

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н.Н. БУРДЕНКО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*на правах рукописи*

Ефремова Людмила Сергеевна

**Предикторная значимость ранних биомаркеров сосудистых нарушений  
у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом**

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Васильева Людмила Валентиновна

Воронеж – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ОГЛАВЛЕНИЕ .....</b>	<b>2</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>5</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>14</b>
1.1 Хроническая сердечная недостаточность - актуальная проблема медицины	14
1.1.1. Эпидемиологические аспекты ХСН.....	14
1.1.2. Декомпенсация ХСН и госпитализация пациентов с ХСН .....	15
1.1.3. Коморбидность ХСН и сахарного диабета .....	17
1.1.4. Влияние коморбидности ХСН и СД на миокард.....	18
1.1.5. ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса .....	20
1.1.6. Биомаркеры в диагностике ХСН.....	21
1.2. Альдостерон - биомаркер нейрогуморальной активации .....	22
1.2.1. Влияние альдостерона на миокард.....	22
1.2.2. Участие альдостерона в прогрессировании ХСН.....	23
1.2.3. Участие альдостерона в развитии сахарного диабета.....	24
1.3. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1-биомаркер фиброза	26
1.3.1 Развитие фиброза при сахарном диабете .....	27
1.3.2. ТИМП-1 при инфаркте миокарда.....	28
1.4. Фактор некроза опухоли- альфа – биомаркер хронического воспалительного процесса .....	29
1.4.1. Роль ФНО- $\alpha$ в атерогенезе .....	30
1.4.2. Влияние ФНО- $\alpha$ на функцию сердца.....	31
1.4.3. Участие ФНО- $\alpha$ в прогрессировании ХСН .....	32
1.4.4. Роль ФНО- $\alpha$ в развитии сахарного диабета .....	34
1.5. Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 - биомаркер атерогенеза и внутрисосудистого воспаления .....	35
1.5.1. Участие ЛП-ФЛА2 в атерогенезе.....	35
1.5.2. Участие ЛП-ФЛА2 в прогрессировании ХСН и сахарного диабета .....	37
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>39</b>
2.1. Общая характеристика материалов и методов исследования .....	39

2.2. Методы обследования пациентов.....	41
2.2.1. Клинические методы исследования.....	41
2.2.2. Инструментальные методы обследования .....	43
2.2.3. Лабораторные методы исследования.....	46
2.3. Математическая и статистическая обработка данных .....	47
2.4. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование.....	50
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....</b>	<b>56</b>
3.1. Результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования пациентов с ХСНунФВ и СД.....	56
3.1.1. Клинические характеристики больных ХСНунФВ и СД по ШОКС.....	56
3.1.2. Структурно-функциональные особенности сердца больных ХСНунФВ и сахарным диабетом .....	57
3.1.3. Особенности углеводного и липидного обмена больных ХСНунФВ и сахарным диабетом.....	60
3.1.4. Изучение сывороточных уровней биомаркеров-АЛ, ТИМП-1, ФНО-а, ЛП-ФЛА2 .....	62
3.1.5. Анализ количественных показателей биомаркеров в группах исследования .....	64
3.2. Результаты корреляционного анализа полученных данных .....	67
3.2.1. Корреляционные связи сывороточных уровней биомаркеров с клинико-anamнестическими данными .....	67
3.2.2. Корреляционные связи сывороточных уровней биомаркеров с показателями сердечно-сосудистой системы .....	68
3.2.4. Взаимосвязи между уровнями биомаркеров в сыворотке крови и структурно-функциональными изменениями сердца .....	70
3.2.5. Корреляционные связи между содержанием биомаркеров в сыворотке крови больных обеих групп и показателями углеводного обмена.....	73
3.2.6. Корреляционные связи сывороточных уровней биомаркеров с показателями липидного обмена.....	74
3.3. Проведение исследования на 2 этапе - через 12 месяцев .....	76
3.3.1. Анализ неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСНунФВ и СД за 12 месяцев.....	76

3.3.2. Исследование сывороточного уровня биомаркеров сосудистых нарушений больных, перенесших НС за 12 месяцев .....	77
3.3.3. Корреляционные связи сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений со сроками развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий .....	78
<b>ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХСН<sub>у</sub>нФВ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ .....</b>	<b>82</b>
4.1. Построение модели прогнозирования развития инфаркта миокарда у больных ХСН <sub>у</sub> нФВ и СД .....	83
4.2. Построение модели прогнозирования госпитализации по поводу декомпенсации ХСН у больных ХСН <sub>у</sub> нФВ и СД .....	84
4.3. Персонифицированные схемы ведения пациентов с ХСН <sub>у</sub> нФВ и сахарным диабетом .....	86
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>92</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>100</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>	<b>102</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....</b>	<b>103</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>	<b>104</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>106</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является актуальной проблемой кардиологии, что обусловлено высокой распространенностью заболевания, большой частотой госпитализации больных, значительным количеством осложнений, высокими показателями инвалидизации и смертности пациентов [155]. В России распространённость ХСН составляет от 7% до 10%, этим заболеванием страдают более 12 млн. человек [152]. Количество больных ХСН постоянно увеличивается, а прогноз остаётся неблагоприятным [165]. В России средняя годовая смертность пациентов с ХСН составляет 6% [128]. Одним из ведущих этиологических факторов ХСН является сахарный диабет (СД) [18], который отягощает течение ХСН и является фактором риска её развития [127]. СД способствует развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НС), таких как быстрое прогрессирование ХСН, инфаркт миокарда (ИМ), внезапная сердечная смерть [34].

Патофизиологические механизмы коморбидности ХСН и СД включают ряд взаимосвязанных процессов, таких как нейрогуморальная активация, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, нарушение структурно-функционального состояния внеклеточного матрикса, повреждающее действие гипергликемии, атерогенез. При нейрогуморальной активации повышается выработка альдостерона (АЛ), что приводит к нарушению водно-солевого обмена, прогрессированию эндотелиальной дисфункции, фиброзу миокарда [158, 254]. Эндотелиальную дисфункцию поддерживает хроническое воспаление, при котором происходит гиперпродукция фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ), повышающего индукцию тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) [145, 255]. Гиперпродукция ТИМП-1 приводит к изменению состояния внеклеточного матрикса с развитием фиброза и ремоделирования миокарда [86, 276]. Эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, гипергликемия

способствуют атерогенезу, в развитии и прогрессировании которого участвует липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (ЛП-ФЛА2) [4, 231]. При прогрессировании ХСН наряду с динамикой патофизиологических процессов изменяется и концентрация ранних биомаркеров этих процессов - АЛ, ФНО- $\alpha$ , ТИМП-1, ЛП-ФЛА2 - в крови больных ХСН и СД [141], что может иметь предикторную значимость для развития сосудистых нарушений.

Рекомендации Европейского кардиологического общества подразделяют ХСН по фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) на ХСН с сохранённой ФВ (ФВ  $\geq 50\%$ ), ХСН со сниженной ФВ (ФВ  $\leq 40\%$ ) и ХСН с умеренно сниженной ФВ (ХСН<sub>унФВ</sub>, ФВ=41%-49%) [162]. В настоящее время изучаются особенности пациентов с ХСН<sub>унФВ</sub> как наименее изученной категории больных [16, 209]. Коморбидность ХСН<sub>унФВ</sub> и СД, а также роль ранних биомаркеров - АЛ, ФНО- $\alpha$ , ТИМП-1, ЛП-ФЛА2 - в развитии сосудистых нарушений при этой патологии остается малоизученной проблемой кардиологии.

Для диагностики ХСН, контроля эффективности лечения в настоящее время используются мозговой натрийуретический пептид (BNP) и конечной предшественник мозгового натрийуретического пептида (pro-BNP) [45, 194]. Однако диагностическая точность этих биомаркеров недостаточна: выявлено множество кардиальных и внекардиальных причин повышения BNP и pro-BNP, а у пациентов с ожирением, наоборот, их концентрации могут значительно снижаться [224]. Поэтому актуально изучение других биомаркеров ХСН, которые отражают основные патофизиологические механизмы развития заболевания и могут быть использованы при прогрессировании ХСН для прогнозирования риска сосудистых осложнений [130, 246].

### **Степень разработанности темы исследования**

В литературе имеются данные о распространенности ХСН<sub>унФВ</sub> и основных клинических особенностях ХСН<sub>унФВ</sub> [16, 157, 210, 249]. Однако сведения о коморбидности ХСН<sub>унФВ</sub> и СД малочисленны. Не изучены механизмы прогрессирования ХСН<sub>унФВ</sub> и СД. Отрывочны сведения о роли биомаркеров -

АЛ, ФНО- $\alpha$ , ТИМП-1, ЛП-ФЛА2 - в прогрессировании этой коморбидности и развитии сосудистых нарушений у больных ХСНунФВ и СД, что актуализирует проведенное исследование [20, 24, 43, 86].

### **Цель исследования**

Оценка предикторной значимости биомаркеров сосудистых нарушений для развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с ХСНунФВ и сахарным диабетом.

### **Задачи исследования**

1. Провести комплексное изучение клинико-anamnestических данных, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования у больных ХСНунФВ и сахарным диабетом.

2. Определить сывороточные уровни биомаркеров сосудистых нарушений у пациентов с ХСНунФВ и сахарным диабетом.

3. Выявить корреляционные связи сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений с клинико-anamnestическими данными, показателями углеводного, липидного обмена, структурно-функциональными особенностями миокарда у больных ХСНунФВ и СД.

4. Провести учет неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за период 12 месяцев у пациентов с ХСНунФВ и СД с инфарктом миокарда в анамнезе и ХСНунФВ и СД без инфаркта миокарда в анамнезе; определить сывороточные уровни биомаркеров сосудистых нарушений у пациентов, перенесших неблагоприятные сердечно-сосудистые события за этот период, и проанализировать их взаимосвязь с уровнями биомаркеров.

5. Разработать модели прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСНунФВ и СД в течение 12 месяцев.

### Научная новизна исследования

Проведен сравнительный комплексный анализ клинико-anamнестических данных, показателей углеводного и липидного обмена, структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы, содержания в крови биомаркеров сосудистых нарушений-АЛ, ТИМП-1, ФНО-а, ЛП-ФЛА2- у больных с ХСНунФВ и СД с инфарктом миокарда в анамнезе и без ИМ в анамнезе.

Выявлено, что сывороточные уровни биомаркеров сосудистых нарушений значимо выше у больных ХСНунФВ, СД и инфарктом миокарда в анамнезе, чем у пациентов с ХСНунФВ и СД без ИМ в анамнезе: АЛ- на 37,4%; ТИМП-1 на 44,2%; ФНО-а на 19,6%; ЛП-ФЛА2 на 54,3%. Показано возрастание сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений с увеличением функционального класса ХСН у больных ХСНунФВ и СД.

Определены корреляционные связи между сывороточными уровнями биомаркеров сосудистых нарушений у больных с ХСНунФВ и СД и клинико-anamнестическими параметрами, показателями углеводного и липидного обмена, структурно-функциональными показателями сердечно-сосудистой системы.

Установлено, что у больных ХСНунФВ и СД, перенесших в течение 12 месяцев инфаркт миокарда или госпитализацию по поводу декомпенсации ХСН, сывороточные уровни биомаркеров сосудистых нарушений были значимо выше по сравнению с исходными данными.

Выявлена обратная корреляционная связь между сывороточными уровнями биомаркеров сосудистых нарушений и сроками наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: чем выше уровни биомаркеров сосудистых нарушений у больных ХСНунФВ и СД, тем быстрее наступает неблагоприятное сердечно-сосудистое событие.

Разработаны модели прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСНунФВ и СД: инфаркта миокарда или госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у больных с ХСНунФВ и СД в течение 12 месяцев, показана практическая значимость прогностических моделей.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость работы состоит в получении новых сведений о клинико-лабораторных особенностях пациентов с ХСНунФВ и СД и их взаимосвязях с сывороточными уровнями биомаркеров сосудистых нарушений. В проведенном клиническом исследовании определена предикторная значимость биомаркеров АЛ, ТИМП-1, ФНО- $\alpha$ , ЛП-ФЛА2 для развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСНунФВ и СД.

Практическая значимость работы состоит в разработке моделей прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСНунФВ и СД в течение 12 месяцев. На основе разработанных моделей может осуществляться персонафицированный подход к обследованию и лечению больных с ХСНунФВ и СД, что способствует снижению количества неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у этих больных. Использование разработанных моделей в клинической практике возможно в отделениях кардиологического и терапевтического профилей в работе поликлиник, стационаров, медицинских центров.

## **Методология и методы исследования**

Нами проведено одноцентровое, проспективное исследование, которое состояло из двух этапов. На первом этапе проводился отбор участников исследования в соответствии с критериями включения, формирование групп исследования. Использовались общеклинические методы (сбор жалоб и анамнеза, осмотр, определение антропометрических показателей), методы лабораторной диагностики с определением показателей липидного и углеводного обмена, сывороточных уровней биомаркеров (АЛ, ФНО- $\alpha$ , ТИМП-1, ЛП-ФЛА2) и инструментальные методы исследования (ТШХ, ЭКГ, ЭХО-КГ). На втором этапе через 12 месяцев получена информация о конечных точках и повторно определены уровни биомаркеров у больных, перенесших НС за этот период. Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием пакета программ Excel и STATISTICA 10.0.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность и обоснованность результатов определялась репрезентативностью выборки пациентов, достаточным количеством полученного первичного материала, соблюдением дизайна исследования, использованием результатов современных статистических методов обработки данных при формировании заключений и выводов.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Комплексный анализ клинико-anamнестических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований выявил особенности пациентов с коморбидностью ХСНунФВ и СД. Для углеводного обмена больных ХСНунФВ и СД свойственны гиперинсулинемия и инсулинорезистентность; для липидного профиля больных ХСНунФВ и СД характерна дислипидемия, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, повышение уровня ЛПНП и снижение уровня ЛПВП. У больных с ХСНунФВ и СД повышены объёмные и индексные показатели левых отделов сердца. У больных с ХСНунФВ и СД преобладают концентрические типы ремоделирования миокарда, у больных с ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе, преобладает эксцентрический тип ремоделирования миокарда левого желудочка.

