

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК» НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ**

На правах рукописи

КОПЬЕВА КРИСТИНА ВАСИЛЬЕВНА

**РОЛЬ ST2 В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ВЫБОРЕ СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ У
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА С И БЕЗ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО
ОБМЕНА**

14.01.05 – кардиология (медицинские науки)

14.01.04 – внутренние болезни (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., профессор,
Заслуженный деятель науки РФ
Тепляков А.Т.

Научный консультант:

д.м.н., **Гракова Е.В.**

Томск-2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Заболевания сердечно-сосудистой системы – пандемия современной эпохи.....	16
1.2. Эпидемиология и патогенетические особенности развития хронической сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка.....	21
1.3. Роль биомаркеров в стратификации риска развития ишемического ремоделирования сердца и сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.....	23
1.4. Прогностическая значимость биомаркеров в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.....	30
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Общая клиническая характеристика больных и распределение их по группам.....	37
2.2. Методы исследования.....	43
2.2.1. Функциональные методы исследования.....	43
2.2.2. Лабораторные методы исследования.....	48
2.3. Статистическая обработка материала.....	49
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
3.1. Прогностическая значимость растворимого ST2 и диагностика рестенозов стентов у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка	51
3.1.1. Клинико-демографическая, эхокардиографическая и лабораторная характеристики обследованных больных.....	52
3.1.2. Оценка состояния коронарного русла больных по результатам селективной коронароангиографии.....	56
3.1.3. Клинические исходы у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с промежуточной и сниженной фракцией выброса левого желудочка по результатам 12-месячного проспективного наблюдения.....	57
3.1.4. Диагностика рестеноза стентов у пациентов со сниженной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка, перенесших эндоваскулярное лечение ишемической болезни сердца по уровню экспрессии растворимого ST2.....	62
3.2. Роль растворимого ST2 в прогнозировании течения хронической сердечной недостаточности ишемического генеза в течение 12 месяцев у больных после реваскуляризации миокарда.....	71
3.2.1. Клинико-демографическая, эхокардиографическая и лабораторная характеристики обследованных больных.....	72
3.2.2. Оценка состояния коронарного русла больных по результатам селективной коронароангиографии.....	76

3.2.3. Клинические исходы у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохраненной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка по результатам 12-месячного проспективного наблюдения.....	77
3.2.4. Биомаркерная модель персонифицированной стратификации риска для оценки частоты наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных хронической сердечной недостаточностью.....	85
3.2.5. Комплексная оценка ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.....	88
3.3. Прогностическая значимость растворимого ST2 у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью и нарушением углеводного обмена.....	93
3.3.1. Клинико-демографическая, эхокардиографическая и лабораторная характеристики обследованных больных.....	95
3.3.2. Оценка состояния коронарного русла больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза по результатам селективной коронароангиографии в зависимости от наличия нарушения углеводного обмена.....	100
3.3.3. Клинические исходы у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена по результатам проспективного 12-месячного наблюдения.....	101
3.4. Влияние терапии бета-адреноблокаторами на уровень экспрессии растворимого ST2.....	107
3.4.1. Клинико-демографическая, эхокардиографическая и лабораторная характеристики обследованных больных.....	108
3.4.2. Клинические исходы у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза в зависимости от дозы бета-адреноблокатора и уровня растворимого ST2.....	115
3.4.3. Роль растворимого ST2 в стратификации риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности на фоне терапии бета-адреноблокаторами.....	120
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	124
ВЫВОДЫ.....	144
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	146
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	147
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	150

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Заболевания сердечно-сосудистой системы по-прежнему остаются ведущей причиной смертности во многих странах мира, при этом только в России с 2000 г. ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний умирает 2,3 миллионов человек [26]. Одной из наиболее частых причин госпитализаций, инвалидизации и смертности трудоспособного населения экономически развитых стран является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), распространенность которой продолжает неуклонно расти, приобретая черты неинфекционной пандемии в связи со старением населения, нездоровым образом жизни, повышением выживаемости пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе с инфарктом миокарда и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы [18].

Одним из ключевых индикаторов тяжести дисфункции миокарда у пациентов с ХСН является величина глобальной фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), характеризующая его сократительную способность [132]. Однако почти в половине случаев ХСН может сформироваться и при сохраненной ФВ ЛЖ [151]. При этом комбинация общей смертности и повторных госпитализаций в группах со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ, по данным G.C. Fonarow et al. (2007), была одинаковой: 36,1 и 35,3% соответственно [104]. При анализе данных национального регистра по острой декомпенсации сердечной недостаточности в Соединенных Штатах Америки (США) выявлено, что около половины (50,4%) госпитализаций по поводу декомпенсации приходится на пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ [216]. Важным представляется тот факт, что у асимптомных пациентов диастолическая дисфункция миокарда ассоциировалась с 5-кратным увеличением смертности в течение 3–5-летнего наблюдения по сравнению с больными с нормальной диастолической дисфункцией [151].

В последние годы была предложена новая концепция прогрессирования ХСН, в основе которой лежит представление об иммунной активации и

системном воспалении, ключевую роль в котором играют провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и интерлейкин-6 (ИЛ-6)) [7]. Предположительно провоспалительные цитокины вовлечены в патогенез ХСН, главным образом определяя интенсивность процессов ремоделирования миокарда и сосудов посредством регулирования уровня апоптоза кардиомиоцитов, который во многом определяет вариант ремоделирования миокарда и, в конечном итоге, темп прогрессирования ХСН [105]. В работе A. Eltyeb et al. (2007) также обсуждается роль апоптоза в качестве ключевого механизма развития и прогрессирования ХСН [100].

У большинства пациентов с ХСН имеется коморбидная патология, ухудшающая течение основного заболевания и требующая коррекции проводимой терапии. Установлено, что наличие коморбидного состояния у больных ХСН ведет к увеличению смертности от всех причин, а также к увеличению числа и длительности госпитализаций как по всем причинам, так и в связи с обострением сердечно-сосудистых заболеваний, включая декомпенсацию ХСН [21]. Многие эпидемиологические исследования подтвердили, что наличие сахарного диабета (СД) 2-го типа связано с повышенным риском развития ХСН [158]. Действительно, ХСН часто является первым сердечно-сосудистым проявлением, наблюдаемым у пациентов с СД [184]. Повышенный риск ХСН сохраняется даже после коррекции таких факторов риска, как ИБС и гипертония. Кроме того, пациенты с СД 2-го типа и ХСН имеют повышенный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [64]. Поэтому терапия у больных СД 2-го типа и ХСН требует оптимизации в соответствии с национальными рекомендациями и должна быть направлена не только на лечение патологии системы кровообращения, но и на коррекцию проявлений СД 2-го типа для своевременной рационализации, определения стратегии профилактики и лечения ХСН у этой категории больных.

В последние десятилетия активно изучаются перспективные возможности применения биомаркерной стратегии ранней персонифицированной диагностики кардиоваскулярной патологии. Известно, что «золотым стандартом» для

диагностики сердечной недостаточности (СН) являются натрийуретический пептид В-типа (BNP) и N-терминальный пептид BNP (NT-proBNP). Однако, хотя натрийуретические пептиды и вошли «золотым стандартом» в рутинную клиническую практику, зарекомендовав себя ранними маркерами миокардиального стресса или дисфункции миокарда [175, 191], их применение не может отражать все пути развития и прогрессирования ХСН. При этом, по литературным данным, вариабельность физиологических границ уровня NT-proBNP зависит от суточного дисбаланса гормонов, пола, возраста, индекса массы тела, кроме того, его содержание может изменяться при различных заболеваниях почек, а также после перенесенной инфекции [85].

В последние годы внимание исследователей сфокусировано на изучении прогностической роли таких новых маркеров, как ST2 и галектин-3 [48, 66, 91, 174], при этом современными требованиями к оценке риска являются максимальная индивидуализация и точность [109]. Такая персонификация риска позволяет определять наиболее уязвимых пациентов, в отношении которых оправдана тактика мониторинга и интенсификации терапевтических вмешательств. ST2 экспрессируется в сердце в ответ на патологические изменения, вызванные хроническими заболеваниями и/или острыми повреждениями, и отражает процесс ремоделирования желудочков и фиброз миокарда [85, 113, 174].

Растущий интерес к изучению активности растворимой формы ST2 (sST2) и мембран-связанной формы рецептора (ST2L) в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний все чаще подталкивает практикующего врача к оценке sST2 в качестве нового маркера сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных клинических исходов, прежде всего связанных с СН и ИБС [138, 148]. Впервые преходящее повышение уровней sST2 выявлено в эксперименте при развитии инфаркта миокарда у мышей после перевязки коронарной артерии [113]. Установлено, что концентрации sST2 ассоциировались со степенью тяжести симптомов СН и нарушением диастолической функции миокарда [170, 205, 207]. D. Gruson et al. (2014) показали взаимосвязь между повышением данного

биомаркера и функциональным классом (ФК) ХСН [113]. При этом авторы установили, что степень повышения sST2 не зависела от этиологии ХСН, а также выявили, что возраст, пол, частота сердечных сокращений, индекс массы тела, уровень гемоглобина, наличие фибрилляции предсердий не имели значительного влияния на степень активности данного биомаркера. Большой интерес представляет полученная статистически значимая положительная связь sST2 и натрийуретических пептидов (НУП): очень слабая с BNP ($r=0,293$; $p<0,001$) и более сильная с NT-proBNP ($r=0,413$; $p<0,001$). Кроме того, исследователи доказали, что повышение концентраций sST2 является значимым предиктором развития неблагоприятных клинических событий и ассоциируется с увеличением однолетней смертности (область под ROC кривой 0,71; $p<0,001$). При одновременном повышении концентраций sST2 и НУП риск смерти увеличивается еще больше (область под ROC кривой 0,74; $p<0,001$).

В последнее время в ряде исследований установлена высокая прогностическая ценность sST2 у больных с декомпенсированной СН [148, 211, 212]. При этом в работах В. Dieplinger et al. (2009), Т. Breidthardt (2013) и J.L.Jr. Januzzi et al. (2015) показано, что измерение данного биомаркера может быть исключительно полезным для длительного мониторингирования ХСН [75, 94, 122]. Другими исследователями доказана высокая диагностическая ценность sST2 и при других заболеваниях, таких как острые и хронические воспалительные состояния, бронхиальная астма [162], аутоиммунные заболевания [136].

Таким образом, несмотря на успехи, достигнутые в изучении места и роли биомаркеров манифестации и прогрессирования атеросклероза и ХСН, к настоящему времени остается множество неоднозначных и порой противоречивых результатов, а также нерешенных вопросов, касающихся повышения эффективности диагностики, лечения, улучшения качества жизни и выживаемости больных ИБС с ХСН, которые требуют особого изучения и детального анализа. При этом проблема оценки прогноза развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов ИБС с ХСН по-прежнему привлекает пристальное внимание специалистов. Объясняется это,

прежде всего, ограниченной возможностью повлиять на прогноз пациентов с ХСН в реальной клинической практике, несмотря на использование всех доступных на сегодняшний день средств терапевтического и интервенционного воздействия. Кроме того, идентификация дополнительных новых биомаркеров у пациентов с ХСН, ассоциированной с нарушениями углеводного обмена, позволит выявить не только подгруппы пациентов высокого риска, но и пациентов с различными терапевтическими ответами [179].

Совершенствование системы стратификации риска позволяет надеяться на преодоление сложившейся проблемы, что, в свою очередь, поможет более точно стратифицировать весьма разнородную по своему составу группу пациентов с ХСН. Вместе с тем, в доступной литературе работ по прогностической ценности «новых» биомаркеров в отношении стратификации риска развития рестенозирования коронарных стентов и/или шунтов, а также прогрессирования атеросклероза у больных ИБС с ХСН явно недостаточно, а результаты этих исследований довольно противоречивы. Все это свидетельствует о том, что исследования в данной области являются весьма актуальными и перспективными.

Цель исследования: разработать подход к ранней персонифицированной стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и повышению эффективности вторичной профилактики ишемического и/или постинфарктного ремоделирования у больных ИБС с ХСН, перенесших реваскуляризацию миокарда, на основании изучения активации растворимого ST2.

Задачи исследования:

1. Изучить роль растворимого ST2 в стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС с I–III ФК ХСН (NYHA) с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ в течение 12 месяцев после выполнения эндоваскулярной или прямой реваскуляризации миокарда.
2. Оценить взаимосвязь уровней растворимого ST2 с эхокардиографическими параметрами ремоделирования ЛЖ и изучить возможности их комбинированного использования для стратификации характера течения и тяжести ХСН у больных с

сохраненной ФВ ЛЖ с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией миокарда.

3. Изучить значимость серийного измерения растворимого ST2 в покое и после физической нагрузки (сразу по окончании теста 6-минутной ходьбы) для стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС с I–III ФК ХСН (NYHA) со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ.

4. Оценить прогностическую значимость комбинированного использования растворимого ST2 и NT-proBNP в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ после выполнения коронарной реваскуляризации.

5. Изучить роль растворимого ST2 в стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС с I–III ФК ХСН (NYHA), ассоциированной с нарушениями углеводного обмена (СД 2-го типа и нарушением толерантности к глюкозе).

6. Оценить роль растворимого ST2 в качестве мишени для терапии β -адреноблокаторами у больных ИБС с I–III ФК ХСН (NYHA) с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ в течение 12 месяцев после реваскуляризации миокарда.

Научная новизна

Впервые на основе 12-месячного проспективного исследования изучены подходы к ранней персонифицированной стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) с использованием комплексной биомаркерной стратегии у больных ИБС с ХСН, имеющих исключительно высокий риск осложнений после реваскуляризации миокарда.

Установлены новые научные данные, характеризующие важную роль sST2 в патогенезе ишемического ремоделирования и характера течения ХСН у больных ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда. Показано, что у больных ИБС с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ уровни sST2 коррелируют с параметрами структурно-функционального состояния ЛЖ.

Показано, что у больных ИБС с ХСН вне зависимости от ФВ ЛЖ повышенный уровень sST2 является предиктором развития (ССС) в течение 12 месяцев проспективного наблюдения. Впервые установлено значение sST2 после физической нагрузки (сразу по окончании теста 6-минутной ходьбы), которое обладает большей прогностической значимостью в отношении развития неблагоприятных ССС по сравнению с уровнем sST2 в покое.

Получены новые данные об эффективности комбинированной терапии с использованием β -адреноблокаторов (β -ББ) в дозах, эквивалентных >50 мг/сутки метапролола сукцината, у больных ИБС с ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ после реваскуляризации миокарда, направленной на предотвращение развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Использование вышеуказанных доз β -ББ у больных с исходной гиперэкспрессией sST2 позволяет достичь снижения уровня данного биомаркера в сыворотке крови и регресса показателей ишемической дисфункции ЛЖ.

Впервые установлено, что у больных ХСН ишемической этиологии с наличием нарушения углеводного обмена (НУО) содержание sST2 значительно превышает концентрацию такового в сыворотке крови пациентов без НУО, однако в подгруппах больных с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и СД 2 типа уровни sST2 не различаются. Показано, что гиперэкспрессия sST2 в группе пациентов с НУО ассоциируется с более высокой частотой наступления неблагоприятных ССС в течение 12 месяцев проспективного наблюдения.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Разработан и предложен к применению подход раннего персонифицированного прогнозирования неблагоприятного течения сердечно-сосудистой патологии с использованием комплексной биомаркерной стратегии у больных ИБС с ХСН, имеющих исключительно высокий риск осложнений после реваскуляризации миокарда.

Определены критерии комплексной оценки постинфарктного и/или ишемического ремоделирования миокарда ЛЖ с определением sST2 и оценки эхокардиографических параметров структурно-функционального состояния ЛЖ.

Установлена роль sST2 в оценке риска развития неблагоприятных ССС в течение 12 месяцев проспективного наблюдения, что позволяет в дополнение к объективным клиническим критериям выделять группы пациентов с повышенным риском развития кардиоваскулярных осложнений.

Для стратификации риска развития неблагоприятных ССС у больных ИБС с ХСН с промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ разработан и предложен к применению подход по определению sST2 после физической нагрузки (сразу по окончании проведения теста 6-минутной ходьбы).

Определена и рекомендована к практическому применению эффективная терапия β -ББ в дозах, эквивалентных >50 мг/сутки метапролола сукцината, у больных ИБС с ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ, перенесших реваскуляризацию миокарда, и гиперэкспрессией sST2, направленную на предотвращение развития неблагоприятных ССС.

Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели проведено исследование, включающее несколько последовательных этапов. На первом этапе была изучена отечественная и зарубежная литература, посвященная данной тематике.

За время наблюдения обследовано 118 пациентов. Основной задачей второго этапа являлась оценка роли sST2 у больных ИБС с ХСН с сохраненной, промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ в стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по данным 12-месячного проспективного наблюдения. У 35 больных ИБС с ХСН с промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ проводилась оценка прогностической значимости уровней растворимого ST2 после физической нагрузки (по окончании ТШХ), еще у 53 больных с ХСН ишемического генеза, ассоциированной с НУО, оценивалась прогностическая значимость sST2.

На третьем этапе исследования оценивали особенности фармакологической терапии β -ББ, ее влияния на уровни sST2 и прогрессирование ХСН в течение 12 месяцев проспективного наблюдения. Проводилась статистическая обработка результатов проведенного исследования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью I–III функционального класса (NYHA) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка уровень растворимой изоформы ST2 коррелирует с показателями структурно-функционального состояния левого желудочка и параметрами миокардиального стресса и ишемического ремоделирования миокарда.
2. У больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью I–III функционального класса (NYHA) вне зависимости от фракции выброса левого желудочка, повышенный уровень растворимой изоформы ST2 является предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев проспективного наблюдения, при этом у больных с сохраненной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка, перенесших реваскуляризацию миокарда, комбинированное использование биохимических маркеров NT-proBNP и растворимого ST2 обладает большей чувствительностью и специфичностью в отношении прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев проспективного наблюдения по сравнению с мономаркерной моделью.
3. Установлено, что у больных хронической сердечной недостаточностью I–III функционального класса (NYHA) ишемического генеза и с нарушением углеводного обмена (сахарный диабет 2-го типа и нарушение толерантности к глюкозе) диагностируются более высокие уровни растворимого ST2, что ассоциируется с более высокой частотой наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев проспективного наблюдения по сравнению с пациентами без нарушения обмена углеводов.

4. У больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью I–III функционального класса (NYHA) с промежуточной и сниженной фракцией выброса левого желудочка содержание в крови растворимого ST2, определяемого после физической нагрузки (сразу по окончании теста 6-минутной ходьбы), обладает большей чувствительностью и специфичностью в отношении прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев проспективного наблюдения по сравнению с уровнем ST2 в покое.

5. У больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью I–III функционального класса (NYHA) с сохраненной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка, перенесших реваскуляризацию миокарда, уровень растворимой изоформы ST2 в течение 12 месяцев проспективного наблюдения дозозависимо снижается на фоне терапии бета-адреноблокаторами. Абсолютное преимущество терапии бета-адреноблокаторами в дозах, эквивалентных >50 мг/сут. метапролола сукцината мг/сутки, проявляется в виде снижения содержания растворимого ST2 и развития обратного ремоделирования у пациентов с исходным уровнем растворимой изоформы ST2 >35 нг/мл.

Личный вклад автора

Личное участие автора заключалось в участии планирования исследования; изучении и анализе литературы по теме диссертации; отборе больных ИБС с ХСН для включения их в исследование, клинической курации или консультировании пациентов; формировании баз данных, статистической обработке материала и его анализе; написании тезисов, научных статей, в оформлении патентов Российской Федерации; выступлениях с устными и стендовыми докладами на ведущих российских конгрессах по кардиологии; во внедрении в практику результатов исследований по теме диссертационной работы.

Внедрение в практику

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск), кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (г. Новосибирск), используется в педагогическом процессе при обучении ординаторов НИИ кардиологии, Томского НИМЦ (г. Томск).

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на конгрессе «Здрав2016. II Конгресс. «Здравоохранение России. Технологии опережающего развития» (Томск, 2016); VIII международном конгрессе кардиологов (Тюмень, 2017), II Российском форуме по сердечной недостаточности и заболеваниям миокарда (Томск, 2017); научно-практической конференции «Современная эндокринология на пересечении науки и практики» (Томск, 2017); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы дислипидемий и атеросклероза» (Кемерово, 2017); всероссийском конгрессе по сердечной недостаточности (Москва, 2017); Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2018); Конгрессе молодых ученых «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины» (Томск, 2018); IX международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2018), Форуме молодых кардиологов и Всероссийской научной сессии Молодых ученых с международным участием (Кемерово, 2018).

Публикации

По теме опубликовано 10 научных работ, в том числе 4 статьи – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования

и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Получен 1 патент на изобретение.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 177 страницах машинописного текста, состоит из введения, описания результатов собственного исследования, обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 20 рисунками, содержит 53 таблицы. Список литературы включает 53 отечественных и 168 иностранных публикаций.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Заболевания сердечно-сосудистой системы – пандемия современной эпохи

Заболевания сердечно-сосудистой системы по-прежнему остаются ведущей причиной смертности во многих странах мира. Ежегодно в мире от заболеваний сердечно-сосудистой системы умирают 17 миллионов человек. По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ожидается, что ежегодное число смертей от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) будет увеличиваться и к 2030 г. составит до 25 миллионов человек [26].

ИБС и ее осложнения продолжают лидировать среди причин смерти в экономически развитых странах, несмотря на значительный прогресс в контроле факторов риска и лечении, включая широкое распространение хирургических и эндоваскулярных методов реваскуляризации. В последние годы в США фактически ежегодно ИБС диагностируют у 5–6 миллионов жителей, почти 1,5 миллиона из них переносят инфаркт миокарда (ИМ), и около 500 тысяч человек умирают от осложнений этого грозного заболевания, а в Европе ежегодная летальность достигает 1,9 миллиона случаев [1]. По прогнозам Американской ассоциации сердца смертность от последствий атеросклероза к 2020 г. увеличится на 20%, несмотря на широкое применение гиполипидемических, антиатерогенных препаратов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [26]. При этом смертность от ИБС в России также колеблется на сравнительно высоком уровне – от 30 до 55% к общей смертности населения и продолжает неуклонно увеличиваться [31], а широкое распространение и омоложение болезни определяют ее большую государственную, медицинскую и социальную значимость [41].

С другой стороны, одной из наиболее частых причин госпитализаций, инвалидизации и смертности трудоспособного населения экономически развитых стран является ХСН, распространенность которой в общей популяции составляет

1,5–2,0%, а среди лиц старше 65 лет достигает 6–10%, насчитывая 26 миллионов людей во всем мире [158, 182]. В России в 2002 г. было зарегистрировано 8,1 миллионов человек с ХСН, из которых 3,4 миллиона имели III–IV ФК заболевания [1]. По данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН I–IV ФК в Европейской части РФ составила 12,3% (мужчины – 9,86%, женщины – 14,2%), тяжелая форма ХСН, соответствующая III–IV ФК, встречалась в 2,3% случаев [50]. При этом одной из основных этиологических причин развития ХСН является ИБС, что подтверждают многоцентровые исследования [27, 149].

Несмотря на современные достижения в диагностике и лечении, распространенность СН продолжает неуклонно расти, приобретая черты неинфекционной пандемии в связи со старением населения, нездоровым образом жизни, повышением выживаемости пациентов с ИБС и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы [149]. ХСН характеризуется прогрессирующим течением и крайне неблагоприятным прогнозом [152, 195]. Так годовая летальность среди больных с легкой ХСН составляет 10%, а при тяжелой степени увеличивается до 50–60%, причем у 35–70% пациентов смерть наступает внезапно [1, 152]. Популяционные исследования показывают, что 30–40% больных умирают в течение 1 года после постановки диагноза, а 60–70% – в течение 5 лет, главным образом, в связи с декомпенсацией ХСН или внезапно, чаще всего вследствие возникновения опасных для жизни желудочковых тахикардий [12], что составляет 880–986 тысяч (26–29%) больных ХСН. Существенное снижение вероятности 5-летней выживаемости у пациентов с ХСН ишемического или неишемического генеза по сравнению с лицами без дисфункции миокарда придает этой проблеме высокую социальную значимость [76]. К сожалению, современные методы лечения и вторичной профилактики ХСН пока не в состоянии обеспечить снижение смертности таких пациентов до популяционного порога независимо от возраста и этиологической причины заболевания [165, 218]. Так, ежегодная смертность от ХСН по данным

Фремингемского исследования и Рочестерского проекта пока не имеет тенденции к снижению и достигает 45–50% в группе больных с тяжелой ХСН [32].

Стоимость бюджетных затрат на лечение СН только в США в 2010 г. составляла 24,7 миллиардов долларов, а по прогнозам Американской Ассоциации Сердца к 2030 г. она возрастет до 77,7 миллиардов [118]. В России же на оказание медицинской помощи больным с ХСН расходуется 2–3% всех бюджетных средств, выделяемых на нужды здравоохранения [15], а около 70–80% всех финансовых затрат на ХСН приходится на оплату стационарного лечения пациентов в связи с декомпенсацией ХСН. Стоимость лечения больных ХСН колеблется в пределах от 55 до 295 миллиардов рублей в год, при этом расходы на госпитализацию по поводу декомпенсаций ХСН достигают 184,7 миллиардов рублей [2].

Другой важной медикосоциальной проблемой является увеличивающаяся распространенность СД 2-го типа, что приобретает черты глобальной эпидемии, связанной с повышенным риском развития ССЗ, включая ИБС, в том числе инфаркт миокарда и инсульт [180]. Согласно данным Госрегистра за 2015 г., СД в Российской Федерации страдает 4,094 миллионов человек – 2,8% населения РФ [17]. Тот факт, что СД является независимым фактором риска развития ССЗ и ХСН, впервые доказательно было продемонстрировано в 70-х гг. прошлого века во Фрамингемском исследовании: в возрастной группе 45–74 года риск развития ХСН при СД оказался выше в сравнении с общей популяцией – в 2 раза для мужчин и в 5 раз – для женщин. Все это позволило утверждать, что риск развития ХСН у пациентов с СД, по крайней мере, в 2,5 раза выше, чем в общей популяции [128]. Действительно, ХСН часто является первым сердечно-сосудистым проявлением, наблюдаемым у пациентов с СД [186]. Повышенный риск СН сохраняется даже после коррекции таких факторов риска, как ИБС и гипертония. Кроме того, пациенты с СД 2-го типа и ХСН имеют высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [65].

В серии проспективных исследований также было продемонстрировано, что ранние НУО или «преддиабет» (НТГ и нарушение гликемии натощак (НГТ))

являются независимыми факторами риска развития ССЗ (уровень доказательности А; класс I). При этом по данным эпидемиологических исследований у 314 миллионов человек (8–14% во взрослой популяции) на планете диагностируется «преддиабет», и ожидается, что через 20 лет число таких пациентов увеличится в 1,5 раза и составит около 500 миллионов [199].

Установленные факторы риска, такие как ФВ ЛЖ, ФК ХСН (NYHA) и оптимизация стратегий лечения, не полностью объясняют характер и тяжесть течения ХСН [72]. С учетом высокой распространенности ИБС с ХСН и смертности от данной патологии в России, которая в последние годы колеблется на сравнительно высоком уровне – от 30 до 55% к общей смертности населения и продолжает увеличиваться [53], и высокой распространенности НУО, выявление прогностических маркеров для стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в данной когорте пациентов остается актуальным и перспективным. Определение биомаркеров, отражающих различные патофизиологические процессы за границами установленных факторов риска, позволит выявлять группы пациентов высокого риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [173].

1.2. Эпидемиология и патогенетические особенности развития хронической сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка

Одним из ключевых индикаторов тяжести дисфункции миокарда у пациентов с ХСН является величина глобальной ФВ ЛЖ, характеризующая его сократительную способность [134]. Однако, согласно данным крупных эпидемиологических исследований, СН может сформироваться и при сохраненной ФВ ЛЖ. При этом количество пациентов, страдающих ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, достигает половины от общей численности больных ХСН, а их общая численность продолжает неуклонно расти [150]. По данным Рочестерского эпидемиологического исследования более 43% больных СН имеют ФВ ЛЖ >50% [28]. Необходимость ранней диагностики и оптимизации ведения пациентов с

ХСН стала очевидной после завершения исследования ЭПОХА-ХСН, которое проводилось в 22 регионах России в течение 3 месяцев проспективного наблюдения [51], по результатам которого сохраненная или промежуточная ФВ ЛЖ в пределах 40–60% выявлялась у 52,4% больных. В канадском исследовании, проведенном в госпиталях провинции Онтарио, пациенты с сохраненной ФВ ЛЖ составляли 44% от общего числа обследованных [75]. Причем комбинация общей смертности и повторных госпитализаций по причине декомпенсации СН в группах со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ была одинаковой: 36,1 и 35,3% соответственно, при этом годовая смертность больных с сохраненной ФВ ЛЖ достигала 29%, а 5-летняя – 65% [106]. Установлено, что среди лиц со сниженной ФВ ЛЖ преимущества в выживании имели пациенты с ФВ ЛЖ >35–40%, а также те больные, у которых в результате терапии ХСН эта величина превысила 45% [67]. Получены интересные данные, свидетельствующие о том, что систолическая дисфункция ЛЖ не является единственным доминирующим предиктором смертности или комбинации смертности и повторных госпитализаций при значениях ФВ ЛЖ >38%.

При анализе данных национального регистра по острой декомпенсации сердечной недостаточности в США выявлено, что около половины (50,4%) госпитализаций по поводу декомпенсации приходится на пациентов с ненарушенной систолической функцией ЛЖ [219]. Стоит отметить тот факт, что клиническая оценка тяжести ХСН, основанная на идентификации ФК по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association – NYHA), часто не коррелирует с величиной ФВ ЛЖ и уровнем таких прогностических биологических маркеров ХСН, как галектин-3, фактор роста фибробластов-15 и N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [125, 220]. Кроме того, подходы к диагностике и лечению двух фенотипических вариантов ХСН также существенным образом различаются [98]. В этой связи складывается впечатление, что ХСН со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ – это не столько стадии эволюции одного заболевания, сколько различные фенотипы со свойственными им клиническими исходами и прогнозом.

Хронической сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ присущи классические изменения гемодинамики, свойственные СН в целом. В частности, в патофизиологии развития ХСН ключевую роль играют повышение давления наполнения ЛЖ, нарушение дилатации сосудов малого и большого кругов кровообращения [73, 190, 221], нейрогуморальная активация, типичная для ХСН как таковой: вовлечение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), альдостерона, симпатической нервной системы [116].

Трансформация сохраненной ФВ ЛЖ в сниженную обусловлена, главным образом, развитием ишемического ремоделирования, апоптоза или ИМ [163, 171]. Однако, несмотря на патофизиологическую общность механизмов развития систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, между ХСН с сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ существуют фундаментальные отличия по характеру ремоделирования миокарда как на уровне отдельных камер сердца, так и в ультраструктурной организации обеспечения насосной функции сердца. В частности, для ХСН со сниженной ФВ ЛЖ более характерна дилатация ЛЖ (эксцентрическое ремоделирование), а при ХСН с сохраненной ФВ – нормальные или почти нормальные размеры ЛЖ, хотя отмечается увеличение толщины миокардиальной стенки по отношению к объему ЛЖ (концентрическое ремоделирование) [60, 71, 73, 82]. Морфологическим отличиям между СН с сохраненной и сниженной ФВ сопутствуют и функциональные отличия, касающиеся, в частности, соотношения «конечно-систолическое давление – объем ЛЖ» [184, 191, 190].

Сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ является гетерогенным синдромом, объединяющим в себе несколько патогенетических факторов: диастолическую дисфункцию ЛЖ, хроническую перегрузку объемом, связь с правожелудочковой ХСН и/или легочной гипертензией [191]. Однако ключевую роль в патогенезе ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ играет диастолическая дисфункция миокарда [2]. При этом пути ремоделирования миокарда включают в себя два взаимосвязанных процесса, составляющих основу диастолической дисфункции: снижение эластичности и нарушение релаксации миокарда ЛЖ, что обусловлено изменением механических свойств кардиомиоцитов и состоянием

экстрацеллюлярного матрикса из-за нарушения транспорта кальция [130, 201], сбой в регуляции синтеза и деградации фибриллярного коллагена, изменения цитоскелета кардиомиоцитов за счет повышенной экспрессии более жесткой изоформы белка-саркомера титина, способствующего повышению жесткости сердечной мышцы [76]. Считается, что эти изоформы ответственны за более высокий уровень напряжения кардиомиоцитов в покое и более отчетливое его падение при фосфорилировании. Вследствие увеличения жесткости миокарда ЛЖ замедленное или неполное расслабление желудочков приводит к замедлению диастолического наполнения и увеличению давления наполнения желудочков. Левый желудочек каждый раз «недонаполняется» во время диастолы, хотя его насосная функция остается сохраненной.

На интерстициальном уровне варианты ХСН существенно отличаются особенностями обмена матриксного коллагена. В частности, при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, в отличие от ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, преобладают такие изменения в балансе матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (TIMP), которые ведут к усилению деградации внеклеточного матрикса [59, 70, 146, 201, 202].

Факт патогенетической взаимосвязи ХСН и повышенной нейрогуморальной активации – гиперактивация РААС и симпатoadреналовой систем (САС) – не вызывает сомнения [25, 33, 153, 187]. Вместе с тем, несмотря на всю убедительность современной нейрогуморальной теории, в последние годы появляется все больше клинических фактов, которые невозможно объяснить только повышенной активностью нейрогормонов [10]. Дело в том, что, наряду с нейрогормонами, центральную роль в патогенезе заболевания играют еще и иные патогенетические факторы, причастность которых в развитии ХСН и обуславливает «неполную компетентность» нейрогуморальных воздействий [132, 205].

В последнее время учеными всего мира получены доказательства важной роли иммунного воспаления в развитии и прогрессировании ХСН и, в частности, в особой когорте больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ [7, 35]. После появления первых данных, касающихся наличия повышенного уровня фактора некроза

опухоли α (ФНО- α) в сыворотке больных ХСН [143], несколько исследований убедительно доказали роль иммунных механизмов в патогенезе данной патологии [129, 196, 197]. Несколько позднее была продемонстрирована патогенетическая значимость провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, ФНО- α и др.), участвующих в нарушении функции сердца и прогрессировании ХСН. Предположительно, провоспалительные цитокины вовлечены в патогенез ХСН, главным образом, определяя интенсивность процессов ремоделирования миокарда и сосудов посредством регулирования уровня апоптоза кардиомиоцитов, который во многом определяет вариант ремоделирования миокарда и, в конечном итоге, темп прогрессирования ХСН и отдаленный прогноз [49, 107]. Также доказано участие в патогенезе ХСН молекул адгезии, аутоантител, оксида азота, эндотелина-1 [192] и так называемых белков острой фазы (С-реактивного белка), фибриногена, системы комплемента [65]. В работе А. Eltyeb et al. также обсуждается роль апоптоза кардиомиоцитов в качестве ключевого механизма развития и прогрессирования ХСН [102].

Накопленные данные поддерживают современную концепцию взаимосвязи и взаимозависимости между такими системами, как САС, РААС, системой эндотелина, иммунными и воспалительными системами в патогенезе ХСН [113]. Все эти факторы образуют многомерную, сложную систему взаимодействий, включающую различные типы клеток (моноциты, Т- и В-лимфоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки) и биологически активные вещества [88].

1.3. Роль биомаркеров в стратификации риска развития ишемического ремоделирования сердца и сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

В последние десятилетия активно изучаются перспективные возможности применения биомаркерной стратегии ранней персонифицированной диагностики кардиоваскулярной патологии [64]. Современные данные по биомаркерам находят свое отражение и в клинических рекомендациях: для определения вероятности СН применяется оценка уровня NT-proBNP/BNP [174]. Однако для

лучшего понимания взаимодействия нейрогуморальных и биомеханических механизмов при ХСН необходима оценка дополнительных маркеров, отражающих иные патофизиологические пути, такие как ремоделирование сердца и фиброз [177, 218]. Применение новых биомаркеров представляется многообещающим, и в этом смысле активно продолжается поиск «идеального» биомаркера, который сможет охарактеризовать активацию всех звеньев синдрома ХСН и обеспечить дополнительную информацию по отношению к золотому стандарту диагностики СН – к натрийуретическим пептидам [61, 87].

Важным аспектом у больных ХСН является оценка прогноза, а учитывая отсутствие «универсального» маркера неблагоприятного прогноза при ХСН, большой интерес в связи с потенциально более широкими возможностями в стратификации риска кардиоваскулярной патологии у данной когорты больных представляет многомаркерная стратегия. Многомаркерный подход характеризуется необычайной сложностью и многогранностью биохимических взаимодействий, лежащих в основе патофизиологии ХСН. В то же время, комбинированное использование нескольких параметров способно более точно отражать ключевые звенья патогенеза, а, следовательно, и особенности течения заболевания у каждого конкретного пациента [39, 48]. В последние годы внимание исследователей сфокусировано на изучении прогностической роли таких новых маркеров, как ST2 и галектин-3 [68, 91], при этом современными требованиями к оценке риска развития сердечно-сосудистой патологии являются максимальная индивидуализация и точность диагноза [111]. Такая персонифицированная ранняя диагностика со стратификацией риска позволяет определить уязвимых пациентов, в отношении которых наиболее оправдана тактика мониторинга и интенсификации терапевтических вмешательств [39].

В соответствии с парадигмой сердечно-сосудистого континуума, в рамках которой логично отражается цепь взаимосвязанных событий, инициированных множеством факторов риска, приводящих к развитию заболеваний сердца и сосудов, ремоделированию ЛЖ отводится ключевая роль в механизмах прогрессирования ХСН вплоть до терминальной стадии поражения сердца и

смертельного исхода [9, 47, 80, 100]. Так, в соответствии с консенсусом, принятым Международным Форумом по Ремоделированию Сердца, понятие «ремоделирование сердца» может быть определено как изменение экспрессии генома, молекулярные, клеточные и интерстициальные сдвиги, которые проявляются трансформацией размера, формы и функции сердца после его повреждения [90].

Термин «ремоделирование сердца» введен в литературу N. Sharp в конце 70-х гг. XX в. для обозначения структурных и геометрических изменений сердца после острого ИМ [211]. Однако в последнее время происходит расширение понятия «ремоделирования ЛЖ» и распространение его патогенетической и морфологической концепции на всех больных с хронической недостаточностью кровообращения независимо от этиологического фактора [31].

При этом ИБС составляет большую часть этиологических случаев развития ХСН и включает гетерогенных пациентов с высокой склонностью к дезадаптивному ремоделированию желудочков и клинически неблагоприятному исходу [139]. Несмотря на оптимальную медикаментозную терапию и технологически усовершенствованное лечение, у большинства пациентов, страдающих ХСН, наблюдается прогрессирующая дисфункция ЛЖ, ухудшение симптомов и развитие жизнеугрожающих аритмий [112]. В дальнейшем это приводит к комплексным структурным и функциональным нарушениям кардиомиоцитов и межклеточного матрикса, что способствует увеличению полости ЛЖ и его дисфункции (дезадаптивное ремоделирование).

Неблагоприятные последствия дезадаптивного постинфарктного ремоделирования ЛЖ хорошо известны. Тот факт, что прогрессирующая дилатация полости ЛЖ после острого ИМ имеет неблагоприятное прогностическое значение, был подтвержден результатами Фремингемского исследования [144]. Вместе с тем, дезадаптивному ремоделированию ЛЖ также способствует возрастание миокардиального стресса вследствие ИБС, который отражает истинную гемодинамическую нагрузку на сердечную мышцу и повышается, несмотря на увеличение массы миокарда ЛЖ, а значит, у данной категории больных

сохраняется повышенный риск дальнейшего развития процесса дезадаптивного ремоделирования ЛЖ и, как следствие, прогрессирование ХСН [13].

Известно, что «золотым стандартом» для диагностики СН является BNP и N-терминальный пептид BNP [208]. В середине 80-х гг. впервые показано увеличение концентрации предсердного натрийуретического пептида (ANP) при ХСН [36, 81]. В 1993 г. обнаружено, что увеличение BNP и ANP происходит уже на стадии бессимптомной дисфункции ЛЖ [142, 158]. В 1998 г. J. McDonagh et al. (2003) опубликовали результаты крупного исследования (n=1653), установив, что уровень BNP $\geq 17,9$ пг/мл с чувствительностью 76% и специфичностью 87% возможно использовать как маркер для выявления дисфункции ЛЖ [151]. В работе С. Fisher et al. (2003) показано, что у пациентов с застойной СН и повышенными показателями NT-proBNP смертность в течение первого года составила 53% против 11% у пациентов с низкими показателями [105]. В исследовании S. Chengs et al. (2011), которые изучали динамику BNP у 72 пациентов, поступивших в стационар по поводу декомпенсации ХСН [85], установлено, что у умерших больных (n=9) уровень BNP возрастал в среднем на 233 пг/мл, тогда как у пациентов с положительным ответом на терапию отмечалось снижение BNP в среднем на 215 пг/мл, а уровень BNP перед выпиской менее 430 пг/мл обладал 96% отрицательным предсказательным значением для повторной госпитализации или смерти в течение 30 дней. А.Т. Тепляковым и соавт. (2016) выявлена корреляция уровня NT-proBNP с Ea/Es ($r=0,50$; $p=0,0001$) и отрицательная связь с ФВ ЛЖ ($r=-0,45$; $p=0,003$) у пациентов с ХСН II–III ФК [44].

Однако, несмотря на то, что натрийуретические пептиды вошли «золотым стандартом» в рутинную клиническую практику, зарекомендовав себя надежными ранними маркерами миокардиального стресса или дисфункции миокарда [177, 193], их применение не отражает все пути развития и прогрессирования ХСН. При этом по литературным данным, вариабельность физиологических границ уровня NT-proBNP зависит от суточного дисбаланса гормонов, пола, возраста, индекса массы тела; кроме того, его содержание в крови может изменяться при различных заболеваниях почек, а также после перенесенной инфекции [87].

Однако высокое значение соотношения положительных и ложноотрицательных результатов теста свидетельствует о том, что наилучшая диагностическая ценность у представителей натрийуретических пептидов достигается при их нормальных значениях [131, 137]. Тем не менее, существуют сведения о том, что циркулирующий пул BNP и NT-proBNP у пациентов с СН и сохраненной ФВ ЛЖ достоверно ниже, чем у лиц со сниженной ФВ ЛЖ [79, 179, 204]. Аналогичные данные получены и для фактора роста/дифференциации-15 (growth differentiation factor 15 – GDF-15), кардиоспецифичного тропонина Т и ST2 [179, 204].

Другие изученные биомаркеры, отражающие тот или иной путь развития ХСН, имеет свои преимущества и недостатки, поэтому учеными большое внимание уделяется изучению и разработке многомаркерных стратегий. В последнее время одним из новых биомаркеров, обративших на себя пристальное внимание исследователей, благодаря уже имеющимся научным данным о его особых свойствах и потенциальной роли в диагностике и прогнозировании бессимптомного ремоделирования, фиброза и СН, а также смертности, является ST2. Поэтому для стратификации риска ишемического и неишемического ремоделирования сердца является перспективным использование новых биомаркеров, включая и ST2. Биология ST2 подразумевает полипотентную роль и важна как в иммунологическом, так и в фибротическом ответе миокарда на повреждение. ST2 экспрессируется в сердце в ответ на патологические изменения, вызванные хроническими заболеваниями и/или острыми повреждениями, и отражает ремоделирование желудочков и фиброз сердца [87, 176].

ST2 (Growth STimulation expressed gene 2, Стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2, также известный как IL1RL1 и Supression of tumorigenicity 2) – член семейства рецепторов интерлейкина-1, играющих центральную роль в регуляции иммунного и противовоспалительного ответов [176]. Белок ST2 имеет 2 изоформы, напрямую вовлеченные в развитие ССЗ: растворимая циркулирующая в кровотоке форма (sST2) и мембран-связанная форма рецептора (ST2L). В последнее десятилетие в качестве функционального лиганда ST2 был определен ИЛ-33, секретирующийся фибробластами и

оказывающий кардипротективный эффект в ответ на натяжение миокарда. Растворимый ST2 блокирует кардипротективный эффект ИЛ-33, способствуя развитию ремоделирования и фиброза сердца. Сигнальная система ST2/ИЛ-33 принимает участие в регуляции воспалительной и нейрогормональной активации и предотвращении ремоделирования миокарда, нарушение функционирования которой приводит к развитию СН [84, 124, 178].

Следует отметить, что существует взаимодействие между клетками иммунной системы, выработкой цитокинов и экспрессией sST2. ИЛ-6, продуцируемый антигенпрезентирующей клеткой, способен увеличивать экспрессию ST2 во время дифференцировки Т-клеток по второму типу. Менее выраженные эффекты обнаруживаются для других цитокинов, таких как ИЛ-1, ФНО- α и ИЛ-5. Поэтому, в то время как sST2 способен активировать нативную Т-клетку по второму типу, иммунная система параллельно способна усилить экспрессию ST2 [155]. Однако механизмы, способные объяснить такие взаимодействия, до конца не изучены.

Впервые преходящее повышение уровней sST2 выявлено в эксперименте при развитии ИМ у мышей после перевязки коронарной артерии [115]. Установлено, что концентрация sST2 ассоциируется со степенью тяжести симптомов СН и нарушением диастолической функции миокарда [176]. D. Gruson et al. (2014) установили взаимосвязь между повышением уровня данного биомаркера и ФК СН. В частности, средний уровень sST2 у больных I ФК СН составлял 43,8 [18,4; 200,0] нг/мл, II ФК СН 36,5 [18,4; 127,2] нг/мл, III ФК СН 54,3 [21,5; 200,0] нг/мл и IV ФК СН 72,2 [25,4; 200,0] нг/мл; $p < 0,001$). При этом авторы установили, что степень повышения sST2 не зависела от этиологии ХСН, а также выявили, что возраст, пол, ЧСС, индекс массы тела, уровень гемоглобина, наличие фибрилляции предсердий не имели значительного влияния на степень активности данного биомаркера [115]. Большой интерес представляет выявление статистически значимой ($p < 0,001$) положительной связи sST2 и BNP/NT-proBNP: очень слабой с BNP ($r = 0,293$) и более сильной с NT-proBNP ($r = 0,413$). Кроме того, исследователи доказали, что повышение концентраций sST2 является значимым

предиктором развития неблагоприятных клинических событий и ассоциируется с увеличением однолетней смертности (область под ROC кривой 0,71; $p < 0,001$). При одновременном повышении концентраций sST2 и NT-proBNP риск смерти увеличивается еще больше (область под ROC кривой 0,74; $p < 0,001$) [115].

