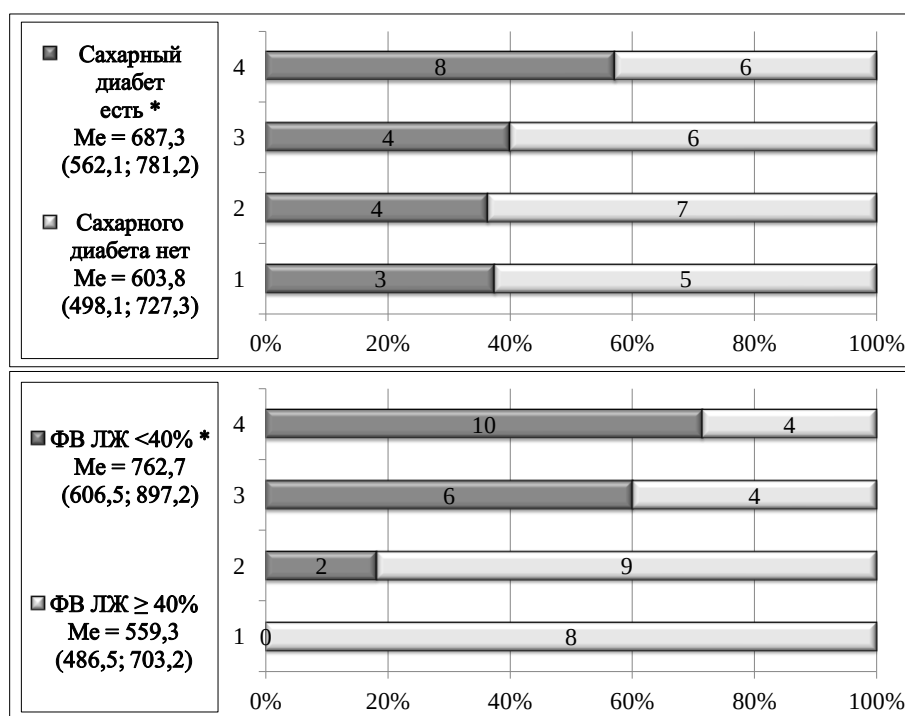


Рисунок 4.10. Поквартильная оценка уровней норадреналина:

доли лиц с сахарным диабетом и без него (вверху),

доли лиц с различными уровнями ФВ ЛЖ (внизу).

Примечания: 1) Приведены концентрации норадреналина, пмоль/л – Me (интерквартильный размах); 2) * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Концентрации норадреналина были статистически значимо выше у лиц с сахарным диабетом – $Me = 687,3$ (562,1; 781,2) пмоль/л в сравнении с лицами без диабета – $Me = 603,8$ (498,1; 727,3) пмоль/л, $p < 0,05$. Доля лиц с сахарным диабетом среди больных, относящихся к 1 квартилю по норадреналину, составила 37,5 %; ко 2 квартилю – 36,4 %; к 3 квартилю – 40,0 %; к 4 квартилю – 57,1 %, (по критерию χ^2 для тренда $p < 0,05$).

Содержание норадреналина сыворотки крови было достоверно более высоким среди больных, имевших систолическую дисфункцию ЛЖ (см. рис.4.10) – $Me = 762,7$ (606,5; 897,2) пмоль/л, в сравнении с лицами, имевшими ФВ ЛЖ $\geq 40\%$ – $Me = 559,3$ (486,5; 703,2) пмоль/л, $p < 0,05$. Доля больных с ФВ ЛЖ $< 40\%$ составила в пределах 1 квартиля концентраций норадреналина 0 %; во 2 квартиле она была 18,2 %, в 3 – 60,0 % и в 4 – 71,4 % (по критерию χ^2 для тренда $p < 0,05$).

Также выявлена связь уровней норадреналина с наличием дилатации ЛЖ (см. рис. 4.11).

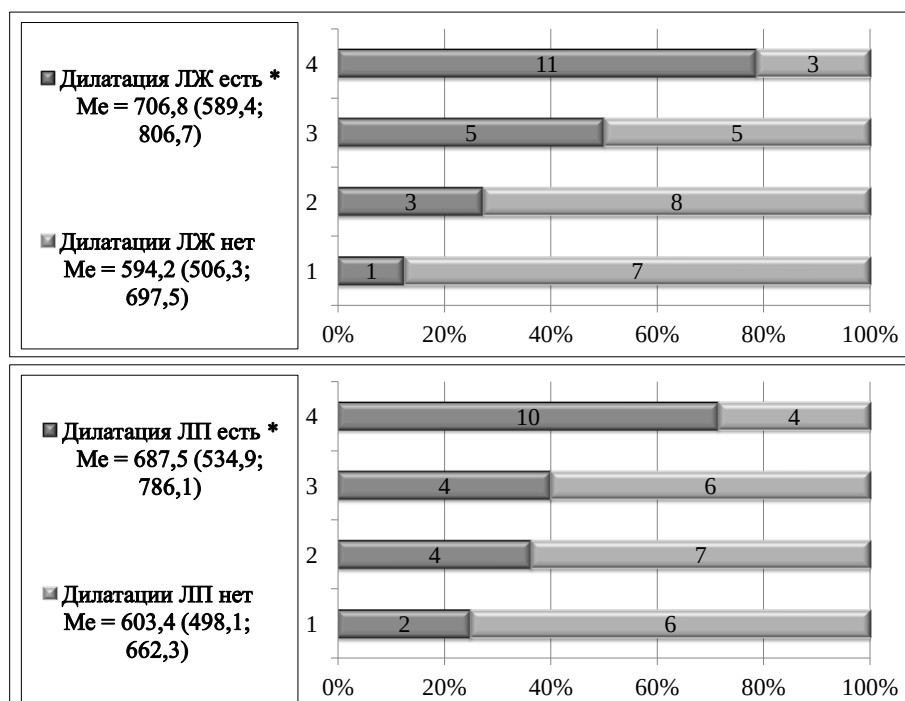


Рисунок 4.11. Поквартильная оценка уровней норадреналина: доли лиц с наличием и отсутствием дилатации ЛЖ (вверху), доли лиц с наличием и отсутствием дилатации ЛП (внизу).

Примечания к рисунку 4.11: 1) Приведены концентрации норадреналина, пмоль/л – Ме (интерквартильный размах); 2) * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

У лиц с дилатацией ЛЖ величины норадреналина были существенно выше – Ме = 706,8 (589,4; 806,7) пмоль/л, чем при отсутствии его дилатации – Ме = 594,2 (506,3; 697,5) пмоль/л, $p < 0,01$. Доля лиц с дилатацией ЛЖ в структуре 1 квартиля уровней норадреналина составила 12,5 %; 2 квартиля – 27,3 %; 3 квартиля – 50,0 %; 4 квартиля – 78,6 %, $p < 0,05$.

Продемонстрирована также связь уровней норадреналина с дилатацией ЛП, что показано на рисунке 4.11. При наличии дилатации ЛП концентрации норадреналина были существенно выше, чем при отсутствии таковой – Ме = 687,5 (534,9; 786,1) пмоль/л против Ме = 603,4 (498,1; 662,3) пмоль/л, $p < 0,05$. Среди больных, относящихся к 1 квартилю концентраций норадреналина, доля лиц с дилатацией ЛП была 25,0 %; во 2 квартиле – 36,4 %; в 3 квартиле – 40,0 %; и в 4 квартиле – 71,4 %, $p < 0,05$.

Отчетливая связь отмечена между уровнями норадреналина и наличием и степенью выраженности гипертрофии ЛЖ. Уровни норадреналина были существенно выше у лиц с гипертрофией ЛЖ в сравнении с больными без таковой; они также значимо возрастали по мере нарастания выраженности гипертрофии ЛЖ. Продемонстрирована отчетливая корреляционная связь уровней норадреналина с ИММ ЛЖ при $r = 0,64$; $p < 0,05$ (см. рис.4.12).

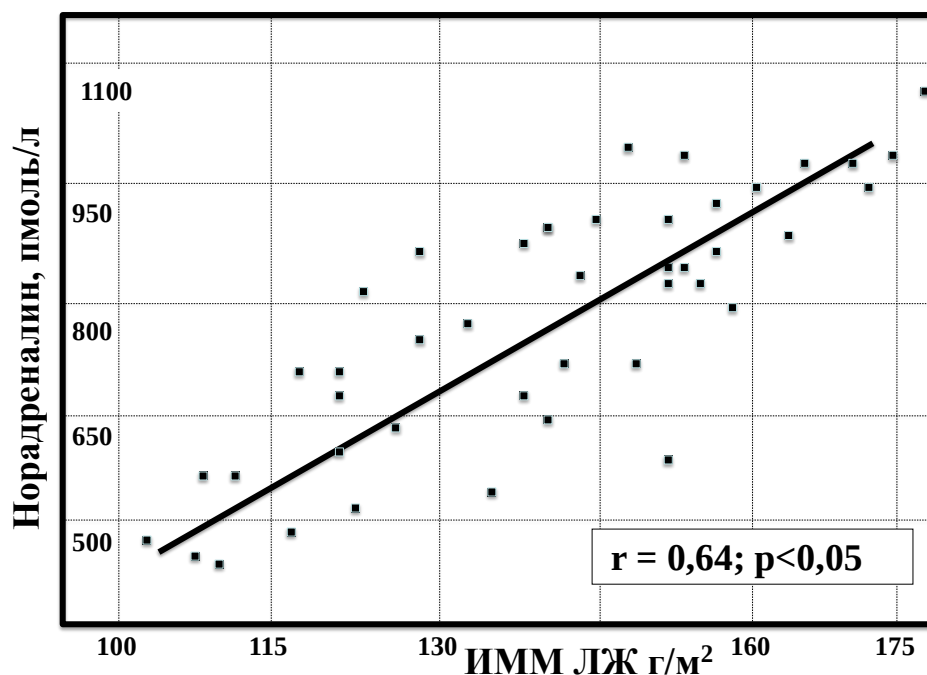


Рисунок 4.12. Поле корреляции связи уровней норадреналина и ИММ ЛЖ.

Концентрации **МНУП (NT-proBNP)** определяли у 82 постинфарктных больных с ХСН и у 45 лиц контрольной группы при использовании иммуноферментной тест-системы «BNP Fragment EIA Kit», BIOMEDICA, Австрия. Содержание МНУП у больных с ХСН при ИБС – $Me = 834,6$ (634,2; 1084,6) фмоль/л было достоверно выше по сравнению с его уровнями в контрольной группе – $Me = 106,3$ (39,8; 217,6) фмоль/л, $p < 0,05$. При анализе подгрупп больных не отмечено зависимости концентраций МНУП от пола больных, уровней АД, от гипертрофии ЛЖ. В то же время, установлена связь уровней МНУП с возрастом, наличием сахарного диабета, ХБП, ФК ХСН, перенесенного ИМ с патологическим зубцом Q, систолической и диастолической дисфункции ЛЖ (см. рис. 4.13–4.16).

Содержание МНУП было отчетливо выше у лиц в возрасте > 63 лет – $Me = 1039,6$ (819,6; 1386,2) фмоль/л, в сравнении с более молодыми больными – $Me = 706,3$ (589,6; 825,4) фмоль/л, $p < 0,05$. Корреляционные связи уровней МНУП с возрастом продемонстрированы во всех проанализированных подгруппах больных, а также у здоровых лиц. На

рис.4.13 представлены результаты корреляционного анализа, демонстрирующие корреляционную связь между концентрацией МНУП и возрастом в группе больных с ХСН ФК III.

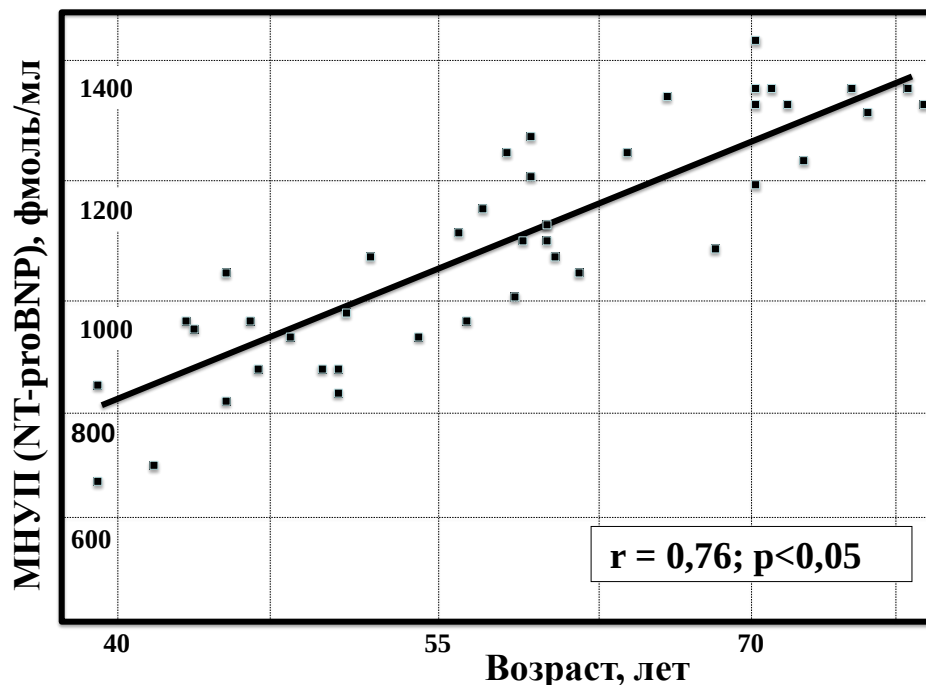


Рисунок 4.13. Поле корреляции связи уровней МНУП и возраста у больных с ХСН ФК III.

Содержание МНУП демонстрировало отчетливую связь с наличием сахарного диабета (см. рис.4.14). Если среди лиц без диабета уровни МНУП составили $Me = 706,3$ (613,8; 976,3) фмоль/л, то в подгруппе больных с диабетом – $Me = 1006,6$ (813,4; 1216,5) фмоль/л, $p < 0,05$. Среди лиц, имевших концентрации МНУП в пределах 1 квартиля, доля лиц с сахарным диабетом составила 15,8 %; для 2 квартиля МНУП – 22,7 %; для 3 квартиля – 38,1 %; для 4 квартиля – 55,0 % (по критерию χ^2 для тренда $p < 0,05$).

Уровни МНУП различались в зависимости от ФК ХСН (см. рис. 4.14). Его концентрации оказались статистически значимо выше у лиц с ФК III – $Me = 906,3$ (781,5; 1073,2) фмоль/л в сравнении с лицами с ФК II стадии – $Me = 787,3$ (634,2; 928,1) фмоль/л, $p < 0,05$. Доля лиц с ХСН ФК III среди больных, относящихся к 1 квартилю по МНУП, составила 42,1 %; ко 2

квартилю – 45,5 %; к 3 квартилю – 57,1 %; и к 4 квартилю – 65,0 %; (по критерию χ^2 для тренда $p < 0,05$).

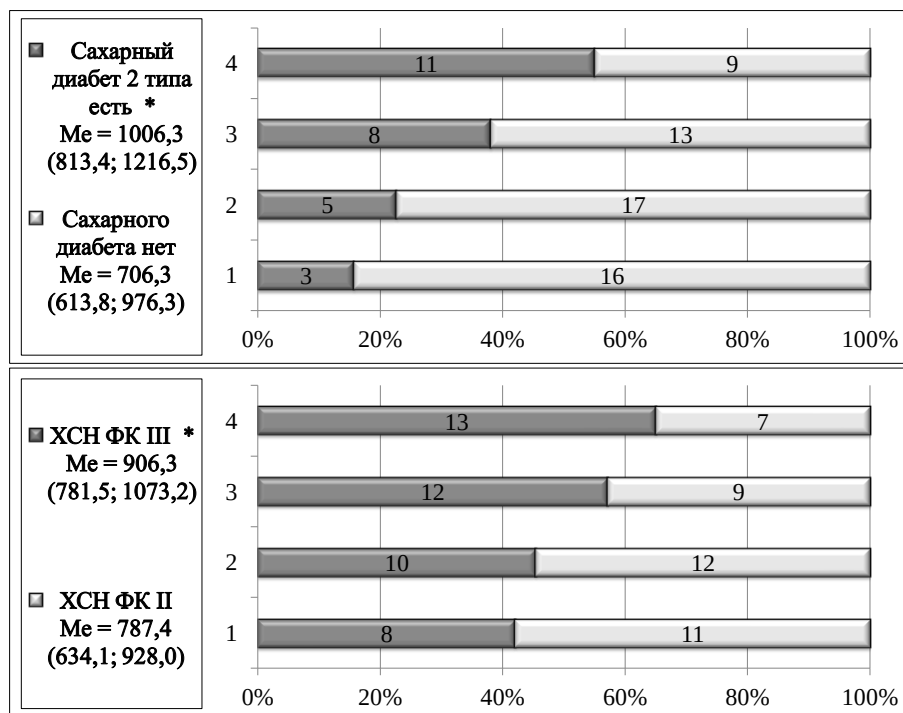


Рисунок 4.14. Поквартильная оценка уровней МНУП:

доли лиц с сахарным диабетом и без него (вверху),

доли лиц с различными ФК ХСН (внизу).

Примечания: 1) Приведены концентрации МНУП, фмоль/л – Ме (интерквартильный размах); 2) * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Содержание МНУП сыворотки крови было достоверно более высоким среди больных, перенесших передний ИМ с патологическим зубцом Q (см. рис. 4.15) – Ме = 989,3 (809,5; 1183,2) фмоль/л, в сравнении с теми, кто переносил иные виды ИМ – Ме = 796,4 (681,2; 931,0) фмоль/л, $p < 0,05$. Доля больных, перенесших передний ИМ с патологическим зубцом Q, составила в пределах 1 квартиля концентраций МНУП 26,3%; во 2 квартиле она была 50,0%, в 3 – 46,7% и в 4 – 80,0% (по критерию χ^2 для тренда $p < 0,05$).

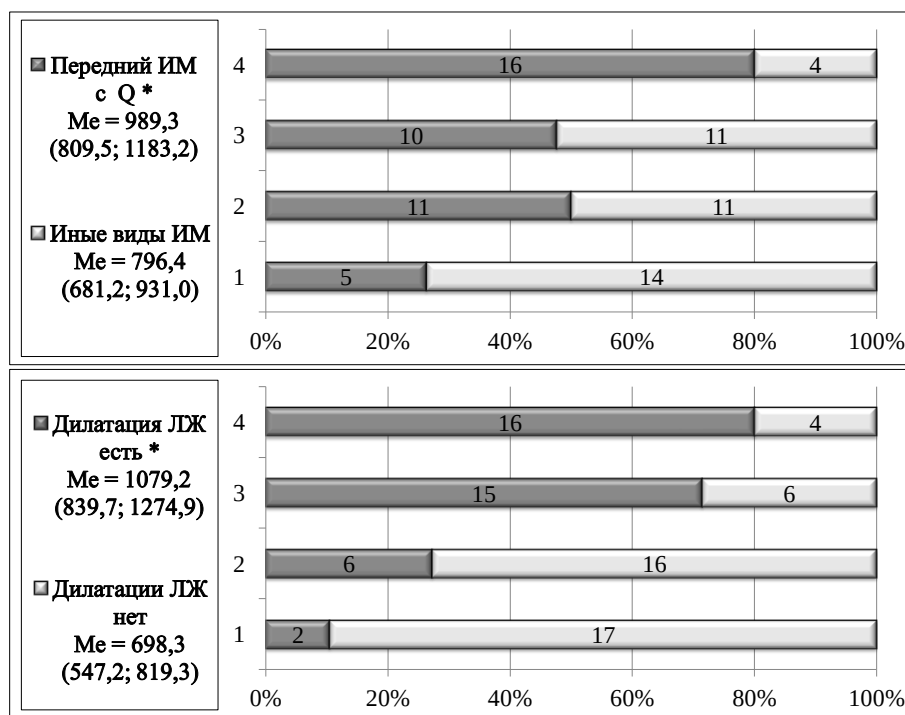


Рисунок 4.15. Поквартильная оценка уровней МНУП:

доли лиц с разными видами ИМ (вверху),

доли лиц с наличием и отсутствием дилатации ЛЖ (внизу).

Примечания: 1) Приведены концентрации МНУП, фмоль/л – Me (интерквартильный размах); 2) * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Также выявлена связь уровней МНУП с наличием дилатации ЛЖ (см. рис.4.15). У лиц с дилатацией ЛЖ величины МНУП были существенно выше – Me = 1079,2 (839,7; 1274,1) фмоль/л, чем при отсутствии его дилатации – Me = 698,3 (547,2; 819,3) фмоль/л, $p < 0,01$. Доля лиц с дилатацией ЛЖ в структуре 1 квартиля уровней МНУП составила 10,5 %; 2 квартиля – 27,3 %; 3 квартиля – 71,4 %; 4 квартиля – 80,0 %, $p < 0,01$.

Продемонстрирована также связь уровней МНУП со значениями ФВ ЛЖ, что показано на рисунке 4.16. При ФВ ЛЖ < 40% концентрации этого биомаркера были существенно выше, чем при более высоких значениях ФВ ЛЖ – Me = 989,3 (838,2; 1219,6) фмоль/л против Me = 906,3 (719,8; 1137,2) фмоль/л, $p < 0,05$. Среди больных, относящихся к 1 квартилю

концентраций МНУП, доля лиц с ФВ ЛЖ < 40% была 0%; во 2 квантиле – 4,5%; в 3 квантиле – 42,9%; и в 4 квантиле – 75,0%, $p < 0,05$.

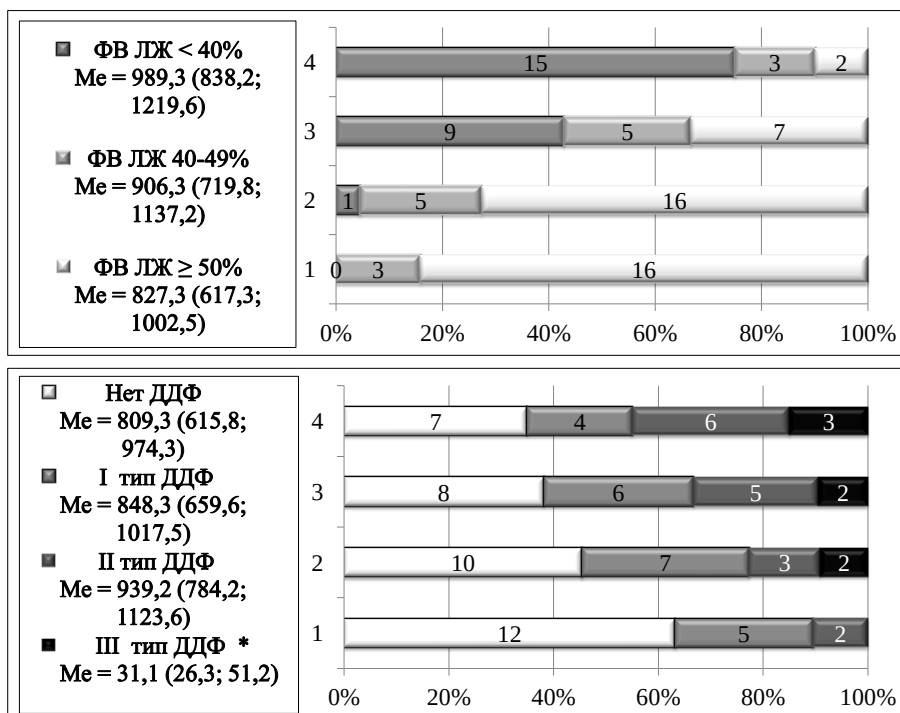


Рисунок 4.16. Поквартильная оценка уровней МНУП: доли лиц с разными значениями ФВ ЛЖ (вверху), доли лиц с отсутствием диастолической дисфункции ЛЖ и ее различными типами (внизу).

Примечания: 1) Приведены концентрации МНУП, фмоль/л – Me (интерквартильный размах); 2) * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Сокращение. ДДФ – диастолическая дисфункция ЛЖ.

Отчетливая связь отмечена между уровнями МНУП и состоянием диастолического наполнения ЛЖ (см. рис. 4.16). Они были существенно выше у лиц с диастолической дисфункцией ЛЖ в сравнении с больными без таковой; они также значимо возрастали по мере усугубления диастолических нарушений. При отсутствии диастолических нарушений ЛЖ содержание МНУП было существенно ниже – Me = 809,3 (615,8; 974,3) фмоль/л, чем при ее наличии: I тип – Me = 848,3 (659,3; 1017,6); II тип – Me = 939,2 (784,2; 1123,3); III тип – Me = 998,6 (819,3; 1187,8) фмоль/л, $p < 0,05$. Доля лиц со II и III типами диастолической дисфункции ЛЖ среди тех, кто относился к

1 квартилю уровней МНУП, составила 9,1 %; ко 2 квартилю – 15,4 %; к 3 квартилю – 26,7 %; к 4 квартилю – 75,0 %, $p < 0,05$.

Содержание **ММП-2** в сыворотке крови определяли с использованием набора «Biotrak ELISA System», производства Amersham Biosences, Канада, у 42 постинфарктных больных с ХСН и у 20 практически здоровых лиц. Выявлено, что концентрации ММП-2 у больных – $Me = 394,3$ (303,4; 497,3) нг/мл существенно превосходили ее значения у здоровых – $Me = 119,6$ (73,2; 161,9) нг/мл, $p < 0,05$. Уровни ММП-2 существенно не различались в группах больных разного пола, в то же время, связь концентраций ММП-2 выявлена с такими особенностями больных, как возраст, наличие в анамнезе перенесенного переднего ИМ с патологическим зубцом Q, наличие сахарного диабета, ФП (персистирующей или перманентной форм), диастолической и систолической дисфункции ЛЖ, что показано на рисунках 4.17-4.20.

Концентрации ММП-2 демонстрировали существенную связь с возрастом больных. На рис.4.17 представлен график демонстрирующий корреляцию между этими показателями при $r = 0,72$, $p < 0,05$.

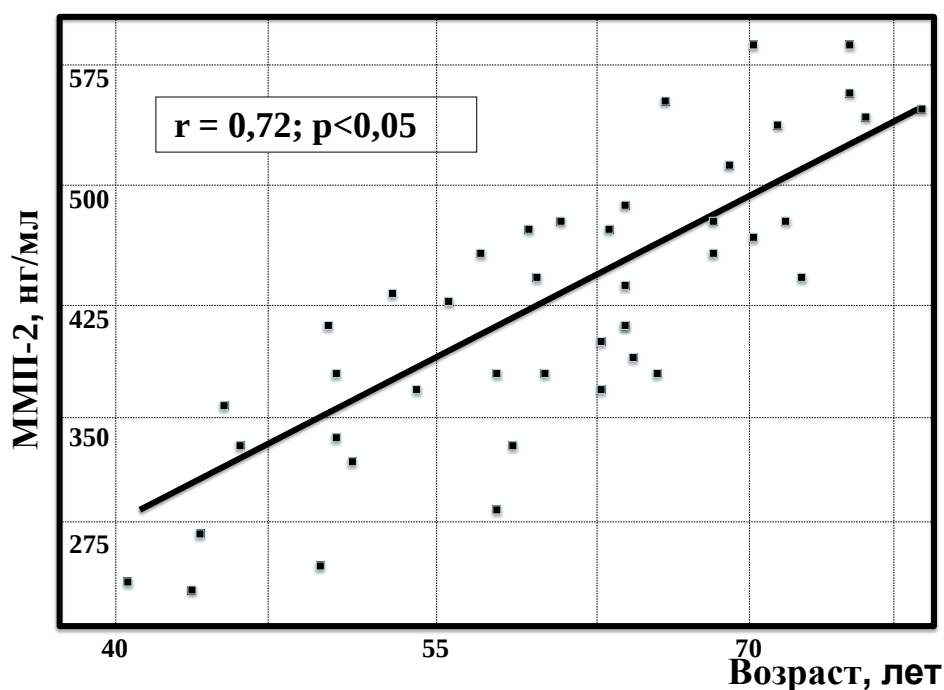


Рисунок 4.17. Поле корреляции связи между уровнями ММП-2 и возрастом больных.

Отмечена связь уровней ММП и с наличием сахарного диабета 2 типа (см. рис. 4.18).

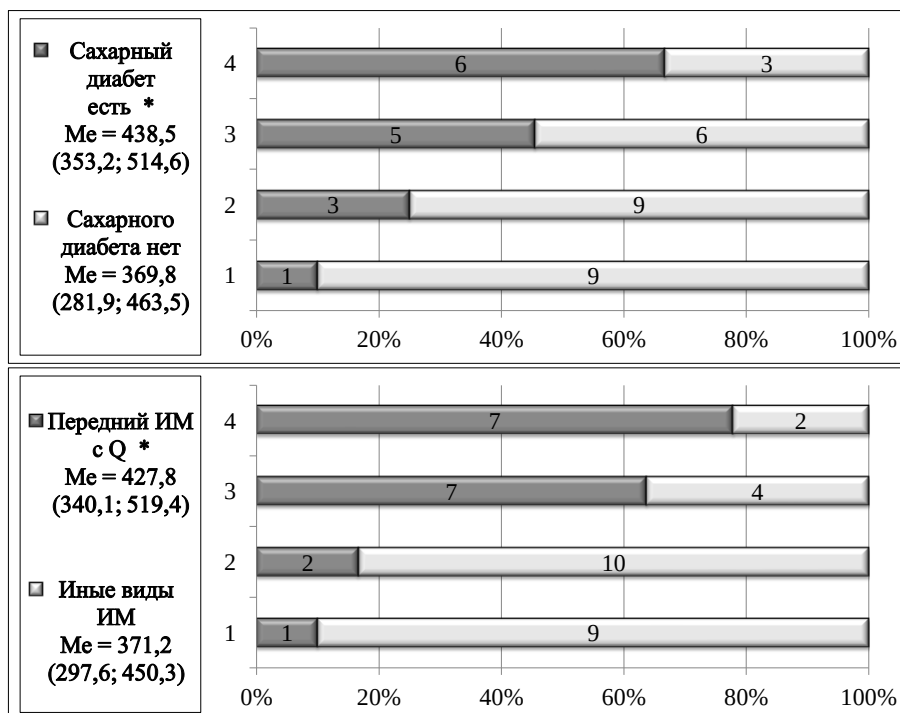


Рисунок 4.18. Поквартильная оценка уровней ММП-2:

доли лиц с наличием и отсутствием сахарного диабета (вверху),

доли лиц, переносивших разные виды ИМ (внизу).

Примечания: 1) приведены концентрации ММП-2, нг/мл – Me (интерквартильный размах); 2) * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

У больных с диабетом содержание ММП-2 в сыворотке крови оказалось статистически значимо выше – Me = 438,5 (353,2; 514,6) нг/мл, чем у лиц без диабета – Me = 369,8 (281,9; 463,5) нг/мл, $p < 0,05$. При поквартильном анализе доля лиц с сахарным диабетом в структуре 1 квартиля концентраций ММП-2 составила 10,0%; 2 квартиля – 25,0%; в 3 квартиле она была 45,5% и в 4 – 66,7% (по критерию χ^2 для тренда $p < 0,05$).

Среди лиц, имевших в анамнезе перенесенный ИМ с патологическим зубцом Q (см. рис.4.18), содержание ММП-2 – Me = 427,8 (340,1; 517,4) нг/мл было достоверно выше, чем у больных, ранее переносивших иные виды ИМ

–Me = 371,2 (297,6; 450,3) нг/мл, $p < 0,05$. Доля больных, перенесших передний Q-ИМ, среди лиц, относящихся к 1 квартилю по ММП-2, составила 10,0%; во 2 квартиле она была 16,7%; в 3 – 63,6%; в 4 квартиле – 77,8%, $p < 0,05$.

Уровни рассматриваемой металлопротеиназы также были отчетливо выше у больных, имевших персистирующую и перманентную формы АФП (см. рис. 4.19) в сравнении с теми, кто не имел такого нарушения ритма сердца: Me = 416,3 (321,7; 506,3) нг/мл против Me = 353,1 (306,3; 448,9) нг/мл, $p < 0,05$. В 1 квартиле концентраций ММП-2 доля лиц с этой аритмией составила 0%; во 2 квартиле – 8,3%; в 3 – 45,5%; в 4 квартиле – 66,7%, $p < 0,05$.

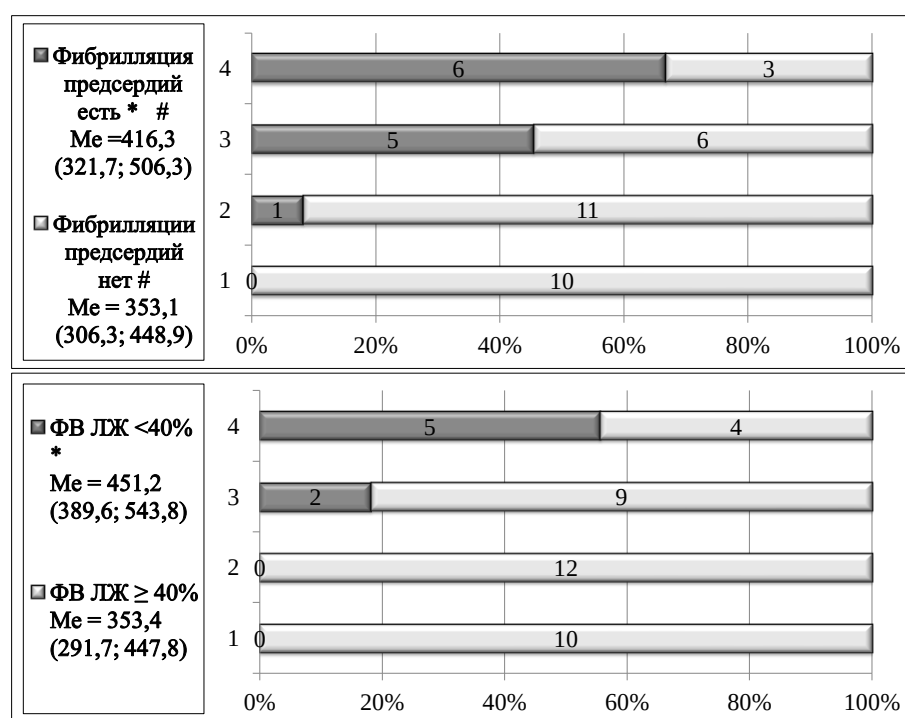


Рисунок 4.19. Поквартильная оценка уровней ММП-2:

доли лиц с наличием и отсутствием персистирующей и перманентной фибрилляции предсердий (вверху),
доли лиц с разными уровнями ФВ ЛЖ (внизу).

Примечания: 1) Приведены концентрации ММП-2, нг/мл – Me (интерквартильный размах); 2) * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$; 3) # – персистирующая и перманентная формы ФП.

Также выявлена связь ММП-2 с уровнями ФВ ЛЖ (см. рис. 4.19). Так, при ФВ ЛЖ < 40% содержание ММП-2 было отчетливо выше – Ме = 451,2 (389,6; 543,8) нг/мл, чем при более высоких значениях ФВ ЛЖ – Ме = 353,4 (291,7; 447,8) нг/мл, $p < 0,05$. Доля лиц с систолической дисфункцией ЛЖ в 1 и 2 квартилях концентраций ММП-2 составила 0%; в 3 квартиле была 18,2%; в 4 – 55,6%, $p < 0,05$.

Уровни ММП-2 были также связаны с концентрациями ангиотензина II в сыворотке крови (см. рис.4.20, анализ для 33 больных).

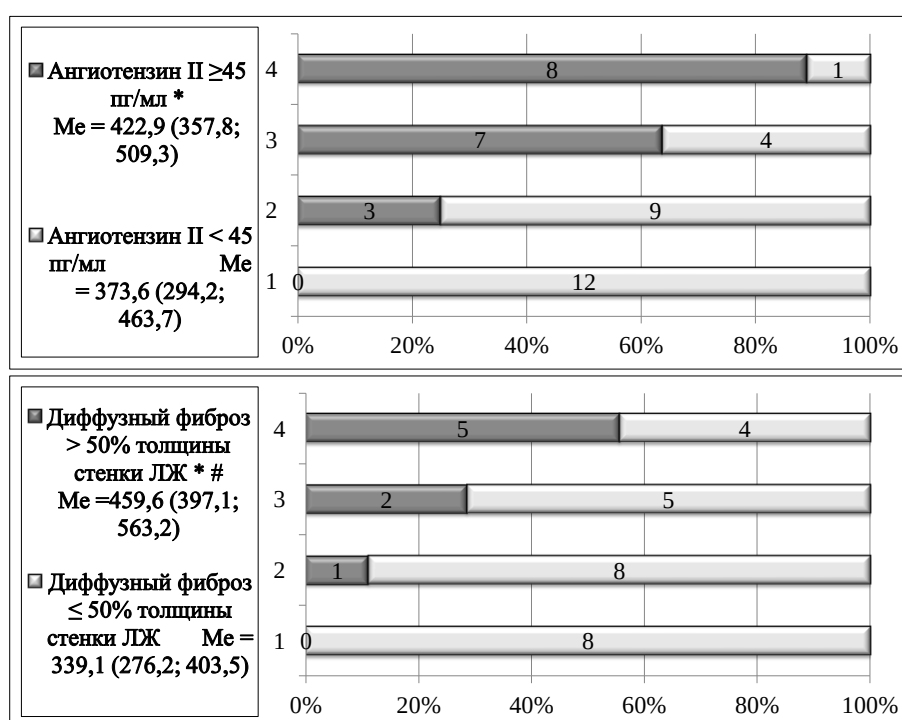


Рисунок 4.20. Поквартильная оценка уровней ММП-2:
 доли лиц с разными уровнями ангиотензина II (вверху),
 доли лиц с разной выраженностью фиброза миокарда (внизу).

Примечания: 1) приведены концентрации ММП-2, нг/мл – Ме (интерквартильный размах); 2) * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$; 3) # – анализ для 33 больных.

Так, при значениях ангиотензина II > 45 пг/мл содержание ММП-2 было выше, чем при менее высоких уровнях ангиотензина II – Ме = 422,9 (357,8; 509,3) нг/мл против Ме = 373,6 (294,2; 463,7) нг/мл, $p < 0,05$. Доля лиц с более высокими концентрациями ангиотензина II в 1 квартиле ММП-2

составила 0 %; во 2 квинтиле – 25,0%; в 3 квинтиле – 63,6%; в 4 – 88,9%, $p < 0,05$.

Рисунок 4.20 демонстрирует связь содержания ММП-2 со степенью выраженности диффузного интерстициального фиброза (по данным МРТ сердца). Концентрации ММП-2 оказались существенно выше среди тех больных, кто имел диффузное фиброзирование, занимавшее более 50% толщины стенки ЛЖ – 459,6 (397,1; 563,2) нг/мл, в сравнении с теми, у кого выраженность фиброза миокарда была меньшей – 339,1 (276,2; 403,5) нг/мл, $p < 0,05$. При поквинтильной оценке доля лиц с более значимым фиброзированием миокарда в структуре 1 квинтиля ММП-2 составила 0%; во 2 квинтиле – 11,1 %; в 3 – 28,6 %; и в 4 квинтиле – 55,6 %, $p < 0,05$.

ММП-9 оценивали в сыворотке крови у 42 больных с ХСН при ИБС и у 20 практически здоровых лиц с применением тест-системы Diagnostics MMR-9, Biochem Canada Inc, Канада. Содержание ММП-9 у больных с ХСН при ИБС – $Me = 619,8$ (473,2; 862,3) нг/мл было статистически значимо выше по сравнению с его уровнями у здоровых – $Me = 193,2$ (167,4; 219,8) нг/мл, $p < 0,05$. Не было выявлено связи концентраций ММП-9 с полом больных, наличием или отсутствием сахарного диабета, параметрами систолической функции ЛЖ. Уровни ММП-9 демонстрировали значимую связь с наличием и степенью АГ, ХБП, гипертрофии ЛЖ, диастолической дисфункции, концентрациями альдостерона и ангиотензина II сыворотки крови, степенью выраженности миокардиального фиброзирования (рис. 4.21-4.24).

Уровни ММП-9 были значимо выше (см. рис.4.21) у лиц с АГ 2 и 3 степени – $Me = 726,3$ (589,8; 932,1) нг/мл, в сравнении с не имевшими АГ и с лицами с АГ 1 степени – $Me = 527,9$ (387,6; 751,9) нг/мл, $p < 0,05$. Доля лиц с АГ 2 и 3 степени среди 1 квинтиля концентраций ММП-9 составила 20,0%, для 2 – 41,7%, для 3 квинтиля – 45,5% и для 4 – 81,8%, $p < 0,05$.

Содержание ММП-9 показывало отчетливую связь с наличием ХБП (см. рис.4.21).

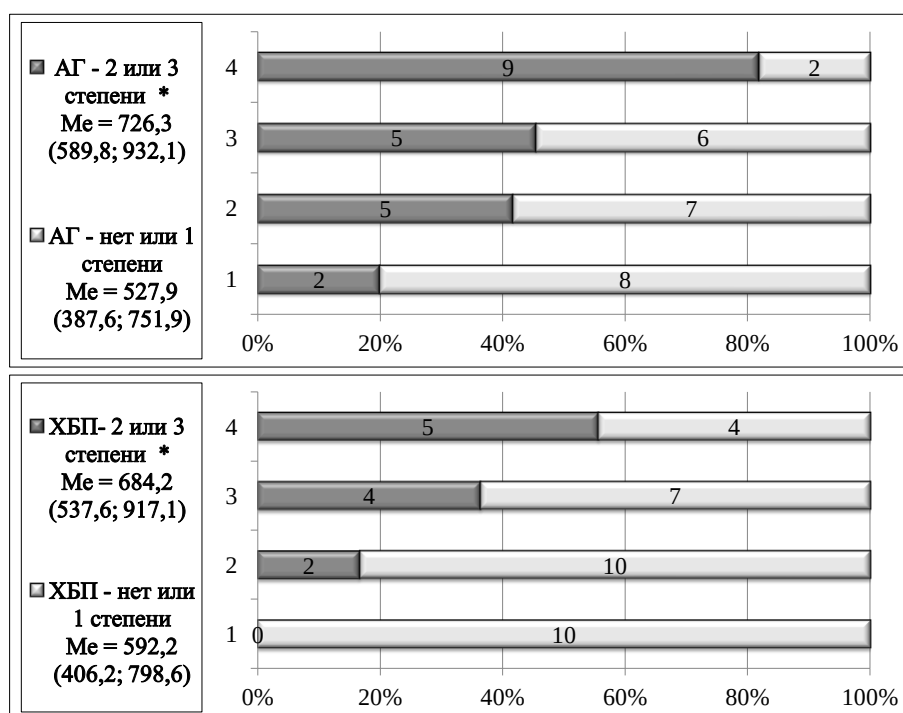


Рисунок 4.21. Поквартильная оценка уровней ММП-9:

доли лиц с наличием и отсутствием АГ (вверху),

доли лиц с наличием и отсутствием ХБП (внизу).

Примечания: 1) приведены концентрации ММП-9, нг/мл – Me (интерквартильный размах); 2) * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Так, при ХБП 2 и 3 стадий уровни ММП-9 составили Me = 684,2 (537,6; 917,1) нг/мл, то в подгруппе без ХБП и с ХБП 1 стадии – Me = 592,3 (406,2; 798,6) нг/мл, $p < 0,05$. Среди лиц, имевших концентрации ММП-9 в пределах 1 квартиля, доля лиц с ХБП 2 и 3 стадий составила 0 %; для 2 квартиля ММП-9 – 16,7%; для 3 – 36,4%; для 4 квартиля – 55,5% (по критерию χ^2 для тренда $p < 0,05$).

Уровни ММП-9 зависели и от наличия гипертрофии ЛЖ (см. рис. 4.22). Его концентрации оказались значимо выше у больных с гипертрофией ЛЖ – Me = 741,6 (604,3; 943,2) нг/мл в сравнении с лицами без нее – Me = 512,1 (365,7; 732,4) нг/мл, $p < 0,05$. Доля лиц с гипертрофией ЛЖ среди больных,

относящихся к 1 квартилю по ММП-9, составила 20,0 %; ко 2 квартилю – 25,0 %; к 3 квартилю – 27,3 %; и к 4 квартилю – 77,8 %; по критерию χ^2 для тренда $p < 0,05$.

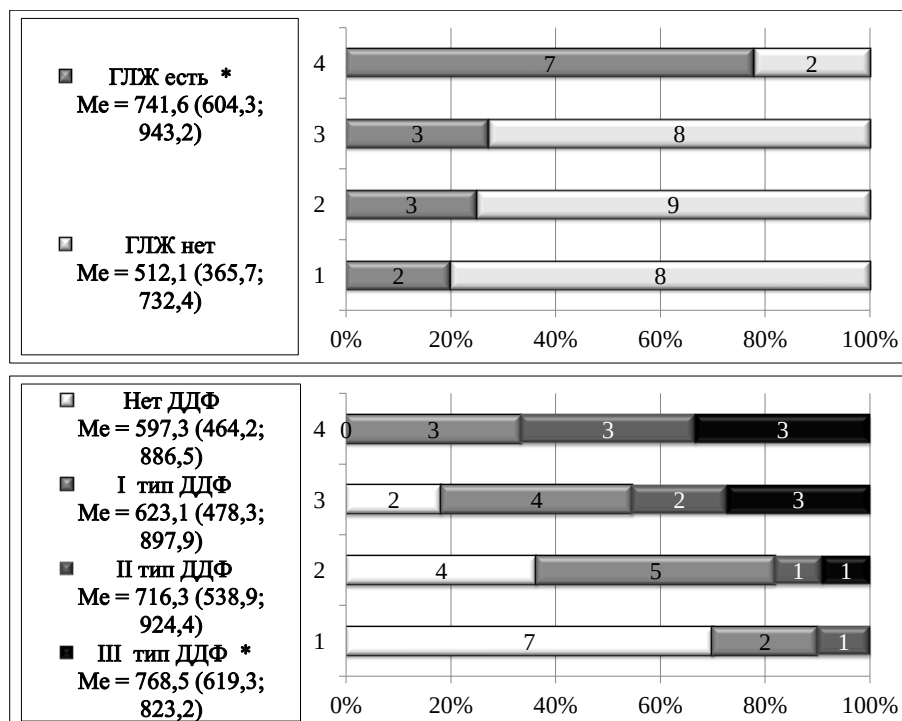


Рисунок 4.22. Поквартильная оценка уровней ММП-9:

доли лиц с наличием ГЛЖ и без нее (вверху),

доли лиц с различными типами диастолической дисфункции ЛЖ (внизу).

Примечания: 1) Приведены концентрации ММП-9, нг/мл – Me (интерквартильный размах); 2) * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$

Сокращение. ДДФ – диастолическая дисфункция ЛЖ.

Статистически значимая связь выявлена между уровнями ММП-9 и диастолической функцией ЛЖ (см. рис. 4.22). При отсутствии диастолических нарушений ЛЖ содержание ММП-9 было ниже – Me = 597,3 (464,2; 886,5) нг/мл, чем при ее наличии: I тип – Me = 623,1 (478,3; 897,9) нг/мл; II тип – Me = 716,3 (538,9; 924,4) нг/мл; III тип – Me = 768,5 (619,3; 823,2) нг/мл, $p < 0,05$. Доля лиц со II и III типами диастолической дисфункции ЛЖ среди тех, кто относился к 1 квартилю уровней ММП-9,

составила 10,0 %; ко 2 квартилю – 16,7 %; к 3 квартилю – 45,5 %; к 4 квартилю – 66,7 %, $p < 0,05$.

Содержание ММП-9 сыворотки крови было достоверно более высоким у лиц с уровнем альдостерона 90 пмоль/л и более (см. рис. 4.23) – $Me = 643,2$ (497,6; 881,1) нг/мл, в сравнении с имевшими менее высокие уровни альдостерона – $Me = 76,3$ (448,9; 836,4) нг/мл, $p < 0,05$. Доля больных с уровнем альдостерона 90 пмоль/л составила в пределах 1 квартиля концентраций ММП-9 – 20,0 %; во 2 квартиле – 66,7%, в 3 – 54,5% и в 4 – 88,9% (по критерию χ^2 для тренда $p < 0,05$).

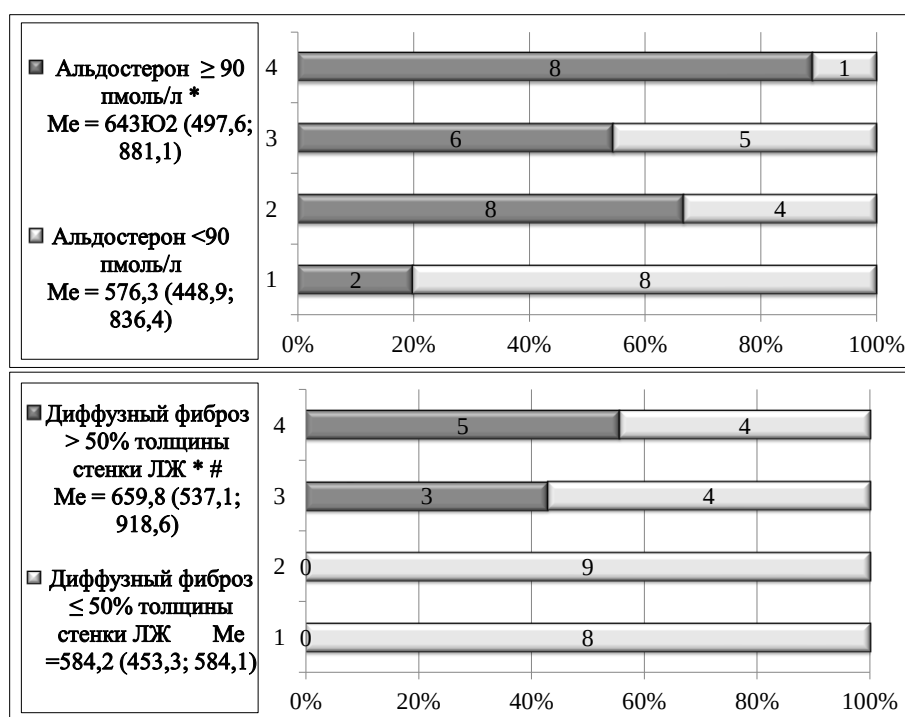


Рисунок 4.23. Поквартильная оценка уровней ММП-9:

доли лиц с разными уровнями альдостерона (вверху),

доли лиц с разной выраженностью фиброза миокарда (внизу).

Примечания: 1) приведены концентрации ММП-9, нг/мл – Me (интерквартильный размах); 2) * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$; 3) # – анализ для 33 больных.

Также выявлена связь уровней ММП-9 со степенью фиброзирования миокарда (см. рис.4.23, данные для 33 больных). Концентрации этой

металлопротеиназы оказались существенно выше среди тех больных, кто имел диффузное фиброзирование, занимавшее более 50% толщины стенки ЛЖ – $Me = 659,8$ (537,1; 918,6) нг/мл, в сравнении с теми, у кого выраженность фиброза миокарда была меньшей – $Me = 584,2$ (453,3; 584,1) нг/мл, $p < 0,05$. При поквартильной оценке доля лиц с более значимым фиброзированием миокарда в структуре 1 квартиля ММП-9 составила 0%; во 2 квартиле – 0%; в 3 – 27,3%; и в 4 квартиле – 55,6%, $p < 0,05$.

На рис.4.24 представлены результаты линейного регрессионного анализа, демонстрирующие наличие корреляционной связи между концентрациями ММП-9 и ангиотензина II ($r = 0,64$; $p < 0,05$).

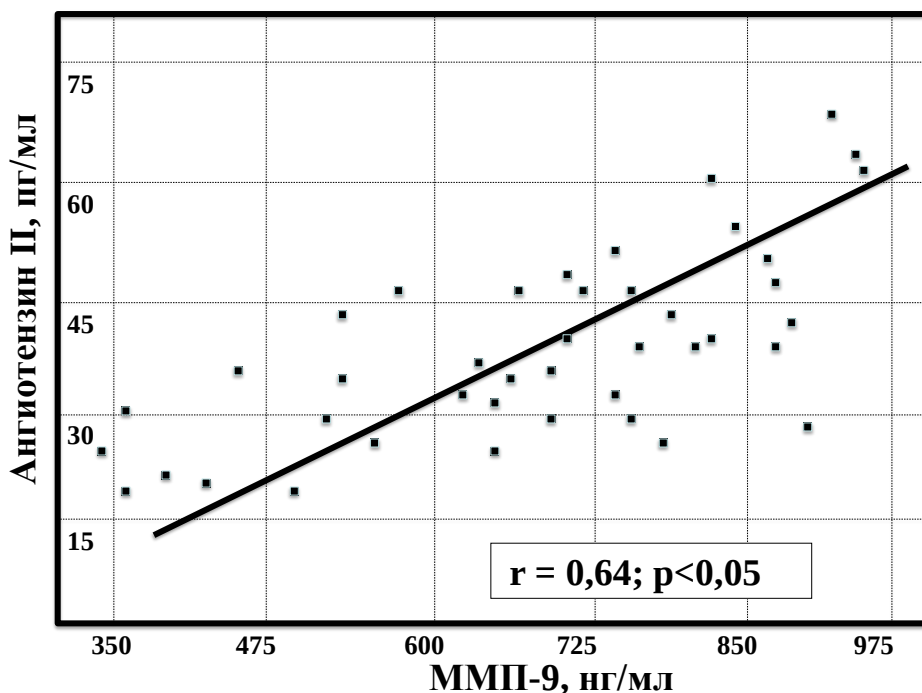


Рисунок 4.24. Поле корреляции связи уровней ММП-9 и ангиотензина II.

Содержание **ТИМП-1** определяли с использованием иммуноферментной тест-системы «Human TIMP-1 ELISA kit», BIOSOURCE, США у 62 больных с ХСН при ИБС и у 23 лиц группы контроля. Отмечено, что концентрации ТИМП-1 у больных – $Me = 174,2$ (149,4; 196,7) нг/мл существенно превосходили таковые у здоровых лиц – $Me = 103,6$ (92,1; 115,8) нг/мл, $p < 0,05$. Уровни ТИМП-1 существенно не зависели от пола

больных, наличия сахарного диабета, систолической дисфункции ЛЖ (все $p > 0,05$); однако отмечена связь его концентраций с возрастом, ФК ХСН, наличием ХБП, диастолической дисфункции ЛЖ, дилатации ЛЖ и ЛП, уровнем ККИ, что представлено на рисунках 4.25-4.28.