2. У больных ХСНунФВ и СД отмечается повышение сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений, причем у больных ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе эти показатели выше, чем у пациентов с ХСНунФВ и СД без ИМ в анамнезе. Сывороточные уровни биомаркеров сосудистых нарушений у больных ХСНунФВ и СД возрастают с увеличением ФК ХСН, что отражает усиление патофизиологических процессов при прогрессировании этой коморбидности.

3. Сывороточные уровни биомаркеров сосудистых нарушений имеют прямые значимые корреляционные связи с возрастом, весом, ИМТ, длительностью АГ и СД, курением; прямые корреляции с показателями ШОКС, ФК ХСН, величиной САД, а также обратные корреляции с количеством метров по ТШХ; прямые значимые корреляционные связи с уровнями глюкозы, инсулина,

индексом инсулинорезистентности, уровнем общего холестерина, ЛПНП, коэффициентом атерогенности, а также обратные корреляционные связи с показателем ЛПВП; значимые прямые корреляции уровней биомаркеров с объёмными и индексными показателями левых отделов сердца и обратные корреляции со значением фракции выброса левого желудочка.

4. У больных ХСНунФВ и СД, перенесших в течение 12 месяцев неблагоприятные сердечно-сосудистые события, сывороточные уровни биомаркеров сосудистых нарушений превышали их исходные значения. У больных ХСНунФВ и СД имеется обратная корреляционная связь между сывороточными уровнями биомаркеров сосудистых нарушений и сроками наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: чем выше уровни биомаркеров сосудистых нарушений, тем быстрее наступает неблагоприятное сердечно-сосудистое событие.

5. Разработанные модели прогнозирования развития инфаркта миокарда или госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у больных с ХСНунФВ и СД в течение 12 месяцев могут быть использованы в клинической практике для персонализированного подхода к ведению пациентов с ХСНунФВ и СД.

### **Личный вклад автора**

Автором лично выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по выбранной теме исследования, разработан дизайн исследования. Проведен отбор пациентов в соответствии с критериями включения в исследование; разработаны и заполнены медицинские карты пациентов. Проведены клинические исследования пациентов и их интерпретация, математическая и статистическая обработка данных, написаны главы диссертации, сформулированы выводы и практические рекомендации.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения и результаты диссертационной работы соответствуют пунктам 6, 13, 15 паспорта научной специальности 3.1.20. Кардиология

(медицинские науки).

### **Апробация результатов диссертации**

Основные результаты исследования были представлены на следующих конгрессах и научно-практических конференциях: XV Международная научно-практическая конференция молодых ученых - СОВА-2021 (Курск, 2021), Научно-практическая конференция «Современные медицинские исследования на языке мировой науки» (Воронеж, 2021), 10 Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2021), XXIX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2022), Форум молодых кардиологов (Москва, 2022), Ежегодная Всероссийская Научно-практическая конференция «Кардиология на марше» (Москва, 2022, 2023), Сателлитный симпозиум «Современные медицинские исследования на языке мировой науки» (Воронеж, 2022), Межрегиональная междисциплинарная научно-практическая конференция «Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний» (Новосибирск, 2022), Форум терапевтов ЦФО (Воронеж, 2022), Конгресс с международным участием «Инновационная кардиология» (Минск, 2022), II Международная научно-практическая конференция «Инновационные технологии в здравоохранении: новые возможности для внутренней медицины» (Самарканд, 2023г), XXX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2023), Первый Всероссийский междисциплинарный конгресс по непрерывному образованию работников здравоохранения «ЗОНТ» (Москва, 2022), Вторая Всероссийская конференция с международным участием «Фундаментальные аспекты атеросклероза: научные исследования для совершенствования технологий персонализированной медицины» (Новосибирск, 2023); «Современные подходы к ведению кардиологических больных» в рамках 58-го Межрегионального специализированного форума «Здравоохранение Черноземья» (Воронеж, 2024); «Научно-практические аспекты диагностики и лечения кардиологических больных» в рамках 59-го Межрегионального специализированного форума

«Здравоохранение Черноземья» (Воронеж, 2025).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (заведующий кафедрой д.м.н., профессор Л.В. Васильева), а также в лечебно-диагностическую деятельность врачей-кардиологов, эндокринологов, терапевтов БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница №11», поликлиника №12 (заведующий поликлиникой А.В. Иванов) и БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника №18» (главный врач Н.М. Колягина).

### **Публикации**

По теме диссертационного исследования опубликована 21 печатная работа в научных изданиях регионального и центрального уровней, из них 5 статей опубликованы в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России, 1 статья – в журнале, входящем в международную цитатно-аналитическую базу данных Scopus; получено 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных.

### **Структура и объем диссертационной работы**

Диссертационная работа имеет классическую структуру, включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы полученных результатов, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список литературы, состоящий из 284 источников, в том числе 161 отечественных и 123 зарубежных. Диссертационная работа изложена на 146 страницах машинописного текста, содержит 25 таблиц и 8 рисунков.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Хроническая сердечная недостаточность - актуальная проблема медицины

#### 1.1.1. Эпидемиологические аспекты ХСН

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой одну из наиболее актуальных проблем кардиологии. ХСН является синдромом, осложняющим большинство сердечно-сосудистых заболеваний [155, 182] и широко распространенным во всем мире. Течение этой патологии сопровождается частым развитием осложнений у больных и высокой смертностью пациентов.

По данным эпидемиологических исследований количество пациентов с ХСН в мире в настоящее время составляет более 63 млн человек [207]. Распространенность ХСН в популяции колеблется от 2 до 4% [202]. В странах Европы эта патология выявляется у 1- 2 % населения, а в США у 2,5 % населения.

В Российской Федерации распространенность ХСН в популяции составляет от 7 % до 10%, количество пациентов с этим заболеванием возрастает [150]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, за период с 1998 по 2017гг количество пациентов с ХСН в нашей стране увеличилось на 2,1%, и в настоящее время этим заболеванием страдают более 12 млн. человек [152]. По данным современных исследований, в России более 65% больных ХСН имеют возраст более 60 лет, а их средний возраст увеличился с  $64 \pm 11,9$  лет до  $72,8 \pm 11,9$  лет. Гендерный состав больных не изменился, доля женщин в общей когорте заболевших составляет 72 %, мужчин – 28 % [128].

Рост заболеваемости и распространенности ХСН во всем мире объясняется улучшением диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, увеличением продолжительности жизни населения, а также возрастанием распространенности факторов риска сердечной недостаточности, таких как артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет,

ожирение [53]. Развитие медицинских технологий и повышение эффективности медикаментозного лечения сердечно-сосудистых заболеваний, создание системы сосудистых отделений способствуют увеличению продолжительности жизни, а следовательно, и увеличению количества случаев ХСН среди населения, и увеличения числа пациентов с более тяжёлым течением ХСН [198].

Однако, несмотря на достижения современной кардиологии и фармакологии, количество больных ХСН продолжает увеличиваться, а прогноз ХСН остается неблагоприятным [165]. По мнению Mamas M.A., по злокачественности течения сердечная недостаточность сопоставима с наиболее агрессивными онкологическими заболеваниями [196]. Выживаемость больных ХСН в течение 1 и 5 лет составляет соответственно 87% и 73 % [266]. В РФ медиана выживаемости у пациентов с сердечной недостаточностью I-II функционального класса составляет 8,4 года, III-IV функционального класса - 3,8 года, что свидетельствует о плохом прогнозе пациентов с ХСН любого функционального класса [152]. В России показатель средней годовой смертности среди пациентов с ХСН I-IV ФК составляет 6%, а среди больных с клинически выраженной ХСН – 12% [128]. Высокие показатели смертности от сердечной недостаточности обусловлены, в первую очередь, сердечно-сосудистыми причинами, в том числе прогрессированием сердечной недостаточности.

### **1.1.2. Декомпенсация ХСН и госпитализация пациентов с ХСН**

ХСН свойственно возникновение эпизодов обострений, приводящим к госпитализации, повышению риска развития осложнений и преждевременной смертности. Ухудшение хронического стабильного течения сердечной недостаточности - декомпенсация ХСН- является частой причиной неотложных госпитализаций пациентов. Декомпенсация ХСН обусловлена дисфункцией нейрогуморальных систем, которая усугубляется при воздействии провоцирующих факторов [21, 133, 163].

В патофизиологическом механизме декомпенсации ХСН независимо от

фракции выброса левого желудочка основную роль играет повышение внутрисердечного давления, что приводит к гипоперфузии и нарушению функции органов. Застой жидкости сопровождается прогрессирующим ухудшением гемодинамики. У части больных пациентов застой жидкости может быть вызван ее дезадаптивным перераспределением из периферической венозной системы в малый круг кровообращения в результате преходящей вазоконстрикции [155,191].

При декомпенсации ХСН обычно имеется период постепенного утяжеления клинических проявлений с нарастанием задержки жидкости в организме, снижения толерантности к нагрузкам, увеличения веса пациентов, роста периферического сопротивления, что предшествует развитию клинически выраженного отечного синдрома, определяющего необходимость госпитализации [133]. При внезапном присоединении провоцирующего фактора (например, быстром повышении АД, возникновении тахикардии, ишемии миокарда) может развиваться острая декомпенсация сердечной недостаточности у пациентов с компенсированной ХСН, не имеющих существенной задержки жидкости. Для острой декомпенсации сердечной недостаточности характерно быстрое нарастание тяжести клинических проявлений, что является причиной экстренной госпитализации пациента, страдающего хронической сердечной недостаточностью. Декомпенсация сердечной недостаточности сопровождается жизнеугрожающими состояниями, такими как отек лёгких, кардиогенный шок, повышение ФК ХСН по NYHA на два уровня, гипотония, гипертония, жизнеугрожающие нарушения ритма [37]. Каждый эпизод госпитализации с сердечной недостаточностью ассоциируется с риском повторных госпитализаций и смерти [208]. Повторные госпитализации из-за сердечной недостаточности в течение месяца могут встречаться у каждого второго пациента, а летальный исход в течение года - у каждого четвертого пациента [22, 191].

В нашей стране, по данным исследования ОРАКУЛ-РФ, однолетняя смертность при острой декомпенсации сердечной недостаточности достигает 43%. Каждый третий пациент - 31% от общего числа больных - госпитализируется повторно уже через 3 месяца. Частота госпитализаций увеличивается с

нарастанием тяжести ХСН. У больных со II ФК ХСН частота госпитализаций составляет 14,9%, а у больных с III и IV ФК ХСН она достигает 85,1% [101]. В нашей стране каждый второй случай госпитализации в отделение кардиологического профиля вызван декомпенсацией сердечной недостаточности. Более 80% пациентов госпитализируется повторно в течение двух лет [22]. С каждой последующей госпитализацией риск летального исхода увеличивается, усугубляется неблагоприятный прогноз заболевания.

Госпитализация в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности является маркером риска неблагоприятных исходов, что требует оптимизации тактики ведения пациентов с ХСН [21]. Исследование концентрации биомаркеров сосудистых нарушений в плазме крови пациентов способствует своевременной диагностике декомпенсации сердечной недостаточности на ранней стадии, что может предотвратить необходимость госпитализации, развитие сосудистых осложнений и летальный исход [284].

### **1.1.3. Коморбидность ХСН и сахарного диабета**

Наличие у пациентов с ХСН коморбидной патологии ухудшает прогноз. Наиболее значимой коморбидной патологией является сахарный диабет, который считается одним из ведущих этиологических факторов ХСН [18, 279]. В структуре сахарного диабета 90- 95 % случаев занимает СД 2 типа [90]. По результатам эпидемиологического исследования EuroHeart Failure Survey встречаемость сахарного диабета как этиологического фактора ХСН в популяции составляет 28 % [67]. Такие факторы как гипергликемия, дислипидемия, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс вносят свой вклад в формирование сердечной недостаточности при сахарном диабете. СД отягощает течение ХСН и одновременно является фактором риска ее развития [38, 127]. При наличии сахарного диабета риск развития ХСН у мужчин увеличивается в 2 раза, у женщин - в 5 раз [280]. По результатам исследования DECODE установлено, что повышение уровня гликемии более 8 ммоль/л

увеличивает риск развития сердечно-сосудистой патологии в 2 раза [136]. В исследовании ADVANCE выявлено, что при увеличении содержания гликированного гемоглобина на 1% при начальном уровне HbA<sub>1c</sub> от 6,5% почти в 2 раза повышается риск микрососудистых осложнений, а при исходном уровне HbA<sub>1c</sub> от 7% возрастает риск и макрососудистых заболеваний на 38% [136].

СД способствует развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ХСН, таких как быстрое прогрессирование ХСН, инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть [34, 71]. Так, по результатам исследования DIGAMI сердечная недостаточность является самой распространенной причиной смерти у пациентов с сахарным диабетом. В исследовании BEST, включавшем 2708 пациентов с ХСН, установлено, что 36% из них страдали еще и сахарным диабетом, и эта когорта больных характеризовалась достоверно более тяжелым течением сердечной недостаточности, чем у пациентов без сахарного диабета. У коморбидных пациентов отмечался и более высокий уровень сердечно-сосудистой смертности (36% против 29%) и большая частота госпитализаций в связи с декомпенсацией сердечной деятельности (42% против 37%) [23].