ST2 является одним из основных биомаркеров, сигнализирующим о наличии и тяжести неблагоприятного ремоделирования сердца и фиброзирования ткани, которые возникают при ИМ, остром коронарном синдроме или прогрессировании СН [176, 189]. В исследовании J. Lupón et al. (2015) оценивалось значение sST2, NT-proBNP, высокочувствительного сердечного тропонина Т и галектина-3 в отношении развития обратимого ремоделирования миокарда при систолической СН. Растворимый ST2 являлся единственным исследованным биомаркером, который был независимо связан с развитием обратного ремоделирования [147].

В исследовании D.B. Ojji et al. (2013) обнаружены значительные корреляции плазменных концентраций sST2 с толщиной межжелудочковой перегородки в диастолу, толщиной задней стенки в диастолу, внутренним диаметром ЛЖ в диастолу и систолу, размером правого предсердия, индексом массы миокарда ЛЖ, ФВ ЛЖ и отношением Е/А у пациентов с АГ и гипертрофией ЛЖ [161]. В исследовании наших отечественных ученых Ю.А. Дылевой и соавт. (2015) установлено, что уровень растворимой изоформы ST2 коррелирует с показателями систолической и диастолической дисфункции ЛЖ у больных в период госпитального периода после перенесенного ИМ [20]. В еще одной работе В.Н. Каретниковой и соавт. (2017) оценивались возможность использования биомаркеров (в частности, и sST2) в комплексной оценке патологического ремоделирования и фиброзирования у пациентов после ИМ с сохранной ФВ ЛЖ. Было установлено, что биомаркеры могут использоваться для дополнительной оценки клинической тяжести и отдаленного риска у пациентов с ХСН и сохранной ФВ ЛЖ после ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) [22]. Вместе с тем, в доступной литературе недостаточно работ о значимости sST2 в оценке ремоделирования миокарда у пациентов со стабильной ИБС и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, перенесших реваскуляризацию миокарда.

Необходимо отметить, что характер первичного фенотипического ответа у пациентов с ХСН, вероятно, является основной детерминантой естественной эволюции дисфункции миокарда и в значительной мере определяет риск наступления неблагоприятных клинических исходов в краткосрочной перспективе [11]. Является ли тот или иной фенотип разными сторонами одного заболевания, или последние могут быть рассмотрены как действительно различные по своему происхождению и патогенезу состояния, лишь объединяемые в совокупный клинический синдром ХСН, еще придется установить в дальнейших исследованиях.

1.4. Прогностическая значимость биомаркеров в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Оценке прогностической значимости различных биомаркеров посвящено много исследований, в то же время в изучении возможностей раннего прогнозирования течения ХСН с использованием персонифицированных терапевтических стратегий остается много нерешенных вопросов, которые в настоящее время активно исследуются.

В настоящее время появился ряд новых малоизученных биомаркеров, каждый из которых отражает различные патофизиологические процессы в развитии и прогрессировании ХСН: например, маркеры повреждения миокарда, воспаления, ремоделирования, фиброза и апоптоза – растворимый Fas-лиганд, sST2, галектин-3. Новые биомаркеры, такие как среднерегиональный участок молекулы предсердного натрийуретического пептида (MR-proANP), среднерегиональный участок молекулы про-адреномедуллина (MR-proADM), высокочувствительные тропонины, растворимый ST2, фактор дифференцировки роста-15 и галектин-3, имеют высокий потенциал в прогнозировании развития сердечно-сосудистых событий за пределами, установленными для натрийуретических пептидов, но их диагностическая значимость в клиническом ведении пациента все еще полностью не определена, и необходимы дополнительные исследования в этом направлении [208].

С учетом того, что одной из главных причин прогрессирования ХСН является СД 2-го типа, в последние годы растет интерес к клинической пользе биомаркеров у пациентов с данной патологией [114], а также к определению их патогенетической роли в развитии кардиоваскулярных событий [136]. Было показано, что некоторые из биомаркеров СН связаны с риском развития СД [117], а их уровни в сыворотке крови изменялись на фоне оптимальной сахароснижающей терапии [168]. Однако до сих пор неясно, могут ли системные воспалительные заболевания, к которым относятся и нарушения углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе и СД 2-го типа), влиять на прогностическую ценность биомаркеров сердечной недостаточности. Идентификация дополнительных новых биомаркеров у пациентов с ХСН, ассоциированной с НУО, позволит выявить не только подгруппы пациентов высокого риска, но и пациентов с различными терапевтическими ответами [145].

В настоящее время растворимая изоформа ST2 активно изучается у пациентов с нарушением углеводного обмена ввиду высокой его потенциальной прогностической значимости и многообещающей перспективе использования в качестве компонента биомаркер-управляемой терапии, но эти исследования пока единичны, а полученные данные противоречивы [69, 113, 136, 180, 186]. В частности, в исследовании Y.H. Lin et al. (2016) установлено, что повышенные уровни sST2 связаны не только с метаболическими характеристиками диабета, но и со значительно повышенным риском его развития [145]. Напротив, в исследовании N. Alonso et al. (2016), включавшем 1069 амбулаторных пациентов с ХСН и СД 2-го типа, уровни sST2 у пациентов с СД 2-го типа и без него не различались [58]. При этом физиологическая роль sST2 в развитии рестенозов коронарных стентов/шунтов, жизнеугрожающих аритмий и прогрессировании атеросклероза у пациентов с ХСН ишемического генеза и нарушениями углеводного обмена остается пока малоизученной.

Для больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ доказана высокая прогностическая ценность маркеров миокардиального повреждения (кардиоспецифичные тропонины) и маркеров биомеханического стресса (натрийуретические

пептиды), тогда как фенотипические биологические маркеры, характеризующие экспансию внеклеточного матрикса (галектин-3, фактор дифференцировки роста-15), в большей мере помогают идентифицировать факторы риска у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ [103]. В последние годы установлены важные данные, свидетельствующие о большом вкладе в патогенез ХСН медиаторов внеклеточного матрикса, отражая наличие тесной взаимосвязи между уровнем функционирования системы MMP-3/TIMP-3 и отдаленным прогнозом пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ [214]. Предполагается, что различные биологические маркеры способны персонализировать оценку риска пациентов с ХСН в зависимости от фенотипа дисфункции миокарда. Кроме BNP/NT-proBNP, предикторной ценностью для больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ обладают высокочувствительные тропонины I, T и высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ). С другой стороны, прогностическая ценность таких биологических маркеров, как фактор дифференцировки роста-15, цистатин С, а также микроальбуминурия, установлены в большей степени для фенотипа ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ [79, 179]. Таким образом, прогностические возможности биомаркерной идентификации пациентов с различными фенотипами ХСН также неоднозначны.

Растущий интерес к изучению активности sST2 и ST2L в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний все чаще подталкивает ученых к оценке sST2 в качестве нового маркера сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных клинических исходов, прежде всего связанных с ХСН и ИБС [140, 150]. В последнее время в ряде исследований установлена высокая прогностическая ценность sST2 у больных с декомпенсированной СН [124, 140, 150]. При этом в работах В. Dieplinger et al. (2009), Т. Bredthardt et al. (2013) и J.L.Jr. Januzzi et al. (2015) показано, что измерение данного биомаркера может быть исключительно полезным для длительного мониторинга ХСН [77, 97, 125]. В ряде публикаций показана высокая прогностическая значимость sST2: установлено, что пациенты с высокими значениями растворимого ST2 имеют больший риск повторной госпитализации по причине ХСН и смерти по сравнению с пациентами с низким уровнем sST2. Так, в исследованиях S.U. Rehman et al. (2008), S. Piper et

al (2015) и R.V. Shah et al. (2010) при проведении многофакторного анализа Кокса, включавшего несколько установленных клинических и биохимических прогностических переменных, sST2 оставался независимым предиктором смертности, и показал более значимую прогностическую ценность по сравнению с натрийуретическими пептидами [172, 176, 189]. В работах J.L.Jr. Januzzi et al. (2010) и K. Wojtczak-Soska et al. (2013) установлена высокая прогностическая ценность sST2 у больных с декомпенсированной СН [189, 213]. В исследовании LURIC (LUdwigshafen RIsk and Cardiovascular Health) оценивалась прогностическая значимость sST2 у пациентов со стабильной ИБС (n=1345) [97]. Показано, что пороговый уровень sST2 >24,6 нг/мл являлся долгосрочным предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности с медианой наблюдения 9,8 лет, при этом значение медианы было меньше порогового уровня – 35 нг/мл, рекомендованного для оценки прогноза при ХСН. В исследовании MERLIN TIMI-36 (Effects of Ranolazine on Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes) было установлено, что у пациентов с повышенной уровнем sST2, перенесших ИМ, в течение 30 дней после этого события риск развития СН или смертельного исхода оказывается выше в 4 и 3 раза соответственно по сравнению с пациентами с физиологическими уровнями биомаркера [135]. Согласно исследованию Socrates et al. (2010), пациенты с острой СН и гиперэкспрессией sST2 имели в 17 раз более высокий риск повторной госпитализации и в 3 раза повышенный риск смерти в сравнении с пациентами, у которых sST2 не превышал физиологических уровней [194]. Другими исследователями доказана высокая диагностическая ценность sST2 и при других заболеваниях, таких как острые и хронические воспалительные состояния, бронхиальная астма [164], аутоиммунные заболевания [138].

Одной из характеристик sST2, выгодно отличающим его от других биомаркеров, является то, что его уровень может быстро изменяться в зависимости от состояния пациента, что помогает врачам подобрать наиболее эффективный курс терапии [62]. Именно это качество делает использование данного биомаркера более выгодным.

В последнее время появилась информация о том, что патогенетическая терапия ХСН с целевым использованием β -ББ способна обеспечить снижение избыточной медиаторной активности sST2 [108, 109]. Это свидетельствует о том, что растворимый ST2 можно рассматривать как мишень для терапии β -ББ с целью предотвращения кардиоваскулярных осложнений. Анализ результатов проспективного рандомизированного исследования PROTECT (pro-BNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy study) позволил выявить взаимосвязь между изменениями дозы β -ББ и динамикой уровня sST2, а также со степенью риска возникновения кардиоваскулярных событий [109]. Результаты исследования EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study), включавшего пациентов с постинфарктной желудочковой дисфункцией, показало, что неблагоприятное ремоделирование левого желудочка у пациентов с низким уровнем sST2 отмечалось реже и независимо от проводимой терапии [210]. У пациентов с ХСН показатели sST2 снижались при каждом увеличении дозы β -ББ; абсолютное преимущество высоких доз β -ББ отмечалось у пациентов с sST2 > 35 нг/мл [109].

Исследования, посвященные роли sST2 в качестве прогностического маркера развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, являются потенциально клинически важными. Определение sST2 позволяет осуществлять ведение больных с ХСН, не только контролируя эффект лечения, но и оценивая возможный риск декомпенсации на каждом этапе [189]. Относительная независимость от факторов риска, сопутствующих ХСН, придает sST2 статус надежного прогностического аддитивного маркера, а его использование вместе с натрийуретическими пептидами обеспечивает еще большую прогностическую точность. При этом данные, полученные в отношении sST2 как маркера неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при ИБС, достаточно противоречивы, и их явно недостаточно, в связи с чем необходимо проведение дальнейших рандомизированных исследований с целью выработки эффективной терапевтической стратегии.

Учитывая особенности современного этапа развития доказательной кардиологии, который характеризуется внедрением новых более эффективных методов диагностики и лечения в клиническую практику с оценкой частоты развития неблагоприятных исходов, применение дополнительных критериев оценки эффективности лечебных и профилактических вмешательств может быть полезно. В последние десятилетия для оптимизации диагностики, прогнозирования и повышения эффективности терапии ХСН активно изучаются перспективные возможности применения биомаркерной стратегии ранней персонифицированной диагностики кардиоваскулярной патологии. Однако, учитывая отсутствие «универсального» маркера прогноза у пациентов ИБС с ХСН, большой интерес в связи с потенциально более широкими возможностями в стратификации риска таких больных представляет многомаркерная стратегия. Выявление наиболее информативных маркеров может быть потенциально важным для создания многомаркерной диагностической панели. Применение нескольких биомаркеров, отражающих различные механизмы развития и прогрессирования ХСН, дает уникальную возможность персонифицированной оценки риска неблагоприятного течения данной патологии.

Растворимый ST2 и натрийуретические пептиды (BNP и NT-proBNP) отражают развитие двух разных, но пересекающихся биологических процессов, поэтому эти маркеры дают независимую и дополняющую друг друга информацию о состоянии больного. Будучи маркерами неустойчивости гемодинамики или растяжения кардиомиоцитов, NT-proBNP/BNP больше подходят для идентификации ХСН, но для повторно госпитализированных в течение 30 дней пациентов прогностических качеств данного маркера недостаточно. Растворимый ST2 является наиболее сильным и клинически значимым прогностическим маркером кумулятивных кардиоваскулярных событий и отдаленной смертности, в отличие от NT-proBNP [86, 127].

Оценка sST2 в качестве прогностического маркера подходит как для пациентов со сниженной, так и с сохраненной ФВ ЛЖ. Примечательно, что когда значения sST2 были добавлены в прогностическую модель, NT-proBNP уже не

был значимым предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной ФВ ЛЖ [150].

В исследовании A. Bayes-Genis et al. (2012) установлено, что комбинированное использование NT-proBNP и sST2 существенно улучшает стратификацию риска смертности у больных ХСН в сравнении с изолированным определением прогноза с использованием только NT-proBNP [61]. В другом исследовании с включением sST2 и СРБ прогностическая модель с использованием обоих маркеров также имела большую значимость для оценки риска неблагоприятного прогноза при ХСН по сравнению с мономаркерной моделью [99]. В недавнем исследовании Gaggin H. с группой ведущих экспертов по ХСН (2017) предложена многомаркерная модель с включением четырех биомаркеров: эндотелина-1, NT-proBNP, высокочувствительного тропонина I и sST2 для стратификации риска неблагоприятного течения ХСН у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ, которая показала большую прогностическую значимость в отношении развития кардиоваскулярных событий в отличие от использования мономаркерной модели с NT-proBNP [110].

Комбинированное использование новых высокоспецифичных кардиобиомаркеров позволит с высокой степенью прогностической ценности идентифицировать риски развития сердечно-сосудистых осложнений, а значит, и своевременно определять стратегию эффективной патогенетической терапии, направленную на улучшение качества жизни пациентов, снижение смертности от сердечно-сосудистых событий и уменьшение экономических затрат государства на лечение ХСН и сердечно-сосудистых осложнений.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая клиническая характеристика больных и распределение их по группам

Набор клинического материала проводили в период с 2015 по 2016 гг. на базе отделения сердечной недостаточности (руководитель – д.м.н., Заслуженный деятель науки РФ, профессор Тепляков Александр Трофимович) НИИ кардиологии Томского НИМЦ (директор – академик РАН Попов Сергей Валентинович).

Протокол исследования одобрен Локальным Этическим Комитетом (протокол №93 заседания Комитета по биомедицинской этике от 25 мая 2012 г.). Все пациенты дали свое письменное информированное согласие на включение в исследование, ангиографическую процедуру, реваскуляризацию миокарда, использование результатов и длительное проспективное наблюдение. Пациентам объясняли цель и задачи исследования, потенциальную клиническую пользу от профилактического приема лекарств и возможные побочные эффекты, связанные с несоблюдением врачебных рекомендаций.

Критерии включения пациентов в исследование:

- больные с ИБС с ишемическим и/или постинфарктным ремоделированием ЛЖ с компенсированной после подбора оптимальной терапии ХСН;
- планируемая и/или перенесенная коронарная реваскуляризация.

Критерии исключения из исследования:

- высокая артериальная гипертензия: систолическое артериальное давление (САД) >180 мм рт. ст., диастолическое АД >110 мм рт. ст.;
- систолическая артериальная гипотония <80 мм рт. ст.;
- АВ-блокада III степени; синдром слабости синусового узла;
- массивная тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) с высокой степенью легочной гипертензии;

- менее 6 месяцев после перенесенных острых коронарных или цереброваскулярных событий;
- тяжелое течение бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких;
- декомпенсированный СД 2-го типа, сопутствующий ИБС; тяжелая печеночная или почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации < 50 мл/мин/1,73 куб.м (СКД-ЕРІ), указания на плохую переносимость лекарственных средств;
- хронический алкоголизм, психические расстройства;
- наличие существенных поражений клапанного аппарата сердца (митральная недостаточность ≥ 3 степени, аортальная недостаточность ≥ 3 степени, трикуспидальная недостаточность ≥ 3 степени).

В исследование были включены 118 пациентов в среднем возрасте 62 [57; 68] года. Доля куривших составляла 26,3%. Среди обследованных преобладали пациенты со стенокардией напряжения III ФК – 69,5%. Стаж ИБС составлял 5 [2; 11] лет. ИМ давностью более 6 месяцев перенесли 70,3% больных, из них повторный – 13,6%, Q-образующий ИМ – 55,1%. Нарушение толерантности к глюкозе диагностировали у 25,4% обследованных больных, диагноз СД 2-го типа имели 19,4% пациентов, который был установлен в соответствии с критериями классификации ВОЗ [17]. Преобладали пациенты с II ФК ХСН по NYHA – 61,9%. Ожирение I–III степени имели 33,1% обследованных. Клинико-демографическая и лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 1 и 2. Терапия, принимаемая пациентами, соответствовала Национальным и Европейским рекомендациям по лечению ИБС (2014 г.) и ХСН (четвертый пересмотр, 2013 г.) [27, 156]: больные получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов к ангиотензину II, дезагреганты, нитраты, β -адреноблокаторы, диуретики, статины (табл. 3).

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов ИБС с ХСН, включенных в исследование, Ме [Q25; Q75]

Показатель		Абс, (n=118)	%
Возраст, годы		62 [57; 68]	
Женщины/Мужчины		19/99	17,2/82,8
ХСН (по NYHA)	1 ФК	8	6,8
	2 ФК	73	61,9
	3 ФК	37	31,3
Тест 6-минутной ходьбы, м		320,0 [280,0; 390,0]	
Стаж ишемической болезни сердца, годы		5,0 [2,0; 11,0]	
Стенокардия напряжения	1 ФК	6	5,2
	2 ФК	27	22,8
	3 ФК	82	69,5
	4 ФК	3	2,5
Толерантность к физической нагрузке, Вт		50,0 [25,0; 50,0]	
Перенесенный инфаркт миокарда		83	70,3
Q-инфаркт миокарда		65	55,1
Повторный инфаркт миокарда		16	13,6
Аневризма левого желудочка		18	15,3
Пациенты, перенесшие КШ		23	19,5
Пациенты, перенесшие стентирование КА		46	38,9
Пациенты, перенесшие КШ и стентирование КА		10	8,5
Нарушение ритма сердца:		50	42,4
Фибрилляция предсердий		18	15,3
Желудочковая экстрасистолия I–III градации по Lown		8	6,8
Желудочковая экстрасистолия IV–V градации по Lown		20	16,9
Суправентрикулярная тахикардия		4	3,4
Артериальная гипертензия		118	100
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст		120,0 [120,0; 130,0]	
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст		80,0 [80,0; 80,0]	
Частота сердечных сокращений, уд/мин		65,0 [60,0; 73,0]	
Перенесенный мозговой инсульт		13	10,8
Индекс массы тела, кг/м ²		27,7 [25,6; 31,1]	
Избыточная масса тела		57	48,3
Ожирение:		39	33,1
Ожирение 1-й степени		32	27,1
Ожирение 2-й степени		4	3,5
Ожирение 3-й степени		3	2,5
Нарушение углеводного обмена:		53	44,9
Нарушение толерантности к углеводам		30	25,4
Сахарный диабет 2-й тип / инсулинпотребный		23/7	19,4/5,9
Курение		31	26,3
Отягощенный семейный анамнез		45	38,1
Сопутствующие заболевания:			
ЯБЖ или ДПК		15	12,7
Синдром Лериша		6	5,1
Хронический обструктивная болезнь легких		8	6,8
Бронхиальная астма		2	1,7
Хроническая болезнь почек		13	11,0
Примечание. ДПК – 12-перстная кишка; КА – коронарные артерии; КШ – аортокоронарное шунтирование; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЯБЖ – язвенная болезнь желудка.			

Таблица 2. Лабораторная характеристика пациентов ИБС с ХСН, включенных в исследование, Ме [Q25; Q75], n=118

Показатель	Содержание в крови	Референсные значения
Общий холестерин, ммоль/л	4,6 [3,9; 5,4]	3,1–5,2
Триглицериды, ммоль/л	1,4 [1,1; 1,8]	0,5–1,7
ЛПНП, ммоль/л	2,6 [2,0; 3,7]	2,1–3,4
ЛПВП, ммоль/л	1,07 [0,9; 1,3]	0,9–1,9
Мочевина, ммоль/л	5,8 [5,0; 7,1]	3,5–7,2
Креатинин, ммоль/л	85,0 [76,5; 95,0]	64,0–104,0
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 кв.м.	80,0 [70,0; 90,0]	>50
Базальная глюкоза, ммоль/л	5,6 [5,2; 6,5]	4,0–6,1
Фибриноген, г/л	3,8 [3,4; 4,2]	3,2–4,6
sST2, нг/мл	34,18 [26,6; 45,6]	<35
NT-proBNP, пг/мл	79,27 [34,4; 308,9]	<125
Примечание. ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.		

Таблица 3. Анализ терапии пациентов, включенных в исследование, n=118

Название	Количество больных, абс. (%)
β-блокаторы	82 (81,4)
ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	77 (65,3)
блокаторы рецепторов ангиотензина II	21 (17,8)
статины	102 (86,4)
эзетимиб	2 (1,7)
диуретики	56 (47,5)
антагонисты минералокортикоидов	10 (8,5)
антагонисты кальциевых рецепторов	28 (23,7)
антиаритмики	15 (12,8)

Пациенты, принешие успешное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием коронарных артерий (КА) продолжили прием аспирина 75–150 мг/сут. (пожизненно) и клопидогрела 75 мг/сут. в течение не менее 12 месяцев в соответствии с рекомендациями (2014 г.) по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS) [212].

По результатам КГ выявлено, что у 26 (22,2%) пациентов диагностировали однососудистое поражение коронарного русла, у 30 (25,4%) – двухсосудистое, и 62 (52,4%) больных имели поражение 3 и более КА (табл. 4).

Таблица 4. Ангиографическая характеристика больных ИБС с ХСН, включенных в исследование, n=118

Показатель	Количество пациентов, абс. (%)	
Стенозы ствола ЛКА	20	16,9
Устьевые поражения КА	28	23,7
Количество больных с хроническими окклюзиями КА	48	40,7
Стентирование окклюзий КА, чел.	6	5,1
Частота поражения КА		
стенозирование ПНА	77	65,3
стенозирование ПКА	68	57,6
стенозирование ОА	46	39,0
стенозирование I ДА	27	22,9
стенозирование ВТК	39	33,1
Стентирование у больных ФВ ЛЖ <40%	14	11,9
Имплантация СЛП, чел.	76	64,4
Количество имплантированных СЛП	1,7 [1,0; 2,0]	
Имплантация ГМС, чел.	4	3,4
Количество имплантированных ГМС	1,0 [1,0; 1,0]	
Имплантация СЛП+ГМС	2	1,7
Количество стенозированных КА	3 [2,0; 4,0]	
Количество больных с рестенозом стента	12	10,2
Количество пациентов со стенозами 3-х и более КА	62	52,4
Количество имплантированных стентов	2,0 [1,0; 3,0]	
Полная реваскуляризация	97	82,3
Осложнение процедуры ЭР	5	4,23
Количество выполненных операций КШ, чел.	24	20,3
Тяжесть поражения коронарного русла (SYNTAX)		
<22 баллов	32	27,1
23–32 балла	56	47,5
> 33 баллов	30	25,4
Примечание. ВТК – ветвь тупого края; ГМС – голометаллические стенты; ДА – диагональная артерия; КА – коронарная артерия; КШ – аортокоронарное шунтирование; ЛКА – левая коронарная артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; СЛП – стенты с лекарственным покрытием; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЭР – эндоваскулярная реваскуляризация.		

Во время эндоваскулярной реваскуляризации больным установлено 107 стентов. У 47 (39,8%) пациентов имплантировали по одному стенту, в 27 (22,9%) случаях имплантировали по 2 стента, в 6 (5,1%) случаях – по 3 стента. У 76 (64,4%) пациентов имплантированы стенты с антипролиферативным покрытием (Калипсо, Biomime, Xience, Resolute), 4 (3,4%) пациентам установили голометаллические стенты (ГМС). В 24 (20,4%) случаях многососудистого поражения коронарных артерий выполнено аортокоронарное шунтирование. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

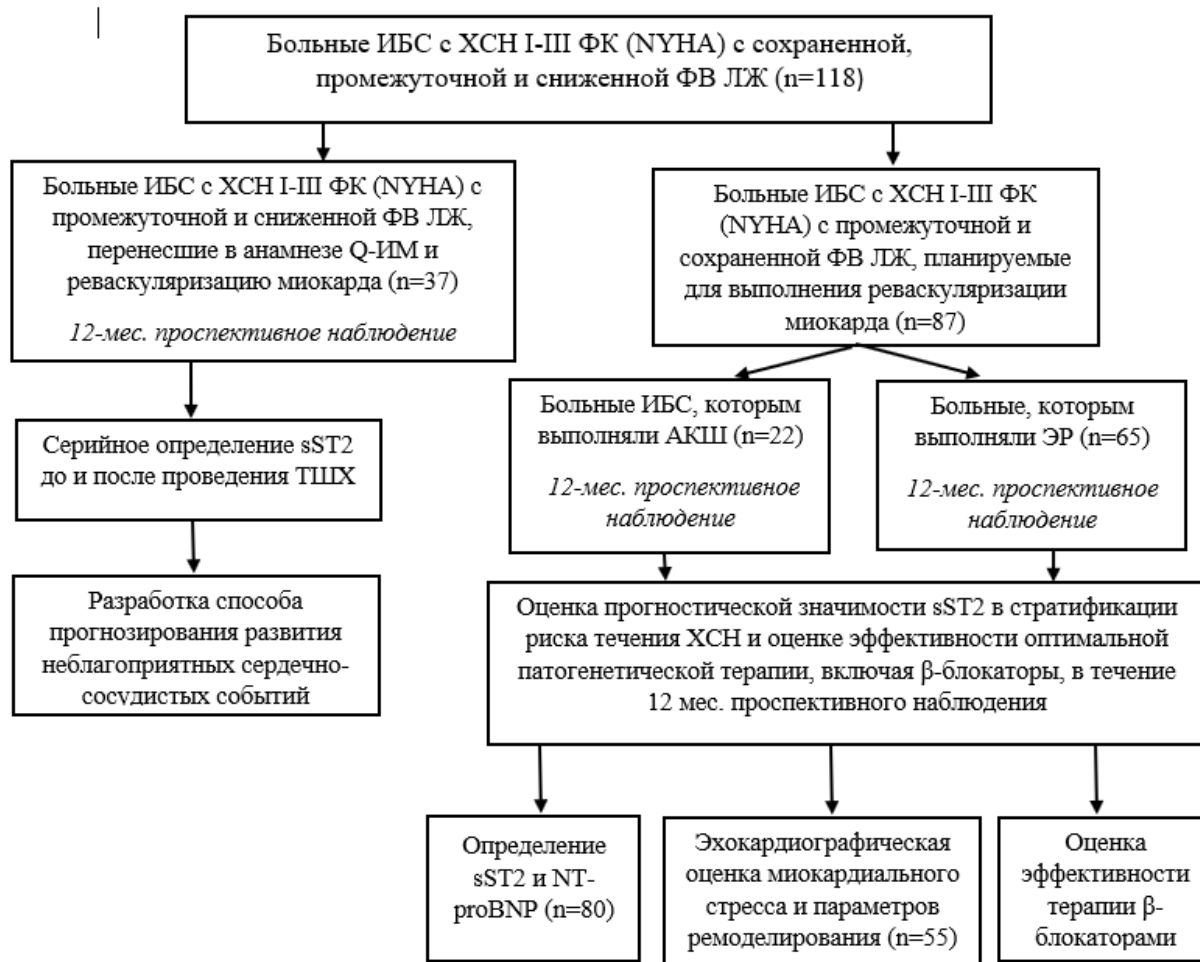


Рис. 1. Дизайн проведенного исследования

Пациентов наблюдали в течение 12 месяцев. Клиническое течение заболевания оценивали как благоприятное, если в течение исследуемого периода (12 месяцев) на фоне адекватно проводимой терапии состояние пациента отвечало следующим критериям: стабильное состояние гемодинамических показателей, отсутствие нарастания симптомов ХСН; отсутствие госпитализаций по поводу ХСН; отсутствие снижения ФВ ЛЖ; сохранение прежнего ФК ХСН по NYHA или его уменьшение; отсутствие неблагоприятных клинических событий в течение периода наблюдения (летальность, повторные ИМ, мозговой инсульт, ТЭЛА и др.).

Критерии неблагоприятного течения ХСН: общая и сердечно-сосудистая смертность, повторные ИМ, а также острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), коронарная реваскуляризация (хирургическая, эндоваскулярная) в связи с рестенозированием первично имплантированного стента или стенозированием нативных КА, рецидивы стенокардии,

прогрессирование ХСН (на 1 и более ФК по NYHA по результатам теста 6-минутной ходьбы), госпитализация по поводу коронарных событий, выявление желудочковой экстрасистолии (ЖЭС) IV и V градации по Lown, фибрилляции предсердий. Отсутствие или наличие конечных точек определяло разделение пациентов на две группы: с благоприятным и неблагоприятным течением ХСН.

2.2. Методы исследования

У всех пациентов проводился подробный сбор жалоб, анамнестических данных, выявление факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, физикальный осмотр.

2.2.1. Функциональные методы исследования

Клиническая диагностика, тактика лечения и вторичная профилактика соответствовала Российским и Европейским рекомендациям по лечению ИБС (2014 г.) [156], а также согласно Национальным рекомендациям ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр, 2013) [27].

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле: $\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (м)}^2}$. Показатели считали физиологическими при $\text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$, значения ИМТ в пределах 25–29,9 кг/м^2 расценивали как повышение массы тела, повышение индекса от 30 до 34,9 кг/м^2 расценивали как ожирение I степени, при показателях ИМТ от 35 до 39,9 кг/м^2 – ожирение II степени, а при $\text{ИМТ} > 40 \text{ кг/м}^2$ – ожирение III степени (Всемирная Организация Здравоохранения, 1999 г.) [17].

Измерение артериального давления (АД) проводили с помощью тонометра Omron MХ по стандартной методике Н.С. Короткова манжетой соответствующего размера после 10 мин отдыха, трижды с интервалом 3–5 мин. Степени и стадии АГ оценивали согласно Российским рекомендациям ВНОК, 2010 [19]. Первую степень АГ определяли как повышение САД в пределах 140–159 мм рт. ст. и диастолическое артериальное давление (ДАД) 90–99 мм рт. ст., вторую – как повышение САД в пределах 160–179 мм рт. ст. и ДАД в пределах 100–109 мм рт. ст., третью – как повышение САД более 180 мм рт. ст. и ДАД более 110 мм рт. ст.

Электрокардиография (ЭКГ) проводили по стандартной методике в 12

отведениях на аппарате CARDOFAX – М фирмы Nihon Kohden, Япония. Для оценки физической толерантности пациентам проводили функциональный тест с дозированной физической нагрузкой по стандартной методике непрерывно ступенеобразно возрастающей нагрузки с использованием велоэргометра «Ergometrics 900» фирмы Elema (Германия). Исследование выполняли в положении сидя с учетом противопоказаний к данному исследованию и в соответствии с имеющимися методическими рекомендациями [43]. Велоэргометрию (ВЭМ) проводили в утренние часы, через 2 ч после завтрака с отменой за 2 суток до исследования всех фармакологических препаратов, обладающих гемодинамической активностью, кроме нитратов короткого действия, используемых для купирования ангинозных приступов. ЭКГ регистрировали в 3 стандартных (I, II, III), 3 усиленных (aVF, aVL, aVR) и 6 грудных (V₁₋₆) отведениях в исходном состоянии, на 1-й минуте каждой ступени велоэргометрической нагрузки, а также на 1,5 и 10-й минутах восстановительного периода. При этом электроды с конечностей переносили на заднюю поверхность грудной клетки, а грудные располагали общепринято. Контроль уровня АД по методу Короткова осуществляли в течение всего времени проведения ВЭМ теста. Нагрузку начинали с 25 Вт, длительность каждой ступени составляла 5 мин с последующим увеличением нагрузки на 25 Вт до достижения пороговой мощности. Критериями прекращения ВЭМ являлись: достижение пациентом субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), развитие типичного ангинозного приступа, возникновение угрожающих нарушений ритма сердца, возникновение нарушений проводимости, ишемическое смещение сегмента ST вверх или вниз изолинии на 1 мм и более, повышение САД более 200 мм рт. ст. ДАД – более 110 мм рт ст или его снижение на 20% от исходного уровня, отсутствие прироста АД на следующей ступени нагрузки, возникновение синдрома перемежающейся хромоты, появление выраженной одышки (частота дыхания >30 в минуту) либо приступа удушья, появление резкой утомляемости либо отказ пациента от дальнейшего исследования как мера предосторожности по решению врача. Толерантность к физической нагрузке (ТФН) соответствовала мощности нагрузки полностью выполненной

ступени до появления критериев прекращения исследования с учетом продолжительности пробы.

Тест 6-минутной ходьбы выполняли для оценки физической толерантности у пациентов с тяжелыми проявлениями ХСН (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация – NYHA, 1964). Пациентов, прошедших за 6 минут расстояние от 426 до 550 м, относили к I ФК ХСН (по NYHA), от 301 до 425 м – ко II ФК ХСН, от 151 до 300 м – к III ФК ХСН и менее 150 м – к IV ФК ХСН.

Эхокардиографические параметры сердца оценивали по данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), проводимой на аппарате Phillips HD 15. Исследование проводили в лаборатории функциональных методов исследования (руководитель – д.м.н., профессор Соколов А.А.). Структуры сердца визуализировали при В- и М-сканировании по общепринятой методике. Сохраненной систолической функцией ЛЖ считали ФВ ЛЖ $\geq 40\%$. За увеличение массы миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ) принимали индекс ММЛЖ (ИММ ЛЖ) у женщин ≥ 95 г/м² и более, у мужчин – 115 г/м² и более [27].

При анализе ЭхоКГ-показателей ремоделирования миокарда ЛЖ оценивали линейные размеры сердца (измерения на базальном, среднем и верхушечном уровнях): толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в систолу и диастолу; толщину задней стенки ЛЖ (ТЗС ЛЖ) в систолу и диастолу; толщину передней стенки в систолу и диастолу; толщину боковой стенки в систолу и диастолу; передне-задний размер ЛЖ в систолу и диастолу; перегородочно-боковой размер ЛЖ в систолу и диастолу.

Часть показателей рассчитывали по формулам [31]:

1) конечный диастолический объем ЛЖ (КДО ЛЖ) = $(7 * КДД^3) / (2,4 + КДД)$;

КДД – конечное диастолическое давление;

2) конечный систолический объем ЛЖ (КСО ЛЖ) = $(7 * КСД^3) / (2,4 + КСД)$; КСД – конечное систолическое давление;

3) ударный объем ЛЖ (УО ЛЖ) = КДО ЛЖ – КСО ЛЖ;

3) масса миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ) = $0,8 * (1,04 * [(КДР + МЖП + ЗСЛЖ)^3 - КДР^3]) + 0,6$ (формула ASE);

- 5) фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) = $(\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО} * 100 (\%)$;
- 6) индекс сферичности (отношение диаметра круга с площадью, равной площади полости ЛЖ, измеренной в 4-камерной проекции, к длинной оси ЛЖ). Индекс сферичности (ИС) также может вычисляться как отношение поперечного размера ЛЖ к его длинной оси:
- ИС в систолу = конечный систолический размер (КСР)/продольный размер ЛЖ в систолу;
- ИС в диастолу = конечный диастолический размер (КДР)/продольный размер ЛЖ в диастолу;
- 7) миокардиальный стресс ЛЖ (МС ЛЖ) является показателем, характеризующим силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ, и количественно отражает величины пред- и постнагрузки ЛЖ. В конце диастолы он выражает преднагрузку, в конце систолы – постнагрузку.
- МС в систолу = $\text{САД} * \text{КСР} / \text{ТЗС ЛЖ в систолу} * (1 + (\text{ТЗ ЛЖ в систолу} / \text{КСР}))$;
- МС в диастолу = $\text{ДАД} * \text{КДР} / \text{ТЗС ЛЖ в диастолу} * (1 + (\text{ТЗ ЛЖ в диастолу} / \text{КДР}))$ – в дин/см^2 ;
- 8) в качестве показателя, отражающего взаимосвязь систолической функции ЛЖ с особенностями его геометрии, предложен интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР), рассчитываемый как отношение ФВ к ИС в систолу; интегральный диастолический индекс ремоделирования (ИДИР) = $\text{ДеесТ} / \text{ИС в диастолу}$, где ДеесТ – время замедления Е-потока раннего наполнения;
- 9) эффективная артериальная жесткость (E_a) = $\text{КСД} / \text{УО}$;
- 10) конечная систолическая эластичность ЛЖ (E_s) = $\text{КСД} / \text{КСО}$.

Оценку перфузии миокарда осуществляли посредством однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с использованием радиофармпрепаратов ^{199}Tl хлорида или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MYOVIEV – на гаммакамере "ГКС-301Т" фирмы "ВНИИМП-ВИТА" (Россия) в покое и в условиях применения фармакологической пробы с аденозином.

Селективную коронарографию (КГ) выполняли на ангиографическом

комплексе Cardio-scop-V и компьютерной системе Digitron – 3NAC, Siemens (Германия) сотрудниками отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения (руководитель – канд. мед. наук Баев А.Е.). Гемодинамически значимым считали стеноз $\geq 70\%$ диаметра КА. Контрольную КГ на этапах наблюдения проводили как в плановом порядке (учитывая, что рестеноз нередко протекает бессимптомно или клинически может проявляться атипично), так и при рецидиве стенокардии, снижении ТФН. Оценивали частоту рестенозов и прогрессирования ранее гемодинамически незначимых стенозов КА, а также стенозов de novo.

Стентирование расценивали как успешное, если остаточный стеноз был менее 50% диаметра сосуда, и не возникало серьезных осложнений (смерть, острая окклюзия с развитием ИМ, экстренное коронарное шунтирование). За рестеноз стента считали степень сужения диаметра просвета $\geq 50\%$ in-segment – в пределах 5 мм проксимальнее и дистальнее ранее имплантированного стента. Гемодинамически значимые сужения КА другой локализации, выявленные при контрольном сроке наблюдения, рассматривали как прогрессирование атеросклероза, не связанное с выполненным ранее стентированием КА.

Фармакологическая поддержка стентирования: ацетилсалициловую кислоту в дозе от 75 до 150 мг в сутки назначали всем пациентам с момента поступления в клинику; клопидогрель больные получали за 3 суток до стентирования в дозе 75 мг или за 6 ч перед процедурой в дозе 300 мг, после имплантации стента в течение 12 месяцев в суточной дозе 75 мг.

Определение тяжести поражения коронарного русла по шкале SYNTAX: в настоящем исследовании использовали шкалу SYNTAX как объективный критерий клинической оценки тяжести поражения коронарного русла (локализация поражения и ряд морфологических показателей стенозов, наличие окклюзии сосуда, бифуркационное поражение, устьевой стеноз, продольное поражение, кальциноз, интракоронарный тромб и др.). Применение данной шкалы позволяло определить идентичные по тяжести поражения коронарного русла группы: умеренное поражение (<22 баллов), тяжелое (22–32 балла) и крайне тяжелое (≥ 32 баллов).

2.2.2. Лабораторные методы исследования

Всем пациентам проводили стандартные исследования биохимических и лабораторных показателей в клинико-биохимической лаборатории НИИ кардиологии Томского НИМЦ (руководитель – канд. мед. наук Суслова Т.Е.).

Количество образцов крови, взятых от каждого пациента, составляло от 3 до 5. Все образцы крови для лабораторных анализов забирали у больных утром натощак после 12-часового голодания. Забор крови проводили из локтевой вены методом венопункции в специальную стерильную вакуумную систему «BD Vacutainer®» с активатором свертывания. Полученные образцы инкубировали при комнатной температуре 30–45 мин, после чего в течение 15 мин центрифугировали при скорости 3000 об/мин. при комнатной температуре. Полученную сыворотку декантировали в одноразовые пластиковые пробирки и подвергали заморозке и хранению в температурных условиях при -40°C .

Определение липидного спектра крови выполняли на каждом этапе наблюдения, определение концентрации NT-proBNP, sST2 проводили исходно на момент включения в исследование, уровни sST2 определяли в динамике через 12 месяцев. У части пациентов с промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ концентрацию sST2 определяли до и после выполнения ТШХ. Содержание общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови выполняли ферментативным колориметрическим методом с использованием наборов фирмы «Диакон ДС» на биохимическом полуавтоматическом анализаторе Clima MC-15 (Испания). Содержание липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) проводили в супернатанте, полученном после предварительного осаждения липопротеинов низкой плотности, липопротеинов очень низкой плотности и хиломикрон с использованием преципитирующего реагента Fluitest® HDL-CHOL (Analyticon Biotechnologies AG, Германия). Содержание липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле W. Friedwald: $\text{ХС ЛПНП} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) - (\text{ТГ}/2,18)$. Качество проводимых исследований оценивали по контрольным сывороткам нормального и патологического уровней TruLab фирмы DiaSys

(Германия). Количественное определение уровня глюкозы проводили с помощью гексокиназного метода на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 60i «Thermo Scientific» с использованием негемолизированной сыворотки. **Тест толерантности к глюкозе (ТТГ).** В течение 3 дней до проведения теста пациентам рекомендовали соблюдение диеты с содержанием углеводов 150–250 г/сут. Голодание до пробы соблюдалось не менее 10 ч. После определения содержания глюкозы крови натощак проводилась нагрузка 75 г глюкозы, растворенной в 250–300 мл воды. Уровень глюкозы повторно определяли через 2 ч. Нарушение толерантности к глюкозе диагностировали при показателях глюкозы капиллярной крови после нагрузки от 7,8 до 11,1 ммоль/л [17].

- Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) оценивали с помощью иммунотурбидиметрического метода наборами «DiaSys Diagnostic Systems» (Германия).
- Оценку сывороточного уровня sST2 проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческих наборов фирмы «Critical Diagnostics Presage® ST2 Assay» (США). Результаты измерения выражали в нг/мл.
- Концентрацию NT-proBNP определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием набора «Biomedica» (Австрия). Результаты измерения выражали в пг/мл.

Все иммуноферментные исследования проводили с использованием микропланшетного ридера Infinite F50 и программного обеспечения Magellan Tracker ("Tecan Austria GmbH", Австрия).

2.3. Статистическая обработка материала

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ STATISTICA 10.0 и MedCalc 11.5.0.0. Характер распределения признаков оценивали с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро-Вилка и визуально с помощью построения гистограмм. Однородность генеральных дисперсий оценивали с помощью теста Левена.

Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовали: критерий Манна-Уитни при сравнении двух независимых групп, непараметрический аналог дисперсионного анализа (критерий Краскела-Уоллиса) при сравнении трех и более групп, для сравнения трех и более зависимых признаков – критерий Фридмана, для сравнения двух зависимых переменных – критерий Вилкоксона и критерий знаков. В качестве методов множественных сравнений использовали критерии Коновера-Инмана и Данна.

При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Если имелись ячейки с ожидаемой частотой меньше 5, то применяли двусторонний точный критерий Фишера или поправку Йетса (для таблиц 2x2); для зависимых переменных использовали критерий Мак-Немара (для таблиц 2x2).

Для поиска взаимосвязей между переменными применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена. Анализ выживаемости в группах проводили с помощью метода Каплана-Мейера, для сравнения двух кривых использовали логранговый критерий. Для выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек использовали метод логистической регрессии. Для выявления факторов, оказывающих значимое влияние на течение и прогноз заболевания, производился расчет отношения шансов (ОШ). Для выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек использовали ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом AUC (площади под кривой). Значимым считали значение площади под ROC-кривой, превышающее 0,70.

Данные представляли в виде медианы (Me) и квартильного размаха (Q25-Q75 – 25-й и 75-й процентиля). Критический уровень значимости p-value для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05. При множественном сравнении (3 и более групп) применяли поправку Бонферрони.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Прогностическая значимость растворимого ST2 и диагностика рестенозов стентов у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка

Согласно эпидемиологическим данным, ИБС занимает ведущее место в структуре заболеваемости по своей распространенности, смертности и инвалидизации взрослого работоспособного населения экономически развитых стран и России [6]. Основной причиной развития хронической ИБС является коронарный атеросклероз, и поэтому проблема эффективного лечения данного заболевания является стратегически важным звеном, а восстановление проходимости КА остается основным патогенетическим подходом, обеспечивающим сохранение жизни пациентов, улучшение ее качества и отдаленного прогноза заболевания [118]. На сегодняшний день одним из таких способов является эндоваскулярное лечение посредством стентирования КА. Однако главным осложнением, ограничивающим клиническую эффективность коронарных вмешательств и, в частности, стентирования КА, является частота развития рестеноза стентов, достигающая 5–7% [23].

Основную патогенетическую роль в процессе рестенозирования стентов играет гиперпластическая реакция гладкомышечных клеток стенки сосуда в ответ на травму при имплантации инородного тела и ремоделирование сосуда. При этом гормоны основных нейрогуморальных систем (в частности, альдостерон, ангиотензин II, эндотелины, натрийуретические пептиды) активируют компоненты воспалительного каскада, а медиаторы воспаления (цитокины, простагландины) увеличивают чувствительность клеток-мишеней к нейрогормонам, усиливая их действие [38]. Все эти медиаторы воспалительной реакции, а также различные липопротеины, белки и системы транспорта липидов относятся к наиболее трудно выявляемым и модифицируемым факторам, влияние которых на течение атеросклероза у больных ИБС, в том числе, перенесших

реваскуляризацию миокарда, активно изучается [37, 38]. Еще одним из современных требований, предъявляемых к новым разрабатываемым биомаркерам, позволяющим оценивать не только риск развития рестенозов, но и других неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, кроме их максимальной персонификации, является также специфичность, чувствительность и диагностическая значимость тестов [83].