Связь уровней ТИМП-1 с возрастом была существенной (см. рис. 4.25): его концентрации у лиц в возрасте > 63 лет – $Me = 186,5$ (160,1; 204,3) нг/мл существенно превосходили таковые в группе больных младшего возраста – $Me = 163,2$ (148,0; 194,6) нг/мл, $p < 0,05$.

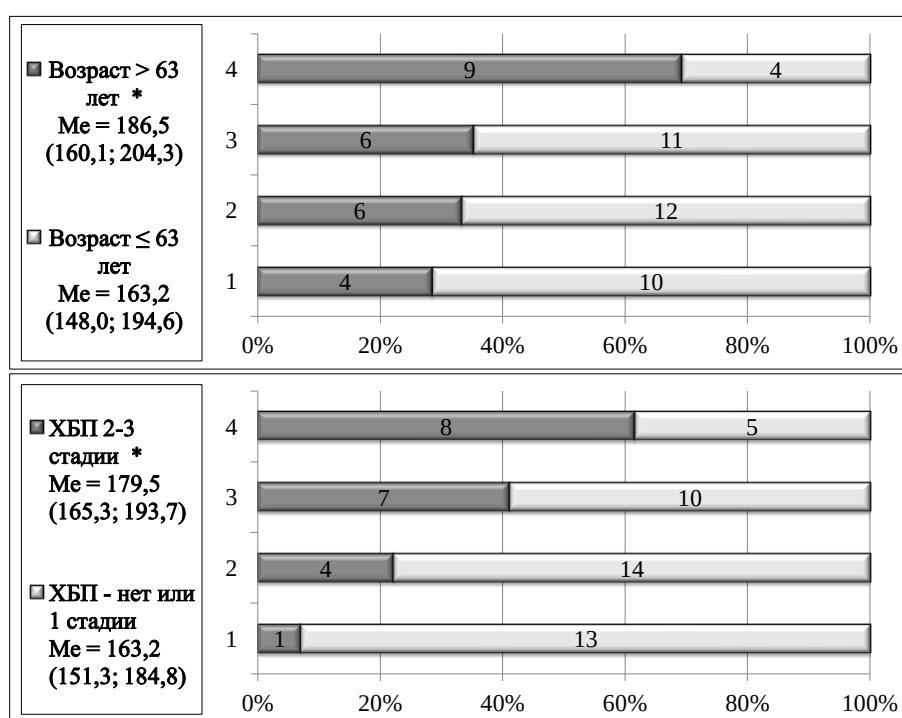


Рисунок 4.25. Поквартильная оценка уровней ТИМП-1:

доли лиц разного возраста (вверху),

доли лиц с отсутствием и наличием ХБП разной стадии (внизу).

Примечания: 1) приведены концентрации ТИМП-1, нг/мл – Me (интерквартильный размах); 2) * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

При поквартильной оценке выявлено, что доля лиц в возрасте > 63 лет составляла среди больных 1 квартиля по уровню ТИМП-1 – 28,6%; во 2 квартиле она была 33,3%; в 3 – 35,3%; в 4 квартиле – 69,2%, $p < 0,05$.

Содержание ТИМП-1 в сыворотке крови было достоверно более высоким среди больных, имевших ХБП 2 или 3 стадии (см. рис.4.25) – $Me = 179,6$ (166,3; 193,7) нг/мл, в сравнении с лицами без ХБП или с ХБП 1 стадии – $Me = 163,2$ (151,3; 184,8) нг/мл, $p < 0,05$. Доля больных с ХБП 2 и 3 стадий составила в пределах 1 квартиля концентраций ТИМП-1 – 7,1%; во 2 квартиле она была 22,2%, в 3 – 41,1% и в 4 – 61,5% (по критерию χ^2 для тренда $p < 0,05$).

На рисунке 4.26 показана связь уровней ТИМП -1 и ФК ХСН. Так, если при ХСН ФК III концентрации ТИМП-1 составляли $Me = 191,3$ (166,4; 213,2) нг/мл, то при ХСН ФК II – $Me = 159,8$ (134,2; 179,7) нг/мл, $p < 0,05$. Доля больных с ХСН ФК III в 1 квартиле концентраций ТИМП-1 составила 14,3 %; во 2 квартиле – 22,2 %; в 3 квартиле – 41,1 %; в 4 квартиле – 84,6 % ($p < 0,05$).

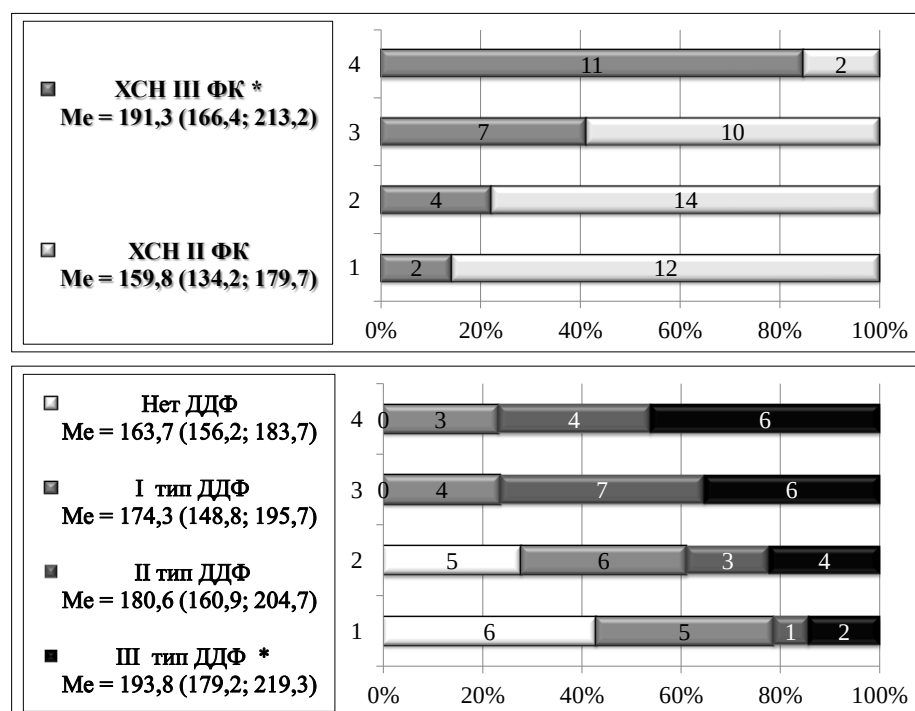


Рисунок 4.26. Поквартильная оценка уровней ТИМП-1:

доли лиц с разными ФК ХСН (вверху), доли лиц с отсутствием и наличием диастолической дисфункции ЛЖ разных типов (внизу).

Примечания к рис.4.26: 1) приведены концентрации ТИМП-1, нг/мл – Ме (интерквартильный размах); 2) * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$. **Сокращение.** ДДФ – диастолическая дисфункция ЛЖ.

Содержание ТИМП-1 в сыворотке крови также различалось в зависимости от наличия и степени выраженности диастолической дисфункции ЛЖ (см. рис.4.26). Так, при отсутствии диастолических нарушений ЛЖ содержание ТИМП-1 было существенно ниже – Ме = 163,7 (156,2; 183,7) нг/мл, чем при ее наличии: I тип – Ме = 174,3 (148,8; 195,7); II тип – Ме = 180,6 (160,9; 204,7); III тип – Ме = 193,8 (179,2; 219,3) нг/мл, $p < 0,05$. Доля лиц со II и III типами диастолической дисфункции ЛЖ среди тех, кто относился к 1 квартилю уровней ТИМП-1, составила 21,4%; ко 2 квартилю – 38,9%; к 3 квартилю – 76,5%; к 4 квартилю – 76,9%, $p < 0,05$.

Отмечена отчетливая связь уровней ТИМП-1 с дилатацией ЛП (см. рис. 4.27).

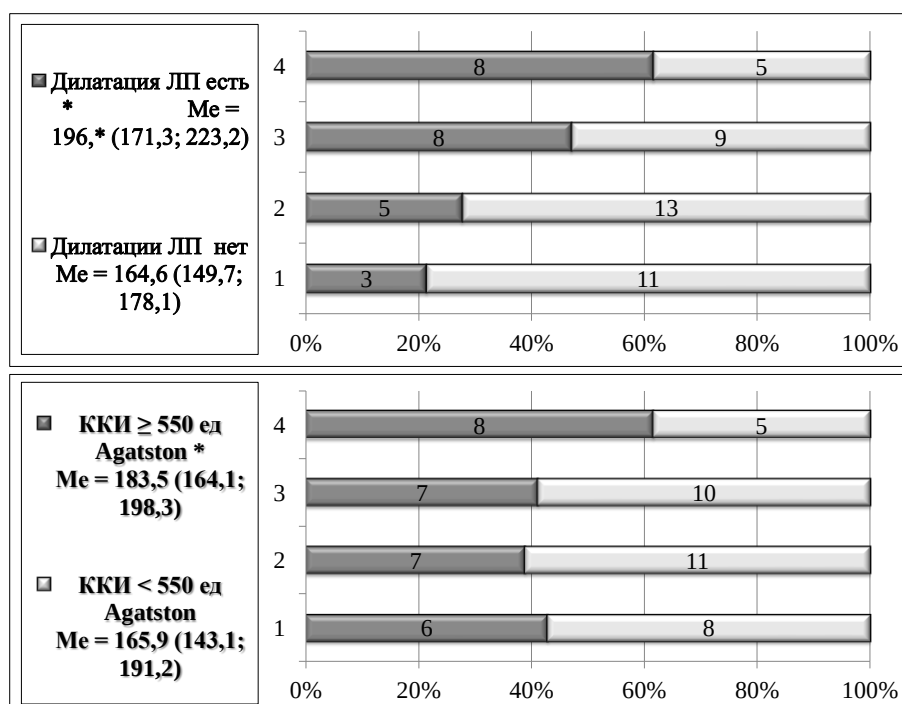


Рисунок 4.27. Поквартильная оценка уровней ТИМП-1:

доли лиц с наличием и отсутствием дилатации ЛП (вверху),

доли лиц с разными уровнями коронарного кальциевого индекса (внизу).

Примечания к рис.4.27: 1) приведены концентрации ТИМП-1, нг/мл – Ме (интерквартильный размах); 2) * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Содержание ТИМП-1 было существенно выше у лиц с наличием дилатации ЛП – Ме = 196,8 (171,3; 223,2) нг/мл, чем без нее – Ме = 164,6 (149,7; 178,1) нг/мл, $p < 0,05$. При поквартильной оценке доля лиц с дилатацией ЛП в 1 квартиле по ТИМП-1 составила 21,4%; во 2 квартиле – 27,8%; в 3 – 47,1%; и в 4 – 61,5%, $p < 0,05$.

Также выявлена связь уровней ТИМП-1 с уровнем ККИ (см. рис. 4.27). Так, при значениях ККИ ≥ 550 HU (Agatston score) содержание ТИМП-1 было существенно выше – Ме = 183,5 (164,1; 198,3) нг/мл, чем при меньших уровнях ККИ – Ме = 165,9 (143,1; 191,2) нг/мл, $p < 0,05$.

Рисунок 4.28 иллюстрирует наличие отчетливой корреляционной связи между концентрациями ТИМП-1 и относительной толщиной стенки (ОТС) ЛЖ ($r = -0,73$; $p < 0,05$).

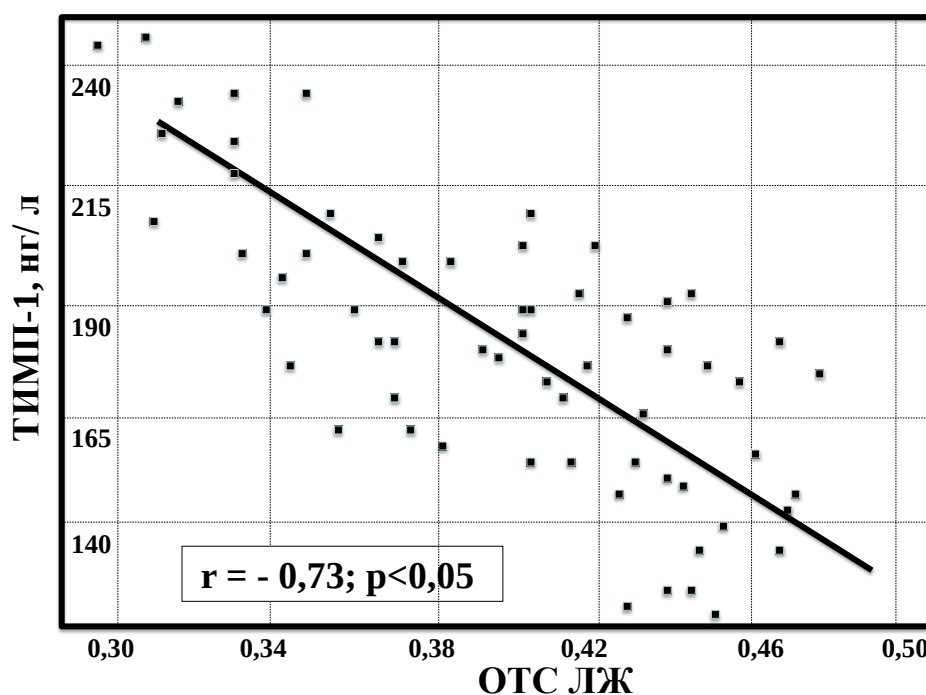


Рисунок 4.28. Поле корреляции связи между уровнями ТИМП-1 и относительной толщиной стенки ЛЖ.

Уровни *галектина-3 (Гал-3)* в крови оценивались у 47 больных с ХСН при ИБС и у 19 лиц контрольной группы с использованием набора R&D Systems, США. Уровни Гал-3 у больных с ХСН при ИБС были достоверно более высокими выше, чем у лиц контрольной группы: Me = 24,3 (15,8; 43,2) нг/мл против Me = 17,1 (10,3; 22,7) нг/мл, соответственно, $p < 0,05$. При анализе отдельных подгрупп больных не выявлено статистически значимой связи между концентрациями Гал-3, с одной стороны, и полом больных, наличием или отсутствием сахарного диабета, параметрами систолической функции ЛЖ, с другой стороны (все $p < 0,05$). В то же время, такая связь отмечалась для уровней этого биомаркера с возрастом больных, наличием ХБП, гипертрофии ЛЖ, диастолической дисфункции ЛЖ, уровнями альдостерона крови, значениями ККИ и степенью выраженности диффузного миокардиального фиброза (см. рис. 4.29-4.32).

Содержание Гал-3 демонстрировало отчетливую связь с возрастом больных (см. рис. 4.29).

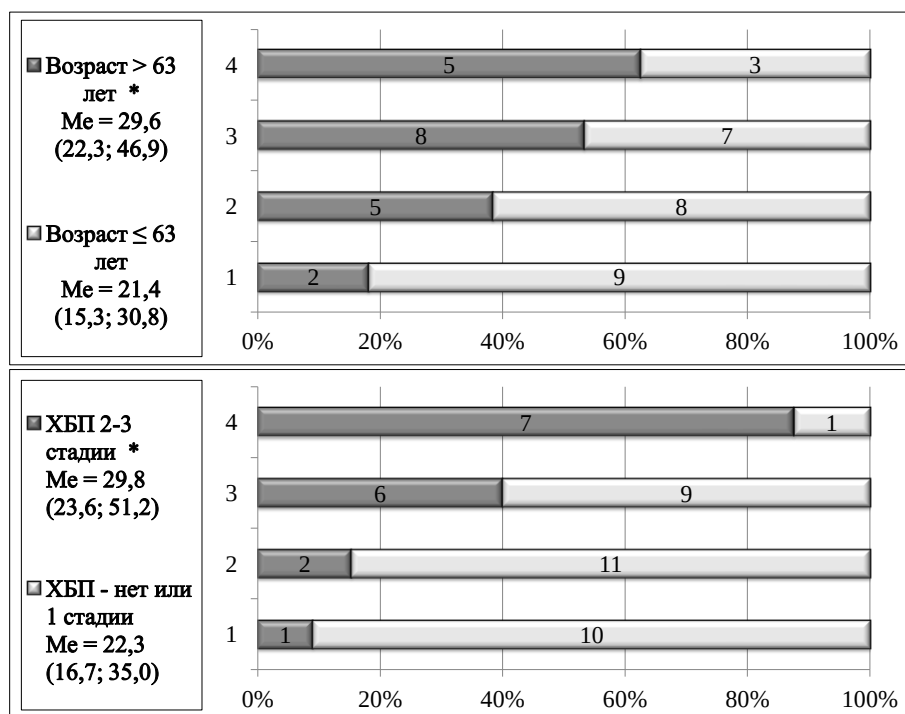


Рисунок 4.29. Поквартильная оценка уровней Гал-3:

доли лиц в возрасте >63 и ≤63 лет (вверху),

доли лиц с различным состоянием функции почек (внизу).

Примечания к рис.4.29: 1) приведены концентрации Гал-3, нг/мл – Ме (интерквартильный размах); 2) * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Если среди лиц в возрасте ≤ 63 лет его уровни составили Ме = 21,4 (15,3; 30,8) нг/мл, то в подгруппе больных более старшего возраста – Ме = 29,6 (22,3; 46,9) нг/мл, $p < 0,05$. Среди лиц, имевших концентрации Гал-3 в пределах 1 квартиля, доля лиц в возрасте > 63 лет составила 18,2%; для 2 квартиля Гал-3 – 38,5%; для 3 квартиля – 53,3%; для 4 квартиля – 62,5% ($p < 0,05$). Подобная связь с возрастом отмечена и для здоровых лиц контрольной группы.

Уровни Гал-3 различались в зависимости от наличия и степени выраженности ХБП (см. рис. 4.29). Его концентрации оказались статистически значимо выше у лиц с наличием ХБП 2-3 стадий – Ме = 29,8 (23,6; 51,2) нг/мл в сравнении с лицами с ХБП 1 стадии и при отсутствии поражения почек – Ме = 22,3 (16,7; 35,0) нг/мл, $p < 0,05$. Доля лиц с ХБП 2-3 стадий среди больных, относящихся к 1 квартилю по Гал-3, составила 9,1%; ко 2 квартилю – 15,4%; к 3 – 40,0%; и к 4 квартилю – 87,5%; выявлен положительный тренд ($p < 0,05$).

Отчетливая связь отмечена между уровнями Гал-3 и состоянием диастолического наполнения ЛЖ (см. рис. 4.30). Они были существенно выше у лиц с диастолической дисфункцией ЛЖ в сравнении с больными без таковой; они также значимо возрастали по мере усугубления диастолических нарушений. Так, доля лиц со II и III типами диастолической дисфункции ЛЖ среди тех, кто относился к 1 квартилю уровней Гал-3, составила 9,1%; ко 2 квартилю – 15,4%; к 3 квартилю – 26,7%; к 4 квартилю – 75,0%, $p < 0,05$.

Также выявлена связь уровней Гал-3 с концентрациями альдостерона крови (см. рис. 4.30, анализ проведен для 33 больных). При содержании альдостерона ≥ 90 пмоль/л, величины Гал-3 были существенно выше –

Me = 27,4 (18,6; 43,8) нг/мл, чем при меньших уровнях альдостерона – Me = 22,7 (15,4; 36,8) нг/мл, $p < 0,05$. Доля лиц с уровнями альдостерона ≥ 90 пмоль/л в структуре 1 квартиля уровней Гал-3 составила 16,7%; 2 квартиля – 25,0%; 3 квартиля – 53,8%; 4 квартиля – 66,7%, $p < 0,05$.

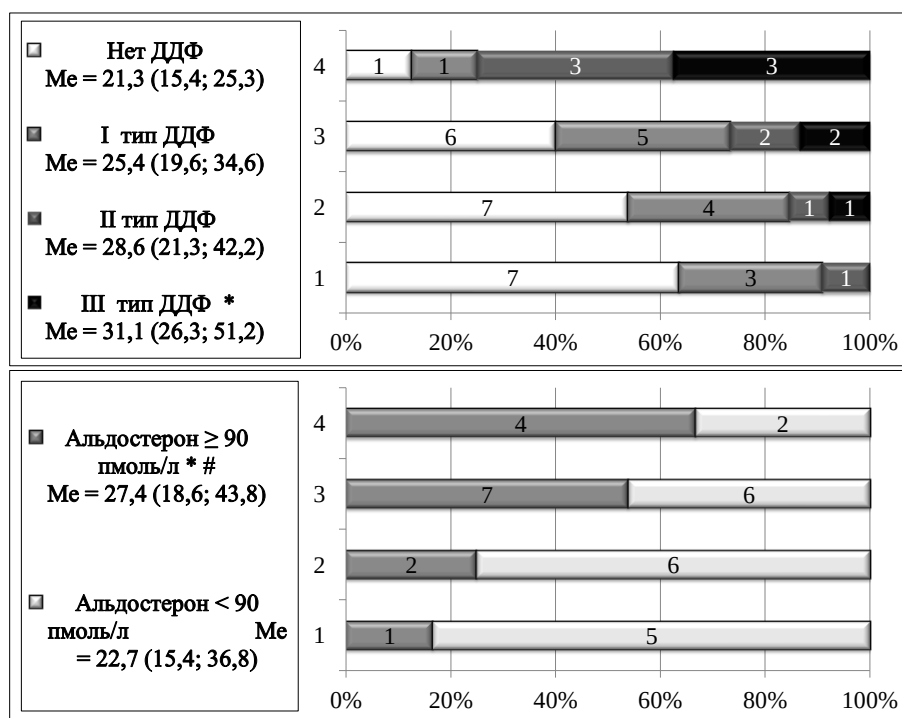


Рисунок 4.30. Поквартильная оценка уровней Гал-3:

доли лиц с отсутствием диастолической дисфункции ЛЖ и ее различными типами (вверху), доли лиц с разными уровнями альдостерона сыворотки крови (внизу).

Примечания: 1) приведены концентрации Гал-3, нг/мл – Me (интерквартильный размах); 2) * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$; 3) # – альдостерон – для группы из 33 больных.

Сокращение. ДДФ – диастолическая дисфункция ЛЖ.

Продемонстрирована также связь уровней Гал-3 со значениями ККИ (при совместном анализе с данными МСКТ сердца), что показано на рисунке 4.31.

При уровнях ККИ ≥ 550 HU (Agatston score), концентрации этого биомаркера были существенно выше, чем при меньших значениях ККИ –

Me = 28,0 (21,3; 39,6) нг/мл против Me = 23,2 (16,1; 30,4) нг/мл, $p < 0,05$. Среди больных, относящихся к 1 квартилю концентраций Гал-3, доля лиц с ККИ ≥ 550 HU (Agatston score), была 27,2%; во 2 квартиле – 46,2%; в 3 квартиле – 66,7%; и в 4 квартиле – 87,5%, $p < 0,05$.

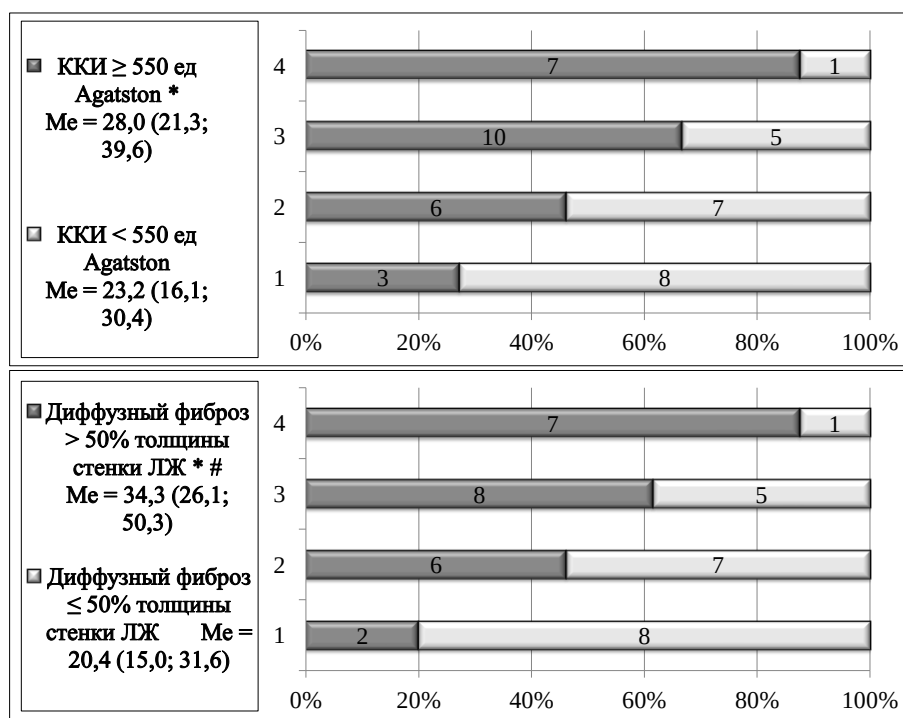


Рисунок 4.31. Поквартильная оценка уровней Гал-3:

доли лиц с разными уровнями ККИ, по МСКТ (вверху),
доли лиц с различной степенью выраженности диффузного
интерстициального фиброза миокарда, по МРТ (внизу).

Примечания: 1) приведены концентрации Гал-3, нг/мл – Me (интерквартильный размах); 2) * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$; 3) # – МРТ – для группы из 44 больных с ХСН при ИБС.

Рисунок 4.31 также иллюстрирует связь содержания Гал-3 в крови со степенью выраженности диффузного интерстициального фиброза (по данным МРТ сердца, анализ для 44 больных). Концентрации этого биомаркера оказались существенно выше среди тех больных, кто имел диффузное фиброзирование, занимавшее более 50% толщины стенки ЛЖ –

Me = 34,3 (26,1; 50,3) нг/мл, в сравнении с теми, у кого выраженность фиброза миокарда была меньшей степени – Me = 20,4 (15,0; 31,6) нг/мл, $p < 0,05$. При поквартильной оценке доля лиц с более значимым фиброзированием миокарда в структуре 1 квартиля Гал-3 составила 18,2 %; во 2 квартиле – 46,2 %; в 3 – 61,5 %; и в 4 квартиле – 87,5 %, $p < 0,05$.

На рисунке 4.32 приведен график, демонстрирующий корреляцию между содержанием Гал-3 и уровнями IVRT трансмитрального кровотока.

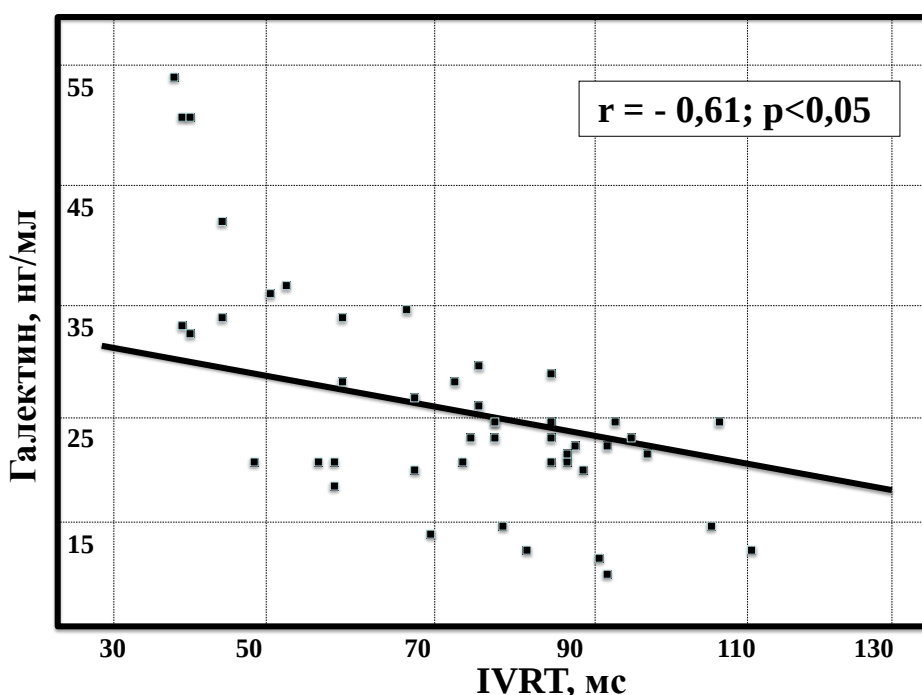


Рисунок 4.32. Поле корреляции связи между уровнями Гал-3 и IVRT.

Таким образом, представленные в настоящей главе данные демонстрируют важнейшую роль проанализированных биологических регуляторных систем в процессах постинфарктного ремоделирования и развития ХСН при ИБС, а также свидетельствуют о наличии многообразных межрегуляторных связей. Особенно важно отметить выявленные связи между изучавшимися гормонами и биомаркерами, с одной стороны, и гипертрофией ЛЖ, его диастолической дисфункцией и дилатацией, а также процессами миокардиального фиброзирования и коронарной кальцификации, с другой стороны.

ГЛАВА 5

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ, И ОБОСНОВАНИЕ КОНЦЕПЦИИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХСН ПРИ ИБС

Изучение проблемы прогнозирования развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний – задача первостепенной важности, пока весьма далекая от решения [2, 7, 94, 140, 231]. В полной мере это касается и ХСН. 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 постинфарктных больных) продолжают признаваться ФВ ЛЖ и уровни МНУП [5, 31, 37, 225, 239]. Место других факторов, включая активность биологических регуляторных систем – гормонов, маркеров деградации коллагена (ММП, ТИМП, Гал-3 и проч.) и иных биомаркеров; параметры МРТ и МСКТ сердца и др. в прогнозировании ХСН при ИБС оценивается неоднозначно и имеющиеся в литературе данные по этому вопросу достаточно противоречивы [5, 6, 37, 46, 122, 268]. Это мотивирует продолжение научного поиска, направленного на улучшение прогнозирования ХСН.

На рисунке 5.1 представлен общий взгляд на подход к выработке и обоснованию концепции прогнозирования и развития ХСН при ИБС. Как видно из этого рисунка, на начальном этапе проводился анализ имевшихся у общей группы из 381 больного особенностей ХСН, которые сопоставлялись с клинико-лабораторными и инструментальными их характеристиками на момент начала наблюдения. С учетом этих данных формировалась первоначальная гипотеза, которая в последующем являлась основой для выработки предлагаемой концепции. Далее в процессе проспективного

динамического наблюдения, длившегося $4,6 \pm 1,5$ года, у больных оценивались особенности постинфарктного ремоделирования ЛЖ и развития ХСН, учитывались частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин, а также сердечно-сосудистая смертность.

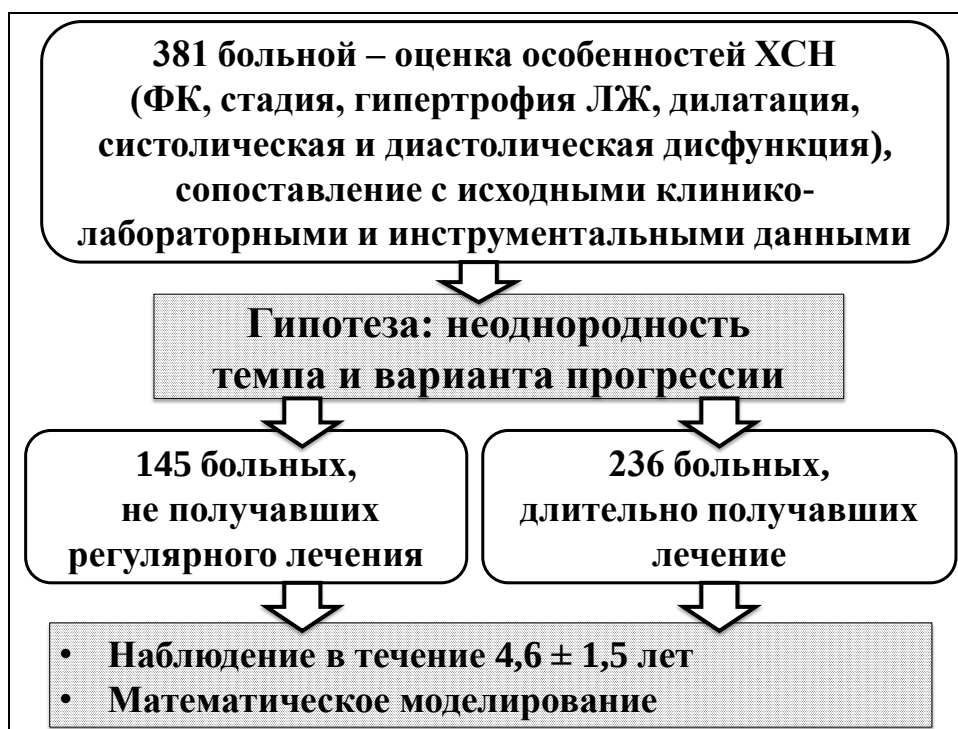


Рисунок 5.1. Общий взгляд на подход к выработке и обоснованию концепции прогнозирования и развития ХСН у больных ИБС.

Такой анализ проводился отдельно для подгрупп больных, которые в силу разных причин не получали целенаправленного регулярного лечения ($n = 145$), а также тех, кто такое лечение получал и входил в разработанную программу проспективного изучения эффективности и переносимости различных вариантов лечебных режимов – см. ис.2.1 и главу 6 ($n = 236$). С учетом совокупности всех этих данных выполнялись построение математической модели, проверка ее адекватности и уже на этой основе формировалась концепция прогнозирования и развития ХСН у больных ИБС.

Далее представлены результаты анализа связи между отдельными вариантами изменений структуры и функции ЛЖ, с одной стороны, и

имеющимися у больных клинико-лабораторными и инструментальными показателями, с другой.

На момент начала наблюдения гипертрофия ЛЖ была выявлена у 233 (61,2%) из 381 обследованного больного; еще у 58 (15,2%) отмечено наличие концентрического ремоделирования ЛЖ. Гипертрофия ЛЖ была представлена как умеренная в 162 (42,6%) случаях, выраженная – в 71 (18,6%); концентрическая – в 134 (35,2%) и эксцентрическая – в 99 (26,0%). В таблице 5.1 представлены результаты анализа связи между имевшимися у больных клинико-лабораторными и инструментальными параметрами, с одной стороны, и гипертрофией ЛЖ (как в целом, так и для отдельных ее вариантов) и концентрическим ремоделированием ЛЖ, с другой стороны. Приведены результаты оценки таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона, а также данные мультивариантного логистического регрессионного анализа.

Таблица 5.1

Анализ связи между клинико-лабораторными и инструментальными параметрами, с одной стороны, и ГЛЖ и концентрическим ремоделированием ЛЖ, с другой стороны

Признаки	χ^2 ; p	β [SE]	ОШ [95% ДИ]	p
В целом для гипертрофии ЛЖ:				
АГ	5,32; 0,028	2,84 [1,08]	14,3 [3,98; 34,3]	< 0,001
Перенесенный передний Q-ИМ	2,24; 0,045	0,97 [0,48]	2,73 [1,12; 5,34]	< 0,01
Для выраженной гипертрофии ЛЖ:				
АГ 3 степени	4,36; 0,020	2,08 [0,94]	7,31 [1,04; 23,2]	< 0,01
Для эксцентрической гипертрофии ЛЖ:				
ХБП	4,01; 0,015	1,48 [0,62]	4,57 [1,12; 14,2]	0,037
Анемия	3,72; 0,038	0,92 [0,43]	2,50 [1,19; 5,09]	< 0,01

Продолж. табл. 5.1

Для концентрического ремоделирования ЛЖ:				
Возраст	5,74; <0,01	2,97 [1,32]	18,4 [5,12; 49,3]	< 0,001
Сахарный диабет	2,65; 0,047	1,28 [0,54]	2,66 [1,09; 4,87]	0,024

Примечания: 1. β – коэффициент логистической регрессии; 2. SE – стандартная ошибка; 3. ОШ [95% ДИ] - отношение шансов и его 95 % доверительный интервал.

Как видно из этой таблицы, связь риска гипертрофии ЛЖ (в целом, а также ее отдельных вариантов – выраженной и эксцентрической гипертрофии ЛЖ) и концентрического ремоделирования ЛЖ выявлена ($p < 0,05$) со следующими факторами: АГ, перенесенным ИМ с патологическим зубцом Q, возрастом, наличием ХБП, сахарного диабета и анемии.

Дилатация ЛЖ при первом обследовании выявлена у 93 (24,4%) больных (минимальная – в 41 – 10,8% случаев; умеренная – в 28 – 7,3%; выраженная – в 24 – 6,3% случаях). Выявлена статистически значимая связь дилатации ЛЖ (см. табл. 5.2) с такими факторами, как: перенесенный ИМ с патологическим зубцом Q, уровни ТИМП-1 сыворотки крови и норадреналина.

Таблица 5.2

Анализ связи между клинико-лабораторными и инструментальными параметрами и дилатацией ЛЖ

Признаки	χ^2 ; p	β [SE]	ОШ [95% ДИ]	p
Перенесенный передний Q-ИМ	7,37; 0,012	2,73 [1,07]	13,9 [3,21; 29,7]	< 0,001
ТИМП-1	4,32; 0,037	2,19 [1,03]	7,61 [1,23; 18,2]	< 0,01
Норадреналин	2,17; 0,046	1,16 [0,51]	3,84 [1,19; 13,1]	0,040

Примечания: 1. β – коэффициент логистической регрессии; 2. SE – стандартная ошибка; 3. ОШ [95% ДИ] - отношение шансов и его 95 % доверительный интервал.

Систолическая дисфункция ЛЖ в начале наблюдения присутствовала у 33 (8,7 %) больных. В таблице 5.3 приведены данные анализа связи между исходными клинико-лабораторными и инструментальными параметрами и

систолической дисфункцией ЛЖ. Такая связь систолической дисфункции ЛЖ отмечена с перечисленными ниже факторами: перенесенным ИМ с патологическим зубцом Q, возрастом, уровнями МНУП.

Таблица 5.3

Анализ связи между клинико-лабораторными и инструментальными параметрами и систолической дисфункцией ЛЖ

Признаки	χ^2 ; p	β [SE]	ОШ [95% ДИ]	p
Перенесенный передний Q-ИМ	6,94; 0,016	2,89 [1,12]	18,4 [5,73; 51,2]	< 0,001
Возраст	5,41; 0,028	1,73 [0,68]	5,81 [1,32; 20,6]	< 0,001
МНУП	2,64; 0,039	1,34 [0,61]	2,75 [1,23; 6,83]	< 0,01

Примечания: 1. β – коэффициент логистической регрессии; 2. SE – стандартная ошибка; 3. ОШ [95% ДИ] – отношение шансов и его 95 % доверительный интервал.

Диастолическая дисфункция ЛЖ отмечена в начале наблюдения в 284 (74,5%) случаях; она была представлена I типом (с нарушением расслабления) в 226 (59,3%), II типом (псевдонормальным) – в 32 (8,4%) и III типом (рестриктивным) – в 26 (6,8%) случаях. В таблице 5.4. представлен анализ связи между клинико-лабораторными и инструментальными параметрами и диастолической дисфункцией ЛЖ. Выявлена статистически значимая связь диастолической дисфункции ЛЖ с возрастом больных, АГ, уровнями Гал-3 в сыворотке крови; перенесенным ИМ с патологическим зубцом Q, содержанием альдостерона в сыворотке крови; сывороточными концентрациями ММП-2; степенью диффузного интерстициального фиброзирования миокарда.

Таблица 5.4

Анализ связи между клинико-лабораторными и инструментальными параметрами и диастолической дисфункцией ЛЖ

Признаки	χ^2 ; p	β [SE]	ОШ [95% ДИ]	p
В целом для диастолической дисфункции ЛЖ:				
Возраст	5,63; < 0,01	2,93 [1,32]	17,2 [5,07; 46,2]	< 0,001

Продолж.табл.5.4

АГ	3,14; 0,029	2,06 [0,89]	9,42 [2,39; 26,8]	< 0,001
Галектин-3	2,61; 0,042	1,61 [0,70]	5,43 [1,26; 17,9]	0,036
Для диастолической дисфункции ЛЖ II и III типов:				
Перенесенный передний Q-ИМ	3,58; 0,037	2,63 [1,27]	14,4 [4,07; 29,8]	< 0,001
Альдостерон	3,42; 0,028	1,94 [0,96]	6,52 [1,38; 17,6]	< 0,001
ММП-2	2,94; 0,041	1,18 [0,51]	3,59 [1,16; 9,13]	< 0,01
Диффузный фиброз миокарда	2,78; 0,046	0,89 [1,41]	2,46 [1,04; 5,48]	0,043

Примечания: 1. β – коэффициент логистической регрессии; 2. SE – стандартная ошибка; 3. ОШ [95% ДИ] - отношение шансов и его 95 % доверительный интервал.

Результаты анализа, представленные в настоящей главе, а также в главах 3 и 4, свидетельствуют о том, что развитие структурно-функциональных изменений ЛЖ при ИБС имеет не единообразный характер, но, скорее, представляет неоднородный процесс. 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).

При проведении сопоставлений обращено внимание и на тот факт, что лица, имевшие близкие исходные клинические особенности (возраст, пол, вид и локализацию ИМ, сопутствующие состояния), зачастую демонстрировали различную степень выраженности постинфарктного ремоделирования и ФК ХСН к моменту начала наблюдения. Так, в достаточно однородной клинической группе из 39 мужчин в возрасте 55-65 лет с перенесенным 2-3 года назад передним ИМ с патологическим зубцом Q

(с АГ 2-3 степени, без сахарного диабета и без ХБП 2-3 стадий) у 15 человек (38,5 %) к началу наблюдения уже имела место выраженная дилатация ЛЖ, а у 13 (33,3 %) – значения КДР ЛЖ еще оставались в пределах нормы; в 6 (15,4 %) наблюдениях уровни ФВ ЛЖ уже были менее 40 %, а в 14 (35,9 %) – еще составляли $\geq 50\%$; наконец, в 17 (43,6 %) случаях развились клинические проявления ХСН III ФК, в то время как у остальных – они соответствовали ФК II. Эти данные позволили констатировать неоднородность темпа прогрессирования постинфарктного ремоделирования ЛЖ и развития клинических проявлений ХСН у изучаемой категории больных.

Результаты сопоставлений клинико-лабораторных и инструментальных параметров с особенностями нарушений структуры и функции ЛЖ явились основой для формирования гипотезы прогнозирования развития и прогрессирования ХСН у больных ИБС, представленной на рисунке 5.2. Комментируя этот рисунок, отметим, что:

(1) установленные неоднородность темпа прогрессии постинфарктного ремоделирования ЛЖ и разнообразие развивающихся вариантов изменений структуры и функции ЛЖ, а также клинической картины ХСН, делают улучшение подходов к прогнозированию этих процессов особенно актуальным;

(2) предполагаемая зависимость прогрессии от исходных особенностей больных требовала подтверждения при проспективном наблюдении.

- 1 Развитие ХСН у больных ИБС – есть следствие сложного комплекса патофизиологических изменений, в основе которого лежат пост-инфарктное ремоделирование ЛЖ и системные нарушения биологических регуляторных механизмов (в т.ч. усиливающих профибротические, провоспалительные и протромботические процессы)
- 2 Темп становления и прогрессирования ХСН при ИБС – неоднороден. В части случаев гемодинамические нарушения и клинические проявления ХСН развиваются в более ранние сроки после перенесенного ИМ, в других случаях – позднее
- 3 Неоднородны и развивающиеся варианты ХСН: в ряде наблюдений преобладают систолические нарушения ЛЖ, в других – диастолические
- 4 Темп прогрессии и особенности развивающейся ХСН определяются спектром и характером взаимодействия многих факторов, из которых ведущими являются:
 - вид и локализация перенесенного ИМ
 - возраст
 - наличие и степень выраженности сопутствующих состояний
 - изменения биологических регуляторных систем

Рисунок 5.2. Гипотеза прогнозирования развития и прогрессирования ХСН при ИБС.

Изучение данных такого проспективного наблюдения (длительностью $4,6 \pm 1,5$ года) и явилось вторым этапом проводившегося анализа. При этом особое внимание обращали на выявление случаев с ухудшением показателей структуры и функции ЛЖ в процессе наблюдения – с (1) увеличением индексов КДО или КСО ЛЖ на $\geq 5\%$ по сравнению с исходной величиной и/или (2) увеличением ИММ ЛЖ на $\geq 5\%$ по сравнению с исходной величиной и/или (3) снижением уровней ФВ ЛЖ на $\geq 5\%$ по сравнению с исходной величиной и/или (4) для исходного отсутствия диастолической дисфункции ЛЖ или ее I типа – снижение отношения Е/А трансмитрального кровотока на $\geq 5\%$ по сравнению с исходной величиной и/или (для всех) – увеличение индекса объема ЛП на $\geq 5\%$ по сравнению с исходной величиной. Кроме того, учитывали динамику клинической картины ХСН, оценивали частоту госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин, а также сердечно-сосудистую смертность.

Динамика параметров структуры и функции ЛЖ, а также клинической картины ХСН в процессе наблюдения представлена на рисунке 5.3.

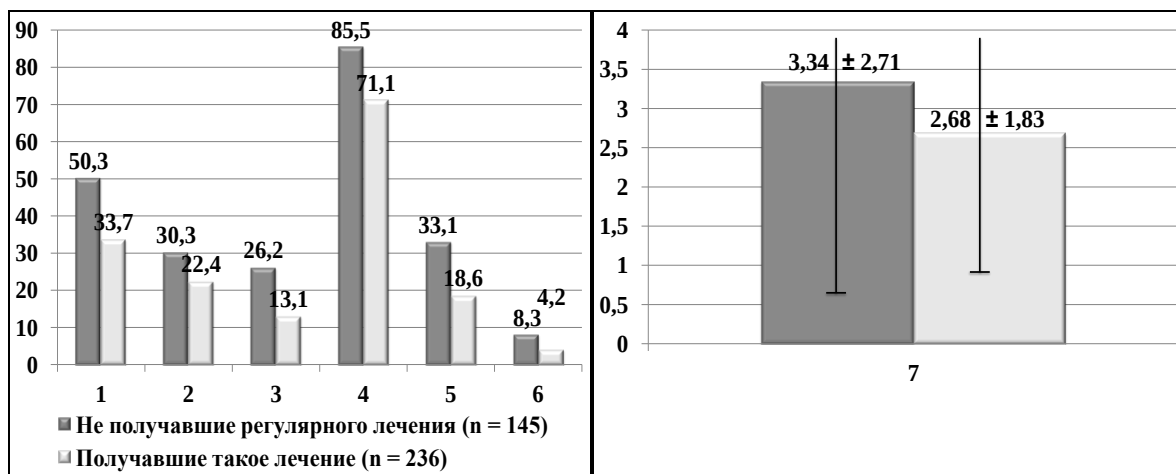


Рисунок 5.3. Частота нарастания изменений структуры и функции ЛЖ и сердечно-сосудистая смертность в процессе наблюдения (слева); количество госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин за время наблюдения ($M \pm$ стандартное отклонение, справа).

Примечания: 1 – нарастание ИММ ЛЖ; 2 – появление или усиление дилатации ЛЖ; 3 – ухудшение систолической функции ЛЖ; 4 – ухудшение диастолической функции ЛЖ; 5 – повышение ФК ХСН; 6 – сердечно-сосудистая смертность; 7 – среднее количество госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин. Различия всех представленных показателей между группами достоверны, $p < 0,05$.

Как видно из рисунка 5.3, в группе больных, не получавших регулярного лечения, частота всех анализировавшихся показателей была существенно выше, чем среди лиц, такое лечение получавших: для нарастания ИММ ЛЖ – 73 больных (50,3%) против 89 (37,7%); для появления или усиления дилатации ЛЖ – 44 (30,3%) против 53 (22,4%); для ухудшения систолической функции ЛЖ – 38 (26,2%) против 31 (13,1%); для ухудшения его диастолической функции – 124 (85,5%) против 168 (71,1%); для повышения ФК ХСН – 48 (33,1%) против 44 (18,6%); для сердечно-сосудистой

смертности – 12 (8,3%) против 10 (4,2%); для среднего количества госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин за период наблюдения – $3,34 \pm 2,71$ против $2,68 \pm 1,83$, все $p < 0,05$.

В течение периода наблюдения за больными ухудшение показателей структуры и/или функции ЛЖ (т.е. ремоделирование ЛЖ), соответствующее указанным выше критериям, было отмечено у 292 из 381 больного (76,6%). Из этих лиц – 284 пациента ранее переносили ИМ, вследствие чего при анализе динамических изменений ЛЖ у них можно говорить о постинфарктном ремоделировании ЛЖ. Степень выраженности этого ремоделирования ЛЖ разнилась. Так, в 62 (16,3%) случаях увеличение КДР составляло 5-10% от его исходных уровней, а в 35 (9,2%) – более 10 %; в 54 (14,2%) случаях снижение ФВ ЛЖ за время наблюдения составило 5-10 % от исходного, а в 15 (3,9 %) – было более 10 % от исходных значений. Суммарно, ускоренный темп постинфарктного ремоделирования ЛЖ отмечен у 42 (11,0 %) больных.

В таблице 5.5 представлена характеристика динамики эхокардиографических параметров в группах лиц с разным темпом ремоделирования ЛЖ.

Таблица 5.5

Эхокардиографические параметры и их динамика у больных с разным темпом ремоделирования ЛЖ ($M \pm$ стандартное отклонение)

Параметры	«Ускоренный темп» ремоделирования ЛЖ (n=42)	«Обычный темп» ремоделирования ЛЖ (n=250)	Без ремоделирования (n=89)
исх-ИКСО ЛЖ, мл/м ²	$40,3 \pm 14,2 *$	$38,0 \pm 27,9$	$34,9 \pm 14,7$
Δ абс-ИКСО ЛЖ, мл/м ²	$5,9 \pm 0,9 *$	$3,4 \pm 1,0$	$1,2 \pm 1,1$
Δ отн-ИКСО ЛЖ, %	$14,3 \pm 4,7 * **$	$8,4 \pm 3,1 *$	$2,0 \pm 2,2$

Продолж.табл.5.5

исх-ФВ ЛЖ, %	$53,2 \pm 10,4^*$	$59,6 \pm 12,4$	$59,9 \pm 13,4$
Δ абс-ФВ ЛЖ, %	$-7,3 \pm 3,2^{***}$	$-4,1 \pm 1,5^*$	$-0,6 \pm 2,3$
Δ отн-ФВ ЛЖ, %	$-12,9 \pm 5,1^{***}$	$-6,9 \pm 1,7^*$	$-2,1 \pm 0,4$
исх-Е / А	$0,82 \pm 0,22^*$	$0,88 \pm 0,27$	$0,91 \pm 0,25$
Δ абс-Е / А	$-0,15 \pm 0,03^*$	$-0,06 \pm 0,02$	$-0,03 \pm 0,02$
Δ отн-Е / А, %	$-19,3 \pm 6,4^{***}$	$-9,1 \pm 5,1^*$	$-2,1 \pm 2,7$

Примечания: 1) «исх-» – исходные абсолютные значения параметров, установленные при первом эхокардиографическом исследовании;

2) « Δ абс-» – динамические величины параметров, выраженные в абсолютных значениях;

3) « Δ отн-» – динамические величины параметров, выраженные в процентах;

4) * – различия анализируемых показателей достоверны в сравнении с группой без ремоделирования ($p < 0,05$ с учетом поправки Бонферрони);

5) ** – различия достоверны в сравнении с группой с «обычным темпом» ремоделирования ($p < 0,05$ с учетом поправки Бонферрони).

Как видно из этой таблицы, группа больных, имевшая ускоренный темп ремоделирования ЛЖ, отличалась по приведенным параметрам от остальных лиц (включая как имевших обычный темп ремоделирования ЛЖ, так и тех, у кого в процессе наблюдения такого ремоделирования не было отмечено).

Так, исходные средние значения индекса КСО ЛЖ у первых были статистически значимо выше, а уровни ФВ ЛЖ и соотношения Е/А трансмитрального кровотока – ниже, чем в группе без ремоделирования ЛЖ. Естественно, достоверно различались и сами показатели ремоделирования ЛЖ (отражающие как дилатацию ЛЖ, так и его систолическую и диастолическую функцию – как в абсолютном, так и в относительном выражении), $p < 0,05$.

Представилось важным проанализировать наличие и тесноту связи между исходными уровнями исследованных гормонов и биомаркеров, с одной стороны, и динамическими значениями параметров постинфарктного ремоделирования ЛЖ, с другой стороны. Для этого проведен анализ линейной корреляции Пирсона, результаты его приведены в таблице 5.6.

Таблица 5.6

**Корреляционная связь между сывороточными уровнями
исследованных гормонов и биомаркеров
и эхокардиографическими параметрами ремоделирования ЛЖ**

Гормоны и биомаркеры	Параметры ремоделирования ЛЖ					
	Δ ИКСО ЛЖ		Δ ФВ ЛЖ		Δ Е / А	
	г	р	г	р	г	р
Альдостерон	0,29	0,058	-0,45	0,048	-0,67	< 0,001
Норадреналин	0,56	< 0,01	-0,62	0,022	-0,21	0,088
Ангиотензин II	0,72	< 0,001	-0,61	< 0,01	-0,56	< 0,01
МНУП	0,73	< 0,001	-0,63	< 0,001	-0,44	0,047Δ
ММП-2	0,21	0,081	-0,18	0,094	-0,53	0,018
ММП-9	0,44	0,046	-0,28	0,078	-0,17	0,072
ТИМП-1	0,64	< 0,01	-0,74	< 0,001	-0,54	0,034
Гал-3	0,18	0,069	-0,24	0,092	-0,68	< 0,001

Как видно из таблицы, установлены статистически значимые прямые выраженные связи между: сывороточными концентрациями ангиотензина II и Δ индекса КСО ЛЖ; МНУП и Δ индекса КСО ЛЖ; ТИМП-1 и Δ индекса КСО ЛЖ; достоверные обратные выраженные связи между: уровнями альдостерона и Δ Е/А; норадреналина и Δ ФВ ЛЖ; ангиотензина II и Δ ФВ ЛЖ; МНУП и Δ ФВ ЛЖ; ТИМП-1 и Δ ФВ ЛЖ; Гал-3 и Δ Е/А. Кроме того, выявлены: достоверная прямая слабая связь ММП-9 с Δ индексом КСО ЛЖ; достоверные обратные средние связи норадреналина и Δ индексом КСО ЛЖ; ангиотензина I и Δ Е/А; ММП-2 и Δ Е/А; ТИМП-1 и Δ Е/А; значимая обратная слабая связь альдостерона и Δ ФВ ЛЖ; МНУП и Δ Е/А.