Сочетание ХСН и сахарного диабета является тяжелым коморбидным состоянием, и каждое из его составляющих сопряжено с высоким сердечно-сосудистым риском. Таким пациентам необходима ранняя диагностика как проявлений ХСН, так и нарушений углеводного обмена [107].

#### **1.1.4. Влияние коморбидности ХСН и СД на миокард**

И ХСН, и СД оказывают негативное влияние на сердце. Для коморбидности ХСН и сахарного диабета характерны общие патофизиологические механизмы развития, такие как нейрогуморальная активация, эндотелиальная дисфункция, нарушение структурно-функционального состояния внеклеточного матрикса, оксидативный стресс, атерогенез, повреждающее действие гипергликемии. В результате нейрогуморальной активации происходит повышение выработки альдостерона (АЛ), и, как следствие, нарушение водно-солевого обмена, усиление

эндотелиальной дисфункции, развитие фиброза миокарда [254]. Эндотелиальная дисфункция поддерживается хроническим иммуно-воспалительным процессом, для которого характерна избыточная продукция фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-а), обладающего провоспалительным действием [255]. ФНО-а индуцирует выработку тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1), что приводит к нарушению структурно-функционального состояния внеклеточного матрикса и последующего ремоделирования миокарда и усиления фибротических изменений в миокарде [276]. ФНО-а стимулирует активность липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (ЛП-ФЛА2), участвующей в атерогенезе. Эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, гипергликемия способствуют атерогенезу [119, 215]. В конечном итоге все патогенетические механизмы приводят к ремоделированию миокарда, нарушению наполнения левого желудочка (ЛЖ) и прогрессированию ХСН [281].

Развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий сопровождается нарастанием всех патофизиологических процессов и, как следствие, ранним изменением содержания в сыворотке крови больных биомаркеров этих процессов-АЛ, ФНО-а, ТИМП-1, ЛП-ФЛА2. В результате ремоделирования миокарда происходят изменения структурных и функциональных показателей сердца, определяемых при эхокардиографическом исследовании.

При развитии сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, повышение активации альдостерона, усиление провоспалительных и профибротических процессов в миокарде приводят к ремоделированию миокарда и формированию постинфарктного фиброза миокарда [43]. При эхокардиографическом исследовании у пациентов выявляется увеличение объемных показателей левого предсердия и левого желудочка, увеличение показателей массы миокарда и индекса массы миокарда, снижение фракции выброса левого желудочка, нарушение как систолической, так и диастолической функций левого желудочка [36, 47, 48].

Нарушение диастолической функции левого желудочка является следствием фиброзирование миокарда за счет избыточного образования и

накопления коллагена во внеклеточном матриксе. Снижение систолической функции левого желудочка обусловлено процессами апоптоза и гибели кардиомиоцитов с развитием заместительного фиброза миокарда, а при развитии инфаркта миокарда - еще и процессами формирования рубцовой ткани на месте некроза миокарда [25, 47].

### **1.1.5. ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса**

Одним из наиболее значимых показателей, определяемых при эхокардиографическом исследовании сердца, является фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). По значению ФВ ЛЖ выделяют ХСН со сниженной ФВ (ХСН<sub>н</sub>ФВ, ФВ $\leq$ 40%), ХСН с сохранённой ФВ (ХСН<sub>с</sub>ФВ, ФВ $\geq$ 50%) и ХСН с умеренно сниженной ФВ (ХСН<sub>ун</sub>ФВ, ФВ=41%-49%). ХСН<sub>ун</sub>ФВ ранее обозначалась как «серая зона» в связи с отсутствием доказательной базы по медикаментозному лечению, и была выделена в самостоятельную категорию в 2016г. в рекомендациях Европейского кардиологического общества [162], получив вначале название "ХСН с промежуточной ФВ" (ХСН<sub>п</sub>ФВ), а в 2021 г., в рекомендациях Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности - ХСН<sub>ун</sub>ФВ [164].

По результатам многоцентровых исследований и крупных регистров, таких как ESC HF Long-Term Registry, Koh, SwedeHF установлено, что распространенность ХСН<sub>ун</sub>ФВ в популяции больных с СН достигает 24,9 % [167, 177, 201]. Категория больных с ХСН<sub>ун</sub>ФВ в настоящее время активно изучается, исследуются особенности патофизиологических процессов, клинических проявлений, прогноза пациентов с ХСН<sub>ун</sub>ФВ [16, 27]. Анализ крупных реестров, таких как SwedeHF, позволил сделать вывод, что в структуре причин ХСН<sub>ун</sub>ФВ первое место занимает артериальная гипертензия, составляющая 64 % среди всех причин [16, 48, 177]. Распространенность ИБС среди больных с ХСН<sub>ун</sub>ФВ достигает 61% [228]. Коморбидность встречается у пациентов с ХСН<sub>ун</sub>ФВ с высокой частотой: сахарный диабет выявляется почти у трети пациентов, его

распространенность составляет 27% [210, 281]. Эхокардиографическое исследование выявляет у пациентов с ХСНунФВ и СД умеренное снижение систолической функции левого желудочка, нарушение диастолической функции левого желудочка, увеличение размеров левого предсердия [7, 48]. Особенности течения и прогноза при коморбидности ХСНунФВ и СД, а также роль биомаркеров в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при этой патологии является малоизученной проблемой кардиологии.

### **1.1.6. Биомаркеры в диагностике ХСН**

Для диагностики ХСН у пациентов проводят определение уровней биомаркеров в сыворотке крови. Биомаркеры – это признаки и/или показатели, характеризующие физиологические или патологические процессы в организме [8, 178]. Биомаркеры могут быть точно и воспроизводимо измерены и могут использоваться для диагностики патологических процессов и контроля за их течением [66, 183]. При отсутствии симптоматики или наличии неспецифических симптомов определение биомаркеров особенно значимо [63].

В современных условиях для диагностики ХСН, а также для мониторинга терапии, контроля эффективности лечения применяются мозговой натрийуретический пептид (BNP) и концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (pro-BNP) [45, 194]. Однако диагностическая точность этих биомаркеров недостаточна, так как выявлено множество сердечных и внесердечных причин повышения BNP и pro-BNP. К кардиальным факторам, приводящим к повышению уровня BNP и pro-BNP, относятся острый коронарный синдром, миокардиты, кардиомиопатии, клапанные пороки сердца, фибрилляция предсердий, проведение электрической кардиоверсии, операции на сердце [193, 195].

К некардиальным причинам повышения уровней BNP и pro-BNP относятся пожилой возраст пациента, почечная недостаточность, лёгочная эмболия, синдром обструктивного апноэ сна, сепсис, ожоги, токсико-метаболические нарушения [193, 195].

У пациентов с ожирением, наоборот, концентрации BNP и pro-BNP могут значительно снижаться [224]. Поэтому изучаются другие биомаркеры ХСН, отражающие патофизиологические механизмы заболевания - апоптоз, воспаление, ремоделирование, фиброз, которые могут быть использованы для диагностики ХСН, определения ее тяжести и прогнозирования риска сосудистых осложнений [130, 246]. Актуально изучение содержания этих биомаркеров у пациентов с ХСНунФВ, которые составляют значительную часть пациентов с ХСН и СД. Определение содержания ранних биомаркеров сосудистых нарушений в крови позволяет своевременно диагностировать развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, назначить лечение и предотвратить тем самым или минимизировать негативные последствия заболевания [130].

## **1.2. Альдостерон - биомаркер нейрогуморальной активации**

ХСН и сахарный диабет, кроме взаимно отягощающего влияния на течение и прогноз, объединены рядом общих патогенетических механизмов, таких как эндотелиальная дисфункция, системное воспаление, окислительный стресс, нейрогуморальная активация. Фактором, имеющим большое значение для развития ХСН и СД, является избыточная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). РААС является центральным регулятором сердечно-сосудистой системы и играет важную роль в патофизиологии ХСН [93]. Повышение активности РААС приводит к избыточному воздействию гормонов на регуляцию сердечно-сосудистого гомеостаза, усиленному преобразованию ангиотензина-I под влиянием ангиотензинпревращающего фермента в ангиотензин-II, который, в свою очередь, стимулирует секрецию альдостерона надпочечниками [31].

### **1.2.1. Влияние альдостерона на миокард**

Альдостерон является минералокортикоидным гормоном, в результате

гиперсекреции которого происходит избыточное увеличение внутри- и внесосудистого объема жидкости, развитие фиброза в сердце, почках и других органах. Действие избытка альдостерона на минералокортикоидные рецепторы почек приводит к нарушению ионного обмена, увеличению экскреции калия и магния, задержке натрия и воды, увеличению объема циркулирующей крови, повышению артериального давления [95, 113]. Гиперпродукция альдостерона сопровождается избыточной активацией минералокортикоидных рецепторов в сердце, что способствует развитию апоптоза кардиомиоцитов и стимулирует синтез коллагена фибробластами, приводит к увеличению жесткости сосудистой стенки, вызывает развитие периваскулярного и интерстициального фиброза миокарда, ремоделирование сердечной мышцы и артериальной сосудистой сети. Эти процессы приводят к нарушению диастолического расслабления ЛЖ - диастолической дисфункции, а в дальнейшем и к его систолической дисфункции [18, 93].

Дополнительным фактором увеличения содержания альдостерона в крови больных ХСН является снижение клиренса АЛ. Именно с высоким уровнем АЛ в плазме крови ассоциируется гипертрофия ЛЖ. Нарушаются процессы возбудимости и проводимости в миокарде, что сопровождается возникновением различных аритмий. Таким образом, АЛ способствует развитию гипокалиемии и гипомагниемии, усилению эндотелиальной дисфункции, ремоделированию ЛЖ и коронарных сосудов, развитию аритмического синдрома [254].

### **1.2.2. Участие альдостерона в прогрессировании ХСН**

РААС является одной из главных систем, влияющих на прогрессирование ХСН. С нарастанием тяжести ХСН возрастает активация альдостероновой системы, приводящая в дальнейшем к ухудшению течения и прогноза ХСН. Прогрессирование ХСН связано с дальнейшей активацией альдостерона, иммуно-воспалительных нарушений, нарушением обмена коллагена, что приводит к прогрессированию ремоделирования миокарда [32]. В условиях гиперактивации РААС её главный компонент ангиотензин-II секретируется системно и локально,

что способствует усилению фиброза миокарда. Повышенная концентрация альдостерона в крови является предиктором неблагоприятного течения ХСН и наблюдается почти у 50% пациентов [95].

У пациентов с ХСН наряду с повышением уровня альдостерона в плазме крови нарушается регуляция работы минералкортикоидных рецепторов в миокарде и в макрофагах [248]. Альдостерон и активированные минералокортикоидные рецепторы вызывают экспрессию воспалительных цитокинов, активацию перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантного резерва, снижение продукции эндотелиальных клеток, что сопровождается усилением дисфункции эндотелия [245].

Развитие осложнений, таких как инфаркт миокарда, и сопровождается нейрогуморальной дисрегуляцией после ишемического повреждения и некроза, нарастанием активации РААС и гиперпродукции альдостерона. Высокие уровни альдостерона могут рассматриваться как предикторы выживаемости пациентов после острого инфаркта миокарда. Так, у больных с высоким, более 141 пг/мл, уровнем альдостерона в крови риск смерти после инфаркта миокарда в 2 раза выше, чем у пациентов с низким его содержанием, менее 83,2 пг/мл [59]. Формирование постинфарктной дисфункции миокарда сопровождается прогрессированием эндотелиальной дисфункции и фиброзированием миокарда. Прогрессирование ХСН с развитием инфаркта миокарда приводит к повышению активации альдостерона, усилению провоспалительных и профибротических процессов в миокарде с последующим формированием постинфарктного фиброза миокарда и ремоделирования миокарда [43, 57].

### **1.2.3. Участие альдостерона в развитии сахарного диабета**

У больных с коморбидностью ХСН и СД отмечается взаимное влияние этих заболеваний: сахарный диабет приводит к развитию и прогрессированию сердечной недостаточности, а ХСН увеличивает риск возникновения нарушений углеводного обмена. Повышение активности РААС у больных СД обусловлено

гиперинсулинемией, которая является следствием инсулинорезистентности. Гиперинсулинемия стимулирует симпатическую нервную систему, что приводит к повышению сердечного выброса, периферического сосудистого сопротивления, вазоконстрикции, задержке воды и натрия [15, 172]. Альдостерон играет важную роль в нарушении углеводного обмена у пациентов с ХСН и сахарным диабетом. Такие диабет-ассоциированные факторы, как инсулинорезистентность, гипергликемия, липотоксичность действуют на молекулярном и клеточном уровнях и вызывают метаболические и системные нарушения, активируют симпатическую нервную систему, усиливают коллагенообразование и дисфункцию эндотелия [107]. Эти патофизиологические процессы ведут к гипертрофии, повышению жесткости миокарда и его фиброзу, в результате чего у больных СД развивается и прогрессирует сердечная недостаточность [121]. Развитие инсулинорезистентности приводит к усилению секреции инсулина поджелудочной железой. Возникающая гиперинсулинемия способствует еще большей активации РААС по принципу обратной связи, что, в свою очередь, усиливает инсулинорезистентность, замыкая таким образом порочный круг.