Задачами данного раздела исследования являлись изучение роли растворимого ST2 в диагностике развития рестенозов стентов у больных ИБС с ХСН со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ, перенесших в анамнезе стентирование КА, и оценка его прогностической значимости в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев проспективного наблюдения.

3.1.1. Клинико-демографическая, эхокардиографическая и лабораторная характеристики обследованных больных

В исследование было включено 37 пациентов (32 мужчины и 5 женщин) ИБС с ХСН I–III ФК (по NYHA) с ФВ ЛЖ 44 [35; 52] %, в среднем возрасте 62 [57; 67] года. В анамнезе пациенты перенесли Q-ИМ, и всем больным была успешно выполнена эндоваскулярная реваскуляризация миокарда в основном (91,9% случаев) с имплантацией СЛП, и лишь в 3 (8,1%) случаях использовались ГМС. Пациенты были включены в исследование через 11 [10; 14] месяцев после перенесенного ИМ и эндоваскулярного лечения ИБС.

На момент включения в исследование ангинозные боли после коронарной реваскуляризации беспокоили 17 (45,9%) больных (из них рецидив стенокардии возник у 7 (21,2%). По данным КГ, у 4 пациентов (10,8%) был диагностирован рестеноз стента (в 3 случаях – СЛП и в одном случае – ГМС). Всего 20 (57,1%) больным проводилась повторная реваскуляризация миокарда: в 15 (42,8%) случаях выполнено стентирование КА, а в 5 (14,3%) случаях – коронарное шунтирование.

Всем включенным в исследование пациентам проводили ТШХ для оценки ТФН и определения ФК ХСН по NYHA. Определение содержания растворимого ST2 в сыворотке в условиях *in vitro* проводилось методом иммуноферментного анализа (ELISA) до начала и сразу же по окончании проведения ТШХ. В случае если пациенту планировалось выполнение реваскуляризации миокарда, то ТШХ и забор крови выполняли до реваскуляризации миокарда. Был использован коммерческий набор фирмы Critical Diagnostics Presage® ST2 Assay.

В динамике обследовано 35 больных с медианой наблюдения 12,0 [8,0; 14,0] месяцев, с двумя пациентами не удалось связаться для контрольного обследования. С целью выявления возможности ассоциации уровня sST2 с наступлением неблагоприятных ССС, обследованные больные были распределены на две группы. В 1-ю группу (n=15) вошли пациенты с неблагоприятным течением ХСН ишемического генеза; во 2-ю группу (n=20) – пациенты с благоприятным течением патологии (без неблагоприятных ССС). Установлено, что у больных 1-й группы уровень sST2 в покое достигал 39,68 [32,28; 52,32] нг/мл, что на 26,2% превышало ($p=0,007$) его содержание у пациентов 2-й группы – 29,29 [26,34; 33,78] нг/мл. Клинико-демографическая характеристика обследованных больных ИБС с ХСН на момент включения в исследование в зависимости от течения ХСН представлена в табл. 5.

На момент включения в исследование по возрасту, факту курения и отягощенного семейного анамнеза, частоте СД 2-го типа и нарушения толерантности к глюкозе, нарушениям ритма сердца, исследуемые в зависимости от характера течения ХСН, были сопоставимы. Вместе с тем установлено, что среди пациентов 1-й группы течение Q-ИМ чаще ($p=0,048$) осложнялось развитием постинфарктной аневризмы, хотя по частоте развития Q-ИМ группы не различались.

Группы не различались по уровню ОХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП, ТГ, глюкозы, креатинина, фибриногена, скорости клубочковой фильтрации (СКД-EPI) (табл. 6).

Таблица 5. Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов

Показатель	1-я группа, n=15 неблагоприятное течение	2-я группа, n=20 благоприятное течение	p - value
Возраст, годы, Me [Q25; Q75]	64,0 [62,0; 68,0]	61 [56,5; 67]	0,214
Муж/Жен, абс. (%)	12 (80,0)/3 (20,)	18 (90)/2 (10,0)	0,402
ФК 1 ХСН (по NYHA)	–	4 (20,0)	–
ФК 2 ХСН (по NYHA)	9 (60,0)	12 (60,0)	0,637
ФК 3 ХСН (по NYHA)	6 (40,0)	4 (20,0)	0,138
Стенокардия напряжения ФК 1, абс. (%)	1 (6,7)	3 (15,0)	0,759
Стенокардия напряжения ФК 2, абс. (%)	4 (26,7)	4 (20,0)	0,862
Стенокардия напряжения ФК 3, абс. (%)	9 (60,0)	14 (70,0)	0,537
Стенокардия напряжения ФК 4, абс. (%)	–	1 (5,0)	–
Q-ИМ в анамнезе, абс. (%)	15 (100,0)	20 (100,0)	–
Постинфарктная аневризма ЛЖ, абс. (%)	7 (46,7)	1 (5,0)	0,048
Перенесенное стентирование КА, абс. (%)	15 (100,0)	20 (100,0)	–
Давность стентирования КА, мес.	11,0 [10,0; 14,0]		
Пациенты, перенесшие АКШ, абс. (%)	7 (46,7)	4 (20,0)	0,092
Рестеноз стента, абс. (%)	3 (20,0)	1 (5,0)	0,252
Фибрилляция предсердий, абс. (%)	4 (26,7)	11 (55,0)	0,393
ЖЭС III-V градации по Lown, абс. (%)	8 (53,3)	7 (35,0)	0,164
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	15 (100,0)	20 (100,0)	–
Сахарный диабет 2 типа, абс. (%)	3 (20,0)	2 (10,0)	0,403
НТГ, абс. (%)	4 (26,7)	1 (5,0)	0,069
Курение, абс. (%)	4 (26,7)	6 (30,0)	0,829
Отягощенный семейный анамнез, абс. (%)	4 (26,7)	3 (15,0)	0,393
Тест 6-минутной ходьбы, м, Me [Q25; Q75]	350 [280; 400]	375 [300; 475]	0,282
Примечание: АКШ – аортокоронарное шунтирование; КА – коронарные артерии; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; ЛЖ – левый желудочек; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.			

Таблица 6. Лабораторная характеристика пациентов, Me [Q25; Q75]

Показатель	1-я группа, n=15 неблагоприятное течение	2-я группа, n=20 благоприятное течение	p-value
Глюкоза, ммоль/л	5,4 [5,1; 7,0]	5,2 [5,1; 5,8]	0,682
ОХС, ммоль/л	4,7 [5,22; 4,6]	4,8 [4,4; 5,7]	0,694
Триглицериды, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,7]	1,2 [1,1; 1,4]	0,652
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,6 [2,4; 3,5]	2,6 [1,7; 3,9]	0,601
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0 [0,9; 1,3]	1,3 [0,9; 1,4]	0,370
креатинин, ммоль/л	89,0 [76,0; 102,0]	83,5 [78,0; 101,0]	0,707
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин	69 [58,0; 82,0]	82 [60,0; 86,0]	0,364
Фибриноген, г/л	3,8 [3,2; 4,2]	3,5 [4,5; 3,03]	0,216
Примечание. ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ОХС – общий холестерин; СКФ - скорость клубочковой фильтрации.			

Всем пациентам после успешной процедуры стентирования назначалась оптимальная терапия, но на момент включения в исследование через 11,0 [10,0;

14,0] месяцев не у всех больных она оставалась таковой (табл. 7). По частоте использования групп лекарственных препаратов для лечения ИБС с ХСН группы значимо не различались.

Таблица 7. Анализ терапии пациентов ХСН ишемического генеза на момент включения в исследование в зависимости от течения ХСН

Название	1-я группа, n=15 неблагоприятное течение	2-я группа, n=20 благоприятное течение	p-value
β-блокаторы, абс. (%)	13 (86,7)	17 (85,0)	0,326
иАПФ, абс. (%)	12 (80,0)	20 (100,0)	0,278
БРА, абс. (%)	6 (40,0)	4 (20,0)	0,234
Диуретики, абс. (%)	8 (53,3)	9 (45,0)	0,759
АМК, абс. (%)	4 (26,7)	2 (10,0)	0,195
Антиаритмики, абс. (%)	5 (33,3)	9 (45,0)	0,895
Статины, абс. (%)	12 (80,0)	17 (85,0)	0,393
АК, абс. (%)	4 (26,7)	2 (10,0)	0,195
Примечание. АК – антагонисты кальциевых рецепторов; АМК – антагонисты минералокортикоидов; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.			

По данным ЭхоКГ не выявлено статистически значимых различий между показателями в исследуемых группах (табл. 8).

Таблица 8. Результаты сравнительного анализа структурно-функционального состояния ЛЖ, Me [Q25; Q75]

Показатель	1-я группа, n=15 неблагоприятное течение	2-я группа, n=20 благоприятное течение	p-value
Фракция выброса левого желудочка, %	44,0 [33,0; 52,0]	45,0 [36,0; 51,0]	0,908
Конечный систолический размер, мм	46,0 [39,0; 53,0]	41,5 [38,0; 48,0]	0,450
Конечный диастолический размер, мм	59,0 [53,0; 64,0]	53,0 [51,7; 59,0]	0,099
Конечный систолический объем, мл	98,0 [62,0; 125,0]	76,5 [60,5; 100,5]	0,268
Конечный диастолический объем, мл	151,0 [125,0; 194,0]	129,0 [121,5; 162,5]	0,364
Межжелудочковая перегородка, мм	11,0 [9,5; 12,0]	11,0 [10,0; 12,0]	0,438
Масса миокарда левого желудочка, г	204,0 [179,0; 255,0]	214,0 [192,5; 228,0]	0,657
Пик Е, см/с	70,0 [47,0; 89,0]	65,0 [49,0; 83,0]	0,706
Пик А, см/с	71,0 [65,0; 105,0]	82,0 [67,0; 93,0]	0,837
Е/А, у.е.	0,82 [0,61; 1,23]	0,79 [0,60; 1,15]	0,891
ВИР, мс	115,0 [110,0; 120,0]	115,0 [105,0; 125,0]	0,959
Примечание. Е/А – отношение ранней (Е) фазы заполнения ЛЖ к предсердному (А) компоненту диастолического заполнения ЛЖ; ВИР – время изоволюмического расслабления; пик Е – пик раннего диастолического наполнения; пик А – пик позднего диастолического наполнения.			

3.1.2. Оценка состояния коронарного русла больных по результатам селективной коронароангиографии

В 32 (86,5%) случаях проведена контрольная КГ, у остальных 5 (13,5%) пациентов, у которых отсутствовали признаки прогрессирования коронарной и сердечной недостаточности по результатам обследования, показаний к ее проведению не было. По данным селективной КГ у 20 (54,0%) диагностировали гемодинамически значимые ($>70\%$) стенозы трех и более КА (табл. 9).

Таблица 9. Характеристика коронарного русла больных по результатам селективной коронарографии, абс. (%)

Показатель	1-я группа, n=15 неблагоприятное течение	2-я группа, n=20 благоприятное течение	p-value
Устьевые поражения	2 (13,3)	1 (5,0)	0,383
Количество больных с хроническими окклюзиями КА	12 (80,0)	9 (45,0)	0,036
Стентирование окклюзий КА, чел.	–	1 (5,0)	–
Частота поражения коронарных артерий			
Стенозирование ПНА	11 (73,3)	10 (50,0)	0,163
Стенозирование ПКА	11 (73,3)	8 (40,0)	0,051
Стенозирование ОА	7 (46,7)	7 (35,0)	0,475
Стенозирование I ДА	4 (26,7)	4 (20,0)	0,642
Стенозирование ВТК	6 (40,0)	6 (30,0)	0,375
Имплантация СЛП, чел.	5 (33,3)	10 (50,0)	0,324
Количество имплантированных СЛП	1,0 [1,0; 2;0]		
Количество стенозированных КА	3 [2,0; 4,0]	3 [2,0; 3,0]	0,806
Количество пациентов со стенозами 3-х и более КА	10 (66,7)	9 (45,0)	0,203
Полная реваскуляризация	12 (80,0)	18 (90,0)	0,875
Количество выполненных операций КШ, чел.	2 (13,3)	3 (15,0)	0,889
Тяжесть поражения коронарного русла (SYNTAX)			
<22 баллов	8 (53,3)	5 (25,0)	0,104
23–32 балла	7 (46,7)	12 (60,0)	0,896
>33 баллов	2 (13,3)	3 (15,0)	0,899
Примечание. ВТК – ветвь тупого края; ГМС – голометаллический стент; ДА – диагональная артерия; КА – коронарная артерия; КШ – аортокоронарное шунтирование; ЛКА – левая коронарная артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; СЛП – стенты с лекарственным покрытием.			

По частоте атеросклеротического поражения коронарных артерий и степени поражения коронарного русла обследованные группы не различались, за

исключением частоты окклюзий КА, которая чаще обнаруживалась у больных 1-й группы.

3.1.3. Клинические исходы у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с промежуточной и сниженной фракцией выброса левого желудочка по результатам 12-месячного проспективного наблюдения

В течение 12-месячного проспективного наблюдения среди всех обследованных больных (n=35) рецидивы стенокардии возникли у 5 (14,3%) больных, необходимость в повторной реваскуляризации по поводу развития рестенозов стентов/шунтов – в 3 (8,6%) и прогрессирования коронарного атеросклероза в одном (2,8%) случае, еще в одном (2,8%) случае зарегистрирован ИМбпST, прогрессирование ХСН (по результатам ТШХ) зарегистрировано в 3 случаях (8,6%), возникновение фибрилляции предсердий – в одном случае (2,8%) и жизнеугрожающих желудочковых аритмий – в 5 случаях (14,3%), при этом в 3 (8,6%) случаях потребовалась имплантация устройства для кардиоресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора (КРТ-Д). Всего за период наблюдения зарегистрирован один смертельный исход (2,8%) вследствие развившегося острого Q-ИМ через 11 месяцев после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда (табл. 10).

Таблица 10. Частота наступления неблагоприятных ССС в течение 12 месяцев проспективного наблюдения, абс. (%)

Показатель	Количество больных (n=35)
Рецидив стенокардии	5 (14,3)
Повторная реваскуляризация миокарда:	4 (11,4)
Прогрессирование коронарного атеросклероза	3 (8,6)
Рестеноз стента/шунта	1 (2,8)
ИМбпST	1 (2,8)
Прогрессирование ХСН (по результатам ТШХ)	3 (8,6)
Фибрилляция предсердий	1 (2,8)
Желудочковая экстрасистолия IV–V градаций	5 (14,3)
Смертельный исход (Q-ИМ)	1 (2,8)
Примечание. ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; КШ – коронарное шунтирование; ТШХ – тест 6-минутной ходьбы; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; Q-ИМ – трансмуральный инфаркт миокарда.	

По данным ROC-анализа установлено, что у больных ИБС с ХСН со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ, растворимый ST2 может рассматриваться в качестве биомаркера, позволяющего с высокой степенью вероятности прогнозировать неблагоприятное течение заболевания (рис. 2). На характерологической кривой (ROC-кривой) отражена чувствительность и специфичность значений концентрации растворимого ST2 в стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС с ХСН с промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ. По данным анализа «точкой отсечения» – cut off, характеризующей развитие неблагоприятных ССС с чувствительностью данного критерия 73,3% при специфичности 75,0%, является концентрация растворимого ST2 33,14 нг/мл (AUC – 0,77; 95% ДИ 0,59–0,89; $p=0,002$). По данным логистической регрессии выявлено, что исходно высокий уровень маркера sST2 в покое в 2,14 раза повышал вероятность развития неблагоприятных ССС в течение 12 месяцев проспективного наблюдения (ОШ 2,14; 95% ДИ 1,79–2,31; $p=0,002$).

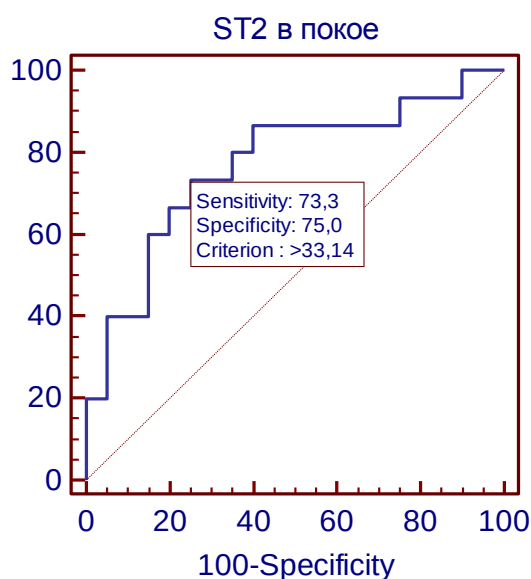


Рис. 2. Чувствительность и специфичность значений концентрации растворимого ST2 в стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов ХСН с промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ (ROC-анализ)

Клиническая симптоматика ХСН с промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ на фоне оптимальной медикаментозной терапии в состоянии покоя нередко

отсутствует и проявляется, главным образом, во время физических нагрузок, что затрудняет своевременную диагностику и, в конечном итоге, отражается на прогнозе у данной когорты пациентов. Предполагается, что определение биомаркера sST2 на пике физической нагрузки может значительно улучшить прогностическую значимость такового. При этом известно, что у больных ХСН резервные способности миокарда значительно снижены, и физическая нагрузка может привести к выраженным изменениям гемодинамики и перегрузке объемом ЛЖ и, вероятно, повышенной выработке sST2. Следовательно, определение содержания в крови растворимой изоформы ST2 как маркера миокардиального стресса и воспаления на пике физической нагрузки представляется перспективным в отношении прогнозирования неблагоприятных ССС, однако пока практически неисследованным.

Была изучена динамика содержания sST2 у этих же больных до начала и по окончании теста 6-минутной ходьбы. Основанием для этого явилась вышеизложенная гипотеза о том, что физическая нагрузка, повышая потребность сердца в кислороде и вызывая перераспределение коронарного кровотока, возможно, приведет к неравномерной экспрессии исследуемого биомаркера у больных с различным фенотипом течения ХСН, что, в свою очередь, позволит повысить эффективность стратификации риска неблагоприятного течения заболевания. После проведения ТШХ у больных с неблагоприятным течением ХСН выявлялась тенденция ($p=0,211$) к увеличению уровня sST2 на 9,3% с 39,68 [32,28; 52,32] нг/мл до 43,75 [36,85; 54,80] нг/мл. У пациентов же с благоприятным течением ХСН уровень sST2 не изменялся, составив в покое 29,29 [26,34; 33,78] нг/мл и 29,43 [23,79; 34,79] нг/мл после ТШХ.

Вместе с тем, по данным ROC-анализа установлено, что определение динамики содержания в крови sST2 после проведения ТШХ позволило достичь более высоких уровней специфичности и чувствительности метода стратификации риска развития неблагоприятных ССС у пациентов ИБС с ХСН с промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ по сравнению с уровнем sST2 в покое (рис. 3). По данным анализа, после проведения ТШХ «точкой отсечения» – cut off,

характеризующей развитие неблагоприятных ССС с чувствительностью данного критерия 86,7% и специфичностью 85,0%, является концентрация sST2 34,58 нг/мл (AUC – 0,86; 95% ДИ 0,70–0,95; $p < 0,0001$). Следовательно, уровень sST2 после физической нагрузки (ТШХ) обладает большей прогностической значимостью в отношении развития неблагоприятных ССС у больных ХСН с промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ. По данным логистической регрессии выявлено, что исходно высокий уровень маркера sST2, определяемый на пике физической нагрузки (после проведения теста 6-минутной ходьбы), в 2,89 раз повышал вероятность развития неблагоприятных ССС в течение 12 месяцев проспективного наблюдения (ОШ 2,89; 95% ДИ 2,63–3,24; $p < 0,0001$).

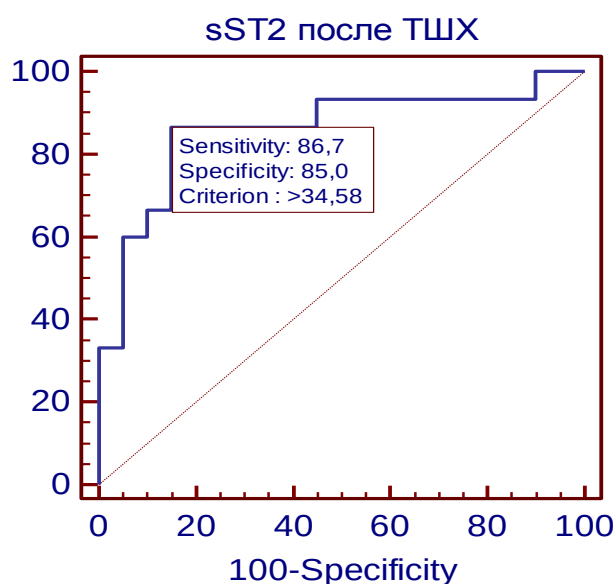


Рис. 3. Чувствительность и специфичность значений концентрации растворимого ST2 после проведения ТШХ в стратификации риска развития неблагоприятных ССС у пациентов ХСН с промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ (ROC-анализ)

При анализе показателей липидного спектра в зависимости от характера течения ХСН в исходном периоде и через 12 месяцев проспективного наблюдения не было выявлено статистически значимых различий показателей. При этом только в группе с благоприятным течением ХСН ишемического генеза в 5 (25%) случаях был достигнут целевой уровень ЛПНП, тогда как в 1-й группе достижение целевых уровней ЛПНП не зарегистрировано (табл. 11). При этом

Таблица 11. Динамика лабораторных показателей в процессе 12-месячного проспективного наблюдения в зависимости от характера течения ХСН, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Исходно			p-value	Через 12 месяцев			p-value	Δ, % 2–6	Δ, % 3–7
	Неблагоприятное течение (n=15)	Благоприятное течение (n=20)	Δ, % 2–3		Неблагоприятное течение (n=15)	Благоприятное течение (n=20)	Δ, % 6–7			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ОХС, ммоль/л	4,8 [4,4; 5,7]	4,7 [5,22; 4,6]	-2,1	0,694	4,4 [3,7; 4,9]	3,7 [2,5; 5,0]	-15,9	0,453	-21,3	-8,3
ТГ, ммоль/л	1,2 [1,1; 1,4]	1,2 [1,0; 1,7]	+0	0,652	1,3 [1,1; 1,5]	1,0 [0,9; 2,8]	-39,0	0,775	-16,7	+7,7
ЛПНП, ммоль/л	2,6 [1,7; 3,9]	2,6 [2,4; 3,5]	+0	0,601	2,9 [2,1; 3,6]	2,1 [1,6; 2,3]	-27,6	<0,0001	-19,2	+10,3
ЛПВП, ммоль/л	1,3 [0,9; 1,4]	1,0 [0,9; 1,3]	-23,1	0,370	1,0 [0,7; 1,4]	1,2 [0,8; 1,3]	+16,7	<0,0001	+16,7	-23,1
Примечание. ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; * – межгрупповые статистически значимые (p-value <0,05) различия в исходном периоде и при контрольном обследовании.										

отмечалась достаточно высокая приверженность к приему статинов, но уровень достижения целевых значений ХС ЛПНП оставался сравнительно низким. Наиболее частой причиной этого является низкодозовый режим гиполипидемической терапии, назначаемой врачами поликлинического звена – аторвастатин 20 мг и розувастатин 10 мг после выписки из стационара (табл. 12).

Таблица 12. Приверженность к приему статинов и режимы дозирования в течение проспективного наблюдения, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Исходно (n=37)	На момент выписки (n=37)	Через 12 мес. (n=35)
Принимали статины, абс., %	30 (80,1)	37 (100,0)	32 (91,64)
Доза аторвастатина, мг	20 [20; 20]	40 [20; 40]	20 [20; 40]
Доза розувастатина, мг	10 [10;15]	10 [10; 20]	10 [10; 10]

При анализе изучаемых показателей ЭхоКГ в динамике (табл. 13) установлено, что у пациентов 1-й группы, по сравнению с больными 2-й группы, через 12,0 [8,0; 14,0] месяцев наблюдения имело место прогрессирование ХСН, о чем свидетельствовала тенденция к увеличению объемов и размеров ЛЖ – увеличение КСР на 6,1% и КДО на 11,2%, а также снижение ФВ ЛЖ на 9,1%.

3.1.4. Диагностика рестеноза стентов у пациентов со сниженной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка, перенесших эндоваскулярное лечение ишемической болезни сердца по уровню экспрессии растворимого ST2

С целью выявления возможности ассоциации повышенной экспрессии растворимого ST2 с рестенозированием стентов включенных в исследование пациентов (n=37) в зависимости от наличия или отсутствия рестеноза стента делили на 2 группы: группа А (n=4) с рестенозами стентов, группа В (n=33) без рестенозов стентов КА.

Установлено, что у больных с рестенозом стента содержание sST2 достигало 42,6 нг/мл, что на 34,4% превышало ($p=0,044$) таковое у пациентов без рестеноза стента – 31,7 нг/мл (рис. 4).

Таблица 13. Динамика показателей структурно-функционального состояния ЛЖ в процессе проспективного наблюдения в зависимости от характера течения ХСН, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Исходно			p-value	Через 12 месяцев			p-value	Δ, % 2–6	Δ, % 3–7
	Неблагоприятное течение (n=15)	Благоприятное течение (n=20)	Δ, % 2–3		Неблагоприятное течение (n=15)	Благоприятное течение (n=20)	Δ, % 6–7			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ФВ ЛЖ, %	44,0 [33,0; 55,0]	45,0 [36,0; 51,0]	+2,2	0,908	40,0 [26,0; 46,0]	53,0 [52,0; 58,0]	+24,5	0,144	-9,1	+15,1 *
КСР, мм	46,0 [39,0; 53,0]	41,5 [38,0; 48,0]	-9,8	0,450	49,0 [42,0; 55,0]	40,7 [39,0; 45,0]	-16,9	0,110	+6,1	-2,0
КДР, мм	59,0 [53,0; 64,0]	53,0 [51,7; 59,0]	-10,2	0,099	58,0 [55,0; 65,0]	53,0 [52,0; 58,0]	-8,6	0,126	-1,7	0
КСО, мл	98,0 [62,0; 125,0]	76,5 [60,5; 100,5]	-21,9	0,268	92,0 [88,0; 143,0]	75,0 [66,0; 93,0]	-18,5	0,262	-6,1	-2,0
КДО, мл	151,0 [125,0; 194,0]	129,0 [121,5; 162,5]	-14,6	0,364	170,0 [134,0; 211,0]	140,0 [126,0; 168,0]	-17,6	0,234	+11,2	+7,8
Примечание. КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический объем; КСО – конечный систолический объем; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; * – межгрупповые статистически значимые (p-value <0,05) различия в исходном периоде и при контрольном обследовании.										

Клинико-демографическая характеристика обследованных больных ИБС с ХСН на момент включения в исследование в зависимости от наличия или отсутствия рестеноза стентов представлена в табл. 14.



Рис. 4. Содержание растворимого ST2 в группах обследованных больных в зависимости от рестеноза стента

Таблица 14. Клинико-демографическая характеристика пациентов, Me [Q25; Q75]

Показатель	Группа А, n=4 рестеноз+	Группа В, n=33 рестеноз-	p-value
Возраст, годы	58,0 [56,5; 61,5]	62,0 [60,0; 67,0]	0,154
Муж/Жен, абс. (%)	4 (100,0)/0 (0,0)	28 (84,8)/5 (15,2)	–
Стенокардия напряжения ФК 1, абс. (%)	–	5 (15,5)	–
Стенокардия напряжения ФК 2, абс. (%)	1 (25,0)	7 (28,8)	0,862
Стенокардия напряжения ФК 3, абс. (%)	2 (50,0)	22 (66,7)	0,509
Стенокардия напряжения ФК 4, абс. (%)	1 (25,0)	–	–
ПИКС, абс. (%)	4 (100,0)	33 (100,0)	0,099
Q-ИМ в анамнезе, абс. (%)	4 (100,0)	33 (100,0)	–
Постинфарктная аневризма ЛЖ, абс. (%)	1 (25)	9 (27,3)	0,922
Сстентирование КА в анамнезе, абс. (%)	4 (100,0)	33 (100)	–
АКШ в анамнезе, абс. (%)	2 (8,57)	10 (30,3)	0,426
Нарушение ритма сердца, абс. (%)	2 (50,0)	24 (72,7)	0,347
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	4 (100,0)	33 (100,0)	–
Нарушение углеводного обмена, абс. (%)	1 (25,0)	10 (30,3)	0,826
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	0 (0,0)	3 (17,3)	–
Нарушение толерантности к глюкозе, абс. (%)	1 (25,0)	7 (21,2)	0,476
Курение, абс. (%)	2 (50,0)	10 (20,3)	0,426
Отягощенный семейный анамнез, абс. (%)	1 (25,0)	6 (18,2)	0,741
Примечание: АКШ – аортокоронарное шунтирование; КА – коронарные артерии; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФК – функциональный класс.			

На момент включения в исследование по возрасту, факту курения и отягощенного семейного анамнеза, частоте нарушения углеводного обмена и нарушений ритма сердца, исследуемые группы в зависимости от наличия рестеноза стентов были сопоставимы.

Группы не различались по уровню общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, глюкозы, креатинина, фибриногена (табл. 15).

Таблица 15. Лабораторная характеристика пациентов, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Группа А, n=4 рестеноз+	Группа В, n=33 рестеноз-	p-value
Глюкоза, ммоль/л	5,15 [4,75; 5,6]	5,45 [5,10; 6,50]	0,218
ОХС, ммоль/л	5,41 [5,22; 4,6]	4,51 [4,87; 3,03]	0,383
Триглицериды, ммоль/л	1,18 [1,18;1,1]	1,17 [1,54;0,9]	0,951
ЛПНП, ммоль/л	3,94 [4,01; 3,78]	2,55 [2,89; 1,13]	0,350
ЛПВП, ммоль/л	1,33 [1,33; 1,27]	1,03 [1,22; 1,03]	0,421
креатинин, ммоль/л	72,5 [64,0; 85,0]	82,0 [72,0; 88,5]	0,062
Фибриноген, г/л	3,43 [2,98; 4,28]	3,56 [3,14; 4,1]	0,769
Примечание. ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды.			

По частоте использования основных групп лекарственных препаратов для лечения ИБС с ХСН, группы значимо не различались (табл. 16), однако в группе с развитием рестеноза стента ни один из пациентов не получал антагонисты минералокортикоидов и блокаторы кальциевых каналов.

Таблица 16. Анализ терапии пациентов ХСН ишемического генеза в зависимости от наличия рестеноза стента

Название	Группа А, n=4 рестеноз+	Группа В, n=33 рестеноз-	p-value
В-блокаторы, абс. (%)	3 (75,0 %)	29 (87,9 %)	0,623
иАПФ, абс. (%)	3 (75,0 %)	25 (75,8 %)	0,435
БРА, абс. (%)	1 (25,0 %)	7 (21,2 %)	0,306
Диуретики, абс. (%)	2 (50,0 %)	15 (45,5 %)	0,333
АМК, абс. (%)	–	6 (18,2 %)	–
Антиаритмики, абс. (%)	1 (25,0 %)	11 (33,3 %)	0,895
Статины, абс. (%)	2 (50,0 %)	27 (81,8 %)	0,073
АК, абс. (%)	–	6 (18,2 %)	–
Примечание. АК – антагонисты кальциевых рецепторов; АМК – антагонисты минералокортикоидов; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.			

При анализе гиполипидемической терапии установлено, что 2 (50%) пациента с рестенозом стента не принимали статины, и двое других больных из этой же группы получали аторвастатин в дозе 20 мг, в связи с чем ни в одном из этих случаев с рестенозом стентов не были достигнуты целевые уровни ЛПНП и общего холестерина.

В группе В (без рестеноза стентов) в 5 (13,5%) случаев были достигнуты целевые уровни ЛПНП, при этом данные пациенты получали адекватную дозу статинов (аторвастатин 40 мг или розувастатин 20 мг). В целом, 21 (56,8%) пациент на момент включения в исследование получал аторвастатин в средней дозе 20 [20; 20] мг, 7 (21,6%) пациентов принимали розувастатин в средней дозе 10 [10; 15] мг, в одном (2,7%) случае назначался эзетрол в дозе 10 мг, остальные 8 пациентов (21,6%) по разным причинам не принимали статины.

По данным ЭхоКГ не выявлено статистически значимых различий между показателями в исследуемых группах (табл. 17). Установлено, что после выполнения ТШХ у больных с рестенозом стентов регистрировалось снижение уровня sST2 от исходного на 6,91 нг/мл – на 14,8% ($p=0,013$). У больных без рестеноза выявлена тенденция к повышению на 1,43 нг/мл (11,7%, $p=0,654$).

Таблица 17. Результаты сравнительного анализа структурно-функционального состояния ЛЖ, Me [Q25; Q75]

Показатель	Группа А, n=4 рестеноз+	Группа В, n=33 рестеноз-	p- value
Фракция выброса левого желудочка, %	60,0 [48,0; 64,0]	64,0 [61,0; 65,0]	0,406
Конечный систолический размер, мм	35,0 [33,0; 42,0]	33,0 [31,0; 34,0]	0,142
Конечный диастолический размер, мм	52,0 [50,0; 55,0]	50,0 [48,0; 51,0]	0,261
Конечный систолический объем, мл	49,0 [43,0; 82,0]	40,0 [36,5; 45,5]	0,283
Конечный диастолический объем, мл	125,0 [115,0; 145,0]	111,0 [101,0; 118,0]	0,261
Межжелудочковая перегородка, мм	63,7 [56,7; 73,2]	56,6 [53,0; 63,6]	0,261
Масса миокарда левого желудочка, г	25,5 [20,9; 37,6]	20,5 [18,9; 23,5]	0,492
Пик Е, см/с	70,0 [47,0; 89,0]	65,0 [49,0; 83,0]	0,789
Пик А, см/с	71,0 [65,0; 105,0]	82,0 [67,0; 93,0]	0,073
Е/А, у.е.	0,82 [0,61; 1,23]	0,79 [0,60; 1,15]	0,142
ВИР, мс	115,0 [110,0; 120,0]	115,0 [105,0; 125,0]	0,944
Примечание. Е/А – отношение ранней (Е) фазы заполнения ЛЖ к предсердному (А) компоненту диастолического заполнения ЛЖ; ВИР – время изоволюмического расслабления; пик Е – пик раннего диастолического наполнения; пик А – пик позднего диастолического наполнения.			

Межгрупповых статистически значимых различий по уровню sST2 после выполнения ТШХ не установлено (рис. 5).

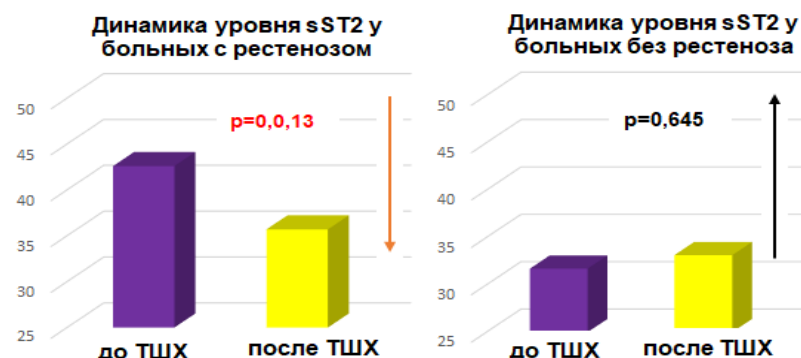


Рис. 5. Динамика уровня sST2 после проведения ТШХ в зависимости от наличия или отсутствия рестеноза стентов

На рис. 6 представлены результаты ROC-анализа. Изображена характерологическая кривая (ROC-кривая) чувствительности и специфичности значений концентрации растворимого ST2 в диагностике рестеноза стентов у пациентов ИБС с ХСН, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию миокарда. По данным анализа следует, что «точкой отсечения» – cut off, характеризующей развитие рестеноза стента КА с чувствительностью данного критерия 98,0% при специфичности 69,7%, является концентрация растворимого ST2 36,53 нг/мл (AUC – 0,81; 95% ДИ 0,648–0,920; $p=0,0003$).

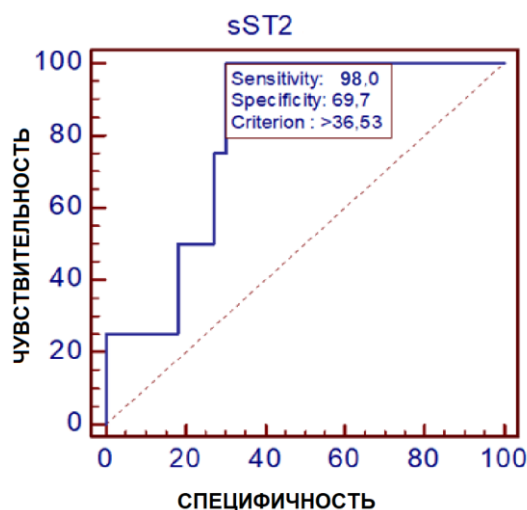


Рис. 6. Чувствительность и специфичность значений концентрации растворимого sST2 для диагностики развития рестеноза стента у пациентов ИБС с ХСН, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию миокарда (ROC-анализ)

Полученные данные апробированы и подтверждены результатами их практического применения, о чем свидетельствуют приведенные ниже примеры.

ПРИМЕР 1: Пациент М., 58 лет, поступил в отделение сердечной недостаточности НИИ кардиологии с жалобами на давящие боли в области сердца при ходьбе на 300 м, купирующиеся в покое в течение 1–2 минут, на повышение АД до 150/90 мм рт. ст., перебои в работе сердца без четкой связи с физическими нагрузками продолжительностью до 10–15 минут.

Диагноз ИБС верифицирован 6 лет назад, когда пациент перенес острый ИМ. Три года назад по поводу стенозирующего атеросклероза коронарных артерий выполнялась прямая реваскуляризация миокарда: маммарокоронарное шунтирование (МКШ) передней нисходящей артерии, аортокоронарное шунтирование (АКШ) правой коронарной артерии (ПКА) и ветви тупого края (ВТК). Через 6 месяцев после вмешательства, в связи с рецидивом стенокардии, выполнялась коронарошунтография, по данным которой шунт на ПКА не функционировал. В связи с чем выполнялось стентирование ПКА от устья СЛП «Resolute Integrity» 4,0x38 мм, и в средней трети голометаллическим стентом «Driver Sprint» 3,0x30 мм. Рецидив стенокардии через 14 месяцев после выполнения эндоваскулярного лечения ПКА.

На момент поступления пациент получал лечение: ацетилсалициловая кислота 75 мг, бисопролол 2,5 мг, эналаприл 5 мг вечером, амлодипин 5 мг вечером, аторвастатин 10 мг на ночь. Клинико-лабораторные показатели пациента при поступлении представлены в табл. 18.

Таблица 18. Основные клинико-лабораторные характеристики пациента М.

Показатели	Пациент М.
ST2 в покое, нг/мл	65,34
ST2 после теста 6-минутной ходьбы, нг/мл	54,81
Общий холестерин, ммоль/л	5,6
Триглицериды, ммоль/л	1,72
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	3,09
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,1
Фракция выброса левого желудочка, %	55
Конечный диастолический размер, мм	52
Конечный систолический размер, мм	39
Межжелудочковая перегородка, мм	11
Задняя стенка левого желудочка, мм	9,5

В настоящую госпитализацию по результатам КГ выявлен рестеноз стентов ПКА в проксимальной и средней трети 75%. Выполнена баллонная дилатация рестеноза 75% стентов ПКА в проксимальной и средней трети с имплантацией стента с лекарственным покрытием «Xience Prime» 3,0x28 мм.

Клинический диагноз: Основной: ИБС: стенокардия напряжения. ФК III. Постинфарктный кардиосклероз (2010 г.). МКШ на ПНА, АКШ на ПКА и ВТК (03.04.2013 г.). Шунт на ПКА не функционирует (10.10.2013 г.). Стентирование ПКА от устья стентом с антипролиферативным покрытием «Resolute Integrity» 4,0x38 мм, в средней трети голометаллическим стентом «Driver Sprint» 3,0x30 мм (10.10.2013 г.). Атеросклероз коронарных артерий (стеноз ОА в проксимальной трети до 75% с захватом трифуркации, рестеноз стентов ПКА в проксимальной и средней трети 75%, в ПНА каскадный стеноз до 70%, дистальное русло снабжается из маммарокоронарного шунта – 21.03.2016 г.). Баллонная дилатация рестеноза 75% стентов ПКА в проксимальной и средней трети с имплантацией стента с лекарственным покрытием «Xience Prime» 3,0x28 мм (21.03.2016 г.). Пароксизмальная внутрипредсердная тахикардия. НК I. NYHA II. Фоновый: Гипертоническая болезнь III стадии, медикаментозно достигнутые целевые уровни. Атеросклероз сонных артерий (в бифуркации и устье внутренней сонной артерии бляшки по 25–30%). Атеросклероз бедренных артерий (в общей бедренной артерии бляшки 25–40%). Гиперхолестеринемия.

Назначено лечение: бисопролол 2,5 мг/сутки, фозиноприл 2,5 мг 2 раза в день, ацетилсалициловая кислота 75 мг в обед, тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки, аторвастатин 40 мг.

Таким образом, у пациента с экспрессией растворимого ST2, превышающей 36,53 нг/мл (65,34 нг/мл), при проведении диагностической коронарографии выявлен рестеноз стентов. После проведения ТШХ регистрировалось снижение уровня экспрессии sST2 на 16,1% (54,81 нг/мл).

ПРИМЕР 2: Пациентка Р., 59 лет, поступила в отделение сердечной недостаточности НИИ кардиологии 19.05.2016 г. с жалобами на давящие боли в области сердца без связи с физическими нагрузками, купирующиеся приемом

нитроглицерина в течение 1–2 минут, на повышение АД до 160/100 мм рт ст, перебои в работе сердца без четкой связи с физическими нагрузками, продолжительностью до 2–3 минут.

Диагноз ИБС верифицирован 4 года назад, когда пациентка без предварительного кардиального анамнеза перенесла Q-ИМ по передней стенке ЛЖ, по поводу чего в порядке скорой медицинской помощи выполнялось стентирование инфаркт-ассоциированной ПНА стентом с покрытием Xience 3,0x38мм. Возобновление болей в области сердца возникло через 12 месяцев после выполнения эндоваскулярного лечения коронарной артерии.

На момент поступления пациентка получала лечение: ацетилсалициловая кислота 75 мг, бисопролол 2,5 мг, эналаприл 5 мг/сут., розувастатин 10 мг на ночь. После проведения эндоваскулярного лечения ИБС пациентке назначался розувастатин в дозе 20 мг, но в течение последнего месяца доза розувастатина самостоятельно была уменьшена до 10 мг. Однако в данную госпитализацию, в связи с недостижением целевого ЛПНП, вновь была увеличена до 20 мг. Клинико-лабораторные показатели пациентки при поступлении представлены в табл. 19.

Таблица 19. Основные клинико-лабораторные характеристики пациента

Показатели	Пациентка Р.
ST2 в покое, нг/мл	17,17
ST2 после теста 6-минутной ходьбы, нг/мл	19,34
Общий холестерин, ммоль/л	4,4
Триглицериды, ммоль/л	1,48
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	2,59
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,13
Фракция выброса левого желудочка, %	47
Конечный диастолический размер, мм	51
Конечный систолический размер, мм	36
Межжелудочковая перегородка, мм	12,5
Задняя стенка левого желудочка, мм	10,0

Учитывая жалобы на возобновление приступов стенокардии, пациентке была проведена КГ, по результатам которой данных за прогрессирование коронарного атеросклероза и рестеноз стента не получено.

Клинический диагноз: Основной: ИБС: Стенокардия напряжения ФК III. Постинфарктный кардиосклероз (2013). Стентирование ПНА в проксимальной

трети стентом с покрытием Xience 3,0x38мм (22.10.13 г.). Атеросклероз коронарных артерий: (стеноз ПКА 30% в проксимальной трети, ОА 30% в средней трети, ранее установленный стент ПНА проходим, не сужен 10.06.2016 г.). НК I. NYHA II. Фоновый: Гипертоническая болезнь III стадии, достигнут целевой уровень. Гипертрофия левого желудочка. Атеросклероз аорты, сонных, бедренных артерий. Хроническая ишемия головного мозга I–II стадии, транзиторная ишемическая атака (14.10.13 г.). Гиперхолестеринемия. Риск 4. Сопутствующий: Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ремиссия.

Следовательно, у пациентки с экспрессией растворимого ST2 <36,53 нг/мл (17,17 нг/мл) рестеноз стентов при проведении диагностической коронарографии не верифицирован. После проведения ТШХ регистрировалось тенденция к повышению уровня экспрессии sST2 на 11,2% (19,34 нг/мл).

Таким образом, установлена роль растворимого ST2 в диагностике рестенозов стентов у больных ИБС с ХСН со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ, перенесших стентирование КА. Показано, что растворимая изоформа ST2 может рассматриваться как маркер развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в данной когорте больных.

3.2. Роль растворимого ST2 в прогнозировании течения хронической сердечной недостаточности ишемического генеза в течение 12 месяцев у больных после реваскуляризации миокарда

В последние десятилетия для оптимизации диагностики, прогнозирования и повышения эффективности терапии ХСН активно изучаются перспективные возможности применения биомаркерной стратегии ранней персонифицированной диагностики кардиоваскулярной патологии. Современные данные по биомаркерам находят свое отражение и в клинических рекомендациях: для определения вероятности СН применяется оценка уровня NT-proBNP/BNP [174], в качестве дополнительной риск-стратификации используются биомаркеры миокардиального фиброза и воспаления [219].

Согласно результатам различных исследований, sST2 обладает большей прогностической ценностью в отношении фатальных кардиоваскулярных исходов, чем уровень NT-proBNP [177, 193]. В отличие от NT-proBNP/BNP, уровень экспрессии sST2 не зависит от таких факторов, как индекс массы тела, пол, возраст, статус курения, наличия сопутствующих заболеваний (главным образом почечной дисфункции), и имеет самую низкую среди основных кардиобиомаркеров внутри- и межиндивидуальную изменчивость [193].

Накопление знаний о влиянии sST2 и ST2L на сердечно-сосудистую систему привело к тому, что оценка уровней sST2 в сыворотке крови рассматривается как новый маркер сердечно-сосудистых событий и клинических состояний, прежде всего связанных с сердечной недостаточностью [140, 150]. В частности, в настоящее время растворимая изоформа ST2 активно изучается у больных ИБС ввиду высокой его потенциальной прогностической значимости и многообещающей перспективы использования в качестве компонента биомаркер-управляемой терапии. При этом патофизиологическая роль sST2 в развитии рестенозов стентов/шунтов, жизнеугрожающих аритмий и прогрессировании атеросклероза остается пока малоизученной.