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 постинфарктного 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 5.7.

Таблица 5.7.

**Пороговые значения концентраций гормонов и биомаркеров,
определяющие высокий риск развития / прогрессирования
постинфарктного 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	TIMP-1	>175 нг/мл	5,19
МНУП	> 830 фмоль/л	4,89	Гал-3	>25 нг/мл	3,41

Примечание: ОП – отношение правдоподобия.

Как видно из этой таблицы, лишь для ММП-9 не удалось установить достоверного порогового значения концентрации, связанного с риском развития / прогрессирования постинфарктного ремоделирования ЛЖ и прогрессирования ХСН. Для остальных изучавшихся гормонов и биомаркеров такие сывороточные уровни были определены. При указанных в таблице пороговых значениях концентраций величины отношения правдоподобия колебались от 2,90 до 5,19, что указывает на повышение риска развития / прогрессирования постинфарктного ремоделирования ЛЖ и прогрессирования ХСН соответственно в 2,90-5,19 раз при уровнях соответствующих параметров, превосходящих пороговые величины.

С учетом полученных данных, было предпринято построение кривых прогностических моделей с вычислением значения площади под кривой (area

under curve – AUC) для представленных в таблице 5.7 пороговых значений гормонов и биомаркеров. В качестве примера приводим 4 таких кривых – для ангиотензина II, ММП-2, ТИМП-1 и Гал-3 (см. рис. 5.4).

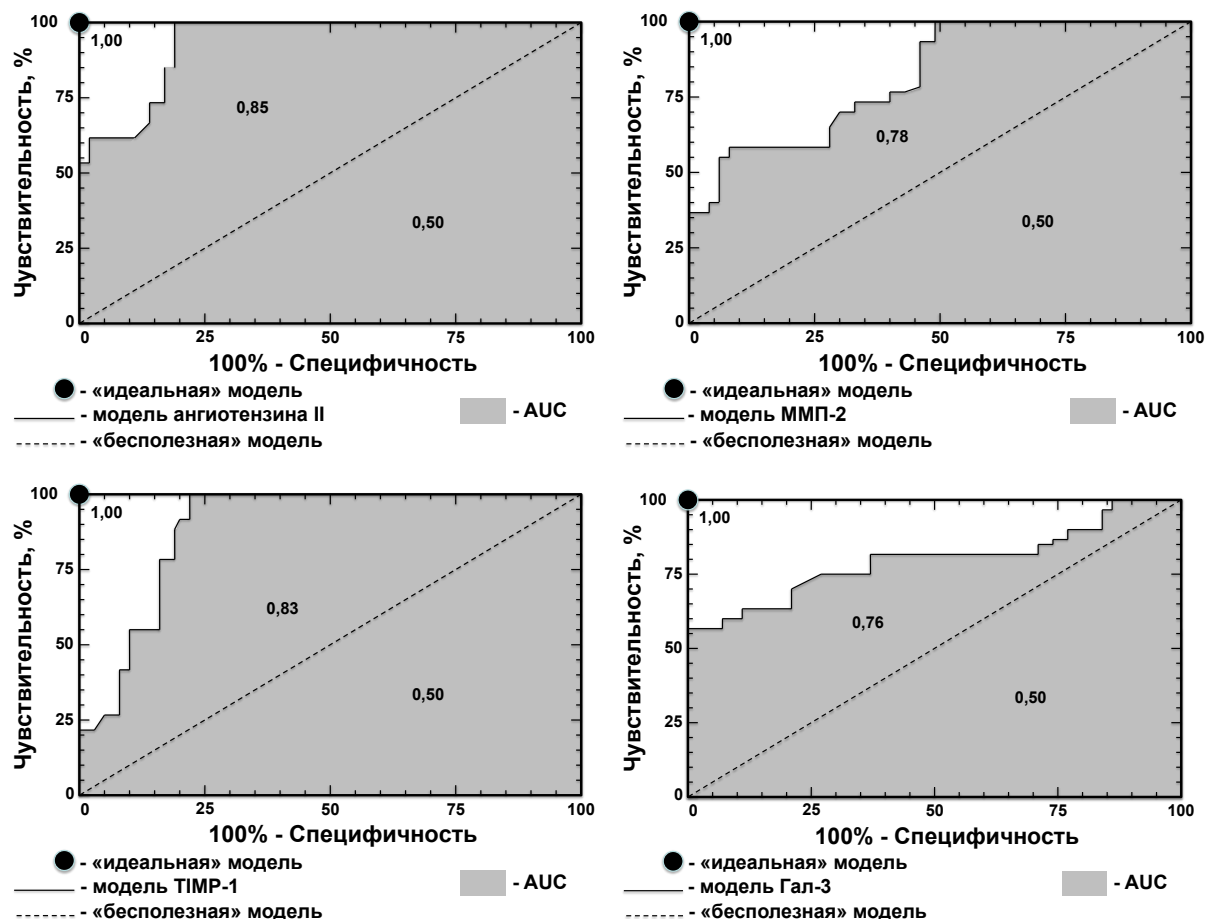


Рисунок 5.4. Кривые операционных характеристик и AUC прогностических моделей ангиотензина II, ММП-2, ТИМП-1 и Гал-3.

Комментируя рисунок, отметим, что диагональная линия «бесполезной» модели соответствует полной неразличимости в наступлении исходов – 50 / 50 % (т.е. имеется ли развитие / прогрессирование постинфарктного ремоделирования ЛЖ или прогрессирование ХСН или нет), значение ее AUC соответственно равно 0,5. Напротив, в точке «идеальной» модели доля истинно положительных исходов составляет 100 %, т.е. значение AUC равно 1,0 (идеальная чувствительность), а доля ложноположительных исходов (100% – специфичность) равна нулю. Как показано, значения AUC моделей составили: для ангиотензина II – 0,85 (95 % ДИ 0,79-0,92, $p < 0,001$); для ММП-2 – 0,78 (95 % ДИ 0,73-0,84, $p < 0,01$); для ТИМП-1 – 0,83 (95 % ДИ

0,78-0,88, $p < 0,001$); для Гал-3 – 0,76 (95 % ДИ 0,70-0,81, $p < 0,01$). Соответствующие значения AUC моделей составили: для альдостерона – 0,69 (95 % ДИ 0,64-0,76, $p < 0,01$); для норадреналина – 0,65 (95 % ДИ 0,61-0,71, $p < 0,01$); для МНУП – 0,78 (95 % ДИ 0,74-0,92, $p < 0,001$). По данным экспертной шкалы для значений AUC подсчитанные нами величины (0,65-0,85) представляют качество прогностических моделей изучавшихся гормонов и биомаркеров – от среднего до высокого.

Выполнен анализ связи данных исходного обследования больных и вариантов применявшейся лечебной тактики (с проведением регулярного целенаправленного лечения или без такового), с одной стороны, и развитием и прогрессированием постинфарктного ремоделирования ЛЖ и прогрессирования клинических проявлений ХСН, с другой стороны. Для этого использованы несколько видов статистического анализа. В таблицах 5.8-5.11 приведены результаты оценки таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона, а также данные мультивариантного логистического регрессионного анализа (в таблицах представлены лишь факторы, демонстрирующие статистическую достоверность; в части случаев для повышения значимости – факторы объединены в группы).

Таблица 5.8.

Анализ связи между данными исходного обследования больных и ускоренным темпом постинфарктного 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
Сопутствующие заболевания: АГ 2-3 степени и/или СД 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: ТИМП-1 > 175 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: 1. β – коэффициент логистической регрессии; 2. SE – стандартная ошибка; 3. ОШ [95% ДИ] - отношение шансов и его 95 % доверительный интервал; 4. СД – сахарный диабет.

Таблица 5.9.

Анализ связи между данными исходного обследования больных и развитием / прогрессированием систолической дисфункции ЛЖ

Признаки	χ^2 ; р	β [SE]	ОШ [95% ДИ]	р
Перенесенный передний Q-ИМ	9,64; < 0,01	3,17 [1,49]	15,3 [5,13; 27,2]	< 0,001
Возраст > 63 лет	7,14; 0,025	2,62 [1,37]	12,1 [5,68; 24,1]	< 0,01
Сывороточные уровни МНУП > 830 фмоль/л	5,29; 0,034	1,94 [0,89]	7,11 [3,21; 19,0]	0,021
ККИ $\geq$ 550 ед Agatston	3,72; 0,046	1,59 [0,73]	4,21 [1,45; 11,3]	< 0,01

Примечания: 1. β – коэффициент логистической регрессии; 2. SE – стандартная ошибка; 3. ОШ [95% ДИ] - отношение шансов и его 95 % доверительный интервал

Таблица 5.10.

Анализ связи между данными исходного обследования больных и развитием / прогрессированием диастолической дисфункции ЛЖ

Признаки	χ^2 ; р	β [SE]	ОШ [95% ДИ]	р
Возраст > 63 лет	13,22; <0,001	3,05 [1,39]	18,8 [7,27; 35,6]	< 0,001
Наличие АГ 2 или 3 степени	11,53; <0,01	2,84 [1,31]	12,1 [5,68; 24,1]	< 0,01
Гормоны и биомаркеры: сывороточные уровни Гал-3 > 25 нг/мл и/или альдостерона > 90 пмоль/л и/или ММП-2 > 400 нг/мл	8,65; <0,01	2,61 [1,24]	9,39 [4,57; 20,3]	0,012
Диффузный интерстициальный фиброз, занимающий > 50% толщины стенки ЛЖ	4,52; 0,031	2,14 [1,02]	6,13 [2,74; 16,1]	0,027

Примечания: 1. β – коэффициент логистической регрессии; 2. SE – стандартная ошибка; 3. ОШ [95% ДИ] - отношение шансов и его 95 % доверительный интервал

Таблица 5.11.

Анализ связи между данными исходного обследования больных и вариантами применявшейся лечебной тактики, с одной стороны, и прогрессированием клинических проявлений ХСН, с другой стороны

Признаки	χ^2 ; р	β [SE]	ОШ [95% ДИ]	р
Исходное наличие дилатации и/или систолической и/или диастолической дисфункции ЛЖ	9,94; <0,01	2,87 [1,40]	14,3 [5,62; 29,7]	< 0,001
Сопутствующие заболевания: наличие АГ 2-3 степени и/или СД и/или ХБП 2-3 стадий или анемии	8,68; <0,01	2,66 [1,23]	10,8 [3,91; 20,6]	< 0,01
Отсутствие регулярного целенаправленного лечения ХСН	6,39; 0,016	2,47 [1,19]	8,97 [3,08; 18,1]	< 0,01
Гормоны и биомаркеры: сывороточные уровни МНУП > 830 фмоль/л и/или ангиотензина II $\geq$ 45 пг/мл и/или ТИМП-1 > 175 нг/мл	5,12; 0,028	2,28 [1,10]	5,21 [2,13; 13,5]	0,039

Примечания: 1. β – коэффициент логистической регрессии; 2. SE – стандартная ошибка; 3. ОШ [95% ДИ] - отношение шансов и его 95 % доверительный интервал; 4 СД – сахарный диабет.

Кроме того, для дополнительной проверки критериев, определяющих риск ускоренного темпа постинфарктного ремоделирования ЛЖ, развития / прогрессирования нарушений систолической и диастолической функции ЛЖ, а также прогрессирования клинических проявлений ХСН был проведен множественный логистический регрессионный анализ. При этом независимыми переменными служили имевшиеся у больных исходные клинико-лабораторные и инструментальные параметры, а в качестве зависимой переменной были выбраны соответствующие варианты прогрессирования ремоделирования ЛЖ и ХСН. Результаты этого анализа приведены на рисунках 5.5 и 5.6.

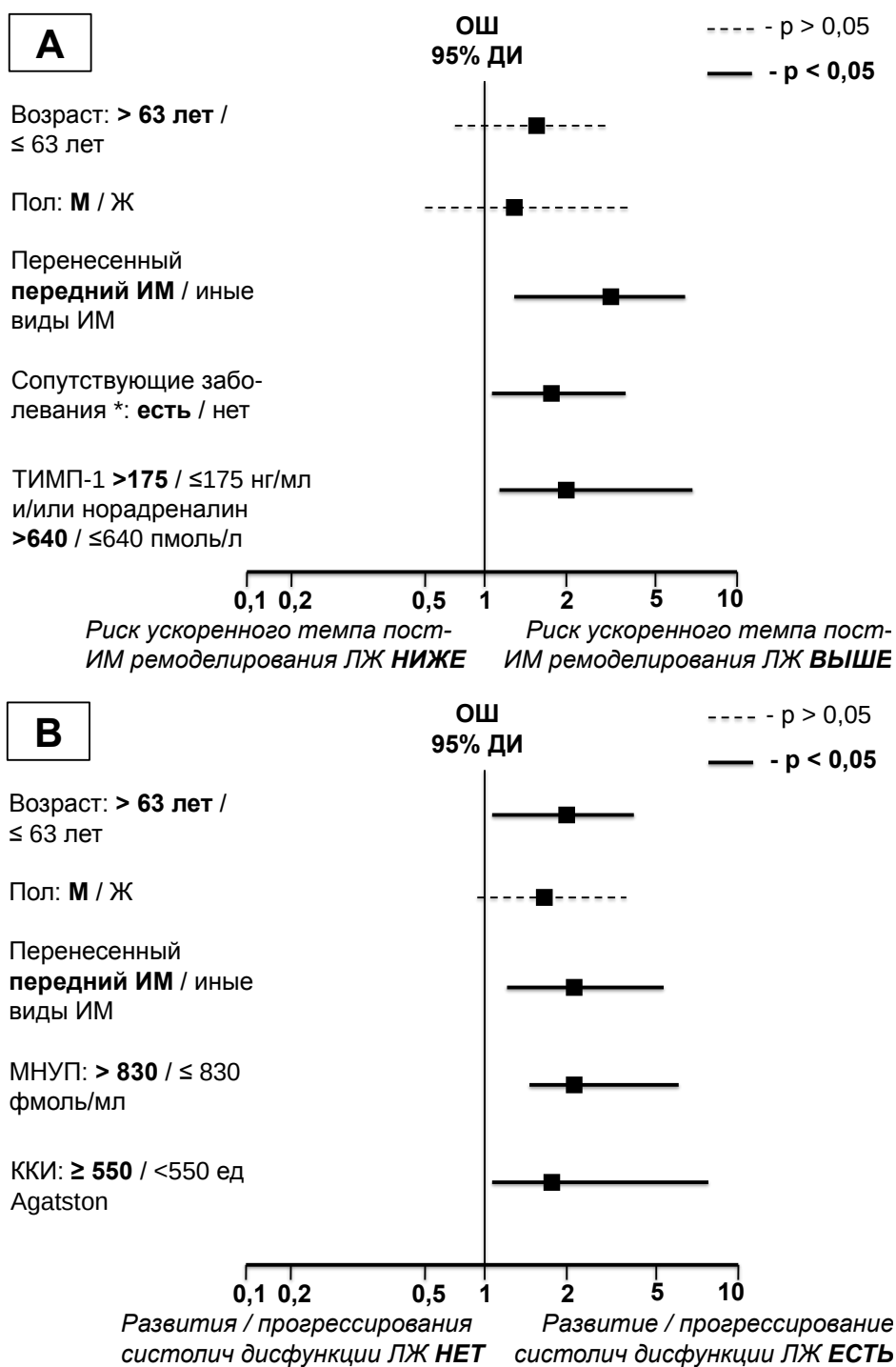


Рисунок 5.5. Влияние различных факторов на риск ускоренного темпа постинфарктного ремоделирования ЛЖ (А) и развития / прогрессирования нарушений систолической функции ЛЖ (В).

Примечание: * – АГ 2-3 степени и/или сахарный диабет, и/или ХБП 2-3 стадий, и/или анемия.

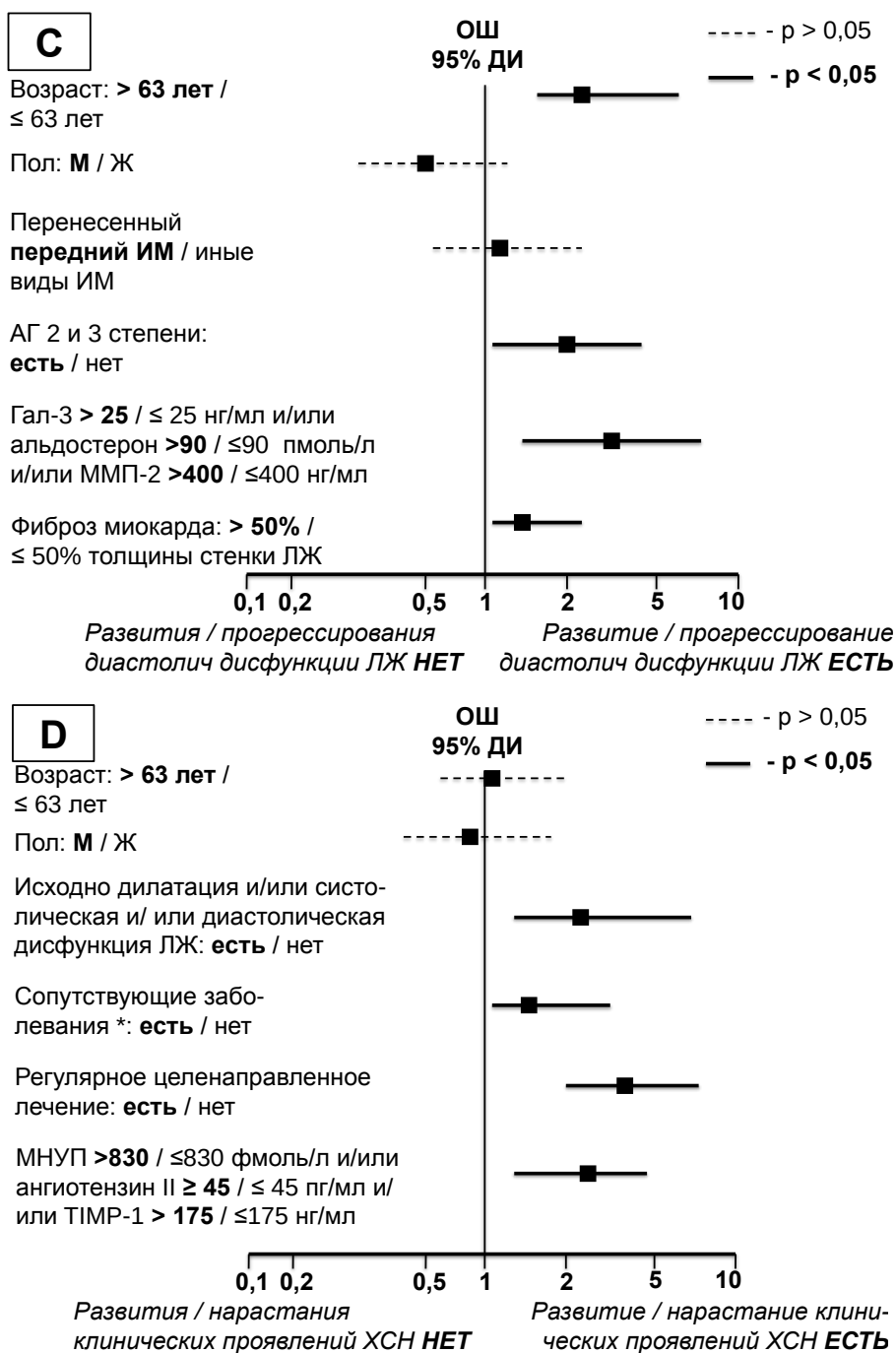


Рисунок 5.6. Влияние различных факторов на риск развития / прогрессирования нарушений диастолической функции ЛЖ (С), а также прогрессирования клинических проявлений ХСН (D).

Примечание. * – АГ 2-3 степени и/или сахарный диабет, и/или ХБП 2-3 стадий, и/или анемия.

По совокупности результатов анализа, определены факторы риска ускоренного развития постинфарктного ремоделирования ЛЖ, развития / прогрессирования нарушений его систолической и диастолической функции,

а также прогрессирования клинических проявлений ХСН, что позволило сформулировать концепцию прогнозирования развития ХСН при ИБС, которая представлена на рисунке 5.7.

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

Рисунок 5.7. Концепция прогнозирования и развития ХСН у больных ИБС.

Примечания: 1) * – АГ 2-3 степени и/или сахарный диабет, и/или ХБП 2-3 стадий, или анемия; 2) # – ТИМП-1 > 175 нг/мл и/или норадреналин > 640 пмоль/л; 3) ## – Гал-3 > 25 нг/мл и/или альдостерон > 90 пмоль/л, и/или ММП-2 > 400 нг/мл.

Критериями прогнозирования *ускоренного темпа постинфарктного ремоделирования ЛЖ* явились: (1) перенесенный передний Q-ИМ; (2) наличие АГ 2-3 степени и/или сахарного диабета и/или ХБП 2-3 стадий или анемии и (3) сывороточные уровни ТИМП-1 > 175 нг/мл и/или норадреналина > 640 пмоль/л.

Факторы риска *развития и прогрессирования нарушения систолической функции ЛЖ* включали: (1) перенесенный передний Q-ИМ; (2) возраст > 63 лет; (3) сывороточные уровни МНУП > 830 фмоль/л; (4) значения ККИ ≥ 550 ед Agatston.

К факторам риска *развития и прогрессирования нарушений диастолической функции ЛЖ* у обследованных больных отнесены: (1) возраст > 63 лет; (2) наличие АГ 2 или 3 степени; (3) сывороточные уровни Гал-3 > 25 нг/мл и/или альдостерона > 90 пмоль/л и/или ММП-2 > 400 нг/мл; (4) диффузный интерстициальный фиброз (по данным МРТ), занимающий > 50 % толщины стенки ЛЖ.

Факторами риска *прогрессирования клинических проявлений ХСН у лиц с ИБС* явились: (1) исходное наличие дилатации и/или систолической и/или диастолической дисфункции ЛЖ; (2) наличие АГ 2-3 степени и/или сахарного диабета и/или ХБП 2-3 стадий или анемии; (3) отсутствие регулярного целенаправленного лечения ХСН; (4) сывороточные уровни МНУП > 830 фмоль/л и/или ангиотензина II ≥ 45 пг/мл и/или ТИМП-1 > 175 нг/мл.

ГЛАВА 6

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Лечение больных хронической ИБС, в т.ч. на этапах формирования и прогрессирования ХСН, представляет серьезную медицинскую и социальную проблему. Несмотря на проведенные за последние десятилетия многочисленные хорошо спланированные исследования; несмотря на успех весомой части из них и на связанный с этим прогресс в установлении современной тактики ведения таких больных; наконец, несмотря на наличие подробных отечественных и международных рекомендаций, многие аспекты проблемы остаются недостаточно изученными [16, 45, 96, 106, 167]. Хотя положительные результаты исследований способствовали существенному улучшению прогноза у больных ХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ, однако и сейчас признается, что смертность и частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин у таких лиц продолжают оставаться неприемлемо высокими [167]. Так, прогноз при ХСН по-прежнему сравнивают с прогнозом при наиболее неблагоприятных формах злокачественных опухолей и обозначают как «удручающе мрачный» [12, 13, 173, 181, 260, 267]. И если общие принципы лечения больных ХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ уже достаточно проработаны и представлены в современных рекомендациях [45, 106, 167], то многие частные вопросы применения отдельных классов лекарственных средств у этих больных остаются открытыми для дальнейшего исследования [9, 57, 62, 132, 187, 312]. Еще больше сложностей имеется в лечении лиц с ХСН при сохранной систолической функции ЛЖ [32, 40, 94, 162, 195]. Все это определяет актуальность продолжения изучения эффективности и безопасности различных лечебных подходов у больных с ХСН при ИБС.

С этой целью была разработана программа проспективного изучения эффективности и переносимости различных вариантов лекарственных режимов (см. главу 2, рис.2.1), в которую вошли 236 (61,9%) из 381 больного. Эти лица удовлетворяли соответствующим критериям включения и исключения для разных вариантов этой программы (от А до Е; эти критерии представлены в главе 2.1). Учет результатов лечения проводили отдельно для каждого из этих вариантов. Один и тот же больной на разных этапах наблюдения мог включаться в разные варианты программы. Далее мы рассматриваем результаты лечения по каждому из выделенных вариантов программы.

6.1. Вариант А лечебной программы – применение препаратов, влияющих на ЧСС

Этот вариант лечебной программы оценивали у 154 человек, имевших исходную ЧСС в покое > 75 уд/мин; группу сравнения составили 50 практически здоровых лиц. Протоколы применения препаратов, снижающих ЧСС, и общая характеристика обследованных лиц представлены соответственно в главах 2.1 (рис.2.2) и 2.2 (табл.2.10). Больные и здоровые не различались по полу, возрасту и ИМТ; однако среди больных существенно выше были значения АД и ЧСС. Все 154 больных, вошедших в этот вариант лечебной программы, получали адекватное лечение, соответствующее современным рекомендациям (основу его составляли ИАПФ / сартаны, АМР, при необходимости – диуретики). Среди них были выделены следующие группы:

- А1 (38 человек с синусовым ритмом, имевших противопоказания к применению β -АБ) – в добавление 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); протокол исследования – на рис. 2.2;

- А4 (39 больных с перманентной формой ФП, 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).

Выбор такой структуры этого варианта лечебной программы обосновывался стремлением оценить эффекты блокатора f -каналов синусового узла ивабрадина, применяемого как изолированно, так и в сочетании с β -АБ, в сопоставлении с другими стандартными режимами использования ЧСС-снижающих препаратов. Особое внимание уделяли (1) безопасности лечения, (2) изучению влияния ивабрадина на титрование карведилола (как препарата с доказанной связью между степенью благоприятного действия на прогноз и достигнутой при титровании его дозой), а также (3) гемодинамическим и клиническим изменениям в ходе наблюдения.

Результаты лечения в группе А1 представлены на рисунке 6.1 и в таблицах 6.1 и 6.2.

Все лица, вошедшие в группу А1, завершили предусмотренную протоколом программу лечения. Побочные эффекты ивабрадина развились у 4 (10,5%) из них и ни в одном из случаев не потребовали отмены препарата. В 3 из этих наблюдений имело место возникновение бессимптомной синусовой брадикардии с частотой 40-50 в минуту (в 1 из них – в сочетании с редкой желудочковой экстрасистолой – менее 30 экстрасистол в час, по данным суточного мониторирования ЭКГ). Эти нарушения были транзиторными и устранялись при снижении дозы препарата. Еще в 1 случае через 2 недели от начала приема ивабрадина имело место развитие фосфенов умеренной выраженности, этот эффект также самостоятельно ослабел и устранился без изменения дозы препарата через 2-4 дня.

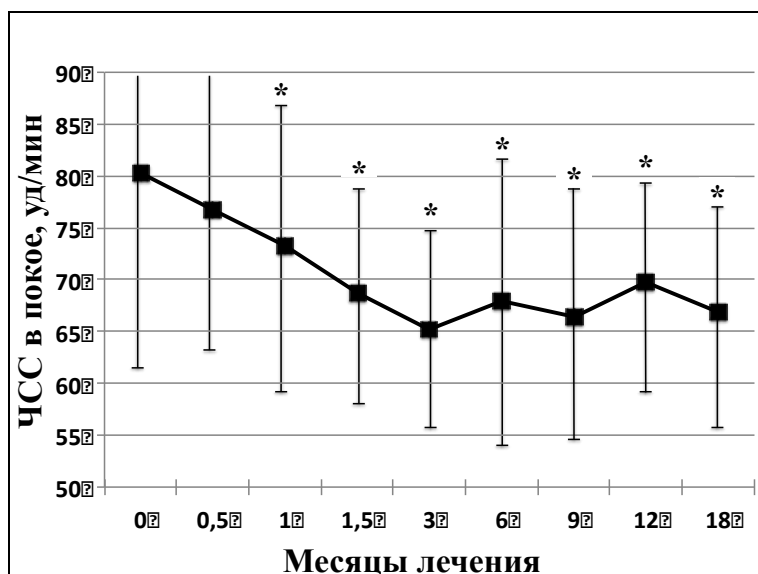


Рисунок 6.1. Динамика ЧСС в покое на фоне лечения, включавшего ивабрадин, в группе А1 (прием ивабрадина у лиц с ХСН, имеющих противопоказания к приему β -АБ; $M \pm$ стандартное отклонение).

Примечание: * – различия по сравнению с исходным уровнем достоверны, $p < 0,05$ (использован критерий Фридмана для анализа повторных измерений и постериорные сравнения).

В ходе наблюдения за больными поддерживающая доза ивабрадина составляла 5-10 мг/сут в 60,5% и 15 мг/сут – в 39,5% случаев (см. табл.6.1).

Таблица 6.1

Общая характеристика результатов лечения в группе А1 (прием ивабрадина у лиц с ХСН, имеющих противопоказания к приему β -АБ)

Показатели	Значения	
	Абс.	%
Всего больных	38	100,0
Побочные эффекты лечения *	4	10,5
Поддерживающая доза ивабрадина:		
• 5-10 мг/сут	23	60,5
• 15 мг/сут	15	39,5
Достигнутое снижение ЧСС в покое к 6 неделе лечения:		
• < 10 уд/мин	16	42,1
• 10-20 уд/мин	22	57,9

Продолж.табл.6.1

Достигнуты через 18 месяцев лечения по сравнению с исходными значениями:		
• увеличение ФВ ЛЖ на $\geq 5\%$	4	10,5
• уменьшение индекса КДО ЛЖ на $\geq 5\%$	7	18,4
• увеличение Е/А на $\geq 5\%$ и/или уменьшение индекса объема ЛП на $\geq 5\%$	8	21,0
• прирост дистанции 6-минутной ходьбы на ≥ 50 м	12	31,5
• уменьшение ФК ХСН на ≥ 1	9	23,7
Сердечно-сосудистые осложнения	16	42,1

Примечание. * – ни в одном из случаев развитие побочных эффектов ивабрадина не вызвало необходимости в его отмене.

К 6 неделе от начала приема препарата снижение ЧСС в покое составляло < 10 уд/мин в 42,1% и было в пределах 10-20 уд/мин – в 57,9% наблюдений. Как видно из рисунка 6.1, уже через 1 месяц лечения степень снижения средних значений ЧСС достигла уровня достоверности ($p < 0,05$). Это снижение имело достаточно плавный характер, оно удерживалось до 3 месяца лечения, затем ЧСС стабилизировалась на цифрах 65-70 уд/мин с небольшой тенденцией к повышению на протяжении остального периода наблюдения. Δ ЧСС (по сравнению с исходной величиной) к моменту завершения наблюдения составила $13,8 \pm 5,4$ уд/мин.

Устранение персистирующей избыточной тахикардии при использовании ивабрадина позволило у части больных обеспечить достижение положительных изменений изучавшихся гемодинамических и клинических параметров. Так, к моменту завершения наблюдения у 10,5% отмечено отчетливое увеличение ФВ ЛЖ; у 18,4% – уменьшение дилатации ЛЖ; у 21,0% – улучшение диастолической функции ЛЖ; у 31,5% – существенный прирост дистанции 6-минутной ходьбы и у 23,7% – уменьшение ФК ХСН.

Частота развития сердечно-сосудистых осложнений (за счет госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин) за период наблюдения составила 42,1%.

Среднее значение дистанции 6-минутной ходьбы на фоне применения ивабрадина существенно возросло (с $313,2 \pm 87,4$ до $346,7 \pm 90,4$ м), а величина ФК ХСН – достоверно уменьшилась (с $2,32 \pm 1,24$ до $1,93 \pm 0,81$) (см. табл. 6.2).

Таблица 6.2.

Динамика средних значений некоторых изучавшихся показателей в группе А1 (прием ивабрадина у лиц с ХСН, имеющих противопоказания к приему β -АБ; $M \pm$ стандартное отклонение)

Показатели	До лечения	18 месяцев лечения
Систолическое АД, мм рт.ст.	$130,4 \pm 16,9$	$139,4 \pm 13,2$ *
ЧСС в покое, / мин	$82,1 \pm 19,2$	$66,9 \pm 12,1$ *
Минимальная ЧСС, / мин	$67,6 \pm 9,7$	$57,2 \pm 7,2$ *
Максимальная ЧСС, / мин	$118,8 \pm 28,4$	$103,8 \pm 22,4$ *
Среднесуточная ЧСС, / мин	$83,0 \pm 13,7$	$64,3 \pm 10,4$ *
ФВ ЛЖ, %	$56,2 \pm 11,6$	$58,3 \pm 12,4$
ИКДО ЛЖ, мл / м ²	$80,7 \pm 30,4$	$76,7 \pm 29,8$
Отношение Е/А трансмитрального кровотока	$0,82 \pm 0,21$	$0,86 \pm 0,37$
Индекс объема ЛП, мл / м ²	$32,7 \pm 8,4$	$29,6 \pm 7,3$
Дистанция 6-минутной ходьбы, м	$313,2 \pm 87,4$	$346,7 \pm 90,4$ *
ФК ХСН	$2,32 \pm 1,24$	$1,93 \pm 0,81$ *

Примечание. При проведении сравнения использовался парный критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) либо критерий Т-Вилкоксона (в случае закона распределения отличного от нормального); * – различия средних величин до и на фоне лечения достоверны, $p < 0,05$.

Как видно из таблицы 6.2, применение ивабрадина сопровождалось достоверным уменьшением средних величин ЧСС, это касалось как ее минимальных и максимальных, так и среднесуточных значений (все p

<0,001). Также на фоне лечения определялось увеличение уровней систолического АД. Этот эффект преимущественно отмечался за счет повышения АД у 8 больных, исходно имевших гипотензию на фоне тахикардии при низкой ФВ ЛЖ (постепенное устранение тахикардии на фоне применения ивабрадина способствовало у них улучшению значений ФВ ЛЖ и стабилизации АД). На фоне лечения средние значения ФВ ЛЖ, ИКДО ЛЖ, отношения скоростей Е/А трансмитрального кровотока и индекса объема левого предсердия демонстрировали лишь тенденцию к благоприятным изменениям, не достигшую, однако, степени статистической достоверности.

Результаты рандомизированного сравнительного исследования применения (в дополнение к стандартной терапии) карведилола (группа А2 и карведилола в сочетании с ивабрадином (группа А3) представлены на рисунке 6.2 и в таблицах 6.3 и 6.4.

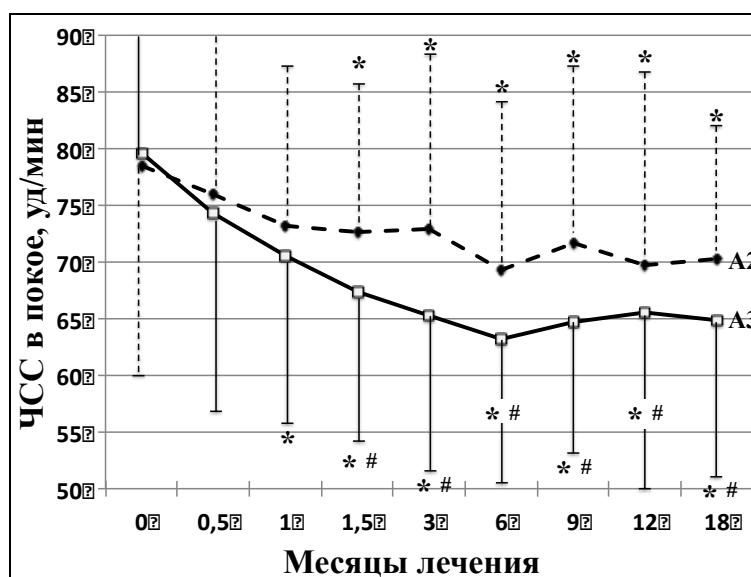


Рисунок 6.2. Динамика ЧСС в покое на фоне лечения в группах А2 (прием карведилола – штриховая линия) и А3 (прием карведилола с ивабрадином – сплошная линия); $M \pm$ стандартное отклонение.

Примечания: 1. * – различия по сравнению с исходным уровнем достоверны, $p < 0,05$ (использован критерий Фридмана для анализа повторных измерений и постериорные сравнения); 2. # – различия уровней ЧСС между группами А2 и А3 достоверны, $p < 0,05$.

Среди 77 больных, вошедших в это исследование, завершили 18-месячный период наблюдения 75 больных: по 1 больному из групп А2 и А3

за это время умерли (в одном из этих случаев причиной смерти послужила декомпенсация ХСН, во втором – повторный острый распространенный ИМ). Лечение в обеих группах переносилось удовлетворительно. Его побочные эффекты отмечены у 5 (12,2%) больных группы А2 (с появлением в 2 случаях умеренной бронхообструкции, в 2 – преходящей бессимптомной синусовой брадикардии с ЧСС 40-50 уд/мин и в 1 – транзиторной атриовентрикулярной блокады II степени Мобитц I) и у 4 (11,1%) – группы А3 (1 случай с умеренной бронхообструкцией и 3 случая преходящей бессимптомной синусовой брадикардии с ЧСС 40-50 уд/мин). Все эти побочные эффекты не потребовали отмены ни карведилола, ни ивабрадина, но были устранены при коррекции их дозировок.

Как видно из рисунка 6.2, в обеих группах (А2 и А3) на фоне лечения отмечалось постепенное и статистически значимое снижение ЧСС в покое; более выраженным это снижение было в группе А3 (сочетание приема карведилола с ивабрадином). Так, в группе А2 (прием карведилола) уровни ЧСС уже начиная с периода 1,5 месяца от начала лечения и далее на протяжении всего периода наблюдения были статистически значимо выше соответствующих им величин в группе А3; разрыв между группами составлял 5-8 уд/мин. К моменту завершения наблюдения Δ ЧСС (по сравнению с исходным уровнем) в группе А2 составила $9,3 \pm 3,1$ уд/мин, в группе А3 – $15,8 \pm 4,6$ уд/мин, $p < 0,05$. Достоверное снижение ЧСС на фоне лечения по сравнению с исходной величиной в группе А3 было достигнуто несколько раньше (уже через 1 месяц), чем в группе А2 (через 1,5 месяца).

По результатам лечения между группами имелись существенные различия. В первую очередь, более эффективным в группе А3 оказалось титрование карведилола. Это выражалось в том, что в группе А3 более часто (75,0%), чем в группе А2 (39,0%) в процессе титрования карведилола удавалось достичь его дозы, составлявшей $\geq 50\%$ от целевой (т.е. 50 мг/сут). Средняя достигнутая при титровании доза карведилола в группе А3

составила $38,2 \pm 8,5$ мг/сут, а в группе А2 она была $28,4 \pm 6,7$ мг/сут ($p < 0,05$). Кроме того, титрование карведилола в группе А3 требовало меньшего времени в сравнении с группой А2: его длительность составила соответственно $1,9 \pm 0,4$ против $2,8 \pm 0,6$ месяцев, $p < 0,05$. Более эффективное титрование карведилола в сочетании с ивабрадином по сравнению с изолированным титрованием карведилола можно объяснить благоприятным гемодинамическим эффектом (в первую очередь, уменьшением тенденции к гипотензии), полученным в результате раннего и более полного устранения тахикардии в группе А3.

Кроме того, в группе А3 в сравнении с группой А2 более выраженными оказались позитивные эффекты лечения на ряд инструментальных и клинических показателей. Так, к моменту завершения наблюдения среди больных группы А3 чаще, чем в группе А2 (см. табл. 6.3) имело место улучшение показателей диастолического наполнения ЛЖ, более часто наблюдались значимый прирост дистанции 6-минутной ходьбы и снижение ФК ХСН. Частота сердечно-сосудистых осложнений (смерть от сердечно-сосудистых причин + госпитализация по поводу сердечно-сосудистых причин) за период наблюдения также оказалась ниже в группе А3 (33,3 %) по сравнению с группой А2 (58,5 %), $p < 0,05$.

Таблица 6.3

**Общая характеристика результатов лечения в группе А2 и А3
(абсолютные значения и процент от количества больных в группе)**

Показатели	Значения	
	Группа А2	Группа А3
Всего больных	41 (100,0)	36 (100,0)
Побочные эффекты лечения	5 (12,2)	4 (11,1)
Поддерживающая доза ивабрадина:		
• 5-10 мг/сут	-	14 (38,9)
• 15 мг/сут	-	22 (61,1)

Продолж.табл.6.3

Достигнуто $\geq 50\%$ от целевой дозы карведилола в процессе его титрования	16 (39,0)	27 (75,0) *
Достигнутое снижение ЧСС к 6 неделе лечения:		
• < 10 уд/мин	28 (68,3)	11 (30,5) *
• 10-20 уд/мин	13 (31,7)	25 (69,4) *
Достигнуты через 18 месяцев лечения по сравнению с исходными значениями:		
•увеличение ФВ ЛЖ на $\geq 5\%$	3 (7,3)	4 (11,1)
•уменьшение индекса КДО ЛЖ на $\geq 5\%$	7 (17,1)	6 (16,7)
•увеличение Е/А на $\geq 5\%$ и/или уменьшение индекса объема ЛП на $\geq 5\%$	5 (12,2)	12 (33,3) *
•прирост дистанции 6-минутной ходьбы на ≥ 50 м	13 (31,7)	19 (52,8) *
•уменьшение ФК ХСН на ≥ 1	11 (26,8)	16 (44,4) *
Сердечно-сосудистые осложнения	24 (58,5)	12 (33,3) *

Примечание. * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$ (при проведении сравнения использован критерий хи-квадрат).

Динамика средних значений некоторых из изученных параметров в группах А2 и А3 на фоне лечения показана в таблице 6.4.

Таблица 6.4

Динамика средних значений некоторых изучавшихся показателей в группах А2 и А3 в процессе лечения ($M \pm$ стандартное отклонение)

Показатели	Группа А2		Группа А3	
	До лечения	18 мес лечения	До лечения	18 мес лечения
Систолическое АД, мм рт.ст.	132,8 $\pm$ 18,4	136,6 $\pm$ 20,1	133,6 $\pm$ 16,4	138,9 $\pm$ 15,2 *
ЧСС в покое, / мин	79,6 $\pm$ 17,8	74,6 $\pm$ 13,0 *	80,4 $\pm$ 18,1	64,7 $\pm$ 11,9 * [#]
Минимальная ЧСС, / мин	64,6 $\pm$ 11,2	60,2 $\pm$ 11,0 *	66,3 $\pm$ 10,8	56,8 $\pm$ 8,3 *
Максимальная ЧСС, / мин	113,2 $\pm$ 22,6	107,2 $\pm$ 19,8 *	115,8 $\pm$ 27,4	99,4 $\pm$ 18,6 * [#]
Среднесуточная ЧСС, / мин	82,2 $\pm$ 14,1	71,6 $\pm$ 12,7 *	83,6 $\pm$ 18,1	62,9 $\pm$ 14,5 * [#]

Продолж.табл.6.4

ФВ ЛЖ, %	58,2 ± 12,6	58,9 ± 11,7	55,4 ± 12,1	56,0 ± 12,4
ИКДО ЛЖ, мл/м ²	81,3 ± 29,6	76,4 ± 24,2 *	77,9 ± 27,8	72,3 ± 22,4 *
Отношение Е/А	0,84 ± 0,17	0,88 ± 0,16	0,86 ± 0,26	0,90 ± 0,28
Индекс объема ЛП, мл/м ²	33,4 ± 8,9	31,6 ± 7,8	33,6 ± 7,9	30,1 ± 6,2 *
Дистанция 6-минутной ходьбы, м	325,3±90,3	341,6±80,1 *	318,4±86,2	359,7 ± 77,3 * [#]
ФК ХСН	2,19 ± 1,27	1,98 ± 1,02	2,27 ± 1,16	1,84 ± 0,81 * [#]

Примечания:

1. * – различия значений до и на фоне лечения в группе достоверны (при проведении сравнения использовался парный критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) либо критерий Т-Вилкоксона (в случае закона распределения отличного от нормального), $p < 0,05$;

2. # – различия между группами достоверны, $p < 0,05$ (при проведении сравнения использовался критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) либо критерий Манна-Уитни (в случае закона распределения отличного от нормального)).

Как видно из этой таблицы, в обеих группах в процессе лечения отмечалась тенденция к увеличению уровней систолического АД, достигшая степени статистической значимости лишь в группе А3. Вероятно, такая тенденция обусловлена устранением тахикардии и уменьшением за счет этого склонности к гипотензии, наблюдавшейся на начальном этапе у части больных обеих групп, имевших ХСН с низкой ФВ ЛЖ. Снижение ЧСС, отмеченное в обеих группах, имело более выраженный характер в группе А3 в сравнении с группой А2. Средние уровни ФВ ЛЖ и отношения Е/А трансмитрального кровотока существенных изменений в обеих группах на фоне лечения не претерпели. Лечение ассоциировалось с уменьшением дилатации ЛЖ и левого предсердия, увеличением дистанции 6-минутной ходьбы и снижением ФК ХСН, причем степень выраженности этих изменений была более значимой в группе А3, чем в группе А2.

Результаты лечения в группе А4 (больные с перманентной формой ФП, получавшие наряду с антитромботическими препаратами и стандартным лечением ХСН карведилол и/или дигоксин) представлены на рисунке 6.3 и в

таблицах 6.5 и 6.6. Эту группу составили 39 больных, среди них 38 (97,4%) завершили период наблюдения, 1 больной умер (причиной послужил повторный ишемический кардиоэмболический инсульт). Побочные эффекты лечения отмечены в 11 (28,2%) случаях (это достоверно чаще, чем в группах А1, А2 и А3, все $p < 0,05$). Из них в 4 наблюдениях имело место развитие синусовой брадикардии (в 2 из них – с эпизодами пресинкопальных состояний), еще в 2 наблюдениях – возникновение атрио-вентрикулярных блокад 1 – II (Мобитц 1) и в 2 – II (Мобитц 2) степени, в 2 случаях – появление мономорфной редкой (< 30 в час) желудочковой экстрасистолы, в 2 наблюдениях – развитие транзиторной умеренной бронхообструкции. Развитие этих побочных эффектов потребовало временной отмены препаратов: дигоксина в 2 случаях и карведилола – в 1 случае; спустя 1-2 недели после их отмены лечение было возобновлено в низких дозах и далее переносилось удовлетворительно. В остальных наблюдениях для устранения побочных эффектов оказалось достаточным снижения дозировок препаратов.

Как показано на рисунке 6.3, в группе А4 динамика ЧСС характеризовалась ее отчетливым снижением, однако по характеру это снижение отличалось от такового в группах А1, А2 и А3. Так, в группе А4 снижение ЧСС было более постепенным. Как видно из таблицы 6.5, к 6 неделе лечения снижение ЧСС в покое у 51,3% больных составляло лишь < 5 уд/мин, а у остальных было в пределах 5-10 уд/мин. Достоверность различий значений ЧСС по сравнению с исходным уровнем была отмечена лишь к 3 месяцу лечения; стабильные величины ЧСС в пределах 65-70 уд/мин достигнуты лишь к 12 месяцу лечения. В то же время, Δ ЧСС (в сравнении с исходным значением) к моменту завершения наблюдения составила $15,3 \pm 8,9$ уд/мин, что близко к величинам, достигнутым в группах А1 и А3 и значимо выше той, что была получена в группе А2.

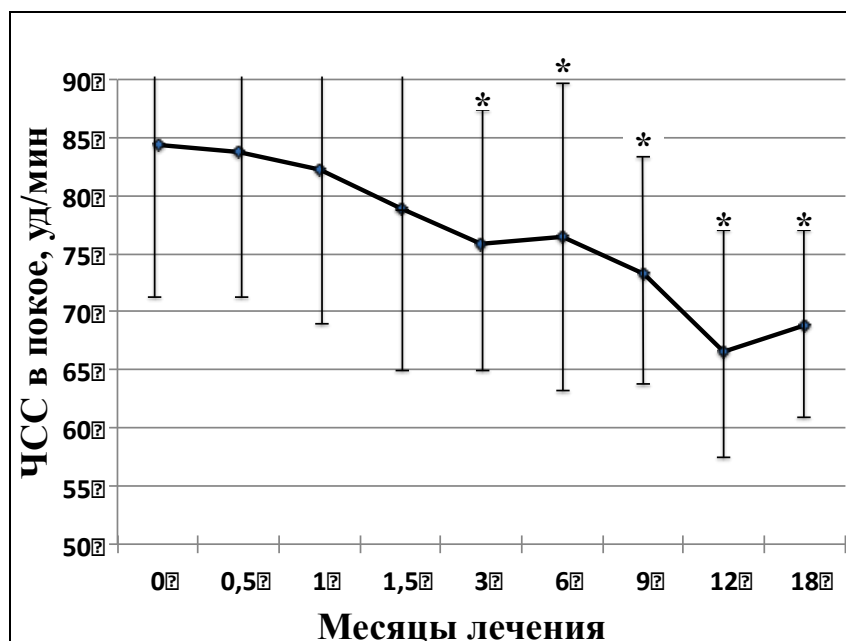


Рисунок 6.3. Динамика ЧСС в покое на фоне лечения в группе А4 (прием карведилола и/или дигоксина; $M \pm$ стандартное отклонение).

Примечание: * – различия по сравнению с исходным уровнем достоверны, $p < 0,05$ (использован критерий Фридмана для анализа повторных измерений и постериорные сравнения).

У подавляющего большинства больных в качестве поддерживающих использовали низкие дозы дигоксина – по $\frac{1}{2}$ таблетки через день или ежедневно (т.е. 0,625-0,125 мг/сут) – у 84,6%; лишь в 15,4% случаев применяли дозу 0,25 мг/сут (см. таблицу 6.5). Карведилол в сочетании с дигоксином получали 26 больных, в остальных случаях имелись противопоказания к назначению β -АБ. Среди тех, кто получал карведилол, дозы ≥ 25 мг/сут (т.е. $\geq 50\%$ от целевой) удалось достичь лишь в 6 из 26 случаев (23,0%); средняя достигнутая в процессе титрования доза карведилола составила $20,9 \pm 4,8$ мг/сут; обе эти величины оказались статистически значимо ниже уровней соответствующих показателей в группах А2 и А3, что было представлено выше (все $p < 0,05$).

Таблица 6.5.

**Общая характеристика результатов лечения в группе А4
(прием карведилола и/или дигоксина)**

Показатели	Значения	
	Абс.	%
Всего больных	39	100,0
Побочные эффекты лечения *	11	28,2
Поддерживающая доза дигоксина:		
• 0,625 – 0,125 мг/сут	33	84,6
• 0,25 мг/сут	6	15,4
Достигнутое снижение ЧСС в покое к 6 неделе лечения:		
• < 5 уд/мин	20	51,3
• 5-10 уд/мин	19	48,7
Достигнуты через 18 месяцев лечения по сравнению с исходными значениями:		
• увеличение ФВ ЛЖ на $\geq 5\%$	3	7,7
• уменьшение индекса КДО ЛЖ на $\geq 5\%$	2	5,1
• уменьшение индекса объема ЛП на $\geq 5\%$	4	10,2
• прирост дистанции 6-минутной ходьбы на ≥ 50 м	7	17,9
• уменьшение ФК ХСН на ≥ 1	5	12,8
Сердечно-сосудистые осложнения	26	66,7

Примечание. * – вследствие развития побочных эффектов кратковременная отмена дигоксина потребовалась в 2 случаях и карведилола – в 1 случае.

Благоприятные эффекты лечения в группе А4 развивались отчетливо реже, чем в группах А1, А2 и А3. Так, улучшение значений ФВ ЛЖ отмечено лишь в 7,7% случаев, уменьшение дилатации ЛЖ – в 5,1%, снижение индекса объема ЛП – в 10,2% (все эти эффекты отмечены у лиц, получавших сочетание дигоксина с карведилолом). Существенный прирост дистанции 6-

минутной ходьбы отмечен в 17,9% наблюдений, уменьшение ФК ХСН – в 12,8%. Частота сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смерть + госпитализация по поводу сердечно-сосудистых причин) составила 66,7%, что выше значений соответствующего показателя в остальных группах варианта А лечебной программы ($p < 0,05$).

В таблице 6.6 представлены динамические изменения некоторых параметров в группе А4 в процессе лечения.

Таблица 6.6

**Динамика значений некоторых изучавшихся показателей в группе А4
(прием карведилола и/или дигоксина; $M \pm$ стандартное отклонение)**

Показатели	До лечения	18 месяцев лечения
Систолическое АД, мм рт.ст.	$128,6 \pm 17,4$	$124,8 \pm 16,9$
ЧСС в покое, / мин	$84,3 \pm 12,9$	$67,9 \pm 9,1$ *
Минимальная ЧСС, / мин	$63,2 \pm 11,4$	$54,0 \pm 10,4$ *
Максимальная ЧСС, / мин	$122,7 \pm 29,8$	$110,1 \pm 26,5$ *
Среднесуточная ЧСС, / мин	$81,9 \pm 12,9$	$63,1 \pm 13,2$ *
ФВ ЛЖ, %	$52,3 \pm 12,1$	$50,0 \pm 10,8$
Индекс КДО ЛЖ, мл / м ²	$81,7 \pm 24,5$	$84,2 \pm 21,3$
Индекс объема ЛП, мл / м ²	$37,9 \pm 6,2$	$39,8 \pm 8,4$
Дистанция 6-минутной ходьбы, м	$309,7 \pm 54,3$	$328,4 \pm 68,5$ *
ФК ХСН	$2,48 \pm 1,17$	$2,19 \pm 1,08$ *

Примечание. * – различия средних величин до и на фоне лечения достоверны, $p < 0,05$ (при проведении сравнения использовался парный критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) либо критерий Т-Вилкоксона (в случае закона распределения отличного от нормального)).