Среди пациентов с ХСН распространенность инсулинорезистентности достигает 60% [281]. Альдостерон непосредственно участвует в развитии инсулинорезистентности. У больных с АГ и ожирением отмечается тесная связь между уровнем альдостерона в крови и показателями углеводного обмена: АЛ вызывает дозозависимое подавление захвата глюкозы, что подтверждает уменьшение чувствительности жировой ткани к инсулину [172]. Адипокины, выделяемые клетками жировой ткани стимулируют выработку альдостерона надпочечниками, чем способствуют развитию инсулинорезистентности [205]. Адипоциты способны непосредственно продуцировать альдостерон, что приводит к прогрессированию ряда патофизиологических процессов [272]. Содержание АЛ тесно взаимосвязано и с показателями углеводного обмена, и с индексом массы тела (ИМТ). Высокий уровень АЛ крови ассоциируется с ухудшением течения и прогноза ХСН [158].

### **1.3. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1-биомаркер фиброза**

В патогенезе ХСН важную роль играет нарушение структурного и функционального состояния внеклеточного матрикса и формирование фиброза миокарда. Развитие фиброза миокарда является одним из основных патофизиологических механизмов прогрессирования сердечной недостаточности. Это механизм обусловлен дисбалансом между синтезом и деградацией внеклеточного матрикса, что, в свою очередь, является следствием дисбаланса между выработкой матриксных металлопротеиназ и их тканевого ингибитора ТИМП-1 [148, 242].

Механизмы регуляции экспрессии тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (ТИМП-1) тесно взаимосвязаны с экспрессией провоспалительных цитокинов, прежде всего ФНО-а, и регуляторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; эти механизмы способствуют процессам ремоделирования миокарда [276].

Гиперэкспрессия ФНО-а поддерживается хроническим иммуновоспалительным процессом, свойственным для ХСН. Повышенная продукция ФНО-а приводит к активации матриксных металлопротеиназ (ММП), индуцирующих разрушение фибриллярного коллагенового матрикса, и к нарушению баланса между выработкой ММП и их тканевых ингибиторов. Вследствие активации ММП происходит повышение активности ТИМП-1, что способствует нарушению структуры и функции внеклеточного матрикса, усилению коллагенообразования, развитию фиброза миокарда и ремоделированию миокарда [77, 204]. Избыточное отложение коллагена во внеклеточном матриксе при фиброзировании миокарда приводит к повышению жесткости миокарда, возникновению диастолической дисфункции, а впоследствии способствует развитию гипертрофии сердца, аритмогенезу и дисфункции левого желудочка [230, 241].

Основными эффекторными клетками при фиброзе сердца являются

активированные фибробласты. Такие профибротические и антифибротические влияния как гемодинамические, нейрогуморальные и метаболические воздействия, влияют на синтез коллагена фибробластами миокарда [102, 186], [216, 218]. В фибротическом процессе, участвуют клетки других типов, включая кардиомиоциты, эндотелиальные клетки, макрофаги, лимфоциты и тучные клетки. Они синтезируют протеазы, участвующие в метаболизме матрикса и секретирующие матриксные белки [25, 60].

Патофизиологические воздействия, такие как перегрузка давлением, объёмом, метаболическая дисфункция могут вызывать интерстициальный и периваскулярный фиброз и при отсутствии инфаркта миокарда. При наступлении неблагоприятного события - инфаркта миокарда - происходит развитие репаративного фиброза сердечной мышцы, что важно для сохранения структурной целостности инфарктированного желудочка [24].

При прогрессировании ХСН с увеличением функционального класса ХСН отмечается повышение уровня ТИМП-1 в сыворотке крови пациентов, что отражает нарастание нарушений метаболизма внеклеточного матрикса с развитием фиброза миокарда [73, 87]. Возрастание сывороточного уровня ТИМП-1 и ингибирование матриксных металлопротеиназ (ММП) способствуют усилению синтеза коллагена и накоплению его во внеклеточном матриксе с последующим развитием фиброза и ремоделирования миокарда и сосудов [243]. По мере прогрессирования ХСН ингибирующее действие ТИМП-1 снижается за счет повышения активности ММП, и преобладают процессы деструктивного ремоделирования миокарда. При этом деструкция коллагеновой сети миокарда может быть вызвана как факторами, повышающими активность ММП, так и факторами, снижающими фоновую активность их тканевых ингибиторов [105].

### **1.3.1 Развитие фиброза при сахарном диабете**

У больных сахарным диабетом определяются более высокие сывороточные уровни ТИМП-1, чем у больных без диабета, что связано с повреждающим

действием гипергликемии на функцию и метаболизм эндотелиоцитов, кардиомиоцитов и с прогрессированием эндотелиальной дисфункции [74]. Гипергликемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность при сахарном диабете являются атерогенными факторами и потенцируют процессы фиброза во внеклеточном матриксе. По мере нарастания тяжести ХСН у больных сахарным диабетом происходит усиление профибротических и провоспалительных процессов в миокарде, приводящих к повышению сывороточного содержания ТИМП-1 и ФНО-а [68, 75]. У пациентов с сахарным диабетом определяются достоверно более высокие значения ТИМП-1, чем у больных без сахарного диабета. ТИМП-1 и ММП участвуют в процессах фиброза и принимают участие в атероматозных изменениях стенки сосудов [86]. Патогенетической основой этих процессов при сахарном диабете является повреждающее действие гипергликемии на функцию и метаболизм эндотелиоцитов и кардиомиоцитов, с развитием их апоптоза, и прогрессирование эндотелиальной дисфункции. Гипергликемия способствует развитию инсулинорезистентности, которая возрастает при прогрессировании ХСН. Гипергликемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность являются атерогенными факторами и потенцируют процессы фиброза во внеклеточном матриксе [199].

### **1.3.2. ТИМП-1 при инфаркте миокарда**

При развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событиях, таких как инфаркт миокарда, происходит усиление профибротических процессов с формированием у больных постинфарктного фиброза миокарда, что сопровождается существенным повышением уровня ТИМП-1 в сыворотке крови пациентов [103]. Повышение уровня ТИМП-1 в сыворотке крови больных ХСН и СД, перенесших инфаркт миокарда, отражает прогрессирование ишемических и постинфарктных изменений в миокарде на фоне сахарного диабета и указывает на нарастание и выраженность процессов коллагенообразования и фиброза миокарда у больных сахарным диабетом с ишемическим и постинфарктным

ремоделированием миокарда [100, 108].

В результате исследований пациентов, перенесших инфаркт миокарда, установлена связь между уровнем ТИМП-1 и степенью дисфункции левого желудочка после инфаркта миокарда: выявлен более высокий уровень ТИМП-1 у пациентов мужского пола, курильщиков и лиц с гипертонией в анамнезе. Это позволяет предположить, что ТИМП-1 в плазме может быть маркером неблагоприятного ремоделирования после перенесенного инфаркта миокарда. При исследовании связи между уровнями ТИМП-1 и дисфункцией левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда по данным эхокардиографии обнаружена отрицательная корреляция между уровнем ТИМП-1 и фракцией выброса левого желудочка [10, 186].

Клиническая диагностика ремоделирования сердца основана на обнаружении морфологических изменений диаметра полости, массы и геометрии левого желудочка [269, 273]. Наиболее часто для получения этих данных используется метод эхокардиографии. В клинической практике пока ещё не получил широкого распространения диагностический метод определения биомаркеров ремоделирования сердца, маркера внеклеточного матрикса ТИМП-1 и воспалительного маркера ФНО- $\alpha$  для персонализированного медицинского подхода к лечению больных, а также для получения важной прогностической информации в отношении прогрессирования сердечной недостаточности у конкретного пациента [6, 234].

#### **1.4. Фактор некроза опухоли- альфа – биомаркер хронического воспалительного процесса**

В развитие и прогрессирование ХСН существенный вклад вносит повышенная экспрессия цитокинов, регулирующих функциональную активность клеток, их выживаемость, апоптоз как в норме, так и при патологических состояниях. Ключевым провоспалительным цитокином - регулятором иммунных и воспалительных реакций - является ФНО- $\alpha$  [145, 223].

ФНО- $\alpha$  вырабатывается в основном макрофагами и моноцитами, и является основным медиатором, который активирует иммунные клетки в местах повреждения тканей [141, 211]. ФНО- $\alpha$  стимулирует выработку целого ряда провоспалительных медиаторов и поддерживает субклиническое воспаление в сердечно-сосудистой системе [225]. ФНО- $\alpha$  способствует миграции лейкоцитов в сосудистой стенке, повышает проницаемость эндотелия, усиливает эндотелиальную дисфункцию. ФНО- $\alpha$  вызывает повышение уровней общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и снижение уровня липопротеидов высокой плотности; уменьшает активность липопротеинлипазы, тем самым способствуя усилению синтеза холестерина, триглицеридов, атерогенных фракций липидов [206, 275]. Эндотелиальная дисфункция, дислипидемия, хроническое воспаление способствуют усилению атерогенеза.

#### **1.4.1. Роль ФНО- $\alpha$ в атерогенезе**

В результате клинических и экспериментальных исследований выявлена ведущая роль ФНО- $\alpha$  в развитии и прогрессировании атеросклероза [4, 176]. Развитие артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, атеросклероза сопровождаются гиперпродукцией ФНО- $\alpha$  и его рецепторов [255]. ФНО- $\alpha$  инициирует и поддерживает хроническое воспаление в сосудистых стенках, что обуславливает повреждение и дисфункцию эндотелия, гипертрофию сосудистой стенки, а также способствует оксидативному стрессу и поступлению в сосудистую стенку липидов и кальция [203]. Повышение сосудистой проницаемости приводит к прогрессированию атерогенеза с образованием атеросклеротических бляшек. Впоследствии ФНО- $\alpha$  усиливает клеточный апоптоз, оказывает прокоагулянтное и протромботическое действие, что вызывает в дальнейшем нарушение целостности атеросклеротических бляшек и тромбоэмболические осложнения [170].

Исследования последних лет показывают, что сывороточная концентрация ФНО- $\alpha$  является независимым фактором, ассоциированным с наличием

нестабильных атеросклеротических бляшек. Так, уровень ФНО- $\alpha$   $>10$  пг/мл в  $\sim 8$  раз повышал риск их нестабильности [3]. Субклинический воспалительный процесс в сосудистой стенке, характерный для атеросклероза и опосредуемый цитокинами, в частности, фактором некроза опухоли-альфа, дестабилизирует атеросклеротическую бляшку и способствует ее разрыву путем активации матриксных металлопротеиназ, которые вызывают деградацию коллагеновых структур сосудистой стенки [145]. Показано, что ФНО- $\alpha$  изменяет функциональную активность эндотелиальных и сосудистых гладкомышечных клеток, способствует экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках и инициированию воспалительного каскада внутри стенки артерий. ФНО- $\alpha$  участвует в альтерации сосудистой стенки, вызывает генерацию супероксид-радикалов, а также оксида азота, усиливая процессы окислительного стресса в эндотелиальных клетках сосудов. Изучение сывороточного уровня цитокинов может помочь в выявлении нестабильных атеросклеротических поражений [252]. Повышение содержания ФНО- $\alpha$  ассоциируется с повышенным риском инфаркта, инсульта, внезапной смерти [255]. ФНО- $\alpha$  способствует развитию инсулинорезистентности, дислипидемии, эндотелиальной дисфункции.

#### **1.4.2. Влияние ФНО- $\alpha$ на функцию сердца**

ФНО- $\alpha$  играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, таких как хроническая ИБС и ИМ, которые являются воспалительными процессами. Гиперсекреция ФНО- $\alpha$  приводит к развитию сосудистой дисфункции, апоптозу миокардиоцитов, снижению сократительной способности миокарда и патологическому ремоделированию миокарда, способствуя развитию и прогрессированию хронической сердечной недостаточности [146, 211].

Воздействие ФНО- $\alpha$  на сердечно-сосудистую систему заключается в развитии сосудистой дисфункции и угнетающем влиянии на сократительную активность кардиомиоцитов. Сосудистая дисфункция развивается в результате стимулирования оксидативного стресса с образованием активных соединений

кислорода, усиления выработки синтазы окиси азота, активации фосфолипазы A2 [222, 257]. ФНО- $\alpha$  увеличивает высвобождение кальция и способствует возникновению аритмий путем образования активных форм кислорода. Повышенное содержание ФНО- $\alpha$  приводит к снижению сердечного выброса и минутного объёма сердца, вызывая прогрессирование хронической сердечной недостаточности. ФНО- $\alpha$  подавляет продукцию таких сократительных белков, как цепи  $\alpha$ -миозина и сердечного  $\alpha$ -актина, а также изменяет передачу сигналов на рецепторы кардиомиоцитов, угнетая тем самым их сократительную способность [219, 257]. Кроме того, этот цитокин способен индуцировать гипертрофию кардиомиоцитов [282].

Развитие инфаркта миокарда сопровождается возрастанием концентрации ФНО- $\alpha$ , что приводит к нарушению функции левого желудочка и повышению активности матриксных металлопротеиназ, вызывающих разрушение внеклеточного матрикса и апоптоз кардиомиоцитов. Провоспалительные цитокины, в том числе ФНО- $\alpha$ , образуются в периинфарктной зоне, поэтому повышение их уровня после инфаркта миокарда можно рассматривать как результат усиленной инфильтрации сердечной мышцы воспалительными клетками [145]. Высокие уровни ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови могут сохраняться многие месяцы после перенесенного инфаркта миокарда. Длительное сохранение высокого содержания ФНО- $\alpha$  становится фактором риска развития повторных сердечно-сосудистых событий. Гиперпродукция ФНО- $\alpha$  после перенесенного инфаркта миокарда может отмечаться в неповрежденных кардиомиоцитах. Этот факт указывает на участие ФНО- $\alpha$  в ремоделировании миокарда и сосудов [145, 229]. ФНО- $\alpha$  способствует прогрессированию сердечной недостаточности, вызывая и усиливая апоптоз кардиомиоцитов, развитие фиброза миокарда и патологическое ремоделирование сердечной мышцы.