Задачей данного раздела работы являлось изучение прогностической роли sST2 в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН ишемического генеза в течение 12 месяцев после эндоваскулярной или прямой коронарной реваскуляризации.

3.2.1. Клинико-демографическая, эхокардиографическая и лабораторная характеристики обследованных больных

В исследование включено 87 пациентов (72 мужчины и 15 женщин) ИБС с ХСН I–III ФК (по NYHA) с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ 63,0 [55,0; 65,0]%, в среднем возрасте 63 [57; 69] года. С целью выявления возможности ассоциации уровней sST2 с наступлением неблагоприятных ССС обследованные больные ретроспективно были распределены на две группы. В 1-ю группу (n=35) вошли пациенты с неблагоприятным течением ХСН ишемического генеза; во 2-ю

группу (n=52) – пациенты с благоприятным течением патологии (без неблагоприятных ССС). Концентрация sST2 в сыворотке крови в 1-й группе составляла 46,78 [37,88; 64,96] нг/мл, а во 2-й – 27,39 [23,02; 35,4] нг/мл ($p < 0,0001$).

В течение 12 месяцев проспективного наблюдения анализировались особенности клинического течения патологии, выживаемости пациентов, ухудшения течения заболевания, частота повторных госпитализаций по поводу ХСН, случаи повторной реваскуляризации миокарда, оценивались показатели структурно-функционального состояния ЛЖ по данным ЭхоКГ, показатели липидного спектра. Характеристика обследованных больных ИБС с ХСН на момент включения в исследование в зависимости от характера течения ХСН представлена в табл. 20.

Таблица 20. Клинико-демографическая характеристика пациентов, Me [Q25; Q75]

Показатель	1-я группа, n=35 неблагоприятное течение	2-я группа, n=52 благоприятное течение	p-value
Возраст, годы	65 [56; 68]	62 [57,5; 69]	0,948
Муж/Жен, абс. (%)	31 (88,6)/4 (19,2)	41 (78,8)/11 (21,2)	0,409
ФК 1 ХСН (по NYHA)	1 (2,8)	4 (7,7)	0,342
ФК 2 ХСН (по NYHA)	20 (57,1)	35 (67,3)	0,335
ФК 3 ХСН (по NYHA)	14 (40,0)	13 (25,0)	0,138
Стенокардия напряжения ФК 2, абс. (%)	7 (20,0)	15 (28,8)	0,352
Стенокардия напряжения ФК 3, абс. (%)	27 (77,1)	36 (62,07)	0,948
Стенокардия напряжения ФК 4, абс. (%)	1 (2,8)	1 (1,9)	0,775
ПИКС, абс. (%)	25 (71,41)	28 (53,84)	0,099
Q-ИМ в анамнезе, абс. (%)	19 (54,29)	17 (32,69)	0,045
Давность Q-ИМ в анамнезе, лет	2,0 [0,5; 3,0]	3,0 [1,0; 5,0]	0,165
Постинфарктная аневризма ЛЖ, абс. (%)	6 (17,14)	4 (7,69)	0,175
Перенесенное АКШ, абс. (%)	8 (22,85)	5 (9,81)	0,089
Стентирование КА в анамнезе, абс. (%)	13 (37,14)	16 (30,77)	0,536
АКШ и стентирование КА в анамнезе, абс. (%)	3 (8,57)	2 (3,84)	0,334
Нарушение ритма сердца, абс. (%)	15 (42,85)	14 (26,95)	0,122
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	35 (100,0)	52 (100,0)	0,978
Нарушение углеводного обмена, абс. (%)	13 (37,14)	13 (25,0)	0,186
Сахарный диабет 2 типа, абс. (%)	7 (14,28)	8 (15,38)	0,636
НТГ, абс. (%)	6 (17,14)	5 (9,61)	0,175
Курение, абс. (%)	10 (28,57)	12 (23,07)	0,563
Отягощенный семейный анамнез, абс. (%)	6 (17,17)	11 (21,15)	0,643
Примечание: АКШ – аортокоронарное шунтирование; ИМ – инфаркт миокарда; КА – коронарные артерии; ЛЖ – левый желудочек; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.			

На момент включения в исследование по возрасту, факту курения и отягощенного семейного анамнеза, частоте НУО и перенесенного инфаркта миокарда группы, группы статистически значимо не различались. Вместе с тем установлено, что в группе неблагоприятного течения ИБС и ХСН в анамнезе чаще ($p < 0,045$) диагностировался Q-ИМ. Группы были сопоставимы по уровню общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, глюкозы, фибриногена (табл. 21). Анализ корреляционной взаимосвязи лабораторных показателей с концентрацией sST2 позволил выявить слабую положительную корреляционную связь между ЛПНП ($r=0,301$, $p < 0,05$) и ОХС ($r=0,251$, $p < 0,05$).

Таблица 21. Лабораторная характеристика пациентов, Ме [Q25; Q75]

Показатель	1-я группа n=35 неблагоприятное течение	2-я группа n=52 благоприятное течение	p-value
Глюкоза, ммоль/л	5,80 [5,60; 6,80]	5,65 [5,25; 6,25]	0,135
ОХС, ммоль/л	4,80 [3,80; 5,90]	4,34 [3,67; 5,06]	0,221
Триглицериды, ммоль/л	1,64 [1,24; 1,86]	1,46 [1,11; 2,06]	0,921
ЛПНП, ммоль/л	3,04 [2,13; 3,82]	2,44 [2,03; 3,34]	0,367
ЛПВП, ммоль/л	1,05 [0,90; 1,26]	1,06 [0,90; 1,19]	0,996
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/м ³	72,5 [64,0; 85,0]	82,0 [72,0; 88,5]	0,062
Фибриноген, г/л	3,81 [3,46; 4,34]	3,87 [3,46; 4,18]	0,866
NT-proBNP, пг/мл	189,21 [74,46; 580,79]	73,58 [66,64; 155,77]	0,004
Примечание. ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ОХС – общий холестерин; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТГ – триглицериды.			

Терапия, принимаемая пациентами на момент включения в исследование, была оптимальной и соответствовала современным рекомендациям (табл. 22) [27].

По данным ЭхоКГ в исходном периоде выявлено, что у пациентов 1-й группы ФВ ЛЖ составила 60,0% [48,0; 64,0] и на 6,7% ($p=0,025$) была меньше, чем во 2-й группе – 64 [61,0; 65,0]%. Размеры полости и объемы левого желудочка у больных 1-й группы статистически значимо превышали данные показатели пациентов 2-й группы (табл. 23).

Как видно из представленных в табл. 23 данных, у больных с неблагоприятным течением ХСН ишемического генеза, по сравнению с пациентами с благоприятным течением, показатели ЭхоКГ отражали более выраженные нарушения функции миокарда ЛЖ и процессы ремоделирования миокарда.

Таблица 22. Анализ терапии пациентов ХСН ишемического генеза в зависимости от течения ХСН на момент включения в исследование, абс., %

Название	1-я группа n=35 неблагоприятное течение	2-я группа n=52 благоприятное течение	p-value
В-блокаторы, абс. (%)	26 (74,28 %)	36 (69,23 %)	0,707
иАПФ, абс. (%)	16 (45,71 %)	25 (48,07 %)	0,828
БРА, абс. (%)	5 (14,28 %)	8 (15,38 %)	0,549
Диуретики, абс. (%)	3 (8,57 %)	7 (13,46 %)	0,511
АМК, абс. (%)	2 (6,25 %)	3 (5,77 %)	0,683
Антиаритмики, абс. (%)	3 (8,57 %)	4 (7,69 %)	0,882
Статины, абс. (%)	28 (80,0 %)	49 (94,23 %)	0,173
АК, абс. (%)	9 (5,71 %)	15 (28,84 %)	0,748
Примечание. АК – антагонисты кальциевых рецепторов; АМК – антагонисты минералокортикоидов; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.			

Таблица 23. Результаты сравнительного анализа ишемического ремоделирования миокарда ЛЖ, Me [Q25; Q75]

Показатель	1-я группа n=35 неблагоприятное течение	2-я группа n=52 благоприятное течение	Δ , %	p-value
ФВ ЛЖ, %	60,0 [48,0; 64,0]	64,0 [61,0; 65,0]	+6,7	0,025
КСР, мм	35,0 [33,0; 42,0]	33,0 [31,0; 34,0]	-5,7	<0,0001
КДР, мм	52,0 [50,0; 55,0]	50,0 [48,0; 51,0]	-3,8	<0,0001
КСО, мл	49,0 [43,0; 82,0]	40,0 [36,5; 45,5]	-18,4	<0,0001
КДО, мл	125,0 [115,0; 145,0]	111,0 [101,0; 118,0]	-10,4	<0,0001
КДИ, мл/м ²	63,7 [56,7; 73,2]	56,6 [53,0; 63,6]	-11,1	<0,001
КСИ, мл/м ²	25,5 [20,9; 37,6]	20,5 [18,9; 23,5]	-19,6	<0,0001
Пик Е, см/с	76,0 [61,0; 85,0]	65,0 [58,0; 85,0]	-14,5	0,237
Пик А, см/с	76,0 [65,0; 95,0]	88,0 [69,0; 105,0]	+13,6	0,310
Е/А, у.е.	0,91 [0,77; 1,16]	0,83 [0,64; 1,14]	-8,8	0,155
ВИР, мс	107,0 [95,0; 120,0]	105,0 [100,0; 125,0]	-1,9	0,645
Примечание. Е/А – отношение ранней (Е) фазы заполнения ЛЖ к предсердному (А) компоненту диастолического заполнения ЛЖ; ВИР – время изоволюмического расслабления; КДИ – конечный диастолический объем; КСИ – конечный систолический объем; КДО – конечный диастолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КСО – конечный систолический объем; КСР – конечный систолический размер; пик Е – пик раннего диастолического наполнения; пик А – пик позднего диастолического наполнения.				

3.2.2. Оценка состояния коронарного русла больных по результатам селективной коронароангиографии

По данным КГ у 47 (54,0%) больных диагностировали гемодинамически значимые (>70%) стенозы трех и более КА. Всего первично 65 (74,7%) больным была проведена эндоваскулярная реваскуляризация миокарда, а в 22 (25,3%) случаях выполнено коронарное шунтирование (табл. 24).

Таблица 24. Характеристика коронарного русла больных по результатам селективной коронароангиографии, абс. (%)

Показатель	1-я группа, n=35 неблагоприятное течение	2-я группа, n=52 благоприятное течение	p-value
Стенозы ствола ЛКА	8 (22,8)	7 (13,5)	0,233
Устьевые поражения	12 (34,3)	12 (23,1)	0,251
Количество больных с хроническими окклюзиями КА	15 (42,8)	15 (28,8)	0,177
Стентирование окклюзий КА, чел.	2 (5,7)	3 (5,8)	0,991
Частота поражения коронарных артерий			
Стенозирование ПНА	29 (82,8)	35 (67,3)	0,106
Стенозирование ПКА	23 (65,7)	31 (59,6)	0,565
Стенозирование ОА	15 (42,8)	22 (42,3)	0,959
Стенозирование I ДА	5 (14,3)	15 (28,8)	0,113
Стенозирование ВТК	14 (40,0)	14 (26,9)	0,200
Имплантация СЛП, чел.	27 (77,1)	36 (69,2)	0,418
Количество имплантированных СЛП	2,0 [1,0; 2;0]	1,0 [1,0; 2;0]	–
Имплантация ГМС, чел.	1 (2,8)	2 (3,8)	0,804
Количество имплантированных ГМС	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	–
Имплантация СЛП+ГМС	1 (2,8)	1 (1,9)	0,775
Количество стенозированных КА	3 [2,0; 4,0]	3 [2,0; 3,0]	0,153
Количество больных с рестенозом стента	5 (14,3)	4 (7,7)	0,322
Количество пациентов со стенозами 3-х и более КА	20 (57,1)	27 (51,9)	0,631
Полная реваскуляризация	23 (65,7)	37 (71,1)	0,875
Количество выполненных операций КШ, чел.	8 (22,8)	14 (26,9)	0,668
Тяжесть поражения коронарного русла (SYNTAX)			
<22 баллов	9 (25,7)	11 (21,1)	0,156
23–32 балла	14 (40,0)	26 (50,0)	0,372
>33 баллов	12 (34,28)	15 (28,9)	0,334
Примечание. ВТК – ветвь тупого края; ГМС – голометаллические стенты; ДА – диагональная артерия; КА – коронарная артерия; КШ – аортокоронарное шунтирование; ЛКА – левая коронарная артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; СЛП – стенты с лекарственным покрытием.			

Уровень sST2 у пациентов с однососудистым поражением коронарного русла составлял 29,92 [22,43; 32,68] нг/мл и на 21% ($p=0,002$) был ниже, чем у больных с поражением двух и более КА – 37,87 [37,87; 51,82] нг/мл. При этом между уровнем sST2 и количеством пораженных артерий установлена положительная корреляционная взаимосвязь слабой силы ($r=0,284$, $p < 0,05$).

Все пациенты как минимум за 5 дней до коронарной реваскуляризации миокарда получали тиенопиридины в оптимальных терапевтических дозировках (клопидогрель 75 мг/сут., тикагрелор 180 мг/сут.) и 75–100 мг ацетилсалициловой кислоты. В последующем пациенты с имплантированными ГМС продолжали прием тиенопиридинов в течение как минимум 3 (3–6) месяцев после процедуры; пациентам с имплантированными СЛП тиенопиридины назначались сроком до 6–12 месяцев в соответствии с действующими рекомендациями [212].

3.2.3. Клинические исходы у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохраненной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка по результатам 12-месячного проспективного наблюдения

В течение 12-месячного проспективного наблюдения среди всех обследованных пациентов ($n=87$) рецидивы стенокардии возникли у 14 (16,1%) больных, необходимость в повторной реваскуляризации в результате рестенозов стентов/шунтов – в 6 (6,9%) случаях и прогрессирования коронарного атеросклероза – в 8 (9,2%) случаях, в 2 (2,3%) случаях выполнено плановое этапное стентирование коронарных артерий, в одном (1,2%) случае диагностирован рестеноз шунта без выполнения повторной реваскуляризации (по техническим причинам), еще в одном (1,2%) случае – ИМбпST, прогрессирование ХСН (по результатам ТШХ) имело место в 6 (6,9%) случаях, возникновение фибрилляции предсердий – в 4 случаях (4,6%) и жизнеугрожающих аритмий в 2 случаях (2,3%). Всего зарегистрировано 2 (2,3%) смертельных исхода: в первом случае – вследствие острого Q-ИМ через 11 мес. после реваскуляризации, во втором – через 1 мес. в послеоперационном периоде после КШ по причине прогрессирования ХСН (табл. 25).

Таблица 25. Частота наступления неблагоприятных ССС в течение 12 месяцев проспективного наблюдения, абс. (%)

Показатель	Количество больных, n=87
Рецидив стенокардии	14 (16,1)
Повторная реваскуляризация миокарда:	16 (18,4)
Прогрессирование коронарного атеросклероза	8 (9,2)
Рестеноз стента/шунта	6 (6,9)
Плановое этапное стентирование	2 (2,3)
Рестеноз шунта без выполнения повторной реваскуляризации (по техническим причинам)	1 (1,2)
ИМбпST	1 (1,2)
Прогрессирование ХСН (по результатам ТШХ)	6 (6,9)
Фибрилляция предсердий	4 (4,6)
Желудочковая экстрасистолия IV–V градаций	2 (2,3)
Смертельный исход:	2 (2,3)
Q-ИМ	1 (1,2)
Прогрессирование ХСН в раннем послеоперационном периоде после КШ	1 (1,2)
Примечание. ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; КШ – коронарное шунтирование; ТШХ – тест 6-минутной ходьбы; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; Q-ИМ – трансмуральный инфаркт миокарда.	

На рис. 7 представлены результаты ROC-анализа. На характерологической кривой (ROC-кривой) определена чувствительность и специфичность значений уровня sST2 в стратификации риска развития неблагоприятных ССС у пациентов ИБС с ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ, перенесших реваскуляризацию миокарда.

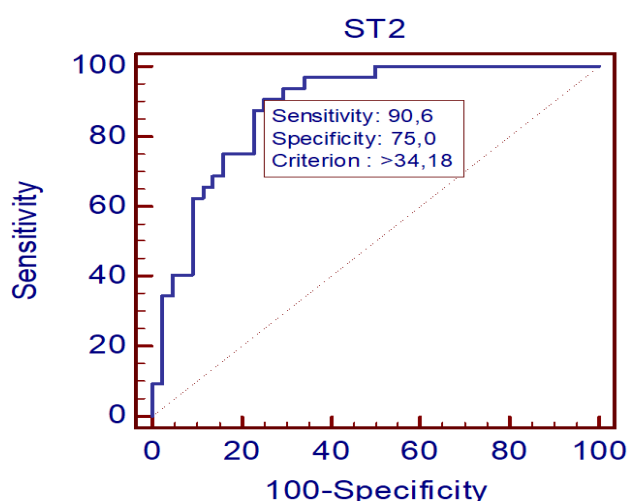


Рис. 7. Чувствительность и специфичность значений растворимого ST2 в стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов ИБС с ХСН, перенесших реваскуляризацию миокарда (ROC-анализ)

По оси абсцисс отложены значения специфичности (%), по оси ординат – чувствительности (%). По данным анализа «точкой отсечения» – cut off, характеризующей развитие неблагоприятных ССС с чувствительностью данного критерия 90,6% при специфичности 75,0%, является концентрация sST2 34,18 нг/мл (AUC – 0,88; 95% ДИ 0,82–0,92; $p < 0,0001$).

По данным логистической регрессии выявлено, что исходно высокий уровень биомаркера sST2 в 2,7 раз повышал вероятность развития неблагоприятных ССС в течение 12 месяцев проспективного наблюдения (ОШ 2,71; 95% ДИ 2,53–2,89; $p < 0,0001$).

Учитывая тот факт, что в 1-й группе (с неблагоприятным течением ХСН) частота Q-ИМ значительно ($p = 0,045$) превышала рассматриваемый показатель во 2-й группе, было оценено влияние перенесенного в анамнезе Q-ИМ на уровень sST2 и характер течения ХСН в подгруппах в зависимости от концентраций sST2 и наличия в анамнезе Q-ИМ. В IA подгруппу ($n = 34$) вошли пациенты без Q-ИМ в анамнезе и уровнем sST2 < 35 нг/мл, IIA подгруппу ($n = 14$) составляли пациенты с Q-ИМ и уровнем sST2 в сыворотке крови < 35 нг/мл, IB подгруппу вошли пациенты ($n = 17$) без Q-ИМ и уровнем экспрессии sST2 > 35 нг/мл, а в IIB подгруппу ($n = 22$) – пациенты с Q-ИМ в анамнезе и уровнем sST2 > 35 нг/мл.

Выявлено, что во II подгруппе больных ИБС, перенесших в анамнезе Q-ИМ ($n = 36$), уровень растворимой изоформы ST2 на 23,4% ($p = 0,003$) превышал содержание данного биомаркера и достигал 50,15 [30,51; 53,20] нг/мл, а в подгруппе без Q-ИМ в анамнезе ($n = 51$) – 38,41 [24,82; 38,48] нг/мл.

По результатам анализа по Каплану-Майеру установлено, что частота наступления неблагоприятных ССС в подгруппах значимо различалась ($p < 0,0001$). Так, неблагоприятные ССС в течение года развились во IIA (Q-ИМ, ST2 < 35 нг/мл) подгруппе у 2 (14,3%) пациентов, во IIB (Q-ИМ, ST2 > 35 нг/мл) подгруппе – у 17 (77,3%) больных, в IA (неQ-ИМ, ST2 < 35 нг/мл) подгруппе – у 4 (11,8%) пациентов, а в IB (неQ-ИМ, ST2 > 35 нг/мл) подгруппе неблагоприятное течение ХСН регистрировалось в 12 (70,6%) случаях (рис. 8).

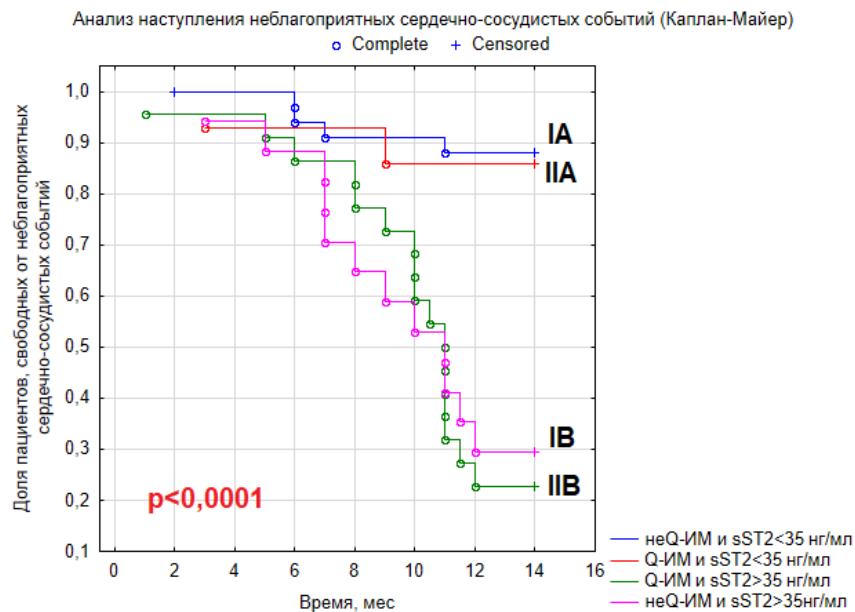


Рис. 8. Кривые Каплана-Майера вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года в зависимости от уровня sST2 и перенесенного Q-ИМ в анамнезе

Между подгруппами с повышенной экспрессией и физиологическим уровнем растворимой изоформы sST2 (подгруппы А и В) статистически значимые различия ($p < 0,001$) установлены вне зависимости от частоты перенесенного Q-ИМ в анамнезе (подгруппы I и II) (рис. 9).

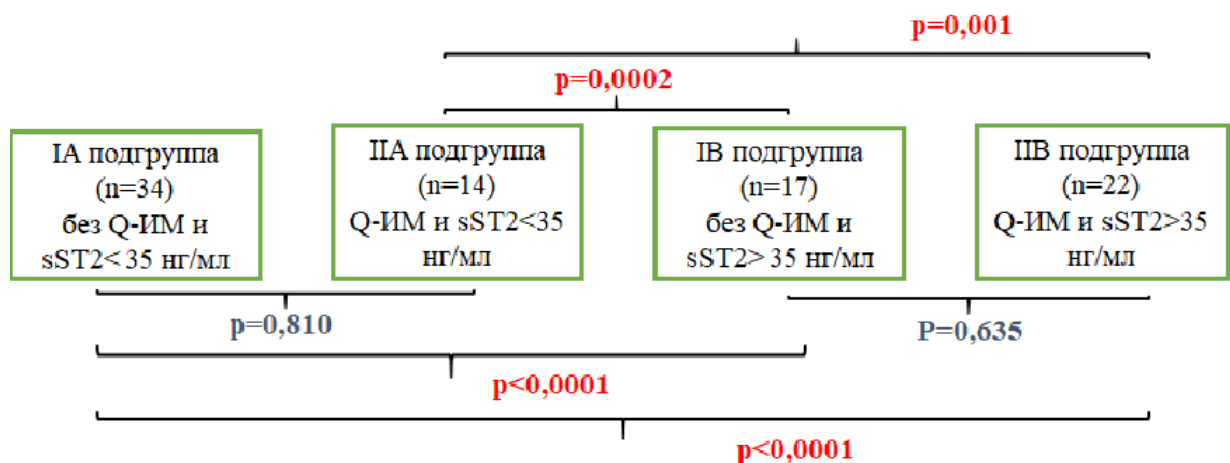


Рис. 9. Межгрупповые различия по частоте наступления неблагоприятных событий у пациентов ИБС с ХСН в зависимости от уровня sST2 и перенесенного Q-ИМ в анамнезе

Для того, чтобы оценить влияние перенесенного Q-ИМ в анамнезе на исход заболевания, был проведен анализ по Каплан-Майеру, по результатам которого не

выявлено статистически значимых различий по частоте наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в зависимости от данного фактора (рис. 10). Частота наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий во II подгруппе составляла 45,2%, а в I подгруппе – 37,5% соответственно и статически не различалась ($p=0,075$).

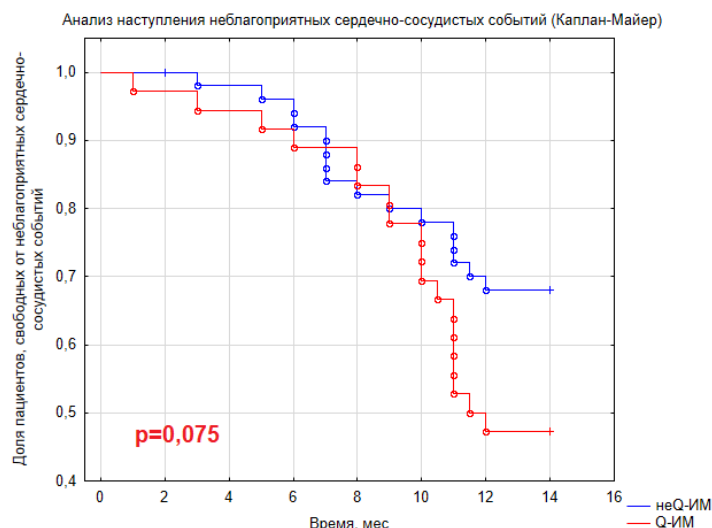


Рис. 10. Кривые Каплана-Майера вероятности развития неблагоприятных ССС в течение года в зависимости наличия перенесенного Q-ИМ в анамнезе

При анализе показателей липидного спектра в зависимости от течения ХСН в исходном периоде и через 12 месяцев проспективного наблюдения не было выявлено статистически значимых различий. При этом только в группе с благоприятным течением ХСН ишемического генеза в 5 (6%) были достигнуты целевые уровни ЛПНП, тогда как во 2-й группе достижение целевых уровней ЛПНП не зарегистрировано (табл. 26).

Показано, что через 12 месяцев после коронарной реваскуляризации отмечалась достаточно высокая приверженность к приему холестерин-корректирующей терапии, но уровень достижения целевых значений ХС ЛПНП оставался сравнительно низким. Наиболее вероятной причиной этого являлся низкодозовый режим гиполипидемической терапии, назначаемой врачами поликлинического звена – аторвастатин 20 мг и розувастатин 10 мг (табл. 27).

Таблица 26. Динамика лабораторных показателей в процессе 12-месячного проспективного наблюдения в зависимости от характера течения ХСН, Me [Q25; Q75]

Показатель	Исходно			p-value	Через 12 месяцев			p-value	Δ, % 2–6	Δ, % 3–7
	Благоприятное течение (n=35)	Неблагоприятное течение (n=52)	Δ, % 2–3		Благоприятное течение (n=35)	Неблагоприятное течение (n=52)	Δ, % 6–7			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ОХС, ммоль/л	4,34 [3,67; 5,06]	4,80 [3,80; 5,90]	+9,6	0,221	4,26 [3,54; 5,06]	4,42 [3,73; 4,89]	+3,6	0,752	-1,8	-7,9
ТГ, ммоль/л	1,46 [1,11; 2,06]	1,64 [1,24; 1,86]	+10,1	0,921	1,24 [1,0; 1,91]	1,64 [1,08; 2,42]	+24,3	0,221	-15,1	0
ЛПНП, ммоль/л	2,44 [2,03; 3,34]	3,04 [2,13; 3,82]	+19,7	0,367	2,22 [1,74; 2,96]	2,43 [2,12; 2,90]	+8,6	0,982	-9	-20
ЛПВП, ммоль/л	1,06 [0,90; 1,19]	1,05 [0,90; 1,26]	+1	0,996	1,10 [0,93; 1,42]	1,12 [0,88; 1,27]	+1,8	0,471	+3,6	+6,2
Примечание. ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; *– межгрупповые статистически значимые (p-value <0,05) различия в исходном периоде и при контрольном обследовании.										

Таблица 27. Приверженность к приему статинов и режимы дозирования, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Исходно	На момент выписки	Через 12 мес.
Принимали статины, абс. (%)	77 (88,5)	87 (100,0)	73 (85,9)
Доза аторвастатина, мг	20 [20; 20]	40 [20; 40]	20 [20;40]
Доза розувастатина, мг	10 [10;10]	10 [10; 20]	10 [10; 15]

При анализе изучаемых показателей ЭхоКГ в динамике (табл. 28) установлено, что у пациентов 1-й группы, по сравнению с больными 2-й группы, через 12 мес. после перенесенной реваскуляризации миокарда имело место прогрессирование ХСН, о чем свидетельствовала тенденция к увеличению объемов и размеров ЛЖ – увеличение КСР на 5,7% и снижение ФВ ЛЖ на 5,5%.

Полученные нами данные позволяют отнести sST2 к важным биомаркерам как развития и прогрессирования ХСН, так и прогнозирования отдаленных неблагоприятных кардиоваскулярных исходов. В частности, установлено, что у больных с фенотипом неблагоприятного течения ХСН ишемического генеза уровень sST2 был больше на 41,4% ($p < 0,0001$) и составлял 46,78 [37,88; 64,96] нг/мл, тогда как у пациентов с благоприятным течением – 27,39 [23,02; 35,40] нг/мл. По данным ROC-анализа уровень ST2 34,18 нг/мл и более у пациентов ИБС и ХСН, перенесших реваскуляризацию миокарда (чувствительность – 90,6%, специфичность – 75,0%, AUC – 0,88, $p < 0,0001$) можно рассматривать в качестве маркера для оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после выполнения реваскуляризации миокарда.

Изначально между двумя исследованными группами наблюдались статистически значимые различия по ФВ ЛЖ, размерам и объемам полостей ЛЖ, показателям миокардиального стресса, что отразилось и на результатах динамического наблюдения (табл. 28).

У пациентов 1-й группы наблюдалось ухудшение показателей систолической дисфункции ЛЖ в отличие от больных 2-й группы, о чем свидетельствовала тенденция к увеличению объемов и размеров ЛЖ – увеличение КСР на 5,7% и снижение ФВ ЛЖ на 5,5%.

Таблица 28. Динамика показателей структурно-функционального состояния ЛЖ в процессе 12-месячного проспективного наблюдения в зависимости от характера течения ХСН, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Исходно			p-value	Через 12 месяцев			p-value	Δ, % 2–6	Δ, % 3–7
	Благоприятное течение (n=35)	Неблагоприятное течение (n=52)	Δ, % 2-3		Благоприятное течение n=35	Неблагоприятное течение n=52	Δ, % 6–7			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
sST2, нг/мл	27,39 [23,02; 35,4]	46,78 [37,88; 64,96]	+41,4	<0,0001	–	–	–	–	–	
ФВ ЛЖ, %	64,0 [61,0; 65,0]	60,0 [48,0; 64,0]	-6,7	0,025	64,0 [63,0; 65,0]	58,0 [48,0; 64,0]	-9,4	<0,0001	0	-3,5
КСР, мм	33,0 [31,0; 34,0]	35,0 [33,0; 42,0]	+5,7	<0,0001	32,0 [31,0; 33,2]	37,0 [33,0; 44,0]	+13,5	<0,0001	-3	+5,7
КДР, мм	50,0 [48,0; 51,0]	52,0 [50,0; 55,0]	+3,8	<0,0001	50,0 [48,0; 51,0]	52,0 [50,0; 57,0]	+3,9	<0,0001	0	0
КСО, мл	40,0 [36,5; 45,5]	49,0 [43,0; 82,0]	+18,4	<0,0001	39,3 [36,5; 43,0]	49,0 [43,0; 88,0]	+19,8	<0,0001	-2	0
Примечание. КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический объем; КСО – конечный систолический объем; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; *– межгрупповые статистически значимые (p-value <0,05) различия в исходном периоде и при контрольном обследовании.										

Таким образом, установлено, что новый биомаркер sST2 является надежным предиктором прогрессирования ХСН и развития неблагоприятных ССС у пациентов с ХСН ишемического генеза в течение 12 месяцев после эндоваскулярной или прямой реваскуляризации миокарда.

3.2.4. Биомаркерная модель персонифицированной стратификации риска для оценки частоты наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных хронической сердечной недостаточностью

С учетом того, что в последние десятилетия для оптимизации диагностики, прогнозирования и повышения эффективности терапии ХСН активно изучаются перспективные возможности применения биомаркерной стратегии ранней персонифицированной диагностики кардиоваскулярной патологии, а применение нескольких биомаркеров, отражающих различные механизмы развития и прогрессирования ХСН, дает уникальную возможность персонифицированной оценки риска неблагоприятного течения данной патологии, мы изучили прогностическую значимость комбинированного применения sST2 и NT-proBNP в стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у данной когорты пациентов ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ в течение 12 месяцев после коронарной реваскуляризации. Концентрация NT-proBNP в группе неблагоприятного течения ХСН превышала аналогичный показатель в 2,5 раза ($p=0,004$) по сравнению с пациентами в группе благоприятного течения, составляя 189,21 [74,46; 580,79] и 73,58 [66,64; 155,77] пг/мл соответственно.

По данным ROC-анализа установлено, что уровень NT-proBNP $\geq 276,96$ пг/мл (чувствительность – 88,4%, специфичность – 50,0%; AUC – 0,71; 95% ДИ 0,586–0,808; $p=0,001$) можно рассматривать в качестве маркера развития неблагоприятных ССС в течение 12 месяцев у больных ИБС с ХСН после выполнения реваскуляризации миокарда (рис. 11).

По данным логистической регрессии выявлено, что исходно высокий уровень маркера NT-proBNP в 1,54 раза повышал риск развития неблагоприятных

ССС в течение 12 месяцев проспективного наблюдений (ОШ 1,54; 95% ДИ 1,23–1,73; $p < 0,004$).

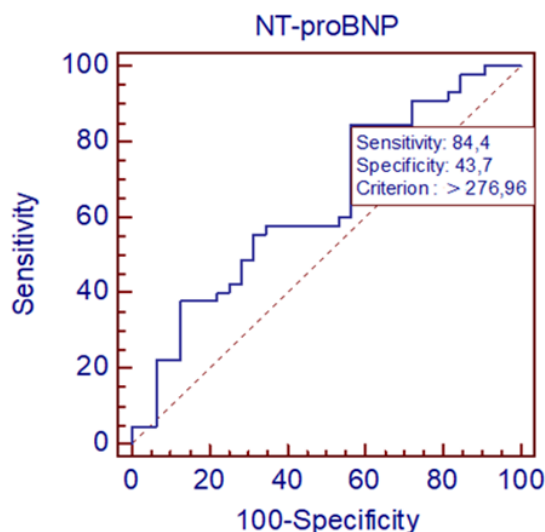


Рис. 11. Чувствительность и специфичность значений концентрации NT-proBNP в стратификации риска развития неблагоприятных ССС у пациентов ИБС с ХСН, перенесших реваскуляризацию миокарда (ROC-анализ)

При этом учет содержания обоих биомаркеров увеличивает прогностическую значимость анализа (чувствительность – 92,6%, специфичность – 77,1%, AUC – 0,90, $p < 0,0001$) (рис. 12).

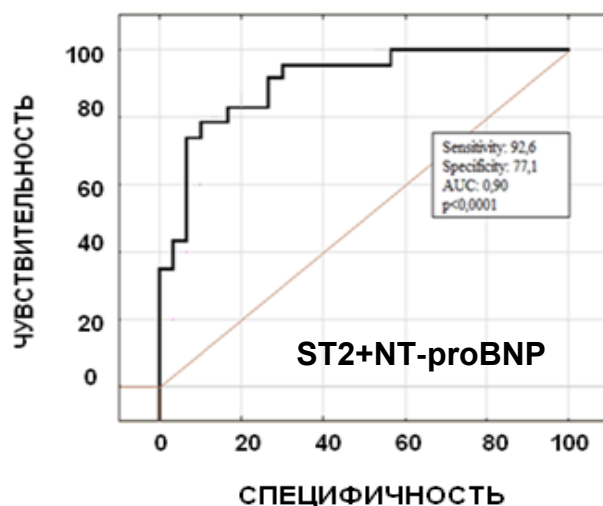


Рис. 12. Чувствительность и специфичность комбинации sST2 и NT-proBNP в стратификации риска развития неблагоприятных ССС у пациентов ИБС с ХСН, перенесших реваскуляризацию миокарда (ROC-анализ)

По данным логистической регрессии выявлено, что исходно высокий уровень обоих бимаркеров NT-proBNP и sST2 почти в 3 раза повышал вероятность развития неблагоприятных ССС в течение 12 месяцев проспективного наблюдения (отношение шансов 2,94; 95% ДИ 2,73–3,15; $p < 0,0001$).

Определение биомаркера NT-proBNP позволяло правильно классифицировать 67% больных в подходящие группы рисков (высокий или низкий риск развития неблагоприятных ССС), при этом данный биомаркер с большей точностью классифицировал больных в группу благоприятного течения ХСН (правильность классификации 91%; $p < 0,0001$).

Определение sST2 позволяло правильно классифицировать 80% больных, а комбинированное измерение обоих биомаркеров – 85% пациентов. Добавление растворимого ST2 к NT-proBNP реклассифицировало 21,3% пациентов в более подходящие категории риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (из группы низкого риска развития неблагоприятных ССС в группы высокого риска и наоборот; $p = 0,017$).

Выявлено, что уровень $ST2 \geq 34,18$ нг/мл (чувствительность – 90,6%, специфичность – 75,0%, AUC – 0,88, $p < 0,0001$) и уровень $NT-proBNP \geq 276,96$ пг/мл (чувствительность – 88,4%, специфичность – 43,7%, AUC – 0,71, $p = 0,0011$) можно рассматривать в качестве маркеров развития неблагоприятных ССС в течение 12 месяцев у больных ИБС с ХСН после выполнения реваскуляризации миокарда. При этом комбинированное определение биомаркеров увеличивает прогностическую значимость анализа (чувствительность – 92,6%, специфичность – 77,1%, AUC – 0,90, $p < 0,0001$).

Таким образом, установлено, что новый биомаркер sST2 является надежным предиктором прогрессирования ХСН и развития неблагоприятных ССС у пациентов с ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ в течение 12 месяцев после коронарной реваскуляризации. Комбинированное использование sST2 и NT-proBNP обладает более высокой диагностической чувствительностью и специфичностью в отношении прогнозирования неблагоприятного течения ХСН.

3.2.5. Комплексная оценка ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

С целью выявления ассоциации уровня sST2 с эхокардиографическими показателями ремоделирования левого желудочка дополнительно у 55 пациентов (42 мужчины и 13 женщин) ИБС с ХСН I–III ФК (по NYHA) с сохраненной ФВ ЛЖ 63 [59; 65]%, в среднем возрасте 65,0 [58,0; 69,0] лет проводилась эхокардиографическая оценка состояния внутрисердечной гемодинамики с анализом систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, показателей миокардиального стресса и маркеров ремоделирования миокарда.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, средняя нормальная концентрация sST2 у больных ХСН, у которых не выполнялась реваскуляризация миокарда, составляет 18 нг/мл, а концентрации выше 35 нг/мл свидетельствует о сильном повышении риска госпитализации или смерти [174]. В связи с чем, в зависимости от уровня экспрессии sST2, пациенты были разделены на 2 группы: в группу А включено 26 человек с гиперэкспрессией sST2 (>35 нг/мл), в группу В – 29 больных с уровнем экспрессии sST2 <35 нг/мл. Уровень sST2 в сыворотке крови в 1-й группе составлял 43,75 [38,48; 53,84] нг/мл, а во 2-й – 25,97 [23,0; 30,5] нг/мл ($p < 0,0001$). Клинико-демографическая характеристика обследованных больных ИБС с ХСН на момент включения в исследование в зависимости от уровня sST2 представлена в табл. 29.

На момент включения в исследование по возрасту, факту курения и отягощенного семейного анамнеза, частоте нарушения углеводного обмена и перенесенного ИМ группы, исследуемые в зависимости от уровня экспрессии sST2, были сопоставимы. Вместе с тем установлено, что среди пациентов с повышенным уровнем экспрессии растворимой изоформы sST2 больных, перенесших Q-ИМ, было больше ($p = 0,020$), при этом только в данной группе течение Q-ИМ осложнялось развитием постинфарктной аневризмы ЛЖ. Статистически значимых различий по уровням общего холестерина, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, глюкозы, фибриногена, креатинина у больных в обеих группах не выявлено (табл. 30).

Таблица 29. Клинико-демографическая характеристика пациентов на момент включения в исследование, Me [Q25; Q75]

Показатель	Группа А n=26 (ST2 >35 нг/мл)	Группа В n=29 (ST2 <35 нг/мл)	p-value
Возраст, годы	65 [58; 69]	65 [57; 70]	0,839
Муж/Жен, абс. (%)	21 (80,8)/5 (19,2)	21 (72,4)/8 (27,6)	0,681
I ФК ХСН (по NYHA)	1 (3,8)	1 (3,4)	0,914
II ФК ХСН (по NYHA)	14 (53,8)	21 (72,4)	0,178
III ФК ХСН (по NYHA)	11 (42,4)	7 (24,1)	0,182
Стенокардия напряжения ФК 2, абс. (%)	10 (38,5)	11 (37,9)	0,823
Стенокардия напряжения ФК 3, абс. (%)	15 (57,7)	18 (62,1)	0,786
Стенокардия напряжения ФК 4, абс. (%)	1 (3,8)	–	–
ПИКС, абс. (%)	17 (65,4)	9 (31,0)	0,110
Q-ИМ в анамнезе, абс. (%)	15 (57,67)	7 (24,1)	0,020
Постинфарктная аневризма ЛЖ, абс. (%)	6 (15,4)	–	–
Перенесенное АКШ, абс. (%)	2 (7,7)	4 (13,7)	0,922
Перенесенное стентирование КА, абс. (%)	10 (38,5)	8 (27,6)	0,147
Перенесенное АКШ и стентирование КА, абс. (%)	2 (7,7)	1 (3,4)	0,602
Нарушение ритма сердца, абс. (%)	8 (30,7)	7 (24,1)	0,629
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	26 (100,0)	29 (100,0)	0,978
Нарушение углеводного обмена, абс. (%)	10 (38,5)	4 (13,8)	0,186
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	5 (19,2)	3 (10,3)	0,549
Нарушение толерантности к глюкозе	5 (19,2)	1 (3,5)	0,443
Курение, абс. (%)	8 (30,8)	7 (24,1)	0,675
Отягощенный семейный анамнез, абс. (%)	5 (19,2)	6 (20,7)	0,353
Примечание: АКШ – аортокоронарное шунтирование; КА – коронарные артерии; ЛЖ – левый желудочек; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФК – функциональный класс.			

Таблица 30. Лабораторная характеристика пациентов на момент включения в исследование, Me [Q25; Q75]

Показатель	Группа А n=26 (ST2 >35 нг/мл)	Группа В n=29 (ST2 <35 нг/мл)	p-value
Глюкоза, ммоль/л	6,10 [5,60; 6,50]	5,65 [5,35; 6,25]	0,163
ОХС, ммоль/л	4,93 [4,32; 5,61]	4,38 [3,97; 5,08]	0,291
Триглицериды, ммоль/л	1,65 [1,27; 1,90]	1,45 [1,11; 2,12]	0,880
ЛПНП, ммоль/л	3,18 [2,78; 3,82]	2,45 [1,95; 3,16]	0,775
ЛПВП, ммоль/л	1,05 [0,96; 1,14]	1,14 [0,85; 1,31]	0,061
Креатинин, ммоль/л	89,0 [83,0; 98,0]	81,5 [76,0; 92,0]	0,133
СКФ, мл/мин	73,0 [67,0; 87,0]	80,0 [71,0; 88,0]	0,058
Фибриноген, г/л	3,8 [3,56; 4,31]	3,92 [3,55; 4,27]	0,677
Примечание. ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды.			

Терапия, принимаемая пациентами на момент включения в исследование, была оптимальной и соответствовала современным рекомендациям. По частоте использования лекарственных препаратов для лечения ИБС, ассоциированной с ХСН, группы значимо не различались (табл. 31).

Таблица 31. Анализ терапии больных ИБС с ХСН в зависимости от уровня экспрессии sST2 на момент включения в исследование

Название	Группа А, n=26 (ST2 >35 нг/мл)	Группа В, n=29 (ST2 <35 нг/мл)	p-value
В-блокаторы, абс. (%)	18 (69,2)	16 (55,2)	0,361
иАПФ, абс. (%)	15 (57,7)	17 (58,6)	0,691
БРА, абс. (%)	3 (11,5)	6 (20,7)	0,553
Статины, абс. (%)	23 (88,5)	28 (95,6)	0,602
Диуретики, абс. (%)	3 (11,5)	4 (13,8)	0,334
АМК, абс. (%)	2 (7,7)	3 (10,3)	0,175
АК, абс. (%)	7 (3,8)	4 (13,8)	0,401
Антиаритмики, абс. (%)	5 (19,2)	4 (13,8)	0,204
Примечание. АК – антагонисты кальциевых рецепторов; АМК – антагонисты минералокортикоидов; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.			

По данным ЭхоКГ, в исходном периоде выявлено, что у пациентов группы А фракция выброса ЛЖ составляла 60,5% [49,0; 64,0] и на 5,8% (p=0,017) была меньше, чем в группе В – 64 [62,0;65,0]%. Масса миокарда у пациентов группы А составляла 212,13 [198,1; 262,3] г и на 6,4% (p=0,007) превышала таковую по сравнению с пациентами группы В – 198,60 [179,8; 215,0] г. Как видно из представленных в табл. 32 данных, у больных с гиперэкспрессией ST2, по сравнению с пациентами с нормальным содержанием ST2, показатели ЭхоКГ характеризовали более выраженные нарушения систолической и диастолической функции сердца.

Сердечно-сосудистое сопротивление у больных группы А – 0,60 [0,55; 0,92] на 6,7% (p=0,022) превышало данный показатель в группе В – 0,56 [0,53; 0,61]. У пациентов группы А показатели миокардиального стресса в систолу на 8,2% (p=0,027) и в диастолу на 7,8% (p=0,026) преобладали над таковыми в группе В. Интегральный систолический индекс ремоделирования в группе с повышенным уровнем sST2 составлял 103,27 [87,5; 116,07] у.е. и был статистически значимо

($p=0,034$) меньше на 7% по сравнению с пациентами с физиологическим уровнем экспрессии sST2 – 110,52 [106,56; 114,28] у.е.