К моменту его завершения, как и в остальных группах (А1-А3) имело место достоверное уменьшение средних значений ЧСС, включая ее средний, минимальный и максимальный уровни. Однако, в отличие от других групп, не отмечено тенденции к возрастанию АД. Не выявлено значимых изменений

ФВ ЛЖ, уровней индекса КДО ЛЖ и индекса объема ЛП. На фоне лечения определялись благоприятные изменения клинической картины – увеличение средних значений дистанции 6-минутной ходьбы и уменьшение уровней ФК ХСН.

Подводя итог представленного анализа для варианта А лечебной программы (применение препаратов, влияющих на ЧСС), можно выделить следующие результаты:

1. 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.
2. 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.
3. В группах А1, А2 и А3 раннее и эффективное устранение ЧСС ассоциировалось с уменьшением склонности к гипотензии у лиц, имевших низкие уровни ФВ ЛЖ.
4. 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).
5. Указанные в пунктах 3 и 4 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.
6. Частота сердечно-сосудистых осложнений (в первую очередь, госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин) во всех

группах была высокой (наименьшей – в группе А3 и наибольшей – в группе А4).

**6.2. Вариант В лечебной программы –
применение препаратов, влияющих на
ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС).**

Здесь представлены результаты рандомизированного исследования эффективности и безопасности применения у больных ХСН антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР) – спиронолактона или эплеренона, применяемого 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 (ИАПФ / сартан, β -АБ, при необходимости – диуретик). Протокол этого исследования и общая характеристика вошедших в него лиц представлены соответственно в главах 2.1 (см. рис. 2.3) и 2.2 (см. табл. 2.11). Больные ХСН не отличались от контрольной группы (50 практически здоровых лиц) по полу, средним значениям возраста, креатинина, СКФ и калия крови; в то же время у больных статистически значимо выше были уровни АД, ИМТ и альдостерона крови. Важно указать на то, что все больные с ХСН, вошедшие в это исследование, имели ≥ 1 маркера фиброзирования миокарда (в т.ч. диффузный фиброз $> 50\%$ толщины стенки ЛЖ по данным МРТ сердца и/или уровни ММП-2 > 460 нг/мл, и/или ММП-9 > 110 нг/мл, и/или ТИМП-1 $> 144,0$ нг/мл, и/или Гал-3 $> 23,2$ нг/мл). Выбор АМР в качестве исследуемого лечебного режима у подобных больных основывался на данных литературы об интрамиокардиальной гиперпродукции альдостерона у постинфарктных лиц, о его профибротических эффектах и о потенциальных антифибротических свойствах АМР [21, 162, 165, 179].

Результаты лечения в группах В1 и В2 представлены на рисунках 6.4, 6.5 и в таблицах 6.7, 6.8.

Таблица 6.7

Общая характеристика результатов лечения в группе В1 и В2
(абсолютные значения и процент от количества больных в группе)

Показатели	Значения	
	Группа В1	Группа В2
Всего больных	42 (100,0)	31 (100,0)
Побочные эффекты лечения #	6 (14,3)	8 (25,8) *
Использованный АМР:		
• Спиронолактон	26 (61,9)	7 (22,6) *
• Эплеренон	16 (38,1)	24 (77,4) *
Калий крови к 6 неделе лечения, ммоль/л:		
• 4,0 – 4,9	24 (57,1)	18 (58,1)
• 5,0 – 5,9	18 (42,9)	13 (41,9)
Креатинин крови к 6 неделе лечения, ммоль/л:		
• < 0,150	33 (78,6)	22 (70,9)
• 0,150 – 0,220	9 (21,4)	9 (29,1)
Достигнуты через 18 месяцев лечения по сравнению с исходными значениями:		
• увеличение ФВ ЛЖ на $\geq 5\%$	4 (9,5)	4 (12,9)
• уменьшение индекса КДО ЛЖ на $\geq 5\%$	6 (14,3)	7 (22,5) *
• увеличение Е/А на $\geq 5\%$ и/или уменьшение индекса объема ЛП на $\geq 5\%$	5 (11,9)	9 (29,0) *
• прирост дистанции 6-минутной ходьбы на ≥ 50 м	10 (23,8)	16 (51,6) *
• уменьшение ФК ХСН на ≥ 1	8 (19,0)	12 (38,7) *
Сердечно-сосудистые осложнения	17 (40,4)	8 (25,8) *

Примечания: 1. # – временная отмена одного или обоих блокаторов РААС потребовалась у 2 больных группы В1 и у 2 – группы В2;

2. * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$ (при проведении сравнения использован критерий хи-квадрат).

Среди 73 больных, вошедших в исследование, завершили предусмотренную протоколом программу 70 (95,9 %) человек. В период наблюдения умерли 2 больных из группы В1 и 1 – из группы В2; в 2 случаях причинами смерти был повторный острый ИМ, в 1 – имела место внезапная смерть, вероятно, аритмического генеза.

Побочные эффекты лечения развились у 6 (14,3 %) больных из группы В1 (4 – транзиторная гиперкалиемия $> 5,8$ ммоль/л и 3 – преходящее повышение уровня креатинина сыворотки крови на $> 50\%$ по сравнению с исходной величиной); и у 8 (25,8%) – из группы В2 (те же эффекты, соответственно, в 5 и 4 случаях, еще в 1 – частая желудочковая мономорфная экстрасистолия). Среди этих 14 больных необходимости в отмене препаратов (ИАПФ / сартанов и/или АМР) не возникло у 10 (развившиеся побочные эффекты удалось устранить путем уменьшения доз препаратов). У 4 больных (по 2 из каждой группы) возникла необходимость во временной отмене одного или обоих блокаторов РААС; в последующем, однако, их прием был осторожно возобновлен и далее переносился удовлетворительно.

Между группами имелись различия в вариантах использованных АМР: в группе В1 более часто назначали неселективный спиронолактон, в группе В2 – селективный эплеренон ($p < 0,05$). Важно отметить, что дозировки ИАПФ / сартана, к которым добавляли АМР, были достаточно высокими: так, в группе В1 $\geq 50\%$ от целевой дозы ИАПФ / сартана получали 28 (66,7%), а в группе В2 – 19 (61,2%) больных.

В таблице 6.7 (см. выше) и на рисунке 6.4 представлена динамика сывороточных уровней креатинина и калия в группах В1 и В2 в процессе наблюдения.

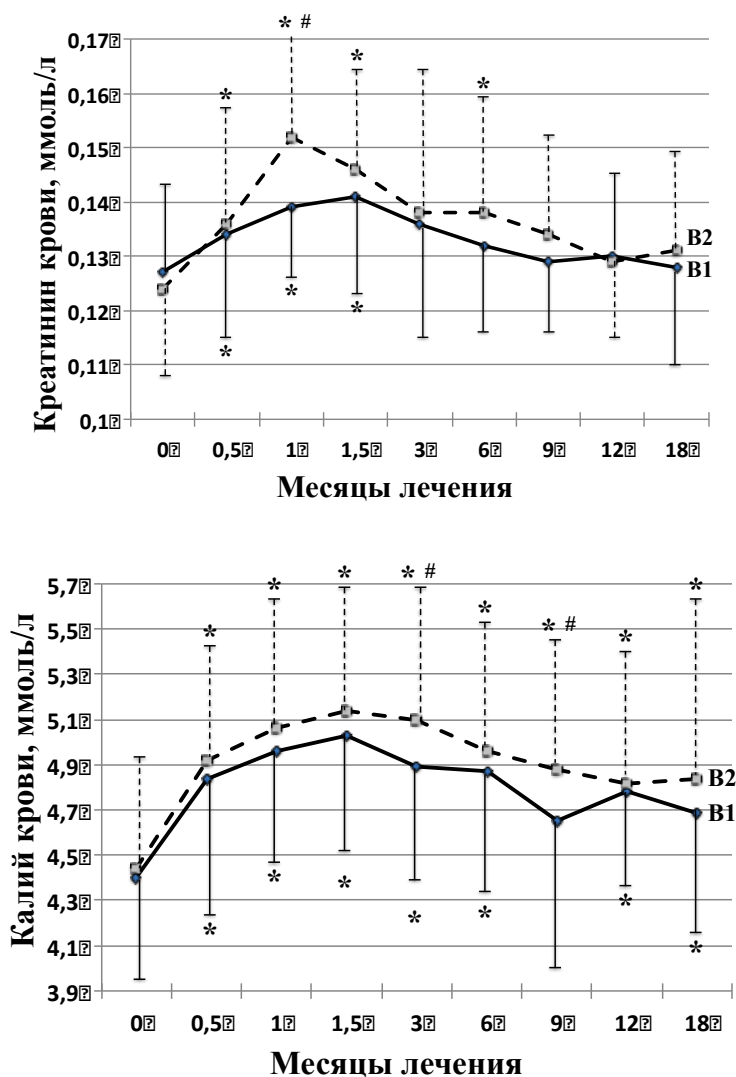


Рисунок 6.4. Динамика уровней креатинина (вверху) и калия (внизу) сыворотки крови на фоне лечения в группах В1 (прием очень низких доз АМР – сплошная линия) и В2 (прием низких доз АМР – штриховая линия); $M \pm$ стандартное отклонение.

Примечания: 1) * – различия по сравнению с исходным уровнем достоверны, $p < 0,05$ (использован критерий Фридмана для анализа повторных измерений и постериорные сравнения); 2) # – различия уровней соответствующих показателей между группами В1 и В2 достоверны, $p < 0,05$.

Как видно, применение блокаторов РААС в обеих группах сопровождалось транзиторным повышением концентраций этих показателей: они были выше исходных уже через 2 недели от начала лечения, достигали пиковых значений в период 1-3 месяцев (не выходя за пределы верхних

границ нормы), затем постепенно снижались. К моменту завершения наблюдения уровни креатинина как в группе В1, так и В2, существенно не отличались от исходных величин, а концентрации калия в обеих группах продолжали оставаться статистически значимо более высокими, чем в начале лечения. Содержание в крови креатинина и калия в группе В2 в ходе наблюдения были несколько выше таковых в группе В1. Важно, что средние величины этих показателей, а также их уровни у отдельных больных в ходе лечения не выходили за пределы значений, которые бы требовали отмены препаратов.

Между группами выявлены существенные различия в частоте развития благоприятных эффектов лечения на параметры структуры и функции ЛЖ, а также на клинические показатели. Так, в группе В2 по сравнению с группой В1 к моменту завершения наблюдения чаще отмечалось уменьшение дилатации ЛЖ и улучшение его диастолической функции. Кроме того, в группе В2 выше, чем в группе В1 была доля лиц со значимым приростом дистанции 6-минутной ходьбы и с уменьшением ХСН. Частота сердечно-сосудистых осложнений (за счет госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин) в группе В2 была значимо ниже таковой в группе В1 – 25,8% против 40,4%, $p < 0,05$.

Как видно из таблицы 6.8, в ходе лечения в обеих группах имела место тенденция к снижению средних значений АД и СКФ, а также к увеличению величин креатинина крови и отношения Е/А трансмитрального кровотока, не достигшая, однако, степени статистической достоверности (все $p < 0,05$). Средние уровни калия сыворотки крови на фоне лечения были в обеих группах значимо выше исходных. Лечение ассоциировалось с уменьшением степени выраженности дилатации ЛЖ и ЛП, а также с улучшением проходимой дистанции 6-минутной ходьбы и снижением ФК ХСН, причем более выраженными эти благоприятные эффекты оказались в группе В2 в сравнении с группой В1.

Таблица 6.8

Динамика средних значений некоторых изучавшихся показателей в группах В1 и В2 в процессе лечения ($M \pm$ стандартное отклонение)

Показатели	Группа В1		Группа В2	
	До лечения	18 мес лечения	До лечения	18 мес лечения
Систолическое АД, мм рт.ст.	147,3 $\pm$ 19,7	142,5 $\pm$ 17,9	150,2 $\pm$ 16,2	145,1 $\pm$ 18,4
Креатинин крови, ммоль/л	0,125 $\pm$ 0,017	0,128 $\pm$ 0,018	0,127 $\pm$ 0,016	0,131 $\pm$ 0,016
СКФ, мл/мин/1,73м ²	69,4 $\pm$ 13,9	66,9 $\pm$ 17,6	67,3 $\pm$ 14,1	64,2 $\pm$ 15,8
Калий крови, ммоль/л	4,40 $\pm$ 0,45	4,69 $\pm$ 0,52 *	4,45 $\pm$ 0,47	4,85 $\pm$ 0,78 *
ФВ ЛЖ, %	56,4 $\pm$ 11,9	53,2 $\pm$ 10,8	59,3 $\pm$ 12,6	55,7 $\pm$ 13,1
Индекс КДО ЛЖ, мл/м ²	76,5 $\pm$ 29,7	72,0 $\pm$ 18,6 *	78,3 $\pm$ 30,1	70,2 $\pm$ 23,8 *
Отношение Е/А	0,86 $\pm$ 0,25	0,90 $\pm$ 0,23	0,87 $\pm$ 0,21	0,94 $\pm$ 0,28
Индекс объема ЛП, мл / м ²	32,8 $\pm$ 7,4	29,3 $\pm$ 5,1 *	33,2 $\pm$ 7,8	27,2 $\pm$ 6,4 *
Дистанция 6-минутной ходьбы, м	317,2 $\pm$ 69,1	338,6 $\pm$ 57,4 *	323,2 $\pm$ 71,2	365,4 $\pm$ 53,2 * [#]
ФК ХСН	2,32 $\pm$ 1,18	2,17 $\pm$ 0,91 *	2,28 $\pm$ 1,09	1,83 $\pm$ 0,89 * [#]

Примечания: 1. * – различия значений до и на фоне лечения в группе достоверны (при проведении сравнения использовался парный критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) либо критерий Т-Вилкоксона (в случае закона распределения отличного от нормального), $p < 0,05$; 2. # – различия между группами достоверны, $p < 0,05$ (при проведении сравнения использовался критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) либо критерий Манна-Уитни (в случае закона распределения отличного от нормального)).

Проведено сопоставление исходных уровней альдостерона сыворотки крови со степенью выраженности полученных благоприятных эффектов АМР. При использовании корреляционного анализа выявлены достоверные отрицательные корреляционные связи между исходной концентрацией альдостерона, с одной стороны, и Δ индекса КДО ЛЖ и Δ индекса объема

ЛП, с другой стороны ($r =$ от $-0,62$ до $-0,71$; $p < 0,05$), а также значимые положительные корреляционные связи между уровнями альдостерона, с одной стороны, и Δ отношения Е/А и Δ дистанции 6-минутной ходьбы ($r =$ от $0,56$ до $0,65$; все $p < 0,05$).

На рисунке 6.5 представлен результат такого анализа для связи уровней альдостерона и Δ индекса КДО ЛЖ ($r = -0,71$; $p < 0,05$).

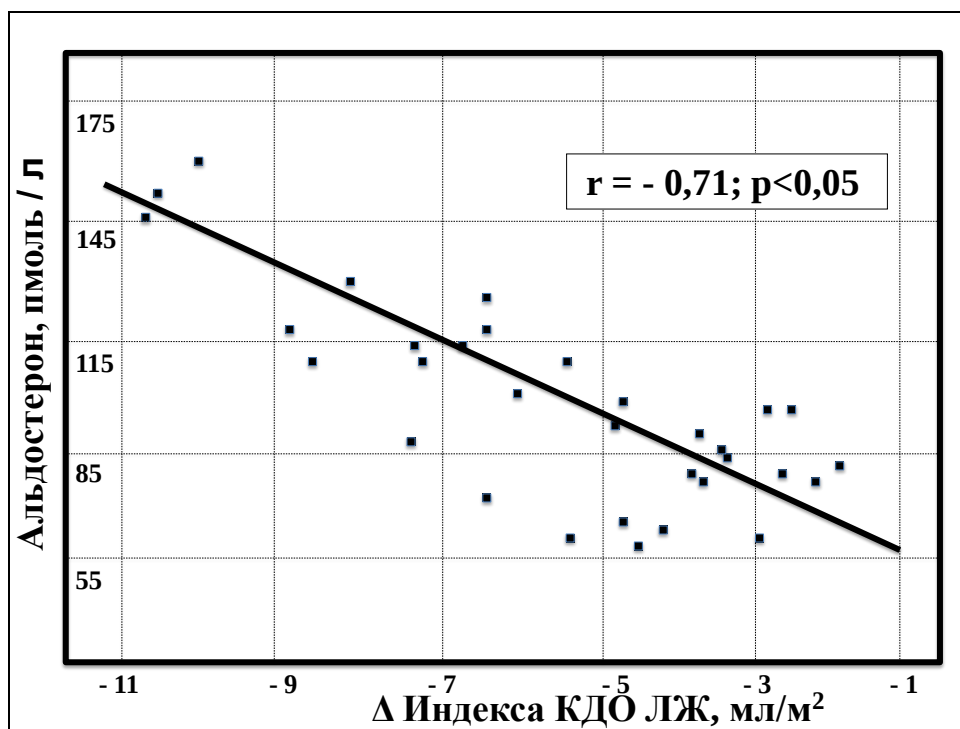


Рис.6.5. Поле корреляции связи между уровнями альдостерона и Δ индекса КДО ЛЖ (для варианта В лечебной программы).

Завершая обсуждение варианта В лечебной программы (применение препаратов, влияющих на РААС), отметим следующие важные результаты:

1. Использование АМР в низких или очень низких дозах в добавление к достаточно высоким (дотитрованным) дозам ИАПФ / сартана удовлетворительно переносилось больными с ХСН при ИБС. Среди побочных эффектов были представлены гиперкалиемия и повышение уровней креатинина сыворотки крови; они были 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 длительной отмене препаратов, влияющих на РААС.

2. Применение АМР у лиц с ХСН при ИБС и наличием ≥ 1 маркера фиброзирования миокарда 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.
3. 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.

6.3. Вариант С лечебной программы – применение гиполипидемических препаратов.

Этот вариант лечебной программы включал проведение рандомизированного исследования эффективности и безопасности применения у постинфарктных больных с ХСН статинов (аторвастатина или розувастатина) в низких или средних дозах (группа С1, исходно 41 человек) или в высоких дозах (группа С2, исходно 56 человек); они добавлялись, как и в других вариантах лечебной программы, к стандартному лечению ХСН. Группу сравнения составляли 50 практически здоровых лиц. В главе 2.1 (см. рисунок 2.4) представлен протокол этого исследования, а в главе 2.2 (таблица 2.12) – показана общая характеристика вошедших в него лиц. Между группами больных с ХСН при ИБС и здоровых лиц не было существенных различий в распределении по полу, а также в средних значениях возраста, уровней в сыворотке крови холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, общего билирубина, аминотрансфераз. В то же время, уровни АД, ИМТ, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой

плотности и глюкозы крови в группе больных были отчетливо выше, а значения СКФ – ниже, чем у здоровых. 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 постинфарктных лиц [75, 168, 169, 171]; (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).

Результаты лечения в группах С1 и С2 показаны на рисунке 6.6 и в таблицах 6.9, 6.10. Из 97 человек, вошедших в этот вариант лечебной программы, завершили 18-месячный период наблюдения 94 больных (96,9%). За это время умерли 1 больной из группы С1 (декомпенсация ХСН) и 2 больных из группы С2 (1 случай – повторный острый инфаркт миокарда и 1 случай – декомпенсация ХСН). Побочные эффекты статинов отмечены в ходе наблюдения в 7 (17,0%) случаях в группе С1 (умеренные преходящие мышечные побочные эффекты в 5 наблюдениях и повышение уровней аминотрансфераз – в 2) и в 11 (19,6%) – в группе С2 (транзиторные мышечные эффекты – в 6 и повышение аминотрансфераз – в 5 случаях). Другие описанные в литературе побочные эффекты статинов (в т.ч. повышение гликемии) нами не регистрировались. Среди 11 случаев мышечных побочных эффектов в 2 потребовалась временная отмена статина с последующим возобновлением его приема в небольшой дозе; в 2 – смена одного статина на другой (розувастатина на аторвастатин); в остальных – уменьшение дозировок статина до низких и очень низких. В длительной (> 4 недель) отмене статина из-за этих побочных эффектов ни в одном из случаев необходимости не возникло. Повышение уровней аминотрансфераз, превышающее значения трех верхних границ нормы, отмечено в ходе наблюдения в 7 случаях (у 3 из этих больных в анамнезе имелось

злоупотребление алкоголем). В 5 наблюдениях из-за этого потребовалось снижение дозы статинов, в 2 – их временная отмена с последующим возобновлением приема в низкой дозе. В целом, вследствие развития всех этих побочных эффектов возникла необходимость (из-за снижения дозы статинов) в переводе 9 больных из группы С2 (прием высокой дозы) в группу С1 (прием низкой или средней дозы). С учетом того, что во всех случаях это снижение дозы требовалось в течение первых трех месяцев лечения, при анализе его результатов (т.е. к 18 месяцу наблюдения) было сочтено возможным использовать уже измененное количество больных в группах: С1 – 50 человек; С2 – 47 человек (см. табл.6.9).

Таблица 6.9

**Общая характеристика результатов лечения в группе С1 и С2
(абсолютные значения и процент от количества больных в группе)**

Показатели	Значения	
	Группа С1	Группа С2
Всего больных	50 (100,0)	47 (100,0)
Использованный статин:		
• Аторвастатин	34 (68,0)	36 (76,6) *
• Розувастатин	16 (32,0)	11 (23,4) *
Холестерин ЛПНП к 6 месяцу лечения, ммоль/л:		
• < 1,8	9 (18,0)	23 (48,9) *
• 1,8 – 2,5	15 (30,0)	22 (46,8)
• ≥ 2,5	26 (52,0)	2 (4,3) *
Достигнуты через 18 месяцев лечения по сравнению с исходными значениями:		
• прирост дистанции 6-минутной ходьбы на ≥ 50 м	9 (18,0)	21 (44,7) *
• уменьшение ФК стенокардии [#] на ≥ 1	17 (40,4)	29 (76,3) *
Сердечно-сосудистые осложнения:		
• в целом	21 (42,0)	10 (21,3) *
• в т.ч. «коронарные» ^{##}	16 (32,0)	6 (12,8) *

Примечания: 1. [#] – для тех 42 больных группы С1 и 38 больных группы С2, которые исходно имели стенокардию напряжения; 2. ^{##} – включая острый ИМ + госпитализации по поводу острого коронарного синдрома + необходимость в экстренной коронарной реваскуляризации; 3. * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$ (при проведении сравнения использован критерий хи-квадрат).

Как видно из таблицы 6.9, в обеих группах среди статинов чаще использовали аторвастатин, чем розувастатин; причем доля розувастатина в группе С2 (23,4%) оказалась ниже таковой в группе С1 (32,0%). Выраженность полученного в ходе лечения гиполипидемического эффекта, как и ожидалось, была отчетливо выше в группе С2 по сравнению с группой С1. Так, достижение «целевых» уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) $< 1,8$ ммоль/л спустя 6 месяцев лечения отмечено в 48,9% наблюдений в группе С2 и лишь в 18,0% - в группе С1. Уровни этого показателя $\geq 2,5$ ммоль/л к этому моменту времени определялись у 52,0% лиц группы С1 и всего у 4,3% - группы С2. Между группами также выявлялись существенные отличия в частоте благоприятных клинических эффектов лечения. Так, прирост дистанции 6-минутной ходьбы и уменьшение ФК стенокардии к 18 месяцу наблюдения достигались значимо чаще в группе С2 по сравнению с группой С1. Частота сердечно-сосудистых осложнений как в целом, так и, особенно, тех, которые могут быть обозначены как «коронарные» (острый ИМ + госпитализации по поводу острого коронарного синдрома + необходимость в экстренной коронарной реваскуляризации) оказалась достоверно ниже среди больных группы С2 в сравнении с лицами из группы С1 (все $p < 0,05$).

На рисунке 6.6 представлена динамика ряда биохимических параметров у больных групп С1 и С2 за время наблюдения.

Как видно из этого рисунка, в обеих группах отмечено отчетливое снижение уровней ХС ЛПНП в ходе лечения (см. также таблицу 6.10); в течение всего этого периода оно было более выраженным в группе С2. Разница по этому показателю между группами составляла от $0,18 \pm 0,04$ до $0,63 \pm 0,19$ ммоль/л. Δ ХС ЛПНП к 18 месяцу лечения (в сравнении с его исходными значениями) составила для группы С1 - $1,32 \pm 0,18$ ммоль/л, для группы С2 - $1,91 \pm 0,17$ ммоль/л ($p < 0,05$).

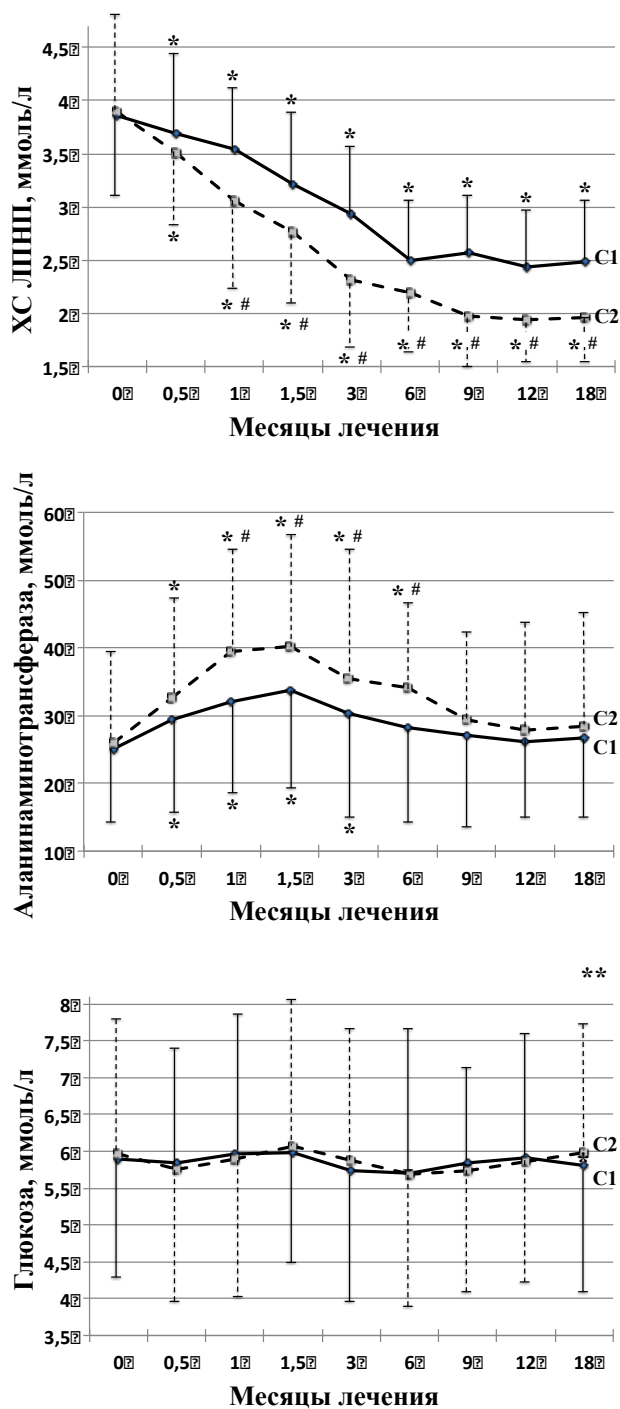


Рисунок 6.6. Динамика уровней ХС ЛПНП (вверху), АЛТ (в центре) и глюкозы (внизу) крови на фоне лечения в группах С1 (сплошная) и С2 (штриховая); $M \pm$ стандартное отклонение.

Примечания: 1. * – различия по сравнению с исходным уровнем достоверны, $p < 0,05$ (использован критерий Фридмана для анализа повторных измерений и постериорные сравнения); 2. # – различия соответствующих показателей между группами С1 и С2 достоверны, $p < 0,05$; 3. ** – нет различий уровней гликемии между группами и по сравнению с их исходными значениями.

В обеих этих группах в начальном периоде наблюдения средние уровни аминотрансфераз (на рисунке 6.6 – аланинаминотрансфераза) имели транзиторную тенденцию к повышению. Отличия их концентраций по сравнению с исходными были достоверными в период от 2 недель до 3-6 месяцев от начала лечения, в последующем они от исходных уровней уже не отличались. Степень повышения аминотрансфераз была более значительной в группе С2 по сравнению с группой С1.

С учетом данных литературы о возможных негативных эффектах статинов на уровни гликемии и на развитие сахарного диабета *de novo*, на этот вопрос обращали особое внимание при оценке безопасности применения препаратов данной группы. Уровни гликемии в ходе наблюдения (рисунок 6.6) в обеих группах существенной динамики не претерпели и между собой не различались. Средние значения гликемии и гликозилированного гемоглобина до и на фоне лечения не различались. За период 18 месяцев применения статинов у 2 больных группы С1 имело место развитие сахарного диабета II типа *de novo*. Эти больные имели традиционные факторы риска его развития (включая родственников 1 степени родства с диабетом). С учетом этого, а также отсутствия новых случаев диабета в группе, получавшей высокие дозы статинов, связать развитие диабета у этих 2 больных с приемом статинов затруднительно. Ни у одного из больных, исходно имевших сахарный диабет, не было ухудшения контроля гликемии, явно связанного с применением статинов (все имевшиеся 11 таких наблюдений имели связь с нерегулярностью приема препаратов для контроля гликемии и нарушениями диеты).

В таблице 6.10 показана динамика средних значений некоторых изучавшихся параметров в группах С1 и С2 в процессе лечения.

Как видно из таблицы, уровни систолического АД, СКФ, креатинина, глюкозы, гликозилированного гемоглобина, аминотрансфераз, индекса КДО

ЛЖ и индекса объема ЛП в обеих группах на фоне лечения значимо не изменились (все $p > 0,05$).

Таблица 6.10

Динамика средних значений некоторых изучавшихся показателей в группах С1 и С2 в процессе лечения ($M \pm$ стандартное отклонение)

Показатели	Группа С1		Группа С2	
	До лечения	18 мес лечения	До лечения	18 мес лечения
САД, мм рт.ст.	148,9 $\pm$ 18,4	145,6 $\pm$ 19,8	147,3 $\pm$ 19,1	142,1 $\pm$ 17,3
ОХС, ммоль/л	5,06 $\pm$ 1,23	4,19 $\pm$ 0,74*	4,91 $\pm$ 1,18	3,71 $\pm$ 0,58* [#]
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,86 $\pm$ 0,71	2,49 $\pm$ 0,58*	3,90 $\pm$ 0,74	1,96 $\pm$ 0,43* [#]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,14 $\pm$ 0,21	1,29 $\pm$ 0,33*	1,21 $\pm$ 0,23	1,41 $\pm$ 0,31* [#]
Триглицериды, ммоль/л	1,74 $\pm$ 0,28	1,65 $\pm$ 0,22	1,80 $\pm$ 0,30	1,51 $\pm$ 0,24* [#]
Креатинин, мкмоль/л	143,2 $\pm$ 16,3	147,3 $\pm$ 19,8	137,7 $\pm$ 14,2	142,6 $\pm$ 16,8
СКФ, мл/мин/1,73м ²	64,9 $\pm$ 11,3	62,1 $\pm$ 13,7	67,9 $\pm$ 9,6	65,6 $\pm$ 10,8
Глюкоза, ммоль/л	5,89 $\pm$ 1,62	5,81 $\pm$ 1,73	5,97 $\pm$ 1,71	5,99 $\pm$ 1,70
НbA1C, %	6,41 $\pm$ 1,17	6,43 $\pm$ 1,24	6,47 $\pm$ 1,53	6,45 $\pm$ 1,41
Общ билирубин, ммоль/л	15,4 $\pm$ 7,3	15,7 $\pm$ 6,2	14,2 $\pm$ 6,1	14,9 $\pm$ 7,3
АСТ, Ед/л	26,3 $\pm$ 11,4	27,3 $\pm$ 12,7	24,8 $\pm$ 13,6	28,8 $\pm$ 19,6
АЛТ, Ед/л	25,1 $\pm$ 12,7	26,7 $\pm$ 13,2	26,0 $\pm$ 13,3	28,3 $\pm$ 15,1
ИКДО ЛЖ, мл/м ²	73,1 $\pm$ 27,3	70,6 $\pm$ 25,9	70,9 $\pm$ 26,7	71,2 $\pm$ 24,3
Индекс объема ЛП, мл/м ²	28,3 $\pm$ 8,9	25,5 $\pm$ 10,1	27,1 $\pm$ 7,3	26,1 $\pm$ 11,2
6-минутная ходьба, м	321,3 $\pm$ 73,4	343,5 $\pm$ 59*	314,6 $\pm$ 68,1	368,4 $\pm$ 66,3* [#]
ФК стенокардии **	1,74 $\pm$ 0,71	1,45 $\pm$ 0,52*	1,68 $\pm$ 0,53	1,23 $\pm$ 0,37* [#]

Примечания: 1. * – различия значений до и на фоне лечения в группе достоверны (при проведении сравнения использовался парный критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) либо критерий Т-Вилкоксона (в случае закона распределения отличного от нормального), $p < 0,05$; 2. [#] – различия между группами достоверны, $p < 0,05$ (при проведении сравнения использовался критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) либо критерий Манна-Уитни (в случае закона распределения отличного от нормального)); 3. ** – для лиц, имевших стенокардию; 4. САД – систолическое АД; ОХС – общий холестерин; НbA1C – гликозилированный гемоглобин; ЛП – левое предсердие.

Лечение статинами в обеих группах оказывало статистически значимые благоприятные эффекты на липидный профиль; все они были. Лечение статинами в обеих группах оказывало статистически значимые благоприятные эффекты на липидный профиль; все они были существенно более выраженными в группе С2 в сравнении с группой С1. Эти эффекты включали достоверное уменьшение уровней общего холестерина, ХС ЛПНП и триглицеридов, а также увеличение концентрации ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Кроме того, на фоне лечения отмечено существенное увеличение средних значений дистанции 6-минутной ходьбы и ФК стенокардии, более выраженное в группе С2, чем в группе С1 (все $p < 0,05$).

В заключение обсуждения варианта С лечебной программы (применение гиполипидемических препаратов) укажем на следующие основные результаты:

1. Переносимость статинов у постинфарктных 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.
2. На фоне лечения отмечены существенное и устойчивое уменьшение уровней атерогенных липидов сыворотки крови, а также умеренный транзиторный подъем уровней аминотрансфераз на начальном этапе лечения.
3. 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.

4. Значимых изменений параметров структуры ЛЖ, его систолической или диастолической функции в обеих группах на фоне лечения отмечено не было.
5. 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).
6. Частота как сердечно-сосудистых осложнений в целом, так и «коронарных» осложнений, в частности, была достоверно ниже в группе С2, чем в группе С1.

6.4. Вариант D лечебной программы – противоанемическая терапия.

Этот вариант лечебной программы представлен рандомизированным исследованием, в котором больные с ХСН при ИБС и сопутствующей железодефицитной анемией (ЖДА) 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 (группа D2 – 41 больной). Группу сравнения составили 50 практически здоровых лиц. В главах 2.1 (рисунок 2.5) и 2.2 представлены соответственно протокол этого исследования и общая характеристика вошедших в него лиц. Между группами больных и здоровых не было отличий в распределении по полу и по средним значениям возраста и ИМТ. Однако уровни АД и креатинина сыворотки крови были отчетливо выше, а гемоглобина, сывороточного железа, КНТ, ферритина, трансферрина и СКФ – достоверно ниже в группе больных хронической ИБС с ХСН, имевших анемию, по сравнению со здоровыми лицами. Изучение применения противоанемического лечения препаратами железа у больных

данной категории обосновывалось представленными в авторитетных источниках 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 [145, 209], а также недостаточной изученностью эффективности и безопасности применения препаратов железа для приема внутрь у этих больных [36, 111, 112, 192].

Результаты лечения в группах D1 и D2 показаны на рисунке 6.7 и в таблицах 6.11, 6.12. Из 72 человек, вошедших в этот вариант лечебной программы, завершили запланированный 18-месячный период наблюдения 70 больных (97,2%); умерли 2 больных из группы D2, исходно имевших тяжелую или умеренную анемию (с уровнями гемоглобина менее 75 и 75-94 г/л, соответственно) и низкие уровни ФВ ЛЖ; причиной их смерти послужила декомпенсация сердечной недостаточности. Побочные эффекты применявшихся в исследовании препаратов сульфата железа отмечены в ходе наблюдения в 8 (25,8%) случаях в группе D1 (из них желудочно-кишечные – у 6 и кожные аллергические реакции – у 2) и в 13 (31,7%) – в группе D2 (желудочно-кишечные – у 10 и кожные аллергические реакции – у 3). Во всех этих наблюдениях выявлявшиеся побочные эффекты оказались по выраженности – умеренными, а по стойкости – транзиторными, они обычно устранялись при уменьшении дозы препаратов железа и не требовали их отмены. Лишь в 2 случаях кожных аллергических реакций потребовалась временная отмена исходно назначенного препарата железа; после устранения аллергических проявлений был назначен иной препарат сульфата железа в низкой дозе, что переносилось удовлетворительно. Перехода больных между группами из-за развития побочных эффектов не потребовалось.

В таблице 6.11 представлена общая характеристика результатов лечения в группах D1 и D2.

Таблица 6.11

**Общая характеристика результатов лечения в группе D1 и D2
(абсолютные значения и процент от количества больных в группе)**

Показатели	Значения	
	Группа D1	Группа D2
Всего больных	31 (100,0)	41 (100,0)
Поддерживающая доза сульфата железа, мг/сут:		
• < 200	23 (74,2)	15 (36,6) *
• ≥ 200	8 (25,8)	26 (63,4) *
КНТ к 6 месяцу лечения, %:		
• < 15	9 (90,3)	17 (41,5) *
• ≥ 15	3 (9,7)	24 (58,5) *
Достигнуты через 18 месяцев лечения по сравнению с исходными значениями:		
•увеличение ФВ ЛЖ на ≥ 5%	2 (6,5)	2 (4,8)
•уменьшение индекса КДО ЛЖ на ≥ 5%	2 (6,5)	3 (7,3)
•увеличение Е/А на ≥ 5% и/или уменьшение индекса объема ЛП на ≥ 5%	1 (3,2)	2 (4,8)
•прирост дистанции 6-минутной ходьбы на ≥ 50 м	14 (45,2)	15 (36,6)
•уменьшение ФК ХСН на ≥ 1	7 (22,6)	8 (19,5)
Сердечно-сосудистые осложнения:		
•в целом	9 (29,0)	14 (34,1)
•в т.ч. «коронарные» [#]	5 (16,1)	8 (19,5)

Примечания: 1. [#] – включая острый ИМ + госпитализации по поводу острого коронарного синдрома + необходимость в экстренной коронарной реваскуляризации; 2. * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$ (при проведении сравнения использован критерий хи-квадрат).

Как видно из таблицы, в группе D2 в сравнении с группой D1 достоверно чаще использовали более высокие дозы сульфата железа (≥ 200

мг/сут – соответственно у 63,4% и у 25,8%, $p < 0,05$), что ассоциировалось с достижением более высоких уровней КНТ к 6 месяцу лечения ($\geq 15\%$ – соответственно у 58,5% и у 9,7%, $p < 0,05$).

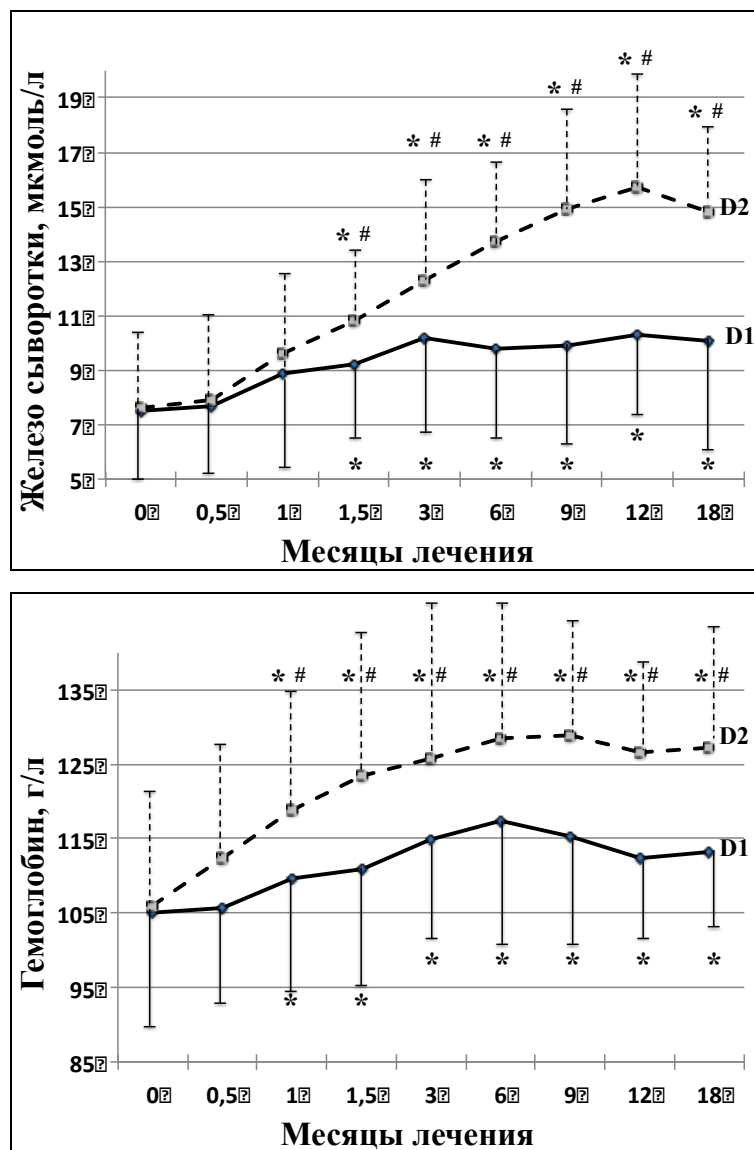


Рисунок 6.7. Динамика уровней железа сыворотки крови (вверху) и гемоглобина (внизу) на фоне лечения в группах D1 (сплошная) и D2 (штриховая); $M \pm$ стандартное отклонение.

Примечания: 1. * – различия по сравнению с исходным уровнем достоверны, $p < 0,05$ (использован критерий Фридмана для анализа повторных измерений и постериорные сравнения);

2. # – различия соответствующих показателей между группами D1 и D2 достоверны, $p < 0,05$.

Как видно из рисунка 6.7, на фоне проводимой коррекции дефицита железа в обеих группах отмечался достоверный и устойчивый рост как

уровней железа сыворотки крови, так и гемоглобина, более значительным этот рост был в группе D2 по сравнению с группой D1. Начиная с 1,5 месяцев лечения концентрации сывороточного железа в обеих группах достоверно превосходили исходные значения; с того же срока уровни данного показателя постоянно были статистически значимо выше в группе D2, чем в группе D1. В группе D2 концентрация железа сыворотки крови демонстрировала рост до периода 12 месяцев лечения, а в группе D1 – до 3 месяца лечения. Разница значений этого показателя между группами в период между 6 и 18 месяцами наблюдения составила от 2,9 до 5,6 мкмоль/л. Δ уровней сывороточного железа в группе D2 составила к 18 месяцу лечения $7,1 \pm 1,8$ мкмоль/л, а в группе D1 – $2,3 \pm 0,6$ мкмоль/л, $p < 0,05$. Уровни гемоглобина уже через 1 месяц лечения в обеих группах были достоверно выше начальных величин; с этого же срока в группе D2 они стали существенно больше таковых в группе D1. Стабильный уровень концентрации гемоглобина в обеих группах был достигнут к 3-6 месяцу лечения. Разница в уровнях гемоглобина между группами в период от 1 до 18 месяцев наблюдения составляла от 9,2 до 14,1 г/л. Δ содержания гемоглобина (по сравнению с исходным) к 18 месяцу лечения составила в группе D2 – $18,9 \pm 3,2$ г/л, а в группе D1 – $9,7 \pm 1,8$ г/л, $p < 0,05$.

На фоне противоанемического лечения значимые благоприятные эффекты на особенности структуры, систолической и диастолической функции ЛЖ были получены лишь в единичных наблюдениях, при этом различий между группами выявлено не было. В то же время, у 45,2% больных группы D1 и у 36,6% – группы D2 на фоне лечения был отмечен отчетливый прирост дистанции 6-минутной ходьбы, а у 22,6% и 19,5%, соответственно – уменьшение ФК ХСН; различий между группами по этим параметрам не было. Частота сердечно-сосудистых осложнений за период наблюдения (в т.ч. тех, которые могут быть обозначены как «коронарные», включая острый ИМ + госпитализации по поводу острого коронарного

синдрома + необходимость в экстренной коронарной реваскуляризации) была несколько выше в группе D2 в сравнении с группой D1, однако результаты не достигли уровня статистической достоверности.

В таблице 6.12 представлена динамика средних значений некоторых параметров в группах D1 и D2 в ходе лечения, включавшего препараты сульфата железа.

Как видно из таблицы, коррекция дефицита железа в обеих этих группах не ассоциировалась с существенными изменениями уровней АД, креатинина сыворотки крови и СКФ.

На фоне лечения отмечено достоверное возрастание средних величин гемоглобина, железа сыворотки крови, КНТ, общей и латентной железосвязывающей способности сыворотки крови; эти сдвиги были более выраженными в группе D2 в сравнении с группой D1, все $p < 0,05$. На фоне применения сульфата железа ни в одной из групп не было выявлено изменений средних уровней ФВ ЛЖ. Вместе с тем, была отмечена тенденция к уменьшению дилатации ЛЖ и улучшению его диастолической функции, которая в группе D2 достигла степени статистической достоверности. В обеих группах в процессе наблюдения отмечено достоверное улучшение дистанции 6-минутной ходьбы и уменьшение ФК ХСН; эти благоприятные клинические эффекты были более выраженными в группе D2 по сравнению с группой D1.

Таблица 6.12

Динамика средних значений некоторых изучавшихся показателей в группах D1 и D2 в процессе лечения ($M \pm$ стандартное отклонение)

Показатели	Группа D1		Группа D2	
	До лечения	18 мес лечения	До лечения	18 мес лечения
САД, мм рт.ст.	142,4 $\pm$ 22,7	146,8 $\pm$ 25,9	139,0 $\pm$ 21,4	143,2 $\pm$ 22,7
Гемоглобин, г/л	103,3 $\pm$ 15,4	113,2 $\pm$ 10*	108,4 $\pm$ 14,3	127,3 $\pm$ 19,6* [#]

Продолж.табл.6.12

Железо сыворотки, мкмоль/л	7,51±1,66	10,1±4,38*	7,64±1,87	14,81±3,83* [#]
КНТ, %	9,62±1,88	13,2±2,74*	9,92±2,07	16,39±2,95* [#]
ОЖСС, мкмоль/л	73,8±12,4	97,4±13,8*	75,7±13,9	104,3±12,6* [#]
ЛЖСС, мкмоль/л	66,5±11,8	84,9±10,7*	68,4±10,2	91,2±11,6* [#]
Ферритин, мкг	12,5±4,2	13,4±5,9	12,8±4,7	14,3±4,8
Трансферрин, г/л	1,72±0,23	1,84±0,35	1,81±0,18	1,97±0,29
Креатинин, мкмоль/л	139±19,1	142,2±20,4	137,4±16,6	140,6±18,3
СКФ, мл/мин/1,73м ²	55,7±11,4	63,8±12,9	53,1±12,6	51,6±14,7
Индекс КДО ЛЖ, мл/м ²	80,8±30,4	77,3±23,2	79,6±31,2	74,1±22,6*
Отношение Е/А	0,81 ± 0,21	0,83 ± 0,22	0,79 ± 0,18	0,87 ± 0,20*
Индекс объема ЛП, мл/м ²	34,2±8,3	32,3±6,5	35,7±4,1	30,3±5,2*
6-минутная ходьба, м	258,6±84,2	283,4±62*	249,2±79,1	306,4±59,3* [#]
ФК ХСН	2,59±1,14	2,31±1,07*	2,65±1,21	2,19±0,83* [#]

Примечания: 1. * – различия значений до и на фоне лечения в группе достоверны (при проведении сравнения использовался парный критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) либо критерий Т-Вилкоксона (в случае закона распределения отличного от нормального), $p < 0,05$; 2. # – различия между группами достоверны, $p < 0,05$ (при проведении сравнения использовался критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) либо критерий Манна-Уитни (в случае закона распределения отличного от нормального); 3. ОЖСС и ЛЖСС – соответственно общая и латентная железосвязывающая способность сыворотки.

С целью дополнительного исследования связи между коррекцией дефицита железа и динамикой инструментальных и клинических параметров был использован корреляционный анализ. Выявлены достоверные отрицательные корреляционные связи между степенью изменений уровней железа сыворотки крови, гемоглобина и КНТ, с одной стороны, и степенью изменений индекса КДО ЛЖ и объема ЛП, с другой стороны (r = от -0,66 до -0,54; $p < 0,05$). Кроме того, значимые положительные корреляционные связи отмечены между степенью изменений уровней железа сыворотки крови, и

гемоглобина, с одной стороны, и степенью изменений дистанции 6-минутной ходьбы ($r =$ от 0,59 до 0,64; $p < 0,05$).

На рисунке 6.8 представлен результат такого анализа для связи между Δ уровней сывороточного железа и Δ индекса КДО ЛЖ ($r = -0,57$; $p < 0,05$).

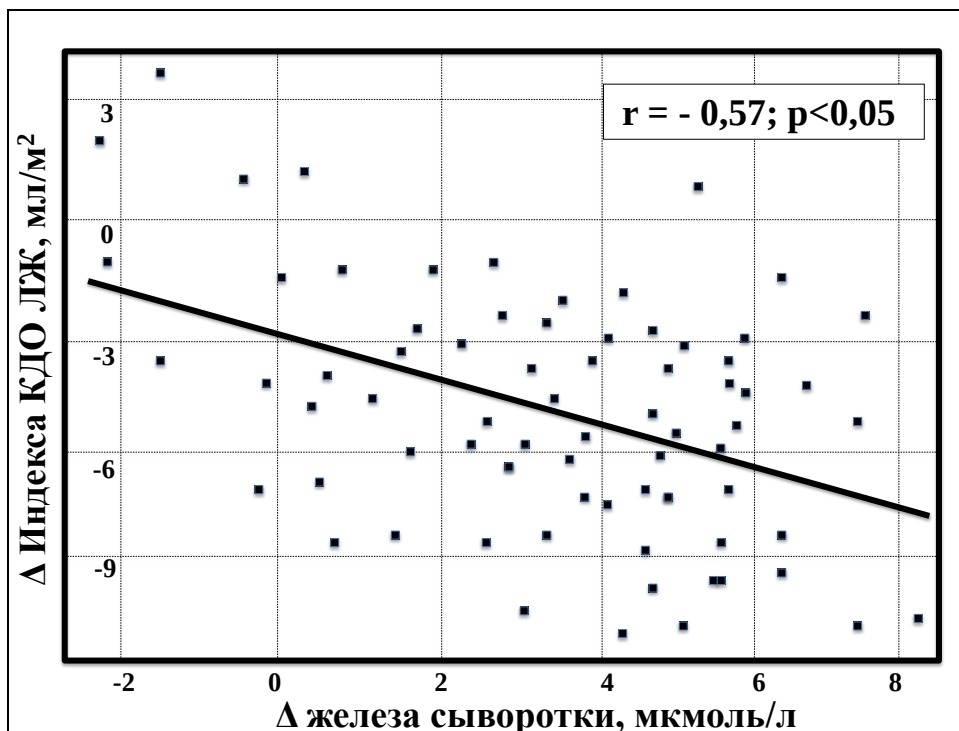


Рисунок 6.8. Поле корреляции связи между Δ уровней сывороточного железа и Δ индекса КДО ЛЖ в ходе лечения (для варианта D лечебной программы).

В завершение представления данных применения варианта D лечебной программы (коррекция дефицита железа у лиц с ЖДА) можно отметить следующие результаты:

1. Удовлетворительную переносимость пероральных препаратов сульфата железа больными с ХСН при ИБС и с ЖДА. 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.
2. Уже через 1-1,5 месяца после начала лечения уровни сывороточного железа и гемоглобина демонстрировали достоверное увеличение в сравнении с исходными значениями. Лечение также ассоциировалось со

стойким и выраженным улучшением КНТ и железосвязывающей способности сыворотки крови. Все эти изменения были более выраженными в группе D2 по сравнению с группой D1.

3. Коррекция дефицита железа ассоциировалась с тенденцией к уменьшению дилатации ЛЖ и улучшению его систолической функции.
4. Также на фоне этого лечения отмечено увеличение дистанции 6-минутной ходьбы и уменьшение ФК ХСН.
5. В группе D2 (целевые уровни гемоглобина 120-140 г/л) в сравнении с группой D1 (целевые уровни гемоглобина 105-119 г/л) несколько выше оказалась частота сердечно-сосудистых осложнений.

6.5. Вариант Е лечебной программы – применение антитромботических препаратов.

Вариант Е лечебной программы включал в себя анализ 185 человек, у которых при проспективном, нерандомизированном исследовании оценивали эффективность и безопасность различных лечебных режимов применения антитромботических препаратов. Протоколы применения антитромботических препаратов и общая характеристика обследованных лиц представлены соответственно в главах 2.1 и 2.2 (табл. 2.14, рис. 2.6 и 2.7). Больные и здоровые не различались в распределении по полу, а также по средним величинам возраста, ИМТ, уровням эритроцитов, гемоглобина и тромбоцитов; однако среди больных существенно выше были значения АД и креатинина крови, и ниже – величина СКФ. Все 185 больных, вошедших в этот вариант лечебной программы, получали адекватное лечение ХСН при ИБС, соответствующее современным рекомендациям (основу его составляли ИАПФ / сартаны, АМР, β -АБ, статины, при необходимости – диуретики). Среди них были выделены следующие группы:

- Е1, Е2 и Е3 (соответственно 24, 86 и 19 больных, перенесших в сроки до 6 месяцев ИМ или эпизод нестабильной стенокардии), где сравнивались результаты применения двойной антитромбоцитарной терапии

(АСК с клопидогрелем) при разной длительности их применения – менее 6 месяцев (Е1), от 6 до 12 месяцев (Е2) и более 12 месяцев (Е3). 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 [9, 94, 105, 115, 168]. Всем больным, получавшим двойную антитромбоцитарную терапию, был рекомендован прием пантопразола для обеспечения необходимой гастропротекции [102, 168];

- Е4 и Е5 (соответственно 34 и 22 больных с персистирующей или перманентной формами ФП/ ТП, при уровнях баллов по шкале CHA₂DS₂-Vas_c ≥ 1 балла), получавшие лечение пероральными антикоагулянтами: антагонистом витамина К (АВК) варфарином (при строгом контроле уровня международного нормализующего отношения, целевые значения – 2,0-3,0; группа Е4) или новыми антикоагулянтами (НОАК) – ривароксабаном или дабигатраном (группа Е5).