### **1.4.3. Участие ФНО- $\alpha$ в прогрессировании ХСН**

Повышение концентрации ФНО- $\alpha$  в крови активирует ренин-ангиотензин-

альдостероновую систему сердца, что приводит к ремоделированию левого желудочка, апоптозу кардиомиоцитов и увеличению содержания коллагена. Роль ФНО- $\alpha$  в развитии ХСН и повышение его концентрации у пациентов с ХСН показано в исследовании Tromp J. et al. (2017) [177]. В исследовании установлено, что кардиомиоциты самостоятельно способны продуцировать ФНО- $\alpha$  при напряжении стенки миокарда - диастолическом стрессе, причем чем выше уровень конечного диастолического давления в левом желудочке, тем больше количество производимого цитокина. ФНО- $\alpha$  взаимодействует с бета-адренергическими рецепторами, вызывая отрицательный инотропный эффект. Сократительная функция кардиомиоцитов угнетается в результате выработки ими ФНО- $\alpha$  [179].

Этот провоспалительный цитокин регулирует патологическое ремоделирование миокарда за счет влияния на интенсивность апоптоза [239]. В экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что ФНО- $\alpha$  обладает способностью влиять на ремоделирование левых отделов сердца через индукцию матриксных металлопротеиназ и активацию процессов протеолиза. Установлено повышение риска возникновения фибрилляции предсердий при избыточной выработке ФНО- $\alpha$  [259], определяется прямая корреляционная связь между диаметром левого предсердия и уровнем ФНО- $\alpha$  в крови.

Наличие патогенетической взаимосвязи сердечной недостаточности и ФНО- $\alpha$  показано в исследовании SOLVD: выявлена корреляция уровня ФНО- $\alpha$  в крови пациентов с ХСН с риском смерти. У пациентов с сердечной недостаточностью с уровнем ФНО- $\alpha$  в крови менее 6,5 пг/мл наблюдался лучший прогноз, чем у пациентов с более высоким уровнем [146]. Уровень ФНО- $\alpha$  коррелирует с тяжестью клинических проявлений сердечной недостаточности. Исследователи сообщают о повышении уровня ФНО- $\alpha$  в плазме крови у больных не только с тяжелой сердечной недостаточностью, но и с бессимптомными формами дисфункции ЛЖ. Содержание ФНО- $\alpha$  у больных с ХСН I-II ФК значительно превышает таковой показатель у лиц без признаков сердечной недостаточности. С развитием диастолической дисфункции ЛЖ содержание ФНО- $\alpha$  в крови

достоверно увеличивается, а при присоединении систолической дисфункции миокарда ЛЖ уровень этого цитокина значительно повышается [144, 180].

#### **1.4.4. Роль ФНО- $\alpha$ в развитии сахарного диабета**

ФНО- $\alpha$  участвует в развитии сахарного диабета и инсулинорезистентности. Гиперпродукция ФНО- $\alpha$  приводит к метаболическим нарушениям, способствует снижению чувствительности к инсулину в жировых клетках и периферических тканях [141, 267]. ФНО- $\alpha$  нарушает эндотелиальные пути передачи сигналов инсулина путем участия в фосфорилировании серина [171]. В результате развития резистентности к инсулину возникает гиперинсулинемия, усиливается синтез жира [274], ограничивается образование катехоламинов в жировых отложениях, что делает жир стабильным [247]. Доказано, что адипоциты секретируют ФНО- $\alpha$ , поддерживая тем самым хроническое воспаление в жировой ткани [262]. Кроме того, жировая ткань богата макрофагами, моноцитами и другими иммунными клетками, которые так же продуцируют ФНО- $\alpha$  и другие цитокины [169]. Из-за гиперпродукции провоспалительных цитокинов ожирение всегда сопровождается хроническим вялотекущим воспалительным процессом. Гиперэкспрессия ФНО- $\alpha$  вызывает торможение продукции адипонектина, снижающего инсулинорезистентность и воспаление в жировой ткани, подавляющего выброс глюкозы печенью [238]. Таким образом, гиперпродукция ФНО- $\alpha$  поддерживает в тканях хроническое воспаление, что приводит к инсулинорезистентности, ожирению, гиперлептинемии и в итоге к сахарному диабету [184]. При СД наряду с гипергликемией и гиперлипидемией усиливается окисление ЛПНП с участием ЛП-ФЛА2, что способствует прогрессированию эндотелиальной дисфункции, атеросклеротических изменений и приводит к неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям.

## **1.5. Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 - биомаркер атерогенеза и внутрисосудистого воспаления**

Неблагоприятные сердечно-сосудистые события, такие как инфаркт миокарда, инсульт, внезапная смерть являются частыми осложнениями хронической сердечной недостаточности несмотря на достижения современной кардиологии [150, 152]. В развитии сосудистых осложнений хронической сердечной недостаточности важную роль играет атеросклероз. Факторами, способствующими развитию и прогрессированию атеросклероза, являются, дислипидемия, артериальная гипертензия, возраст, курение, сахарный диабет, инсулинорезистентность. В настоящее время доказано, что атеросклероз является хроническим воспалительным заболеванием [4, 38, 268].

Хронический воспалительный процесс в сердечно-сосудистой системе, поддерживаемый гиперпродукцией провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$ , приводит к развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции, которая, в свою очередь, способствует атерогенезу. Гиперпродукция ФНО- $\alpha$  усиливает синтез оксида азота, способствует образованию активных форм кислорода и развитию окислительного стресса, активации липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 [257]. Воспаление оказывает неблагоприятное влияние на транспорт и метаболизм внутрисосудистых липидов, в результате чего формируются атероматозные бляшки [258].

В процессе атерогенеза принимает непосредственное участие биомаркер внутрисосудистого воспаления - липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2. ЛП-ФЛА2 усиливает внутрисосудистое воспаление и стимулирует развитие атеросклероза [20, 69].

### **1.5.1. Участие ЛП-ФЛА2 в атерогенезе**

Эндотелиальная дисфункция и гиперпродукции ФНО- $\alpha$  способствуют тому, что в субэндотелиальном пространстве сосудистой стенки происходит увеличение

количества лимфоцитов, моноцитов, тучных клеток, повышается экспрессия молекул адгезии, в результате в стенке сосуда образуется участок воспаления. Липопротеины низкой плотности, способствующие атерогенезу, захватываются белками внеклеточного матрикса в субэндотелиальном пространстве, окисляются и поглощаются макрофагами [203, 231].

ЛП-ФЛА2 представляет собой провоспалительный фермент, проявляющий свою активность в интиме артерии. Вначале ЛП-ФЛА2 продуцируется макрофагами, а затем связывается с липопротеинами. ЛП-ФЛА2 гидролизует фосфолипиды на поверхности окисленных ЛПНП в субэндотелиальном пространстве, в результате чего образуются окисленные жирные кислоты и лизофосфатидилхолин. Эти продукты биохимических реакций обладают проатерогенным действием и способствуют дальнейшему повышению количества моноцитов, усилению экспрессии молекул адгезии, угнетению производства эндотелиального оксида азота. Моноциты, кроме того, продуцируют ЛП-ФЛА2, повышая тем самым ее концентрацию [126, 233].

Проатерогенная роль ЛП-ФЛА2 обусловлена провоспалительными продуктами активности ЛП-ФЛА2 в отношении окисленных фосфолипидов, которые способствуют развитию атеросклеротической бляшки с образованием ее липидного ядра, а в результате усугубления воспаления приводят к формированию некротического ядра бляшки [236]. Проведенные иммуногистохимические исследования установили, что ЛП-ФЛА2 экспрессируется в атеросклеротических бляшках [126]. Провоспалительные продукты активности ЛП-ФЛА2 оказывают токсическое влияние на клетки сосудов, приводят к локальной продукции матриксных металлопротеиназ, вследствие чего структурное состояние коллагенового матрикса нарушается, атероматозная бляшка дестабилизируется, повышается риск её разрыва с последующим образованием пристеночного тромба и закупоркой артериального просвета [232].

Результаты клинических и морфологических исследований позволяют сделать вывод о том, что ЛП-ФЛА2 является биомаркером, специфичным в

отношении сосудистого воспаления и свидетельствует о нестабильности атеросклеротической бляшки. Повышенный уровень ЛП-ФЛА2 в сыворотке крови является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе коронарного атеросклероза, инфаркта миокарда и инсульта. По мере повышения уровня сывороточной ЛП-ФЛА2 существенно возрастает риск возникновения инфаркта миокарда, инсульта и внезапной смерти [96].

### **1.5.2. Участие ЛП-ФЛА2 в прогрессировании ХСН и сахарного диабета**

Патогенетические механизмы, выявляемые при СД и атеросклерозе, указывают на взаимосвязь этих процессов. Прогрессирование эндотелиальной дисфункции у больных ХСН и СД тесно связано с сосудистым воспалением и процессами атерогенеза, в развитии которых важная роль принадлежит липопротеин-ассоциированной фосфолипазе-А2 [235]. При сахарном диабете наряду с развитием гипергликемии и гиперлипидемии происходит усиление окисления ЛПНП с участием ЛП-ФЛА2, что способствует нарастанию эндотелиальной дисфункции, прогрессированию атеросклеротических изменений и приводит к неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям [4, 20]. Кроме того, повышенный уровень ФНО-а индуцирует резистентность к инсулину, усиливает синтез холестерина и атерогенных фракций липидов, способствует развитию дислипидемии, повышению уровней общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и снижению уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [171].

В плазме 80% ЛП-ФЛА2 связано с ЛПНП, 10-15% связаны с ЛПВП и 5-10% циркулируют в составе липопротеинов очень низкой плотности. Так как циркулирующие уровни ЛП-ФЛА2 тесно связаны с концентрацией ее основного транспортера - ЛПНП, то между этими показателями отмечена значимая взаимосвязь, что подтверждается в ряде исследований [215]. У больных с ИБС и нарушением углеводного обмена уровень ЛП-ФЛА2 положительно коррелирует с общим холестерином, холестерином ЛПНП и коэффициентом атерогенности

[173].

Таким образом, атеросклероз, лежащий в основе большинства сердечно-сосудистых событий, является системным заболеванием, включающим комбинированное воздействие воспаления и иммунологических факторов. ЛП-ФЛА2 принимает непосредственное участие в атерогенезе, вызывая модификацию липидов и стимулируя развитие воспаления в атероматозной бляшке [115]. ЛП-ФЛА2 активно синтезируются в местах атеросклеротических повреждений, оказывая множественные проатерогенные и протромботические эффекты и обуславливая тем самым риск развития неблагоприятных событий [4, 236].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика материалов и методов исследования

Научно-исследовательская работа выполнена на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Васильева Л.В., и БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница № 20», главный врач Пышнограева Л.В.

План проведения научно-исследовательской работы одобрен на заседании этического комитета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, протокол № 6 от 06.10.2020.

Для решения поставленных задач проведено одноцентровое проспективное исследование. В исследовании приняли участие 96 больных с установленным диагнозом ХСНунФВ и сахарным диабетом, из них 55 мужчин (57,3%) и 41 женщина (42,7%) в возрасте от 47 до 78 лет (средний возраст  $64,2 \pm 1,3$ ).

ХСН диагностировалась согласно Клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации «Хроническая сердечная недостаточность» (2020 г.), включающим клинические, лабораторные, эхокардиографические критерии. При определении функционального класса (ФК) ХСН использовался тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ) и классификация Нью-Йоркской ассоциации кардиологов NYHA (New York Heart Association, 1994 г.). Анализ клинической симптоматики ХСН проводился по шкале оценки клинического состояния (ШОКС, модификация В.Ю. Мареева, 2000 г.). У всех пациентов имелся сахарный диабет 2 типа в стадии компенсации. Диагноз СД2 типа ставился в соответствии с клиническими рекомендациями «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2019г). Лечение ХСН проводилось согласно алгоритмам ведения пациентов с ХСН, лечение СД проводилось согласно алгоритмам ведения пациентов с сахарным диабетом.

Критериями включения в исследование являлись:

- возраст старше 18 лет;
- наличие подтвержденных диагнозов I и II ФК ХСН и СД2 типа в стадии компенсации;
- умеренно сниженная ФВ ЛЖ по данным ЭХО-КГ (ФВ=41%-49%);
- перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе давностью более 6 месяцев;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись:

- наличие острого коронарного синдрома;
- ИМ в анамнезе давностью менее 6 месяцев;
- III и IV ФК ХСН по NYHA;
- сохранённая ФВ (ФВ  $\geq 50\%$ ) и сниженная ФВ ЛЖ (ФВ  $\leq 40\%$ ) по ЭХО-КГ;
- наличие острых инфекционных заболеваний, алкоголизма, психических заболеваний.

Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе проведен отбор участников исследования в соответствии с критериями включения и исключения, сформированы группы исследования. Использовались общеклинические методы (расспрос, осмотр, физикальное обследование, определение антропометрических показателей, расчёт индекса массы тела), методы лабораторной диагностики (определение показателей углеводного и липидного обмена, сывороточных уровней биомаркеров АЛ, ФНО- $\alpha$ , ТИМП-1, ЛП-ФЛА2), функциональные и инструментальные методы исследования (ТШХ, ЭКГ, эхокардиографическое исследование).