Анализ корреляционной взаимосвязи показателей структурно-функционального состояния ЛЖ по данным ЭхоКГ с концентрацией sST2 (табл. 33) позволил выявить слабую отрицательную корреляционную связь с ФВ ЛЖ ($r=-0,301$, $p=0,008$) и конечной систолической эластичностью (E_s , $r=-0,346$, $p=0,012$), слабую положительную корреляционную зависимость между содержанием sST2 в сыворотке и размерами полостей ЛЖ (КСО, $r=0,453$, $p<0,0001$; КДО, $r=0,396$, $p=0,003$; КСР, $r=0,373$, $p=0,002$; КДР, $r=0,288$, $p=0,023$), сердечно-сосудистым сопротивлением ($r=0,286$, $p=0,041$) и массой миокарда ЛЖ ($r=0,346$, $p=0,025$).

Таблица 32. Результаты сравнительного анализа структурно-функционального состояния ЛЖ, Ме [Q25; Q25]

Показатель	Группа А, n=26 (ST2 >35 нг/мл)	Группа В, n=29 (ST2 <35 нг/мл)	Δ , %	p-value
ФВ ЛЖ, %	60,5 [49,0;64,0]	64 [62,0;65,0]	+5,8	0,017
КСР, мм	35,57 [33,0; 42,0]	33,0 [31,0; 34,0]	-7,2	0,003
КДР, мм	52,0 [50,0; 57,0]	50,6 [47,0; 52,0]	-2,7	0,017
ММЛЖ, г	212,1 [198,1; 262,3]	198,60 [179,8; 215,0]	-6,4	0,007
КСО, мл	50,5 [43,0; 71,0]	40,0 [36,0; 44,0]	-20,8	0,000
КДО, мл	123,5 [116,0; 159,0]	110,0 [99,0; 123,0]	-10,9	0,003
E_s , у.е.	2,30 [1,64; 3,0]	2,75 [2,55; 3,16]	+19,6	0,004
ССС, у.е.	0,60 [0,55; 0,92]	0,56 [0,53; 0,61]	-6,7	0,022
МС в диастолу, дин/см ²	156,49 [142,06; 164,70]	144,35 [133,31; 149,97]	-7,8	0,027
МС в систолу, дин/см ²	166,18 [157,11; 187,54]	152,48 [147,29; 162,50]	-8,2	0,026
ИСИР, у.е.	103,27 [87,5; 116,07]	110,52 [106,56; 114,28]	+7	0,034

Примечание. E_s – конечная систолическая эластичность; ИСИР – интегральный систолический индекс ремоделирования; КДО – конечный диастолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КСО – конечный систолический объем; КСР – конечный систолический размер; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; МС – миокардиальный стресс; СССР – сердечно-сосудистое сопротивление; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Таблица 33. Корреляционная взаимосвязь экспрессии sST2 с показателями структурно-функционального состояния ЛЖ

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена, *p <0,05
Фракция выброса левого желудочка, %	-0,301*
Масса миокарда левого желудочка, г	0,346*
Конечный диастолический размер, мм	0,288*
Конечный систолический размер, мм	0,373*
Конечный систолический объем, мл	0,453*
Конечный диастолический объем, мл	0,396*
Конечная систолическая эластичность	-0,346*
Е/А, у.е.	-0,243
Миокардиальный стресс в систолу, дин/см ²	0,312
пик А, см/с	0,275
ЕТе, с	0,203
Сердечно-сосудистое сопротивление	0,286*
ИДИР, у.е.	0,287
Примечание. ИДИР – интегральный диастолический индекс ремоделирования; ЕТе – интегральная скорость пика Е трансмитрального кровотока; * – межгрупповые статистически значимые различия (p <0,05).	

Характеристика показателей структурно-функционального состояния ЛЖ в группах больных ХСН ишемического генеза в зависимости от уровня экспрессии ST2 на этапах 12-месячного проспективного наблюдения представлена в табл. 34. Установлено, что у пациентов группы А через 12 месяцев наблюдения ФВ ЛЖ составляла 61,0 % [49,0; 64,0]% и была меньше на 4,9% (p=0,029) в сравнении с пациентами группы В (ФВ ЛЖ 64,0 [63,5; 64]%). Масса миокарда статистически значимо была больше на 6,2% (p=0,036) у пациентов группы А и составляла 212,19 [195,1; 258,5] г, а у пациентов группы В – 196,67 [178,1; 225,05] г. Размеры и объемы полости ЛЖ у пациентов с повышенным уровнем sST2 статистически значимо превышали размеры ЛЖ пациентов с нормальными концентрациями ST2. Так, КСР в группе А превышал данный показатель на 8,3% (p=0,032) в группе В, составив соответственно 36,0 [32,0; 38,5] и 33,0 [31,0; 34,0] мм, а КДР был на 4,9% (p=0,007) статистически значимо больше в группе А в сравнении с данным показателем группы В (53,0 [50,5; 54,0] и 50,5 [47,75; 52,0] мм соответственно).

КСО в группе А превышал аналогичный показатель на 24,5% (p=0,018) в сравнении с группой В и составлял соответственно 53,0 [49,0; 88,0] и 40,0 [36,5; 44,0] мл, а КДО – на 11,7% (p=0,016), составив соответственно 124,0 [112,0; 149,0]

и 109,5 100,0; 119,0] мл. Интегральный систолический индекс ремоделирования миокарда ЛЖ в группе с повышенным уровнем циркуляции растворимой изоформы ST2 на 14,7% ($p=0,005$) был меньше данного показателя у пациентов группы В (соответственно 102,62 [100,88; 121,82] и 120,18 [112,28; 139,13]).

Таким образом, показана взаимосвязь между миокардиальным стрессом, процессами ремоделирования миокарда и уровнями циркулирующего ST2 у пациентов ИБС с ХСН. У больных ХСН повышенный уровень растворимой изоформы ST2 коррелирует с маркерами структуры и функции ЛЖ.

3.3 Прогностическая значимость растворимого ST2 у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью и нарушением углеводного обмена

Согласно данным Госрегистра за 2015 г., сахарным диабетом в Российской Федерации (РФ) страдает 4,094 миллионов человек – 2,8% населения РФ [18]. При этом известно, что СД является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и ХСН, что впервые доказательно было продемонстрировано в 70-х гг. прошлого века во Фрамингемском исследовании. Так в возрастной группе 45–74 года риск развития ХСН при СД оказался выше в сравнении с общей популяцией: в 2 раза – для мужчин и в 5 раз – для женщин [128]. Все это позволило утверждать, что риск развития ХСН у пациентов с СД по крайней мере в 2,5 раза выше, чем в общей популяции [128].

С другой стороны, в серии проспективных исследований было продемонстрировано, что ранние нарушения углеводного обмена или «преддиабет» (нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и нарушение гликемии натощак) также являются независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (уровень доказательности А; класс I) [199]. При этом по данным эпидемиологических исследований у 314 миллионов человек (8–14% взрослой популяции) на планете диагностируется «преддиабет», и ожидается, что через 20 лет число таких пациентов увеличится в 1,5 раза и составит около 500 миллионов.

Таблица 34. Результаты сравнительного анализа параметров структурно-функционального состояния ЛЖ, Ме [Q25; Q75]

Показатель		Исходно (1)		12 месяцев проспективного наблюдения (3)		p-value	Критерий Фридмана с поправкой Бонферрони		
			p-value		p-value		1–2	2–3	1–3
ST2, нг/мл	гр. А	43,75 [38,09; 53,84]	0,000*	–		–	–	–	–
	гр. В	25,97 [23,0; 30,19]				–	–	–	–
Фракция выброса левого желудочка, %	гр. А	60,5 [49,0; 64,0]	0,017*	61,0 [49;64]	0,029*	0,427	0,288	0,674	0,729
	гр. В	64,0 [62;65]		64,0 [63,5; 64]		0,857	1,000	0,787	0,974
Конечный систолический размер, мм	гр. А	35,57 [33,0; 42,0]	0,003*	36,0 [32,0; 38,5]	0,032*	0,748	0,635	0,932	0,729
	гр. В	33,0 [32,0; 34,0]		33,0 [31,0; 34,0]		0,785	0,612	0,865	0,315
Конечный диастолический размер, мм	гр. А	52,0 [50,0; 57,0]	0,017*	53,0 [50,5; 54,0]	0,007*	0,396	0,286	0,553	0,872
	гр. В	51,0 [48,0; 52,0]		50,5 [47,75; 52,0]		0,303	0,038	0,952	0,962
Масса миокарда левого желудочка, г	гр. А	212,13 [198,1; 262,3]	0,007*	213,19 [195,1; 258,5]	0,036*	0,007*	0,000*	0,058	0,051
	гр. В	198,6 [179,89; 215,0]		196,67 [178,1; 225,05]		0,000*	0,000*	0,005*	0,011*
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м²	гр. А	115,85 [93,89; 132,9]	0,099	119,93 [95,23; 125,87]	0,032*	0,231	0,182	0,284	0,910
	гр. В	105,65 [97,86; 113,78]		102,71 [94,22; 116,18]		0,843	0,480	0,514	0,550
Конечный систолический объем, мл	гр. А	50,5 [43,0; 71,0]	0,000*	53,0 [49,0; 88,0]	0,018*	0,075	0,483	0,248	0,109
	гр. В	40,0 [37,0; 44,0]		40,0 [36,5; 44,0]		0,453	0,753	0,529	0,266
Конечный диастолический объем, мл	гр. А	123,5 [116,0; 159,0]	0,003*	124,0 [112,0; 149,0]	0,016*	0,180	0,554	0,176	0,196
	гр. В	110,0 [99,0; 123,0]		109,5 [100,0; 119,0]		0,798	0,889	0,735	0,897
Es, у.е.	гр. А	2,30 [1,64; 3,0]	0,004*	2,75 [2,55; 3,16]	0,075	0,322	0,241	0,236	0,472
	гр. В	2,18 [1,47; 3,03]		2,12 [2,06; 3,08]		0,567	0,266	0,678	0,836
Сердечно-сосудистое сопротивление, у.е.	гр. А	0,60 [0,55; 0,92]	0,027*	0,56 [0,53; 0,61]	0,094	0,647	0,240	0,575	0,846
	гр. В	0,56 [0,53; 0,61]		0,56 [0,55; 0,59]		0,249	0,952	0,236	0,232
Миокардиальный стресс в диастолу, дин/см²	гр. А	156,49 [142,78; 164,70]	0,027*	160,72 [145,37; 168,36]	0,281	0,216	0,593	0,575	0,091
	гр. В	144,35 [133,31; 149,97]		141,79 [131,01; 156,41]		0,934	0,432	0,593	0,404
ИСИР, у.е.	гр. А	103,27 [87,50; 116,07]	0,034*	102,62 [100,88; 121,82]	0,005*	0,135	0,045	0,285	0,213
	гр. В	110,52 [106,56; 114,28]		120,18 [112,28; 139,13]		0,504	0,172	0,600	0,115
Миокардиальный стресс в систолу, дин/см	гр. А	166,18 [157,11; 187,54]	0,026*	170,58 [149,97; 180,77]	0,502	0,627	0,600	0,465	0,916
	гр. В	152,48 [147,29; 162,50]		146,34 [139,39; 157,26]		0,505	0,354	0,753	0,398
Примечание. ИСИР – интегральный систолический индекс ремоделирования; Es – конечная систолическая эластичность.									

С учетом высокой распространенности ИБС с ХСН и смертности от данной патологии в России, которая в последние годы колеблется на сравнительно высоком уровне – от 30 до 55% к общей смертности населения и продолжает увеличиваться [101], и высокой распространенности нарушений углеводного обмена, выявление маркеров для стратификации риска развития неблагоприятных ССС в данной когорте пациентов остается актуальным и перспективным.

В настоящее время растворимая изоформа ST2 активно изучается у пациентов с НУО ввиду высокой его потенциальной прогностической значимости и многообещающей перспективы использования в качестве компонента биомаркер-управляемой терапии. При этом физиологическая роль sST2 в развитии рестенозов коронарных стентов/шунтов, жизнеугрожающих аритмий и прогрессировании атеросклероза у пациентов с ХСН ишемического генеза и нарушениями углеводного обмена остается пока малоизученной.

Задачей данного раздела работы являлось изучение роли растворимого ST2 у больных ИБС с ХСН и нарушениями углеводного обмена (НТГ и СД 2-го типа) в стратификации риска развития неблагоприятных ССС в течение 12 месяцев проспективного наблюдения.

3.3.1. Клинико-демографическая, эхокардиографическая и лабораторная характеристики обследованных больных

В исследование включено 118 больных (99 мужчины и 19 женщин) ИБС с ХСН I–III ФК (по NYHA) с ФВ ЛЖ 60 [46; 64] %, в среднем возрасте 62,5 [57,0; 68,0] года. В зависимости от наличия или отсутствия нарушения углеводного обмена (НТГ или СД 2-го типа) обследованные больные были разделены на 3 группы: в 1-ю группу (n=65) вошли пациенты без НУО; во 2-ю группу (n=30) – больные с НТГ; в 3-ю группу (n=23) были включены пациенты с СД 2-го типа. Клинико-демографическая характеристика обследованных больных ИБС с ХСН на момент включения в исследование в зависимости от наличия НУО представлена в табл. 35.

Таблица 35. Клинико-демографическая характеристика пациентов, Ме [Q25; Q75]

Показатель	1-я группа, n=65 НУО-	2-я группа, n=30 НТГ	3-я группа, n=23 СД 2	p-value
Возраст, годы	61 [56; 67]	65,5 [57; 69]	67 [61; 73]	0,016
Муж/Жен, абс. (%)	60 (92,3)/5 (7,7)	24 (80,0)/6 (30,0)	15(65,2)/8 (34,8)	0,008
ХСН ФК 1 (НУНА), абс. (%)	5 (7,7)	2 (6,7)	2 (8,7)	0,310
ХСН ФК 2 (НУНА), абс. (%)	54 (83,1)	11 (37,7)	7 (30,4)	0,045
ХСН ФК 3 (НУНА), абс. (%)	6 (9,2)	17 (56,7)	14 (60,9)	0,001
ПИКС, абс. (%)	45 (83,1)	22 (73,3)	16 (69,6)	0,916
Q-ИМ в анамнезе, абс. (%)	40 (61,5)	14 (46,7)	22 (95,6)	0,367
Постинфарктная аневризма ЛЖ	13 (20,0)	2 (6,7)	3 (13,0)	0,231
Пациенты, перенесшие АКШ, абс. (%)	12 (18,5)	8 (26,7)	3 (13,0)	0,441
Пациенты, перенесшие стентирование КА, абс. (%)	22 (33,8)	13 (43,3)	10 (43,5)	0,569
Пациенты, перенесшие АКШ и стентирование КА, абс. (%)	3 (4,6)	3 (10,0)	2 (8,7)	0,552
Нарушение ритма сердца, абс. (%)	24 (36,9)	14 (46,7)	12 (52,2)	0,382
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	65 (100,0)	30 (100,0)	23 (100,0)	0,988
Курение, абс. (%)	20 (30,8)	7 (23,3)	4 (17,4)	0,417
Отягощенный семейный анамнез, абс. (%)	15 (23,4)	4 (13,3)	4 (17,4)	0,516
Примечание: АКШ – аортокоронарное шунтирование; ИМ – инфаркт миокарда; КА – коронарные артерии; ЛЖ – левый желудочек; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФК – функциональный класс.				

На момент включения в исследование во всех группах преобладали мужчины ($p=0,016$), пациенты с СД 2-го типа были старше ($p=0,008$). Среди больных с наличием НУО преобладали пациенты с 3 ФК ХСН по НУНА ($p=0,001$), а среди пациентов без НУО – со 2 ФК ХСН по НУНА. По факту курения, отягощенного семейного анамнеза, нарушения ритма сердца и перенесенного ИМ группы не различались.

По результатам проведенного непараметрического аналога дисперсионного анализа (критерий Краскела-Уоллиса для сравнения трех и более групп) были выявлены статистически значимые различия по уровням циркулирующего sST2 между группами пациентов с СД 2-го типа, НТГ и без нарушений углеводного обмена ($p=0,011$). Концентрация растворимой изоформы ST2 в сыворотке крови в 1-й группе составляла 30,51 [26,38; 37,06] нг/мл, во 2-й группе пациентов с НТГ – 37,97 [33,18; 47,48] нг/мл, а в 3-й группе больных с СД 2-го типа уровни sST2 достигали 41,45 [35,27; 50,37] нг/мл (рис. 13).

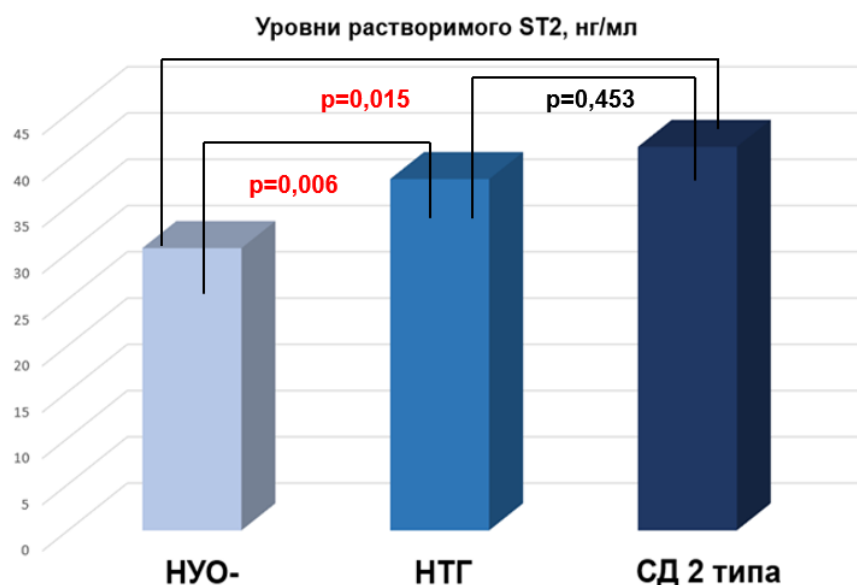


Рис. 13. Межгрупповое сравнение уровней растворимого ST2 у больных ИБС с ХСН в зависимости от наличия или отсутствия нарушения углеводного обмена (НТГ или СД 2-го типа)

Группы были сопоставимы по уровню общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, СКФ, фибриногена (табл. 36). Межгрупповые статистически значимые различия выявлялись по уровню глюкозы ($p < 0,0001$): в группе с НТГ и СД 2-го типа уровень глюкозы значимо превышал данный показатель в сравнении с группой пациентов без НУО ($p < 0,0000001$).

Таблица 36. Лабораторная характеристика пациентов, Ме [Q25; Q75]

Показатель	1-я группа, n=65 НУО-	2-я группа, n=30 НТГ	3-я группа, n=23 СД 2	p-value
Глюкоза, ммоль/л	5,4 [5,1; 5,7]	5,7 [5,3; 6,5]	7,5 [7,0; 8,3]	<0,0001
ОХС, ммоль/л	4,9 [4,2; 5,7]	4,1 [3,3 5,2]	4,4 [3,6; 5,8]	0,055
ТГ, ммоль/л	1,32 [1,1; 1,7]	1,51 [1,112; 1,78]	1,46 [1,17; 1,95]	0,785
ЛПНП, ммоль/л	3,11 [2,25; 3,84]	2,45 [1,9; 3,05]	2,88 [1,8; 3,95]	0,121
ЛПВП, ммоль/л	1,14 [0,97; 1,35]	1,01 [0,87; 1,07]	0,96 [0,86; 1,22]	0,077
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/м ³	72,0 [68,0; 92,0]	73,5 [64,0; 85,0]	76,5 [67,5; 85,0]	0,357
Фибриноген, г/л	3,75 [3,46; 4,14]	3,86 [3,51; 4,3]	3,8 [3,39; 4,03]	0,099
НbA1c, %	-	5,9 [5,7; 6,2]	7,8 [5,9; 8,7]	0,266
sST2, нг/мл	30,51 [26,38; 37,06]	37,97 [33,18; 47,48]	41,45 [35,27; 50,37]	0,011

Примечание. НbA1c – гликированный гемоглобин, sST2 – растворимый ST2; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ОХС – общий холестерин; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТГ – триглицериды.

В общей выборке (n=118) корреляционный анализ позволил выявить слабую положительную взаимосвязь между концентрациями sST2 с ХС ЛПНП ($r=0,324$, $p=0,032$) и ОХС ($r=0,253$, $p=0,045$). После коррекции в зависимости от наличия или отсутствия НУО установлено, что только у пациентов с НУО уровень растворимой изоформы ST2 положительно коррелировал с ОХС ($r=0,481$, $p=0,003$) и ЛПНП ($r=0,574$, $p=0,003$) (табл. 37).

Таблица 37 – Корреляционная взаимосвязь экспрессии sST2 с биохимическими показателями

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена, * $p < 0,05$	
	СД 2 + НТГ n=53	НУО- n=65
Общий холестерин, ммоль/л	0,481*	0,099
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,574*	0,058
ХС ЛПВП	0,239	0,028
Триглицериды, ммоль/л	0,108	0,055
Глюкоза, ммоль/л	0,053	-0,017
Гликированный гемоглобин, %	0,168	-
Примечание. ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.		

По частоте использования основных групп лекарственных препаратов для лечения ИБС с ХСН, группы значимо не различались (табл. 38).

Таблица 38 - Анализ терапии пациентов ХСН ишемического генеза в зависимости от наличия НУО на момент включения в исследование, абс.(%)

Название	1-я группа, n=65 НУО-	2-я группа, n=30 НТГ	3-я группа, n=23 СД 2	p-value
В-блокаторы, абс. (%)	49 (75,4)	27 (90,0)	19 (82,6)	0,239
иАПФ, абс. (%)	52 (80,0)	24 (80,0)	13 (56,5)	0,441
БРА, абс. (%)	11 (16,7)	4 (13,3)	9 (39,1)	0,311
Диуретики, абс. (%)	15 (23,1)	7 (23,3)	3 (13,1)	0,263
АМК, абс. (%)	5 (7,7)	4 (13,3)	1 (4,3)	0,479
Антиаритмики, абс. (%)	10 (15,4)	3 (10,0)	2 (8,7)	0,602
Статины, абс. (%)	58 (89,2)	29 (96,7)	21 (91,3)	0,564
АК, абс. (%)	12 (18,5)	6 (20,0)	10 (43,5)	0,045
Примечание. АК – антагонисты кальциевых рецепторов; АМК – антагонисты минералокортикоидов; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.				

Контроль гликемии в группах с НУО осуществлялся посредством соблюдения диеты в 52,8% случаев, остальные больные с НУО получали

сахароснижающую терапию: чаще использовали метформин – в 30,71%, гликлазид – в 18,9%, глимеперид – в 1,9% случаев, а также 7 (13,2%) пациентов получали инсулинотерапию. Сахароснижающая терапия, принимаемая пациентами на момент включения в исследование, соответствовала клиническим рекомендациям [17] и представлена в табл. 39.

Таблица 39. Сахароснижающая терапия и режим дозирования препаратов у пациентов с НУО на момент включения в исследование, Ме [Q25; Q75]

Показатель	2-я группа, n=30 НТГ	3-я группа, n=23 СД 2	Доза препарата
Метформин, мг	2 (6,7)	15 (65,2)	1000 [850; 1700]
Глимеперид, мг	–	1 (4,3)	7 [7; 7]
Гликлазид, мг	–	10 (43,5)	60 [60;120]
Инсулинотерапия, Ед +метформин	–	7 (30,4)	35 [14; 56]
Только соблюдение диеты стол №9	28 (93,3)	–	–

Таблица 40. Результаты сравнительного анализа структурно-функционального состояния ЛЖ, Ме [Q25; Q75]

Показатель	1-я группа, n=65 НУО-	2-я группа, n=30 НТГ	3-я группа, n=23 СД 2	p-value
ФВ ЛЖ, %	59,0 [46,0; 64,0]	61,0 [49,0; 65,0]	54,0 [45,0; 64,0]	0,852
КСР, мм	34,0 [32,0; 42,0]	34,5 [33,0; 42,0]	34,0 [32,0; 42,5]	0,979
КДР, мм	51,0 [49,0; 55,0]	52,0 [50,0; 58,0]	52,0 [49,0; 55,0]	0,869
КСО, мл	50,0 [40,0; 82,0]	45,0 [39,0; 82,0]	46,0 [39,0; 88,0]	0,981
КДО, мл	118,0 [110,0; 139,0]	123,0 [106,0; 145,0]	122,0 [106,0; 154,0]	0,943
ММ ЛЖ, г	195,0 [166,0; 215,0]	186,0 [175,0; 218,0]	191,0 [171,0; 207,0]	0,937
ТМЖП, мм	10,5 [10,0; 12,0]	10,7 [10,0; 12,0]	11,0 [10,0; 12,0]	0,857
ТЗС ЛЖ, мм	10,0 [10,0; 10,5]	10,0 [9,5; 11,0]	10,5 [10,0; 11,0]	0,599
Пик Е, см/с	69,0 [55,0; 82,0]	76,0 [61,0; 97,0]	73,0 [62,0; 88,0]	0,097
Пик А, см/с	78,0 [65,0; 93,0]	88,0 [61,0; 105,0]	88,5 [66,5; 101,5]	0,483
Е/А, у.е.	0,85 [0,65; 1,11]	0,96 [0,77; 1,27]	0,85 [0,72; 1,21]	0,377
ВИР, мс	110,0 [100,0; 120,0]	110,0 [100,0; 122,5]	110,0 [95,0; 120,0]	0,882
Примечание. Е/А – отношение ранней (Е) фазы заполнения ЛЖ к предсердному (А) компоненту диастолического заполнения ЛЖ; ВИР – время изоволюмического расслабления; КДО – конечный диастолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КСО – конечный систолический объем; КСР – конечный систолический размер; пик Е – пик раннего диастолического наполнения; пик А – пик позднего диастолического наполнения; ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ТМЖП – толщина межпредсердной перегородки; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.				

3.3.2. Оценка состояния коронарного русла больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза по результатам селективной коронарографии в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена

По данным селективной КГ, у 54 (47,5%) больных диагностировали гемодинамически значимые (>70%) стенозы трех и более КА (табл. 41). Всего первично 76 (64,4%) пациентам выполнена эндоваскулярная реваскуляризация миокарда; а в 24 (20,4%) случаях проведено коронарное шунтирование. В 18 (15,2%) случаях реваскуляризация миокарда не выполнялась (из-за отсутствия показаний).

Таблица 41. Характеристика коронарного русла больных по результатам селективной коронароангиографии, абс., %

Показатель	1-я группа, n=65, НУО-	2-я группа, n=30, НТГ	3-я группа, n=23, СД 2	p-value
Стенозы ствола ЛКА	8 (12,4)	8 (26,7)	6 (26,1)	0,147
Устьевые поражения	13 (20,0)	8 (26,7)	7 (30,4)	0,545
Количество больных с хроническими окклюзиями КА	26 (40,0)	13 (43,3)	9 (39,1)	0,940
Стентирование окклюзий КА	4 (6,2)	1 (3,3)	1 (4,3)	0,831
Частота поражения коронарных артерий				
Стенозирование ПНА	60 (95,4)	28 (93,3)	22 (95,7)	0,132
Стенозирование ПКА	46 (70,1)	18 (60,0)	18 (78,3)	0,340
Стенозирование ОА	29 (44,6)	19 (63,3)	13 (56,5)	0,207
Стенозирование I ДА	16 (24,6)	7 (23,3)	8 (34,8)	0,720
Стенозирование ВТК	27 (41,5)	10 (33,3)	8 (34,8)	0,847
Имплантация СЛП, чел.	43 (66,1)	20 (66,7)	13 (56,5)	0,678
Количество имплантированных СЛП	2,0 [1,0; 2;0]	1,0 [1,0; 2;0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,546
Имплантация ГМС, чел.	3 (4,6)	1 (3,3)	–	–
Количество имплантированных ГМС	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	–	–
Имплантация СЛП+ГМС	1 (1,5)	1 (3,3)	–	–
Количество стенозированных КА	2 [2,0; 3,0]	2 [2,0; 3,0]	3 [2,0; 3,0]	0,787
Количество больных с рестенозом стента	6 (9,2)	3 (7,7)	3 (13,0)	0,873
Количество пациентов со стенозами ≥ 3 КА	27 (41,5)	13 (43,3)	14 (60,9)	0,385
Полная реваскуляризация	52 (80,0)	24 (80,0)	21 (91,3)	0,998
Количество выполненных КШ, чел.	12 (18,5)	6 (20,0)	6 (26,1)	0,736
Тяжесть поражения коронарного русла (SYNTAX)				
<22 баллов	17 (26,1)	9 (30,0)	6 (26,1)	0,412
23–32 балла	32 (49,2)	14 (46,7)	10 (43,5)	0,845
>33 баллов	15 (23,1)	8 (26,7)	7 (30,4)	0,808
Примечание. ВТК – ветвь тупого края; ГМС – голометаллические стенты; ДА – диагональная артерия; КА – коронарная артерия; КШ – аортокоронарное шунтирование; ЛКА – левая коронарная артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; СЛП – стенты с лекарственным покрытием.				

По частоте поражения КА, количеству окклюзированных КА, устьевых поражений группы в зависимости от наличия НУО значимо не различались.

3.3.3. Клинические исходы у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза в зависимости от наличия нарушения углеводного обмена по результатам проспективного 12-месячного наблюдения

В течение 12 месяцев наблюдения анализировались особенности клинического течения патологии, качество жизни и выживаемости пациентов, ухудшение течения заболевания, частота повторных госпитализаций по поводу ХСН, случаи повторной реваскуляризации миокарда, оценивались показатели структурно-функционального состояния ЛЖ по данным ЭхоКГ, показатели липидного спектра. В течение 12-месячного наблюдения в 1-й группе частота наступления неблагоприятных ССС составляла 29,7% (n=19) случаев, во 2-й группе – 55,2% (n=16) случаев, а в 3-й группе – 52,2% (n=12) случаев (табл. 42). С двумя пациентами не удалось связаться для отслеживания неблагоприятных ССС и контрольного обследования.

Таблица 42. Частота наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев проспективного наблюдения, абс., %, (n=116)

Показатель	Количество больных		
	1-я гр., n=64 НУО-	2-я гр., n=29 НТГ	3-я гр., n=23 СД 2
Рецидив стенокардии	10 (15,6)	9 (31,0)	6 (26,1)
Повторная реваскуляризация миокарда:	10 (15,6)	7 (24,1)	5 (21,7)
Прогрессирование коронарного атеросклероза	6 (9,4)	4 (13,8)	3 (13,0)
Рестеноз стента/шунта	4 (6,2)	3 (10,3)	2 (8,3)
Рестеноз шунта без выполнения повторной реваскуляризации	–	–	1 (4,3)
ИМпбST	–	1 (3,5)	–
Прогрессирование ХСН (по результатам ТШХ)	3 (4,7)	2 (6,7)	2 (8,3)
Фибрилляция предсердий	3 (4,7)	1 (3,5)	1 (4,3)
Желудочковая экстрасистолия IV-V градаций	3 (4,7)	2 (6,7)	1 (4,3)
Смертельный исход:	–	1 (1,7)	1 (4,3)
Q-инфаркт миокарда	–	1 (1,7)	–
Прогрессирование ХСН в раннем послеоперационном периоде после КШ	–	–	1 (4,3)
Примечание. КШ – коронарное шунтирование; ТШХ – тест 6-минутной ходьбы.			

Важно отметить, что смертельные исходы зарегистрированы только в группе с НУО. По результатам анализа по Каплану-Майеру (рис. 14) установлено, что частота наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группах статистически значимо различалась ($p=0,027$).

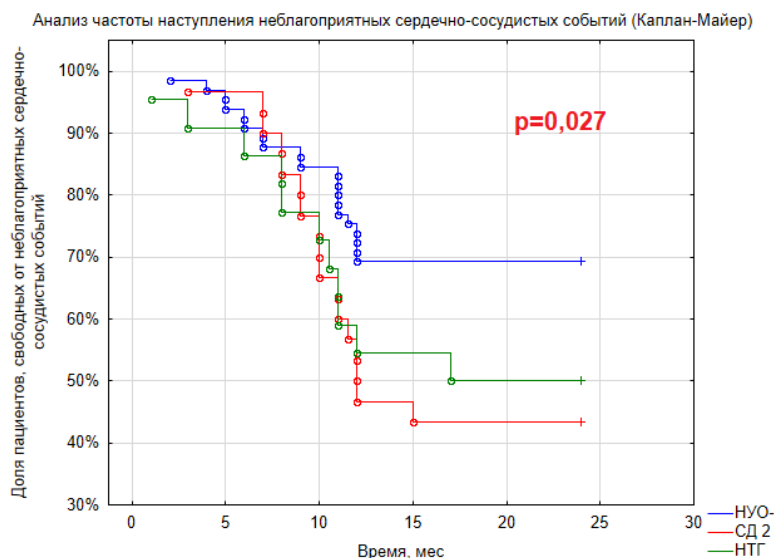


Рис. 14. Кривые Каплан-Майера вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена

Согласно результатам анализа по Каплану-Майеру (рис. 15, 16, 17) установлено, sST2 оставался значимым предиктором развития неблагоприятных ССС вне зависимости от наличия или отсутствия НУО. Для оценки прогностической роли растворимого ST2 в каждой из групп были выделены подгруппы: подгруппа А включала пациентов с физиологическими уровнями растворимой изоформы ST2, а подгруппа Б – больных с гиперэкспрессией данного биомаркера (>35 нг/мл). Выявлены статистически значимые различия по частоте наступления неблагоприятных ССС в зависимости от концентраций sST2: в подгруппах с гиперэкспрессией биомаркера вне зависимости от наличия или отсутствия НУО неблагоприятные сердечно-сосудистые события наступали значительно чаще. В частности, установлено, что более высокие уровни растворимого ST2 в группе пациентов с НУО ассоциируются с более высокой частотой наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев проспективного наблюдения.

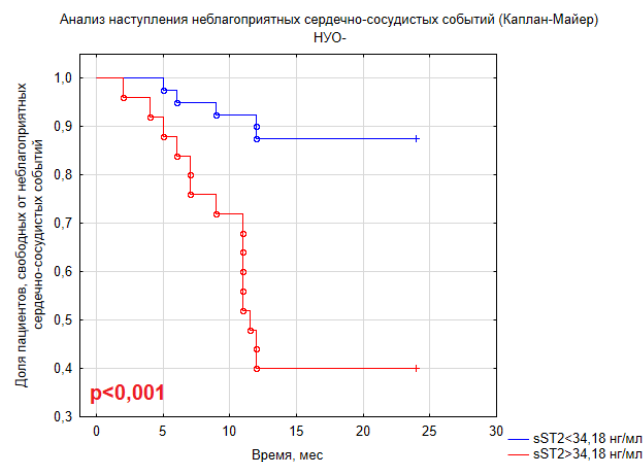


Рис. 15. Кривые Каплан-Майера вероятности развития неблагоприятных ССС в течение года в зависимости от уровней sST2 у больных без НУО

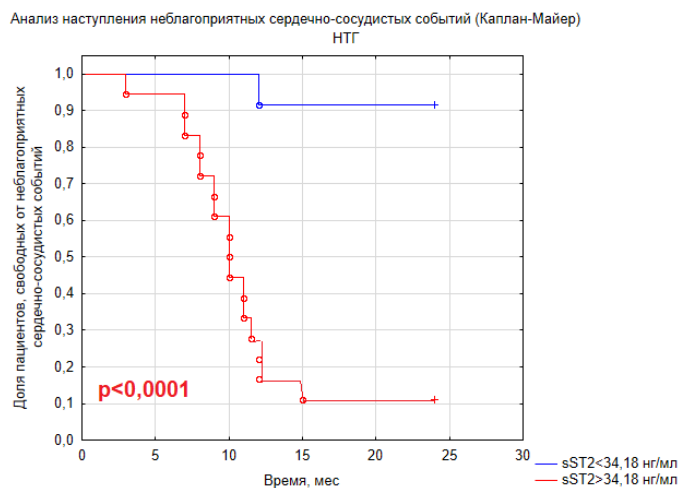


Рис. 16. Кривые Каплан-Майера вероятности развития неблагоприятных ССС в течение года в зависимости от уровней sST2 у больных с НТГ

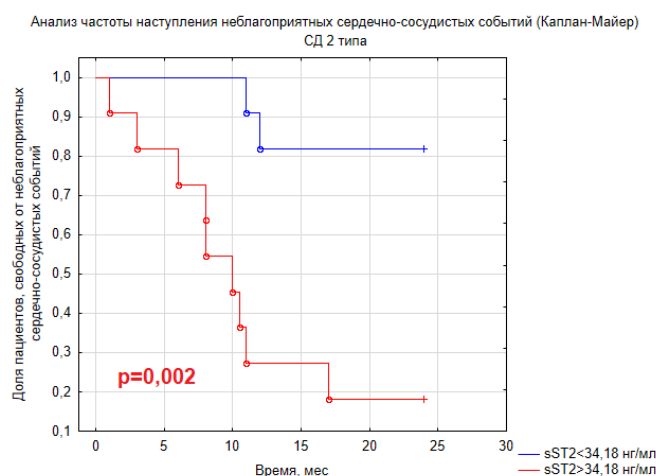


Рис. 17. Кривые Каплан-Майера вероятности развития неблагоприятных ССС событий в течение года в зависимости от уровней sST2 у больных СД 2-го типа

По данным логистической регрессии выявлено, что в группе пациентов без НУО исходно высокий уровень sST2 в 2,1 раза повышал вероятность развития неблагоприятных ССС в течение 12 месяцев проспективного наблюдения (ОШ 2,11; 95% ДИ 1,93–2,15; $p<0,001$), а у больных с НУО – в 3 раза (ОШ 3,06; 95% ДИ 2,89–3,17; $p<0,0001$).

При анализе изучаемых показателей ЭхоКГ в динамике (табл. 43) установлено, что у пациентов 1-й группы, по сравнению с больными 2-й и 3-й групп, через 12 месяцев проспективного наблюдения имело место прогрессирование ХСН, о чем свидетельствовала тенденция к увеличению объемов и размеров ЛЖ – в 3-й группе увеличение КСО на 6% и снижение ФВ ЛЖ – на 3,7%, а во 2-й группе – снижение ФВ ЛЖ на 5%.

При анализе показателей липидного спектра в зависимости от наличия или отсутствия НУО в исходном периоде и через 12 месяцев проспективного наблюдения не было выявлено статистически значимых различий (табл. 44). Во всех группах наблюдалась тенденция к снижению ОХС и ХЛ ЛПНП, однако в группе больных СД 2-го типа выявлено наибольшее снижение показателей липидного спектра, что связано с приемом в большинстве случаев (70,6%) высокодозовой терапии статинами (средняя доза аторвастатина 40 [40; 40] сутки).

В группе без НУО и в группе с НТГ также после выписки назначались высокие дозы гиполипидемических средств, однако к концу 12-месячного периода наблюдения такая терапия оставалась только у 50,6% больных, в остальных случаях наблюдалось снижение доз препаратов до средних доз аторвастатина 20 [20; 40] мг/сут., при этом 12,7% пациентов самостоятельно прекращали прием статинов к концу периода наблюдения.

Таблица 43. Динамика показателей структурно-функционального состояния ЛЖ в процессе 12-месячного проспективного наблюдения в зависимости от характера течения ХСН, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Исходно				Через 12 месяцев				Δ, %		
	1-я группа, n=65 НУО-	2-я группа, n=30 НТГ	3-я группа, n=23 СД 2	p-value	1-я группа, n=65 НУО-	2-я группа, n=30 НТГ	3-я группа, n=23 СД 2	p-value	2–6	3–7	4–8
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
sST2, нг/мл	30,51 [26,38; 37,06]	37,97 [33,18; 47,48]	41,45 [35,27; 50,37]	0,011	–	–	–	–	–	–	–
ФВ ЛЖ, %	59,0 [46,0; 64,0]	61,0 [49,0; 65,0]	54,0 [45,0; 64,0]	0,852	62,0 [45,0; 64,0]	58,0 [46,0; 6,0]	52,0 [32,0; 64,0]	0,865	+4,5	-5	-3,7*
КСР, мм	34,0 [32,0; 42,0]	34,5 [33,0; 42,0]	34,0 [32,0; 42,5]	0,979	34,0 [33,0; 47,0]	34,0 [32,0; 40,7]	34,0 [33,0; 50,5]	0,235	0	0	0
КДР, мм	51,0 [49,0; 55,0]	52,0 [50,0; 58,0]	52,0 [49,0; 55,0]	0,869	51,0 [50,0; 57,0]	52,0 [49,5; 53,0]	52, [50,0; 60,0]	0,678	0	0	0
КСО, мл	50,0 [40,0; 82,0]	45,0 [39,0; 82,0]	46,0 [39,0; 88,0]	0,981	43,0 39,0; 88,0]	45,0 [39,0; 85,0]	49,0 [41,0; 124,0]	0,239	-14*	0	+6
Примечание. КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический объем; КСО – конечный систолический объем; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; *– межгрупповые статистически значимые (p-value <0,05) различия в исходном периоде и при контрольном обследовании.											

Таблица 44. Динамика лабораторных показателей в процессе 12-месячного проспективного наблюдения в зависимости от характера течения ХСН, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Исходно				Через 12 месяцев				Δ, %		
	1-я группа, n=65 НУО-	2-я группа, n=30 НТГ	3-я группа, n=23 СД 2	p-value	1-я группа, n=65 НУО-	2-я группа, n=30 НТГ	3-я группа, n=23 СД 2	p-value	2–6	3–7	4–8
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ОХС, ммоль/л	4,9 [4,2; 5,7]	4,1 [3,3 5,2]	4,4 [3,6; 5,8]	0,055	4,5 [4,2; 5,0]	4,2 [3,71; 5,4]	3,5 [3,23; 4,02]	0,013	-8,2	+2,4	-20,5
ТГ, ммоль/л	1,32 [1,1; 1,7]	1,51 [1,112; 1,78]	1,46 [1,17; 1,95]	0,785	1,25 [0,97; 1,82]	1,49 [1,06; 1,66]	1,49 [1,21; 2,42]	0,874	-5,3	-1,3	+2
ЛПНП, ммоль/л	3,11 [2,25; 3,84]	2,45 [1,9; 3,05]	2,88 [1,8; 3,95]	0,121	2,41 [2,09; 2,96]	2,47 [2,18; 3,48]	2,18 [1,7; 2,72]	0,504	-22,5	-0,1	-24,3
ЛПВП, ммоль/л	1,14 [0,97; 1,35]	1,01 [0,87; 1,07]	0,96 [0,86; 1,22]	0,077	1,17 [0,93; 1,42]	1,09 [0,88; 1,27]	1,03 [0,85; 1,21]	0,972	+2,6	+7,3	+6,8
Примечание. ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; * – межгрупповые статистически значимые (p-value <0,05) различия в исходном периоде и при контрольном обследовании.											

По нашим данным корреляционных связей между sST2 и базальной гликемией и/или гликированным гемоглобином не было найдено. Также статистически значимых различий по уровням sST2 между группами больных с НТГ и СД 2-го типа установить не удалось. Вероятно, это связано с ограничениями исследования, к которым мы отнесли небольшое количество пациентов с СД 2-го типа и НТГ, и тот факт, что пациенты получали эффективное лечение, и гликемия у них была хорошо контролируемой, при этом известно, что гликемический контроль является известным биомаркером тяжести и прогноза сердечной недостаточности [16, 145].

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что у больных ХСН ишемической этиологии с наличием нарушений углеводного обмена (СД 2-го типа и НТГ) уровни растворимого ST2 значительно превышают содержание данного биомаркера в сыворотке крови пациентов без НУО, однако в подгруппах больных с НТГ и СД 2-го типа уровни sST2 не различаются. Также выявлено, что более высокие уровни растворимого ST2 в группе пациентов с НУО ассоциируются с более высокой частотой наступления неблагоприятных ССС в течение 12 месяцев проспективного наблюдения.

3.4. Влияние терапии бета-адреноблокаторами на уровень экспрессии ST2

В настоящее время sST2 представляет собой новый биомаркер, наряду с натрийуретическими пептидами, играющий важную роль в патофизиологии кардиоваскулярных заболеваний (дезадаптивное ремоделирование сердца, дисфункция и апоптоз миокарда, сердечная недостаточность СН, аритмогенез, внезапная сердечная смерть) [24, 56, 68, 94, 108, 169, 183, 209]. У пациентов с повышенным уровнем sST2 в крови прослеживается постоянная взаимосвязь с аутоиммунными и воспалительными заболеваниями с ответными реакциями Т-хелперных клеток 2-го типа [126]. Также известно, что повышенные уровни sST2 могут использоваться в качестве маркера в стратификации риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и частоты повторных госпитализаций у пациентов ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [24, 150, 169].

На сегодняшний день ремоделирование ЛЖ играет ключевую роль в механизмах прогрессирования СН вплоть до терминальной стадии повреждения сердца и смертельного исхода. Примечательно, что процентное изменение sST2 во время агрессивной терапии ХСН имеет прогностическую ценность в отношении развития неблагоприятных ССС [68], а терапия, которая приводит к развитию обратного ремоделирования, может значительно помочь пациентам с повышенными уровнями sST2 [24].

Доказано, что оптимальная патогенетическая терапия ХСН с использованием β -ББ, иАПФ, блокаторов рецепторов к ангиотензину II и блокаторов минералокортикоидных рецепторов обеспечивает регресс ремоделирования ЛЖ и тем самым улучшает отдаленный прогноз [24, 68, 109, 108]. Вместе с тем, на сегодняшний день существует мало данных, касающихся потенциальной взаимосвязи между эффективностью терапии ХСН, регрессом ремоделирования миокарда, антиаритмической эффективностью и уровнем экспрессии sST2 у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ. Примечательно, что из многочисленных публикаций по терапии ХСН всего в нескольких работах представлены данные по вариабельности доз β -ББ с установленной прямой корреляционной взаимосвязью с уровнем sST2 и с изменением показателей ремоделирования ЛЖ [24, 108].

Задачами настоящего раздела являлись оценка прогностической значимости уровня sST2 и оценка его роли в качестве мишени для терапии β -ББ у больных ХСН с сохраненной и промежуточной фракцией выброса.