В таблицах 6.13 и 6.14 представлены результаты лечения в группах Е1, Е2 и Е3.

Таблица 6.13

**Общая характеристика результатов лечения в группах Е1, Е2 и Е3
(абсолютные значения и процент от количества больных в группе)**

Показатели	Значения		
	Группа Е1	Группа Е2	Группа Е3
Всего больных	24 (100,0)	86 (100,0)	19 (100,0)
В т.ч. с перенесенным < 6 месяцев:			
• ИМ с элевацией сегмента ST	7 (29,2)	38 (44,2)	12 (63,2) *
• ИМ без элевации сегмента ST	8 (33,3)	27 (31,4)	7 (36,8)
• нестабильной стенокардией	9 (37,5)	21 (24,4)	0
• имплантацией «непокрытого» стента	3 (12,5)	33 (38,3)	1 (5,3)
• имплантацией «покрытого» стента	0	26 (30,2)	12 (63,2) *

Продолж.табл.6.13

Длительность двойной анти-тромбоцитарной терапии:			
• 2 недели – 1 месяц	3 (12,5)		
• 1-3 месяца	8 (33,3)		
• 3-6 месяцев	13 (54,2)		
• 6-9 месяцев	-	7 (43,0)	
• 9-12 месяцев	-	49 (57,0)	
• 12-15 месяцев	-	-	14 (73,7)
• > 15 месяцев	-	-	5 (26,3)
Побочные эффекты лечения	8 (33,3)	22 (31,3)	5 (26,3)
Сердечно-сосудистые осложнения:			
• в целом	9 (37,5)	21 (24,4)	5 (26,3)
• в т.ч. «коронарные» [#]	6 (25,0)	16 (18,0)	2 (10,5) *

Примечание. * – различия с группой E1 достоверны, $p < 0,05$ (с учетом поправки Бонферрони).

Среди 129 больных, вошедших суммарно в эти группы, завершили предусмотренную протоколом программу лечения 120 человек (93,0%). За период наблюдения умерли 3 больных (1 – из группы E1 и 2 – из группы E2); причинами смерти послужили в 2 случаях – повторный трансмуральный ИМ и в 1 – декомпенсация сердечной недостаточности. Лица из группы E1 в сравнении с теми, кто относился к группам E2 и E3, чаще имели перенесенные в сроки <6 месяцев эпизоды нестабильной стенокардии и реже – ИМ с элевацией сегмента ST на ЭКГ ($p < 0,05$). Имплантация стентов с лекарственным покрытием в анамнезе имела место у 63,2% лиц группы E3, у 30,2% – группы E2; такие стенты не были имплантированы ни у одного из больных группы E1.

Длительность двойной антитромбоцитарной терапии составляла от 2 недель до 1 месяца у 12,5% больных группы E1, от 1 до 3 месяцев – у 33% и от 3 до 6 месяцев – у 54,2% лиц этой группы; она была от 6 до 9 месяцев – у 43,0% и от 9 до 12 месяцев – у 57,0% больных группы E2; и составляла от 12 до 15 месяцев – у 73,2%; и более 15 месяцев – у 26,3% лиц группы E3.

Побочные эффекты двойной антитромбоцитарной терапии были отмечены у 8 (33,3%) больных группы E1 (3 случая диспепсии и 5 – кожно-слизистой кровоточивости), у 27 (31,3%) – группы E2 (11 случаев диспепсии и 16 – кожно-слизистой кровоточивости) и у 5 (26,3%) – группы E3 (все – случаи кожно-слизистой кровоточивости). Суммарно, в 12 из 14 случаев развития диспепсии – она имела умеренную выраженность, была устранена при увеличении дозы пантопразола и не потребовала отмены АСК; в 2 наблюдениях была необходима отмена АСК. Кожно-слизистая кровоточивость (слизистая полости рта, конъюнктивы, кожа) имела в 24 случаях небольшую выраженность, была транзиторной и не требовала отмены компонентов двойной антитромбоцитарной терапии; в 2 случаях такая отмена потребовалась. Всего двойная антитромбоцитарная терапия была преждевременно частично или полностью отменена у 6 больных: в 2 случаях вследствие необходимости проведения экстренных хирургических вмешательств; и в 4 – вследствие развития побочных эффектов лечения.

В течение периода наблюдения частота сердечно-сосудистых осложнений в целом была несколько ниже в группах E2 и E3 в сравнении с группой E1 (различия не достигли уровня статистической значимости, $p > 0,05$). В то же время, частота «коронарных» осложнений оказалась статистически значимо ниже в группе E3 в сравнении с группой E1 ($p < 0,05$).

В таблице 6.14 представлена динамика средних значений некоторых изучавшихся параметров в группах E1, E2 и E3 в процессе лечения.

Как видно из таблицы, в процессе лечения во всех этих группах не было отмечено изменений средних значений тромбоцитов, креатинина,

Таблица 6.14

**Динамика средних значений некоторых изучавшихся показателей в группах Е1 Е2 и Е3 в процессе лечения
(М ± стандартное отклонение)**

Показатели	Группа Е1		Группа Е2		Группа Е3	
	До лечения	18 мес наблюдения	До лечения	18 мес наблюдения	До лечения	18 мес наблюдения
САД, мм рт.ст.	148,6±17,9	146,3±118,9	149,4±123,2	143,7±121,6	148,9±120,7	146,3±116,2
Гемоглобин, г/л	130,4±129,7	122,3±127,4	129,7±130,1	124,2±1±123,2	130,2±128,6	125,3±122,7*
Тромбоциты, Г/л	284,2±28,7	281,4±27,0	282,9±26,4	280,7±26,6	285,0±27,6	284,4±30,1
Креатинин, ммоль/л	0,135±0,013	0,138±0,019	0,133±0,015	0,134±0,020	0,136±0,017	0,141±0,021
АСТ, Ед/л	27,6±12,2	28,1±10,7	29,3±11,6	27,2±13,9	28,5±15,3	28,2±13,6
АЛТ, Ед/л	25,4±12,8	26,8±14,2	27,2±13,1	26,5±10,7	26,9±13,8	28,2±12,1
Общ билирубин, ммоль/л	16,8±8,1	18,3±9,7	19,8±10,3	17,2±8,9	18,9±8,8	17,1±9,4
Индекс КДО ЛЖ, мл/м ²	74,5±25,1	77,3±20,4	70,1±25,4	73,2±21,2	73,1±23,2	75,7±23,9
Индекс объема ЛП, мл/м ²	28,8±9,1	28,3±8,7	27,0±10,4	26,9±9,8	25,3±8,1	27,3±8,3
6-минутная ходьба, м	304,2±68,1	331,4±57,2 *	316,4±57,2	349,4±80,2 *	318,3±±59,7	368,3±61,7 * #
ФК ХСН	2,31±0,62	2,39±0,57	2,23±0,41	2,20±0,43	2,27±0,37	,12±0,31 * #

Примечания: 1. * – различия значений до и на фоне лечения достоверны, $p < 0,05$; 2. # – различия с группой Е1 достоверны, $p < 0,05$.

аминотрансфераз, общего билирубина, а также индекса КДО ЛЖ и индекса объема ЛП (все $p > 0,05$).

В процессе наблюдения во всех трех группах наблюдалось небольшое (не достигшее степени статистической достоверности, $p > 0,05$) снижение систолического АД, связанное, вероятно, с сопутствующим упорядочиванием приема гипотензивных средств.

Обращает на себя внимание тенденция к умеренному снижению уровней гемоглобина крови, которая была отмечена во всех трех группах; она достигла степени статистической значимости в группе Е3. Возможно, что такое снижение гемоглобина отражает небольшую хроническую кровоточивость (например, желудочно-кишечной локализации), присущую длительному приему антитромботических препаратов. Важно, что степень снижения средних величин гемоглобина в ходе наблюдения оказалась сравнимой в анализировавшихся группах и не зависела от длительности применения двойной антитромбоцитарной терапии. На фоне лечения выявлялось увеличение средних значений дистанции 6-минутной ходьбы и снижение ФК стенокардии, более значимое в группе Е3 в сравнении с группами Е2 и Е1.

Результаты лечения в группах Е4 и Е5 (у больных с ФП/ТП, получавших пероральные антикоагулянты) показаны в таблицах 6.15 и 6.16, а также на рисунке 6.9.

Таблица 6.15

**Общая характеристика результатов лечения в группах Е4 и Е5
(абсолютные значения и процент от количества больных в группе)**

Показатели	Значения	
	Группа Е4	Группа Е5
Всего больных	34 (100,0)	22 (100,0)
Побочные эффекты лечения	9 (26,4)	6 (27,2)

Продолж. табл. 6.15

Использованный новый антикоагулянт:		
• Ривароксабан	-	14 (63,6)
• Дабигатран	-	8 (36,4)
МНО к 6 неделе лечения:		
• < 2,0	3 (8,8)	Не оце- нива- лось
• 2,0-3,0	27 (79,4)	
• > 3,0	4 (11,8)	
Гемоглобин крови к 6 месяцу лечения, г/л:		
• ≥ 125	19 (55,9)	17 (77,3) *
• < 125	15 (44,1)	5 (22,7) *
Сердечно-сосудистые осложнения:	14 (41,2)	5 (22,7) *

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

В эти группы в совокупности вошли 56 больных, из которых 45 (80,4%) завершили 18-месячный период наблюдения. Трое больных умерли (2 из группы E4 – прием варфарина и один из группы E5 – прием новых пероральных антикоагулянтов); причинами смерти в 1 случае послужило интракраниальное кровоотечение (группа E4), в 1 – ишемический инсульт (группа E4) и в 1 – декомпенсация сердечной недостаточности (группа E5). Еще 8 больных (все из группы E4) были исключены из наблюдения вследствие нарушений регулярности контроля МНО (5 человек) и высокой вариабельности его значений (3 человека). Побочные эффекты применения пероральных антикоагулянтов были отмечены у 9 (26,4%) больных группы E4 и у 6 (27,2%) лиц группы E5. Эти побочные эффекты характеризовались кровотечениями различной локализации и степени выраженности (чаще – небольшими и умеренными – в 9 случаях из 15; кожно-слизистыми – в 10 из 15). Важно отметить, что в большинстве этих наблюдений коррекция дозировки варфарина (или уменьшение дозы новых пероральных

антикоагулянтов) были мерами, достаточными для устранения тенденции к кровоточивости. Кровотечения, потребовавшие госпитализации, отмечены в 3 наблюдениях в группе E4 (8,8%) и в 3 – в группе E5 (13,6%).

Среди новых пероральных антикоагулянтов ривароксабан использовался чаще дабигатрана. Лица, получавшие варфарин, как видно из таблицы 6.15, к 6 неделе лечения в 79,4% случаев имели уровни МНО в пределах целевых значений (2,0-3,0); в 20,6% наблюдений величины этого показателя были недостаточно стабильны (оказались выше или ниже указанных значений). В группе E5 реже в сравнении с группой E4 к 6 неделе лечения уровни гемоглобина крови были менее 125 г/л ($p < 0,05$). Частота сердечно-сосудистых осложнений (включая декомпенсацию сердечной недостаточности и сосудисто-мозговые нарушения) оказалась ниже в группе E5 (22,7%) в сравнении с группой E4 (41,2%), $p < 0,05$.

На рисунке 6.9 представлена динамика уровней гемоглобина крови в группах E4 и E5 в процессе наблюдения.

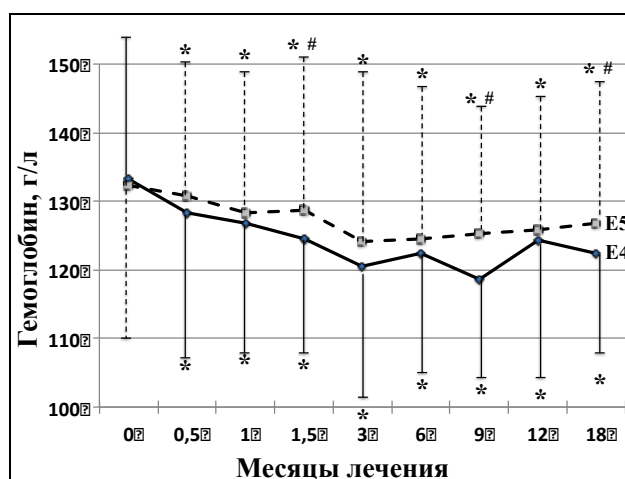


Рисунок 6.9. Динамика уровней гемоглобина крови на фоне лечения в группах E4 (сплошная) и E5 (штриховая); $M \pm$ стандартное отклонение.

Примечания: 1. * – различия по сравнению с исходным уровнем достоверны, $p < 0,05$ (использован критерий Фридмана для анализа повторных измерений и постериорные сравнения);

2. # – различия соответствующих показателей между группами E4 и E5 достоверны, $p < 0,05$.

Как видно из рисунка, в обеих группах на фоне лечения пероральными антикоагулянтами отмечена тенденция к снижению концентраций гемоглобина крови, более выраженная в группе Е4 в сравнении с группой Е5. Эта тенденция приобретала статистически значимый характер уже через 2 недели лечения; удерживалась примерно до 3-6 месяцев лечения; в дальнейшем уровни гемоглобина стабилизировались. Степень снижения содержания гемоглобина (Δ) за время лечения составила для группы Е4 $10,5 \pm 4,3$ г/л, для группы Е5 – $5,8 \pm 2,3$ г/л, $p < 0,05$.

В таблице 6.16 показана динамика средних значений некоторых из изучавшихся лабораторных и клинико-инструментальных параметров в группах Е4 и Е5 в процессе лечения.

Как видно из этой таблицы, терапия пероральными антикоагулянтами в обеих этих группах не сопровождалась существенными изменениями уровней АД, тромбоцитов крови, содержания креатинина, общего билирубина, уровней индекса КДО ЛЖ.

Таблица 6.16

Динамика средних значений некоторых изучавшихся показателей в группах Е4 и Е5 в процессе лечения ($M \pm$ стандартное отклонение)

Показатели	Группа Е4		Группа Е5	
	До лечения	18 мес лечения	До лечения	18 мес лечения
САД, мм рт.ст.	146,4 $\pm$ 18,7	143,2 $\pm$ 19,2	148,9 $\pm$ 17,2	142,3 $\pm$ 20,1
Гемоглобин, г/л	132,2 $\pm$ 23,1	122,7 $\pm$ 20,8*	133,4 $\pm$ 22,7	126,6 $\pm$ 19,8* [#]
Тромбоциты, Г/л	278,3 $\pm$ 29,1	274,2 $\pm$ 27,3	283,4 $\pm$ 26,8	280,2 $\pm$ 21,3
Креатинин, ммоль/л	0,125 $\pm$ 0,023	0,126 $\pm$ 0,031	0,124 $\pm$ 0,02	0,130 $\pm$ 0,025
АСТ, Ед/л	28,4 $\pm$ 10,6	31,2 $\pm$ 14,4	28,2 $\pm$ 11,8	28,0 $\pm$ 10,4
АЛТ, Ед/л	26,9 $\pm$ 10,3	30,8 $\pm$ 12,1 *	27,4 $\pm$ 12,0	27,5 $\pm$ 14,3
Общ билирубин, ммоль/л	18,7 $\pm$ 7,6	21,6 $\pm$ 8,8	19,3 $\pm$ 10,2	20,7 $\pm$ 9,7
Индекс КДО ЛЖ, мл/м ²	75,9 $\pm$ 24,8	75,7 $\pm$ 23,2	74,6 $\pm$ 20,4	73,1 $\pm$ 18,9

Продолж. табл. 6.16

Индекс объема ЛП, мл/м ²	35,1±10,3	31,2±8,7	36,3± 10,2	32,1±8,4 *
6-минутная ходьба, м	322,4±72,1	349,2±54,3*	325,8±62,3	356,2±59,4 *
ФК ХСН	2,78±1,19	2,50±1,07 *	2,69±1,17	2,46±1,11*

Примечания: 1. * – различия значений до и на фоне лечения в группе достоверны (при проведении сравнения использовался парный критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) либо критерий Т-Вилкоксона (в случае закона распределения отличного от нормального), $p < 0,05$;

2. # – различия между группами достоверны, $p < 0,05$ (при проведении сравнения использовался критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) либо критерий Манна-Уитни (в случае закона распределения отличного от нормального));

3. САД – систолическое АД; ЛП – левое предсердие.

В группе Е4 на фоне терапии отмечено статистически значимое увеличение содержания аланинаминотрансферазы и недостоверная тенденция к возрастанию значений аспартатаминотрансферазы. Как упоминалось выше, в обеих группах отмечено снижение средних величин гемоглобина в процессе лечения, более значительное в группе Е4. На фоне терапии в обеих группах отмечены благоприятные изменения уровней индекса объема левого предсердия, дистанции 6-минутной ходьбы, а также ФК ХСН (что, скорее, может быть следствием не влияния собственно антитромботических препаратов, но улучшения ситуации с контролем частоты желудочкового ритма в процессе комплексного лечения этих больных).

В заключение обсуждения варианта Е лечебной программы (применение антитромботических препаратов) укажем на следующие основные результаты:

1. 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).

2. 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.
3. 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.
4. Среди лиц с персистирующей / перманентной формами ФП / ТП 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.

ГЛАВА 7

ОБОСНОВАНИЕ КОНЦЕПЦИИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ПРОГРАММ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Вопрос прогнозирования эффективности лечения больных с ХСН при ИБС не утратил высокой актуальности несмотря на интенсивное изучение в течение последних нескольких десятилетий [106, 165, 166]. За это время постепенная разработка, внедрение в клиническую практику и повсеместное утверждение современных лечебных программ для постинфарктных больных и лиц с ХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ, потребовали формирования подходов к прогнозированию результатов лечения [94, 154, 226, 230]. 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, матриксных металлопротеиназ, 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) [5, 16, 21, 31, 235, 239].

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 [32, 118, 121, 239, 278]. Часть исследователей, например, привержена взгляду на необходимость оценки уровней МНУП (в т.ч. в динамике) для прогнозирования результатов лечения

[122, 235, 279], другие авторы указывают на невысокую специфичность этого подхода и отрицают его полезность в рутинной клинической практике [47, 129, 239, 278].

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

На рисунке 7.1 показаны основные этапы выработки и обоснования концепции прогнозирования эффективности различных видов лечебных подходов у больных ХСН при ИБС. Как видно из рисунка, начальным был этап сравнительного анализа результатов проспективного динамического наблюдения за несколькими группами больных (длительность этого этапа составляла не менее 18 месяцев). Первую из этих групп составили 145 больных, в силу различных причин не получавших целенаправленного регулярного лечения. Вторая группа включала 52 больных, получавших стандартные лечебные подходы, используемые в лечении ХСН, в т.ч. 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 или сартанов и β -АБ. Третью группу составили 184 больных, получавших в добавление к перечисленным выше стандартным лечебным подходам также дополнительные (они подробно описаны в разделе 6). Эти подходы включали: (1) уменьшение хронической чрезмерной тахикардии; (2) титрование АМР; (3) назначение статинов постинфарктным больным; (4) коррекцию ЖДА; (5) дифференцированное применение антитромботических средств. На основании данных такого наблюдения формировалась исходная гипотеза, являвшаяся в последующем основой для разработки предлагаемой концепции. Корректность этой гипотезы верифицировалась в процессе длительного проспективного наблюдения с оценкой эффективности и безопасности различных видов

лечебных программ. Далее результаты наблюдения статистически обрабатывались (с использованием мультивариантного логистического анализа, математического моделирования и др.) и формировалась концепция прогнозирования эффективности различных видов лечебных подходов у больных ХСН при ИБС.



Рисунок 7.1. 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 или сартанов и β-АБ; 2) ** – (1) уменьшение хронической чрезмерной тахикардии; (2) титрование АМР; (3) назначение статинов постинфарктным больным; (4) коррекцию ЖДА; (5) дифференцированное применение антитромботических средств.

В целом, при сравнении данных проспективного динамического наблюдения за больными с ХСН при ИБС в трех выделенных выше группах в течение 18 месяцев, нами отмечены следующие результаты (см. рисунок 7.2).

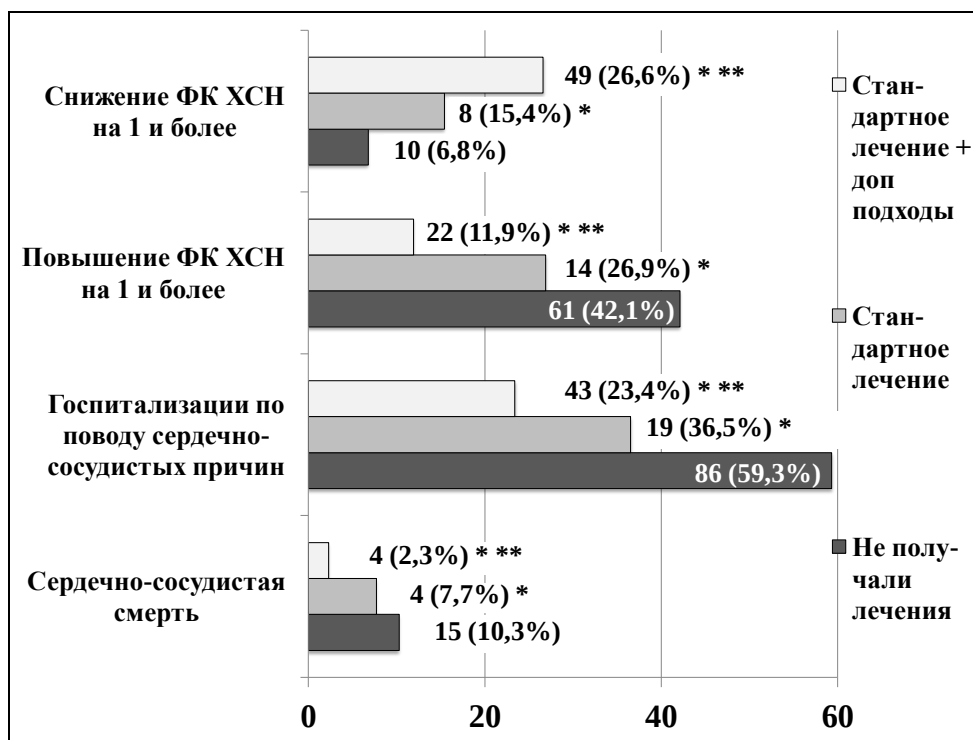


Рисунок 7.2. Результаты проспективного наблюдения за больными с ХСН при ИБС в течение 18 месяцев в зависимости от особенностей лечебной тактики.

Примечания: 1. * – различия значений соответствующих показателей в сравнении с группой лиц, не получавших регулярного целенаправленного лечения, достоверны, $p < 0,05$; 2. ** – различия значений соответствующих показателей в сравнении с группой больных, получавших только стандартное лечение ХСН, достоверны, $p < 0,05$.

За этот период в группе из 145 лиц, не получавших в силу различных причин целенаправленного регулярного лечения, умерли 15 (10,3%) больных; имело место 86 (59,3%) случаев госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин; в 61 (42,1%) наблюдении отмечено устойчивое нарастание клинических проявлений ХСН на 1 и более ФК; уменьшение этих проявлений на фоне лечения на 1 и более ФК было лишь в 10 (6,8 %) случаев. Во второй группе из 52 больных, получавших стандартные лечебные подходы, в течение 18 месяцев наблюдения умерли 4 (3,2%); случаев госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин было 19 (36,5%); стабильного усиления клинических проявлений ХСН на ≥ 1 ФК – 14 (26,9%), эти значения оказались существенно ниже аналогичных в первой из групп,

$p < 0,05$; уменьшение клинических проявлений ХСН на ≥ 1 ФК было отмечено в 8 (15,4 %) наблюдениях, что отчетливо чаще, чем в первой группе, $p < 0,05$. И наконец, в третьей группе, состоявшей из 184 больных, получавших в добавление к стандартным лечебным подходам также дополнительные, за 18 месяцев наблюдения умерли 4 (2,3%) больных; было 43 (23,4 %) случая госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин; в 22 (11,9 %) наблюдениях отмечено устойчивое нарастание клинических проявлений ХСН на ≥ 1 ФК (все эти значения достоверно ниже аналогичных в первой и второй группах, $p < 0,05$); уменьшение клинических проявлений ХСН на фоне лечения на ≥ 1 ФК было в 49 (26,6%) случаев, что выше значений этого показателя в первой и второй группах (см. рисунок 7.2).

Ниже показаны данные анализа связи между эффективностью и безопасностью отдельных вариантов использованных лечебных программ (от А до Е), с одной стороны, и исходными клинико-лабораторными и инструментальными параметрами, а также особенностями лечебной тактики, с другой стороны.

Вариант А лечебной программы (применение препаратов, влияющих на ЧСС) был использован у 154 больных с исходной ЧСС в покое > 75 уд/мин. В течение 18 месяцев лечение оказалось эффективным (с увеличением ФВ ЛЖ на $\geq 5\%$ в сравнении с исходным и/или с уменьшением индекса КДО на $\geq 5\%$ и/или с увеличением отношения Е/А трансмитрального кровотока на $\geq 5\%$ и/или с приростом дистанции 6-минутной ходьбы на ≥ 50 м и/или со снижением ФК ХСН на ≥ 1) и безопасным (с отсутствием побочных эффектов, которые потребовали бы отмены изучавшихся препаратов) у 58 (37,6%) больных. В таблице 7.1 представлены результаты анализа связи между имевшимися у больных, вошедших в вариант А лечебной программы, клинико-лабораторными и инструментальными параметрами, а также особенностями лечебной тактики, с одной стороны, и эффективностью и безопасностью лечения, с другой стороны.

Таблица 7.1

Анализ связи между клинико-лабораторными и инструментальными параметрами, а также особенностями лечебной тактики варианта А, с одной стороны, и эффективностью и безопасностью лечения, с другой стороны

Признаки	χ^2 ; p	β [SE]	ОШ [95% ДИ]	p
Исходные клинико-лабораторные и инструментальные параметры:				
ФВ ЛЖ	5,74; 0,014	2,89 [1,13]	16,9 [5,81; 43,2]	< 0,001
Ангиотензин II	4,48; 0,026	2,13 [0,97]	10,6 [3,44; 21,6]	< 0,001
Систолическое АД	3,07; 0,030	1,51 [0,63]	3,19 [1,56; 13,9]	< 0,01
Перенесенный передний Q-ИМ	2,83; 0,035	1,46 [0,61]	2,84 [1,37; 9,33]	< 0,01
Возраст	2,62; 0,043	1,31 [0,51]	2,72 [1,16; 5,91]	0,023
Особенности лечебной тактики:				
Использование ива-брадина + β -АБ	6,91; 0,012	2,94 [1,31]	18,9 [5,97; 53,2]	< 0,001
Снижение ЧСС к 18 месяцу на ≥ 10 уд/мин	2,69; 0,047	1,29 [0,56]	2,58 [1,12; 4,10]	0,039

Примечания: 1) β – коэффициент логистической регрессии; 2) SE – стандартная ошибка; 3) ОШ [95% ДИ] – отношение шансов и его 95 % доверительный интервал.

Приведены результаты оценки таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона, а также данные мультивариантного логистического регрессионного анализа.

Как видно из этой таблицы, связь ($p < 0,05$) отмечена между эффективностью и безопасностью лечения, применявшегося для контроля ЧСС, и такими параметрами, как исходные значения ФВ ЛЖ, систолического АД, уровни ангиотензина II, а также данные анамнеза о перенесенном

переднем Q-ИМ, возраст больных, применение ивабрадина в сочетании с β -АБ, достигнутое снижение ЧСС к 18 месяцу на ≥ 10 уд/мин.

Вариант В лечебной программы (применение АМР) оценивалось у 73 больных, имевших ≥ 1 маркера фиброзирования миокарда (в т.ч. диффузный фиброз $>50\%$ толщины стенки ЛЖ по данным МРТ сердца и/или уровни ММР-2 > 460 нг/мл и/или ММР-9 > 110 нг/мл и/или ТИМП-1 $> 144,0$ нг/мл и/или Гал-З $> 23,2$ нг/мл). При наблюдении в течение 18 месяцев эффективность и безопасность лечения (констатированные на основании тех же критериев, что и для варианта А лечебной программы, см. выше) были установлены у 31 (42,4%) больного. Анализ связи между имевшимися у этих больных клинико-лабораторными и инструментальными параметрами, а также особенностями лечебной тактики, с одной стороны, и эффективностью и безопасностью лечения, с другой стороны, представлен в таблице 7.2.

Таблица 7.2

Анализ связи между клинико-лабораторными и инструментальными параметрами, а также особенностями лечебной тактики варианта В, с одной стороны, и эффективностью и безопасностью лечения, с другой стороны

Признаки	χ^2 ; p	β [SE]	ОШ [95% ДИ]	p
Исходные клинико-лабораторные и инструментальные параметры:				
Индекс КДО ЛЖ	6,87; 0,011	2,93 [1,19]	19,3 [6,73; 57,5]	$< 0,001$
СКФ	5,74; 0,019	2,68 [1,02]	11,4 [5,03; 31,2]	$< 0,001$
Диффузный фиброз миокарда $\geq 50\%$ (МРТ)	3,24; 0,023	2,14 [0,86]	6,53 [2,13; 26,8]	$< 0,001$
Альдостерон	2,79; 0,037	1,68 [0,73]	4,91 [1,33; 14,2]	$< 0,001$
ММР-2	2,17; 0,039	1,33 [0,62]	2,79 [1,21; 4,24]	$< 0,01$
Особенности лечебной тактики:				
Доза АМР	4,86; 0,021	2,59 [0,91]	13,1 [5,66; 49,3]	$< 0,001$
Выбор АМР	2,07; 0,057	1,06 [1,12]	1,14 [0,76; 2,04]	0,056

Примечания: 1) β – коэффициент логистической регрессии; 2) SE – стандартная ошибка; 3) ОШ [95% ДИ] - отношение шансов и его 95 % доверительный интервал.

Как видно из этой таблицы, подобная связь была выявлена с исходными значениями индекса КДО ЛЖ, уровнями СКФ, диффузным фиброзом миокарда >50% толщины стенки ЛЖ по данным МРТ сердца, уровнями альдостерона и ММП-2 сыворотки крови, а также применявшейся дозой АМР (выбор конкретного АМР связи с эффективностью и безопасностью лечения не продемонстрировал).

Вариант С лечебной программы (применение статинов) оценивался у 97 постинфарктных больных; в течение 18 месяцев лечение оказалось эффективным и безопасным (с учетом тех же критериев, что были приведены выше) у 48 (49,5%) из них. В таблице 7.3 приведены результаты анализа связи между имевшимися у больных, вошедших в вариант С лечебной программы, клинико-лабораторными и инструментальными параметрами, а также особенностями лечебной тактики, с одной стороны, и эффективностью и безопасностью лечения, с другой стороны.

Таблица 7.3

Анализ связи между клинико-лабораторными и инструментальными параметрами, а также особенностями лечебной тактики варианта С, с одной стороны, и эффективностью и безопасностью лечения, с другой стороны

Признаки	χ^2 ; p	β [SE]	ОШ [95% ДИ]	p
Исходные клинико-лабораторные и инструментальные параметры:				
Перенесенный передний Q-ИМ	8,16; 0,009	2,97 [1,28]	23,9 [9,34; 71,2]	< 0,001
Первичное стентирование	5,94; 0,017	2,74 [1,13]	17,6 [6,85; 59,7]	< 0,001
МНУП	3,76; 0,021	2,53 [0,92]	11,4 [6,91; 30,4]	< 0,001
Гал-3	3,04; 0,032	1,93 [0,78]	9,13 [3,84; 21,8]	< 0,001
ХС ЛПНП	2,83; 0,034	1,78 [0,75]	6,91 [2,74; 15,7]	< 0,001

Продолж.табл.7.3

Особенности лечебной тактики:				
Доза статина	7,52; 0,013	2,87 [1,22]	16,5 [5,73; 41,2]	< 0,001
Выбор статина	1,92; 0,063	1,81 [2,74]	1,09 [0,54; 1,81]	0,074

Примечания: 1) β – коэффициент логистической регрессии; 2) SE – стандартная ошибка; 3) ОШ [95% ДИ] - отношение шансов и его 95 % доверительный интервал.

Как и ранее, показаны результаты оценки таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона, а также данные мультивариантного логистического регрессионного анализа. Выявлена статистически значимая связь между эффективностью и безопасностью лечения, включавшего применение статинов, с одной стороны, и перечисленными ниже параметрами, с другой стороны: перенесенным передним Q-ИМ, проведенным в острой фазе ИМ первичным коронарным стентированием, уровнями МНУП, Гал-3, ХС ЛПНП, а также дозой статина (подобная связь для выбора конкретного статина зарегистрирована не была).

Вариант D лечебной программы (противоанемическая терапия) был использован у 72 больных хронической ИБС с ХСН и сопутствующей железодефицитной анемией. В течение 18 месяцев наблюдения эффективность и безопасность лечения, включавшего и применение пероральных препаратов сульфата железа констатированы у 30 (41,7%) больных. В таблице 7.4 приведены данные анализа связи между исходными клинико-лабораторными и инструментальными параметрами, а также особенностями лечебной тактики, с одной стороны, и эффективностью и безопасностью лечения, с другой стороны. Такая связь эффективности и безопасности лечения была отмечена с перечисленными ниже факторами: уровнями железа сыворотки крови, коэффициента насыщения трансферрина железом, значениями индекса КДО ЛЖ, характером диастолической функции ЛЖ, а также избранным в качестве целевого уровнем гемоглобина.

Таблица 7.4

Анализ связи между клинико-лабораторными и инструментальными параметрами, а также особенностями лечебной тактики варианта D, с одной стороны, и эффективностью и безопасностью лечения, с другой стороны

Признаки	χ^2 ; p	β [SE]	ОШ [95% ДИ]	p
Исходные клинико-лабораторные и инструментальные параметры:				
Железо сыворотки	5,97; 0,018	2,59 [1,04]	17,3 [5,4; 39,1]	< 0,001
КНТ	3,21; 0,027	1,96 [0,69]	7,87 [3,21; 18,4]	< 0,01
Индекс КДО ЛЖ	3,06; 0,032	1,81 [0,61]	6,61 [2,62; 15,1]	< 0,01
Диастолическая функция ЛЖ	2,74; 0,043	1,70 [0,57]	4,32 [1,8; 9,22]	0,039
Особенности лечебной тактики:				
Целевой уровень гемоглобина	4,49; 0,021	2,45 [1,12]	9,7 [4,92; 21,3]	< 0,001

Примечания: 1) β – коэффициент логистической регрессии; 2) SE – стандартная ошибка; 3) ОШ [95% ДИ] – отношение шансов и его 95 % доверительный интервал; 4) КНТ – коэффициент насыщения трансферрина железом

Вариант E лечебной программы (применение антитромботических препаратов) оценивался у 129 больных, перенесших в сроки до 12 месяцев ИМ или эпизод нестабильной стенокардии (анализировалась двойная антитромбоцитарная терапия), а также у 56 больных, имевших персистирующую / перманентную формы ФП/ТП (у этих больных анализировалась терапия пероральными антикоагулянтами). При наблюдении в течение 18 месяцев, эффективность и безопасность лечения были установлены у 42 (32,5%) больных, получавших двойную антитромбоцитарную терапию и у 15 (27,2%) больных, получавших лечение пероральными антикоагулянтами. Анализ связи между имевшимися у этих больных клинико-лабораторными и инструментальными параметрами, а

также особенностями лечебной тактики, с одной стороны, и эффективностью и безопасностью лечения, с другой стороны, представлен в таблице 7.5.

Таблица 7.5

Анализ связи между клинико-лабораторными и инструментальными параметрами, а также особенностями лечебной тактики варианта Е, с одной стороны, и эффективностью и безопасностью лечения, с другой стороны

Признаки	χ^2 ; p	β [SE]	ОШ [95% ДИ]	p
Исходные клинико-лабораторные и инструментальные параметры (для применения антитромбоцитарных препаратов):				
Перенесенный передний Q-ИМ	7,31; 0,008	2,54 [1,17]	18,9 [5,7; 33,4]	< 0,001
СКФ	5,19; 0,017	2,36 [1,03]	14,1 [4,93; 29,7]	< 0,001
Возраст	4,84; 0,025	2,07 [0,76]	9,37 [3,61; 17,9]	0,025
Индекс КДО ЛЖ	2,79; 0,029	1,84 [0,92]	5,17 [2,31; 8,16]	0,045
Особенности лечебной тактики (для применения антитромбоцитарных препаратов):				
Длительность лечения	9,14; 0,011	2,69 [1,37]	20,1 [7,8; 65,4]	< 0,001
Исходные клинико-лабораторные и инструментальные параметры (для применения пероральных антикоагулянтов):				
Баллы CHA ₂ DS ₂ -VASc	11,33; 0,007	2,76 [1,19]	22,3 [10,1; 47,3]	< 0,001
Баллы HAS-BLED	9,93; 0,014	2,62 [1,06]	15,7 [5,82; 25,1]	< 0,001
Размер ЛП	7,64; 0,021	2,50 [0,94]	12,5 [4,21; 18,6]	< 0,001
Давность ФП	6,37; 0,034	2,26 [0,87]	10,8 [4,03; 16,5]	< 0,01
Особенности лечебной тактики (для применения пероральных антикоагулянтов):				
Выбор препарата	8,31; 0,024	2,57 [0,98]	15,9 [6,17; 20,3]	< 0,001

Примечания: 1) β – коэффициент логистической регрессии; 2) SE – стандартная ошибка; 3) ОШ [95% ДИ] - отношение шансов и его 95 % доверительный интервал.

Как видно из этой таблицы, подобная связь для двойной антитромбоцитарной терапии была выявлена с перенесенным передним Q-ИМ, исходными значениями СКФ, индекса КДО ЛЖ, возрастом больных, а

также длительностью лечения; для применения пероральных антикоагулянтов – с уровнями баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, размером левого предсердия, давностью ФП, а также с выбором перорального антикоагулянта.

Результаты анализа, представленного в настоящей главе, а также в главе 6, свидетельствуют о том, что у обсуждаемой категории больных добавление к стандартному (предусмотренному в отечественных и международных Рекомендациях) лечению ряда медикаментозных подходов может оказывать дополнительные благоприятные эффекты при удовлетворительной переносимости. Такие эффекты могут включать как улучшение параметров структуры и функции ЛЖ, так и позитивные изменения клинической картины, а возможно, и сердечно-сосудистого прогноза. Применение стандартного лечения существенно уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти у лиц с ХСН при ИБС; в то же время, дифференцированное использование препаратов, урежающих ЧСС, АМР, статинов, противоанемических и антитромботических препаратов способно обеспечить ряд дополнительных позитивных воздействий. При этом обращено внимание на то, что эффективность и безопасность перечисленных подходов (варианты А-Е лечебной программы) достаточно существенно различаются у разных больных. В качестве примеров можно привести более высокую эффективность АМР у лиц с исходно более высокими уровнями альдостерона крови (рис.6.5); для статинов – связь их эффективности с применяемой дозой (табл.7.3) и др.

Результаты сопоставлений клинико-лабораторных и инструментальных параметров, а также особенностей лечебной тактики, с одной стороны, и эффективностью и безопасностью лечения, с другой стороны, – позволили сформулировать гипотезу прогнозирования эффективности различных лечебных режимов у больных с ХСН при ИБС (см. рис. 7.3).



Рисунок 7.3. Гипотеза прогнозирования эффективности различных лечебных режимов у больных с ХСН при ИБС.

Комментируя этот рисунок, укажем, что: (1) эффективность дифференцированного выбора вариантов дополнительных лечебных режимов у больных с ХСН при ИБС требовала подтверждения; (2) выявленное по данным первого этапа наблюдения благоприятное влияние дополнительных лечебных подходов на гемодинамические и клинические параметры также нуждалось в верификации в более длительном проспективном исследовании.

На втором этапе анализа было выполнено сопоставление результатов проспективного наблюдения (суммарной длительностью $4,2 \pm 1,5$ лет) в зависимости от особенностей проводившегося лечения. После завершения первого этапа наблюдения, длившегося 18 месяцев и продемонстрировавшего благоприятные эффекты добавления к стандартному лечению ХСН также и дополнительных подходов, эта тактика была распространена и на больных, ранее получавших только стандартное лечение ХСН.

На основании результатов длительного проспективного наблюдения для каждого из вариантов дополнительных лечебных подходов был выполнен анализ факторов, определяющих эффективность и безопасность лечения. Для этого использовались несколько видов статистического анализа. 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 пороговых использовались вычисленные ранее величины этих показателей (см. табл. 5.7). 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).

Как видно из рисунка, значения AUC моделей составили: для ангиотензина II – 0,76 (95 % ДИ 0,72 – 0,81, $p < 0,01$); для альдостерона – 0,88 (95 % ДИ 0,83 – 0,92, $p < 0,001$); для ММП-2 – 0,78 (95 % ДИ 0,70 – 0,86, $p < 0,01$); для Гал-3 – 0,91 (95 % ДИ 0,88 – 0,95, $p < 0,001$). Кроме того, значение AUC модели составило для МНУП (лечение статинами) – 0,69 (95 % ДИ 0,61 – 0,77, $p < 0,01$). По данным экспертной шкалы для значений AUC подсчитанные нами величины (0,69-0,91) представляет качество прогностических моделей изучавшихся гормонов и биомаркеров – от среднего до высокого.

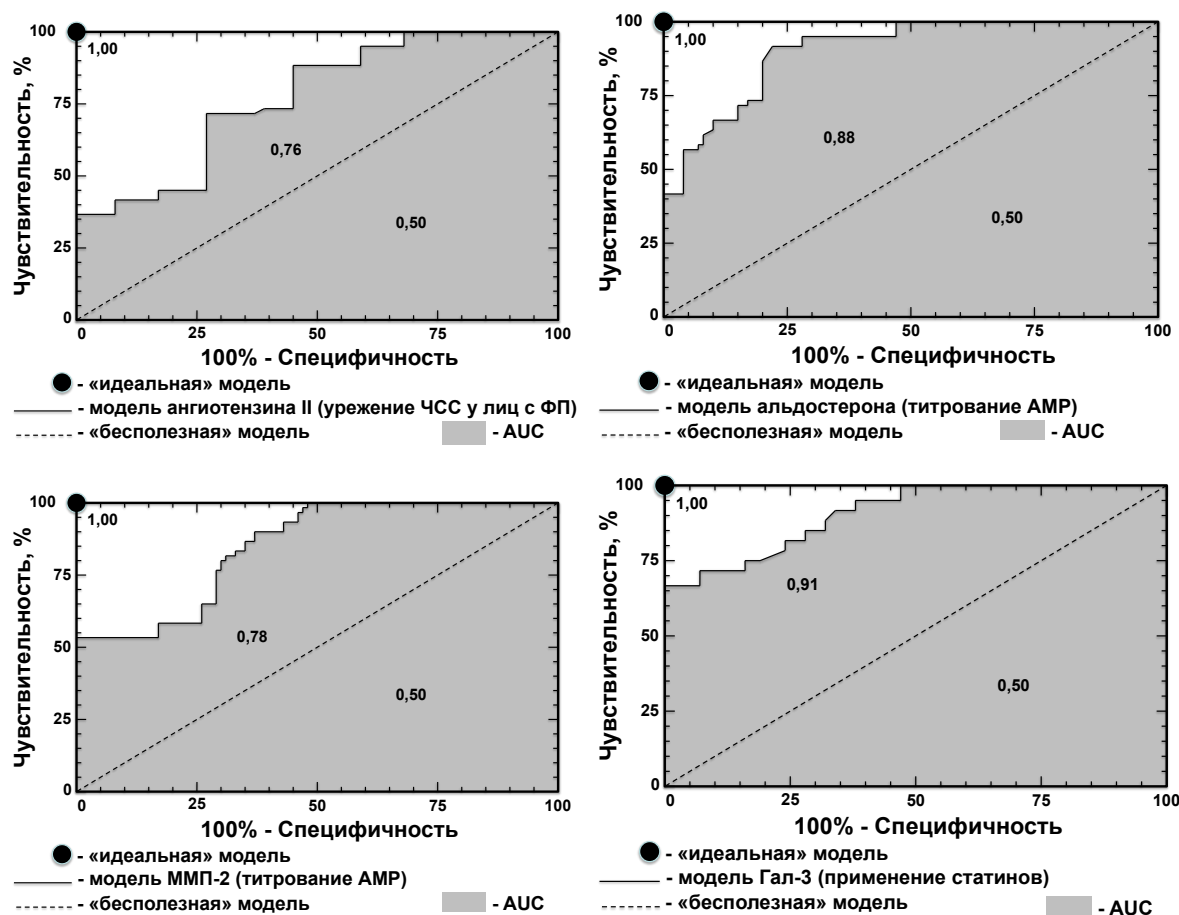


Рисунок 7.4. Карты кривых и AUC прогностических моделей ангиотензина II у лиц с ФП (лечение препаратами, урежающими ЧСС); альдостерона (титрование AMP); ММП-2 (титрование AMP); Гал-3 (применение статинов).

Для установления критериев, определяющих эффективность и безопасность лечения у больных с ХСН при ИБС, был также проведен множественный логистический регрессионный анализ. При этом независимыми переменными служили имевшиеся у больных исходные клинико-лабораторные и инструментальные параметры, а в качестве зависимой переменной были выбраны варианты результата лечения (эффективность и безопасность, либо отсутствие таковых). Результаты этого анализа приведены на рисунках 7.5-7.10.

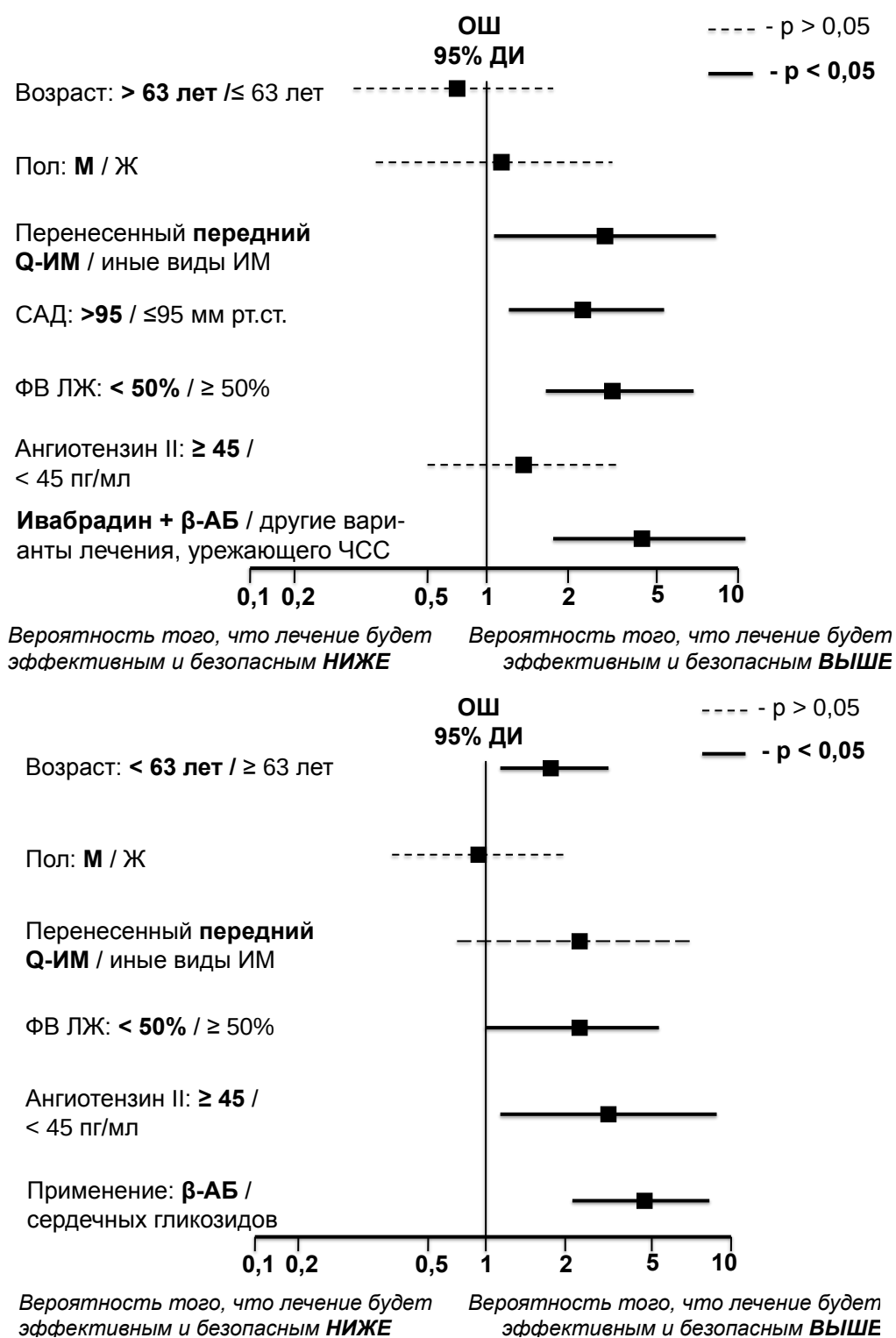


Рисунок 7.5. Влияние различных факторов на эффективность и безопасность лечения, направленного на уменьшение хронической чрезмерной тахикардии при синусовом ритме (вверху) и при фибрилляции предсердий (внизу).