На втором этапе исследования через 12 месяцев была собрана информация о течении заболевания и о количестве неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных за этот период. Анализировались конечные точки: госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН, инфаркт миокарда, летальные исходы от сердечно - сосудистых причин. У больных, перенесших неблагоприятные сердечно - сосудистые события за 12 месяцев, повторно

определялись сывороточные уровни биомаркеров сосудистых нарушений. Проводилась статистическая обработка полученных данных и формулировались выводы.

## **2.2. Методы обследования пациентов**

В работе использовались клинические, лабораторные, инструментальные методы исследования.

### **2.2.1. Клинические методы исследования**

Общеклиническое обследование включало осмотр врача, сбор жалоб и анамнеза; измерение антропометрических показателей с определением роста, веса, расчётом индекса массы тела (ИМТ), измерение систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), физикальное обследование, определение ФК ХСН и оценка клинической симптоматики с использованием шкалы ШОКС (в модификации В.Ю. Мареева, 2000 г.).

Вычисление индекса массы тела. Рост (м) и вес (кг) больных определялись по стандартной методике с применением ростомера и медицинских весов.

Расчёт ИМТ (кг/м<sup>2</sup>) проводился по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2 \quad (1)$$

Интерпретация показателей ИМТ: значения ИМТ от 16,0 до 18,5 кг/м<sup>2</sup> соответствуют недостаточной массе тела; величины ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup> соответствуют нормальной массе тела; при ИМТ в диапазоне 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup> определяется избыточная масса тела (предожирение); значения ИМТ от 30,0 до 34,9 кг/м<sup>2</sup> соответствуют ожирению 1-й степени; величины ИМТ 35,0-39,9 кг/м<sup>2</sup> соответствуют ожирению 2-й степени; при ИМТ 40,0 кг/м<sup>2</sup> и более определяется ожирение 3-й степени (морбидное).

Измерение артериального давления (АД) производилось с использованием тонометра Omron MХ по стандартной методике Н.С. Короткова манжетой

соответствующего размера, после 10 мин. отдыха, трижды с интервалом 3–5 мин. Значения АД >140/90 мм рт. ст. считались артериальной гипертензией.

Тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ) проводился для определения ФК ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов NYHA (New York Heart Association, 1994 г.).

ТШХ проводился в больничном коридоре длиной 30м с ровной поверхностью пола, специально размеченном. Участникам теста предлагалось пройти по коридору до конца с максимальной скоростью, а затем вернуться в обратном направлении таким образом в течение 6 минут. При усталости или одышке допускались остановки или более медленный темп ходьбы. Периодически участников теста информировали о прошедшем времени. При развитии болевых ощущений или дискомфорта пациенты могли отдохнуть либо прекратить прохождение теста. По окончании теста пациентам предлагалось отдохнуть, а пройденное расстояние измерялось до целого метра.

Интерпретация результатов ТШХ по количеству пройденных метров:

Если пациент проходил 551 м и более, то это соответствовало 0 ФК ХСН.

Если пройденная дистанция составляла от 426 до 550м, то у пациента определялся I ФК ХСН.

В случае прохождения пациентом расстояния 301 до 425м у него определялся II ФК ХСН.

Если пройденная дистанция составляла от 151 до 300м, пациенту устанавливался III ФК ХСН.

Если пациент проходил 150 м и менее, то регистрировался IV ФК ХСН.

Шкала оценки клинического состояния пациента с ХСН (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева (2000 г.) применялась для оценки клинической симптоматики ХСН. Шкала включает 10 пунктов, которые в специальной таблице заполняет врач на основании опроса пациента и данных физикального обследования.

Интерпретация количества баллов по ШОКС:

- отсутствие клинических признаков сердечной недостаточности-0 баллов;

- I ФК ХСН - менее или равно 3 баллам;
- II ФК ХСН - от 4 до 6 баллов;
- III ФК ХСН - от 7 до 9 баллов;
- IV ФК ХСН - более 9 баллов.

### **2.2.2. Инструментальные методы обследования**

Электрокардиография - определение и запись биоэлектрических потенциалов работы миокарда. Регистрация ЭКГ проводилась на электрокардиографе МАС-1200 в 12 отведениях. Проводился анализ полученных кривых с определением ритма сердца, ЧСС, амплитуды и продолжительности зубцов P, Q, R, S, T, продолжительности комплекса QRS и интервалов P-Q, Q-T, динамики сегмента ST, оценкой нарушений ритма и проводимости сердца.

Трансторакальная эхокардиография (ЭХО-КГ) проводилась на сканере Vivid-7 (GE) по стандартному протоколу в положении пациента на спине и левом боку, с использованием В- и М- режимов визуализации, цветного доплеровского картирования, тканевого доплера, импульсного и непрерывно-волнового доплера.

В стандартных эхокардиографических позициях определялись следующие показатели:

- конечно- диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ),
- конечно- систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ),
- конечно- диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ),
- конечно- систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ),
- толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖП),
- толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ЗСЛЖ),
- конечно- диастолический размер правого желудочка (КДР ПЖ),
- размер левого предсердия (ЛП),
- размер правого предсердия (ПП),
- диаметр легочной артерии (ЛА),

- диаметр аорты (АО).

Расчётным методом определялись:

- фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ, %),
- относительная толщина стенки левого желудочка (ОТС ЛЖ),
- масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ),
- индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ),
- объем левого предсердия (ОЛП),
- индекс объема левого предсердия (ИОЛП).

Определялась диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и типы ремоделирования миокарда по соответствующим критериям.

Показатели ФВ ЛЖ определяли по методу Simpson. Нормальное значение ФВ ЛЖ - равное или более 50%.

Определение массы миокарда левого желудочка производилось по следующей формуле:

$$\text{ММ ЛЖ} = (0,8 \times (1,04 \times (\text{МЖП} + \text{КДР} + 3\text{СЛЖ})^3 - \text{КДР}^3) + 0,6) \quad (2)$$

В норме значение массы миокарда ЛЖ для мужчин составляет 88-224 г, для женщин 67-162 г.

Определение индекса массы миокарда ЛЖ проведено по формуле:

$$\text{ИММ ЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{ППТ}, \text{ где ММЛЖ} - \text{масса миокарда ЛЖ, г; ППТ} - \text{площадь поверхности тела, м}^2 \quad (3)$$

Площадь поверхности тела рассчитывалась по приведенной ниже формуле Мостеллера:

$$\text{ППТ} = [\text{квадратный корень из}] (\text{рост в см} \times \text{масса тела в кг}) / 3600 \quad (4)$$

Нормальное значение ППТ для мужчин составляет 1,8м<sup>2</sup>; для женщин-1,6м<sup>2</sup>

Нормальные значения индекса массы миокарда ЛЖ составляют: для мужчин ≤115 г/м<sup>2</sup>, у женщин ≤95 г/м<sup>2</sup>

ОТС ЛЖ (относительная толщина стенки ЛЖ) рассчитывалась по следующей формуле:

$$\text{ОТС ЛЖ} = (\text{МЖП} + 3\text{СЛЖ}) / \text{КДР}, \quad (5)$$

где МЖП - толщина межжелудочковой перегородки в диастолу;

ЗСЛЖ - толщина задней стенки ЛЖ в диастолу;

КДР – конечно- диастолический размер ЛЖ.

На основе показателей ОТС ЛЖ и ИММЛЖ оценивали геометрическую модель ЛЖ и выделяли типы ремоделирования ЛЖ по классификации А. Ganau [1992г].

При нормальном ИММ ЛЖ и  $ОТС\ ЛЖ \leq 0,42$  определяется нормальная геометрия ЛЖ.

При значении ИММ ЛЖ больше нормы и  $ОТС\ ЛЖ \leq 0,42$  диагностируется эксцентрическая гипертрофия ЛЖ.

При нормальном значении ИММ ЛЖ и  $ОТС\ ЛЖ > 0,42$  определяется концентрическое ремоделирование ЛЖ.

ИММ ЛЖ больше нормы и  $ОТС\ ЛЖ > 0,42$  соответствуют концентрической гипертрофии ЛЖ.

С целью определения диастолической функции левого желудочка определялось соотношение пиков Е/А трансмитрального диастолического потока. В норме  $Е/А > 0,8$ . Типы нарушения наполнения ЛЖ определяли в соответствии с классификацией:

1-й тип- с замедленной релаксацией,  $Е/А \leq 0,8$ ;

2-й тип- псевдонормальный,  $Е/А > 0,8$  и  $< 2$ ;

3-й тип- рестриктивный,  $Е/А > 2$ .

Локальную сократимость миокарда ЛЖ оценивали в соответствии со схемой 16-сегментарного строения левого желудочка по критериям:

Нормокинезия диагностировалась, если в систолу движение миокарда, направлено внутрь полости ЛЖ, и утолщение стенки в систолу более 30%.

Гипокинезия определялась при уменьшении амплитуды движения и систолическом утолщении стенки менее 30%.

Акинезия диагностировалась при отсутствии амплитуды движения и отсутствии утолщения стенки в систолу.

Дискинезия определялась при парадоксальном движении миокарда в систолу, направленном кнаружи.

Объём ЛП вычисляли по формуле площадь-длина:

$$V = (0,85 \times A1 \times A2) / L, \quad (6)$$

где A1 и A2-площадь ЛП, определяемая планиметрически в конце систолы желудочков в 4х- и 2х-камерной позициях соответственно, L -длина продольной оси ЛП.

Нормальные значения ОЛП для мужчин составляют 18-58мл, для женщин 22-52мл.

Индекс ОЛП определялся по нижеследующей формуле:

$$\text{ИОЛП} = \text{ОЛП} / \text{ППТ}, \quad (7)$$

где ОЛП – объём ЛП, мл; ППТ – площадь поверхности тела, м<sup>2</sup>.

В норме ИОЛП ≤ 34мл / м<sup>2</sup>

### 2.2.3. Лабораторные методы исследования

Биохимическое исследование крови включало определение показателей углеводного обмена: уровня глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c), инсулина, расчет индекса инсулинорезистентности НОМА-IR.

Уровень глюкозы определяли автоматическим анализатором (Vital Scientific, Нидерланды); HbA1c - в крови непосредственным определением; инсулин - автоматическим анализатором Immulite 2000 (США).

Индекс НОМА-IR рассчитывали по формуле D. Matthews (1985):

$$\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак(ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак(мкЕд/мл)} / 22,5 \quad (8)$$

Референсные значения <2,7.

Биохимическое исследование крови включало определение показателей липидного обмена: общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), коэффициента атерогенности (КА).

Уровень ОХ определялся автоматическим анализатором (Vital Scientific, Нидерланды); ТГ и ЛПВП - прямым гомогенным тестом (Human GmbH, Германия);

ЛПНП - определяли расчетным методом по формуле Friedewald (1972 г.):

$$\text{ЛПНП (ммоль/л)} = (\text{ОХ} - \text{ЛПВП}) - \text{ТГ}/2,2 \quad (9)$$

КА - вычисляли по формуле:

$$(\text{ОХ} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП} \quad (10)$$

Референсные значения составляют 2,2-3,5.

Определение сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА). Забор крови у пациентов осуществлялся утром натощак из локтевой вены. Потом проводилось центрифугирование крови со скоростью 2500 об./мин. в течение 15 минут, после чего сыворотка замораживалась и хранилась при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$  до определения биомаркеров. Сывороточные уровни ФНО-а, АЛ, ТИМП-1, ЛП-ФЛА2 определялись методом ИФА с помощью коммерческих тест-систем по инструкциям производителей: ФНО-а - «Вектор-Бэст» (Россия), референсные значения ФНО-а: 0–8 пг/мл; АЛ - «Aldosteron EIA, Diagnostic Systems Laboratories» (США), референсные значения АЛ: 58-172 пг/мл; ТИМП-1- «Cloud-Clone Corp.» (Китай), референсные значения ТИМП-1: 430-650 нг/мл; ЛП-ФЛА2 - «Cloud-Clone Corp.» (Китай) референсные значения ЛП-ФЛА2: 0-200 нг/мл.

### 2.3. Математическая и статистическая обработка данных

Для математической и статистической обработки данных использовался стандартный пакет прикладных программ Excel, STATISTICA 10.0.

Для осуществления статистического анализа полученные данные по каждой исследуемой группе были интегрированы в единую базу данных. База данных содержала исследуемые показатели в виде абсолютных и относительных величин, занесённых в электронные статистические таблицы. Совокупность значений каждого из изучаемых показателей в составе каждой стадии и этапа исследования представлялась в виде вариационных рядов, соответствующих сравниваемым группам.

Статистическая обработка полученных данных включала вычисление

среднего значения, стандартного отклонения, эксцесса, асимметрии, наименьшего и наибольшего значения и других показателей описательной статистики.

Нормальность распределения исследуемых параметров определялась вычислением параметров  $\beta_1$  и  $\beta_2$  по соответствующим формулам. Далее полученные значения оценивались по специальной диаграмме: если значения  $\beta_1$  и  $\beta_2$  располагались в зоне нормального распределения, то эти показатели считались параметрическими; если же они выходили за её пределы, то расценивались как непараметрические. По результатам статистической обработки установлено, что исследуемые показатели углеводного и липидного обмена, сывороточные уровни биомаркеров сосудистых нарушений, показатели ЭХО-КГ соответствуют нормальному распределению. Для статистического анализа может быть использован параметрический критерий.