3.4.1. Клинико-демографическая, эхокардиографическая и лабораторная характеристика обследованных больных

В исследование включено 72 пациента (59 мужчин и 13 женщин) ИБС с ХСН I–III ФК (по NYHA) с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ 63 [54; 65]% в среднем возрасте 62 [56; 69] года. Особенности клинического течения ХСН, стратификация факторов риска развития кардиоваскулярных событий изучались с учетом базового состояния экспрессии sST2 [106, 107]: 1-я группа (n=35, ST2 >35

нг/мл) и 2-я группа ($n=37$, $ST2 \leq 35$ нг/мл) и с учетом достигнутой дозы β -ББ метопролола сукцината (подгруппа А ≤ 50 мг/сут. или В >50 мг/сут.). Все суточные дозы каждого конкретного β -ББ конвертировали в общую суточную дозу, эквивалентную высвобождению метопролола сукцината (в соответствии с данными исследования PROTECT) в следующем соотношении: карведилол – 4, бисопролол – 20, пропранолол – 0,83, соталол – 1,2 [108]. В группу без терапии β -ББ ($n=15$) вошли пациенты, которые не нуждались в данной группе препаратов. Концентрация растворимой изоформы ST2 в сыворотке крови в 1-й группе составляла 46,78 [38,77; 62,52] нг/мл, во 2-й – 25,60 [22,65; 29,1] нг/мл, а в группе пациентов, не получавших терапию β -ББ – 34,95 [25,84; 61,48] нг/мл ($p<0,000001$). Клинико-демографическая характеристика обследованных больных ИБС с ХСН на момент включения в исследование в зависимости от уровня экспрессии sST2 и дозы β -ББ представлена в табл. 45.

На момент включения в исследование по возрасту, факту курения и отягощенного семейного анамнеза, частоте НУО и перенесенного ИМ группы, исследуемые группы в зависимости от уровня экспрессии sST2 и дозы β -ББ, были сопоставимы. Статистически значимых различий по уровню общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, глюкозы, фибриногена, креатинина у больных в обеих группах не найдено (табл. 46). Как видно из представленных в табл. 47 данных, у больных с гиперэкспрессией ST2, по сравнению с пациентами с нормальным содержанием sST2, показатели ЭхоКГ характеризовали более выраженные нарушения систолической и диастолической функции сердца.

Терапия, принимаемая пациентами на момент включения в исследование, была оптимальной и соответствовала современным рекомендациям (табл. 48). В подгруппе пациентов, получавших β -ББ в дозе ≤ 50 мг/сут. в перерасчете на метопролола сукцинат, средняя доза β -ББ составляла 50 [50; 50] мг/сут. (минимальная доза β -ББ составляла 25 мг/сут., максимальная – 50 мг/сут.). В подгруппе пациентов, получавших β -ББ в дозе >50 мг/сут. в перерасчете на метопролола сукцинат, средняя доза β -ББ составляла 100 [100; 100] мг/сут. (минимальная доза β -ББ составляла 75 мг/сут., максимальная – 200 мг/сут.).

Таблица 45. Клинико-демографическая характеристика пациентов на момент включения в исследование, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Группа 1А, n=19 ST2 >35 нг/мл ББЛ≤50 мг/сут.	Группа 1В, n=16 ST2 >35 нг/мл ББЛ>50 мг/сут.	Группа 2А, n=17 ST2 <35 нг/мл ББЛ≤50 мг/сут.	Группа 2В, n=20 ST2 <35 нг/мл ББЛ>50 мг/сут.	Пациенты без терапии ББЛ, n=15	*p- value
Возраст, годы	60 [54; 69]	61 [53; 69,5]	61 [58; 65]	66,5 [59,5; 70,5]	66 [58; 68]	0,178
Муж/Жен, абс. (%)	17 (89,5)/2 (10,5)	13 (81,2)/3 (18,8)	13 (76,5)/4 (23,5)	16 (80,0)/4 (20,0)	13 (86,7)/2 (13,3)	0,850
1 ФК ХСН (по NYHA)	1 (5,3)	2 (12,5)	1 (5,9)	–	1 (6,7)	0,627
2 ФК ХСН (по NYHA)	12 (63,2)	8 (50,0)	12 (70,6)	15 (75,0)	8 (53,3)	0,489
3 ФК ХСН (по NYHA)	6 (31,6)	6 (37,5)	4 (23,5)	5 (20,0)	6 (40,0)	0,796
Стенокардия напряжения ФК 2, абс. (%)	6 (31,6)	4 (25,0)	4 (23,5)	5 (20,0)	3 (20,0)	0,957
Стенокардия напряжения ФК 3, абс. (%)	12 (63,2)	10 (62,5)	12 (70,6)	15 (75,0)	11 (73,3)	0,893
Стенокардия напряжения ФК 4, абс. (%)	1 (5,3)	–	1 (5,9)	–	–	0,572
ПИКС, абс. (%)	12 (63,2)	12 (75,5)	8 (47,1)	12 (60,0)	9 (60,0)	0,599
Q-ИМ в анамнезе, абс. (%)	9 (47,4)	11 (68,7)	6 (35,3)	4 (20,0)	6 (40,0)	0,054
Перенесенное АКШ, абс. (%)	4 (21,1)	2 (12,5)	1 (5,9)	3 (15,0)	3 (20,0)	0,729
Стентирование КА в анамнезе, абс. (%)	10 (52,6)	2 (12,5)	6 (35,3)	7 (35,0)	4 (26,7)	0,154
АКШ и стентирование КА в анамнезе, абс. (%)	3 (15,8)	1 (6,3)	–	1 (5,0)	–	0,208
Нарушение ритма сердца, абс. (%)	9 (47,4)	4 (25,0)	2 (11,8)	5 (20,0)	9 (60,0)	0,024
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	19 (100,0)	16 (100,0)	17 (100,0)	20 (100,0)	15 (100,0)	0,497
Нарушение углеводного обмена, абс. (%)	7 (36,8)	6 (37,5)	4 (23,5)	5 (20,0)	4 (26,7)	0,824
Сахарный диабет 2 типа, абс. (%)	2 (10,5)	4 (25,0)	2 (11,8)	5 (20,0)	2 (13,3)	
Нарушение толерантности к глюкозе, абс. (%)	5 (26,3)	2 (12,5)	2 (11,8)	–	2 (13,3)	
Курение, абс. (%)	4 (21,1)	2 (12,5)	4 (23,5)	7 (35,0)	5 (33,3)	0,540
Отягощенный семейный анамнез, абс. (%)	4 (21,1)	2 (12,5)	3 (17,6)	3 (15,0)	5 (33,3)	0,618
Примечание: АКШ – аортокоронарное шунтирование; ББЛ – бета-блокатор; КА – коронарные артерии; ЛЖ – левый желудочек; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФК – функциональный класс.						

Таблица 46. Лабораторная характеристика пациентов, Me [Q25; Q75] (n=87)

Показатель	Группа 1А, n=19, ST2 >35 нг/мл ББЛ≤50 мг/сут.	Группа 1В, n=16, ST2 >35 нг/мл ББЛ>50 мг/сут.	Группа 2А, n=17, ST2 <35 нг/мл ББЛ≤50 мг/сут.	Группа 2В, n=20, ST2 <35 нг/мл ББЛ>50 мг/сут.	Пациенты без терапии ББЛ, n=15	p-value
Глюкоза, ммоль/л	6,0 [5,6; 6,5]	5,6 [5,1; 7,0]	5,4 [5,3; 5,7]	5,7 [5,4; 6,5]	6,1 [5,5; 6,8]	0,272
ОХС, ммоль/л	4,8 [4,0; 5,9]	5,1 [4,5; 6,1]	4,4 [4,0; 5,3]	4,1 [3,5; 4,9]	3,8 [3,3; 5,1]	0,136
Триглицериды, ммоль/л	1,7 [1,3; 1,9]	1,5 [1,1; 1,8]	1,5 [1,3; 2,1]	1,4 [1,1; 2,4]	1,3 [1,1; 1,8]	0,753
ЛПНП, ммоль/л	2,8 [2,2; 3,8]	3,3 [3,0; 4,3]	2,9 [2,4; 4,1]	2,0 [1,6; 2,7]	2,4 [1,8; 3,4]	0,053
ЛПВП, ммоль/л	1,1 [1,0; 1,3]	1,1 [0,9; 1,4]	1,0 [0,8; 1,1]	1,0 [0,8; 1,3]	1,0 [0,9; 1,2]	0,856
Креатинин, ммоль/л	86 [79; 94]	86,5 [84,5; 96,5]	80 [73; 92]	80,5 [70,5; 89]	94 [81; 104]	0,064
СКФ, мл/мин	77 [72; 82]	77,5 [55,5; 88]	82 [72; 89]	82 [75; 94]	72 [60; 82]	0,169
Фибриноген, г/л	3,8 [3,3; 4,4]	3,8 [3,5; 4,2]	3,8 [3,5; 4,1]	4,1 [3,6; 4,4]	3,9 [3,5; 4,2]	0,355
sST2, нг/мл	43,75 [38,09; 62,62]	44,05 [38,68; 52,26]	27,79 [25,13; 30,5]	22,97 [21,44; 24,7]	34,49 [25,84; 61,48]	<0,00001
NT-proBNP, пг/мл	99,8 [43,3; 1006,0]	103,5 [54,1; 581,1]	46,8 [17,9; 143,2]	75,6 [40,2; 180,0]	91,8 [57,5; 523,7]	0,147
Примечание. ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды.						

Таблица 47. Результаты сравнительного анализа структурно-функционального состояния ЛЖ, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Группа 1А, n=19, ST2 >35 нг/мл ББЛ≤50 мг/сут.	Группа 1В, n=16, ST2 >35 нг/мл ББЛ>50 мг/сут.	Группа 2А, n=17, ST2 <35 нг/мл ББЛ≤50 мг/сут.	Группа 2В, n=20, ST2 <35 нг/мл ББЛ>50 мг/сут.	Пациенты без терапии ББЛ, n=15	p-value
ФВ ЛЖ, %	59 [52; 65]	48,5 [42; 63]	63 [61; 65]	64 [63; 65,5]	64 [61; 65]	0,009
КСР, мм	35 [33; 40]	41 [34,5; 49]	33 [32; 34]	32 [30,5; 33,0]	33 [31; 34]	<0,00001
КДР, мм	51 [49; 54]	53,5 [51,2; 58]	50,6 [48; 52]	49,5 [46,5; 50,0]	49,5 [49; 52]	0,0002
КСО, мм	45 [43; 63]	68 [45; 100,5]	43 [37; 46]	39 [34,5; 42]	42 [38; 49]	<0,00001
КДО, мм	124 [108; 130]	127 [121; 172]	115 [101; 122]	105,5 [96,5; 115]	115 [105; 127]	0,0001
ИММ ЛЖ, г/м ²	97 [87; 111]	105,5 [98; 125,5]	94 [92; 104]	92,5 [83; 98,5]	94 [86; 103]	0,013
КДИ, мл/м ²	62,6 [20,5; 37,6]	67,5 [63,5; 79]	57,3 [55,3; 66,2]	54,2 [51,9; 58,1]	56,3 [53,9; 69,3]	0,0001
КСИ, мл/м ²	24,4 [20,5; 37,6]	36,4 [23; 59,4]	21,8 [20; 21,8]	20 [18,2; 21,5]	20,3 [19,6; 25,5]	<0,00001
Примечание: ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; КДИ – конечный диастолический индекс; КДО – конечный систолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КСИ – конечный систолический индекс; КСО – конечный систолический объем; КСР – конечный систолический размер; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.						

Таблица 48. Анализ терапии пациентов ХСН ишемического генеза в зависимости от уровня экспрессии sST2, абс., %

Название	Группа 1А, n=19, ST2 >35 нг/мл ББЛ≤50 мг/сут.		Группа 1В, n=16, ST2 >35 нг/мл ББЛ>50 мг/сут.		Группа 2А, n=17, ST2 <35 нг/мл ББЛ≤50 мг/сут.		Группа 2В, n=20, ST2 <35 нг/мл ББЛ>50 мг/сут.		Пациенты без терапии ББЛ, n=15		p-value при поступ- лении	p-value при выпис- ке
	Исходно	Выписка	Исходно	Выписка	Исходно	Выписка	Исходно	Выписка	Исходно	Выписка		
В-блокаторы	14 (73,7)	19 (100)	13 (81,2)	16 (100)	13 (76,5)	17 (100)	16 (80,0)	20 (100)	6 (40,0)	–	0,041	–
иАПФ	10 (52,6)	12 (63,2)	6 (37,5)	10 (62,5)	11 (64,7)	6 (35,3)	11 (55,0)	8 (40,0)	8 (53,3)	7 (46,7)	0,642	0,326
БРА	2 (10,5)	2 (10,5)	1 (6,3)	5 (31,2)	4 (23,5)	4 (23,5)	6 (30,0)	9 (45,0)	2 (13,3)	1 (6,7)	0,301	0,047
Статины	13 (68,4)	19 (100)	11 (68,7)	16 (100)	13 (76,5)	17 (100)	19 (95,0)	20 (100)	14 (93,3)	15 (100)	0,107	0,514
Диуретики	–	5 (26,3)	1 (6,3)	4 (25,0)	3 (17,6)	2 (11,8)	2 (10)	3 (15,0)	4 (26,7)	3 (20,0)	0,148	0,383
АМК	1 (5,3)	1 (5,3)	1 (6,3)	4 (25,0)	–	–	–	–	2 (13,3)	1 (6,7)	0,341	0,027
АК	5 (26,3)	7 (36,8)	3 (18,7)	7 (43,7)	5 (29,4)	8 (47,1)	7 (35,0)	10 (50,0)	4 (26,7)	6 (40,0)	0,874	0,931
Антиаритмик	1 (5,3)	4 (21,1)	–	1 (6,2)	1 (5,9)	–	1 (5,0)	2 (10,0)	4 (26,7)	8 (53,3)	0,061	0,0006
Примечание. АК – антагонисты кальциевых рецепторов; АМК – антагонисты минералокортикоидов; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.												

Таблица 49. Частота наступления неблагоприятных ССС в течение 12 месяцев проспективного наблюдения, абс, %

Показатель	Количество больных			
	Группа 1А, n=19, ST2 >35 нг/мл ББЛ≤50 мг/сут.	Группа 1В, n=16, ST2 >35 нг/мл ББЛ>50 мг/сут.	Группа 2А, n=17, ST2 <35 нг/мл ББЛ≤50 мг/сут.	Пациенты без терапии ББЛ, n=15
Рецидив стенокардии	6 (47,4)	4 (37,5)	2 (11,7)	2 (13,3)
Повторная реваскуляризация миокарда:	6 (31,6)	4 (25,0)	2 (11,7)	4 (26,7)
Прогрессирование коронарного атеросклероза	4 (21,1)	3 (18,7)	2 (11,7)	1 (6,7)
Рестеноз стента/шунта	2 (10,5)	1 (6,2)	–	1 (6,7)
Плановое этапное стентирование КА	–	–	–	2 (13,3)
Рестеноз шунта без выполнения повторной реваскуляризации (по техническим причинам)	–	1 (6,2)	–	–
неQ-инфаркт миокарда	–	1 (6,2)	–	–
Прогрессирование ХСН (по результатам ТШХ)	2 (10,5)	2 (12,5)	–	2 (13,3)
Фибрилляция предсердий	1 (5,3)	2 (12,5)	–	1 (6,7)
Желудочковая экстрасистолия IV–V градаций	2 (10,5)	–	–	–
Смертельный исход:	2 (10,5)	–	–	–
Q-инфаркт миокарда	1 (5,3)	–	–	–
Прогрессирование ХСН в раннем п/о после КШ	1 (5,3)	–	–	–
Примечание. КА – коронарная артерия; КШ – коронарное шунтирование; ТШХ – тест 6-минутной ходьбы; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.				

3.4.2. Клинические исходы у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза в зависимости от дозы бета-адреноблокатора и уровня растворимого ST2

За время нахождения в стационаре всем больным, включенным в исследование, назначались β -ББ и, с учетом достигнутой дозы β -ББ, эквивалентной высвобождению метопролола сукцината, больные обеих групп были разделены 2 подгруппы: подгруппа А ≤ 50 мг/сут. и подгруппа В > 50 мг/сут. В 1А подгруппу вошли 19 человек ($\text{ST2} > 35$ нг/мл и доза β -ББ ≤ 50 мг), в 1В подгруппу – 16 больных ($\text{ST2} > 35$ нг/мл и доза β -ББ > 50 мг), во 2А подгруппу – 17 человек ($\text{ST2} \leq 35$ нг/мл доза β -ББ ≤ 50 мг) и во 2В подгруппу было включено 20 человек ($\text{ST2} \leq 35$ нг/мл и доза β -ББ > 50 мг).

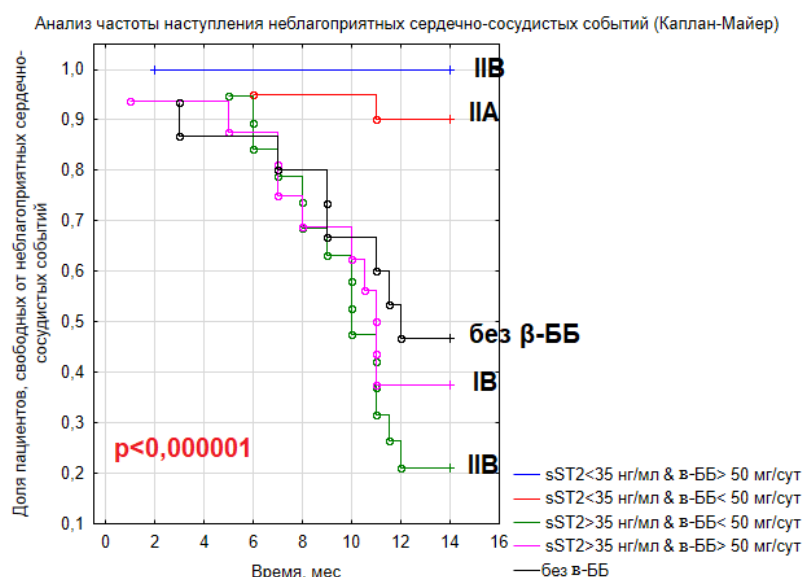


Рис. 18. Кривые Каплана-Майера вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года в зависимости от уровня sST2 и дозы β -блокатора

По результатам анализа по Каплану-Майеру установлено, что частота наступления неблагоприятных ССС в подгруппах статистически значимо различалась ($p < 0,000001$) (рис. 18). Чаще всего неблагоприятные ССС в течение года регистрировались в 1А подгруппе ($n=19$) – у 15 (78,9%) пациентов, при этом в 2В подгруппе ($n=20$) неблагоприятные ССС не были зафиксированы ни в одном

из случаев, во 2А подгруппе (n=17) неблагоприятное течение ХСН регистрировалось в 2 (10,0%) случаях, а в 1В подгруппе (n=16) – у 10 (62,5%) больных. В группе пациентов, которые не получали β-ББ, неблагоприятные ССС имели место в 8 (53,3%) случаях (табл. 49).

При межгрупповом сравнении уровней sST2 выявлены статистически значимые различия как в исходном ($p < 0,00001$) периоде, так и через 12 месяцев проспективного наблюдения ($p=0,012$) (табл. 50). Через 12 месяцев проспективного наблюдения в подгруппе 1В (sST2>35 нг/мл и доза β-ББ >50 мг) уровень sST2 статистически значимо снижался ($p=0,003$) на 36,5% с 44,05 [38,68; 52,26] нг/мл до 27,96 [20,29; 30,17] нг/мл. В остальных подгруппах пациентов, получавших β-ББ, выявлена тенденция к снижению уровней sST2 в сравнении с исходными значениями (табл. 51).

У 15 больных ИБС с ХСН, которым в соответствии с настоящими рекомендациями не требовалась терапия β-ББ (стабильная ИБС без ИМ в анамнезе, целевая ЧСС без терапии β-ББ) имела место тенденция к увеличению уровней sST2 через 12 месяцев: исходный уровень sST2 был на 3,9% ($p=0,241$) меньше с сравнении с уровнем экспрессии sST2 через 12 месяцев, составив соответственно 34,95 [25,84; 61,48] и 38,85 [22,13; 54,05] нг/мл.

Неблагоприятные ССС чаще всего наступали в подгруппе 1А с гиперэкспрессией sST2 и низкими дозами β-ББ, тогда как в группе с физиологическими уровнями sST2 и адекватными дозами β-ББ случаи неблагоприятного течения ХСН не зарегистрированы. Пациенты с исходно высокими уровнями sST2 и назначенными высокими дозами β-ББ имели преимущества от такой терапии, отражавшейся в максимальном снижении уровня sST2 на 36,5% (рис. 19).

Абсолютное преимущество высоких доз β-ББ отмечалось у пациентов с ST2 >35 нг/мл не только в снижении уровня экспрессии маркера, но и в увеличении ФВ ЛЖ на 15,6% ($p=0,783$) с 48,5 [42,0; 63,0]% до 57,5 [50,0; 64,0]%, уменьшении КДО на 7,1% и КСР на 4,7%. В контрольной группе в отношении ФВ ЛЖ выявлена тенденция ($p=0,678$) к ее снижению на 1,6%. Основные эхокардиографические характеристики представлены в таблице 52.

Таблица 50. Результаты межгруппового сравнительного анализа уровней ST2 у участников исследования на этапах 12-месячного проспективного наблюдения, [Q25; Q75]

Показатель	1А подгруппа (n=19)	1В подгруппа (n=16)	2А подгруппа (n=17)	2В подгруппа (n=20)	Критерий Краскела- Уоллиса	p Mann-Whitney U Test с поправкой Бонферрони					
						2–3	2–4	2–5	3–4	3–5	4–5
ST2 исходно, нг/мл	43,75 [38,09; 62,62]	44,05 [38,68; 52,26]	27,79 [25,13; 30,50]	22,97 [21,44; 24,75]	p <0,00001	0,014	<0,00001	<0,00001	<0,00001	<0,000001	0,871
ST2 через 12 мес., нг/мл	40,63 [33,08; 46,15]	27,96 [20,29; 30,17]	25,01 [24,29; 32,58]	21,21 [20,17; 33,37]	p=0,012	0,018	0,005	0,008	0,543	0,879	0,377
Примечание. 1А подгруппа: (ST2 >35 нг/мл и доза β-блокатора ≤50 мг), 1В подгруппа (ST2 >35 нг/мл и доза β-блокатора >50 мг), 2А подгруппа (ST2 ≤35 нг/мл доза β-блокатора ≤50 мг), 2В подгруппа (ST2 ≤35 нг/мл и доза β-блокатора >50 мг).											

Таблица 51. Динамика уровня sST2 в подгруппах обследованных больных на момент включения в исследование и через 12 месяцев проспективного наблюдения, нг/мл, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Исходно	Через 12 месяцев	Δ , %	Wilcoxon Matched Pairs Test с поправкой Бонферрони
1А подгруппа (n=19)	43,75 [38,09; 62,62]	40,63 [33,08; 46,15]	-7,1	0,262
1В подгруппа (n=16)	44,05 [38,68; 52,26]	27,96 [20,29; 30,17]	-36,5	0,003
2А подгруппа (n=17)	27,79 [25,13; 30,50]	25,01 [24,29; 32,58]	-10,0	0,441
2В подгруппа (n=20)	22,97 [21,44; 24,75]	21,21 [20,17; 33,37]	-7,7	0,085
Примечание. 1А подгруппа: (ST2 >35 нг/мл и доза β -блокатора $\leq$ 50 мг), 1В подгруппа (ST2 >35 нг/мл и доза β -блокатора >50 мг), 2А подгруппа (ST2 $\leq$ 35 нг/мл доза β -блокатора $\leq$ 50 мг), 2В подгруппа (ST2 $\leq$ 35 нг/мл и доза β -блокатора >50 мг).				

Таблица 52. Динамика структурно-функциональных показателей состояния ЛЖ в процессе 12-месячного проспективного наблюдения в зависимости от характера течения ХСН, Me [Q25; Q75]

Показатель	Группа 1А, n=19, ST2 >35 нг/мл ББЛ≤50 мг/сут		Группа 1В, n=16, ST2 >35 нг/мл ББЛ>50 мг/сут		Группа 2А, n=17, ST2 <35 нг/мл ББЛ≤50 мг/сут		Группа 2В, n=20, ST2 <35 нг/мл ББЛ>50 мг/сут		Пациенты без терапии ББЛ, n=15	
	Исходно	Через 12 месяцев	Исходно	Через 12 месяцев	Исходно	Через 12 месяцев	Исходно	Через 12 месяцев	Исходно	Через 12 месяцев
ФВ ЛЖ, %	59 [52; 65]	62 [52; 64]	48,5 [42; 63]	57,5 [50; 64]	63 [61; 65]	65 [63; 65]	64 [63; 65,5]	64 [64; 65]	64 [61; 65]	63 [54; 64]
КСР, мм	35 [33; 40]	37 [32; 40]	41 [34,5; 49]	35 [33; 40]	33 [32; 34]	33 [32; 33]	32 [30,5; 33,0]	32 [31; 33]	33 [31; 34]	33 [31; 40]
КДР, мм	51 [49; 54]	51,5 [50; 55]	53,5 [51,2; 58]	51 [50,5; 54,75]	50,6 [48; 52]	50 [49; 51]	49,5 [46,5; 50,0]	49,5 [46; 51]	49,5 [49; 52]	51 [47,5; 53]
КСО, мм	45 [43; 63]	43 [43; 60]	68 [45; 100,5]	48,5 [41,8; 68,5]	43 [37; 46]	41 [39; 44]	39 [34,5; 42]	39 [34; 41]	42 [38; 49]	41 [37; 50]
КДО, мм	124 [108; 130]	124 [112; 130]	127 [121; 172]	118,5 [114; 132]	115 [101; 122]	112 [107; 119]	105,5 [96,5; 115]	105,5 [96; 116]	115 [105; 127]	109 [103; 120]
ИММ ЛЖ, г/м ²	97 [87; 111]	93 [84; 104]	105,5 [98; 125,5]	100 [92; 106]	94 [92; 104]	89 [86; 95]	92,5 [83; 98,5]	95 [89; 102]	94 [86; 103]	90,5 [82; 100]
КДИ, мл/м ²	62,6 [20,5; 37,6]	61,4 [57,1; 72,6]	67,5 [63,5; 79]	64,45 [59,4; 69]	57,3 [55,3; 66,2]	59,6 [59,3; 60,6]	54,2 [51,9; 58,1]	54,6 [52; 58,4]	56,3 [53,9; 69,3]	59,8 [50,7; 68,4]
КСИ, мл/м ²	24,4 [20,5; 37,6]	23,6 [21,9; 32,4]	36,4 [23; 59,4]	24,9 [21,4; 35,5]	21,8 [20; 21,8]	21,7 [21,2; 22,2]	20 [18,2; 21,5]	19,7 [18,9; 20,9]	20,3 [19,6; 25,5]	22,4 [18,2; 29,8]
Примечание: ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; КДИ – конечный диастолический индекс; КДО – конечный систолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КСИ – конечный систолический индекс; КСО – конечный систолический объем; КСР – конечный систолический размер; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.										

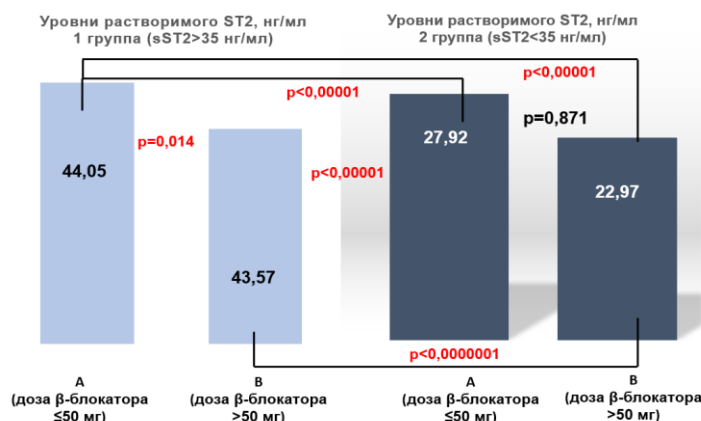


Рис. 19. Межгрупповые различия по частоте наступления неблагоприятных событий у пациентов ИБС с ХСН в зависимости от уровня sST2 и дозы β-ББ

Результаты исследования показали, что длительная профилактическая терапия β-ББ обеспечивает антиишемический и гемодинамический эффекты у пациентов ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ, возможно, за счет снижения уровня экспрессии sST2. Так, в группе пациентов с относительно благоприятным фенотипом развития ХСН определялась самая низкая частота ССС на фоне минимальных и средних доз β-ББ, а у пациентов, принимавших лечебные дозы β-ББ, не было зарегистрировано неблагоприятного течения ХСН. У пациентов с неблагоприятным фенотипом развития ХСН, исходный уровень sST2 оказался выше (подгруппа 1А – 43,75 [38,09; 62,62] нг/мл и подгруппа 1В – 44,05 [38,68; 52,26] нг/мл, при этом у пациентов подгруппы 1В, получавших дозы β-ББ > 50 мг/сут., выявлено максимальное снижение уровня экспрессии sST2 через 12 месяцев наблюдения: уровень sST2 статистически значимо снижался ($p=0,003$) на 36,5% ($p=0,003$) с 44,05 [38,68; 52,26] нг/мл до 27,96 [20,29; 30,17] нг/мл.

3.4.3. Роль растворимого ST2 в стратификации риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности на фоне терапии бета-адреноблокаторами

Дополнительно проведена оценка случаев прогрессирования ХСН, проявлявшаяся снижением ФВ ЛЖ (>5%), увеличением КДО и КСО, снижением

на 1 и более ФК ХСН по NYHA (по данным ТШХ), появлением новых признаков/симптомов ХСН, повторные госпитализации по причине декомпенсации ХСН. Среди пациентов (n=37) с физиологическим уровнем sST2 и получавших β -ББ в любых дозах не было зарегистрировано случаев прогрессирования ХСН, в группе с исходно повышенными уровнями sST2 (>35 нг/мл, n=35) прогрессирование ХСН зарегистрировано в 10 (28,6%) случаях, тогда как у пациентов, не получавших β -ББ, прогрессирование ХСН диагностировалось в 6 (40%) случаях ($p=0,004$). Причем у пациентов с гиперэкспрессией sST2, получавших высокие дозы β -ББ, прогрессирование ХСН регистрировалось реже в сравнении с пациентами с гиперэкспрессией sST2, получавших низкие дозы β -ББ: 4 (25,0%) и 6 (31,6%) случаев соответственно. Так, у пациентов с прогрессированием ХСН (n=16) уровень sST2 был в 2 раза больше ($p<0,0000001$) в сравнении с пациентами без признаков прогрессирования ХСН (n=71), составив 70,48 [46,04; 78,77] нг/мл и 35,18 [24,15; 39,06] нг/мл соответственно.

По данным ROC-анализа установлено, что у больных ИБС с ХСН, перенесших реваскуляризацию миокарда, уровень sST2 может рассматриваться в качестве биомаркера, позволяющего с высокой степенью вероятности прогнозировать прогрессирование ХСН (рис. 20).

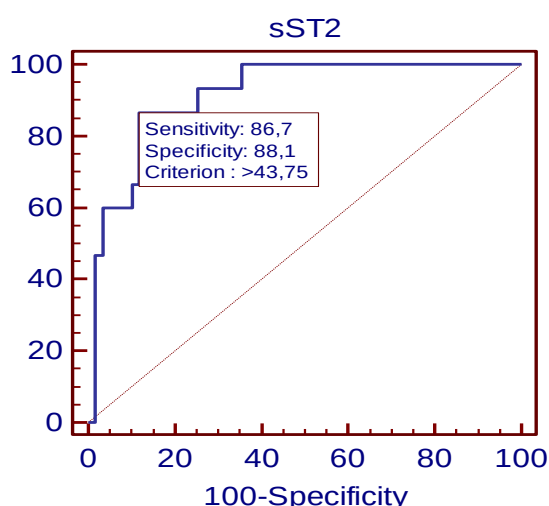


Рис. 20. Чувствительность и специфичность значений концентрации sST2 в стратификации риска прогрессирования ХСН у больных с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ (ROC-анализ)

Таблица 53. Динамика структурно-функциональных показателей состояния ЛЖ в процессе 12-месячного проспективного наблюдения в зависимости от характера течения ХСН, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Исходно			p-value	Через 12 месяцев			p-value	Δ, % 2–6	Δ, % 3–7
	Благоприятное течение ХСН (n=71)	Прогрессирование ХСН (n=16)	Δ, % 2–3		Благоприятное течение ХСН (n=71)	Прогрессирование ХСН (n=16)	Δ, % 6–7			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
sST2, нг/мл	35,18 [24,15; 39,06]	70,48 [46,04; 78,77]	+100,3	<0,0000001	28,82 [21,07; 33,22]	50,40 [35,75; 54,05]	+42,8	<0,0001	-19*	-28,5
ФВ ЛЖ, %	64,0 [60,0; 65,0]	53,0 [41,5; 63,0]	-20,7	<0,001	64,0 [62,0; 65,0]	50,5 [41,0; 62,0]	-21,1	<0,00001	0	+4,7
КСР, мм	33,0 [31,0; 34,0]	38,2 [33,5; 50,2]	+15,7	<0,001	33,0 [31,0; 34,0]	42,2 [34,0; 47,0]	+21,8	<0,0001	0	+9,5
КДР, мм	50,0 [48,0; 52,0]	53,5 [50,5; 58,5]	+7	0,002	50,0 [49,0; 51,0]	53,5 [51,0; 58,0]	+7	<0,001	0	0
КСО, мм	43,0 [30,0; 49,0]	59,5 [44,5; 91,5]	+27,7	<0,001	41,0 [37,0; 44,0]	68,5 [43,0; 95,0]	+40,1	<0,001	-5	+15
КДО, мм	115,0 [104,0; 124,0]	126,0 [117,0; 154,5]	+8,7	0,004	113,0 [104; 118,0]	126 [112,0; 170,0]	+8	0,006	-2	0
КСИ, мл/м ²	21,2 [19,6; 24,3]	31,95 [22,05; 53,75]	+33,6	0,002	21,2 [19,2; 23,35]	36,0 [23,6; 45,9]	+41,1	0,046	0	+12,6
Примечание. КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический объем; КСО – конечный систолический объем; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; * – межгрупповые статистически значимые (p-value <0,05) различия в исходном периоде и при контрольном обследовании.										

На ROC-кривой отражена чувствительность и специфичность значений растворимого ST2 в стратификации риска прогрессирования ХСН. По данным анализа «точкой отсечения» – cut off, характеризующей развитие неблагоприятных ССС у больных ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ с чувствительностью данного критерия 86,7% при специфичности 88,1%, является концентрация sST2 43,75 нг/мл (AUC – 0,92; 95% ДИ 0,886–0,965; $p<0,0001$).

У пациентов с прогрессированием ХСН в динамике отмечена тенденция к снижению ФВ ЛЖ на 4,7% с 53,0 [41,5; 63,0] до 50,5 [41,0; 62,0]%, увеличением КСР на 9,5%, КСО на 15% и КСИ на 12,6% (табл. 53). Несмотря на то, что в обеих группах выявлено снижение уровней sST2, вероятнее всего, связанное с назначением β -ББ в большинстве случаев (82,7%), в группе с благоприятным течением ХСН зарегистрировано статистически значимое снижение уровней sST2 на 19% ($p=0,043$) до физиологических уровней с 35,18 [24,15; 39,06] нг/мл до 28,82 [21,07; 33,22], тогда как в группе неблагоприятного течения ХСН отмечалась лишь тенденция к снижению уровней sST2 ($p=0,154$), при этом сохранялась гиперэкспрессия sST2 (>35 нг/мл).

Таким образом, установлена роль sST2 в качестве мишени для терапии β -ББ у больных ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ, перенесших реваскуляризацию миокарда. Также выявлено, что снижение уровней sST2 на фоне терапии β -ББ является дозозависимым. Это обстоятельство диктует необходимость разработки более эффективных программ персонализированной оптимизации профилактики и лечения, в частности, с более интенсивным использованием β -ББ у особой когорты больных ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ, ассоциируемых с повышенным риском прогрессирования ХСН.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на успехи, достигнутые в области изучения патогенеза, особенностей течения, клинических проявлений и методов лечения, ХСН является значимой проблемой общественного здравоохранения, а прогноз больных ХСН остается неблагоприятным [34]. Распространенность сердечной недостаточности в общей популяции составляет 1,5–2,0%, а среди лиц старше 65 лет достигает 6–10%, насчитывая 26 миллионов людей во всем мире, из которых 8,1 миллионов больных – в РФ [1, 51, 158]. После постановки диагноза ХСН 5- и 10-летняя выживаемость пациентов составляет 50 и 10% соответственно [90, 148]. Эпидемиологические исследования ЭПОХА-ХСН (8 регионов РФ, 19500 респондентов) и ЭПОХА-О-ХСН (одномоментное госпитальное исследование в 22 регионах РФ) показали, что ХСН I–IV ФК наблюдается у 7% населения (7,9 миллионов человек). Клинически выраженная ХСН (II–IV ФК) имеет место у 4,5% населения (5,1 миллионов человек), а распространенность терминальной ХСН (III–IV ФК) достигает 2,1% (2,4 миллионов человек) [1, 2]. По оценке контингента пациентов, включенных в многоцентровые исследования по выживаемости больных ХСН, в настоящее время установлено, что ИБС является одной из основных этиологических причин развития сердечной недостаточности [4].

Основной причиной развития ИБС является коронарный атеросклероз, и поэтому проблема эффективного лечения данного заболевания является стратегически важным звеном лечения ИБС, а коронарная реваскуляризация остается основным патогенетическим подходом, обеспечивающим сохранение жизни пациентов, улучшение ее качества и отдаленного прогноза заболевания [8, 38]. В связи с существенным увеличением числа лет, проживаемых больными ИБС с ХСН в состоянии нетрудоспособности по причине повышения эффективности методов лечения и их доступности, важно идентифицировать риски развития сердечно-сосудистых осложнений и своевременно определять

научно обоснованную стратегию эффективной патогенетической терапии, направленную на улучшение качества жизни пациентов, снижения смертности от сердечно-сосудистых событий и уменьшение экономических затрат государства на лечение ХСН и сердечно-сосудистых осложнений.

В последние десятилетия активно изучаются перспективные возможности применения биомаркерной стратегии ранней персонифицированной диагностики кардиоваскулярной патологии [64], при этом комбинированное использование новых высокоспецифичных кардиобиомаркеров позволяет с высокой степенью точности стратифицировать риск развития неблагоприятного течения ИБС с ХСН.

Современные биомаркеры являются высокочувствительными медиаторами для оценки патогенетических механизмов развития и прогрессирования ХСН [64]. Особый интерес представляют данные по концентрации нового биомаркера, экспрессируемого кардиомиоцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками, члена семейства рецепторов интерлейкина-1 – растворимой изоформы ST2, лигандом которого является интерлейкин-33 [184]. Ответ здоровой сердечной ткани на повреждение или механический стресс включает продукцию и связывание IL-33 с ST2L, запуская кардиозащитный сигнальный каскад предотвращения фиброза, ремоделирования сердца и развития сердечной недостаточности. Растворимый ST2 блокирует кардиопротективный эффект IL-33 [126]. Согласно результатам различных исследований, sST2 обладает большей прогностической ценностью в отношении развития фатальных кардиоваскулярных исходов, чем уровень NT-proBNP [177, 193]. В отличие от NT-proBNP/BNP, уровень экспрессии sST2 не зависит от таких факторов, как индекс массы тела, пол, возраст, статус курения, наличия сопутствующих заболеваний (главным образом, почечной дисфункции) и имеет самую низкую среди основных кардиобиомаркеров внутри- и межиндивидуальную изменчивость [140].

Накопление знаний о влиянии sST2 и ST2L на сердечно-сосудистую систему привело к тому, что оценка уровней sST2 в сыворотке крови рассматривается как новый маркер сердечно-сосудистых событий и клинических

состояний, прежде всего, связанных с СН [140, 150]. В частности, в настоящее время sST2 активно изучается у больных ИБС ввиду высокой его потенциальной прогностической значимости и многообещающей перспективе использования в качестве компонента биомаркер-управляемой терапии.

Роль sST2 в качестве маркера развития неблагоприятных ССС у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ установлена по результатам нескольких исследований [78, 104, 108, 123]. Однако, несмотря на то, что в последнее время усилия современных ученых направлены на изучение диагностической и прогностической ролей sST2 у больных ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ, данные этих исследований достаточно противоречивы.

Полученные нами результаты также позволили отнести sST2 к важным биомаркерам прогнозирования отдаленных неблагоприятных кардиоваскулярных исходов у пациентов с ХСН со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ в дополнение к традиционным факторам риска. В частности, установлено, что у больных с фенотипом неблагоприятного течения ХСН ишемического генеза уровень sST2 в покое достигал 39,68 [32,28; 52,32] нг/мл, что на 26,2% превышал ($p=0,007$) аналогичный показатель у больных с благоприятным течением патологии – 29,29 [26,34; 33,78] нг/мл. По данным ROC-анализа у пациентов ИБС и ХСН с промежуточной или сниженной ФВ ЛЖ уровень ST2 33,14 нг/мл и более с чувствительностью 73,3% при специфичности 75,0% следует рассматривать в качестве маркера неблагоприятных ССС ($AUC = 0,77$, $p=0,002$).

Наши данные не противоречат результатам нескольких международных исследований, показавших прогностическую значимость sST2. В частности, в рамках проводимого исследования PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) измерялись концентрации sST2 в большой группе пациентов ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Было установлено, что циркулирующие уровни sST2, маркера сердечного фиброза, связаны с сердечно-сосудистой смертностью и госпитализацией ХСН [162]. В другом исследовании TRIUMF (Unique and novel

strategies for Management of Patients with Heart Failure) авторы выявили связь между уровнем sST2 и частотой смертности от всех причин и повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН в течение года наблюдения у 496 пациентов, госпитализированных с острой СН [154]. В одном из метаанализов также показано, что при ХСН sST2 был связан с увеличением относительного риска смерти в 1,75 раз от всех причин и в 1,79 раз – для сердечно-сосудистой смерти [63]. По данным D.A. Pascual-Figal et al. (2009), биомаркер фиброза sST2 являлся предиктором внезапной смерти в исследовании амбулаторных пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ [170]. Однако нами впервые установлена прогностическая значимость уровней растворимой изоформы ST2 после выполнения ТШХ в стратификации риска развития неблагоприятных ССС у пациентов ХСН с промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ. Подобное исследование проводилось с оценкой динамики уровней NT-proBNP после физической нагрузки у больных с ХСН с сохраненной или промежуточной ФВ ЛЖ, по результатам которого выявлено статистически значимое увеличение содержания NT-proBNP как после ТШХ, так и при стресс-ЭхоКГ с велоэргометрией [5]. При этом в группе контроля ТШХ не приводил к увеличению содержания в крови NT-proBNP, что, вероятно, связано с тем, что 6-минутная ходьба в обычном темпе для практически здоровых людей не является серьезным патологическим «нагрузочным» фактором, приводящим к повышению потребности сердца в кислороде и не вызывает каких-либо нарушений кровоснабжения миокарда [5]. Обращает на себя внимание тот факт, что уровень sST2 после физической нагрузки (после проведения ТШХ) обладает большей прогностической значимостью в отношении развития неблагоприятных ССС у пациентов с ХСН с промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ по сравнению с уровнями sST2 в покое. В частности, по данным ROC-анализа после проведения ТШХ «точкой отсечения» – cut off, характеризующей развитие неблагоприятных ССС с чувствительностью данного критерия 86,7% при специфичности 85,0%, являлась концентрация растворимого ST2 34,58 нг/мл (AUC – 0,86; $p < 0,0001$).

Другой изучаемой нами проблемой являлась оценка уровней sST2 в диагностике рестенозов стентов у больных ХСН с промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ, перенесших эндоваскулярное лечение ИБС. Это обусловлено тем, что и на сегодняшний день ключевым звеном, значительно лимитирующим эффективность стентирования в отдаленные сроки после коронарных манипуляций, остается проблема рестеноза стентов – сложного патофизиологического явления, обусловленного совокупностью патологических процессов, которые определяются реакцией сосудистой стенки на повреждение и представляют собой комбинацию ремоделирования сосудистой стенки в зоне манипуляции, тромбоза и клеточной пролиферации [37, 45].

Очевидно, что проведенные к настоящему времени немногочисленные многоцентровые исследования, в том числе, данные регистров RESEARCH, 2004; ARTS II, 2006; ERACI III, 2006, не позволяют объективно определить основные морфологические и клинико-патофизиологические факторы, способствующие частому возникновению рестенозов коронарных стентов. Это обуславливает необходимость дальнейшего поиска диагностических неинвазивных маркеров повышенного риска развития рестеноза стента КА у больных ИБС с ХСН. В этом направлении в некоторых, сравнительно немногочисленных, исследованиях было показано, что в рестенозировании стентов КА после эндоваскулярных вмешательств важную роль играют факторы воспаления [29, 182].

В научной литературе рассматриваются различные маркеры, являющиеся показателями возможного развития рестеноза стента, такие как С-реактивный белок, фибриноген [167], BNP [119], а также эозинофильный катионный белок и другие. Однако по данным метаанализа, проведенного в 2009 г., в который вошли более 2 тысяч больных, установлено, что повышение уровня С-реактивного белка было ассоциировано с возникновением позднего тромбоза стента, а не с развитием рестеноза. Уровень фибриногена, так же, как и определение количества лейкоцитов не являются специфическими, т.е. характерными только для рестеноза показателями. Повышение уровня BNP может быть независимым предиктором

возникновения рестеноза, но в то же время, повышенный уровень данного показателя может быть связан с сердечной недостаточностью, гипертрофией левого желудочка, миокардитом и другими заболеваниями [119].

О большом интересе к проблеме рестенозирования стентов свидетельствует активная разработка новых способов прогнозирования и диагностики таковых. А.Т. Тепляковым и соавт. (2015) изучались возможности диагностики рестенозов стентов по динамике концентрации провоспалительных (ИЛ-6, ФНО α) цитокинов [42]. Установлено, что определение данных биомаркеров до операции и через 9 месяцев после нее на фоне терапии неселективными β -ББ, плавиксом, аспирином и статинами (симвастатин, аторвастатин) может использоваться для диагностики рестенозов стентов.

Анализ полученных нами данных позволяет заключить, что уровень растворимого ST2 в покое в сыворотке крови пациентов ИБС с ХСН взаимосвязан с развитием рестеноза стента, что также позволяет использовать его в качестве неинвазивного маркера для диагностики рестенозов стентов. При этом после проведения ТШХ у больных с рестенозом стента и без него обнаруживалась разнонаправленная динамика уровня sST2: у больных с рестенозом стента после выполнения ТШХ регистрировалось снижение уровня sST2 от исходного на 6,91 нг/мл – на 14,8% ($p=0,013$), а у больных без рестеноза выявлена тенденция к его повышению на 1,43 нг/мл (11,7%; $p=0,654$). Мы склонны объяснять это тем, что у пациентов без рестеноза стента 6-минутная ходьба в обычном темпе не приводила к значимым изменениям уровня маркера в связи с адекватным увеличением кровотока коронарной сосудистой сети соответственно потребностям миокарда, в то время как у больных с рестенозом стента – истощение коронарного резерва приводило к снижению уровня экспрессии растворимой изоформы ST2.