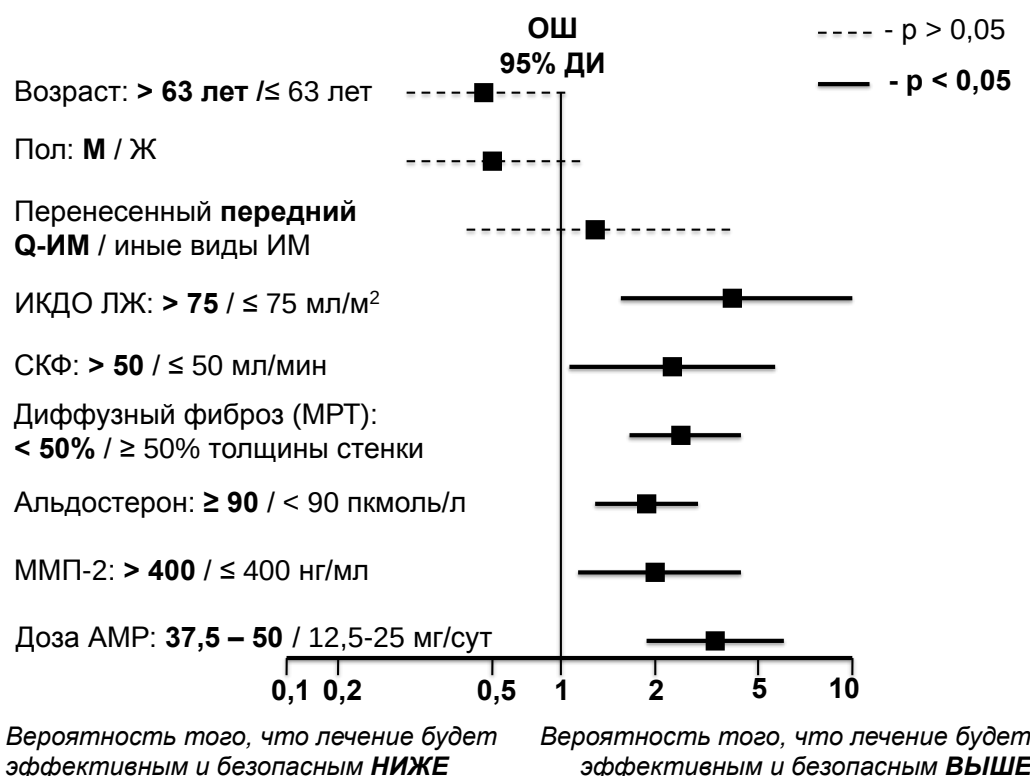


Рисунок 7.6. Влияние различных факторов на эффективность и безопасность применения AMP

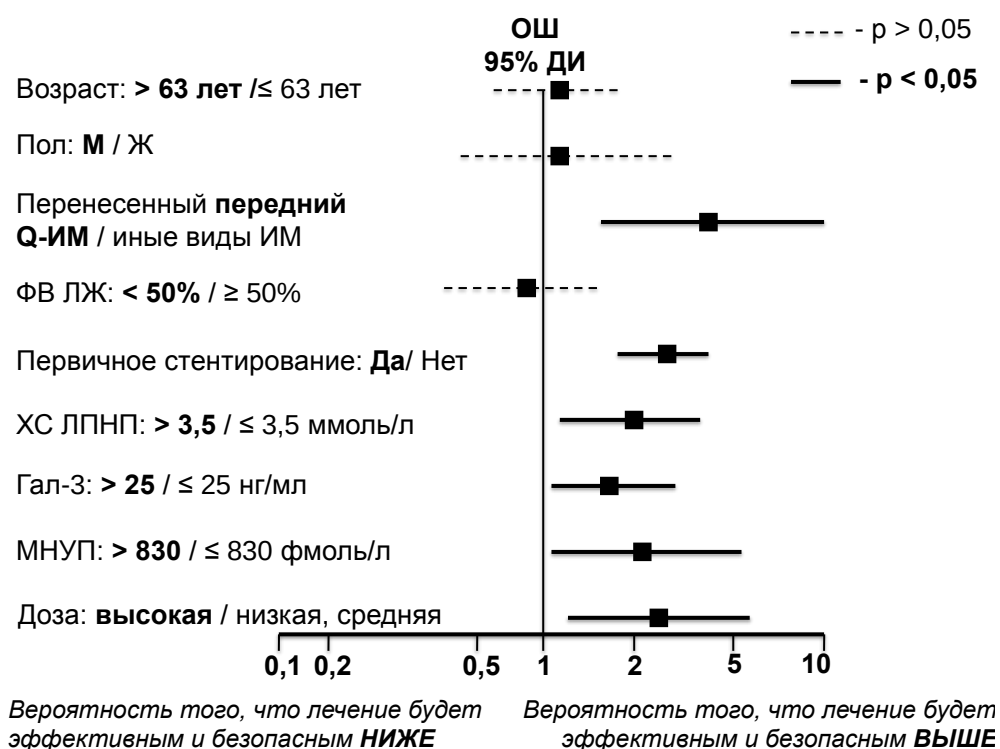


Рисунок 7.7. Влияние различных факторов на эффективность и безопасность использования статинов у постинфарктных больных

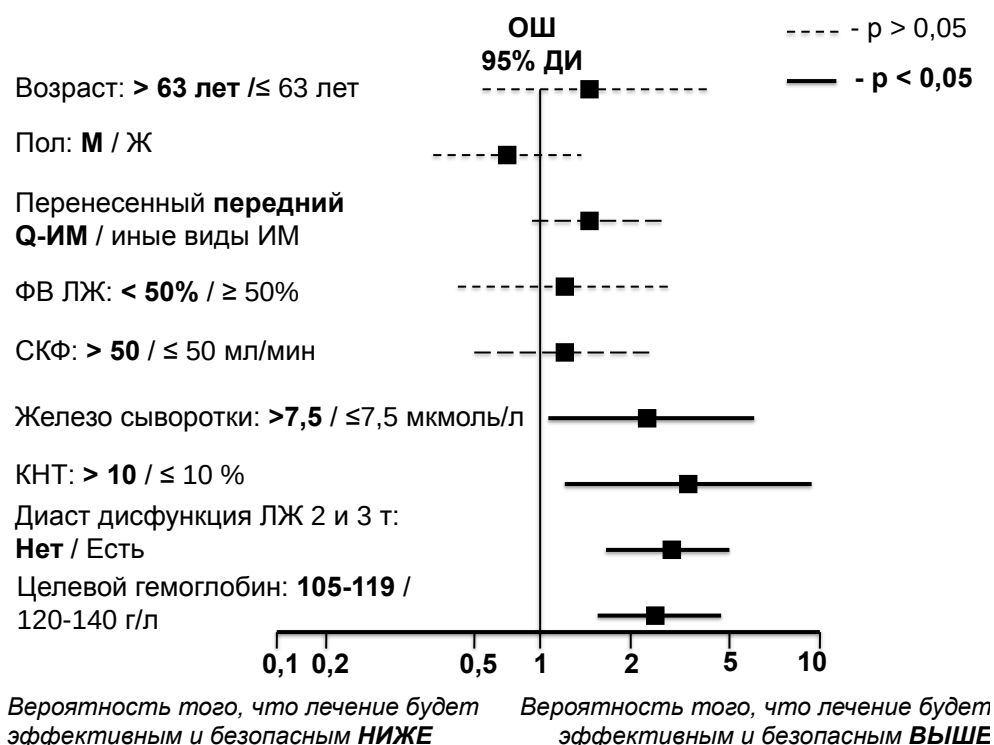


Рисунок 7.8. Влияние различных факторов на эффективность и безопасность применения препаратов сульфата железа у лиц с анемией

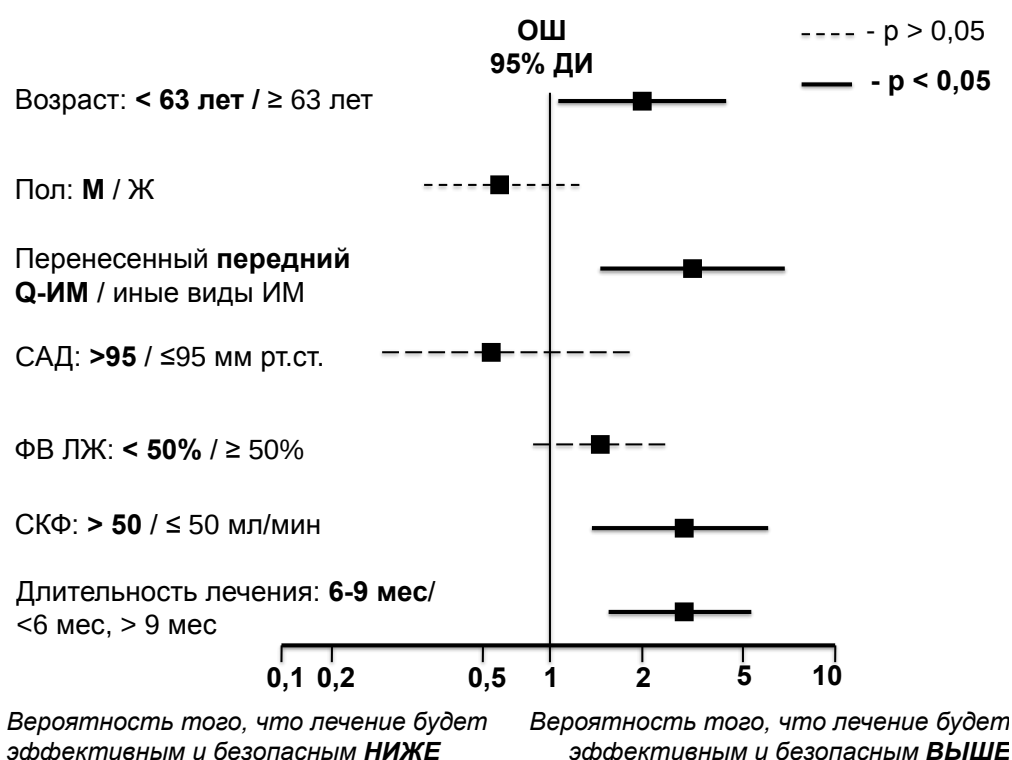


Рисунок 7.9. Влияние различных факторов на эффективность и безопасность применения антитромбоцитарных препаратов у постинфарктных больных

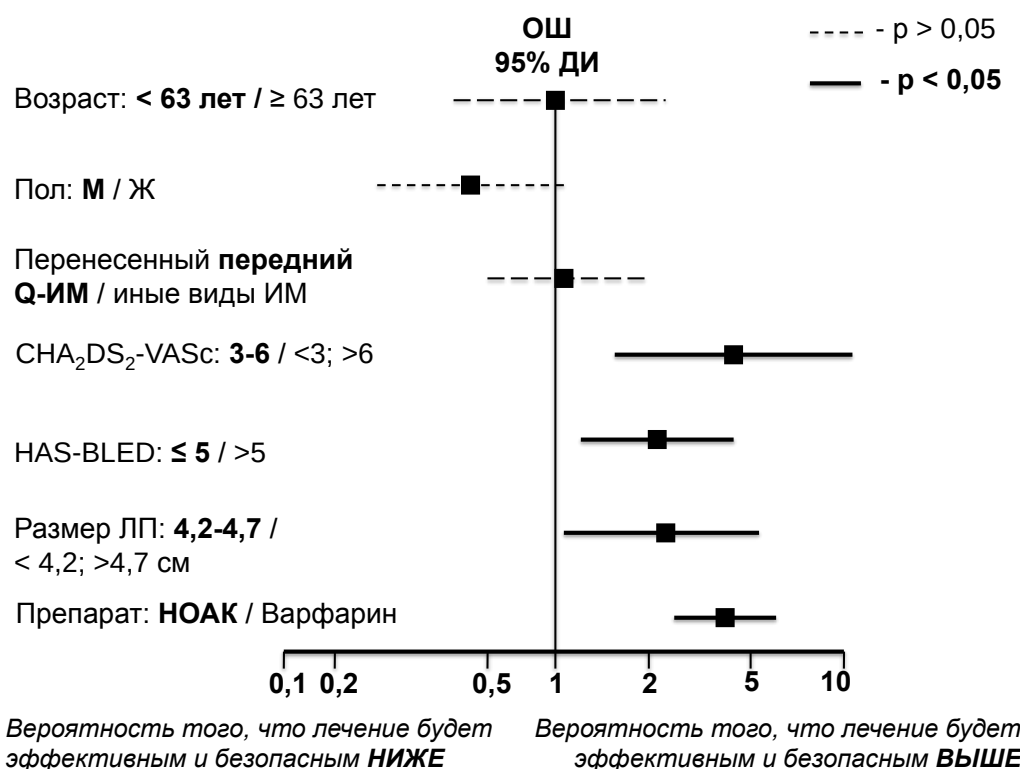


Рисунок 7.10. Влияние различных факторов на эффективность и безопасность применения пероральных антикоагулянтов у больных с персистирующей или перманентной формами фибрилляции / трепетания предсердий

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 7.11).

Критериями прогнозирования эффективности и безопасности **лечения, направленного на уменьшение хронической чрезмерной тахикардии** явились:

А – при синусовом ритме: (1) использование ивабрадина в сочетании с β-АБ; (2) исходный уровень САД > 95 мм рт.ст.; (3) уровни ФВ ЛЖ ≤49%; (4) размер ЛП 4,2-4,7 см; (5) перенесенный передний Q-ИМ;

Б – ФП: (1) использование β -АБ; (2) уровни ФВ ЛЖ $\leq 49\%$; (3) возраст < 63 лет; (4) уровни ангиотензина II ≥ 45 пг/мл.

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 $\leq 49\%$ • Перенесенный передний Q-ИМ А. При фибрилляции предсердий: • Использование β-адреноблокатора • Возраст < 63 лет • Значения ФВ ЛЖ $\leq 49\%$ • Ангиотензин II ≥ 45 пг/мл	
3	Критериями прогнозирования эффективности применения АМР являются: • Доза 37,5-50 мг/сут • ИКДО ЛЖ > 75 мл/м² • СКФ > 50 мл/мин • Диффузный фиброз (МРТ) $\geq 50\%$ • Альдостерон ≥ 90 пг/мл • ММП-2 > 400 нг/мл	
4	Критериями прогнозирования эффективности применения статинов у пост-инфарктных больных являются: • Перенесенный передний Q-ИМ • Первичное стентирование • Высокие дозы статинов • МНУП > 830 фмоль/л • Гал-3 > 25 нг/мл • ХС ЛПНП $> 3,5$ ммоль/л	
5	Критериями прогнозирования эффективности применения препаратов сульфата железа являются: • Железо сыворотки $> 7,5$ мкмоль/л • КНТ $> 10\%$ • Нет диаст дисф-зии ЛЖ 2 и 3 т • Целевой Hb = 105-119 г/л	
6	Критериями прогнозирования эффективности применения антитромботических препаратов являются: Антитромбоцитарных: • Перенесенный передний Q-ИМ • Длительность лечения = 6-9 мес • СКФ > 50 мл/мин • Возраст < 63 лет Пероральных антикоагулянтов: • CHA₂DS₂-VASc = 3-6 • HAS-BLED ≤ 5 • Новый антикоагулянт • Размер ЛП = 4,2-4,7 см	

Рис. 7.11. Концепция прогнозирования эффективности и безопасности различных лечебных режимов у больных с ХСН при ИБС.

Примечания: * - 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 ингибиторов АПФ или сартанов и β -АБ.

Критерии прогнозирования эффективности **применения АМР** включали: (1) использование их в дозах 37,5-50 мг/сут; (2) уровни индекса КДО ЛЖ $> 75 \text{ мл/м}^2$; (3) СКФ $> 50 \text{ мл/мин}$; (4) диффузный интерстициальный фиброз (по данным МРТ), занимающий $> 50\%$ толщины стенки ЛЖ; (5) уровни альдостерона $\geq 90 \text{ пкмоль/л}$; (6) уровни ММП-2 $> 400 \text{ нг/мл}$.

К критериям прогнозирования эффективности и безопасности **применения статинов у постинфарктных больных** отнесены: (1) перенесенный передний Q-ИМ; (2) использование первичного стентирования; (3) выбор высоких доз статинов; (4) сывороточные уровни МНУП $> 830 \text{ фмоль/л}$; (5) уровни Гал-3 $> 25 \text{ нг/мл}$; (6) уровни ХС ЛПНП $> 3,5 \text{ ммоль/л}$.

Критериями прогнозирования эффективности и безопасности **применения препаратов сульфата железа у лиц с анемией** явились: (1) уровни железа сыворотки $> 7,5 \text{ мкмоль/л}$; (2) коэффициент насыщения трансферрина железом $> 10\%$; (3) отсутствие диастолической дисфункции ЛЖ 2 и 3 типов; (4) целевые значения гемоглобина в пределах 105-119 г/л.

Критерии прогнозирования эффективности и безопасности **применения антитромбоцитарных препаратов у постинфарктных больных** включали: (1) перенесенный передний Q-ИМ; (2) длительность лечения в пределах 6-9 месяцев; (3) СКФ $> 50 \text{ мл/мин}$; (4) возраст $< 63 \text{ лет}$.

И наконец, критериями прогнозирования эффективности и безопасности **применения пероральных антикоагулянтов у больных с персистирующей или перманентной формами ФП/ТП** явились: (1) уровни баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc в пределах 3-6; (2) уровни баллов по шкале HAS-BLED ≤ 3 ; (3) выбор нового перорального антикоагулянта; (4) размер ЛП в пределах 4,2-4,7 см.

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ХСН является одной из наиболее серьезных проблем современной кардиологии и внутренней медицины, в целом [2, 12, 94, 106]. Она характеризуется высокой распространенностью и неблагоприятным прогнозом [7, 13, 98, 140, 181, 231]. 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 ИБС и артериальной гипертензии (это обусловлено тем, что лица, которые ранее погибали от ИМ и мозговых инсультов, сейчас доживают до этапа ХСН) [3-4, 94, 106, 167, 249]. Распространенность ХСН среди взрослого населения составляет 1,5-2 %, достигая 6-10 % у лиц в возрасте старше 65 лет [83-84, 94, 106, 166]. В Украине ХСН регистрируется у 2-3 % взрослых, а среди лиц старше 85 лет ее процент увеличивается до 15 % и более [15, 17, 22, 67, 94]. Эксперты Российской Федерации приводят данные о более высокой распространенности ХСН – до 7-10 %, причем констатируется рост ее за последние 10-15 лет, что в особенности касается тяжелых форм (III и IV ФК ХСН) [2, 32, 33, 98]. 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» [106, 165, 166]. 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) [106, 166]. 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 [12, 13, 98, 106]. Необходимость постоянного лечения и частых повторных госпитализаций делает ХСН проблемой, весьма затратной для общества в экономическом отношении [98, 138, 150]. 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 [15, 17, 22, 94]. Основное место в формировании и прогрессировании структурно-функциональных нарушений 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 [69, 70, 85, 239, 259, 264, 311, 316]. 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.

Изучение проблемы прогнозирования развития и прогрессирования ХСН – задача первостепенной важности, пока весьма далекая от решения [45, 94, 106, 165, 259]. 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 постинфарктных больных) продолжают признаваться ФВ ЛЖ и уровни МНУП [5, 31, 37, 94, 225, 239]. Место других факторов, включая активность биологических регуляторных систем – гормонов, маркеров деградации коллагена (ММП, ТИМП, Гал-3 и проч.) и иных биомаркеров; параметры МРТ и МСКТ сердца и др., в прогнозировании ХСН при ИБС оценивается неоднозначно и имеющиеся в литературе данные по этому вопросу достаточно противоречивы [5, 6, 31, 37, 46, 53, 122, 180, 268].

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 [5, 9, 16, 32, 55, 210, 216, 309]. За это время постепенная разработка, внедрение в клиническую практику и повсеместное утверждение современных лечебных программ для постинфарктных больных и лиц с ХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ, потребовали формирования подходов к прогнозированию результатов лечения [94, 154, 156, 226, 230]. На основании данных крупнейших многоцентровых исследований был предложен ряд критериев, определяющих эффективность лечебной тактики у этих категорий больных, к числу которых можно отнести исходные клиническо-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) [5, 16, 21, 31, 235, 239]. 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 [32, 36, 118, 121, 239, 278]. 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 [122, 235, 279], другие авторы указывают на невысокую специфичность таких подходов и отрицают их полезность в рутинной клинической практике [47, 129, 239, 278].

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

Целью настоящей работы явилось повышение качества диагностики, прогнозирования, профилактики и лечения различных клинικο-патофизиологических вариантов ХСН у больных с ИБС. Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи: (1) изучить с помощью комплекса лучевых методов диагностики (эхокардиография, МСКТ, МРТ) особенности геометрии, глобальной и региональной 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 клинικο-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 -АБ, ивабрадин и сердечные гликозиды; (5) оценить у лиц с маркерами фиброзирования миокарда результаты использования разных дозирочных режимов АМР; (6) у постинфарктных больных изучить эффективность и безопасность применения различных доз статинов; (7) изучить у лиц с ХСН, имеющих хроническую железодефицитную анемию, 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 постинфарктных 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.

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. В начале обследования и в процессе наблюдения у всех оценивали уровни клинико-лабораторных показателей, выполняли ЭКГ и ЭхоКГ исследования; 86 больным выполняли МСКТ сердца, 57 – МРТ сердца. В ряде случаев оценивали сывороточные концентрации альдостерона, ангиотензина II, норадреналина, МНУП, ММП-2 и -9, ТИМП-1 и Гал-3. 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 проспективного изучения эффективности и переносимости различных вариантов лечебных режимов, включавшая применение: А) препаратов, влияющих на ЧСС – карведилола, ивабрадина, дигоксина; В) блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – ИАПФ / сартанов, АМР; С) различных дозировок статинов (аторвастатина, розувастатина); D) при наличии ЖДА – противоанемической терапии пероральными препаратами сульфата железа с разными целевыми уровнями гемоглобина крови; Е) антитромботических препаратов (ацетилсалициловой кислоты, ингибиторов $P2Y_{12}$ -рецепторов тромбоцитов, пероральных антикоагулянтов, включая варфарин и новые). 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 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 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.

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. Представленная высокая частота разнообразных структурно-функциональных изменений сердца, выявленная в настоящей работе, объясняется как разворачивающимися у обсуждаемой категории больных процессами ремоделирования ЛЖ, так и активацией биологических регуляторных систем [69, 131, 132, 250]. Более подробно изменения структуры и функции ЛЖ у больных ХСН при ИБС будут рассмотрены ниже.

Выраженный кальциноз коронарных артерий с уровнями ККИ > 400 ед Agatston имел место у 42,6 % из 68 больных, которым выполнялась МСКТ сердца. Количественной оценке коронарного кальциноза с подсчетом ККИ в

настоящее время придается большое значение при проведении МСКТ сердца; эти данные находят использование в прогнозировании коронарного риска (в т.ч. у бессимптомных и малосимптомных больных) и в выборе лечебной тактики при хронической ИБС [50, 58, 84Ю 86, 89, 142, 237, 253]. Необходимо отметить, что в настоящем исследовании не было отмечено статистически значимых корреляций между уровнями массы миокарда ЛЖ, определяемой при МСКТ с таковыми, получаемыми при эхокардиографии, на что обращают внимание и другие исследователи [19, 91, 229]. Несколько менее применима МСКТ в оценке использования состояния миокарда (его перфузии, жизнеспособности, функции – в т.ч. с использованием функции «позднего усиления» – «late enhancement» и подсчетом фракционного резерва коронарного кровотока) [224, 298]. Современные технологии МСКТ демонстрируют достаточно высокую чувствительность в диагностике нарушений миокардиальной перфузии [100, 109]. К недостаткам метода относят необходимость в экспозиции иод-содержащих контрастных веществ и ионизирующего излучения [100, 200, 229, 253].

Диффузный интерстициальный фиброз миокарда констатирован у 77,2 % из 57 лиц, которым проведена МРТ сердца. У 24 больных МРТ позволила выявить или детализировать особенности гипертрофии ЛЖ в сложных случаях – это касалось в первую очередь лиц, имевших значительные постинфарктные 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.

МРТ сердца – относительно недавно внедренный в клиническую практику диагностический метод – рассматривается в настоящее время в качестве информативного и ценного, хотя в силу малой доступности и дороговизны носящего вспомогательный характер [82, 90]. Наиболее широкое применение он находит при ИБС и ХСН [134, 191, 224, 228, 237]. Коронарная МРТ-ангиография позволяет выявлять и оценивать особенности атеросклеротических бляшек, что имеет определенное значение в оценке степени коронарного риска [134, 191]. В последние годы надежды возлагают на выявление при МРТ-ангиографии участков недавнего тромбозирования как внутри подвергшейся деструкции бляшки, так и в просвете сосуда [237]. МРТ в сравнении с МСКТ предоставляет более широкие возможности для оценки структуры и функции миокарда [224, 227]. Перфузионные МРТ-исследования в покое и на фоне вазодилатации, с использованием «позднего усиления» – «late enhancement» с гадолинием позволяют выявлять гипоперфузируемые ишемизированные участки миокарда, оценивать обратимость дефектов коронарной перфузии [196]. МРТ находит применение в диагностике перенесенных ранее ИМ, определении особенностей зон ИМ и пери-инфарктной (некроз, отек, геморрагии, микроваскулярная обструкция, тромбозы и др), выявлении участков жизнеспособного миокарда и полей фиброза [214, 298]. МРТ позволяет с высокой точностью оценивать особенности геометрии и функции ЛЖ [236, 252], что выполнялось и в настоящей работе. Кроме малой доступности к недостаткам метода могут быть отнесены потенциальная токсичность гадолиния, дискомфортность исследования для лиц с клаустрофобией и невозможность его проведения больным с металлическими имплантами (например, кардиостимуляторами) [227]. Несомненными достоинствами метода являются его высокая

информативность и отсутствие необходимости в ионизирующем излучении [134, 196].

В становлении и прогрессировании постинфарктного ремоделирования ЛЖ одно из центральных мест отводится многообразным изменениям нейрогуморальных, цитокиновых и иных регуляторных систем ЛЖ [5, 6, 59, 164, 184, 197, 216, 222, 226, 239]. Работы последних лет достаточно подробно очертили круг уже изученных закономерностей в пределах этой проблемы, а также обозначили спектр еще нерешенных вопросов [5, 216, 246, 259, 291]. И если место гиперактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической систем в развитии симптомокомплекса ХСН относится к уже достаточно разработанным разделам, то их роль в формировании отдельных компонентов постинфарктного ремоделирования ЛЖ (например, его диастолической дисфункции и дилатации) нуждается в дополнительном исследовании [292, 316, 322]. 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 [94, 180, 223, 313], то целый ряд вопросов еще требует уточнения (взаимодействие с нейрогуморальными системами, влияние на темп и вариант ремоделирования) [41, 47, 137, 179, 203, 259]. 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) [45, 76, 106, 167], 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. В течение последних полутора десятилетий сформировались представления о важной роли альдостерона в процессах фиброзирования миокарда и его ремоделирования у больных с ХСН при ИБС [21, 41, 179]. Представлены данные о том, что при длительном устойчивом увеличении уровней альдостерона в циркуляции происходит значительное ускорение пролиферации фибробластов с выраженной стимуляцией процессов периваскулярного фиброзирования [41, 94, 184, 267]. Альдостерону отводится важное место в развитии и прогрессировании ремоделирования ЛЖ, а также ХСН [266, 332]. Повышенные концентрации альдостерона способствуют задержке натрия и воды с развитием отеков, увеличению потерь калия и магния, повышению симпатической и снижению парасимпатической активности, нарушению барорецепторной функции, усугублению дисфункции эндотелия, увеличению вазомоторной реактивности и оксидативного стресса [94, 141, 266]. Вторичный гиперальдостеронизм способствует периваскулярному и интрамиокардиальному фиброзированию, снижению податливости стенки артерий, увеличению темпов ремоделирования камер сердца, повышению жесткости их стенок и, как следствие, развитию и прогрессированию диастолической и систолической дисфункции ЛЖ [182, 266].

В данной работе установлена связь уровней ангиотензина II с такими клинико-инструментальными особенностями больных ХСН при ИБС, как АГ, ФК ХСН, наличие гипертрофии и дилатации ЛЖ, его систолической и диастолической дисфункции, степень выраженности диффузного фиброзирования миокарда. Ангиотензин II рассматривается в настоящее время как один из ведущих рост-стимулирующих факторов при различных вариантах гипертрофии и ремоделирования ЛЖ (при перегрузке ЛЖ давлением, объемом, а также при их комбинации, в т.ч. у постинфарктных больных); он также оказывает отчетливые профибротические эффекты [114,

230]. Повышенные уровни ангиотензина II инициируют мальадаптивную внутриклеточную стимуляцию, способствуя увеличению темпов апоптоза миокардиоцитов, повышая темпы формирования дилатации и систолической дисфункции ЛЖ [94, 113]. Важными механизмами неблагоприятного влияния ангиотензина II на ремоделирование ЛЖ являются повышение уровней кальция в цитозоле миокардиоцитов, стимуляция формирования свободных кислородных радикалов, увеличение экспрессии профибротических медиаторов [94, 301, 328, 333].

Содержание норадреналина в крови у обследованных больных было статистически значимо связано со степенью и давностью АГ, наличием сахарного диабета, гипертрофии ЛЖ, дилатации ЛЖ и левого предсердия. Симпатическая гиперактивность регистрируется, по данным литературных источников, у больных с острым ИМ, а также у постинфарктных больных [94, 101, 243]. Причины симпатической активации в этих ситуациях многообразны и недостаточно изучены (резидуальная ишемия миокарда, дилатация ЛЖ, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эмоциональный стресс и другие факторы) [94, 101, 328]. Устойчиво повышенный уровень адренергической стимуляции оказывает целый ряд эффектов на процессы постинфарктного переустройства ЛЖ [313]. Среди них — возможная прямая стимуляция активности ММП (с нарушением структурных характеристик коллагена в миокарде, повышением его податливости и последующей дилатацией ЛЖ); снижение плотности β -адренорецепторов на миокардиоцитах, их гиперфосфорилирование, ингибирование кальциевых каналов сарколеммы и последующим снижением систолической функции ЛЖ) [94, 180, 223, 313]. Гиперадренергическая сигнализация также ведет к перегрузке миокардиоцитов кальцием, что может являться значимым мальадаптивным стимулом, увеличивающим вероятность апоптоза миокардиоцитов [41, 47, 137, 179, 203, 259].

В течение последнего десятилетия существенно активизировались исследования различных биологических субстанций (именуемых биомаркерами), оценка уровней которых позволяла бы улучшать диагностику, прогнозирование и выбор лечебной тактики при различных заболеваниях внутренних органов [5, 30, 31, 37, 47, 53, 120]. В настоящее время многие десятки подобных маркеров находятся на разных этапах изучения и апробирования; часть из них уже в полной мере вошла в клиническую практику и включена в международные рекомендации [61, 94, 121, 124, 129, 159]. В кардиологии в качестве примеров таких повсеместно принятых биомаркеров могут быть приведены тропонины и натрийуретические пептиды (в первую очередь, МНУП), вошедшие с высокими уровнями «доказательности» в Рекомендации по диагностике и лечению различных вариантов острого коронарного синдрома и острой / хронической СН, соответственно [45, 106, 167].

У наблюдавшихся в работе лиц с ХСН при ИБС отмечена связь концентраций МНУП в крови с такими факторами, как возраст, наличие сахарного диабета, ХБП, ФК ХСН, перенесенный ИМ с патологическим зубцом Q, систолическая и диастолическая дисфункция ЛЖ. МНУП относят к маркерам миокардиального стресса; его высвобождение увеличивается при наличии гипертрофии ЛЖ, его дилатации, при возрастании уровней напряжения стенки ЛЖ [124]. Концентрации МНУП прогрессивно нарастают с увеличением ФК ХСН [127]. В более значительной степени они обычно повышены при ХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ, чем при ХСН с сохранной систолической функцией ЛЖ [31, 304]. Хотя уровни этих пептидов увеличиваются с возрастом и при снижении функции почек (как и у обследованных нами больных), остается неясным, связано ли это нарастание с увеличением напряжения стенок ЛЖ, либо же с иными факторами, например, с ухудшением их почечного клиренса [94, 254]. Оценка концентраций МНУП достаточно широко используется для оценки прогноза

у больных с ХСН [127, 193, 269, 323]. Показано, что данные, полученные на момент поступления в клинику с диагнозом декомпенсации ХСН, вполне применимы для прогнозирования степени риска внутригоспитальной смертности [122, 280]. Также имеются свидетельства того, что результаты оценки уровней МНУП у стабильных больных с ХСН в амбулаторной практике, могут использоваться для оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти [122].

Особое место среди кардиальных биомаркеров занимают маркеры миокардиального фиброза [124]. Ряд авторитетных кардиологов считают одним из наиболее впечатляющих недавних открытий в понимании процесса ремоделирования сердца идентификацию и установление патофизиологической роли семейства коллагенолитических энзимов (ММП) и их гликопротеиновых антагонистов (ТИМП) [1, 30, 59, 270]. Нарушение баланса между системами ММП и ТИМП с преобладанием активности ММП может приводить к дилатации ЛЖ и истончению его стенки в результате процесса скольжения мышечных волокон или отдельных миокардиоцитов в стенке ЛЖ. Этот же процесс может обуславливать ухудшение глобальной систолической функции ЛЖ в результате развития диссинхронии сокращения волокон его миокарда [1, 52, 199, 268].

Среди матриксных металлопротеиназ в настоящей работе изучались две – ММП-2 и -9. Показано наличие связей уровней ММП-2 – с возрастом, наличием в анамнезе перенесенного переднего Q-ИМ, сахарного диабета, ФП, диастолической и систолической дисфункции ЛЖ; ММП-9 – с наличием и степенью АГ, ХБП, гипертрофии ЛЖ, его диастолической дисфункции, концентрациями альдостерона и ангиотензина II сыворотки крови, степенью выраженности миокардиального фиброзирования. ММП относятся к семейству цинксодержащих эндопептидаз, функция которых связана с обменом белков межклеточного матрикса [124]. Они синтезируются и секретируются целым рядом клеток: фагоцитами, лимфоцитами,

фибробластами, эпителиальными и онкогенно-трансформированными клетками [292]. В настоящее время открыто более 25 видов ММП; ММП-2 и -9 относятся к желатиназам [124]. В ряде клинических исследований установлено, что уровень ММП-2 и -9 повышается у больных с нестабильной стенокардией, острым ИМ по сравнению со здоровыми контрольными лицами [244]. Полагают, что повышенные уровни этих ММП могут отражать тяжесть коронарного атеросклероза. ММП-9 рассматривается как важная составляющая нейтрофильной миграции и прямого повреждения тканей [199, 268, 270]. Экспериментальные и клинические данные говорят о том, что ММП в целом и, в частности, ММП-9, играют важную роль как в острой, так и в хронической фазе миокардиального ответа на ишемию, они регулируют процессы, происходящие в экстрацеллюлярном матриксе миокарда [199, 335]. ММП-9 и -2 способны разрушать компоненты этого матрикса, что способствует ремоделированию ЛЖ [124, 199, 313, 335]. Представлены данные о том, что повышенные уровни ММП-9 в сыворотке крови постинфарктных пациентов ассоциированы со снижением ФВ ЛЖ и увеличением степени выраженности его дилатации [94, 244, 313]. В экспериментальных работах было продемонстрировано, что в постинфарктном периоде уровни ММП-2 и ММП-9 были значительно повышены в местах наиболее интенсивного протекания процесса ремоделирования [124, 268]. Уровни ММП-2 и -9, по мнению некоторых исследователей, могут быть маркерами ремоделирования миокарда т.к. тесно связаны с ЭхоКГ параметрами [124, 268, 270]. Их оценка может способствовать получению дополнительной прогностической информации относительно неблагоприятного течения ХСН и прогноза у постинфарктных больных [53, 270]. Эта точка зрения получила подтверждение и в проведенном нами исследовании.

У обследованных больных также отмечена связь уровней ТИМП-1 с такими характеристиками, как возраст, ФК ХСН, наличие ХБП,

диастолической дисфункции ЛЖ, дилатации ЛЖ и левого предсердия, значение ККИ. Система ТИМП регулирует активность ММП путем связывания с ними и блокирования способности этих энзимов к литическому действию на коллаген [124]. Чрезмерная экспрессия ТИМП благоприятствует прогрессии миокардиального фиброза [222, 242, 292]. Потеря ТИМП-контроля за активностью ММП рассматривается как важная причина повышения этой активности при ХСН [124]. При ХСН могут выявляться как снижение, так и повышение интрамиокардиальных уровней ТИМП-1, а также нарушение связывания ММП-ТИМП. Несоответствие между уровнями ММП и ТИМП способствует персистирующей активации ММП (с индексами 2, 3, 8, 9, 13,14), чрезмерному протеолизу экстрацеллюлярного матрикса и прогрессирующей дилатации ЛЖ [270]. В нескольких экспериментальных работах было отмечено, что низкие уровни ТИМП-1 ассоциированы с дефектами структуры экстрацеллюлярного матрикса миокарда, а также с развитием гипертрофии и дилатации ЛЖ, снижением его систолической функции [313, 335]. Ряд клинических исследований у больных АГ продемонстрировал наличие прямой связи между содержанием ТИМП-1 в циркуляции, с одной стороны, и размером ЛЖ, массой его миокарда и площадью поперечного сечения миокарда, с другой стороны [199]. В ряде эпидемиологических исследований получены также данные о том, что повышение уровней ТИМП-1 ассоциировано с увеличением степени сердечно-сосудистого риска у больных с хронической ИБС (в т.ч. постинфарктных), ХСН [94, 270]. Полученные в настоящем исследовании данные подтверждают точку зрения о тесной связи системы ТИМП-ММП с процессами постинфарктного ремоделирования (в особенности, с такими его компонентами, как дилатация и фиброзирование).

В работе также продемонстрированы связи структурно-функциональных особенностей ЛЖ, а также клинико-лабораторных особенностей больных с уровнем еще одного изученного биомаркера – Гал-3.

Он демонстрировал ассоциацию с такими факторами, как возраст, ХБП, гипертрофия ЛЖ, диастолическая дисфункция ЛЖ, уровни альдостерона крови, значения ККИ и степень выраженности диффузного миокардиального фиброза. Гал-3, представитель лектинов, сейчас активно изучается у кардиологических больных [6, 37, 47, 183]. Гал-3 экспрессируется активированными макрофагами и пролиферирующими фибробластами, при этом участвует в регуляции целого ряда патологических процессов, включая воспаление, фиброз и опухолевый рост [184]. Особый интерес представляет выявленная несколько лет назад связь уровней Гал-3 с процессами развития миокардиального фиброза [186, 245]. Показано, что при увеличении уровней Гал-3 усиливается пролиферация миокардиальных фибробластов. Гал-3 способствует продукции фибробластами коллагена 1 типа и его депонированию в матриксе миокарда [245]. Продemonстрирована связь концентраций Гал-3 в крови со степенью выраженности фиброза миокарда и патологического ремоделирования камер сердца [186, 318]. Участие Гал-3 в процессах воспаления и фиброза не ограничивается миокардом. Имеются сообщения о связи повышения его уровней в сыворотке крови с риском развития фибротических процессов в других органах, включая печень, легкие и сердце [6, 47, 183, 184]. Пристальное внимание уделяется изучению возможной связи концентраций Гал-3 с риском развития и прогрессирования ХСН (подтверждение тесной ассоциации позволяет говорить о возможности использования этого биомаркера в прогностических целях) [6, 31, 245, 304]. Представленные, пока еще недостаточно обширные, результаты исследований дают основание рассматривать Гал-3 в качестве перспективного биомаркера для прогнозирования ХСН в этих группах, однако применимость его в широкой практике требует дальнейшего изучения [183, 186, 245, 304]. Данные настоящей работы позволяют согласиться с этой точкой зрения.

Изучение проблемы прогнозирования развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний – задача первостепенной важности, пока весьма далекая от решения [45, 94, 106, 165, 259]. В полной мере это касается и ХСН. 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 постинфарктных больных) продолжают признаваться ФВ ЛЖ и уровни МНУП [5, 31, 37, 94, 225, 239]. Место других факторов, включая активность биологических регуляторных систем – гормонов, маркеров деградации коллагена (ММП, TIMP, Гал-3 и проч.) и иных биомаркеров; параметры МРТ и МСКТ сердца и др. в прогнозировании ХСН при ИБС оценивается неоднозначно и имеющиеся в литературе данные по этому вопросу достаточно противоречивы [5, 6, 31, 37, 46, 53, 122, 180, 268]. Это мотивирует продолжение научного поиска, направленного на улучшение прогнозирования ХСН.

С целью выработки и обоснования концепции прогнозирования развития и прогрессирования ХСН у больных ИБС, после формирования первоначальной гипотезы этой концепции в обсуждаемой работе было предпринято проспективное динамическое наблюдение, в процессе которого устанавливалась связь особенностей изменений структуры и функции ЛЖ, характера постинфарктного ремоделирования ЛЖ, а также прогрессии ХСН с исходными клинико-лабораторными и инструментальными параметрами больных. Полученные данные обрабатывались с помощью комплекса статистических методов анализа, позволяющих проверить адекватность построенной математической модели.

На момент начала наблюдения гипертрофия ЛЖ была выявлена у 61,2 % обследованных больных с ХСН при ИБС; еще у 15,2 % отмечено наличие концентрического ремоделирования ЛЖ. Гипертрофия ЛЖ была представлена как умеренная в 42,6% случаев, выраженная – в 18,6%;

концентрическая – в 35,2% и эксцентрическая – в 26,0%. Достоверная связь риска гипертрофии ЛЖ (в целом, а также ее отдельных вариантов – выраженной и эксцентрической гипертрофии ЛЖ) и концентрического ремоделирования ЛЖ выявлена со следующими факторами: АГ, перенесенным ИМ с патологическим зубцом Q, возрастом, наличием ХБП, сахарного диабета и анемии.

Гипертрофия ЛЖ у лиц с ХСН при ИБС является следствием воздействия как гемодинамических факторов (комбинированная хроническая перегрузка ЛЖ давлением и объемом), так и нейрогуморальных (рост-стимулирующие эффекты гиперактивности нейрогуморальных и иных регуляторных систем) [163, 164, 223, 238, 273, 279]. Представляя универсальный ответ миокарда на перечисленные воздействия, гипертрофия ЛЖ на начальном этапе есть компенсаторная реакция, позволяющая снизить повышенное напряжение стенки ЛЖ, однако в последующем она становится самостоятельным неблагоприятным патофизиологическим фактором (увеличиваются фиброз миокарда, риск развития диастолической дисфункции ЛЖ, ишемии, аритмий) [94, 132, 197]. Отмеченные в настоящей работе высокая частота гипертрофии ЛЖ в целом, а также преобладание ее концентрической модели над эксцентрической соответствуют приводимым в работах других авторов [94, 259]. Что касается установленных факторов риска гипертрофии ЛЖ, то АГ и возраст явились ожидаемыми [121, 238], остальные требуют комментария. Связь гипертрофии ЛЖ с перенесенным ИМ не является стандартной находкой, но может быть объяснена ответом сохранившихся интактными (после повреждения) сегментов миокарда ЛЖ на повысившуюся рабочую нагрузку [94, 259, 311]. Дискутируется связь гипертрофии ЛЖ с такими факторами, как ХБП, сахарный диабет и анемия [223]. В части случаев они могут находиться в связи друг с другом; имеются данные о зависимости гипертрофии ЛЖ у до-диализных и диализных больных ХБП со степенью выраженности уремии, уровнями

паратиреоидного гормона и гемоглобина, наличием и длительностью диабета [93, 118, 144].

Дилатация ЛЖ была выявлена в 24,4% наблюдениях (минимальная – в 10,8%; умеренная – 7,3%; выраженная – в 6,3%). Выявлена статистически значимая связь дилатации ЛЖ с такими факторами, как перенесенный Q-ИМ, уровни ТИМП-1 и норадреналина крови. Развитие дилатации ЛЖ – классический вариант переустройства его геометрии на этапе формирования и прогрессирования ХСН [94, 259]. Ведущими механизмами, определяющими ее развитие, считают хроническую перегрузку ЛЖ объемом (развивается у постинфарктных больных) и активацию биологических регуляторных систем [197, 205, 264, 329]. Установленные в настоящем исследовании факторы риска дилатации ЛЖ поддерживают этот взгляд. Отмеченную связь дилатации ЛЖ с уровнями ТИМП-1 можно объяснить ролью последнего в увеличении известного феномена «соскальзывания» («slippage») миокардиоцитов друг относительно друга (этот феномен важен также при формировании аневризм миокарда) [222, 225, 259].

Систолическая дисфункция ЛЖ в начале наблюдения была отмечена в 8,7% случаев; она оказалась связанной с перенесенным Q-ИМ, с возрастом, уровнями МНУП. Относительно невысокую частоту систолической дисфункции ЛЖ, отмеченную нами, можно объяснить тем, что многие постинфарктные больные включались в исследование в период, когда начавшееся снижение уровней ФВ ЛЖ еще не достигло значений $< 40\%$ (т.е. на достаточно раннем этапе) [279]. Клинические проявления ХСН у этих больных были преимущественно связаны с имеющимися у них диастолическими нарушениями ЛЖ. При последующем наблюдении многие из тех лиц, кто в начале имел уровни ФВ ЛЖ, относящиеся к промежуточным (40-49%) и даже к нижнему сегменту сохранных (50-55%), демонстрировали их отчетливое снижение в процессе постинфарктного ремоделирования ЛЖ. Выявленная связь систолической дисфункции ЛЖ с

перенесенным Q-ИМ (один из наиболее неблагоприятных в отношении ремоделирования ЛЖ вариантов ИМ) и возрастом явилась достаточно ожидаемой [144]. Повышенные концентрации МНУП отражают увеличенные уровни напряжения стенки ЛЖ [31, 304]; по мнению многих специалистов, они тесно связаны с темпом постинфарктного ремоделирования ЛЖ и прогрессии ХСН [304], что подтверждается и в настоящей работе.

Диастолическая дисфункция ЛЖ отмечена в 74,5% случаев; она была представлена I типом в 59,3%, II типом – в 8,4% и III типом – в 6,8% наблюдений. Выявлена статистически значимая связь диастолической дисфункции ЛЖ с возрастом больных, АГ, уровнями Гал-3 в сыворотке крови; перенесенным передним Q-ИМ, содержанием альдостерона; концентрациями ММП-2; степенью диффузного интерстициального фиброзирования миокарда.

О высокой частоте выявления диастолической дисфункции ЛЖ у лиц с ХСН при ИБС свидетельствуют результаты ряда эпидемиологических исследований [198, 251, 331]. Выделение трех ее типов с разной степенью повышения жесткости миокарда является в настоящее время общепринятым [28, 29, 251, 284]. Доля лиц с I типом этой дисфункции в сравнении со II и III типами в настоящем исследовании была выше, чем сообщают другие авторы [273, 279], что, вероятно, обусловлено более ранним этапом обследования наших больных, когда диастолические нарушения ЛЖ еще не достигли значительной выраженности [327]. Установленная связь диастолических нарушений с возрастом отмечается также в ряде сообщений [331]. Она обусловлена присущими возрасту процессами ускоренного миокардиального фиброзирования; пожилой возраст считают важнейшим фактором повышения жесткости миокарда, снижения его эластичности, податливости и уменьшения способности к расслаблению [211]. Роль АГ в развитии диастолических нарушений является многофакторной (связана с развитием гипертрофии ЛЖ в ответ на хроническую перегрузку ЛЖ давлением, а также

с прямым влиянием гиперактивных нейрогуморальных систем на функцию интрамиокардиальных фибробластов) [164, 251]. Выявленная связь диастолических нарушений с перенесенным передним Q-ИМ может быть обусловлена важной ролью последнего в формировании обширных полей заместительного фиброза в инфарцированных сегментах ЛЖ, что результирует нарушением региональной податливости стенки и глобальных диастолических свойств всей камеры ЛЖ [251]. Привлекают внимание выявленные связи диастолической дисфункции ЛЖ с уровнями профибротических факторов (альдостерон, Гал-3, ММП-2), а также с выявляемым при МРТ диффузным фиброзированием миокарда. Важность процессов периваскулярного / интерстициального, а также репаративного фиброзирования в формировании диастолических нарушений ЛЖ несомненна [94, 132, 197]. Ускорение фиброзирования при этом может быть связано как с ускорением темпов коллагенообразования интрамиокардиальными фибробластами, так и с замедлением элиминации коллагена [222]. В регуляции этих процессов одну из ключевых ролей играет образуемый в структурах миокарда альдостерон (в данном контексте являющийся компонентом локальной тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы) [184, 242]. В то же время, связь фиброза миокарда с концентрациями циркулирующего в крови альдостерона не является стандартной находкой [292]. Также неоднозначны данные литературы о повышении уровней Гал-3 и ММП-2 при диастолических нарушениях ЛЖ [270]. Что касается полученных в настоящем исследовании свидетельств связи МРТ-выявляемого диффузного фиброзирования миокарда с диастолической дисфункцией ЛЖ, то они вполне объяснимы, хотя ранее подобные данные публиковались лишь в единичных сообщениях [134, 214, 224].

Одним из ключевых теоретических результатов настоящего исследования, по мнению автора, является предположение (в последующем

подкрепленное данными длительного наблюдения и статистическим анализом) о том, что развитие структурно-функциональных изменений ЛЖ при ИБС имеет не единообразный характер, но, скорее, представляет неоднородный процесс. 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 изменения уровней изученных гормонов и биомаркеров (что также свидетельствует о существовании различных вариантов нарушений биологических регуляторных систем). При проведении сопоставлений обращено внимание на тот факт, что лица, имевшие близкие исходные клинические особенности (возраст, пол, вид и локализацию ИМ, сопутствующие состояния), зачастую демонстрировали различную степень выраженности постинфарктного ремоделирования ЛЖ и ФК ХСН к моменту начала наблюдения. Проспективное наблюдение за репрезентативной группой больных позволило подтвердить различия в темпе постинфарктного ремоделирования и установить факторы, определяющие ускоренный темп этого процесса. По совокупности результатов использованных нескольких видов статистического анализа, определены факторы риска ускоренного развития постинфарктного ремоделирования ЛЖ, развития / прогрессирования нарушений его систолической и диастолической функции, а также прогрессирования клинических проявлений ХСН, что позволило сформулировать концепцию прогнозирования развития и прогрессирования ХСН у больных ИБС.

Критериями прогнозирования ускоренного темпа постинфарктного ремоделирования ЛЖ в настоящем исследовании явились: (1) перенесенный передний Q-ИМ; (2) наличие АГ 2-3 степени и/или сахарного диабета и/или ХБП 2-3 стадий или анемии и (3) сывороточные уровни ТИМП-1 > 175 нг/мл и/или норадреналина > 640 пмоль/л. Факторы риска развития и

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

Постинфарктное ремоделирование – сложный комплекс изменений, причинно связанных с наличием участка постинфарктного некроза/рубца, приводящих в итоге к глубоким изменениям структуры миокарда, геометрии ЛЖ (сферизация, дилатация) и его функции (систолическая и диастолическая дисфункция, часто в разных сочетаниях) [106, 165, 178, 205, 259]. В наибольшей степени ремоделирование выражено у больных с крупными трансмуральными, особенно передними, ИМ [94, 197, 205, 213, 231, 271]. На тканевом уровне в процессы ремоделирования вовлечены миокардиоциты пограничной зоны и интактных отделов миокарда, эндотелиальные и гладкомышечные клетки интрамуральных коронарных сосудов, фибробласты и коллагеновый матрикс миокарда [104, 183, 226, 264]. Пусковыми стимулами ремоделирования являются норадреналин, ангиотензин II, эндотелин, локальные пептиды, стимулирующие рост клеток (инсулиноподобный фактор роста I, кардиотропин I, фактор роста

фибробластов), и физические факторы, вызывающие растяжение кардиомиоцитов (повышенная пред- и постнагрузка, повышенное напряжение стенки сердца) [128, 132, 178, 197]. В ответ на ишемическое повреждение происходит активация фибробластов и эндотелиальных клеток, что способствует повышению синтеза коллагена и фиброзированию как инфарктированных, так и неинфарктированных участков миокарда, увеличению его жесткости и формированию диастолической дисфункции [94, 132, 197]. У больных, перенесших ИМ, основные патофизиологические изменения в ЛЖ могут быть представлены как серия прогрессирующих неблагоприятных событий, включающих: (1) формирование несокращающегося и потенциально расширяющегося участка некротической / рубцовой ткани; (2) образование перегрузки ЛЖ объемом вследствие расширения сегмента(ов) ЛЖ; (3) на более поздних этапах – становление перегрузки ЛЖ давлением, причинно связанной с его перегрузкой объемом [128, 132, 259, 264, 322]. Таким образом, постинфарктное ремоделирование ЛЖ является результатом комбинированной перегрузки ЛЖ объемом и давлением. Устойчивая перегрузка ЛЖ объемом обеспечивает повышение диастолического напряжения стенок ЛЖ, что стимулирует рост кардиомиоцитов в длину с развитием эксцентрической гипертрофии и дилатации ЛЖ [178, 205, 213, 216, 222, 225]. При перегрузке ЛЖ давлением имеет место увеличение систолического напряжения стенок ЛЖ, это способствует росту кардиомиоцитов в толщину с соответствующим увеличением толщины стенок и развитием концентрической гипертрофии ЛЖ. При постинфарктном ремоделировании структурные изменения стенок и камеры ЛЖ характеризуются комбинацией особенностей, присущих тем, которые рассмотрены выше для перегрузки и объемом, и давлением. Однако, одними механическими факторами (перегрузка объемом / давлением, повышение диастолического / систолического напряжения стенок) механизмы развития постинфарктного ремоделирования ЛЖ не

исчерпываются - значительная роль отводится нейрогуморальным, цитокиновым и молекулярным механизмам [5, 6, 59, 164, 184, 197, 216, 222, 226, 239]. Рассмотренные процессы ремоделирования ЛЖ лежат в основе комплекса процессов, приводящих в итоге к формированию и прогрессированию нарушений его диастолической и систолической функции, возникновению и нарастанию клинической картины ХСН. Разработанная и обоснованная в настоящем исследовании концепция прогнозирования развития и прогрессирования ХСН у больных ИБС позволила выделить ведущие критерии, позволяющие улучшить подходы к оценке степени риска у обсуждаемой категории больных, что является весьма актуальным, поскольку повышает качество принимаемых клинических решений и улучшает подходы к выбору лечебной тактики.

Лечение больных хронической ИБС, в т.ч. на этапах формирования и прогрессирования ХСН, представляет серьезную медицинскую и социальную проблему. Несмотря на проведенные за последние десятилетия многочисленные хорошо спланированные исследования; несмотря на успех весомой части из них и на связанный с этим прогресс в установлении современной тактики ведения таких больных; наконец, несмотря на наличие подробных отечественных и международных рекомендаций [45, 94, 106, 167], многие аспекты проблемы остаются недостаточно изученными. Хотя положительные результаты исследований способствовали существенному улучшению прогноза у больных ХСН с низкой ФВ ЛЖ, однако и сейчас признается, что смертность и частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин у таких лиц продолжают оставаться неприемлемо высокими. Так, прогноз при ХСН по-прежнему сравнивают с прогнозом при наиболее неблагоприятных формах злокачественных опухолей и обозначают как «удручающе мрачный». И если общие принципы лечения больных ХСН с низкой ФВ ЛЖ уже достаточно проработаны и представлены в современных рекомендациях, то многие частные вопросы применения отдельных классов

лекарственных средств у этих больных остаются открытыми для дальнейшего исследования. Еще больше сложностей имеется в лечении лиц с ХСН с сохранной ФВ ЛЖ. Все это определяет актуальность продолжения изучения эффективности и безопасности различных лечебных подходов у больных с ХСН на фоне ИБС.

С этой целью была разработана программа проспективного изучения эффективности и переносимости различных вариантов лекарственных режимов. Вошедшие в нее больные удовлетворяли соответствующим критериям включения и исключения для разных вариантов этой программы; учет результатов лечения проводили отдельно для каждого из этих вариантов; один и тот же больной на разных этапах наблюдения мог включаться в разные варианты программы.

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 добавление 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. Комментируя

удовлетворительную переносимость ивабрадина, отметим подобную оценку его безопасности и в других сообщениях [157, 158]. Фосфены, которые считаются его специфичным побочным эффектом, возникают нечасто и преходящи; вероятность их развития дозо-зависима, но значительно возрастает лишь при использовании дозировок, превышающих 15 мг/сут (эти дозы сейчас не рекомендованы; они не применялись и нами). Риск развития брадикардии и атриовентрикулярных блокад при использовании ивабрадина может повышаться, но преимущественно это касается тех лиц, которые исходно имеют ЧСС < 65 ударов в минуту [94, 176]. Особенно отметим отсутствие у ивабрадина, по данным настоящей работы, потенциала в повышении риска фибрилляции предсердий (чего опасаются некоторые исследователи [176]).

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. Эти данные о динамике ЧСС являются весьма важными в клиническом отношении. Показано, что использование ивабрадина обеспечивает более выраженное и раннее благоприятное влияние на чрезмерную тахикардию в сравнении с карведилолом и дигоксином; это может составлять одну из основ благоприятного клинического эффекта препарата на такие симптомы ХСН, как слабость и низкая толерантность физических нагрузок. К несомненным достоинствам препарата можно отнести и его способность, уменьшая избыточную ЧСС у лиц с гипотензией, улучшать энергетику миокарда и наполнение ЛЖ [176], способствовать повышению АД (это, в свою очередь может позволить у этих больных начать применение таких жизненноважных препаратов, как ИАПФ, сартаны, β -АБ).