Оптимальное количество пациентов в группе определялось по формуле:

$$n = \frac{\sigma_1^2 - \sigma_2^2}{M_1 - M_2}, \quad (11)$$

где  $\sigma_1$  и  $\sigma_2$  – средние квадратические отклонения;

$M_1$  и  $M_2$  - средние значения показателей в группе.

Парный двухвыборочный t-тест Стьюдента использован для проверки гипотезы о различии средних двух выборок. С помощью соответствующих математических критериев проверяется гипотеза о наличии или отсутствии статистически значимых различий определенного параметра между сравниваемыми группами. В результате получается величина  $p$  – уровень статистической значимости различий. Возможные значения  $p$  колеблются от 0 до 1, причем 0 означает абсолютные различия, 1 – отсутствие различий. Если полученная величина  $p > 0,05$ , то принимается нулевая гипотеза о том, что различий между группами по данному параметру нет. Если величина  $p < 0,05$ , то нулевая гипотеза отклоняется и принимается альтернативная гипотеза о том, что различия между исследуемыми группами по данному показателю имеются. Межгрупповые различия показателей считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ , т.е. вероятности безошибочного прогноза 95% и более.

Для количественной оценки взаимосвязи изучаемых параметров в группах исследования применялся метод корреляционного анализа. Для этого рассчитывался коэффициент корреляции, который определяется как ковариация двух наборов данных, делённая на произведение их стандартных отклонений. Формула приведена ниже:

$$\rho_{x,y} = \frac{\text{Cov}(x,y)}{\sigma_x \cdot \sigma_y}, \quad (12)$$

где  $\sigma_x = 1/n * \Sigma(X_i - \mu_x)^2$  (стандартное отклонение первой выборки);

$\sigma_y = 1/n * \Sigma(Y_i - \mu_y)^2$  (стандартное отклонение второй выборки).

Для определения статистической достоверности корреляционных связей использовалась таблица критических значений корреляции Пирсона. Для изучаемых групп пациентов критическое значение коэффициента корреляции Пирсона составляет 0,29 ( $p < 0,05$ ).

Дисперсионный анализ проведен с целью изучения возможности использования биомаркеров сосудистых нарушений для разделения пациентов с ХСНунФВ, СД и перенесенным ИМ и больных ХСНунФВ и СД без ИМ в анамнезе. Для этого были построены графики распределения значений сывороточных уровней биомаркеров, где по оси абсцисс расположено количество пациентов в соответствии с группами исследования, по оси ординат-абсолютные значения показателей уровней биомаркеров.

С помощью множественного регрессионного анализа построены модели прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий для больных ХСНунФВ и СД. Для описания и выявления соответствия между зависимой переменной и несколькими независимыми параметрами, влияющими на данную переменную, использовалось уравнение множественной линейной регрессии:

$$y = a - b_1x_1 - b_2x_2 - \dots - b_nx_n \quad (13)$$

где  $y$  – зависимая переменная,

$a$ -константа,

$b_1 - b_n$  -коэффициенты регрессии,

$x_1 - x_n$  – независимые переменные.

Определялся коэффициент детерминации  $R^2$ , равный доле результатов наблюдений, которая объясняется уравнением регрессии. Для значимых результатов исследования значение коэффициента  $R^2$  превышает 0,5. Для характеристики значимости регрессионной модели определялся показатель значимости  $p$ . Если  $p < 0,05$ , то можно говорить о справедливости регрессионной модели для всей генеральной совокупности. Для определения влияния неучтенных факторов и линейности модели рассчитывался коэффициент Дарбина-Уотсона.

#### **2.4. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование**

Из общего количества пациентов, включенных в исследование, мужчины составили 57,3% ( $n=55$ ), женщины - 42,7% ( $n=55$ ); средний возраст пациентов составлял  $64,53 \pm 1,3$  года. У всех пациентов в анамнезе был сахарный диабет 2 типа с длительностью от 4 до 23 лет. У большинства пациентов (91,6%,  $n=88$ ) отмечалась АГ, длительность которой составила от 7 до 25 лет. У 48,96% больных ХСНунФВ и СД ( $n=47$ ) в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда. Большая часть больных, включенных в исследование, имели II ФК ХСН (62,6%,  $n=57$ ), в то время как I ФК ХСН встречался у 37,4% пациентов ( $n=39$ ). Большинство пациентов с ХСНунФВ и СД (92,4%,  $n=89$ ) имели ИМТ более  $25 \text{ кг/м}^2$ , что соответствует избыточной массе тела и ожирению. Курящие пациенты составили 30,21% ( $n=29$ ) от общего количества пациентов.

Пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы по наличию перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе. В 1-ю группу исследования включены больные с ХСНунФВ и СД, перенесшие инфаркт миокарда - 47 человек (48,9%). Во 2 группу исследования вошли больные с ХСНунФВ и СД - 49 человек (51,1%).

Группы были сопоставимы по демографическим и антропометрическим параметрам. Контрольная группа из 30 здоровых добровольцев, сопоставимая по возрасту и полу с группами исследования, создана для оценки референсных

значений изучаемых показателей. Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Количество
Возраст (лет)	64,53 ±1,3
Пол м (n, %)	55 (57,3%)
ж (n, %)	41 (42,7%)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	31,49±1,5
нормальная масса тела (n, %)	7 (7,29%)
избыточная масса тела (n, %)	32 (33,31%)
ожирение I степени (n, %)	31 (32, 29%)
ожирение II степени (n, %)	23 (23,96%)
ожирение III степени (n, %)	3 (3,12%)
I ФК ХСН (n, %)	39 (37,4%)
II ФК ХСН (n, %)	57 (62,6%)
ЧСС (уд. в мин.)	88,56±0,76
САД (мм рт. ст.)	167,5±1,9
ДАД (мм рт. ст.)	106,49±1,2
АГ (n, %)	88 (91,6%)
Длительность АГ (лет)	13,64±0,84
Длительность СД (лет)	9,62±0,75
Наличие ИМ в анамнезе (n, %)	47 (48,96%)
Курение (n, %)	29 (30, 21%)
Примечание - n - количество пациентов; возраст, ИМТ, ЧСС, САД, ДАД, длительность АГ и СД в таблице представлены в виде среднего ± стандартное отклонение; остальные величины – количество пациентов в выборке, удовлетворяющее показателю и процент, которому это количество соответствует	

Демографические и антропометрические характеристики пациентов включали пол, возраст, рост, вес, ИМТ. Полученные данные представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Демографические и антропометрические характеристики пациентов исследуемых групп

Показатель	1 группа ХСНунФВ, СД, ИМ (n=47)	2 группа ХСНунФВ, СД (n=49)	p
Пол (м, n, %)	29 (61,7%)	26 (53,1%)	0,397
Возраст (лет)	64,62±0,93	64,45±1,13	0,909
Рост (см)	172,28±1,35	170,78±1,15	0,435
Вес (кг)	95,28±2,3	91,43±2,11	0,532
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	32,29±0,78	30,69±0,58	0,105
Примечание - n - количество пациентов; уровень значимости различий между исследуемыми группами p < 0,05			

В 1-й группе больных- с ХСНунФВ и СД, перенесших инфаркт миокарда, - количество пациентов мужского пола было больше, чем женщин и составило 61,7% (n=29), против 38,3% женщин (n=18); во 2-й группе больных- с ХСНунФВ и СД - количество мужчин составило 53,1% (n=26), женщин 46,9% (n=23), однако эти различия между группами не имели статистической значимости. Средние значения показателей возраста у пациентов обеих групп не имели статистически значимых различий. Среднее значение веса у пациентов 1-й группы составило  $95,28 \pm 2,3$  и было выше такового больных 2-й группы, составившего  $91,43 \pm 2,11$ , без статистически значимых различий.

Изучены показатели индекса массы тела в группах исследования, полученные результаты представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Интерпретация показателей индекса массы тела

Интерпретация показателей ИМТ	1 группа ХСНунФВ, СД, ИМ		2 группа ХСНунФВ, СД	
	n	%	n	%
нормальная масса тела	4	8,5%	3	6,1%
избыточная масса тела	11	23,4%	21	42,9%
ожирение I степени	16	34,0%	15	30,6%
ожирение II степени	13	27,7%	10	20,4%
ожирение III степени	3	6,4%	0	0%

Примечание – n-количество пациентов; уровень значимости различий между исследуемыми группами  $p < 0,05$ , для интерпретации ИМТ  $p = 0,105$

При анализе ИМТ у пациентов обеих групп исследования выявлено повышение этого показателя по сравнению с нормальными значениями. У больных 1-й группы, с ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе, чаще определялось ожирение I степени (34,0%) и II степени (27,7%), у больных 2-й группы, с ХСНунФВ и СД, чаще выявлялась избыточная масса тела (42,9%) и ожирение I степени (30,6%). Статистически значимых различий по показателю ИМТ между группами исследования не выявлено.

Клинико-анамнестические показатели пациентов в группах исследования представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Клинико-anamнестические данные пациентов в группах исследования

Показатель	1 группа (n=49) ХСНунФВ, СД, ИМ	2 группа (n=49) ХСНунФВ, СД	P
САД	167,35±1,95	159,9±1,35	0,062
ДАД	106,49±1,29	100,82±1,16	0,114
ЧСС	88,56±0,76	86,49±0,66	0,089
АГ (n, %)	43(91,4%)	46 (93,8%)	0,065
АГ, лет	13,64±0,84	11,29±0,74	0,283
СД, лет	9,62±0,75	8,47±0,76	0,137

Примечание - n - количество пациентов; p < 0,05 - уровень значимости различий между исследуемыми группами

Клинико-anamнестические показатели пациентов в группах исследования включали уровни САД, ДАД, ЧСС, наличие в анамнезе АГ и её длительность, а также длительность СД.

Показатели САД и ДАД больных 1-й группы составили 167,35±1,95 и 106,49±1,29 соответственно, у больных 2-й группы 159,9±1,35 и 100,82±1,16 соответственно, статистически значимой разницы между группами исследования не выявлено.

В 1 группе исследования, у больных с ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе, 43 пациента (91,4%) имели в анамнезе АГ, средняя длительность которой составила 13,64±0,84 лет. Во 2 группе исследования, с ХСНунФВ и СД, количество больных с АГ составило 46 человек (93,8%), а средняя длительность АГ 11,29±0,74 лет. Средняя длительность СД у пациентов 1 группы составила 9,62±0,75 лет, у пациентов 2 группы 8,47±0,76 лет.

По показателям ЧСС, длительности АГ и СД в группе больных с ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе, и в группе больных с ХСНунФВ и СД не было выявлено статистически значимых различий.

У пациентов 1 группы, с ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе, изучена локализация инфаркта миокарда. Инфаркт миокарда нижней стенки составил 40,4% (n=19), заднебазальный ИМ 8,5% (n=4), переднебоковой ИМ 14,9% (n=7), передний ИМ 27,6% (n=13), верхушечный ИМ 8,5% (n=4). У 3 пациентов (6,4%) с ХСНунФВ и СД, перенесших инфаркт миокарда, в анамнезе - проведение

тромболитической терапии; у 6 пациентов (12,7%) из этой группы - чрескожное коронарное вмешательство.

Изучено распределение пациентов в зависимости от функционального класса ХСН в группах исследования. Установлено, что у больных 1-й группы, с ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе, чаще выявлялся II функциональный класс ХСН - в 76,6% случаев (n=36); во 2-й группе, у пациентов с ХСНунФВ и СД, чаще определялся I функциональный класс ХСН в 57,1% (n=28). Распределение пациентов по ФК ХСН в исследуемых группах представлено на Рисунке 1.

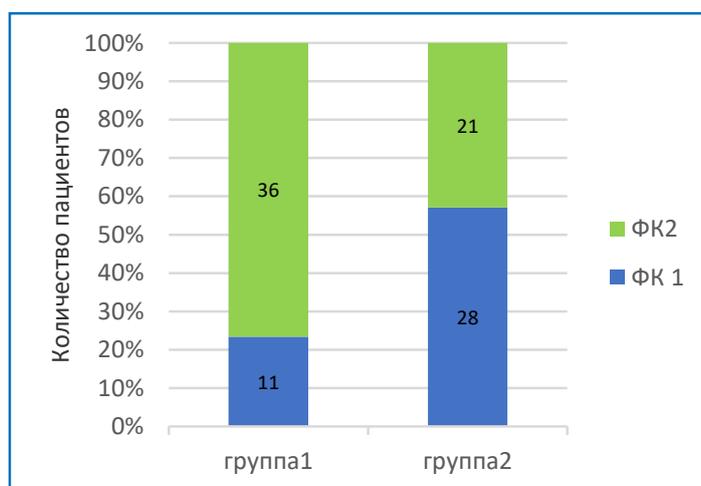


Рисунок 1 – Распределение пациентов по ФК ХСН в изучаемых группах

Количество пройденных метров во время теста с 6-минутной ходьбой у больных 1 группы составило  $405,71 \pm 8,5$  м, у пациентов 2 группы этот показатель был выше и составил  $442,23 \pm 7,6$  м. Различия между изучаемыми группами больных по этим параметрам не имели статистической значимости. Полученные данные представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Распределение пациентов по ФК ХСН в исследуемых группах

Показатель	1 группа ХСНунФВ, СД, ИМ	2 группа ХСНунФВ, СД	p
ТШХ, м	$405,71 \pm 8,5$	$442,23 \pm 7,6$	0,062
I ФК ХСН (n, %)	11 (23,4%)	28 (57,1%)	0,104
II ФК ХСН (n, %)	36 (76,6%)	21 (42,8%)	0,104

Примечание - n - количество пациентов; уровень значимости различий между исследуемыми группами  $p < 0,05$

Наличие вредных привычек, таких как курение, отмечалось у больных обеих изучаемых групп. Отношение к курению в изучаемых группах пациентов отражено в Таблице 6.