Взаимосвязь уровня sST2 с наличием рестеноза стента у такой тяжелой когорты пациентов с ХСН со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ позволяет выделить приоритетную группу больных ИБС с ХСН, перенесших стентирование КА, с целью проведения диагностической КГ с одномоментной повторной

реваскуляризацией миокарда. Это позволит сократить количество диагностических КГ с ложноположительным результатом в отношении наличия рестеноза и, следовательно, уменьшить стоимость обследования и количество возможных осложнений (например, контрастинодуцированная нефропатия).

Предлагаемый метод был апробирован на 37 пациентах и позволил диагностировать у больных с рецидивом стенокардии через 12 месяцев после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда посредством стентирования КА, развитие рестеноза стента КА неинвазивным методом – путем количественной оценки экспрессии нового биомаркера sST2 в сыворотке крови.

С другой стороны, принимая во внимание высокую смертность больных ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ, важно своевременно выявлять пациентов с высоким риском развития неблагоприятных ССС. Современная терапия является весьма затратной, поэтому поиск наиболее информативных и недорогих диагностических тестов становится все более необходимым для выбора оптимальной стратегии лечения, поэтому другой основной задачей нашего исследования являлась оценка прогностической значимости sST2 в стратификации риска развития неблагоприятных ССС у больных ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ в течение 12 месяцев.

Одной из фундаментальных ответных реакций миокарда ЛЖ на ишемический гемодинамический стресс является секреция ряда гуморальных факторов, таких как хромогранин А, адреномедуллин, стимулирующий фактор роста ST2, предсердный и мозговой натрийуретические пептиды [111]. Из всего многообразия существующих современных биохимических маркеров лишь натрийуретические пептиды вошли в рекомендации по ведению пациентов с СН, зарекомендовав себя как маркеры миокардиального стресса или дисфункции миокарда и СН [177, 193]. Однако если BNP/NT-proBNP помогают врачу идентифицировать диагноз СН пациентам с клиническими проявлениями, то ряд исследований подтверждает высокоточную прогностическую роль ST2 в качестве аддитивного маркера (особенно у бессимптомных пациентов) [108, 123, 133]. В то

же время один биомаркер не может отразить все аспекты синдрома ХСН [213]. При этом по литературным данным, колебание физиологических границ уровня NT-proBNP зависит от суточного дисбаланса гормонов, пола, возраста, индекса массы тела, кроме того, его содержание может изменяться при различных заболеваниях почек, а также после перенесенной инфекции [176]. Уровень ST2 не зависит от таких факторов, как возраст, пол, ИМТ, фибрилляция предсердий, СН в анамнезе, анемия и почечная недостаточность [122]. В нашем исследовании также не было выявлено корреляционных взаимосвязей между концентрацией растворимой изоформы ST2 и скоростью клубочковой фильтрации, уровнем глюкозы, стажем ИБС, курением, возрастом, полом и наличием фибрилляции предсердий у больных ИБС с ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ. Однако установлена положительная статистически значимая взаимосвязь ($p < 0,05$) sST2 с уровнем ОХС и ХС ЛПНП, тяжестью поражения коронарного русла. Данные нашего исследования не противоречат результатам исследования Demyanets et al. (2014), включавшего 373 пациента с ИБС, в котором также не было найдено взаимосвязи уровня sST2 с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска (пол, возраст, гиперлипидемия, уровень АД, курение и др.) [95]. При этом статистически значимые различия между концентрациями sST2 у пациентов с ИБС и контрольной группой с ангиографически подтвержденным отсутствием атеросклеротического поражения коронарного русла не выявлены [95]. Напротив, в исследовании A. Tsapaki et al. (2010) установлена взаимосвязь между полиморфизмами дистальной части гена ST2 и тяжестью поражения коронарного русла [198]. Все это говорит о том, что данные о роли sST2 в развитии атеросклероза КА довольно противоречивы, и их явно недостаточно, в связи с чем требуются дальнейшие исследования sST2 в данной области.

Имеются обнадеживающие данные о потенциальной роли sST2 при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Этот биомаркер недавно был включен в Европейские и Американские руководства по лечению ХСН [153]. В исследованиях S.U. Rehman et al. (2008) и R.V. Shah et al. (2009) при проведении

многофакторного анализа Кокса, включавшего несколько установленных клинических и биохимических прогностических переменных, sST2 оставался независимым предиктором смертности и показал более значимую прогностическую ценность по сравнению с натрийуретическими пептидами [176, 186]. J.L.Jr. Januzzi et al. (2007) и K. Wojtczak-Soska et al. (2013) установлена высокая прогностическая ценность sST2 у больных с декомпенсированной СН [122, 213]. В исследовании LURIC (LUdwigshafen RIsk and Cardiovascular Health) оценивалась прогностическая значимость sST2 у пациентов со стабильной ИБС (n=1345) [96]. Показано, что пороговый уровень sST2 >24,6 нг/мл являлся долгосрочным предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности с медианой наблюдения 9,8 лет, при этом значение медианы было меньше порогового уровня – 35 нг/мл, рекомендованного для оценки прогноза при ХСН.

Полученные нами данные позволяют отнести sST2 к важным биомаркерам как развития и прогрессирования ХСН, так и прогнозирования отдаленных неблагоприятных кардиоваскулярных исходов у больных ИБС с ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ, перенесших реваскуляризацию миокарда. Нами было обследовано 87 пациентов (72 мужчины и 15 женщин) ИБС с ХСН I–III ФК (по NYHA) с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ, которые были запланированы для проведения реваскуляризации миокарда. В частности, установлено, что у больных с фенотипом неблагоприятного течения ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ, уровень sST2 был больше на 41,4% ($p < 0,00001$) и составлял 46,78 [37,88; 64,96] нг/мл, тогда как у пациентов с благоприятным течением патологии – 27,39 [23,02; 35,40] нг/мл. По данным ROC-анализа, уровень ST2 34,18 нг/мл и более у пациентов ИБС и ХСН, перенесших реваскуляризацию миокарда (чувствительность – 90,6%, специфичность – 75,0%, AUC – 0,88; $p < 0,0001$) следует рассматривать в качестве маркера неблагоприятных ССС у больных ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ в течение 12 месяцев после выполнения реваскуляризации миокарда. При этом концентрация NT-proBNP в группе неблагоприятного течения ХСН в 2,5 раза ($p = 0,004$)

превышала таковую по сравнению с пациентами в группе благоприятного течения –189,21 [74,46; 580,79] пг/мл и 73,58 [26,64; 155,77] пг/мл соответственно. Вместе с тем медиана концентрации NT-proBNP в группе благоприятного течения ХСН не превышала референсного значения >125 нг/мл, а в группе неблагоприятного течения патологии была больше таковой лишь на 34%, что, вероятнее всего, связано с включением в исследование пациентов с компенсированной после подбора оптимальной терапии СН. Показано, что уровень NT-proBNP $\geq 276,96$ пг/мл (чувствительность – 88,4%, специфичность – 43,7%; AUC – 0,64; $p=0,021$) следует рассматривать в качестве маркера развития неблагоприятных ССС в течение 12 месяцев у больных ИБС с ХСН после выполнения реваскуляризации миокарда. При этом определение комбинации обоих биомаркеров увеличивало прогностическую значимость анализа (чувствительность – 92,6%, специфичность – 77,1%, AUC – 0,90, $p < 0,0001$).

В соответствии с парадигмой сердечно-сосудистого континуума, развитию ремоделирования ЛЖ отводится важная роль в механизмах прогрессирования ХСН вплоть до терминальной стадии поражения сердца и смертельного исхода [9, 47, 80, 100]. ИБС составляет большую часть случаев развития ХСН и включает гетерогенных пациентов с высокой склонностью к дезадаптивному ремоделированию желудочков и клинически неблагоприятному исходу [123]. Несмотря на оптимальную медикаментозную терапию и технологически усовершенствованное лечение, у большинства пациентов, страдающих ХСН, наблюдается прогрессирующая дисфункция ЛЖ, ухудшение симптомов и развитие жизнеугрожающих аритмий [112]. В дальнейшем это приводит к комплексным структурным и функциональным нарушениям кардиомиоцитов и межклеточного матрикса, что способствует увеличению полости ЛЖ и его дисфункции (дезадаптивное ремоделирование).

Неблагоприятные последствия дезадаптивного постинфарктного ремоделирования ЛЖ хорошо известны. Тот факт, что прогрессирующая дилатация полости ЛЖ после острого ИМ имеет неблагоприятное прогностическое значение,

был подтвержден результатами Фремингемского исследования [194]. Вместе с тем, дезадаптивному ремоделированию ЛЖ также способствует возрастание миокардиального стресса вследствие ИБС, который отражает истинную гемодинамическую нагрузку на сердечную мышцу и повышается, несмотря на увеличение массы миокарда ЛЖ, а значит, у данной категории больных сохраняется риск дальнейшего развития процесса дезадаптивного ремоделирования ЛЖ и, как следствие, прогрессирование ХСН [144].

Учитывая вышеизложенное, с целью выявления ассоциации уровня sST2 с эхокардиографическими показателями ремоделирования ЛЖ, была проведена эхокардиографическая оценка состояния внутрисердечной гемодинамики с анализом систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, показателей миокардиального стресса и маркеров ремоделирования миокарда у 55 больных (42 мужчины и 13 женщин, средний возраст 65 [58; 69] лет) ИБС с ХСН I–III ФК (по NYHA) с сохраненной ФВ ЛЖ 63,0 [59,0; 65,0]%. Установлено, что у больных с гиперэкспрессией sST2 (>35 нг/мл) по сравнению с больными с «нормальным» уровнем sST2 (<35 нг/мл) в исходном периоде диагностировалась более низкая ФВ ЛЖ ($p=0,017$), более высокие КДО ($p=0,003$) и КСО ($p=0,000$), а через 12 месяцев проспективного наблюдения после реваскуляризации миокарда выявлялось дальнейшее, статистически значимое прогрессирование дилатации полостей сердца и увеличение показателей миокардиального стресса. У больных с физиологическим содержанием sST2 наблюдалось развитие обратного ремоделирования (или адаптивное ремоделирование), проявлявшееся тенденцией к увеличению ФВ ЛЖ на 1,56% и уменьшению КДО на 4,5%.

Для процесса дезадаптивного ремоделирования характерными особенностями являются прогрессирующая дилатация полости ЛЖ с переходом к более гемодинамически невыгодной сферической форме, истончение стенок ЛЖ, рост диастолического и систолического миокардиального стресса [20]. Именно в данной группе диагностировали в 6 (15,38%) случаях постинфарктную аневризму ЛЖ небольших размеров, что не привело к значительному снижению ФВ ЛЖ, но

повлекло увеличение экспрессии растворимой изоформы ST2 и, как следствие, более неблагоприятному течению ХСН ишемического генеза.

Наши данные согласуются с результатами исследования Дылевой Ю.А. и соавт. (2015), в котором обследовались больные в госпитальном периоде после перенесенного ИМ. Авторами было установлено, что уровень растворимой изоформы ST2 коррелировал с показателями систолической и диастолической дисфункции ЛЖ [20]. Такие же закономерности мы выявили и в отношении пациентов с ХСН ишемического генеза в течение 12 месяцев после реваскуляризации миокарда. В частности, нами получены данные, что уровень sST2 был взаимосвязан с показателями систолической и диастолической дисфункции ЛЖ: ФВ ЛЖ ($r=-0,301$; $p=0,008$), конечной систолической эластичностью ($r=-0,346$; $p=0,012$), КСО ($r=0,453$; $p<0,0001$) и КДО ($r=0,396$; $p=0,003$).

Анализ результатов, полученных в исследовании PRIDE [122], показал, что уровни sST2 также имели тесную взаимосвязь с функциональной способностью миокарда у пациентов с СН: sST2 был независимо связан с функциональными способностями левого и правого желудочков, морфологическими параметрами сердца (систолическим давлением правого желудочка, ФВ ЛЖ, КДР и КСР ЛЖ). В другом исследовании O.F. AbouEzzeddine et al. (2017), включавшем пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ($>50\%$), уровни sST2 были связаны с воспалительными сопутствующими заболеваниями, перегрузкой и дисфункцией правого желудочка, но не с геометрией или функцией ЛЖ [54]. Вероятнее всего, это связано с тем, что в данное исследование были включены не только больные ХСН с ИБС, но и другими формами ССЗ и экстракардиальной воспалительной патологией, что могло отразиться на циркулирующих уровнях sST2.

Нами также показана взаимосвязь между миокардиальным стрессом и процессами ишемического ремоделирования миокарда и уровнями циркулирующего sST2 у пациентов ИБС с ХСН. Установлено, что больных с гиперэкспрессией sST2, по сравнению с пациентами с нормальным содержанием sST2, выявлены не только более выраженные нарушения систолической и

диастолической функции ЛЖ, но и сердечно-сосудистое сопротивление в группе с уровнем sST2 >35 нг/мл превышало на 6,7% ($p=0,022$) данный показатель в группе с уровнями sST <35 нг/мл, составив 0,60 [0,55; 0,92] у.е. и 0,56 [0,53; 0,61] у.е. соответственно. При этом показатели миокардиального стресса в систолу на 8,2% ($p=0,027$) и диастолу на 7,8% ($p=0,026$) также преобладали в группе с гиперэкспрессией sST2. Интегральный систолический индекс ремоделирования в группе с повышенным уровнем sST2 составлял 103,27 [87,5; 116,07] у.е. и был статистически значимо ($p=0,034$) меньше на 7% по сравнению с пациентами с нормальным уровнем экспрессии sST2 – 110,52 [106,56; 114, 28] у.е.

У пациентов с гиперэкспрессией sST2 наблюдалось ухудшение показателей систолической дисфункции ЛЖ в отличие от больных с уровнями sST2 <35 нг/мл. Важным моментом является то, что функциональные и/или биохимические (протеиномные) изменения, как правило, предшествуют структурно-геометрическому ремоделированию за 15–43 месяца, что может быть использовано для своевременной фармакологической коррекции [13].

Одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и прогрессирования ХСН является нарушение углеводного обмена (НТГ и СД 2 типа), поэтому выявление прогностических маркеров для стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в данной когорте пациентов остается актуальным и перспективным. Так, в исследовании А.А. Снетковой и соавт. (2015) было показано, что наличие сопутствующего СД 2-го типа оказывает негативное влияние как на параметры центральной гемодинамики, так и на лабораторные показатели у пациентов ХСН. В частности, у пациентов с ХСН и СД 2-го типа уровень галектина-3 выше 1 нг/мл был ассоциирован с неблагоприятным прогнозом – декомпенсацией ХСН или повторной госпитализацией [40]. В другом исследовании J. Leeuw et al. (2016) показано, что определение уровней NT-proBNP, остеопонтин, MMP-3 и их комбинация позволяли улучшить прогноз риска развития сердечно-сосудистых осложнений в когортах пациентов с СД 2-го типа за пределами традиционных факторов риска [141].

В исследовании Y.H. Lin et al. (2016) установлено, что повышенные уровни sST2 коррелировали не только с метаболическими характеристиками диабета, но также со значительно повышенным риском его развития. При этом концентрации sST2 были умеренно, но статистически значимо повышены у пациентов с диабетом (26,1 нг/мл) по сравнению с пациентами без диабета (19,3 нг/мл; $p < 0,001$) и лицами с преддиабетом (20,3 нг/мл; $p < 0,001$), однако в данное исследование включались пациенты без ХСН [145].

Нами была проанализирована роль sST2 у больных ХСН ишемического генеза и нарушениями углевого обмена в стратификации риска развития неблагоприятных ССС в течение 12 месяцев проспективного наблюдения. Установлено, что у больных ХСН ишемической этиологии с наличием нарушения углеводного обмена (СД 2-го типа и НТГ) уровни растворимого ST2 были значительно выше в сравнении с пациентами без НУО, однако уровни sST2 значимо не различались в подгруппах больных с НТГ и СД 2-го типа. При этом более высокие уровни растворимого ST2 в группе пациентов с НУО были ассоциированы с более высокой частотой наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев проспективного наблюдения.

Напротив, в исследовании N. Alonso et al. (2016), включавшем 1069 амбулаторных пациентов с ХСН и СД 2-го типа, концентрации sST2 не различались у пациентов с СД 2-го типа и без него, составив соответственно 38,0 [30,3; 49,9] нг/мл и 38,6 [31,3; 52,6] нг/мл ($p = 0,230$). При этом среди всех проанализированных биомаркеров только hs-TnT и sST2 независимо были связаны как со смертностью от всех причин, так и от сердечно-сосудистых заболеваний [58]. Однако в данном исследовании оценивались только пациенты со сниженной ФВ ЛЖ, а диагноз СД 2-го типа был поставлен исходя из анамнестических данных, схем лечения, а для некоторых пациентов – только из данных анализа крови, что могло привести к отсутствию различий в отношении содержания sST2. К тому же, возможным ограничением данного исследования

являлся тот факт, что в выборку пациентов без СД 2-го типа были включены и пациенты с «преддиабетом».

По нашим данным корреляционных связей между sST2 и базальной гликемией и/или HbA_{1c} не найдено. Вероятно, это связано с тем, что пациенты получали эффективное лечение и гликемия у них была хорошо контролируемой. При этом известно, что гликемический контроль является известным биомаркером тяжести и прогноза сердечной недостаточности [128].

На сегодняшний день доказано, что эффективная патогенетическая терапия ХСН с использованием β -ББ, ингибиторов АПФ, аденоблокаторов рецепторов к ангиотензину II и аденоблокаторов минералокортикоидных рецепторов обеспечивают регресс ремоделирования ЛЖ и, тем самым, улучшает отдаленный прогноз [24, 68, 109]. Вместе с тем, на сегодняшний день существует мало данных, касающихся потенциальной взаимосвязи между эффективностью терапии ХСН, регрессом ремоделирования миокарда, антиаритмической эффективностью и уровнем экспрессии sST2 у пациентов с ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ. Примечательно, что из многочисленных публикаций по терапии ХСН мало работ содержат данные по вариабельности доз β -аденоблокаторов с установленной прямой корреляционной взаимосвязью с уровнем sST2 и с изменением показателей ремоделирования ЛЖ [109, 206]. Анализ проспективного рандомизированного исследования PROTECT (Pro-BNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy) позволил выявить взаимосвязь между изменениями дозы β -ББ и динамикой уровня sST2, а также со степенью риска возникновения кардиоваскулярных событий у больных ХСН с ФВ ЛЖ <40%[109].

В настоящее время значение сывороточных уровней sST2 в качестве мишени для терапии β -аденоблокаторами у больных ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ не определены. В последнее время появилась информация о том, что патогенетическая терапия ХСН с целевым использованием β -аденоблокаторов способна обеспечить снижение избыточной медиаторной активности sST2 [109, 206]. Результаты исследования EPHESUS (Eplerenone Post-

Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study), включавшего пациентов с постинфарктной желудочковой дисфункцией (ФВ ЛЖ <40%), показало, что неблагоприятное ремоделирование левого желудочка у пациентов с низким уровнем sST2 отмечалось реже в независимости от терапии [210]. У пациентов с хронической СН показатели sST2 снижались при каждом увеличении титрования дозы β -ББ; абсолютное преимущество высоких доз β -ББ отмечалось у пациентов с $sST2 > 35$ нг/мл [109]. Это свидетельствует о том, что sST2 можно рассматривать в качестве мишени для терапии β -ББ целью предотвращения кардиоваскулярных осложнений. Анализ исследования PROTECT позволил выявить взаимосвязь между изменениями дозы β -ББ и динамикой уровня sST2, а также со степенью риска возникновения кардиоваскулярных событий [109]. Авторы этого сравнительно небольшого исследования смогли проанализировать прием пациентами широкого диапазона доз β -ББ (чего не было во многих более крупных исследованиях) с идентификацией значений sST2 в качестве разных страт риска. В частности, были выделены пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых событий: при исходном уровне $sST2 > 35$ нг/мл на фоне приема β -ББ в дозах, эквивалентных ≤ 50 мг/сутки метопролола сукцината. Полученные нами результаты не противоречат данному исследованию, в частности, в группе больных с уровнем $sST2 > 35$ нг/мл и эквивалентной дозой метопролола сукцината ≤ 50 мг/сутки частота наступления неблагоприятных ССС составляла 78,9%.

Результаты нашего исследования показали, что длительная профилактическая терапия β -адреноблокаторами обеспечивает антиишемический и гемодинамический эффекты у пациентов ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ, наиболее вероятно, за счет снижения уровня экспрессии sST2. Так, в группе пациентов с относительно благоприятным фенотипом развития ХСН определялась самая низкая частота кардиоваскулярных событий на фоне минимальных и средних доз β -ББ, а у пациентов, принимавших лечебные дозы β -ББ, не было зарегистрировано случаев прогрессирования ХСН. У пациентов

другой группы, с неблагоприятным фенотипом течения ХСН, исходный уровень sST2 исходно оказался выше (подгруппа 1А – 43,75 [38,09; 62,62] нг/мл и подгруппа 1В – 44,05 [38,68; 52,26] нг/мл), при этом у пациентов подгруппы 1В, получавших дозы β -адреноблокатора, эквивалентных дозе метопролола сукцината >50 мг/сутки, выявлено значимое снижение уровня экспрессии sST2 через 12 месяцев проспективного наблюдения: уровень sST2 статистически значимо снижался ($p=0,003$) на 36,5% с 44,05 [38,68; 52,26] нг/мл до 27,96 [20,29; 30,17] нг/мл. Полученные нами данные в целом согласуются с результатами мировой научной литературы. Вместе с тем, нами впервые, в особой популяции больных ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ, выделены специфические фенотипы благоприятного и неблагоприятного ремоделирования сердца, ассоциированные с особенностями течения ХСН и повышенной растворимой изоформы ST2.

В настоящее время в известном крупном исследовании PROTECT наблюдали 151 пациента с систолической дисфункцией ЛЖ со сниженной ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ с ХСН 2 ФК (NYHA). Прогностическим порогом риска кардиоваскулярных событий являлся уровень концентрации sST2 35 нг/мл. В целом для этой когорты пациентов медианная доза β -адреноблокаторов, конвертированная в суточную дозу эквивалента метопролола сукцината, составляла 50 мг; эта доза в представленном исследовании являлась показателем (мерой) отсеечения для идентификации пациентов с высокодозовой терапией β -адреноблокаторами против низкодозовой терапии таковыми (в соответствии с международными рекомендациями ACC/AHA) [121].

В исследовании Н.К. Gaggin et al. (2013) когорта пациентов была рандомизирована на 4 группы в соответствии с исходными значениями sST2 (≤ 35 нг/мл против >35 нг/мл) и конечной достигнутой дозой β -адреноблокаторов (≥ 50 мг/сут. против <50 мг/сут.) [109]. Выявлены значимые различия между группами: самая низкая частота кардиоваскулярных событий имела место в группе с исходно низким уровнем sST2 на фоне терапии β -ББ, в дозах, эквивалентных >50 мг/сутки метопролола сукцината; у пациентов с исходно высоким уровнем

концентрации sST2 на фоне низких доз β -ББ регистрировался максимальный уровень кардиоваскулярных осложнений; промежуточная значимость степени риска сердечно-сосудистых осложнений отмечалась в двух других группах.

Наши данные согласуются с полученными ранее результатами, но в отличие от вышепредставленного исследования, мы изучили пациентов с ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ, перенесших коронарную реваскуляризацию. В частности, установлено, что в группе с низким исходным значением sST2 на фоне доз β -адреноблокаторов, эквивалентных дозам метопролола сукцината >50 мг/сутки, не было зарегистрировано неблагоприятных ССС пациентов, у пациентов с высоким исходным уровнем концентрации sST2 на фоне низких доз β -адреноблокаторов регистрировался максимальный уровень кардиоваскулярных осложнений (78,9%). Однако среди пациентов с гиперэкспрессией sST2 и низкими дозами β -ББ неблагоприятные события наступали значительно ($p=0,009$) чаще, чем в группе с исходно низкими уровнями sST2 на фоне низких доз β -адреноблокаторов. Установлено и то, что у пациентов с СН с сохраненной и промежуточной ФВ, которые не получали β -ББ, имела место тенденция ($p=0,241$) к увеличению уровня sST2 в динамике через 12 месяцев проспективного наблюдения: исходный уровень экспрессии sST2 составлял 34,95 [25,84; 61,48], а через 12 месяцев – и 38,85 [22,13; 54,05] нг/мл.

Стоит отметить, что наши данные никоим образом не указывают на то, что терапию β -ББ следует отменять при физиологических значениях sST2. Выявлено, что у пациентов с уровнем sST2 <35 нг/мл частота сердечно-сосудистых событий была еще ниже при назначении β -ББ в дозах, эквивалентных >50 мг/сутки метапролола сукцината. В частности, наши данные указывают на важную роль уровней sST2 в качестве маркера для титрования β -ББ.

Вместе с тем пока остается не ясным как β -ББ способны влиять на сложную патофизиологию экспрессии растворимой изоформы ST2. Персонифицированный подход к назначению β -адреноблокаторов в зависимости от уровня ST2 у больных с ХСН ишемической этиологии в течение первого года их применения в

оптимальной дозе обеспечивает значимое снижение содержания в крови маркера апоптоза и ремоделирования миокарда, что приводит к снижению тяжести ХСН, тенденции к улучшению ФВ ЛЖ и развитию «обратного» ремоделирования миокарда. Вероятно, при условии соблюдения более длительного режима назначения оптимальных доз β -адреноблокаторов с учетом экспрессии sST2, будет доказано влияние такого индивидуализированного подхода к терапии больных ХСН на долгосрочный прогноз, оцениваемый по частоте возникновения комбинированной конечной точки. Полученные нами данные обогащают знания, касающиеся этого вопроса, углубляя понимание механизмов вовлеченности малоизученного биомаркера sST2 в генез патологического ремоделирования, фиброза и апоптоза сердца, приводящих к манифестации и прогрессированию ХСН и индуцированию жизнеугрожающих желудочковых аритмий.

Одним из возможных механизмов, лежащих в основе взаимосвязи между эффектами β -адреноблокаторов и экспрессией sST2, является снижение активности нейрогуморальной регуляции под воздействием препаратов данной группы, что обуславливает снижение «гемодинамической нагрузки», снижение гиперэкспрессии биомаркеров за счет уменьшения модуляции передачи сигналов к их выработке. Ремоделирование миокарда является центральным звеном прогрессирования ХСН. Этот процесс может быть модулирован различными факторами и включает гипертрофию и апоптоз кардиомиоцитов, существенно изменяющих структуру и функцию миокарда (или фенотип) [91].

Одним из наиболее важных факторов ремоделирования миокарда является активация симпатической нервной системы. Повышенные концентрации норадреналина вызывают гибель сердечных миоцитов и стимулируют экспрессию генов и синтез белка в фибробластах, которые способствуют прогрессированию ХСН через ремоделирование, обеспечивая биомеханическое объяснение использования препаратов, которые ингибируют эти пути. Преимущества терапии β -ББ в лечении пациентов с ХСН хорошо известны [101, 166]. Действуя непосредственно через β -адренергические рецепторы, β -ББ дезактивируют

симпатическую нервную систему и предотвращают прогрессирование СН за счет ингибирования развития неблагоприятного ремоделирования. За последнее десятилетие несколько рандомизированных клинических исследований показали, что назначение β -ББ улучшает функцию ЛЖ и снижает заболеваемость и смертность у пациентов с острой и хронической СН [77, 159, 175].

Роль sST2 в ремоделировании, по-видимому, опосредована его влиянием на интерлейкин-33. Было показано, что интерлейкин-33 обладает кардиозащитным эффектом, ингибируя гипертрофию кардиомиоцитов, апоптоз и фиброз [69, 178]. J. Xia et al. (2017) предположили, что терапия β -ББ модулирует передачу сигнала через IL-33/sST2 систему и отражает ремоделирование ЛЖ, которое коррелирует с маркерами фиброза. Эти данные были получены с использованием на животной модели острого ИМ. Оценка экспрессии IL-33 и sST2 проводилась в начале и в конце 4-й недели на фоне терапии β -ББ. Эта сигнализация может быть ответственна за кардиозащитные эффекты β -ББ у пациентов с острым ИМ. Было обнаружено, что такая терапия значительно улучшает функцию ЛЖ, уменьшает размер ИМ и улучшает сигнализацию IL-33/ST2 с более низкой экспрессией sST2. Примечательно, что в этом исследовании терапия β -ББ также приводила к снижению экспрессии sST2 и не влияла на повышенный уровень IL-33. Таким образом, терапия β -ББ может играть полезную роль в модуляции передачи сигналов IL-33/ST2 в процессе развития ремоделирования желудочков [216].

Обобщая представленные данные, полученные в рамках настоящего исследования, мы считаем, что они представляются исключительно важными для кардиологической практики, поскольку в соответствии с выполненным дизайном исследования нами установлена важная роль sST2 в качестве предиктора развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН ишемического генеза с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ в течение 12 месяцев после выполнения реваскуляризации миокарда. При этом комбинированное использование sST2 и NT-proBNP обладало более высокой диагностической чувствительностью и специфичностью в отношении прогнозирования неблаго-

приятного течения ХСН в данной когорте больных. Выявлена взаимосвязь между миокардиальным стрессом и процессами ремоделирования миокарда и уровнями циркулирующего ST2 у пациентов ИБС с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. Также установлена роль sST2 в качестве мишени для терапии β -ББ у больных ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ, перенесших реваскуляризацию миокарда.

В отношении больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ показана прогностическая значимость sST2 в оценке риска развития неблагоприятных ССС, при этом определение уровней sST2 на пике физической нагрузки (после проведения ТШХ) позволило достичь более высоких уровней специфичности и чувствительности метода. В данной когорте пациентов с рецидивом стенокардии определения sST2 можно рассматривать и в качестве маркера развития рестеноза стентов.

У больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью, ассоциированной с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа, диагностируется гиперэкспрессия растворимого ST2, что ассоциируется с более высокой частотой наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев проспективного наблюдения по сравнению с больными без нарушения углеводного обмена.

ВЫВОДЫ

1. У больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка гиперэкспрессия растворимого ST2 $>34,18$ нг/мл является маркером высокого риска (чувствительность 90,6%, специфичность 75,0%; AUC – 0,88; $p < 0,0001$) развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после выполнения прямой и эндоваскулярной реваскуляризации миокарда.
2. У больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка уровни растворимого ST2 коррелируют с показателями структурно-функционального

состояния левого желудочка и взаимосвязаны с параметрами миокардиального стресса и ишемического ремоделирования миокарда. Установлено, что гиперэкспрессия растворимого ST2 и параметры эхокардиографии отражают характер течения и тяжесть хронической сердечной недостаточности у больных с сохраненной фракцией выброса левого желудочка с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией миокарда и являются маркерами высокого риска прогрессирования дилатации полостей сердца и увеличения показателей миокардиального стресса.

3. У больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью со сниженной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка повышенная экспрессия растворимого ST2 $>33,14$ нг/мл стратифицирует высокий развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (чувствительность 73,3%, специфичность 75,0%; AUC – 0,77; $p=0,002$), при этом уровень растворимого ST2 $>34,58$ нг/мл после физической нагрузки обладает большей прогностической значимостью в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (чувствительность 86,7%, специфичность 85,0%; AUC – 0,86; $p < 0,0001$) по сравнению с уровнем растворимого ST2 в покое.

4. Комбинированное определение растворимого ST2 и NT-proBNP в стратификации характера течения хронической сердечной недостаточности с сохраненной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка после коронарной реваскуляризации обладает большей прогностической значимостью (чувствительность – 92,6%, специфичность - 77,1%; AUC - 0,90; $p < 0,0001$) в сравнении с мономаркерной моделью (чувствительность 90,6%, специфичность 75,0%; AUC – 0,88, $p < 0,0001$).

5. У больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью, ассоциированной с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа, диагностируется гиперэкспрессия растворимого ST2, что ассоциируется с более высокой частотой наступления неблагоприятных

сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев проспективного наблюдения по сравнению с больными без нарушения углеводного обмена.

6. У больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка уровень растворимого ST2 дозозависимо снижается на фоне терапии бета-блокаторами в течение 12 месяцев наблюдения после реваскуляризации миокарда, эффективность данной терапии повышается при приеме бета-блокаторов в дозах, эквивалентных >50 мг/сутки метопролола сукцината.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка определение уровня растворимого ST2 в сыворотке крови может быть рекомендовано для оценки развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после проведенной коронарной реваскуляризации.

2. У больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью с промежуточной и сниженной фракцией выброса левого желудочка определение растворимого ST2 для улучшения прогностической точности метода в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий следует выполнять после физической нагрузки (сразу по окончании теста 6-минутной ходьбы).

3. У больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью, перенесших реваскуляризацию миокарда, и гиперэкспрессией растворимого ST2 рекомендовано назначение терапии с использованием бета-блокаторов в дозах, эквивалентных >50 мг/сутки метопролола сукцината, для повышения ее эффективности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

β -ББ – бета-адреноблокатор

BNP – натрийуретический пептид В-типа

DeesT – время замедления Е-потока раннего наполнения

Ea – эффективная артериальная жесткость

Es – конечная систолическая эластичность

HbA1c – гликированный гемоглобин

Hs-ThT – высокосувствительный тропонин Т

IL – интерлейкин

MR-proADM – среднерегиональный участок молекулы про-адреномедуллина

MR-proANP – среднерегиональный участок молекулы предсердного натрийуретического пептида

NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

sST2 – растворимая изоформа ST2

ANP – предсердный натрийуретический пептид

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВТК – ветвь тупого края

ВЭМ – велоэргометрия

ГМС – голометаллические стенты

ДА – диагональная артерия

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДПК – 12-перстная кишка

ЖЭС – желудочковая экстрасистолия

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИДИР – интегральный диастолический индекс ремоделирования

ИМ – инфаркт миокарда
ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИМТ – индекс массы тела
ИС ЛЖ – индекс сферичности левого желудочка
ИСИР – интегральный систолический индекс ремоделирования
КА – коронарная артерия
КГ – коронарография
КДД ЛЖ – конечное диастолическое давление левого желудочка
КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка
КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка
КСД ЛЖ – конечное систолическое давление левого желудочка
КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка
КШ – аортокоронарное шунтирование
ЛКА – левая коронарная артерия
ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка
МС ЛЖ – миокардиальный стресс левого желудочка
ММП – матриксная металлопротеиназа
НГН – нарушение гликемии натощак
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
НУО – нарушение углеводного обмена
ОА – огибающая артерия
ОХС – общий холестерин
ОШ – отношение шансов
ПКА – правая коронарная артерия
ПНА – передняя нисходящая артерия
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РФ – Российская Федерация
САД – систолическое артериальное давление
СД 2-го типа – сахарный диабет 2-го типа
СЛП – стенты с лекарственным покрытием
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССС – сердечно-сосудистые события
США – Соединенные Штаты Америки
ТГ – триглицериды
ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
ТИМП-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназы-1
ТМЖП – толщина межпредсердной перегородки
ТШХ – тест 6-минутной ходьбы
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
УО ЛЖ – ударный объем левого желудочка
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФК – функциональный класс
ФНО- α – фактор некроза опухоли α
ХС ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ХС ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ЭР – эндоваскулярная реваскуляризация
ЭхоКГ - эхокардиография
ЯБЖ – язвенная болезнь желудка

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев, Ф.Т. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения: исследование ЭПОХА-О-ХСН / Ф.Т. Агеев, М.О. Даниелян, В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков // Сердечная недостаточность, 2004. – Т. 5, №1. – С. 4–7.
2. Агеев, Ф.Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства / Ф.Т. Агеев // Сердечная недостаточность. – 2010. – № 11. – С. 5–6.
3. Агеев, Ф.Т. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН / Ф.Т. Агеев, Ю.Н. Беленков, И.В. Фомин // Сердечная недостаточность. – 2006. – №7(1). – С. 112–115.
4. Агеев, Ф.Т. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения / Ф.Т. Агеев, А.А. Скворцов, В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков // Русский медицинский журнал. – 2000. – №15–16. – С. 622–626.
5. Базаева, Е.В. Клиническая картина, параметры систолической и диастолической функций миокарда левого желудочка и уровней биохимических маркеров у больных с хронической сердечной недостаточностью с различной величиной фракции выброса левого желудочка /Е.В. Базаева // Автореф. Дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2017. – С. 20–21.
6. Беленков, Ю.Н. Кардиология: Национальное руководство / Ю.Н. Беленков. – М.: изд-во «ГЭОТАР-медиа», 2008. – С. 7.
7. Беленков, Ю.Н. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? / Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. – 2000. – №1(4). – С. 8–16.
8. Беленков, Ю.Н. Результаты эндоваскулярной реваскуляризации с применением стентов у больных ИБС, перенесших операцию коронарного шунтирования / Ю.Н. Беленков, Р.С. Акчурина, А.П. Савченко, А.А. Ширяев, Б.А. Лякишев // Кардиология. – 2003. – №4. – С. 6–13.

9. Беленков, Ю.Н. Сердечно-сосудистый континуум / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. – 2002. – №1. – С. 7–11.
10. Березикова, Е.Н. Цитокиновый профиль при хронической сердечной недостаточности / Е.Н. Березикова, М.Г. Пустоветова, С.Н. Шилов, А.В. Ефремов, И.Д. Сафронов, Е.Н. Самсонова, А.Т. Тепляков, Ю.Ю. Торим // Патология кровообращения и кардиохирургия– 2012. – №3. – С. 57–60.
11. Березин, А.Е. Систолическая и диастолическая сердечная недостаточность: две стороны одного процесса? / А.Е. Березин // Врачу-практику. – № 3 (101) – V/VI 2014.
12. Бокерия, О.Л. Сердечная недостаточность и внезапная сердечная смерть / О.Л. Бокерия, О.Н. Кислицина // Анналы аритмологии. – 2013. – №10(3). – С. 144–154.
13. Галявич, А.С. Диагностические критерии ремоделирования левого желудочка у больных после перенесенного инфаркта миокарда с зубцом Q / А.С. Галявич, Г.М. Хайрутдинова // Практическая медицина. – 2011. – №4 (52). – С. 75–79.
14. Гарбузова, М.А. Контроль гликемии – залог успешной профилактики осложнений при сахарном диабете / М.А. Гарбузова // Consilium Medicum. – 2014. – № 4. – Том 16. – С. 27–30.
15. Гуревич, М.А. Хроническая сердечная недостаточность: руководство для врачей. 5-е изд. – М.: Практическая медицина, 2008. – 414 с.
16. Дедов, И.И. Клинические рекомендации «алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров // Сахарный диабет. – 2017. – №20(1S). – С. 1–112.
17. Дедов, И.И. Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2-го типа: Методические рекомендации / И.И. Дедов. – М.: Медиа Сфера, 2000. – 111 с.

18. Дедов, И.И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2016. – №19(2). – С. 104–112.
19. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. – 2010. – №3. – С. 5–26.
20. Дылева, Ю.А. Значение стимулирующего фактора роста ST2 и NT-proBNP в оценке постинфарктного ремоделирования сердца / Ю.А. Дылева, О.В. Груздева, О.Е. Акбашева, Е.Г. Учасова, Н.В. Федорова, А.Г. Чернобай, В.Н. Каретникова, С.Н. Косарева, В.В. Кашталап, Т.С. Федорова, О.Л. Барбараш // Российский кардиологический журнал. – 2015. – №12. – С. 63–71.
21. Ефремова, Е.В. Приверженность лечению больных с хронической сердечной недостаточностью в условиях коморбидности / Е.В. Ефремова, М.В. Мензоров, И.А. Сабитов // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93. – № 9. – С. 20–24.
22. Каретникова, В.Н. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы / В.Н. Каретникова, В.В. Кашталап, С.Н. Косарева, О.Л. Барбараш // Терапевтический архив. – 2017. – №89 (1). – С. 88–93.
23. Карпов, Ю.А. Коронарная ангиопластика и стентирование / А.Н. Самко, В.В. Буза. – М., Медицинское информационное агенство, 2010. – С. 316.
24. Карпов, Ю.А. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Стратегия и тактика лечения / Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. – М., Медицинское информационное агенство, 2012. – С. 25–28.
25. Козлов, В.А. Вакцины против атеросклероза: состояние проблемы и перспективы ее развития / В.А. Козлов, М.И. Душкин, Е.И. Верещагин // Цитокины и воспаление. – 2008. – №1. – С. 8–14.
26. Литвиненко, А.А. Тенденции в заболеваемости населения сердечно-сосудистыми заболеваниями / А.А. Литвиненко // Научное сообщество студентов

XXI столетия. Естественные науки: сб. ст. по мат. LI междунар. студ. науч.-практ. конф. – № 4(50). – URL: [https://sibac.info/archive/nature/4\(50\).pdf](https://sibac.info/archive/nature/4(50).pdf)

27. Мареев, В.Ю. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т.14, №7 (81).

28. Напалков, Д.А. Хроническая сердечная недостаточность: смещение фокуса на начальные стадии заболевания / Д.А. Напалков, В.А. Сулимов, Н.М. Сеидов // Лечащий врач. – 2008. – № 4. – С. 14–18.

29. Наумов, В.Г. Показатели хронического воспаления у больных ИБС при развитии рестеноза в коронарном стенте / В.Г. Наумов, А.Б. Сумароков, М.В. Ежов, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, И.Р. Раимбекова, А.Н. Самко, В.П. Масенко // Кардиология. – 2005. – №1. – С. 14–17.

30. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стенокардии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – 7 (6), Приложение 4.

31. Нечесова, Т.А. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки / Т.А. Нечесова, И.Ю. Коробко, Н.И. Кузнецова // Медицинские новости. – 2008. – №11. – С. 7–13.

32. Нурмаханова, Ж.М. Современные подходы лечения хронической сердечной недостаточности у больных с дилатационной кардиомиопатией / Ж.М. Нурмаханова, А.Т. Мусаев, Г.Г. Бедельбаева, А.С. Имангалиева, И.С. Дарибаева, Ф.А. Айтбаева, А.Ж. Бердибекова, А.Ш. Хабланов, Т.М. Тажибай, Г.Д. Тунгатар // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 10-3. – С. 388–392.

33. Озова, Е.М. Воспаление и хроническая сердечная недостаточность. Роль статинов / Е.М. Озова, Г.К. Киякбаев, Ж.Д. Кобалава // Кардиология. – 2007. – №1. – С. 54–64.

34. Осмоловская, Ю.Ф. Эпидемиология и особенности терапии хронической сердечной недостаточности в сочетании с фибрилляцией предсердий / Ю.Ф.

Осмоловская, Н.В. Романова, И.В. Жиров, С.Н. Терещенко // Медицинский совет. – 2016. – №10. – С. 93–97.

35. Поскребышева, А.С. Современные возможности и перспективы применения иммуномодулирующей терапии при лечении хронической сердечной недостаточности / А.С. Поскребышева, Ю.В. Смурова // Клиницист. – 2008. – № 1. – С. 10–18.

36. Постнов, А.Ю. Содержание предсердного натрийуретического фактора в плазме крови больных с недостаточностью кровообращения / А.Ю. Постнов, И.Ю. Постнов, В.Н. Волков, К.А. Батунова // Кардиология. – 1987. – №9. – С. 109–110.

37. Проскуряков, А.И. Клинико-иммунологические аспекты формирования рестеноза после коронарного стентирования при ИБС / А.И. Проскуряков, С.П. Мироненко, А.Г. Осиев // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – Выпуск № 3.

38. Савченко, А.П. Клинический опыт применения современных стентов с лекарственным покрытием в лечении ишемической болезни сердца / А.П. Савченко, Б.А. Руденко // Кардиологический вестник. – 2009. – № 2. – С. 15–17.

39. Скворцов, А.А. Растворимый рецептор подавления туморогенности 2-го типа против копептина: прямое сравнение значения определения новых биомаркеров для прогноза у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью / А.А. Скворцов, В.Н. Протасов, О.Ю. Нарусов, Д. Е. Кошкина, Ю.Ф.Осмоловская, Т.В.Кузнецова, В.П. Масенко, С.Н. Терещенко // Кардиология. – 2017. – №9. – С. 20–33.

40. Снеткова, А.А. Новые возможности диагностики хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / А.А. Снеткова, Н.Ю. Тимофеева, Т.В. Адашева // Архивъ внутренней медицины. 2015. – №3. – С. 33–39.

41. Сохавон, М.Р. Этиология, диагностика и лечение ишемической болезни сердца у молодых пациентов / М.Р. Сохавон // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №2. – С. 361.
42. Способ прогнозирования рестеноза стентов в коронарных артериях в ранние сроки после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда. Пат. 2349919 Рос. Федерация: МПК G01N 33/68 / Сулова Т.В., Тепляков А.Т., Рыбальченко Е.В., Груздева О.В.; заявитель и патентообладатель Государственное учреждение Научно-исследовательский институт кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. - № 2007133257/15; заяв. 04.09.2007; опубл. 20.03.2009, Бюл. №8.
43. Тавровская, Т.В. Велозргометрия / Т.В. Тавровская. – Санкт-Петербург, 2007. – С. 9–22.
44. Тепляков, А.Т. Миокардиальная и артериальная жесткость – важная детерминанта экспрессии N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида при развитии сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда / А.Т. Тепляков, Е.Ю. Пушникова, А.В. Андриянова, Калюжин В.В., Сулова Т.Е., Никонова Е.Н., Карпов Р.С. // Кардиология. – 2016. – №4. – С. 42–48.
45. Тепляков, А.Т. Оценка антиишемической эффективности баллонной ангиопластики, коронарного шунтирования и консервативной терапии у постинфарктных больных с однососудистым стенозированием коронарного русла при 3-летнем проспективном наблюдении / А.Т. Тепляков, А.А. Гарганеева, В.Д. Аптекарь, Е.В. Рыбальченко, Т.А. Степачева // Кардиология. – 2003. – Т. 43. – № 7. – С. 16.
46. Тепляков, А.Т. Ранние маркеры прогрессирования сердечной недостаточности и апоптоза: роль в прогнозировании риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших инфаркт миокарда / А.Т. Тепляков, Е.В. Гракова, Е.Н. Березикова, С.Н. Шилов, К.В.

Копьева, В.В. Калюжин // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. – Т. 15. – № 1. – С. 37–46.