Особенно обратим внимание на то, что группе А3 (сочетанный прием карведилола с ивабрадином) в сравнении с группой А2 (прием лишь карведилола) более эффективным оказалось титрование β -АБ – 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. Представленные результаты позволяют поддержать точку зрения о целесообразности (по крайней мере, для части больных) сочетанного титрования β -АБ с ивабрадином [157, 176]. Этот подход не входит в современные рекомендации, где назначение ивабрадина считают показанным тем лицам с ХСН с синусовым ритмом, которые уже получают β -АБ в «дотитрованной» дозе, при условии сохранения тахикардии [45, 106, 167]. Вероятно, эта сдержанная позиция экспертов отражает их опасения в отношении риска развития брадикардии (в случае, если врачам широкой практики будет рекомендовано совместное титрование β -АБ с ивабрадином). По мнению автора настоящей работы, с учетом указанных выше позитивных возможностей, для квалифицированных кардиологов, имеющих опыт титрования β -АБ при ХСН, могут быть весьма полезными предлагаемые подходы к использованию ивабрадина: (1) совместное титрование с β -АБ (позволит сократить период титрования β -АБ, увеличить дозировку последнего, при удовлетворительной переносимости, в перспективе это может реализоваться в улучшении клинических проявлений и прогноза); (2) изолированное назначение ивабрадина – лицам, у которых β -АБ из-за гипотензии противопоказаны (может способствовать преодолению гипотензии с появлением возможности для назначения в последующем как β -АБ, так и иных необходимых групп препаратов).

Краткого комментария требуют полученные в исследовании данные по дигоксину. Группа, которая его принимала, показала наименее значимое (и более медленное) снижение ЧСС, меньшую позитивную динамику гемодинамических и клинических проявлений. Эти данные совпадают с общепринятым сейчас взглядом на дигоксин, как на препарат второго ряда для устранения тахикардии при ХСН (что касается, в первую очередь лиц с ФП) [94, 330]. Несомненно, определенную позицию в лечении больных ХСН с низкой ФВ ЛЖ дигоксин будет по-прежнему сохранять [319]; здесь нелишне указать, что в серьезных РКИ, проводимых у таких больных с другими лекарственными средствами, доля лиц, которые в качестве базовой терапии принимают дигоксин, может составлять 30-45% [94, 319].

Следующим вариантом применявшейся лечебной программы явилось проведение исследования 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 (по инструментальным или лабораторным критериям, последние – по уровням биомаркеров). Выбор АМР в качестве исследуемого лечебного режима у подобных больных основывался на данных литературы об интрамиокардиальной гиперпродукции альдостерона у постинфарктных лиц, о его профибротических эффектах и о потенциальных антифибротических свойствах АМР) [41, 71, 141, 165, 182].

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. Отмеченная нами достаточно удовлетворительная переносимость невысоких доз АМР соответствует результатам других исследователей [56, 141, 266]. В то же время, подчеркивается необходимость регулярного контроля уровней калия и креатинина крови в процессе их применения. Особенно это актуально при длительном приеме АМР, т.к. с увеличением продолжительности использования возрастает и риск развития их побочных эффектов [56, 71, 141]. В случае развития гинекомастии у мужчин на фоне спиронолактона, их рекомендуют переводить на прием селективного представителя группы АМР – эплеренона [56, 141, 165].

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. Выявленные в настоящем исследовании благоприятные влияния АМР на структуру, функцию ЛЖ и на клинические проявления ХСН, находят параллели в результатах других исследователей [56, 71, 141, 165]. Эти позитивные эффекты могут отражать воздействие АМР на регуляцию как циркулирующей, так и тканевых (в миокарде, стенке артерий) ренин-ангиотензин-альдостероновых систем, а через них – на продукцию и деградацию коллагена в миокарде и сосудах, а также на другие механизмы [177, 182]. Примечательно, что степень выраженности благоприятного действия АМР увеличивалась с увеличением их дозы, что обосновывает целесообразность их титрования в процессе лечения [203, 215, 221]. Важна выявленная связь эффекта АМР с исходными уровнями альдостерона в крови; такая зависимость может быть объяснена

существенной ролью циркулирующей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии клинико-гемодинамических изменений при ХСН, о чем выше уже говорилось.

Также проведено рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения у постинфарктных 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 постинфарктных лиц [75, 116, 136, 159, 286, 288]; (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) [208, 274, 309, 310]..

Переносимость статинов у постинфарктных 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. Здесь особенно отметим отсутствие повышения глюкозы (при тщательном регулярном контроле) и гликозилированного гемоглобина в процессе лечения, в том числе при использовании высоких доз препаратов; не было также связанных с приемом статинов случаев развития сахарного диабета *de novo* или случаев ухудшения течения имевшегося ранее диабета. Принимая во внимание 18-месячную продолжительность наблюдения, это поддерживает взгляд на статины, как на один из наиболее безопасных классов сердечно-сосудистых препаратов. Неоправданные сомнения в их безопасности, высказывавшиеся в течение последних нескольких лет, не находят подтверждения в серьезных источниках; все последние

рекомендации по-прежнему отводят статинам первенствующую позицию во многих вопросах вторичной и первичной профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [309, 310].

На фоне лечения отмечены существенное и устойчивое уменьшение уровней атерогенных липидов сыворотки крови, а также умеренный транзиторный подъем уровней аминотрансфераз на начальном этапе лечения (что соответствует данным, представленным в других работах).

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. Со статинами при ХСН с низкой ФВ ЛЖ был проведен целый ряд серьезных РКИ (CORONA, GISSI-HF), где они не продемонстрировали благоприятного влияния на прогноз [159]. В первую очередь, это касалось таких сердечно-сосудистых осложнений, которые были связаны именно с нарушением «насосной функции сердца» («pump failure»), например, частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН [94, 159]. В то же время польза от статинов в отношении снижения риска «коронарных» осложнений – несомненна [116, 136, 286, 288], это позволяет предполагать, что в основе прогрессирования этих компонентов нарушений («насосной» и «коронарной» недостаточности) даже у одного и того же больного могут лежать различные группы механизмов, по-разному реагирующие на применение статинов. Полученные в настоящем исследовании данные позволяют говорить о благоприятном влиянии статинов у постинфарктных больных и на этапе развития ХСН, а также

поддерживать точку зрения о желательности использования более высоких (адекватных!) их дозировок, при переносимости, и у этой категории больных.

В настоящей работе среди 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 [95, 111, 112], о благоприятном влиянии на клиническую картину у таких лиц коррекции дефицита железа внутривенными формами препаратов железа [94, 192, 276], а также недостаточной изученностью эффективности и безопасности применения препаратов железа для приема внутрь у этих больных [145, 209, 210, 212, 220].

Переносимость препаратов сульфата железа была удовлетворительной. Побочные эффекты (желудочно-кишечные и кожные аллергические реакции) были умеренной степени выраженности и обычно транзиторными. О достаточно удовлетворительной переносимости пероральных препаратов сульфата железа сообщают и другие исследователи [210, 220]. Переносимость же внутривенного сахарата железа, по данным проведенных с ним РКИ, оказывается несколько худшей; перманентная отмена препарата может требоваться в 12-15% наблюдений [192]. 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 КНТ 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. Рост гемоглобина, улучшение КНТ и железосвязывающей способности сыворотки крови отражают уменьшение дефицита железа, достигаемое на фоне лечения; естественно, что использование более высоких целевых уровней гемоглобина ассоциируется и с более благоприятной динамикой перечисленных показателей.

В группе D2 в сравнении с группой D1 несколько выше оказалась частота сердечно-сосудистых осложнений. Гипотеза, лежащая в основе попыток внедрения в практику лечения больных с ХСН такого нового подхода, как коррекция часто выявляемой ЖДА, состоит в том, что, восполняя дефицит железа и повышая уровни гемоглобина, возможно будет улучшить кислород-транспортную функцию крови, улучшить оксигенацию периферических тканей, эндотелиальную функцию, что приведет к улучшению клинической картины и, возможно, к снижению сердечно-сосудистого риска [210, 212]. В начальной своей части эта гипотеза нашла подтверждение в исследованиях – коррекция ЖДА действительно сопровождалась уменьшением клинических проявлений ХСН [94]. Однако, воспроизводимых благоприятных эффектов на сердечно-сосудистый прогноз в крупных РКИ продемонстрировано не было (даже при использовании наиболее передовой лекарственной формы – внутривенно вводимого сахарата железа) [192]. Причины такого несоответствия остаются неясными и обсуждаются (возможно, это – следствие перенапряжения резервных, в т.ч. энергетических, возможностей периферических тканей и миокарда, уже истощенных на предыдущем этапе формирования и развития ХСН [212, 220]). Более того, при уровнях гемоглобина, приближающихся к нормальным, прогноз в РКИ даже ухудшался, что мотивировало

исследователей предпочесть в качестве желательных скорее субнормальные концентрации гемоглобина [192]. Подобная точка зрения разделяется и нами.

Еще одним вариантом лечебной программы, изучаемым в настоящем исследовании, явилось применение различных лечебных режимов применения антитромботических препаратов (оценивалось у 185 человек). 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 [94, 287]. 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-Vas_c ≥ 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. О достаточно серьезной частоте кровотечений (прежде всего, кожно-слизистой локализации, небольших или умеренных по

выраженности) при длительном применении антитромботических препаратов сообщают и другие исследователи [287, 289, 290]. Значительно реже фиксируются так называемые «большие» (требующие госпитализации, переливания эритроцитарной массы и принятия иных необходимых мер) и жизнеугрожающие (например, интракраниальные) кровотечения [94]. Частота кровотечений выше при использовании двойной антитромбоцитарной терапии, чем при изолированном применении ацетилсалициловой кислоты или ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов; риск кровотечений также возрастает по мере увеличения продолжительности приема такого режима. При использовании пероральных антикоагулянтов удобным инструментом прогнозирования риска кровотечений является шкала HAS-BLED, уровни баллов ≥ 3 в которой характеризуют повышенный их риск и диктуют особенно осторожный подход к назначению антикоагулянтов [102]. Выявленная в настоящей работе устойчивая тенденция к снижению уровней гемоглобина при использовании всех режимов антитромботической терапии может быть следствием развития небольшой скрытой (оккультной) кровоточивости, возможно – желудочно-кишечной. Это делает весьма актуальной рекомендацию по частому применению ингибиторов протонной помпы (с целью гастропротекции) у лиц, длительно получающих антитромботики [168, 169]. При принятии лечебного решения в этом случае следует иметь в виду, что в ряде ситуаций кровоточивость *per diapedesin* может развиваться и в дистальных отделах желудочного тракта, например, в тонком кишечнике (где ингибиторы протонной помпы протекторного эффекта не оказывают).

На фоне применения антитромботических препаратов в настоящем исследовании 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. Вопрос об оптимальной продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии после перенесенных ИМ или процедуры коронарного стентирования весьма активно обсуждается уже на протяжении более чем 10 лет. Остроты обсуждению добавило появление в клинической практике новых представителей класса ингибиторов $P2Y_{12}$ -рецепторов тромбоцитов – тикагрелора и празугреля. И если для лиц с особенно высоким ишемическим / тромботическим риском (например, уже имевшим эпизод тромбоза стента в анамнезе) при условии невысокого риска кровотечений считают приемлемым использование двойной антитромбоцитарной терапии продолжительностью более 12 месяцев, то для ситуаций высокого риска кровотечений стараются максимально сократить длительность такого лечения (до 6, 3 и даже до 1 месяца) [75, 83, 149, 152]. Полученные в настоящем исследовании данные позволяют высказаться в пользу минимальной 6-месячной продолжительности этой терапии.

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. Эти данные соответствуют приводимым в литературе: в настоящее время новые антикоагулянты (по причинам более высокой эффективности и безопасности) занимают все более прочные позиции в профилактике тромбоэмболических осложнений не только при фибрилляции предсердий, но также при тромбоэмболии легочной артерии и даже при клапанных протезах (они уже разрешены при имплантированных биопротезах клапанов, но не при механических протезах) [117, 155, 295]. Выбор в пользу новых пероральных антикоагулянтов ограничивает в первую очередь их достаточно высокая стоимость [155].

Прогнозирование эффективности лечения лиц с ХСН представляется весьма важным. Имеющиеся в настоящее время общепринятые подходы к оценке вероятности того, что лечение окажется эффективным, используют достаточно ограниченный набор параметров (демографические показатели, ФВ ЛЖ, уровни МНУП и некоторые другие); при этом далеко не всегда удается обеспечивать желаемое качество прогнозирования. Нет согласия во взглядах исследователей на возможность использования с этой целью других характеристик, включая данные более новых инструментальных методов (например, лучевых, включая МСКТ и МРТ сердца, а также других) и лабораторных исследование гормонов, биомаркеров, генетического полиморфизма, микро-РНК и др.). С учетом этого, изучение возможностей улучшения подходов к прогнозированию эффективности и безопасности лечения больных с ХСН при ИБС (что, в конечном итоге, позволило бы улучшить результаты лечения и достичь снижения риска сердечно-сосудистых осложнений) имеет высокую актуальность.

В настоящей работе на основании данных длительного проспективного наблюдения за репрезентативной группой лиц с ХСН при ИБС предпринята попытка выработки и обоснования концепции прогнозирования эффективности различных видов лечебных программ. На начальном этапе при продолжительности наблюдения не менее 18 месяцев в группах, не получавших целенаправленного регулярного лечения (145 человек), получавших стандартное лечения (52 больных) и получавших в добавлении к стандартным подходам также рассмотренные выше дополнительные (184 человека), была сформирована гипотеза, которая верифицировалась в дальнейшем при наблюдении длительностью $4,6 \pm 1,5$ лет; к математической обработке результатов привлекались несколько видов статистического анализа. Подход, подобный описанному выше, использовался в работах других авторов, ставивших целью построение моделей прогнозирования результатов лечения различных состояний – от почечной недостаточности,

сахарного диабета и сердечно-сосудистых нарушений – до онкологических заболеваний (при этом выбор конкретных статистических методов обработки материала широко варьировал).

Результаты, полученные в настоящей работе в ходе первых 18 месяцев наблюдения, свидетельствовали в пользу более высокой эффективности лечения с применением сочетания стандартных и дополнительных подходов к лечению. Так, в этой группе в сравнении с теми, кто получал только стандартное лечение ХСН за 18 месяцев чаще имело место снижение ФК ХСН на 1 и более (26,6 против 15,4%), реже – повышение ФК ХСН на 1 и более (11,9 против 26,9%) и ниже – частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин (23,4 против 36,5%). Эти данные послужили основой для дальнейшего раздельного, более углубленного и длительного, контроля за результатами лечения при использовании отдельных вариантов лечебных программ (А – уменьшение хронической чрезмерной тахикардии, В – титрование АМР и С – статинов, D – коррекция ЖДА, Е – адекватное применение антитромбоцитарных препаратов и пероральных антикоагулянтов). При этом анализировались связи между эффективностью и безопасностью отдельных вариантов использованных лечебных программ, с одной стороны, и исходными клинико-лабораторными и инструментальными параметрами, а также особенностями лечебной тактики, с другой стороны. 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). Для установления критериев, определяющих эффективность и безопасность лечения у больных с ХСН при ИБС, был также проведен множественный логистический регрессионный анализ. При этом независимыми переменными служили имевшиеся у больных исходные клинико-лабораторные и инструментальные параметры, а

в качестве зависимой переменной были выбраны варианты результата лечения (эффективность и безопасность, либо отсутствие таковых). 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. Далее разработанные критерии прогнозирования результатов каждого варианта лечения нами обсуждаются отдельно.

В настоящей работе критериями прогнозирования эффективности и безопасности лечения, направленного на уменьшение хронической чрезмерной тахикардии при синусовом ритме явились: использование ивабрадина в сочетании с β -АБ; исходный уровень систолического АД > 95 мм рт.ст.; уровни ФВ ЛЖ $\leq 49\%$; перенесенный передний ИМ с патологическим зубцом Q. При обсуждении предложенных критериев, следует подчеркнуть, что среди лиц с ХСН (при различных уровнях ФВ ЛЖ) не менее половины имеют синусовый ритм, а среди последних – у 30-40% констатируется наличие тахикардии [16, 94, 157]. Поскольку тахикардия относится к факторам, неблагоприятно влияющим на гемодинамические, клинические и прогностические особенности больных как ИБС, так и ХСН [16, 35, 94, 158, 176], ее устранение при этих состояниях представляется благоприятным [94, 158, 176]. Наиболее позитивный эффект от применения ЧСС-снижающих препаратов в данном исследовании был достигнут при сочетанном использовании β -АБ – карведилола с блокатором f -каналов синусового узла – ивабрадином (наилучшие результаты титрования карведилола, наиболее существенное улучшение клинико-гемодинамических параметров), что нашло подтверждение по данным комплекса статистических методов анализа. Важным фактором, оказавшим позитивное влияние на результаты применения этого варианта лечебной программы,

явились уровни систолического АД. Важен его граничный уровень – 95 мм рт.ст. Он отражает возможность начала использования стартовых (или даже более низких, чем стартовые) доз β -АБ при исходных субнормальных уровнях АД (разумеется, в отсутствие признаков выраженной задержки жидкости). О таком подходе для карведилола ранее сообщали по результатам суб-анализа РКИ CAPRICORN [94]. Реализовать эту возможность в настоящем исследовании оказалось легче при совместном применении карведилола с ивабрадином, что, как говорилось выше, автор рассматривает как важный новый элемент стратегии применения β -АБ при ХСН. Обсуждая значимость уровней ФВ ЛЖ, укажем, что лечение, направленное на устранение чрезмерной тахикардии, оказалось эффективным не только у лиц с низкой ФВ ЛЖ, но и при промежуточной ФВ ЛЖ. В единичных ранее опубликованных сообщениях благоприятные эффекты препаратов, снижающих ЧСС, отмечались у больных с ХСН как с промежуточными уровнями ФВ ЛЖ, так и с сохранной ФВ ЛЖ, однако крупные РКИ на этот счет отсутствуют. Что касается перенесенного переднего Q-ИМ, отнесенного к критериям эффективности ЧСС-снижающей терапии, то это можно объяснить особенно высоким сердечно-сосудистым риском, присущим именно таким больным, и связанным с этим наличием более существенной возможности для реализации благоприятного эффекта от применения патофизиологически оправданного лечебного подхода.

Использование стратегии контроля частоты желудочкового ритма у лиц с наличием ФП (как имеющих ХСН, так и без нее) – важный элемент лечебной тактики [25, 27, 94, 138]. В настоящем исследовании критериями эффективности и безопасности лечения, направленного на устранение избыточной тахикардии у лиц с ХСН при ИБС, имеющих ФП, явились: использование β -АБ; уровни ФВ ЛЖ $\leq 49\%$; возраст < 63 лет; уровни ангиотензина II ≥ 45 пг/мл. При обсуждении роли β -АБ отметим, что они занимают главенствующее среди групп лекарственных средств,

предназначенных для устранения тахикардии при ФП [94, 138]. Использование сердечных гликозидов (преимущественно дигоксина) резервируется в основном для ситуаций с недостаточной эффективностью или непереносимостью β -адреноблокаторов, а также для лиц, ведущих малоподвижный образ жизни [319]. Амиодарону (для контроля ЧСС при ФП) также отводится место препарата 2 ряда. В настоящем исследовании дигоксин демонстрировал наименее выраженные позитивные эффекты на клиническую картину и гемодинамические показатели. Как существенный можно определить тот факт, что благоприятное влияние ЧСС-снижающей терапии оказалось значимым при ХСН и ФП как с низкой, так и с промежуточной ФВ ЛЖ. В недавнем мета-анализе Cleland J. et al. [119] были показаны позитивные эффекты устранения чрезмерной тахикардии посредством β -АБ у лиц с ФП, имеющих промежуточные уровни ФВ ЛЖ, что для подтверждения требует масштабных РКИ. Также остается неясным результат использования этой лечебной тактики у лиц с ХСН и ФП при сохранной ФВ ЛЖ [119]. Отмеченная в настоящем исследовании благоприятная прогностическая значимость более молодого возраста отражает, по нашему мнению, известную закономерную связь с возрастом процессов фиброзирования и ремоделирования миокарда предсердий при ФП [222, 242]. Определенный интерес вызывает обнаружение повышенных уровней ангиотензина II в качестве критерия эффективности применения ЧСС-снижающих препаратов при ФП. Это может быть как случайной находкой, так и отражением патофизиологической роли активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии тахикардии при ФП; примечательно при этом, что уровни ни норадреналина, ни альдостерона такой связи не продемонстрировали.

Использование препаратов из группы АМР в настоящее время повсеместно рассматривается как важный подход к лечению лиц с ХСН при низкой ФВ ЛЖ, в т.ч. у имеющих ИБС [45, 106, 167]; однако ряд деталей их

использования продолжает дискутироваться. В настоящей работе к критериями прогнозирования эффективности применения АМР относятся использование их в дозах 37,5-50 мг/сут; уровни индекса конечно-диастолического объема ЛЖ >75 мл/м²; СКФ >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. Вопрос о целесообразности титрования доз АМР как у постинфарктных больных, так и при ХСН в целом, пока еще недостаточно выяснен. В протоколах РКИ RALES, EPHESUS, EMPHASIS-HF было предусмотрено постепенное повышение дозировок (хотя и небольших) препаратов этой группы; поскольку результаты этих РКИ оказались позитивными, именно эта тактика и была включена в действующие сейчас отечественные и мировые рекомендации по лечению этих больных [41, 71, 141, 165, 182]. В то же время, повышение дозы АМР ассоциировано с увеличением риска развития их побочных эффектов (гиперкалиемии, снижения функции почек, а для спиронолактона – также антиандрогенных, включая гинекомастию, дисменорею, нарушения либидо и эректильной функции) []. Кроме того, использование более высоких доз АМР может требовать более частого лабораторного и врачебного контроля, что может ограничивать широкое применение этих доз [56, 71, 141]. Ряд авторов высказывает мнение, что и начальных дозировок АМР у многих больных может быть вполне достаточно, поскольку позитивные анти-альдостероновые влияния развиваются и при их использовании [141, 266]. Полученные в настоящем исследовании данные позволяют высказаться в пользу желательности осторожного титрования АМР, т.к. это достаточно удовлетворительно переносится и сопровождается развитием дополнительных положительных клинико-гемодинамических эффектов. Подтверждением этой позиции могут быть данные суб-анализа РКИ EPHESUS, где показано, что применение более высоких доз эплеренона сопровождалось более позитивным влиянием

на сердечно-сосудистый прогноз [165]. Требуется комментарий связи результатов применения АМР с исходным наличием дилатации ЛЖ у обследованных больных. Это может отражать более существенное влияние эффективного лечебного подхода у лиц, имеющих более выраженные исходные нарушения; кроме того, не исключено, что при наличии дилатации ЛЖ интрамиокардиальные уровни альдостерона могут быть более высокими, а их подавление с помощью АМР – реализовываться в более значимый клинический эффект. Вполне объяснима связь результатов лечения с состоянием функции почек – при снижении СКФ существенно возрастает риск развития почечных побочных эффектов АМР (так, эксперты США вообще не рекомендуют их применять при СКФ ≤ 30 мл/мин) [106]. К важным данным, полученным в настоящем исследовании, может быть отнесена выявленная связь результатов применения АМР с маркерами фиброзирования миокарда (как лабораторными, так и инструментальными). Эта связь может отражать более высокую активацию тканевой интрамиокардиальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у таких больных и, как следствие, более высокую эффективность их блокирования. С учетом того, что АМР использовались в работе не самостоятельно, но в добавление к ИАПФ или сартанам, не исключено влияние феномена «ускользания альдостерона» [94, 266, 332]. Ранее связь эффективности АМР была продемонстрирована в экспериментальных работах на животных – с уровнями альдостерона в миокарде [165], а в небольших работах у людей – с параметрами активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в сыворотке крови [221].

Статины не относят к числу основных препаратов при ХСН, однако их стандартно используют в лечении больных ИБС; многие вопросы их использования требуют продолжения изучения [83, 116, 136, 159, 286, 288]. В настоящем исследовании статины обеспечивали у обсуждаемой категории больных ряд благоприятных эффектов, при этом демонстрируя высокую

безопасность. К критериям эффективности статинов у постинфарктных больных были отнесены; перенесенный передний ИМ с патологическим зубцом Q; использование в анамнезе первичного коронарного 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. Обсуждая перечисленные выше прогноз-позитивные факторы эффективности применения статинов, отметим их более высокую эффективность у лиц с перенесенным передним Q-ИМ. Статины оказывают существенные благоприятные эффекты на все категории постинфарктных больных, однако их влияние наиболее выражено у самых тяжелых категорий лиц (включая тех, кто имел осложнения и рецидивы ИМ) [94, 146, 204, 208, 288]. Поскольку прогноз при передних Q-ИМ является весьма серьезным, полученный в работе результат оказался вполне предсказуемым. Также ожидаемой явилась связь эффективности применения статинов с использованными в анамнезе процедурами первичного коронарного стентирования. Начало использования статинов еще перед проведением различных процедур реваскуляризации (как коронарной, так и в иных сосудистых бассейнах, с использованием разных ее вариантов – ангиопластики, стентирования, шунтирования) у лиц с атеросклеротическими сосудистыми поражениями, а также длительный прием этих препаратов после таких процедур позволяют значительно уменьшать частоту сердечно-сосудистых осложнений [208, 274, 309, 310]. Примечательно, что этот эффект оказался значимым и у изучавшейся в настоящем исследовании группы постинфарктных больных на этапе развития и прогрессирования ХСН. Весьма актуален вопрос о выборе дозировок статинов. Целый ряд РКИ (PROVE-IT, TNT и др.) демонстрировал приоритетность выбора более высоких доз статинов у лиц, имеющих более высокий сердечно-сосудистый риск (в особенности, у постинфарктных больных) [116, 136, 159, 286, 288]. Эта позиция в полной мере отражена в

актуальных сейчас международных рекомендациях по лечению больных с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми поражениями [167, 168]. Однако на этапе ХСН целесообразность и безопасность использования высоких доз статинов, даже при высоком «коронарном» риске, рядом авторов оспаривается [208, 274]. Данные, полученные в настоящем исследовании, позволяют присоединиться к позиции тех экспертов, кто считает желательным применение (при переносимости) более высоких доз статинов у постинфарктных больных и на этапе ХСН. Продемонстрированная в работе связь результатов применения статинов с исходными уровнями холестерина липопротеинов низкой плотности явилась ожидаемой (чем эти уровни выше – тем больше у статинов возможностей для их снижения, и тем более значимым может быть результирующий клинический эффект). В то же время, связь эффективности статинов с уровнями биомаркеров – напряжения стенок ЛЖ (МНУП) и фиброзирования миокарда (Гал-3) представляет достаточно новое наблюдение. Эта связь может свидетельствовать о благоприятном влиянии препаратов этой группы на процесс ремоделирования миокарда у постинфарктных больных (с улучшением структуры и функции субэпикардальных и интрамиокардиальных артерий и сопряженным с этим позитивным эффектом на параметры напряжения миокарда – для МНУП; с возможными плеiotропными влияниями на функцию фибробластов – для Гал-3 и МНУП).

ЖДА достаточно часто развивается у лиц с ХСН [95, 111, 112]; вопрос о влиянии ее коррекции на клиническую картину и прогноз, а также о подходах к такому лечению составляет предмет дискуссий [143, 210, 212]. В настоящем исследовании для лечения ЖДА использован пероральный сульфат железа. Критериями эффективности назначения препаратов сульфата железа у лиц с ХСН и хронической ЖДА явились: 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. Комментируя эти критерии, укажем, что выявление в их числе параметров, характеризующих отсутствие тяжелого железодефицита, является ожидаемым, поскольку для коррекции столь выраженных нарушений более адекватным был бы выбор парентеральных вариантов коррекции ЖДА (например, внутривенного введения сахарата железа) [192, 220, 306]. Также прогнозируемым явился и установленный в качестве желаемого умеренный целевой уровень гемоглобина. Ранее было показано, что применение противоанемических подходов (включая как эритропоэз-стимулирующие, так и направленные на преодоление дефицита железа) у лиц с тяжелой и терминальной уремией, а также у больных с ХСН при достижении и поддержании нормальных уровней гемоглобина (более 120-130 г/л) ассоциировано с ухудшением прогноза в сравнении с менее высокими целевыми значениями гемоглобина [94, 192, 276]. Вероятно, высокие уровни гемоглобина для таких больных могут быть чрезмерными, что, возможно, обусловлено целым комплексом факторов, к числу которых относят излишнее повышение вязкости крови с нарастанием нарушений микроциркуляции, а также другие механизмы [94, 112, 145, 276]. Требует комментария выявленная связь эффективности коррекции ЖДА с характером диастолической дисфункции ЛЖ. Возможно, что такая связь отражает более высокую эффективность коррекции ЖДА пероральным препаратом железа на более раннем этапе развития диастолических нарушений (т.к. обычно нарушения расслабления, т.е. I тип диастолической дисфункции, предшествуют развитию типов II – псевдонормального – и III – рестриктивного). Необходимо также отметить, что типы II и III диастолической дисфункции ЛЖ нередко ассоциированы с выраженными фибротическими процессами в миокарде [164, 211, 279], при наличии которых весьма сложно ожидать удовлетворительной эффективности различных лечебных подходов. До настоящего времени пока не имеется убедительных данных «доказательной медицины» о

благоприятном влиянии на сердечно-сосудистый прогноз какого-либо из медикаментозных режимов.

Применение антитромбоцитарных препаратов у лиц с ХСН при ИБС, по мнению авторов современных рекомендаций, регламентируется имеющимися у больного особенностями ИБС (перенесенный ИМ, процедуры коронарного стентирования и др.) [168, 169, 213]; в качестве самостоятельного лечебного подхода при ХСН они не рассматриваются. Ряд вопросов их использования при ХСН продолжает оставаться предметом обсуждения [152, 187, 287, 296]. В настоящем исследовании критериями прогнозирования эффективности и безопасности применения антитромбоцитарных препаратов у постинфарктных больных с ХСН явились: перенесенный передний ИМ с патологическим зубцом Q; длительность лечения в пределах 6-9 месяцев; СКФ > 50 мл/мин; возраст < 63 лет. Особого комментария здесь заслуживает выявленная в качестве критерия эффективности / безопасности лечения длительность двойной антитромбоцитарной терапии от 6 до 9 месяцев после перенесенного ИМ. В действующих сейчас рекомендациях обычно указывается на желательность использования такого лечения (сочетающего прием ацетилсалициловой кислоты и ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов – клопидогреля, тикагрелора или празугреля) на протяжении не менее 12 месяцев после ИМ / стентирования. В части случаев особенно высокого ишемического риска при невысоком риске кровотечения этот срок рекомендуют даже расширять – до 18 и более месяцев. В то же время, при высоком риске кровотечений продолжительность этой терапии сокращается (минимальная рекомендуемая ее длительность зависит от нескольких факторов, в первую очередь, от степени риска кровотечений и от типа использованного коронарного стента) [75, 115, 168, 169]. Полученная в данной работе 6-9 месячная продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии после ИМ, по мнению автора, отражает оптимальный баланс между имеющимися у

больного рисками ишемизации и кровотечения; несомненно при этом, что в каждом конкретном случае клиническое решение о выборе желательной продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии принимается на индивидуальной основе. Что касается других факторов, определяющих эффективность и безопасность этого варианта лечебной программы (локализация перенесенного ИМ, состояние функции почек и возраст), то явились вполне ожидаемыми и уже прокомментированы выше применительно к другим видам лечебной тактики.

Высокая распространенность ФП при ХСН в сочетании с присущим этой аритмии повышенным риском развития тромбоэмболических осложнений диктуют необходимость повышения качества прогнозирования применения антикоагулянтов у лиц с таким нарушением ритма при ХСН [25, 27, 94, 117, 155, 194, 295]. В настоящем исследовании к критериям прогнозирования эффективности использования пероральных антикоагулянтов у больных с персистирующей или перманентной формами ФП/ТП были отнесены: уровни баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc в пределах 3-6; уровни баллов по шкале HAS-BLED ≤ 3 ; выбор нового перорального антикоагулянта; поперечный размер ЛП в пределах 4,2-4,7 см. Комментируя эти критерии, отметим, что вполне ожидаемыми и хорошо объяснимыми из них явились баллы по шкале (3-6, что указывает на достаточно высокий риск эмболизации, при котором от антикоагулянтов можно ожидать особенно большой пользы); баллы по шкале (≤ 3 , т.е. отсутствие высокого риска кровотечения, когда использование антикоагулянтов было бы сопряжено с повышением вероятности развития этого осложнения); а также размер левого предсердия (с умеренной, но не выраженной, его дилатацией; при более значительном увеличении размера предсердия риск эмболизации бы дополнительно возрастал). Требует комментария выбор антикоагулянта. В настоящей работе проведенный статистический анализ позволил к критериям эффективности лечения отнести применение новых представителей этой

группы лекарственных препаратов. Новые пероральные антикоагулянты в серии крупных РКИ сравнивались ранее с варфарином и продемонстрировали сравнимую с ним (или даже более высокую) эффективность в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений, а также более высокую безопасность [94, 117, 155, 194, 295]. К существенным преимуществам этих препаратов в сравнении с варфарином относят также значительно меньший риск взаимодействий (с другими медикаментами и с пищевыми продуктами), отсутствие необходимости в регулярном контроле лабораторных параметров, удобство (наличие фиксированных дозировок) [187, 289, 290]. Недостатком этих лекарственных средств является их высокая стоимость [155]. Полученные в данной работе данные также позволяют констатировать приоритет новых пероральных антикоагулянтов в сравнении с варфарином в лечении больных с ХСН при ИБС, имеющих персистирующую или перманентную формы фибрилляции / трепетания предсердий.

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 фиброзирования 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 постинфарктного 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) ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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; СКФ > 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 постинфарктных 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 постинфарктных больных являются: перенесенный передний ИМ с патологическим зубцом Q; длительность лечения в пределах 6-9 месяцев; СКФ > 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 постинфарктного 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 постинфарктных 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 СКФ > 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 постинфарктных 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 СКФ > 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.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АМР	– антагонисты минералокортикоидных рецепторов
АПФ	– ангиотензин-превращающий фермент
β -АБ	– β - адреноблокаторы
Гал	– галектин
ЖДА	– железодефицитная анемия
ИАПФ	– ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
КДО	– конечно-диастолический объем
КДР	– конечно-диастолический размер
КСО	– конечно-систолический объем
КСР	– конечно-систолический размер
ККИ	– коронарный кальциевый индекс
ЛЖ	– левый желудочек
ММП	– матриксная металлопротеиназа
МНУП	– мозговой натрийуретический пептид
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
ОТС	– относительная толщина стенки
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
ЭхоКГ	– эхокардиография
ЭКГ	– электрокардиограмма

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Аксенов, А.И. Матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца [Текст] /Аксенов А.И., Полупина О.С., Мясоедова Е.И. // Забайкальский медицинский вестник. – 2016. – № 4. – С. 64-69.
2. Аронов, Д. М. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов. – М.: «Триада-Х», 2009. – 248 с.
3. Артериальные гипертензии в современной клинической практике [Текст] / Под ред. А.И.Дядыка, А.Э. Багрия. – 3-е изд., перераб. и доп. – Киев: ООО «Люди в белом», 2014. – 126 с.
4. Беловол, А. Н. Сердечная недостаточность: диагностика и мониторинг в процессе терапии [Текст] / А. Н. Беловол, И.И. Князькова // Серцева недостатність. – 2012. – № 1. – С. 24-39.
5. Биомаркеры при сердечной недостаточности – новые ориентиры лечебной тактики? [Текст]/ В.А. Визир, В.В. Попов, Н.П. Копица [та ін.] // Серце і судини. – 2011. – № 2. – С. 108-113.
6. Вашакидзе, З.С. Галектин-3 – новый биомаркер сердечной недостаточности, воспаления и фиброза [Текст]/ З.С. Вашакидзе, В.И. Целуйко, Т.Р. Брегвадзе // Серцева недостатність. – 2011. – № 3. – С. 73-76.
7. Вживання пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю залежно від вихідного рівня циркулюючого амінотермінального фрагмента про мозкового натрійуретичного пептиду та від його динаміки за період лікування декомпенсації кровообігу [Текст] / Л.Г. Воронков, Т.В. Наземець, А.В. Ляшенко [та ін.] // Український кардіологічний журнал. – 2011. – № 6. – С. 48-52.

8. Вилкенсхоф, У. Справочник по эхокардиографии [Текст]: Пер. с нем.; под ред. У. Вилкенсхоф, И. Крук. – Москва: Медицинская литература, 2008. – 240 с.
9. Возможности медикаментозной терапии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии [Текст] / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, В.В. Адаричев [та ін.] // Серцева недостатність. – 2010. – № 3. – С. 39-44.
10. Возрастные особенности морфофункциональных параметров сердца, вариабельности ритма сердца, состояния почек и качества жизни у больных хронической сердечной недостаточностью [Текст] / М.Е. Стаценко, О. Е. Спорова, С. В. Беленкова, Д. А. Иванова // Журнал сердечная недостаточность. – 2017. – № 3. – С. 127-130.
11. Воробьев, К.П. Количественные характеристики клинической информации [Текст] / К.П. Воробьев // Укр. мед. часопис. – 2014. – №1 (99). – С. 95-102.
12. Воронков, Л.Г. Вживання впродовж 3 років та його предиктори у хворих на хронічну серцеву недостатність із систолічною дисфункцією лівого шлуночка коронарогенного та некоронарогенного походження [Текст] / Л.Г. Воронков, О.М. Овчарова, Н.А. Ткач // Український кардіологічний журнал. – 2009. – № 3. – С. 28-33.
13. Воронков, Л.Г. Вживання пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і систолічною дисфункцією лівого шлуночка залежно від основних демографічних та загально клінічних показників за даними трирічного проспективного спостереження [Текст] / Л.Г. Воронков, Н.А. Ткач // Український кардіологічний журнал. – 2008. – № 5. – С. 72-76.
14. Воронков, Л.Г. Качество жизни при хронической сердечной недостаточности: актуальные аспекты [Текст] / Л.Г. Воронков, Л.П. Паращенко, Е.А. Луцак // Серцева недостатність. – 2010. – № 3. – С. 18-25.

15. Воронков, Л.Г. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз даних популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS [Текст] / Л.Г. Воронков // Серцева недостатність. – 2012. – № 2. – С. 6-12.

16. Воронков, Л. Г. Нормализация частоты сердечных сокращений как актуальная терапевтическая задача при хронической сердечной недостаточности [Текст] / Л. Г. Воронков // Серцева недостатність. – 2011. – № 2. – С. 9-19.

17. Воронков, Л. Г. Пацієнти із ХСН в Україні: аналіз усієї популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS. I. Клініко-демографічні та інструментальні дані [Текст] / Л.Г. Воронков // Серцева недостатність. – 2012. – № 1. – С. 8-13.

18. Гаврюшина, С.В. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика [Текст] / Гаврюшина С.В., Агеев Ф.Т. // Кардиология. – 2018. – Т. 58. – № S4. – С. 55-64.

19. Галявич, А.С. Сравнительный анализ данных эхокардиографии, мультиспиральной компьютерной томографии и перфузионной сцинтиграфии миокарда в оценке объема и фракции выброса левого желудочка [Текст] / А.С.Галявич, А.Ю. Рафиков, Г.Б. Сайфуллина // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, №1. – С. 39-43.

20. Гетман, С.И. Частота встречаемости вновь выявленных изменений на МРТ у больных со стойкими нарушениями ритма и/или проводимости [Текст] / С.И.Гетман, С.Д.Рудь // Росс. мед. журн. – 2016. – №12. – С. 753-756.

21. Гиляревский, С.Р. Роль антагонистов рецепторов альдостерона в профилактике и лечении сердечно-сосудистых и почечных заболеваний: реальность и перспективы [Текст] / Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. // Росс. мед. журн. – 2014. – №23. – С. 1689-1691.

22. Горбась, І. М. Епідеміологічні аспекти хронічної серцевої недостатності у дорослого населення України [Текст] / І. М. Горбась, Л. Г. Воронков // Український кардіологічний журнал. – 2008. – № 4. – С. 8–12.

23. Гржибовский, А.М. Анализ трех и более независимых групп количественных данных [Текст] / А.М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – № 3. – С. 50-58.

24. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: клинические рекомендации [Текст] / Рабочая группа под руководством И.Е. Чазова, Е.В.Ощепкова, Ю.В. Жернакова // Кардиологический вестник. – 2015. – Т.10, № 1. – С. 3-30.

25. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации Российского кардиологического общества, Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов [Электронный ресурс] / В.А. Сулимов, С.П. Голицын, Е.П. Панченко [и др.]. – Москва, 2012. – Режим доступа к журн.: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf.

26. Диуретическая терапия в современной клинической практике. – Под ред. проф. А.И. Дядыка. – Донецк, 2016. – 176 с.

27. Диагностика та лікування фібриляції передсердь. Рекомендації робочої групи по порушенням серцевого ритму Асоціації кардіологів України [Електронний ресурс] / О.С. Сичов, В.М. Коваленко, Г.В. Дзяк [та ін.]. – Київ, 2011. – Режим доступу до журн.: http://strazhesko.org.ua/upload/2014/02/20/book_ukr_-10-2011-_preview.pdf.

28. Долженко М.М. Ехокардіографія у больных хворих на серцеву недостатність / М.М. Долженко, С.В. Поташев // Донецьк: Видавець Заславський ОА.Ю., 2011. – 160 с.

29. Долженко, М.Н. Аспекты диагностики сердечной недостаточности [Текст] / М.Н. Долженко, С.В. Поташев // Здоров'я України. Кардіологія. Аспекти діагностики. – 2013. – С. 20-21.

30. Драпкина, О.М. Маркеры фиброза у пациентов с метаболическим синдромом [Текст] / О.М. Драпкина, Е.В. Зятенкова // Росс. мед. журн. – 2016. – №26. – С. 1727-1731.

31. Дуболазова, Ю.В. Применение галектина-3 и NT-proBNP в качестве биомаркеров декомпенсированной сердечной недостаточности [Текст] / Ю.В. Дуболазова, О.М. Драпкина // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 1 (141). – С. 95-101.

32. Душина, А.Г. Новые возможности в лечении хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса [Текст] / А.Г. Душина, Р.А. Либис // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т.14, № 4. – С. 52-58.

33. Душина, А.Г. Особенности хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка [Текст] / Душина А.Г., Лопина Е.А., Либис Р.А. // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 7-11.

34. Ефремова, Ю.Е. Лечение отечного синдрома при хронической сердечной недостаточности [Текст] / Ю.Е. Ефремова // Росс. мед. журн. – 2015. – №27. –С. 1622-1624.

35. Затейщикова, А.А. Бисопролол в лечении сердечной недостаточности [Текст] / А.А. Затейщикова // Росс. мед. журн. – 2015. – №15. – С. 874.

36. Захидова, К.Х. Выбор оптимальной терапии при коррекции анемического синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью [Текст] / К.Х. Захидова // Кардиология. –2018. – Т.58, № 1. – С.25-31.

37. Значение сывороточных биомаркеров в прогнозировании развития сердечной недостаточности и смертности [Текст] / Хамитова А.Ф., Дождев С.С., Загидуллин Ш.З. [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 101-107.

38. Ивабрадин в современной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний – реалии и перспективы [Текст] / Голосова А.Н., Гацура С.В., Ульянова Е.А. [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т.58, № 2. – С.68-76.

39. Ишемическая болезнь сердца и анемия [Текст] / Кириченко А.А., Шаталова Н.О., Гришин Г.П., Фадеев А.М. // Росс. мед. журн – 2015. – №5. – С. 300-305.

40. Канорский, С.Г. Лечение хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: сравнение двух вариантов терапии, урежающей ритм сердца [Текст] / С.Г. Канорский, Ю.В. Борисенко // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2016. – Т.17, №5. – С. 306-311.

41. Карабаева, А.Ж. Кардиоваскулярные эффекты альдостерона [Текст] / Карабаева А.Ж., Есаян А.М., Каюков И.Г. // Нефрология. – 2008. – Т.12, № 2. –С. 36-38.

42. Карпов, Ю.А. Торасемид: рекомендации для клинического применения при хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии [Текст] / Ю.А. Карпов // Росс. мед. журн. – 2014. – №23. – С. 1676-1680.

43. Кількісна ехокардіографічна оцінка порожнин серця. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії [Текст] / В.М. Коваленко, О.С. Сичов, М.М. Долженко [та ін.] // Новості медицини и фармації. – 2011. – №. 359. – С. 1-70.

44. Класифікація хвороб сечової системи та морфологічна класифікація хвороб нирок для нефрологічної практики [Текст] // Український журнал нефрології та діалізу – 2010. – № 2 (26). – С. 2-12.

45. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение [Текст] / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев [и др.] / Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S6. – С.10-164.

46. Клиническое значение мультиспиральной компьютерной томографической коронарографии [Текст] / В.Д. Федоров, Г.Г. Кармазоновский, Л.С. Коков [и др.] // Хирургия. – 2010. – № 3. – С. 4-9.

47. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью [Текст] / Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., Жбанов И.В., Никитин И.Г. // Архивъ внутренней медицины. – 2018. – Т. 8, № 5 (43). – С. 333-345.

48. Клініко-ЕКГ синдроми [Текст]: навчальний посібник; за ред. Г.В. Дзяка – Дніпропетровськ: «Пороги», 2008. – 202 с.

49. Коваленко, В. Н. Статины и ишемическая болезнь сердца – что дальше? [Текст] / В.Н. Коваленко, Т.В. Талаева, В.В. Братусь // Український кардіологічний журнал. – 2010. – № 5. – С. 96–100.

50. Количественная оценка степени кальцификации коронарных артерий с использованием мультиспиральной компьютерной томографии сердца у больных находящихся на гемодиализе [Текст] / Р. И. Стрюк, Б. В. Третьяков, М. А. Прилуцкая [и др.] // Росс. мед. вестн. – 2007. – Т 12, №2. – С. 51-65

51. Количественный анализ уровня кальциноза коронарных артерий: сравнение информативности мультиспиральной компьютерной томографии и электронно-лучевой томографии [Текст] / С. К. Терновой, И. С. Федотенков, Н.В. Гагарина [и др.] // Терапевт. архив. – 2006. – №12. – С.15-19.

52. Кузьмин, А.Г. Экспрессия трансформирующего фактора роста $\beta 1$ и матричных металлопротеиназ при дезадаптивном ремоделировании сердца [Текст] / А.Г. Кузьмин, А.В. Сепп, С.Л. Мельникова // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2013. – Т. 11, № 3. – С. 109-116.

53. Кухарчик, Г.А. Матриксные металлопротеиназы и другие биомаркеры в определении прогноза выживаемости у пациентов, перенесших острый коронарный синдром [Текст] / Г.А. Кухарчик // Профилактическая и клиническая медицина. – 2013. – № 2 (47). – С. 33-36.

54. Ланг, Т.М. Как описывать статистику в медицине [Текст]: аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензистов / Т.Г. Ланг, М.Сесик; пер. с англ.; отв.ред. В. П. Леонова. – Москва: Практическая медицина, 2011. – 480 с.

55. Ларина, В.Н. Современные тенденции и возможности оказания паллиативной медицинской помощи при хронической сердечной недостаточности [Текст] / Ларина В.Н., Чукаева И.И., Ларин В.Г. // Кардиология. – 2019. – Т.59, № 1. – С. 84-92.

56. Лопатин, Ю.М. Фармакоэкономические аспекты применения эплеренона при хронической сердечной недостаточности [Текст] / Ю.М. Лопатин, Е.Ю. Лопатина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т.14, № 4. – С. 86-91.

57. Мареев В.Ю. Роль ЧСС в механизмах компенсации и декомпенсации у больных ХСН при синусовом ритме и фибрилляции предсердий и методы безопасного и эффективного контроля сердечного ритма. Часть 1. Синусовый ритм // В.Ю.Мареев, Ю.В. Мареев // Журнал сердечная недостаточность. – 2017. – Т. 18, № 3 (102). – С. 213-224..

58. Маряшева, Ю.А. Болевой синдром в грудной клетке при нормальных коронарных артериях: алгоритм диагностики, причины, роль мультиспиральной компьютерной томографии [Текст] / Ю.А. Маряшева,

Т.Н. Веселова, И.С. Федотенков // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2011. – № 2. – С. 59 - 63.

59. Медведева, Е.А. Биомаркеры фиброза, почечной дисфункции и воспаления, их корреляционные взаимосвязи у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии [Текст] / Медведева Е.А. // Журнал сердечная недостаточность. – 2017. – Т. 18, № 2 (101). – С. 83-86.

60. Медведева, Е.А. Галектин-3, маркеры окислительного стресса и дисфункции почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [Текст] / Медведева Е.А., Березин И.И., Щукин Ю.В. // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 3. – С. 46-50.

61. Многомаркерный подход в стратификации риска у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью [Текст] / Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Скворцов А.А. [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т.59, № 1S. – С. 53-64.

62. Напалков, Д.А. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов: сомнительное прошлое и перспективное настоящее / Д.А. Напалков // Consilium medicum. – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 63-67.

63. Национальные Российские Рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике [Текст] / Объединенная рабочая группа по подготовке рекомендаций Российского кардиологического общества, Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии, Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики, Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, Общества специалистов по сердечной недостаточности; под руководством Л.М. Макарова // Российский кардиологический журнал. – № 2 (106). – 2014. – С.6-71.

64. Обзор диагностических методов прогнозирования течения сердечной недостаточности у больных ИБС [Текст] / Мусимхан М.К., Беркинбаев С.Ф., Шаназаров Н.А., Карабаева Р.Ж., Кисикова С.Д. // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 2. – С. 11.

65. Оптимизация лечения отечного синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью [Текст] / А.Г. Евдокимова, Е.В. Коваленко, В.В. Евдокимов, И.М. Михайлова // Росс. мед. журн. – 2018. – №11 (I). – С. 47-53.

66. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко. – Донецк: Папакица Е.К., 2006. – 214 с.

67. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Евразийской ассоциации терапевтов // Орлова Я.А., Ткачёва О.Н., Арутюнов Г.П. [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S12. – С. 42-72.

68. Панфилова, Е.Ю. Новые биомаркеры сердечной недостаточности [Текст] / Панфилова Е.Ю., Данковцева Е.Н., Затейщиков Д.А. // Фарматека. – 2008. – № 12. – С. 14-19.

69. Патогенетические аспекты постинфарктного ремоделирования миокарда [Текст] / Митьковская Н.П., Нижникова О.Г., Статкевич Т.В. [и др.] // Медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С.12-18.

70. Патогенетические механизмы участия межклеточного матрикса миокарда в ремоделировании сердца у больных хронической сердечной недостаточностью [Текст] / Осипова О.А., Плаксина К.Г., Комисов А.А., Годлевская О.А. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2015. – Т.32, № 22. – С. 18-25.

71. Подзолков, В.И. Антагонисты альдостерона. Современные представления о механизмах действия и эффектах спиронолактона / В.И. Подзолков, Н.А. Драгомирецкая // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 263-269.

72. Поташев, С. В. Современная тканевая доплерография в клинической практике: возможности и области применения [Текст] / С. В. Поташев // Серцева недостатність. – 2011. – № 2. – С. 20-31.

73. Преимущества назначения диуретиков пролонгированного выведения у пациентов с ХСН [Текст] / Драгунов Д.О., Соколова А.В., Арутюнов А.Г., Симбирцева А.С., Курманов М.С. // Русс. мед. журн. – 2016. – №9. – С. 555-559.

74. Проблемы ведения сердечной недостаточности у пациентов старших возрастных групп [Текст] / Ю.В. Котовская, А.В. Розанов, Д.Х. Курашев [и др.] // Русс. мед. журн. «Медицинское обозрение». – 2018. – №8(I). – С. 24-26.

75. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування стабільної ішемічної хвороби серця [Текст] / М.І. Лутай, В.І. Волков, О.А. Коваль [та ін.] – Київ, 2014. – 48 с.

76. Рекомендації Асоціації кардіологів України з лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих (перегляд 2011) [Текст] / Воронков Л.Г., Амосова К.М, Багрій А.Е.[та ін.] // Серцева недостатність. – 2011. – №1. – С.101-116.

77. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії [Текст] / Є.П. Свіщенко, А.Е. Багрій, І.М. Горбась [та ін.]. – Київ:ТОВ «Бізнес Поліграф», 2011. – 80 с.

78. Роль галектина-3 в диагностике и контроле за лечение пациентов с хронической сердечной недостаточностью [Текст] / Кукес В.Г., Гямджян К.А., Жестовская А.С. [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 4. – С. 606-609.

79. Руководство по нарушениям ритма сердца [Текст]; под. ред. Е.И. Чазова, С.П. Голицына. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 414 с.
80. Руководство по нефрологии [Текст]; под ред. А.И. Дядыка, Е.А. Дядык. – Киев: Четверта хвиля, 2011. – 600 с.
81. Рыбакова, М. К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография [Текст] / М.К. Рыбакова, М.Н. Алехин, В.В. Митьков. – М: Видар, 2008. – 501 с.
82. Свиридова, А.А. Магнитно-резонансная томография у пациентов с имплантированными устройствами для лечения нарушений сердечного ритма: обзор текущей ситуации / А.А. Свиридова // Кардиология. – 2018. – Т.58, № S3. – С.4-8.
83. Сердечно-сосудистые заболевания у пожилых; под ред. Дядыка А.И., Багрия А.Э. – К.: ООО "Люди в белом", 2013. – 170 с.
84. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка. – К., 2010. – 96 с.
85. Солдатова, О.А. Особенности ремоделирования левого желудочка у больных, перенесших инфаркт миокарда при формировании хронической сердечной недостаточности / Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». – 2017. – № 1. – С. 91-98.
86. Сравнение особенностей атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у больных с ОКС и стабильной ИБС по данным МСКТ [Текст] / Т.Н. Веселова, И.Е. Меркулова, Н.А. Барышева [и др.] // Кардиология. – 2013. – № 12. – С. 14-20.
87. Сравнительная эффективность и безопасность длительного применения торасемида и фуросемида у больных с компенсированной сердечной недостаточностью. Влияние на маркеры фиброза миокарда [Текст] / Агеев Ф.Т., Жубрина Е.С., Гиляревский С.Р. [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2013. – Т.14, № 2. – С.55-62.