47. Тепляков, А.Т. Ремоделирование сердца: связь с развитием систолической и диастолической дисфункцией / Коронарная и сердечная недостаточность: коллективная монография / А.Т. Тепляков, В.В. Калюжин под общей редакцией Р.С. Карпова. – Томск: STT, 2005. – С. 229–232.

48. Тепляков, А.Т. Роль цитокинов в улучшении стратификации риска коронарного рестеноза после эндоваскулярного стентирования у больных ишемической болезнью сердца / А.Т. Тепляков, Е.В. Рыбальченко, Т.Е. Сулова, С.Е. Мамчур // Терапевтический архив. – 2008. – №80 (9). – С. 45–51.

49. Тепляков, А.Т. Супрессивное влияние рекомбинантного иммуномодулятора ронколейкина на уровень провоспалительных цитокинов, аутоантител к кардиолипину в крови и сердечную недостаточность / А.Т. Тепляков, Л.А. Болотская, Т.А. Степачева, Н.В. Караман, Е.В. Рыбальченко, С.Н. Шилов, А.П. Маслов // Кардиология. 2008. Т. 48. № 8. С. 34-40.

50. Федорова, Н.В. Возможности использования галектина-3 для прогнозирования исходов инфаркта миокарда / Н.В. Федорова, В.В. Кашталап, Е.С. Каган О.Н. Хрячкова, О.Л. Барбараш // Креативная кардиология. – 2018. – Т. 12. – № 1. – С. 11–21.

51. Фомин, И.В. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН / И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев и др.// Сердечная недостаточность. – 2006. – Т.7. – №3. – С. 112–115.

52. Фролова, Э.Б. Современное представление о хронической сердечной недостаточности / Э.Б. Фролова // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – № 2 – С. 87–93.

53. Шальнова, С.А. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинко-эпидемиологических исследований) / С.А. Шальнова, А.Д. Деев // Терапевтический архив. – 2011.–№1. – С. 7–12.

54. AbouEzzeddine, O.F. Suppression of tumorigenicity 2 in heart failure with preserved ejection fraction / O.F. AbouEzzeddine, P.M. McKie, S.M. Dunlay, S.R. Stevens, G.M. Felker, B.A. Borlaug, H.H. Chen, R.P. Tracy, E. Braunwald, M.M. Redfield // J Am Heart Assoc. – 2017. – Feb 18. – 6(2). – pii: e004382.
55. Ackerman, M.J., Priori S.G., Willems S. et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) / M.J. Ackerman, S.G. Priori, S. Willems et al. // Heart Rhythm. – 2011. – №8(8). – P. 1308-39.
56. Aldous, S.J. ST2 has diagnostic and prognostic utility for all-couse to the emergency department with chest pain / S.J. Aldous, A.M. Richards, R. Troughton, M. Than // J Card Fail. – 2012. – 18: 304–310.
57. Allender S., Scarborough P., Peto V. et al. European cardiovascular disease statistics 2008 / S. Allender, P. Scarborough, V. Peto et al. // Brussels: European Heart Network, 2008.
58. Alonso, N. Impact of diabetes on the predictive value of heart failure biomarkers / N. Alonso, J. Lupón, J. Barallat, M. de Antonio, M. Domingo, Zamora E., P. Moliner, A. Galán, J. Santesmases, C. Pastor, D. Mauricio, A. Bayes-Genis // Cardiovasc Diabetol. – 2016. – Nov 3. – Vol. 15(1). – P. 151.
59. Aurigemma, G.P. Contractile behavior of the left ventricle in diastolic heart failure: with emphasis on regional systolic function / G.P. Aurigemma, M.R. Zile, W.H. Gaasch // Circulation. – 2006. – Jan 17. – Vol. 113(2). – P. 296–304.
60. Baicu, C.F. Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure / C.F. Baicu, M.R. Zile, G.P. Aurigemma, W.H. Gaasch // Circulation. – 2005. – May 10. – Vol. 111(18). – P. 2306–12.
61. Bayes-Genis, A. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3 / A. Bayes-Genis, M. de Antonio, J. Vila, J. Peñafiel, A. Galán, J. Barallat, E. Zamora, A. Urrutia, J.

Lupón // Journal of the American College of Cardiology. – Vol. 63. – No. 2, 2014. – P. 158–166.

62. Bayes-Genis, A. Soluble ST2 monitoring provides additional risk stratification for outpatients with decompensated heart failure / A. Bayes-Genis, D. Pascual-Figal, J.L. Januzzi, A. Maisel, T. Casas, M. Valdés Chávarri, J. Ordóñez-Llanos // Rev Esp Cardiol. – 2010. – Vol. 63(10). – P. 1171–1178.

63. Bayes-Genis, A. ST2 pathogenetic profile in ambulatory heart failure patients / A. Bayes-Genis, J.L. Januzzi, H.K. Gaggin, M. de Antonio, S.R. Motiwala, E. Zamora, A. Galán, M. Domingo, A. Urrutia, J. Lupón // J Card Fail. – 2015. – Apr. – Vol. 21(4). – P. 355-61.

64. Berezin, A.E. Prognostication in different heart failure phenotypes: the role of circulating biomarkers / A.E. Berezin // Journal of Circulating Biomarkers. – 2016. – Vol. 5. – P. 01.

65. Berry, C. Catabolism in chronic heart failure / C. Berry, A. Clark // Eur Heart J. – 2000. – Vol. 21. – P. 521-32.

66. Bertoni, A.G. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes / A.G. Bertoni, W.G. Hundley, M.W. Massing, D.E. Bonds, G.L. Burke, Jr. Goff DC// Diabetes Care.– 2004 – 27:699–703.

67. Blecker, S. Heart failure-associated hospitalizations in the United States / S. Blecker, M. Paul, G. Taksler, G. Ogedegbe, S. Katz // J Am Coll Cardiol. – 2013. – Vol. 61. – P. 1259–1267.

68. Boisat, S. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized heart failure / S. Boisat, J. Beede, S. Jsakson, A. Chiu, P. Clopton, J. Januzzi, A.S. Maisel, R.L. Fitzgerald // J Card Fail. – 2008. – Vol. 14. – P. 732–738;

69. Bølling, R. Comparison of the clinical outcome of different beta-blockers in heart failure patients: a retrospective nationwide cohort study / R. Bølling, N.M. Scheller, L. Køber, H.E. Poulsen, G.H. Gislason, C. Torp-Pedersen // Eur J Heart Fail. – 2014. – Vol. 16(6). – P. 678–684.

70. Borbély, A. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure / A. Borbély, J. van der Velden, Z. Papp, J.G. Bronzwaer, I. Edes, G.J. Stienen, W.J. Paulus // *Circulation*. – 2005. – Feb 15. – Vol. 111(6). – P. 774-81.
71. Borlaug, B.A. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease: insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction / B.A. Borlaug, C.S. Lam, V.L. Roger, R.J. Rodeheffer, M.M. Redfield // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 54(5). – P. 410–418.
72. Borlaug, B.A. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction / B.A. Borlaug, T.P. Olson, C.S. Lam, K.S. Flood, A. Lerman, B.D. Johnson, M.M. Redfield // *J Am Coll Cardiol*. – 2010. – Sep 7. – Vol. 56(11). – P. 845-54.
73. Borlaug, B.A. Ventricular-vascular interaction in heart failure / B.A. Borlaug, D.A. Kass // *Heart Fail Clin*. – 2008 Jan. – Vol. 4(1). – P. 23–36.
74. Bouvy, M.L. Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach / M.L. Bouvy, E.R. Heerdink, H.G. Leufkens, A.W. Hoes // *Heart*. – 2003. – Vol. 89. – P. 605–609.
75. Bratia, R.S. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study / R.S. Bratia, J.V. Tu, D.S. Lee // *N Engl J Med*. – 2006. – № 7. – P. 260–269.
76. Braunwald, E. Biomarkers in heart failure / E. Braunwald // *N Engl J Med*. – 2008. – Vol. 358(20). – P. 2148-59.
77. Breidthardt, T. Heart failure therapy: induced early ST2 changes may offer long-term therapy guidance / T. Breidthardt, C. Balmelli, R. Twerenbold et al. // *J Card Fail*. – 2013. – Vol. 19(12). – P. 821-8.
78. Broch, K. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic etiology / K. Broch, T. Ueland, S.H. Nymo, J. Kjekshus, J. Hulthe, P. Muntendam, J.J. McMurray, J. Wikstrand, J.G. Cleland, P. Aukrust, L. Gullestad // *Eur J Heart Fail*. – 2012. – Vol. 14. – P. 268–277.

79. Brouwers, F.P. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND / F.P. Brouwers, R.A. de Boer, P. van der Harst, A.A. Voors, R.T. Gansevoort, S.J. Bakker, H.L. Hillege, D.J. van Veldhuisen, W.H. van Gilst // *Eur. Heart J.* – 2013– Vol. 34. – P. 1424–1431.
80. Burchfield, J.S. Pathological ventricular remodeling. Mechanisms: part 1 of 2 / J.S. Burchfield, M. Xie, J.A. Hill // *Circulation.* – 2013. – Vol. 128. – P. 388–400.
81. Burnett, J. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human / J. Burnett, P. Kao, D. Hu, D.W. Hesser, D. Heublein, J.P. Granger, T.J. Opgenorth, G.S. Reeder // *Science.* – 1986. – Vol. 231. – P. 1145–1147.
82. Bursi, F. Systolic and diastolic heart failure in the community / F. Bursi, S.A. Weston, M.M. Redfield, S.J. Jacobsen, S. Pakhomov, V.T. Nkomo, R.A. Meverden, V.L. Roger // *JAMA.* – 2006. – Nov 8. – Vol. 296(18). – P. 2209-16.
83. Carter, A. Morphologic characteristics of lesion formation and time course of smooth muscle cell proliferation in porcine proliferative restenosis model / A. Carter, J. Laird, A. Farb, W. Kufs, D.C. Wortham, R. Virmani // *Am. Coll. Cardiol.* – 1994. – Vol. 24 (5). – P. 1398–1405.
84. Chackerian, A.A. IL-1 receptor accessory protein and ST2 comprise the IL-33 receptor complex / A.A. Chackerian, E.R. Oldham, E.E. Murphy, J. Schmitz, S. Pflanz, R.A. Kastelein // *J Immunol.* – 2007. – Vol. 179(4). – P. 2551-5.
85. Cheng, S. Relation of visceral adiposity to circulating natriuretic peptides in ambulatory individuals / S. Cheng, C.S. Fox, M.G. Larson, H. Sonnenberg // *Am J Cardiol.* – 2011. – Vol. 108. – P. 979–984.
86. Chow, S.L. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association / S.L. Chow, A.S. Maisel, I. Anand et al. // *Circulation.* – 2017. – May 30. – Vol. 135(22). – e1054-e1091.
87. Ciccone M.M., Cortese F., Gesualdo M. et al. A novel cardiac biomarker: ST2: a review // *Molecules.* – 2013. – Vol. 18(12). – P. 15314-28.

88. Clark, D. Serum complement activation in congestive heart failure / D. Clark, M. Cleman, S. Pfau, S.A. Rollins, T.M. Ramahi, C. Mayer, T. Caulin-Glaser, E. Daher, M. Kosiborod, L. Bell, J.F. Setaro // *Am Heart J.* – 2001. – Vol. 14. – P. 684-90.
89. Coglianese, E.E. Distribution and clinical correlates of the interleukin receptor family member soluble ST2 in the Framingham heart study / E.E. Coglianese, M.G. Larson, R.S. Vasan // *Clin Chem.* – 2012. – Vol. 58. – P. 1673–1681.
90. Cohn, J.N. On behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an International Forum on Cardiac Remodeling / J.N. Cohn, R. Ferrari, N. Sharpe // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35 (3). – P. 569–582.
91. Colucci, W.S. Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure / W.S. Colucci // *Am J Cardiol.* – 1997. – Vol. 80(11A). – P. 15L–25L.
92. Cowie, M.R. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: A population-based study / M.R. Cowie, D.A. Wood, A.J. Coats // *Heart.* – 2000. – Vol. 83. – P. 505–510
93. De Boer, R.A. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression / R.A. De Boer, A.A. Voors, P. Muntendam, W.H. van Gilst, D.J. van Veldhuisen // *Eur J Heart Fail.* – 2009. – Vol. 11(9). – P. 811-7.
94. Demanets, S. Components of the interleukin – 33/ST 2 system are differentially expressed and regulated in human cardiac cells and in cells of the cardiac vasculature / S. Demanets, C. Kaun, R. Pentz, K.A. Krychtiuk, S. Rauscher, S. Pfaffenberger, A. Zuckermann, A. Aliabadi, M. Gröger, G. Maurer, K. Huber, J. Wojta // *J Mol Cell Cardiol.* – 2013. – Vol. 60. – P. 16–26.
95. Demyanets, S. Soluble ST2 and interleukin-33 levels in coronary artery disease: relation to disease activity and adverse outcome / S. Demyanets, W.S. Speidl, I. Tentzeris, R. Jarai, K.M. Katsaros, S. Farhan, K.A. Krychtiuk, A. Wonnerth, T.W. Weiss, K. Huber, J. Wojta // *PLoS ONE* 9(4): e95055.
96. Dieplinger, B. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma – the Presage ST2 assay / B.

Dieplinger, J.L. Januzzi, M. Steinmair, C. Gabriel, W. Poelz, M. Haltmayer, T. Mueller // Clin Chim Acta. – 2009. – Vol. 409(1-2). – P. 33–40.

97. Dieplinger, B. Increased soluble ST2 predicts long-term mortality in patients with stable coronary artery disease: results from the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study / B. Dieplinger, M. Egger, M. Haltmayer, M.E. Kleber, H. Scharnagl, G. Silbernagel, R.A. de Boer, W. Maerz, T. Mueller // Clin Chem. – 2014. – Vol. 60(3). – P. 530–40.

98. Dunlay, S.M. Contemporary strategies in the diagnosis and management of heart failure / S.M. Dunlay, N.L. Pereira, S.S. Kushwaha // Mayo Clin. Proc. – 2014– Vol. 89(5). – P. 662–676.

99. Dupuy, A.M. Multi-Marker strategy in heart failure: combination of ST2 and CRP predicts poor outcome / A.M. Dupuy, C. Curinier, N. Kuste, F. Huet, F. Leclercq, J.M. Davy, J.P. Cristol, F. Roubille // PLoS One. – 2016. - №11(6). - e0157159.

100. Dzau, V.J. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) / V.J. Dzau, E.M. Antman, H.R. Black, D.L. Hayes, J.E. Manson, J. Plutzky, J.J. Popma, W. Stevenson // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 2850–2870.

101. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 2001–2007.

102. Eltyeb, A. Apoptosis in chronic heart failure / A. Eltyeb, S. Graham // Cardiology. – 2007. – Vol. 114 (3). – Pp. 375–379.

103. Eschalier, R. Extracellular matrix turnover biomarkers predict long-term left ventricular remodeling after myocardial infarction: insights from the REVE-2 study / R. Eschalier, M. Fertin, R. Fay, C. Bauters, F. Zannad, F. Pinet, P. Rossignol // Circ. Heart Fail. – 2013. – Vol. 6(6). – P. 1199–1205.

104. Felker, G.M. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure: association with functional capacity and long-term outcomes / G.M. Felker, M. Fiuzat, V.

Thompson, L.K. Shaw, M.L. Neely, K.F. Adams, D.J. Whellan, M.P. Donahue, T. Ahmad, D.W. Kitzman, I.L. Piña, F. Zannad, W.E. Kraus, C.M. O'Connor // *Circ Heart Fail.* – 2013. – Vol. 6. – P. 1172–1179.

105. Fisher, C. N-terminal pro-B type natriuretic peptide, but not the new putative cardiac hormone relaxin, predicts prognosis in patients with chronic heart failure / C. Fisher, C. Berry, L. Blue, J.J. Morton, J. McMurray // *Heart.* – 2003. – Vol. 89. - №. – P. 879-81.

106. Fonarow, G.C. For the OPTIMIZE-HF investigators and hospitals. Characteristics, treatments and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure / G.C. Fonarow, W.G. Stough, W.T. Abraham // *Am Coll Cardiol. J.* – 2007. – Vol. 50. – P. 768–777.

107. Fortuno, M.A. Clinical implications of apoptosis in hypertensive heart disease / M.A. Fortuno, A. González, S. Ravassa, B. López, J. Díez. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 284. – P. 1495–1506

108. Gaggin, H.K. Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure / H.K. Gaggin, J. Szymonifka, A. Bhardwaj, A. Belcher, B. De Berardinis, S. Motiwala, T.J. Wang, J.L. Jr. Januzzi // *JACC Heart Fail.* – 2014. – Vol. 2(1). – P. 65–72.

109. Gaggin, H.K. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and β -blocker therapy in chronic heart failure / H.K. Gaggin, S. Motiwala, A. Bhardwaj, K.A. Parks, J.L. Jr. Januzzi // *Circ Heart Fail.* – 2013. – Vol. 6(6). – P. 1206–13.

110. Gaggin, H.K. Systematic evaluation of endothelin 1 measurement relative to traditional and modern biomarkers for clinical assessment and prognosis in patients with chronic systolic heart failure: serial measurement and multimarker testing / H.K. Gaggin, Q.A. Truong, P.U. Gandhi, S.R. Motiwala, A.M. Belcher, R.B. Weiner, A.L. Baggish, J.L. Jr. Januzzi // *Am J Clin Pathol.* – 2017 May 1. – Vol. 147(5). – P. 461–472.

111. Ginnessi, D. Multimarker approach for heart failure management: Perspectives and limitations / D. Ginnessi // *Pharmacol Res.* – 2011. – Vol. 64(1). – P. 11–24.
112. Glezeva, N. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target / N. Glezeva, J.A. Baugh // *Heart Fail Rev.* – 2014. – Sep. – Vol. 19(5). – P. 681–94.
113. Gong, K. Activation of immune and inflammatory systems in chronic heart failure: novel therapeutic approaches / K. Gong, G. Song, J. Spiers, E.J. Kelso, Z.G. Zhang // *Int J Clin Pract.* – 2007. – Vol. 61. – P. 611–21.
114. Gravning, J. Prognostic effect of high-sensitive troponin T assessment in elderly patients with chronic heart failure: results from the CORONA trial / J. Gravning, E.T. Askevold, S.H. Nymo, T. Ueland, J. Wikstrand, J.J. McMurray, P. Aukrust, L. Gullestad, J. Kjekshus; CORONA Study Group. // *Circ Heart Fail.* – 2014. – Vol. 7. – P. 96–103.
115. Gruson, D. Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction / D. Gruson, T. Lepoutre, S.A. Ahn, M.F. Rousseau // *Int J Cardiol.* – 2014. – Vol. 172(1):e250-2.
116. Güder, G. Complementary and incremental mortality risk prediction by cortisol and aldosterone in chronic heart failure / G. Güder, J. Bauersachs, S. Frantz, D. Weismann, B. Allolio, G. Ertl, C.E. Angermann, S. Störk // *Circulation.* – 2007. – Apr 3. – Vol. 115(13). – P. 1754–61.
117. Gupta D.K., Wang T.J. Natriuretic peptides and cardiometabolic health / D.K. Gupta, T.J. Wang // *Circ J.* – 2015. – Vol. 79:1647–1655.
118. Hansson, G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G.K. Hansson // *N Engl J Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1685-95.
119. Hasumi, E. Change in levels of B-type natriuretic peptide (BNP) during follow up predicts in stent restenosis after drug-eluting stent (DES) implantation / E. Hasumi, H. Iwata, T. Kohro, J. Ando, D. Sawaki, M. Takahashi, H. Fujita, Y. Hirata, R. Nagai // *Circulation.* – 2010. – 122: A17669

120. Heidenreich, P.A. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association / P.A. Heidenreich, N.M. Albert, L.A. Allen et al. // *Circ Heart Fail.* – 2013. – May. – Vol. 6(3). – P. 606–619.
121. Hunt, S.A. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation / S.A. Hunt, W.T. Abraham, M.H. Chin et al. // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – e391–e479.
122. Januzzi JL. Jr. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study / J.L.Jr. Januzzi, W.F. Peacock, A.S. Maisel, C.U. Chae, R.L. Jesse, A.L. Baggish, M. O'Donoghue, R. Sakhuja, A.A. Chen, R.J. van Kimmenade, K.B. Lewandrowski, D.M. Lloyd-Jones, A.H. Wu.// *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – Aug 14. – Vol. 50(7). – P. 607-13.
123. Januzzi, J.L. ST2 testing for chronic heart failure therapy monitoring: the international ST2 consensus panel / J.L. Januzzi, D. Pascual-Figal, L. Daniels // *Am J Cardiol.* – 2015. – Vol. 115(7 Suppl). – P. 70B-5B.
124. Januzzi, Jr.J.L. ST2 as a cardiovascular risk biomarker: from the bench to the bedside / Jr.J.L. Januzzi // *J Cardiovasc Transl Res.* – 2013. – Vol. 6(4). – P. 493–500.
125. Jarolim, P. Overview of cardiac markers in heart disease / Jarolim, P. // *Clin. Lab. Med.* 2014 – Vol. 34(1). – P. 1–14.;
126. Kakkar, R.The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker / R. Kakkar, R.T. Lee // *Nat Rev Drug Discov.* – 2008. – Vol. 7(10). – P. 827–40.
127. Kalogeropoulos, A.P. Clinical adoption of prognostic biomarkers the case for heart failure / A.P. Kalogeropoulos, V.V. Georgiopolou, J. Butler // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2012. – Vol. 55(1). – P. 3–13.

128. Kannel, W.B. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study / W.B. Kannel, M. Hjortland, W.P. Castelli // *Am J Cardiol.* – 1974. – № 34. – P. 29–343.
129. Kapadia, S. The role of cytokines in the failing human heart / S. Kapadia, Z. Dibbs, K. Kurrelmeyer, D. Kalra, Y. Seta, F. Wang, B. Bozkurt, H. Oral, N. Sivasubramanian, D.L. Mann // *Cardiol Clin.* – 1998. – Vol. 16. – P. 645–56.
130. Kass, D.A. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? / D.A. Kass, J.G. Bronzwaer, W.J. Paulus // *Circ Res.* – 2004. – Vol. 94. – P. 1533–42.
131. Kelder, J.C. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure / J.C. Kelder, M.J. Cramer, W.M. Verweij, D.E. Grobbee, A.W. Hoes // *J. Card. Fail.* – 2011– Vol. 17. – P. 729–734.
132. Kempf, T. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure / T. Kempf, S. von Haehling, T. Peter, T. Allhoff, M. Ciccoira, W. Doehner, P. Ponikowski, G.S. Filippatos, P. Rozentryt, H. Drexler, S.D. Anker, K.C. Wollert // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – Vol. 50(11). – P. 1054–60.
133. Kim, M.S. Role of soluble ST2 as a prognostic marker in patients with acute heart failure and renal insufficiency / M.S. Kim, T.D. Jeong, S.B. Han, W.K. Min, J.J. Kim // *Journal of Korean Medical Science.* 2015 – Vol. 30(5). – P. 569–575.
134. Kirkpatrick, J.N. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons / Kirkpatrick J.N., Vannan M.A., Narula J., Lang R.M. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007 – Vol. 50. – P. 381–396.
135. Kohli, P. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial / P. Kohli, M.P. Bonaca, R. Kakkar, A.Y. Kudinova, B.M. Scirica, Sabatine M.S., S.A. Murphy, E. Braunwald, R.T. Lee, D.A. Morrow // *Clin Chem.* – 2012. – Jan. – Vol. 58(1). – P. 257–66.
136. Kranendonk, M.E. Extracellular vesicle markers in relation to obesity and metabolic complications in patients with manifest cardiovascular disease / M.E. Kranendonk, D.P. de Kleijn, E. Kalkhoven, C.S. Uiterwaal, Y. van der Graaf, G.

Pasterkamp, F.L. Visseren; SMART Study Group. // Cardiovasc Diabetol. – 2014. – Vol. 13. – P. 37.

137. Krishnaswamy, P. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction / P. Krishnaswamy, E. Lubien, P. Clopton, J. Koon, R. Kazanegra, E. Wanner, N. Gardetto, A. Garcia, A. DeMaria, A.S. Maisel // Am. J. Med. 2001 – Vol. 111. – P. 274–279.

138. Kuroiwa, K. Identification of human ST2 protein in the sera of patients with autoimmune diseases / K. Kuroiwa, T. Arai, H. Okazaki, S. Minota, S. Tominaga // Biochem Biophys Res Commun. – 2001. – Vol. 284(5). – P. 1104-8.

139. Kuwahara, F. Hypertensive myocardial fibrosis and diastolic dysfunction: another model of inflammation? / F. Kuwahara, H. Kai, K. Tokuda, M. Takeya, A. Takeshita, K. Egashira, T. Imaizumi // Hypertension. – 2004. – Vol. 43. – P. 739–45.

140. Ky, B. Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure / B. Ky, B. French, W.C. Levy, N.K. Sweitzer, J.C. Fang, A.H. Wu, L.R. Goldberg, M. Jessup, T.P. Cappola // Circ Heart Fail. – 2012. – Vol. 5(2). – P. 183-90.

141. Leeuw, J. Novel biomarkers to improve the prediction of cardiovascular event risk in type 2 diabetes mellitus / J. Leeuw, J.W.J. Beulens, S. Dieren, C.G. Schalkwijk, J.F. Glatz, M.H. Hofker, W.M. Verschuren, J.M. Boer, Y. van der Graaf, F.L. Visseren, L.M. Peelen, Y.T. van der Schouw // Journal of the American Heart Association. – 2016. – Vol. 5. – e003048.

142. Lerman A., Gibbons R., Rodeheffer R. et al. Circulatory N-terminal ANP as a marker for symptomless LV dysfunction // Lancet. – 1993. – Vol. 341. – P. 1105-1109. 95

143. Levine, B. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure / B. Levine, J. Kalman, L. Mayer, H.M. Fillit, M. Packer // New Engl J Med. – 1990. – Vol. 323. – P. 236-41.

144. Levy, D. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy / D. Levy, M. Salomon,

R.B. D'Agostino, A.J. Belanger, W.B. Kannel // *Circulation*. – 1994. – № 90. – P. 1786–1793.

145. Lin, Y.H. Distribution and clinical association of plasma soluble ST2 during the development of type 2 diabetes / Y.H. Lin, R.C. Zhang, L.B. Hou, K.J. Wang, Z.N. Ye, T. Huang, J. Zhang, X. Chen, J.S. Kang // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2016. – Vol. 118. – P. 140-145.

146. López, B. Role of lysyl oxidase in myocardial fibrosis: from basic science to clinical aspects / B. López, A. González, N. Hermida, F. Valencia, E. de Teresa, J. Díez // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2010. – Jul. – Vol. 299(1). – P. H1-9.

147. Lupón, J. Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: The ST2-R2 score / J. Lupón, H.K. Gaggin, M. de Antonio Domingo, A. Galán, E. Zamora, J. Vila, J. Peñafiel, A. Urrutia, E. Ferrer, N. Vallejo, J.L. Januzzi, Bayes- A. Genis // *Int J Cardiol.* – 2015. – Vol. 184. – P. 337-43.

148. MacIntyre, K. Evidence of improving prognosis in heart failure: Trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995 / K. MacIntyre, S. Capewell, S. Stewart, J.W. Chalmers, J. Boyd, A. Finlayson, A. Redpath, J.P. Pell, J.J. McMurray // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 1126-1131.

149. Maedes, M.T. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction / M.T. Maedes, D.M. Kaye // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 53(11). – P. 905–918.

150. Manzano-Fernandez, S. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as a predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction / S. Manzano-Fernandez, T. Mueller, D. Pascual-Figal // *Am J Cardiol*. – 2011. – Vol. 107(2). – P. 259–267.

151. McDonagh, T. Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction / T. McDonagh, S. Robb, D. Murdoch, J.J. Morton, I. Ford, C.E. Morrison, H. Tunstall-Pedoe, J.J. McMurray, H.J. Dargie // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351. – P. 9–13.

152. McMurray, J. Epidemiology, etiology and prognosis of heart failure / J. McMurray, S. Stewart // *Heart*. – 2003. – Vol. 83. – P. 596–602.

153. McMurray, J.J. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. // *Eur Heart J.* – 2012. – Jul. – Vol. 33(14). – P. 1787–847.
154. Meijers, W.C. Biomarkers and low risk in heart failure. Data from COACH and TRIUMPH / W.C. Meijers, R.A. de Boer, D.J. van Veldhuisen, T. Jaarsma, H.L. Hillege, A.S. Maisel, S. Di Somma, A.A. Voors, W.F. Peacock // *Eur J Heart Fail.* – 2015. – Dec. – Vol. 17(12). – P. 1271–82.
155. Meisel, C. Regulation and function of T1/ST2 expression on CD4⁺ T cells: Induction of type 2 cytokine production by T1/ST2 cross-linking / C. Meisel, K. Bonhagen, M. Löhning, A.J. Coyle, J.C. Gutierrez-Ramos, A. Radbruch, T. Kamradt // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 166. – P. 3143–3150.
156. Montalescot, G. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013 / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach et al. // *Российский кардиологический журнал.* – 2014. – Т. 7 (111). – С. 7–79.
157. Mosterd, A. Clinical epidemiology of heart failure / A. Mosterd, A.W. Hoes // *Heart.* – 2007. – Sep. – Vol. 93(9). – P. 1137-46.
158. Motwani, J. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting-enzyme inhibition after myocardial infarction / J. Motwani, H. McAlpine, N. Kennedy, A. Struthers // *Lancet.* – 1993. – Vol. 341. – P. 1109–1113.
159. Nguyen, T. Using beta-blockers to treat heart failure / T. Nguyen, A. Shaheed, S. Venigalla, E. Mullokandov // *JAAPA.* – 2014. – Vol. 27(12). – P. 50–55.
160. Nichols, G.A. Congestive heart failure in type 2 diabetes: Prevalence, incidence, and risk factors / G.A. Nichols, T.A. Hillier, J.R. Erbey, J.B. Brown // *Diabetes Care.* – 2001. – № 24. – P. 1614-1619.
161. Ojji, D.B. Relationship between left ventricular geometry and soluble ST2 in a cohort of hypertensive patients / D.B. Ojji, L.H. Opie, S. Lecour, L. Lacerda, O.

Adeyemi, K. Sliwa // The Journal of Clinical Hypertension. – 2013. – Vol. 15 (12). – P. 899–904.

162. O'Meara, E. Association between sST2 Levels and Cardiovascular Outcomes and Effect of Sacubitril/Valsartan on sST2 Levels: Results from the PARADIGM-HF Trial / E. O'Meara, M.F. Prescott, J.L. Rouleau, L.-M. Chiang, S.D. Solomon, K. Swedberg, M. Packer, J.J.V. McMurray, M.R. Zile. // Journal of Cardiac Failure. – Vol. 22, I. 8. – P. 29–30.

163. O'Regan, D.P. Cardiac MRI of myocardial salvage at the peri-infarct border zones after primary coronary intervention / D.P. O'Regan, R. Ahmed, C. Neuwirth, Y. Tan, G. Durighel, J.V. Hajnal, I. Nadra, S.J. Corbett, S.A. Cook. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2009. – Jul. – Vol. 297(1). – H340-6.

164. Oshikawa, K. Elevated soluble ST2 protein levels in sera of patients with asthma with an acute exacerbation / K. Oshikawa, K. Kuroiwa, K. Tago, H. Iwahana, K. Yanagisawa, S. Ohno, S.I. Tominaga, Y. Sugiyama // Am J Respir Crit Care Med. – 2001. – Vol. 164(2). – P. 277–81.

165. Oudejans, I. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests / I. Oudejans, A. Mosterd, J.A. Bloemen, M.J. Valk, E. van Velzen, J.P. Wielders, N.P. Zuithoff, F.H. Rutten, A.W. Hoes // Eur. J. Heart Fail. 2011– Vol. 13. – P. 518–527.

166. Packer, M. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study / M. Packer, M.B. Fowler, E.B. Roecker, A.J. Coats, H.A. Katus, H. Krum, P. Mohacsi, J.L. Rouleau, M. Tendera, C. Staiger, T.L. Holcslaw, I. Amann-Zalan, D.L. DeMets; COPERNICUS Study Group // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2194–2199.

167. Park, D.W. C-reactive protein and the risk of stent thrombosis and cardiovascular events after drug-eluting stent implantation / D.W. Park, S.C. Yun, J.Y. Lee, W.J. Kim, S., Kang, S.W. Lee, Y.H. Kim, C.W. Lee, J.J. Kim, S.W. Park, S.J. Park // Circulation. – 2009. – Vol. 120. – P. 1987–1995.

168. Parrinello, C.M. Six-year change in high-sensitivity C-reactive protein and risk of diabetes, cardiovascular disease, and mortality / C.M. Parrinello, P.L. Lutsey, C.M. Ballantyne, A.R. Folsom, J.S. Pankow, E. Selvin // *Am Heart J.* – 2015. – Vol. 170. – P. 380–389.
169. Pascual-Figal, D.A. Clinical relevance of sST2 in cardiac disease / D.A. Pascual-Figal, A. Lax, M.T. Perez-Martinez, M. del Carmen Asensio-Lopez, J. Sanchez-Mas; GREAT Network // *Clin Chem Lab Med.* – 2015. – Vol. 54 (1). – P. 29–35.
170. Pascual-Figal, D.A. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction / D.A. Pascual-Figal, J. Ordoñez-Llanos, P.L. Tornel, R. Vázquez, T. Puig, M. Valdés, J. Cinca, A.B. de Luna, A. Bayes-Genis; MUSIC Investigators // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – Dec 1. – Vol. 54(23). – P. 2174-9.
171. Paulus, W.J. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation / W.J. Paulus, C. Tschöpe // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Jul 23. – Vol. 62(4). – P. 263-71.
172. Piper, S. Serial soluble ST2 for the monitoring of pharmacologically optimised chronic stable heart failure / S. Piper, R. Sherwood, G. Amin-Youssef, A.M. Shah, T.A. McDonagh // *International Journal of Cardiology.* – 2015. – Vol. 178. – P. 284-91.
173. Pocock, S.J. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure / S.J. Pocock, D. Wang, M.A. Pfeffer, S. Yusuf, J.J. McMurray, K.B. Swedberg, J. Ostergren, E.L. Michelson, K.S. Pieper, C.B. Granger // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 65–75.
174. Ponikowski, P. Document Reviewers. 2016 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). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker et al.; Authors/Task Force Members // *Eur J Heart Fail.* – 2016. – Aug. – Vol. 18(8). – P. 891–975.

175. Pijic, S. Mechanisms of beta-blockers action in patients with heart failure / S. Pijic, R. Buchhorn // *Rev Recent Clin Trials*. – 2014. – Vol. 9(2). – P. 58–60
176. Rehman, S.U. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure / S.U. Rehman, T. Mueller, J.L. Januzzi // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52 (18). – P. 1458–65.
177. Sabatine, M.S. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST elevation myocardial infarction / M.S. Sabatine, D.A. Morrow, L.J. Higgins, C. MacGillivray, W. Guo, C. Bode, N. Rifai, C.P. Cannon, R.E. Gerszten, R.T. Lee // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. – P. 1936–1944.
178. Sanada, S. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system / S. Sanada, D. Hakuno, L.J. Higgins, E.R. Schreiter, A.N. McKenzie, R.T. Lee // *J Clin Invest*. – 2007. – Vol. 117. – P. 1538–1549.
179. Santhanakrishnan, R. Growth differentiation factor 15, ST-2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction / R. Santhanakrishnan, J.P. Chong, T.P. Ng, L.H. Ling, D. Sim, K.T. Leong, P.S. Yeo, H.Y. Ong, F. Jaufeerally, R. Wong, P. Chai, A.F. Low, A.M. Richards, C.S. Lam // *Eur. J. Heart Fail*. 2012 – Vol. 14. – P. 1338–1347.
180. Sarwar, N. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies / N. Sarwar, P. Gao, S.R. Seshasai et al. // *Lancet*. 2010 – Vol. 375. – P. 2215–2222.
181. Sattar, N. Novel biochemical risk factors for type 2 diabetes: pathogenic insights or prediction possibilities? / N. Sattar, S.G. Wannamethee, N.G. Forouhi // *Diabetologia*. 2008 – Vol. 51. – P. 926–940.
182. Schillinger, M. Acute-phase response after stent implantation in the carotid artery: association with 6-month in-stent restenosis / M. Schillinger, M. Exner, W. Mlekusch et al. // *Radiology*. – 2003. – Vol. 227. – P. 516–21; 252.
183. Schmitz, J. IL-33, an interleukin-1 - like cytokine that signals via the IL-1 receptor – related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines / J.

- Schmitz, A.Owyang, E. Oldham, Y. Song, E. Murphy, T.K. McClanahan, G. Zurawski, M. Moshrefi, J. Qin, X. Li, D.M. Gorman, J.F. Bazan, R.A. Kastelein // *Immunity*. – 2005. – Vol. 23. – P. 479–490.
184. Schwartzberg, S. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy / S. Schwartzberg, M.M. Redfield, A.M. From // *J Am Coll Cardiol*. – 2012. – Jan 31. – Vol. 59(5). – P. 442–51.
185. Seki, K. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling / K. Seki, S. Sanada, A.Y. Kudinova, M.L. Steinhauser, V. Handa, J. Gannon, R.T. Lee. // *Circ Heart Fail*. – 2009. – Vol. 2. – P. 684–691.
186. Shah, A.D. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people / A.D. Shah, C. Langenberg, E. Rapsomaniki, S. Denaxas, M. Pujades-Rodriguez, C.P. Gale, J. Deanfield, L. Smeeth, A. Timmis, H. Hemingway. // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2015. – Vol. 3. – P. 105–113.
187. Shah, A.M. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science / A.M. Shah, D.L. Mann // *Lancet*. – 2011. – Aug. – Vol. 20;378(9792). – P. 704–12.
188. Shah, R.V. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acute dyspnea / R.V. Shah, A.A. Chen-Tournoux, M.H. Picard, R.R. van Kimmenade, J.L. Januzzi // *Circ Heart Fail*. – 2009. – Vol. 2. – P. 311–9.
189. Shah, R.V. ST2: a novel remodeling biomarker in acute and chronic heart failure R.V. Shah, J.L. Januzzi // *Curr Heart Fail Rep*. – 2010. – Vol. 7 (1). – P. 9–14.
190. Shah, S.J. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap / D.W. Kitzman, B.A. Borlaug, L. van Heerebeek, M.R. Zile, D.A. Kass, W.J. Paulus // *Circulation*. – 2016. – Jul 5. – Vol. 134(1). – P. 73–90.

191. Shah, S.J. Phenotypic Spectrum of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / S.J. Shah, D.H. Katz, R.C. Deo // Heart failure clinics. – 2014. – Vol. 10(3). – P. 407–418.
192. Sharma, R. The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokines, nitricoxide, and endothelin-1 / R. Sharma, A. Coats, S. Anker // Int J Cardiol. – 2000. – Vol. 72. – P. 175–86.
193. Shimpf, M. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction / M. Shimpf, D.A. Morrow, E.O. Weinberg, M.S. Sabatine S.A., Murphy, E.M. Antman, R.T. Lee // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 2186–2190.
194. Socrates, T. Interleukin family member ST2 and mortality in acute dyspnoea / T. Socrates, C. deFilippi, T. Reichlin, R. Twerenbold, T. Breidhardt, M. Noveanu, M. Potocki, M. Reiter, N. Arenja, C. Heinisch, J. Meissner, C. Jaeger, R. Christenson, C. Mueller // J Intern Med. – 2010. – Nov; – Vol. 268(5). – P. 493–500.
195. Swedberg, K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology / K. Swedberg, J. Cleland, H. Dargie et al. // Eur. Heart. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 1115–1140.
196. Testa, M. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension / M. Testa, M. Yeh, P. Lee, R. Fanelli, F. Loperfido, J.W. Berman, T.H. LeJemtel // J Am Coll Cardiol. – 1996. – Vol. 28. – P. 964–71. 20.
197. Torre-Amione, G. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from of SOLVD / G. Torre-Amione, S. Kapadia, C. Benedict, H. Oral, J.B. Young, D.L. Mann // J Am Coll Cardiol. – 1996. – Vol. 27. – P. 1201–6.
198. Tsapaki, A. Genetic variability of the distal promoter of the ST2 gene is associated with angiographic severity of coronary artery disease / A. Tsapaki, A.

- Zaravinos, S. Apostolakis, K. Voudris, K. Vogiatzi, G.E. Kochiadakis, D.A. Spandidos. // J Thromb Thrombolysis. – 2010 – Vol. 30. – P. 365–371.
199. Unwin, N. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention / N. Unwin, J. Shaw, P. Zimmet, G. Alberti. // Diabetes Med. – 2002. – Vol. 19. – P. 1–17.
200. Van Heerebeek L. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure / L. Van Heerebeek, A. Borbély, H.W. Niessen, J.G.F. Bronzwaer, J. van der Velden, G.J.M. Stienen, W.A. Linke, G.J. Laarman, W.J. Paulus // Circulation. – 2006. – Vol. 113(16). – P. 1966–73.
201. Van Heerebeek, L. Molecular and cellular basis for diastolic dysfunction / L. Van Heerebeek, C.P. Franssen, N. Hamdani, F.W. Verheugt, G.A. Somsen, W.J. Paulus // Curr Heart Fail Rep. – 2012. – Vol. 9(4). – P. 293–302.
202. Van Heerebeek, L. Understanding heart failure with preserved ejection fraction: where are we today? / L. Van Heerebeek, W.J. Paulus // Neth Heart J. – 2016. – Vol. 24(4). – P. 227–36.
203. Van Kimmenade, R.J. Emerging biomarkers in heart failure / R.J. van Kimmenade, J.L.Jr. Januzzi // Clin. Chem. – 2012 – Vol. 58(1). – P.127–138.
204. Van Veldhuisen, D.J. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction / D.J. van Veldhuisen, G.C. Linssen, T. Jaarsma, W.H. van Gilst, A.W. Hoes, J.G. Tijssen, W.J. Paulus, A.A. Voors, H.L. Hillege // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013 – Vol. 61(14). – P. 1498–1506.
205. Venkataraman, K. Associations between complications and health-related quality of life in individuals with diabetes / K. Venkataraman, H.L. Wee, M.K. Leow, E.S. Tai, J. Lee, S.C. Lim, S. Tavintharan, T.Y. Wong, S. Ma, D. Heng, J. Thumboo // Clin Endocrinol (Oxf). – 2013. – Vol. 78(6). – P. 865–73.
206. Villacorta, H. Soluble ST2 Testing: a promising biomarker in the management of heart failure / H. Villacorta, A.S. Maisel // Arq Bras Cardiol. – 2016. – Vol. 106(2). – P. 145–52.

207. Von Scholten, B.J. Additive prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and coronary artery calcification for cardiovascular events and mortality in asymptomatic patients with type 2 diabetes / B.J. von Scholten, H. Reinhard, T.W. Hansen, M. Lindhardt, C.L. Petersen, N. Wiinberg, P.R. Hansen, H.H. Parving, P.K. Jacobsen, P. Rossing // *Cardiovasc Diabetol.* – 2015. – Vol. 14. – P. 59.
208. Vondráková, D. New biomarkers and heart failure / D. Vondráková, F. Málek, P. Ošťádal, A. Kruger, P. Neužil // *Cor et Vasa.* – 2013. – Vol. 55(4). – P. e345–e354
209. Weinberg, E.O. Expression and regulation of ST2 an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction / E.O. Weinberg, M. Shimpo, G.W. de Keulenaer, C. MacGillivray, S. Tominaga, S.D. Solomon, J.L. Rouleau, R.T. Lee // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 2961–2966.
210. Weir, R.A. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction / R.A. Weir, A.M. Miller, G.E. Murphy, S. Clements, T. Steedman, J.M. Connell, I.B. McInnes, H.J. Dargie, J.J. McMurray // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55(3). – P. 243–50.
211. White, H.D. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction / H.D. White, R.M. Norris, M.A. Brown, P.W. Brandt, R.M. Whitlock, C.J. Wild // *Circulation.* – 1987. – Vol. 76(1). – P. 44–51.
212. Windecker, S. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014 Рабочая группа по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS) / S. Windecker, P. Kolh, F. Alfonso et al. // *Российский кардиологический журнал.* – 2015. – №2 (118). – С. 5–81.
213. Wojtczak-Soska, K. Soluble ST2 protein in chronic heart failure is independent of traditional factors / K. Wojtczak-Soska, T. Pietrucha, A. Sakowicz, M. Lelonek // *Archives of Medical Science: AMS.* – 2013. – Vol. 9(1). – P. 21–26.
214. Wong, T.C. Myocardial extracellular volume fraction quantified by cardiovascular magnetic resonance is increased in diabetes and associated with

- mortality and incident heart failure admission / T.C. Wong, K.M. Piehler, I.A. Kang, A. Kadakkal, P. Kellman, D.S. Schwartzman, S.R. Mulukutla, M.A. Simon, S.G. Shroff, L.H. Kuller, E.B. Schelbert // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35(10). – P. 657–664.
215. World Health Organization Expert Committee. Second report on diabetes mellitus // *Technical Report Series 727.* – Geneva, WHO, 1985
216. Xia, J. Preliminary study of beta-blocker therapy on modulation of interleukin-33/ST2 signaling during ventricular remodeling after acute myocardial infarction / J. Xia, Y. Qu, C. Yin, D. Xu // *Cardiol J.* – 2017. – Vol. 24(2), – P. 188–194. 206.
217. Yamamoto, K. Heart failure with preserved ejection fraction: what is known and unknown / K. Yamamoto, Y. Sakata, T. Ohtani, Y. Takeda, T. Mano // *Circ. J.* – 2009. – Vol. 73(3). – P. 404–410.
218. Yancy, C.W. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary / C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt et al. // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2013. – Vol. 62(16). – P. 1495–539.
219. Yancy, C.W. Clinical presentation, management, and inhospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function. A report from the acute decompensated heart failure national registry (ADHERE) database / C.W. Yancy, M. Lopatin, L.W. Stevenson // *Am Coll Cardiol. J.* – 2006. – Vol. 47. – P. 76–84.
220. Yin, Q.S. Comparative study of galectin-3 and B-type natriuretic peptide as biomarkers for the diagnosis of heart failure / Q.S. Yin, B. Shi, L. Dong, L. Bi // *J. Geriatr. Cardiol.* – 2014 – Vol. 11(1). – P. 79–82.
221. Zile, M.R. Diastolic heart failure – abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle / M.R. Zile, C.F. Baicu, W.H. Gaasch // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 1953–1959.