88. Суточное мониторирование ЭКГ [Текст]; под ред. В.Й. Целуйко, О.В. Радченко. – Киев, 2010. – 80 с.
89. Устюжанин, Д. В. Компьютерная томография коронарных артерий [Текст] / Д. В. Устюжанин, В. Е. Сеницын // Кардиология. — 2006. — № 10. — С. 58-65.
90. Федьків, С. В. Магнітно-резонансна томографія як сучасний метод візуалізації в кардіології [Текст] // С.В. Федьків // Серцева недостатність. – 2013. – № 2. – С. 5-13.
91. Федьків, С.В. Оцінка структурно-функціонального стану лівого шлуночка методом мультиспіральної комп'ютерної томографічної вентрикулографії у хворих після перенесеного інфаркту міокарда [Текст] / С.В. Федьків // Український радіологічний журнал. – 2010. – № 18. – С. 232-239.
92. Холтерівське та фрагментарне моніторування ЕКГ [Текст]; за ред. О.Й. Жарінова, В.О. Куця. – Київ, 2010. – 127 с
93. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностика, профилактика и подходы к лечению. Национальные рекомендации [Текст] / А.В. Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравов [и др.] // Нефрология. – 2012. – Т.16, № 1. – С. 89-115.
94. Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике; под ред. А. И. Дядык, А. Э. Багрий. – Львов: Медицина світу, 2009. – 418 с.
95. Шапошник, И.И. Трудности применения β -блокаторов при хронической сердечной недостаточности: пути преодоления [Текст] // Русс. мед.журн. – 2015. – №27. – С. 1617-1621
96. Шилов, А.М. Кардиоселективные β -адреноблокаторы (бисопролол) при лечении ХСН в практике врача первичного звена здравоохранения [Текст] / Шилов А.М., Князева С.А., Дулаева М.С. // Русс.мед.журн. – 2015. – №10. – С. 565-570.

97. Шумаков, В.О. Електрокардіографія. Основи діагностики [Текст] / В.О. Шумаков, В.К. Ташук. – Киев: Четверта хвиля, 2014. – 248 с.
98. Эпидемиологическая программа ЭПОХА–ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА–Д–ХСН) [Текст] / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Ф.Ю. Валикулова [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2016. – Т.17, № 5. – С. 299-305.
99. Ярош, Т.В. Основи статистичного аналізу результатів клінічних досліджень (частина 4) [Текст] / Т.В. Ярош, Я.О. Ярош // Therapia. – 2013. – № 11 (85). – С. 14-17.
100. A long-term prognostic value of coronary CT Angiography in suspected coronary artery disease [Text] / D.Andreini, G.Pontone, S. Mushtaq [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. : Cardiovasc. Imag. – 2012. – Vol. 5, № 7. – P. 690-701.
101. A meta-analysis of the effects of β -adrenergic blockers in chronic heart failure [Text] / X. Zhang, C. Shen, S. Zhai [et al.] // Exp. Ther. Med. – 2016. – Vol. 12, № 4. – P. 2489-2496.
102. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: the Euro Heart Survey [Text] / R. Pisters, D.A. Lane, R. Nieuwlaat [et al.] // Chest. – 2010. – Vol. 138, № 5. – P.1093-1110.
103. A per-protocol initiation of sacubitril/valsartan in an advanced heart failure disease management programme in the Middle East Gulf Region [Text] / B. Atallah, Z.G. Sadik, M. Hisham [et al.] // ESC Heart Fail. – 2019. – Vol. 6, № 4. – P.758-763.
104. A review of the molecular mechanisms underlying the development and progression of cardiac remodeling / L. Schirone, M. Forte, S. Palmerio, D. Yee [et al.] // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2017. – Vol. 2017. – P. 3920195.
105. Ability of cardial biomarkers measured post-discharge after acute myocardial infarction to predict death and rehospitalization at one year: insights

from the triumphant acute MI registry [Text] / M. C. Kontos, D. E. Lanfear, K. Gosch [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol.57 (Suppl.). – P. E993.

106. ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure [Электронный ресурс] / C.W. Yancy, M. Jessup, B.Bozkurt [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2017. – Режим доступа к журн.: <http://www.onlinejacc.org/content/early/2017/04/20/j.jacc.2017.04.025>

107. Adamec, J. ECG Holter. Guide to electrocardiographic interpretation [Text]; J. Adamec, R. Adamec. – Springer, 2008. – 90 p.

108. Aging, telomeres and heart failure [Text] / L.S.M. Wong, P. van der Harst, R.A. de Boer [et al.] // Heart Fail. Rev. – 2010. – Vol. 15, № 5. – P. 479-486.

109. Al-Shehri, H. Cardiac CT, MR, SPECT, ECHO, and PET: What test, when? [Text] / H. Al-Shehri, G. Small, B.J.W. Chow // Appl. Radiol. – 2011. – № 5. – P.13-22.

110. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2012 // Diabetes Care. — 2012. — Vol. 35 (Suppl.1). — P. S11-S63.

111. Anaemia in chronic heart failure / S.D. Anker, S. von Haehling. – 1st ed. – Bremen: UNI-MED, 2009. – 79 p.

112. Anemia in chronic heart failure [Text] / S.G. Drakos, M.I. Anastasiou-Nana, K.G. Malliaras, J.N. Nanas // Congest. Heart Fail. – 2009. – Vol.15. – P. 87-92.

113. Angiotensin II receptor type 1 antagonists modulate vascular smooth muscle cell proliferation and migration via AMPK/mTOR [Text] / Y. Zhao, F. Shang, W. Shi [et al.] // Cardiology. – 2019. – Vol.15. – P.1-10.

114. Angs (Angiotensins) of the alternative renin-angiotensin system predict outcome in patients with heart failure and preserved ejection fraction [Text] / C. Binder, M. Poglitsch, A. Agibetov [et al.] // Hypertension. – 2019. –Vol. 74, № 2. – P.285-294.

115. Anwaruddin, S. Redefining risk in acute coronary syndromes using molecular medicine [Text] / S. Anwaruddin, A.T. Askari, E.J. Topol // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol.49. – P.279-289.

116. Arsenault, B.J. Prediction of cardiovascular events in statin-treated stable coronary patients by lipid and nonlipid biomarkers [Text] / B. J. Arsenault, P. Barter, D. A. Demico // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol.57. – P.63-69.

117. Barón-Esquivias, G. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: from ROCKET AF to everyday practice [Text] / G. Barón-Esquivias, F. Marín, M. Sanmartín Fernandez // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. – 2017. – Vol. 15, № 5. – P. 403-413.

118. Bauersachs, J. Mineralocorticoid receptor activation and mineralocorticoid receptor antagonist treatment in cardiac and renal diseases / J. Bauersachs, F. Jaisser, R. Toto // Hypertension. – 2015. – Vol. 65, № 2. – P. 257-263.

119. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials / Cleland J.G.F., Bunting K.V., Flather M.D. [et al.] // Eur. Heart J. – 2018. – Vol. 39, № 1. – P. 26-35.

120. Biasucci, L.M. Prognostic biomarkers in ST-segment elevation myocardial infarction. A step toward personalized medicine or tool in search of an application? [Text] / L.M. Biasucci, R.D. Bonna // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol.57, № 1. – P.37-39.

121. Biomarkers of chronic cardiac injury and hemodynamic stress identify a malignant phenotype of left ventricular hypertrophy in the general population [Text] / I.J. Neeland, M.H. Drazner, J.D. Berry [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol.61, № 2. – P.187-195.

122. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review [Text] / P.L. Santaguida,

A.C. Don-Wauchope, M. Oremus [et al.] // Heart Fail. Rev. – 2014. – Vol. 19, № 4. – P.453-470.

123. Bowers, S.L. The extracellular matrix: at the center of it all [Text] / S.L. Bowers, I. Banerjee, T.A.Baudino // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2010. – Vol.48, № 3. – P. 474-482.

124. Braunwald E. Biomarkers in heart failure / E. Braunwald // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 2148-2159.

125. Braunwald E. Cardiovascular disease in the elderly / [E. Braunwald, B. Janice, S. Zipes] // Braunwalds heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. – 2011. – P. 1725-1756.

126. Braunwald E. Heart failure with normal ejection fraction / E. Braunwald, M.M. Redfield // Braunwalds heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. – 2011. – P. 586-601.

127. Brunner-La Rocca, H.P. Natriuretic peptides in chronic heart failure [Text] / H.P. Brunner-La Rocca, S. Sanders-van Wijk // Card. Fail. Rev. – 2019. – Vol. 5, № 1. – P. 44-49.

128. Burchfield, J.S. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2 / J.S. Burchfield, M. Xie, J.A. Hill // Circulation. – 2013. – Vol. 128, № 4. – P. 388-400.

129. Califf R.M. Biomarker Bonanza? / R.M. Califf, S.H. Shah, I.K. Newby // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – № 12. – P. 1197-1199.

130. Campeau L. Grading of angina pectoris / L. Campeau // Circulation. – 1976. – Vol. 54. – P. 522-523.

131. Cardiac fibroblasts: friend or foe? [Text] / T.A. Baudino, W. Carver, W. Giles, T.K. Borg // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2006. – Vol.291, №3. – P.H1015-1026.

132. Cardiac remodeling: concepts, clinical impact, pathophysiological mechanisms and pharmacologic treatment / P.S. Azevedo, B.F. Polegato, M.F. Minicucci [et al.] // Arq. Bras. Cardiol. – 2016. – Vol. 106, № 1. – P. 62-69.

133. Chen, W. The role of inflammatory and fibrogenic pathways in heart failure associated with aging [Text] / W. Chen, N.G. Frangogiannis // Heart Fail. Rev. – 2010. – Vol. 15, № 5. – P. 415-422.

134. Cheung, S.C.W. Cardiac magnetic resonance imaging: choice of the year – which imaging modality is best for evaluation of myocardial ischemia? (MRI-Side) [Text] / S.C.W. Cheung, C.W.S. Chan // Circulation J. – 2011. – Vol.75, № 3. – P.724-731.

135. Choi, A.M.K. Autophagy in human health and disease [Text] / A.M.K. Choi, S.W. Ryter, B.Levine //N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol.368, № 7. – P. 651-662.

136. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein particle number, and incident cardiovascular events: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) [Text] / A.V. Khera, O.V. Demler, S.J. Adelman [et al.] // Circulation. – 2017. – Vol. 135, № 25. – P. 2494-2504.

137. Chronic ischemic left ventricular dysfunction: from pathophysiology to imaging and its integration into clinical practice [Text] / S.H. Rahimtoola, V. Dilsizian, C. M. Kramer [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. Img. – 2008. – Vol.1, № 5. – P.536-555.

138. Clark, A.L. Clinical trials update from the European Society of Cardiology meeting 2014: PARADIGM-HF, CONFIRM-HF, SIGNIFY, atrial fibrillation, beta-blockers and heart failure, and vagal stimulation in heart failure [Text] / A.L. Clark, P. Pellicori // ESC Heart Fail. – 2014. – Vol. 1, № 2. – P. 82-86.

139. Clinical characteristics of patients with obstructive coronary lesions in the absence of coronary calcification: an evaluation by coronary CT angiography [Text] / M. Marwan, D. Ropers, T. Pflederer [et al.] // Heart. – 2009. – Vol. 95. – P.1056-1060.

140. Combining the use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the prognosis of hospitalized heart failure patients [Text] / Y. Wang, R. Zhang, Y. Huang [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2019. – Vol. 491. – P.8-14.

141. Comparison of eplerenone and spironolactone for the treatment of primary aldosteronism / S. Karashima, T. Yoneda, M. Kometani [et al.] // Hypertens. Res. – 2016. – Vol. 39, № 3. – P. 133-137.

142. Computed tomography angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome [Text] / S. Motoyama, M. Sarai, H. Harigay [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 54, № 1. – P. 49-57.

143. Cunha, G.J.L. Iron deficiency in chronic and acute heart failure: A contemporary review on intertwined conditions [Text] / G.J.L. Cunha, B.M.L. Rocha, L. Menezes Falcão // Eur. J. Intern. Med. – 2018. – Vol. 52. – P.1-7.

144. Current evidence on treatment of patients with chronic systolic heart failure and renal insufficiency: practical considerations from published data [Text] / K.Damman, W.H.W.Tang, G.M. Felker [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 63, № 9. – P.853-871.

145. da Silva, L.B. Etiology and management of anemia in patients with heart failure: how much iron is missing? [Text] / L.B. da Silva, L.E. Rohde, N. Clausell // Congest. Heart Fail. – 2008. – Vol.14. – P. 25-30.

146. Danchin, N. Still a long way to go to defeating atherosclerotic disease: a call to arms [Text] / N. Danchin // Eur. Heart. J. – 2009. – Vol.30, № 19. – P.2297-2299.

147. Dawson, B. Basic and clinical biostatistics [Text] / B. Dawson, R. Trapp. – [4th ed.]. – New York: McGraw Hill, 2004. – 416 p

148. De Meyer G.R.Y. Role of autophagy in heart failure associated with aging [Text] / G.R.Y. De Meyer, G.W.De Keulenaer, W. Martinet // Heart Fail. Rev. – 2010. – Vol. 15, № 5. – P. 423-430.

149. Declining in-hospital mortality and increasing heart failure incidence in elderly patients with myocardial infarction [Text] / J.A. Ezekowitz, P. Kaul, J.A. Bakal [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol.53. – P.13-20.

150. Desai, A.S. Heart failure with preserved ejection fraction: Time for a new approach? [Text] / A.S. Desai // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62, № 4. – P.272-274.

151. Diagnostic tests, drug prescriptions, and follow-up patterns after incident heart failure: A cohort study of 93,000 UK patients [Электронный ресурс] / N. Conrad, A. Judge, D. Canoy [et al.] // PLoS Med. – 2019. Режим доступа к журн.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31112552>.

152. DiNicolantonio, J.J. Exploring PLATO-USA paradox and CURRENT-OASIS 7 trials reveals the benefit of higher aspirin dose [Text] / DiNicolantonio J.J., Serebruany V.L. // Amer. J. Ther. – 2015. – Vol. 22, № 1. – P. 85-86.

153. Diuretic resistance in cardio-nephrology: role of pharmacokinetics, hypochloremia, and kidney remodeling [Text] / C. Masella, D. Viggiano, I. Molfino [et al.] // Kidney Blood Press. Res. – 2019. – Vol. 22. – P. 1-13.

154. Durak-Nalbantic, A. A refined use of biomarkers for prognosis in heart failure [Электронный ресурс] / Durak-Nalbantic A. // E-journal of the ESC Council for Cardiology Practice. – 2014. – Vol. 12, № 26. – Режим доступа к журн.: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-12/A-refined-use-of-biomarkers-for-prognosis-in-heart-failure>

155. Economic analysis of apixaban therapy for patients with atrial fibrillation from a US perspective: results from the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial [Text] / P.A. Cowper, S. Sheng, R.D. Lopes [et al.] // J. Amer. Med. Ass. Cardiol. – 2017. – Vol. 2, № 5. – P. 525-534.

156. Eckhouse, S.R. Changes in the myocardial interstitium and contribution to the progression of heart failure / S.R. Eckhouse, F.G. Spinale // Heart Fail. Clin. – 2012. – Vol. 8, № 1. – P. 7-20.

157. Effect of ivabradine in patients with left-ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of individual patient data from the BEAUTIFUL and SHIFT trials [Text] / K. Fox, M. Komajda, I. Ford [et al.] // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34, № 29. –P. 2263-2270.

158. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study [Text] / J.S. Borer, M. Bohm, I. Ford [et al.] // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. –P. 2813-2820.

159. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) [Text] / J.K. Rogers, P.S. Jhund, A.C. Perez [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. Heart Fail. –2014. – Vol. 2, № 3. –P.289-297.

160. Effects of sacubitril/valsartan on biomarkers of extracellular matrix regulation in patients with HfrEF [Text] / M.R. Zile, E. O'Meara, B. Claggett [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2019. – Vol. 73, № 7. – P. 795-806.

161. Effects of sacubitril/valsartan on neprilysin targets and the metabolism of natriuretic peptides in chronic heart failure: a mechanistic clinical study [Text] / H. Noug  , T. Pezel, F. Picard [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2019. – Vol. 21, № 5. – P. 598-605.

162. Effects of spironolactone in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials [Electronic resources] / S. Li, X. Zhang, M. Dong, [et al.] // Medicine. – 2018. – Vol. 97, № 35. – Screen title: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=30170387>

163. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure [Text] / C.N. Marti, M. Gheorghade, A.P. Kalogeropoulos [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 60, № 16. – P.1455-1469.

164. Endothelial NADPH Oxidase-2 promotes interstitial cardiac fibrosis and diastolic dysfunction through proinflammatory effects and endothelial-

mesenchymal transition [Text] / C.E. Murdoch, S.Chaubey, L.Zeng [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 63, № 24. – P.2734-2741.

165. EPHESUS Investigators. Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) [Text] / Pitt B., Bakris G., Ruilope L.M. [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 118. – P. 1643–1650.

166. Epidemiology of heart failure in a community-based study of subjects aged ≥ 57 years: Incidence and long-term survival [Text] // C.H.M. van Jaarsveld, A.V. Ranchor, G.I.J.M. Kempen [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2006. – Vol. 8, № 1. – P. 23-30.

167. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) [Text] / P.Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker [et al.] // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37, № 27. – P. 2129-2200.

168. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / Ch.W. Hamm, J.-P. Bassand, S. Agewall [et al.] // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32. – P. 2999-3054.

169. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / P. G. Steg, S.K. James, D. Atar [et al.] // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – № 20. – P. 2569-2619.

170. ESC Guidelines for the management of arterial hypertension [Text] / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34, № 28. – P. 2159-2219.

171. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias [Text] / Z. Reiner, A.L. Catapano, G. De Backer [et al.] // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32. – № 14. – P. 1769-1818

172. European Association of Echocardiography Recommendation for training, competence, and quality improvement in echocardiography [Text] /

B.A. Popescu, M.J. Andrade, L.P. Badano [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2009. – Vol.10, № 8. – P. 893-905.

173. Ezekowitz, J. A. The epidemiology and management of elderly patients with myocardial infarction or heart failure [Text] / J. A. Ezekowitz, P. Kaul // *Heart Fali. Rev.* – 2010. – Vol. 15, № 5. – P. 407-413.

174. Fawcett T. ROC Graphs: Notes and Practical Considerations for Researchers / T. Fawcett // *Mach. Learn.* – 2004. – Vol. 31 (HPL-2003-4). – P. 1-38.

175. Feigenbaum, H. Feigenbaum's Echocardiography; ed. by H. Feigenbaum, 6th ed. – Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – 876 p.

176. Ferrari, R. Ivabradine: heart rate and left ventricular function [Text] / R. Ferrari // *Cardiology.* – 2014. – Vol.128. – P.226-230.

177. Ferrario, C.M. Role of mineralocorticoid receptor antagonists in cardiovascular disease / C.M. Ferrario, E.L. Schiffrin // *Circul. Res.* – 2015. – Vol. 116, № 1. – P. 206-213.

178. Ferrario, C.M. Cardiac remodelling and RAS inhibition / C.M. Ferrario // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* – 2016. – Vol. 10, № 3. – P. 162-171.

179. Fibrosis and cardiac function in obesity: a randomised controlled trial of aldosterone blockade / W. Kosmala, M. Przewlocka-Kosmala, H. Szczepanik-Osadnik [et al.] // *Heart.* – 2013. – Vol. 99, № 5. – P. 320-326.

180. Fingleton, B. Matrix metalloproteinases as valid clinical targets [Text] / B.Fingleton // *Curr.Pharmaceut.Des.* – 2007. – Vol.13. – P.333-346.

181. Five year prognosis in patients with angina identified in primary care: incident cohort study [Text] / B. S. Buckley, C. R. Simpson, D. J. McLernon [et al.] // *Brit. Med. J.* – 2009. – Vol. 339 (Suppl). – P.b3058-b3059.

182. Funder, J. Aldosterone and mineralocorticoid receptors—physiology and pathophysiology [Electronic resource] / J. Funder // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18, № 5. – P. 1032. – Screen title: <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/5/1032/htm>.

183. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure [Text] / R.A. de Boer, L. Yu, D.J. van Veldhuisen // *Curr. Heart Fail. Rep.* – 2010. – Vol.7, №1. – P.1-8.
184. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis [Text] / Calvier L., Miana M., Reboul P. [et al.] // *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2013. – Vol.33, №1. – P.67-75.
185. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) / L. Gullestad, T. Ueland, J. Kjekshus [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – № 18. – P. 2290-2296.
186. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community [Text] / J.E. Ho, C. Liu, A. Lyass [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol.60, № 14. – P.1249-1256.
187. Ganz, P. Individualized approach to the management of coronary heart disease: identifying the nonresponders before it is too late [Text] / P. Ganz, P. Y. Hsue // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol.53. – P.331-333.
188. Ganz, P. Structural and functional manifestations of human atherosclerosis: do they run in parallel? [Text] / P. Ganz, J. E. Ho and P. Y. Hsue // *Eur. Heart. J.* – 2009. – Vol.30, №13. – P.1556-1558.
189. Gheorghiade, M. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives [Text] / M.Gheorghiade, M.Vaduganathan, G.C. Fonarow, R.O. Bonow // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61, № 4. – P.391-403.
190. Giugliano, R. P. The year in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome [Text] / R. P. Giugliano, E. Braunwald // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol.54. – P.1544-1555.
191. Gong, F.F. Noninvasive cardiac imaging and the prediction of heart failure progression in preclinical stage A/B subjects [Text] / F.F.Gong, D.J. Campbell, D.L. Prior // *J. Amer. Col. Cardiol.: Cardiovascular Imaging.* – 2017. – Vol.10, № 12. – P. 1504-1519

192. González-Costello, J. Iron deficiency and anaemia in heart failure: understanding the FAIR-HF trial [Text] / J. González-Costello, J. Comín-Colet // Eur. J. Heart Fail. – 2010. – Vol. 12, № 11. – P.1159-1162.

193. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations [Text] / C. Mueller, K. McDonald, R.A. de Boer [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2019. – Vol. 21, № 6. –P.715-731.

194. Heart failure severity and quality of warfarin anticoagulation control (from the WARCEF Trial) [Text] / T.C. Lee, M. Qian, G.Y.H. Lip [et al.]; WARCEF Investigators // Amer. J. Cardiol. – 2018. – Vol. 122, № 5. – P. 821-827.

195. Heart failure with recovered ejection fraction: clinical characteristics, correlates of recovery, and survival. Results from Val-HeFT / V.G. Florea, T.S. Rector, I.S. Anand [et al.] // J. Card. Fail. – 2016. – Vol. 22, № 8. – P. S47

196. Ho, V. B. Cardiovascular imaging [Text]; ed. by V.B. Ho, G.P. Reddy. – Elsevier Saunders, 2011. – 952 p.

197. Hori, M. Oxidative stress and left ventricular remodelling after myocardial infarction [Text] / M. Hori, K. Nishida // Cardiovasc. Res. – 2009. – Vol. 81, № 3. – P. 457-464.

198. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the heart failure and echocardiography associations of the European Society of Cardiology [Text] / W. J. Paulus, C. Tschope, J. E. Sanderson et al. // Eur. Heart J. – 2007. – Vol.28. – P.2539-2550.

199. Ikonomidis, I. Abnormal collagen turnover and MMP-9 are the common link between increased arterial stiffness, impaired coronary flow reserve and LV untwisting in untreated patients with essential hypertension [Text] / I. Ikonomidis, J. Lekakis, S. Tzortis // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 89 - 94.

200. Impact of cardiac hybrid single-photon emission computed tomography/computed tomography imaging on choice of treatment strategy in coronary artery disease [Text] / A.P. Pazhenkottil, R.N. Nkoulou, J.-R. Ghadri [et al.] // Eur. Heart J. – 2011. – Vol.32. – P.2824-2829.

201. Impact of cardiovascular events on change in quality of life and utilities in patients after myocardial infarction: a VALIANT study (valsartan in acute myocardial infarction) [Text] / E.F. Lewis, Y. Li, M.A. Pfeffer [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. Heart Fail. – 2014. – Vol. 2, № 2. – P.159-165.

202. Impact of eplerenone on cardiovascular outcomes in heart failure patients with hypokalaemia [Text] / P. Rossignol, N. Girerd, G. Bakris G [et al.] // Eur. J Heart Fail. – 2017. – Vol. 19, № 6. – P.792-799.

203. Impact of mineralocorticoid receptor antagonists on the risk of sudden cardiac death in patients with heart failure and left-ventricular systolic dysfunction: an individual patient-level meta-analysis of three randomized-controlled trials [Text] / X. Rossello, C. Ariti, S.J. Pocock [et al.] // Clin. Res. Cardiol. – 2019. – Vol. 108, № 5. – P.477-486.

204. Impact of statin therapy on clinical outcomes in chronic heart failure patients according to beta-blocker use: results of CIBIS II [Text] / H. Krum, M. Baily, W. Meyer [et al.] // Cardiol. – 2007. – Vol.108. – P.28-34.

205. Infarct restraint to limit adverse ventricular remodeling [Text] / R.C. Gorman, B.M. Jackson, J.A. Burdick, J.H.Gorman // J. Cardiovasc. Transl. Res. – 2011. – Vol.4. – P. 73–81.

206. Influence of sex and hormone status on circulating natriuretic peptides [Text] / C.C.P. Lam, S. Cheng, K. Choong [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol.58. – P.618-625.

207. Insights into implementation of sacubitril/valsartan into clinical practice [Text] / Martens P., Beliën H., Dupont M., Mullens W. // ESC Heart Fail. – 2018. – Vol. 5, № 3. – P.275-283.

208. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients [Text] / E.J. Mills, C. O'Regan, O. Eyawo [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2011. – Vol.32, №11. – P.1409-1415.

209. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives [Text] / E.A. Jankowska, S. von Haehling, S.D. Anker, I.C. Macdougall, P. Ponikowski // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol.34, №11. – P. 816-829.

210. Iron deficiency: an emerging therapeutic target in heart failure [Text] / A. Cohen-Solal, C. Leclercq, G. Deray [et al.] // *Heart.* – 2014. – Vol. 100, № 18. – P.1414-1420.

211. Janczewski, M. Modulation of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ cycling in systolic and diastolic heart failure associated with aging [Text] / M. Janczewski, E.G. Lakatta // *Heart Fail. Rev.* – 2010. – Vol. 15, № 5. – P. 431-445.

212. Jankowska, E.A. Iron deficiency treatment in patients with heart failure [Text] / E.A. Jankowska, M. Drozd, P. Ponikowski // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 243. – P. 561-576.

213. Jelani, A. STEMI and heart failure in the elderly: role of adverse remodeling [Text] / A. Jelani, B. I. Jugdutt // *Heart Fail. Rev.* – 2010. – Vol. 15, № 5. – P. 513-521.

214. Jerosch-Herold, M. Magnetic resonance imaging in the assessment of ventricular remodeling and viability [Text] / M. Jerosch-Herold, R.Y. Kwong // *Curr. Heart Fail. Rep.* – 2008. – Vol. 5, № 1. – P. 5-10.

215. Jia, G. Role of mineralocorticoid receptor activation in cardiac diastolic dysfunction / G. Jia, Y. Jia, J.R. Sowers // *Biochem. Biophys. Acta –Mol. Bas. Dis.* – 2017. – Vol. 1863, № 8. – P. 2012-2018.

216. Jugdutt, B.I. Optimizing for limiting cardiovascular remodeling: a matter of timing therapy to match biology [Text] / B.I. Jugdutt // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol.57. – P.2029-2030.

217. Karthikeyan, G. The CHADS₂ score for stroke risk stratification in atrial fibrillation – friend or foe? [Text] / G. Karthikeyan, J. W. Eikelboom // *Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 104, № 1. – P. 45-48.

218. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Text] / A. Levin, P.E. Stevens, R.W. Bilous [et al.] // *Kidney Inter.* – 2012. – Vol.3 (Suppl.). – P.1-150.

219. Kelesidis, I. Effects of beta-adrenergic blockade on left ventricular remodeling in patients with chronic systolic heart failure: a racial comparison [Text] / I. Kelesidis, C. Varughese, R. Zolty // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol.57. – P.e.26.3.

220. Kocyigit, D. Iron deficiency and its treatment in heart failure: indications and effect on prognosis [Электронный ресурс] / D. Kocyigit, K.M. Gürses // *E-J. Cardiol. Pract.* – 2016. – Vol.14, № 30. – Режим доступа к журн.: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-14/Iron-deficiency-and-its-treatment-in-heart-failure-indications-and-effect-on-prognosis>.

221. Kolkhof, P. 30 years of the mineralocorticoid receptor: mineralocorticoid receptor antagonists: 60 years of research and development / P. Kolkhof, L. Bäracker // *J. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 234, № 1. – P. E125-E140.

222. Kong, P. The pathogenesis of cardiac fibrosis / P. Kong, P. Christia, N.G. Frangogiannis // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2014. – Vol. 71, № 4. – P. 549-574.

223. Lazzeroni, D. From left ventricular hypertrophy to dysfunction and failure / D. Lazzeroni, O. Rimoldi, P.G. Camici // *Circ. J.* – 2016. – Vol.80, № 3. – P. 555-564.

224. Late gadolinium-enhancement cardiac magnetic resonance identifies postinfarction myocardial fibrosis and the border zone at the near cellular level in ex vivo rat heart [Text] / E.B. Schelbert, L.Y Hsu, S.A Anderson [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2010. – Vol. 3, № 6. – P.743-752.

225. Left ventricular geometry as a major determinant of left ventricular ejection fraction: physiological considerations and clinical implications / F. Triposkiadis, G. Giamouzis, K.D. Boudoulas [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2018. – Vol. 20, № 3. – P. 436-444.

226. Left ventricular reverse remodeling predicts mortality: results from the reverse study [Text] / M.R. Gold, C. Daubert, M. St. J. Sutton [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol.57. – P.e. 11.

227. Leong, D.P. Non-invasive evaluation of myocardial fibrosis implication for the clinical [Text] / D.P. Leong, P.L. Madsen, J.B. Selvanayagam // *Heart.* – 2010. – Vol.96, № 24. – P. 2016-2024.

228. Liang, C. Increasing post-myocardial infarction heart failure incidence in elderly patients: a call for action [Text] / C. Liang, J. D. Delehanty // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol.53. – P.21-23.

229. Lin, F.Y. Assessment of cardiac volumes by multidetector computed tomography [Text] / F.Y. Lin, J.K. Min // *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* – 2008. Vol. 2, №4. – P.256-262.

230. Lip, G.Y. More evidence on blocking the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular disease and the long-term treatment of hypertension: data from recent clinical trials (CHARM, EUROPA, ValHEFT, HOPE-TOO and SYST-EUR2) [Text] / G.Y. Lip, D.G.Beevers // *J. Hum. Hypertens.* – 2003. – Vol. 17, № 11. – P.747-750.

231. Longitudinal and circumferential strain rate, left ventricular remodeling, and prognosis after myocardial infarction [Text] / Ch.-L. Hung, A. Verma, H. Uno [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol.56. – P.1812-1822.

232. Long-term prognostic value of myocardial salvage assessed by cardiovascular magnetic resonance in acute reperfused myocardial infarction [Text] / I. Eitel, S. Desch, S.de Waha [et al.] // *Heart.* – 2011. – Vol. 97, № 24. – P.2038-2045.

233. Low levels of low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure and progression of coronary atherosclerosis [Text] / A. K. Chhatiwalla, S. J. Nicholls, T. H. Wang [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol.53. – P.1110-1115.

234. Maisel, A.S. Breathing Not Properly 10 years later: what we have learned and what we still need to learn [Text] / A.S. Maisel, L.B.Daniels // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol.60, № 4. – P.277-282.

235. Mann, D.L. Myocardial recovery and the failing heart: myth, magic, or molecular target? [Text] / D.L. Mann, P.M. Barger, D. Burkhoff // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 60, № 24. – P.2465-2472.

236. Manning, W. J. Cardiovascular magnetic resonance: 2nd ed. / Ed. by W. J. Manning, D. J. Pennell. – Saunders Elsevier, 2010. – 615 p.

237. Matter, C.M. Imaging of the unstable plaque: how far have we got? [Text] / C.M. Matter, M.Stuber, M. Nahrendorf // Eur. Heart J. –2009. – Vol. 30, № 21. – P.2566-2574.

238. Maurer, M. S. Ventricular structure and function in hypertensive participants with heart failure and a normal ejection fraction [Text] / M. S. Maurer, D. Burkhoff, L. P. Fried [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – P. 972-981.

239. Mercadier J. J. Determinants of cardiac remodeling and progression to heart failure / J. J. Mercadier // Congestive heart failure; ed. by J. D. Hosenpud, B. H.Greenberg [3rd ed.]. – Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007. – P.30-51.

240. Midlife cardiovascular risk factors and late-life unrecognized and recognized myocardial infarction detect by cardiac magnetic resonance: ICELAND-MI, the AGES-Reykjavik Study [Электронный ресурс] / D. McAreavey, J.-S. Vidal, T. Aspelund [et al.] // J. Amer. Heart Assoc. – 2016. – Vol.5, № 2. –P. e002420. Режим доступа к журн.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4802464/>

241. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice / F. Zannad, W. Gattis Stough, P. Rossignol [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 2782-2795.

242. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside / M. Gyöngyösi, J. Winkler, I. Ramos, I. [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2017. – Vol. 9, № 2. – P. 177-191.

243. Modulation of β -adrenergic receptor signaling in heart failure and longevity: targeting adenylyl cyclase type 5 [Text] / D. Ho, L. Yan, K. Iwatsubo [et al.] // *Heart Fail. Rev.* – 2010. – Vol. 15, № 5. – P. 495-512.

244. Molecular imaging of matrix metalloproteinase in atherosclerotic lesions: resolution with modification and statin therapy [Text] / S. Fujimoto, D. Hartung, S. Ohshima [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol.52. – P.1847-1857.

245. Morrow, D.A. Galectin-3 in cardiovascular disease a possible window into early myocardial fibrosis [Text] / D.A. Morrow, M.L. O'Donoghue // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol.60, № 14. – P.1257-1258.

246. Motiwala, S.R. Using biomarkers to «guide» heart failure management: current perspectives and future direction [Text] / S.R. Motiwala, J.L.Januzzi // *Crdiol.Rev.* – 2013. – Vol.21, № 3. – P.127-134.

247. Multimarker prediction of coronary heart disease risk: the women's health initiative [Text] / H. C. Kim, P. Greenland, J. Rossouw [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol.55. – P.2080-2091.

248. Multiple biomarkers at admission significantly improve the prediction of mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction [Text] / P. Damman, M. A. M. Bejjik, W. J. Kuijt [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol.57. – P.29-36.

249. Najafi, F. Understanding the «epidemic of heart failure»: a systematic review of trends in determinants of heart failure [Text] / F. Najafi, K. Jamrozik, A.J. Dobson // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 11. – P. 472e9.

250. Neurohormonal and clinical sex differences in heart failure [Электронный ресурс] / S. Meyer, P. van der Meer, V.M. van Deursen [et al.] // Eur. Heart J. – 2013. – <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2013/05/09/eurheartj.eht152>

251. Nishimura, R. A. Understanding «diastolic heart failure». The tip of the iceberg [Text] / R.A. Nishimura, W. Jaber // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49, № 6. – P. 695-697.

252. Non-invasive assessment and clinical strategy of stable coronary artery disease by magnetic resonance imaging, multislice computed tomography and myocardial perfusion SPECT [Text] / N. Matsumoto, K. Nagao, A. Hirayama, Y. Sato // Circulation J. – 2010. – Vol.74, № 1. – P.35-40.

253. Nonobstructive coronary artery disease by coronary CT angiography improves risk stratification and allocation of statin therapy [Text] / H. Emami, R.A.P. Takx, T.Mayrhofer [et al.] // J. Amer. Col. Cardiol.: Cardiovascular Imaging. – 2017. – Vol.10, № 9. – P. 1031-1038

254. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a more useful predictor of cardiovascular disease risk than C-reactive protein in older men with and without pre-existing cardiovascular disease [Text] / S. G. Wannamethee, P. Welsh, G. D. Lowe [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol.58. – P.56-64.

255. Obuchowski, N. ROC Analysis [Text] / N. Obuchowski // Amer. J. Roentgen. – 2005. – Vol. 184. – P. 364-372.

256. Oghlakian, G.O. Treatment of heart failure with preserved ejection fraction: have we been pursuing the wrong paradigm? [Text] / G.O. Oghlakian, I. Sipani, J.C. Fang [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 2011. – Vol. 86. – № 6. – P. 531-539.

257. Ong, H.T. Beta-blockers for heart failure: an evidence based review answering practical therapeutic questions [Text] / H.T. Ong, L.M. Ong, F.P. Kow // Med. J. Malaysia. – 2012. – Vol. 67. – № 1. – P. 7-11.

258. Ong, H.T. Beta-blockers for heart failure: why you should use them more [Text] / H.T. Ong, F.P. Kow // J. Fam. Pract. – 2011. – Vol. 60. – № 8. – P. 472-477.

259. Opie, L. Controversies in ventricular remodeling [Text] / L. Opie, P. Commerford // Controvers. Cardiol. – 2006. – Vol.367, № 1. – P. 33-44.

260. Outcomes and effect of treatment according to etiology in HFrEF: an analysis of PARADIGM-HF [Text] / C. Balmforth, J. Simpson, L. Shen [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. Heart Fail. – 2019. – Vol. 7, № 6. – P.457-465.

261. Overexpression of protein phosphatase 2A in a murine model of chronic myocardial infarction leads to increased adverse remodeling but restores the regulation of β -catenin by glycogen synthase kinase 3 β [Text] / M. Hoehn, Y. Zhang, J.Xu [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2015. – Vol.15, №183. – P.39-46.

262. Oxidation of myofibrillar proteins in human heart failure [Text] / M. Canton, S. Menazza, F.L. Sheeran [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 57, № 3. – P. 300-309.

263. Page, M.M. PCSK9 in context: A contemporary review of an important biological target for the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease [Text] / M.M. Page, G.F. Watts // Diabetes Obes. Metab. – 2018. – Vol.20, № 2. – P. 270-282.

264. Patten, R.D. Cellular, molecular and structural changes during cardiac remodeling [Text] / R. D. Patten // Congestive heart failure; ed. by J. D. Hosenpud, B. H. Greenberg [3rd ed.]. – Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007. – P.128-146

265. Petrie, A. Medical statistics at a glance [Text] / A. Petrie, C. Sabin. – John Wiley & Sons, 2009. – 180 p., ill. – ISBN 140518051X, 9781405180511

266. Pitt, B. Aldosterone blockade in patients with heart failure and a reduced left ventricular ejection fraction [Text] / B. Pitt // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30, № 4. – P. 387-388.

267. Plasma aldosterone levels during hospitalization are predictive of survival post-myocardial infarction [Text] / B. Palmer, A. Pilbrow, C. Frampton [et al.] // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29, № 20. – P. 2489-2496

268. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodelling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study [Text] / D. Kelly, G. Cockerill, L. Ng [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, № 6. – P. 711-718.

269. Plasma N-terminal b-type natriuretic peptide as an indicator of long-term survival after acute myocardial infarction: comparison with plasma midregional pro-atrial natriuretic peptide: the LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) Study [Text] / S. Q. Khan, O. Dhillon, D. Kelly [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 1857-1864.

270. Plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9: novel indicators of left ventricular remodelling and prognosis after acute myocardial infarction [Text] / D. Kelly, S.Q. Khan, M. Thompson [et al.] // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29, № 17. – P. 116-124.

271. Post-infarct biomaterials, left ventricular remodeling, and heart failure: is good good enough? [Text] / F.A. Zouein, C. Zgheib, K.W. Liechty, G.W. Booz // Congest. Heart Fail. – 2012. – Vol.18. – P.284–290.

272. Practical guide to cardiopulmonary exercise testing [Text] / A. Cohen-Sotal, F. Carre, J. P. Ribeiro, J. Lopez-Sendon. – Elsevier Masson SAS, 2009. – 168 p.

273. Prasad, A. Characterization of static and dynamic left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction [Text] / A. Prasad, J. L. Hastings, S. Shibata [et al.] // Circulation: Heart Failure. – 2010. – № 3. – P. 617-626.

274. Prediction of cardiovascular events in statin-treated stable coronary patients by lipid and nonlipid biomarkers [Text] / B.J. Arsenault, P.Barter, D.A. DeMicco [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol.57, № 1. – P.63-69.

275. Predictors of new-onset heart failure: differences in preserved versus reduced ejection fraction [Text] / J.E. Ho, A. Lyass, D.S. Lee [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 6, № 2. – P.279-286.

276. Prognostic impact of anemia in patients with chronic heart failure – with special reference to clinical background: report from the CHART-2 Study [Text] / T. Yamauchi, Y. Sakata, T. Takada T [et al.]; CHART-2 investigators // *Circ. J.* – 2015. – Vol.79, № 9. – P.1984-1993.

277. Prognostic impact of statin intensity in heart failure patients with ischemic heart disease: a report from the CHART-2 (Chronic Heart Failure Registry and Analysis in the Tohoku District 2) Study [Text] / T. Oikawa, Y. Sakata, K. Nochioka [et al.]; CHART-2 invesigators // *J. Amer. Heart Assoc.* – 2018. – Vol. 7, № 6. – P.e007524.

278. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study [Text] / T.J. Wang, K.C. Wollert, M.G. Larson [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126, № 13. – P.1596-1604.

279. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure [Text] // G.C. Kane, B.L. Karon, D.W. Mahoney [et al.] // *J. Amer. Med. Ass.* – 2011. – Vol.306, №8. – P. 856-863.

280. Pu, D. R. Clinical applications of N-terminal pro B-type natriuretic peptide in heart failure and other cardiovascular diseases [Text] / D. R. Pu, J. Chiong, Q. Zhou // *Heart Fail. Rev.* – 2010. – Vol. 15, № 4. – P. 293-304.

281. Publications of the World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated report of a WHO Consultation. – Geneva: WHO Press, 2011. – P.25

282. Ramzy, I. Standards and new drugs in the treatment of heart failure [Электронный ресурс] / I. Ramzy // *E-journal of the ESC Council for Cardiology Practice.* – 2017. – Vol. 14, № 39. – Режим доступа к журн.: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-14/Standards-and-new-drugs-in-the-treatment-of-heart-failure>

283. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [Text] / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // J. Amer. Soc. Echocardiogr. – 2015. – Vol.28. – P.1-39.

284. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography [Text] / S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert [et al.] // J. Amer. Soc. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 22, № 2. – P. 107-133.

285. Regional remodeling strain and its association with myocardial apoptosis after myocardial infarction in an ovine model [Text] / G.K. Yankey, T. Li, A. Kilic [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2008. – Vol. 135. – P.991–998.

286. Relation of variability of low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure to events in patients with previous myocardial infarction from the IDEAL Trial [Text] / S. Bangalore, R. Fayyad, F.H. Messerli [et al.] // Amer. J. Cardiol. – 2017. – Vol. 119, № 3. – P. 379-387.

287. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation [Text] / M.L. Hansen, R. Sorensen, M.T. Clausen [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2010. – Vol. 170, № 16. – P. 1433-1441

288. Risk of new-onset diabetes and cardiovascular risk reduction from high-dose statin therapy in pre-diabetics and non-pre-diabetics: an analysis from TNT and IDEAL [Text] / P. Kohli, D.D. Waters, R. Nemer [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2015. – Vol. 65, № 4. – P. 402-404.

289. Rivaroxaban plus aspirin versus aspirin in relation to vascular risk in the COMPASS Trial [Text] / S.S. Anand, J.W. Eikelboom, L. Dyal [et al.]; COMPASS Trial Investigators // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2019. – Vol. 73, № 25. – P. 3271-3280.

290. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [Text] / S.J. Connolly, J.W. Eikelboom, J. Bosch [et al.] // *Lancet*. – 2018. – Vol. 391. – P. 205-218.

291. Rocchiccioli, J.P. Biomarkers in heart failure: a clinical review [Text] / J.P. Rocchiccioli, J. McMurray, A. Dominiczak // *Heart Fail. Rev.* – 2010. – Vol. 15, № 4. – P. 251-273.

292. Rockey, D.C. Fibrosis – a common pathway to organ injury and failure [Text] / D.C. Rockey, P. D.Bell, J.A. Hill // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372, № 12. – P. 1138-1149.

293. Roger, V. L. The heart failure epidemic [Text] / V.L. Roger // *Int. J. Environ Res. Public Health*. – 2010. – Vol. 7, № 4. – P. 1807-1830.

294. Role of autophagy in heart failure associated with aging [Text] / G.R.Y. De Meyer, G.W. De Keulenaer, W. Martinet [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2010. – Vol. 15. – № 5. – P. 423-430.

295. Role of rivaroxaban in the prevention of atherosclerotic events [Text] / M. Sanmartín, S. Bellmunt, J. Cosín-Sales [et al.] // *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 12, № 8. – P. 771-780.

296. Rousan, T.A. Stable angina medical therapy Management guidelines: a critical review of guidelines from the European Society of Cardiology and National Institute for Health and Care Excellence / T.A. Rousan, U. Thadani // *Eur. Cardiol.* – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 18-22.

297. Sacubitril/valsartan in real-life practice: experience in patients with advanced heart failure and systematic review [Text] / C. Moliner-Abós, M. Rivas-Lasarte, J. Pamies Besora [et al.] // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2019. – Vol. 33, № 3. – P. 307-314.

298. Sado, D.M. Novel imaging techniques for diffuse myocardial fibrosis [Text] / D.M. Sado, A.S. Flett, J.C. Moon // *Future Cardiology*. – 2011. – Vol. 7, № 5. – P. 643-650.

299. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of the EMPHASIS-HF study subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) [Text] / R. Eschalier, J.J. McMurray, K. Swedberg K [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62, № 17. – P.1585-1593.

300. Safety profile of mineralocorticoid receptor antagonists: spironolactone and eplerenone / M. Lainscak, F. Pelliccia, G. Rosano [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2015. – Vol. 200. – P. 25-29.

301. Sayer, G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure [Text] / G. Sayer, G. Bhat // Cardiol Clin. – 2014. – Vol.32, № 1. – 3. 21-32.

302. Schelbert, E.B. Therapeutic targets in heart failure refocusing on the myocardial interstitium [Text] / E.B. Schelbert, G.C. Fonarow // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 63, № 21. – P.2188-2198.

303. SCReening Evaluation of the Evolution of New Heart Failure Study (SCREEN-HF): early detection of chronic heart failure in the workplace [Text] / U. Boffa, M. McGrady, C.M. Reid [et al.] // Aust. Health Rev. – 2017. – Vol.41, № 2. – P.121-126.

304. Serial measurement of galectin-3 predicts chronic heart failure outcomes and ventricular remodeling: results from the proBNP outpatient tailored chronic heart failure therapy (PROTECT) study [Text] / S. Motiwala, J. Szymonifka, A. Belcher [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 61. – № 10. – P. 745

305. Sex-related differences in myocardial remodeling [Text] / M. Piro, R.D. Bona, A. Abbate [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol.5. – P.1057-1065.

306. Silverberg, D.S. The role of correction of anaemia in patients with congestive heart failure: A short review [Text] / D.S. Silverberg, D. Wexler b, A. Iaina, D. Schwartz // Eur. J. Heart Fail. – 2008. – Vol.10. – P. 819-823.

307. Similar clinical benefits from below-target and target dose enalapril in patients with heart failure in the SOLVD Treatment trial [Text] / P.H. Lam, D.J. Dooley, G.C. Fonarow [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2018. – Vol. 20, № 2. – P.359-369.

308. Standards of medical care in diabetes. American Diabetes Association. – 2013 [Text] // Diabetes Care. – 2013. – Vol.36 (Suppl.1). – P. S01-E4.

309. Statin and the risk of renal-related serious adverse events: Analysis from the IDEAL, TNT, CARDS, ASPEN, SPARCL, and other placebo-controlled trials [Text] / S. Bangalore, R. Fayyad, G.K. Hovingh [et al.]; Treating to New Targets Steering Committee and Investigators // Amer. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 113, № 12. – P. 2018-2020.

310. Subclinical atherosclerosis, cardiovascular health, and disease risk: is there a case for the Cardiovascular Health Index in the primary prevention population? [Electronic resource] / S.S. Singh, C. S. Pilkerton, C.D. Shrader, S.J. Frisbee // BMC public health. – 2018. – Vol. 18, № 1. –Screen title: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12889-018-5263-6>.

311. The aging heart and post-infarction left ventricular remodeling [Text] / H. Shih, B. Lee, R. J. Lee [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol.57. – P.2275-2284.

312. The evolution of β -blockers in coronary artery disease and heart failure [Text] / Joseph P., Swedberg K., Leong D.P., Yusuf S. // J. Amer. Coll. Cardiol. –2019. – Vol. 74, № 5. – P. 672-682.

313. The extracellular matrix modulates fibroblast phenotype and function in the infarcted myocardium [Text] / M. Dobaczewski, J.J. de Haan, N.G. Frangogiannis // J. Cardiovasc. Transl. Res. – 2012. – Vol.5, № 6. – P.837-847.

314. The impact of heart rate on patients diagnosed with heart failure with mid-range ejection fraction [Text] / Xin Y., Chen X., Zhao Y., Hu W. // Anatol. J. Cardiol. – 2019. – Vol. 21, № 2. – P.68-74.

315. The impact of torasemide on haemodynamic and neurohormonal stress, and cardiac remodelling in heart failure - TORNADO: a study protocol for a randomized controlled trial [Text] / P. Balsam, K. Ozierański, A. Tymińska [et al.] // *Trials*. – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 3.

316. The importance of consistent, high quality acute myocardial infarction and heart failure care: results from the American Heart Association's get with the guidelines programs [Text] / T. Y. Wang, D. Dai, A. F. Hernandez [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol.58. – P.637-644.

317. The large-scale placebo-controlled beta-blocker studies in systolic heart failure revisited: results from CIBIS-II, COPENICUS and SENIORS-SHF compared with stratified subsets from MERIT-HF [Text] / Wikstrand J., Wedel H., Castagno D., McMurray J.J. // *J. Intern. Med.* – 2014. – Vol. 275, № 2. – P.134-143.

318. The relationship between serum galectin-3 and serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in heart failure patients [Text] / Y.H. Lin, L.Y. Lin, Y.W. Wu [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2009. – Vol.409, № 1-2. – P.96-99.

319. The use of digoxin in patients with worsening chronic heart failure reconsidering an old drug to reduce hospital admissions [Text] / A.P. Ambrosy, J. Butler, Ali Ahmed [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, № 18. – P.1823-1832.

320. The value of the CHA₂DS₂-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS₂ score 0-1: a nationwide cohort study [Text] / J.B. Olesen, C. Torp-Pedersen, M. L. Hansen, G. Lip // *Thromb. Haemost.* – 2012. – Vol.107, № 6. – P. 1172-1179.

321. Udelson, J.E Heart failure with preserved ejection fraction [Text] / J.E. Udelson // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124. – P. 540-549.

322. Undelson, J. E. Ventricular remodeling: fundamental to the progression (and regression) of heart failure [Text] / J.E. Undelson, M.A. Konstam // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol.57. – P.1447-1479.

323. Use of BNP and NT-proBNP for the diagnosis of heart failure in the emergency department: a systematic review of the evidence [Text] / S.A. Hill, R.A. Booth, P.L. Santaguida [et al.] // Heart Fail. Rev. – 2014. – Vol.19, № 4. – P.421-438.

324. Validation of the MAGGIC (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure) heart failure risk score and the effect of adding natriuretic peptide for predicting mortality after discharge in hospitalized patients with heart failure [Электронный ресурс] / S.S. Khanam, E. Choi, J.W. Son [et al.] // PLoS One. – 2018. – Vol.13, № 11. – P. e0206380 – Режим доступа к журн.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30485284>.

325. Vanderlooy, S. A critical analysis of variants of the AUC [Text] / S. Vanderlooy, E. Hullermeier // Mach. Learn. – 2008. – Vol. 72, № 3. – P. 247-262.

326. Von Lueder, T.G. New medical therapies for heart failure / T.G. Von Lueder, H. Krum // Nat. Rev. Cardiol. – 2015. – Vol. 12, № 12. – P. 730-740.

327. Wan, S.-H. Pre-clinical diastolic dysfunction [Text] / S.-H. Wan, M.W. Vogel, H.H. Chen // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 63, № 5. – P.407-416.

328. Wang, Y. Angiotensin II, sympathetic nerve activity and chronic heart failure [Text] / Y.Wang, S.W. Seto, J. Golledge // Heart Fail. Rev. – 2014. – Vol.19, № 2. – P.187-198.

329. Weber, K. T. Remodeling of the cardiac interstitium in heart failure [Text] / K. T. Weber, Y. Sun, S. K. Bhattacharya // Congestive heart failure; ed. by J. D. Hosenpud, B. H. Greenberg 3rd ed. – Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007. – P.147-166

330. What have we learned about patients with heart failure and preserved ejection fraction from DIG-PEF, CHARM-Preserved, and I-PRESERVE? [Text] / R.T. Campbell, P.S. Jhund, D.Castagno [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 60, № 23. – P.2349-2356.

331. Yamamoto, K. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF) [Text] / K. Yamamoto, H. Origasa, M. Hori // Eur. J. Heart Fail. – 2013. – Vol. 15, № 1. – P. 110-118.

332. Young, M.J. Aldosterone, the mineralocorticoid receptor and mechanisms of cardiovascular disease / M.J. Young, G.K. Adler // Vitam. Horm. – 2019. – Vol. 109. – P.361-385.

333. Zablocki, D. Angiotensin II and oxidative stress in the failing heart [Text] / D. Zablocki, J.Sadoshima //Antioxid. Redox. Signal. – 2013. – Vol. 19, № 10. – P.1095-1109.

334. Zaiou, M. Cardiovascular pharmacogenetics: a promise for genomically-guided therapy and personalized medicine / M. Zaiou, H. El Amri // Clin. Genet. – 2017. – Vol. 91, № 3. – P. 355-370.

335. Zannad F. Extracellular matrix fibrotic markers in heart failure / F. Zannad, P. Rossignol, W. Iraqi // Heart Fail. Rev. – 2010. – Vol. 15. – P. 319-330.