Таблица 6 – Отношение к курению в изучаемых группах пациентов

Показатель	1 группа ХСНунФВ, СД, ИМ	2 группа ХСНунФВ, СД
Курящие	20 (42,5%) *	9 (18,4%)
Не курящие	27 (57,5%) *	40 (81,6%)

Примечание - \* - уровень значимости различий между группами исследования  $p < 0,05$ , для курения  $p = 0,010$

Приверженцев курения среди больных 1-й группы, с ХСНунФВ, СД и инфарктом миокарда в анамнезе, было 42,5% (n=20) против 18,4% (n=9) среди пациентов 2-й группы, с ХСНунФВ и СД. Количество курящих пациентов в 1-й группе было значимо больше, чем курящих больных во 2-й группе - в 2,2 раза.

Соотношение курящих и некурящих пациентов в группах исследования отражено на Рисунке 2.

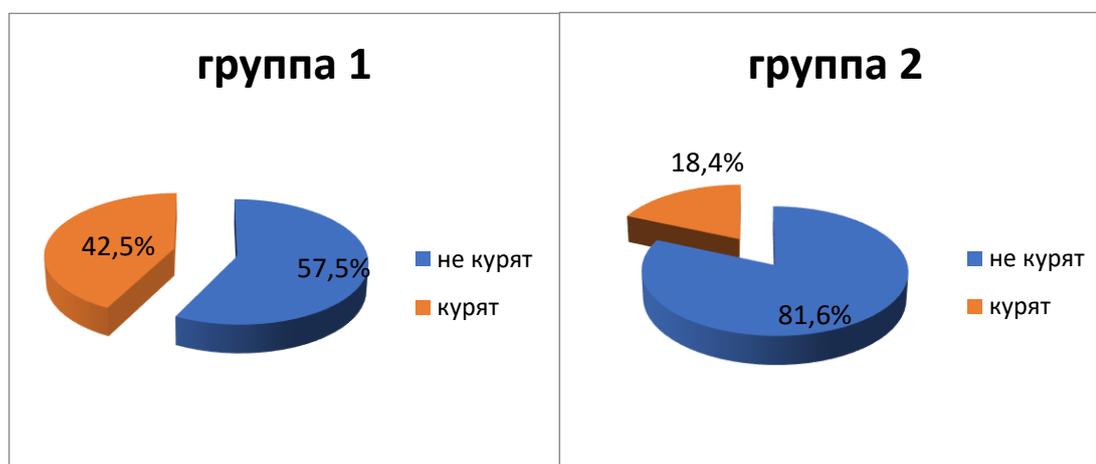


Рисунок 2 – Соотношение курящих и некурящих пациентов в группах исследования

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В соответствии с задачами исследования для выявления особенностей исследуемых групп пациентов с ХСНунФВ и СД, а также с ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе проводилась оценка клинического состояния больных, а также использовались инструментальные и лабораторные методы исследования: ЭХО-КГ, определение показателей углеводного и липидного обмена, определение сывороточного содержания биомаркеров сосудистых нарушений.

#### 3.1. Результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования пациентов с ХСНунФВ и СД

##### 3.1.1. Клинические характеристики больных ХСНунФВ и СД по ШОКС

Для изучения клинических показателей изучаемых групп пациентов был проведен анализ с использованием ШОКС в модификации В. Ю. Мареева (2000г). Результаты представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Клинические характеристики пациентов исследуемых групп

Показатель по ШОКС (баллы)	1 группа ХСНунФВ, СД, ИМ	2 группа ХСНунФВ, СД
Одышка	0,94±0,07	0,88±0,15
Изменение веса за последнюю неделю	0,06±0,005	0,04±0,003
Жалобы на перебои в работе сердца	0,71±0,08	0,65±0,02
Положение в постели	0,55±0,09	0,37±0,07
Набухшие шейные вены	0,26±0,02	0,14±0,04
Наличие хрипов в лёгких	0,45±0,17	0,33±0,01
Ритм галопа	0,02±0,00	0,02±0,00
Увеличение печени	0,43±0,03	0,31±0,02
Отёки	0,77±0,05	0,59±0,03
Уровень САД	0,06±0,001	0,02±0,00
Всего (баллы)	4,23±0,19	3,25±0,22
Примечание - уровень значимости различий между группами $p < 0,05$ ; $p = 0,249$		

По показателям шкалы оценки клинического состояния больного с ХСН статистически значимых различий между исследуемыми группами пациентов не выявлено ( $p > 0,05$ ).

### **3.1.2. Структурно-функциональные особенности сердца больных ХСНунФВ и сахарным диабетом**

При прогрессировании ХСН и сахарного диабета происходит усиление провоспалительных и профибротических процессов в сердечно-сосудистой системе, что приводит к её структурно-функциональным изменениям.

С целью изучения структурно-функциональных особенностей сердца у больных ХСНунФВ и СД, в том числе у больных с инфарктом миокарда в анамнезе, пациентам исследуемых групп проведено эхокардиографическое исследование.

В результате ЭХО-КГ-исследования выявлено, что линейные и объёмные показатели левого желудочка у пациентов обеих групп превышали таковые контрольной группы. Объёмные показатели левого желудочка у больных 1-й группы, с ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе, были значимо выше, чем у больных 2-й группы, с ХСНунФВ и СД: КДО ЛЖ - на 15,2%, КСО ЛЖ - на 13,5%, ОЛП - на 14,6% ( $p < 0,05$ ).

Значения индексных показателей левых отделов сердца - ИММЛЖ и ИОЛП – у больных 1-й группы были значимо выше, чем у больных 2-й группы: ИММЛЖ - на 19,8%, ИОЛП - на 16,1% ( $p < 0,05$ ).

Показатель ОТС ЛЖ у больных 1-й группы, с ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе, был значимо ниже, чем во 2-й группе, с ХСНунФВ и СД. В результате проведенного ЭХО-КГ исследования выявлено нарушение диастолической функции ЛЖ: по типу замедленной релаксации 64,6% ( $n=62$ ), по псевдонормальному типу 35,4% ( $n=31$ ).

Результаты проведенного эхокардиографического исследования приведены в Таблице 8.

Таблица 8 – Показатели ЭХО-КГ пациентов в группах исследования

Показатель	1 группа ХСНунФВ, СД, ИМ (n=47)	2 группа ХСНунФВ, СД (n=49)	Контрольная группа (n=30)
ФВ %	46,21±0,26#	47,54±0,19&	62,7±0,42
КДР, см	6,06±0,09#	5,65±0,08&	5,08±0,05
КСР, см	4,64±0,07#	4,28±0,06&	3,36±0,04
КДО, мл	186,98±5,5*#	158,64±4,8&	122,93±2,35
КСО, мл	100,52±3,2*#	82,91±2,71&	45,84±1,13
УО, мл	86,31±2,4	75,64±2,19	75,82±1,87
МЖП, см	1,16±0,03	1,26±0,02	0,90±0,02
ЗСЛЖ, см	1,16±0,03	1,22±0,02	0,87±0,02
ОТС	0,39±0,01*#	0,44±0,01&	0,35±0,01
ДД ЛЖ, Е/А	0,69±0,01	0,68±0,02	1,37±0,02
ММ ЛЖ, г	306,82±7,0	297,17±8,4	158,91±4,33
ИММ ЛЖ, г/ м <sup>2</sup>	163,26±3,1*#	148,02±3,5&	86,63±1,74
ЛП, см	4,53±0,05	4,29±0,02	3,62±0,04
ОЛП, мл	109,26±2,7*#	95,13±1,46&	45,92±1,04
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	53,89±1,87*#	47,09±0,56&	25,01±0,35
ПП, мл	71,08±1,63	69,71±1,32	33,27±1,15
ПЖ, см	2,74±0,06	2,67±0,05	2,34±0,04
АО, см	3,42±0,04	3,36±0,03	3,18±0,04
ЛА, см	2,41±0,02	2,35±0,02	2,35±0,02
СДЛА, мм рт. ст.	21,05±0,42	18,01±0,41	13,5±0,61

Примечание - n - количество пациентов; \* - p <0,05 - достоверность различий между исследуемыми группами; # -p<0,001-достоверность различий между группой 1 и КГ; &-p<0,05- достоверность различий между группой 2 и КГ

В результате расчётов ОТС и ИММЛЖ по данным ЭХО-КГ выявлено ремоделирование миокарда у больных изучаемых групп. Определены типы ремоделирования миокарда в группах исследования. Выявленные типы ремоделирования миокарда у пациентов 1 группы представлены на Рисунке 3.

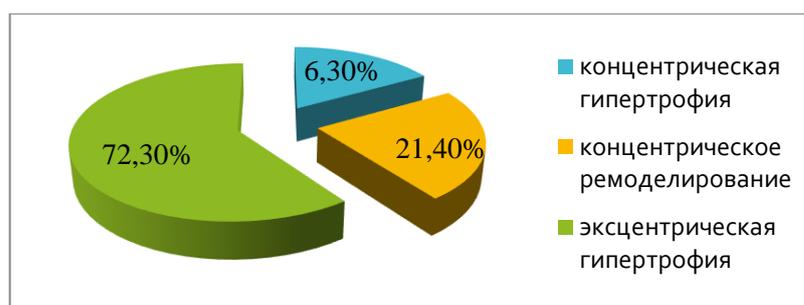


Рисунок 3 – Типы ремоделирования миокарда в группе 1

В 1-й группе больных, с ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе, преобладали пациенты с эксцентрической гипертрофией миокарда, они составили 72,3% (n=34); концентрическое ремоделирование миокарда выявлено у 21,4% больных (n=10), а концентрическая гипертрофия у 6,3% пациентов (n=3).

Выявленные типы ремоделирования миокарда у пациентов 2 группы представлены на Рисунке 4.

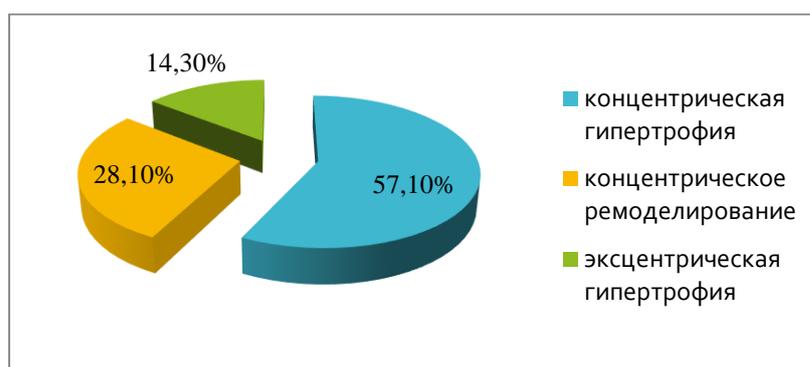


Рисунок 4 – Типы ремоделирования миокарда в группе 2

Во 2-й группе больных, с ХСНунФВ и СД, пациенты с эксцентрической гипертрофией миокарда составили 14,3% (n=7); концентрическое ремоделирование миокарда выявлено у 28,1% больных (n=14), а преобладающим типом ремоделирования миокарда была концентрическая гипертрофия миокарда, выявленная у 57,1% пациентов (n=28).

В результате изучения эхокардиографических показателей больных с ХСНунФВ и СД выявлено, что этим пациентам свойственно увеличение объёмных и индексных показателей ЛЖ, что объясняется процессами прогрессирования ХСН - нарушением структуры внеклеточного матрикса, повышением жесткости миокарда и его фиброзированием, развитием диастолической дисфункции миокарда. Пациентам с ХСНунФВ и СД более свойственны процессы гипертрофии миокарда, у них преимущественно развиваются концентрические типы ремоделирования, в то время как у больных ХСНунФВ и СД, перенесшим ИМ, преобладают процессы дилатации и фиброза миокарда и развитие эксцентрического типа ремоделирования ЛЖ.

### 3.1.3. Особенности углеводного и липидного обмена больных ХСНунФВ и сахарным диабетом

Показатели углеводного обмена в изучаемых группах определялись для выявления особенностей углеводного обмена у больных с коморбидностью ХСНунФВ и СД, в том числе у больных, перенесших ИМ.

У больных обеих изучаемых групп уровни глюкозы, HbA1c были выше, чем в контрольной группе. Значимых различий между группами исследования по уровню глюкозы и HbA1c не выявлено. У больных 1-й группы, с ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе, уровень инсулина был значимо выше, чем у больных 2-й группы, с ХСНунФВ и СД. Выявленные повышенные уровни глюкозы и инсулина у пациентов обеих изучаемых групп указывают на состояние инсулинорезистентности (ИР) у этих больных. Проведен расчет индекса НОМА-IR по формуле Matthews (1985). Показатель НОМА-IR превышал диагностический критерий ИР (менее 2,7) в обеих группах, и у больных 1-й группы он был значимо выше, чем у больных 2-й группы. Результаты изучения показателей углеводного обмена представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Показатели углеводного обмена в группах исследования

Показатель	1 группа ХСНунФВ, СД, ИМ (n=47)	2 группа ХСНунФВ, СД (n=49)	Контрольная группа (n=30)
глюкоза, ммоль/л	6,72±0,03	6,31±0,05	4,92±0,03
HbA1c, %	6,85±0,04	6,44±0,04	5,21±0,05
инсулин, мкМЕ/мл	18,2±0,08*#	16,35±0,11&	9,03±0,04
НОМА-IR	5,43±0,02*#	4,57±0,05*&	2,07±0,02
Примечание - n - количество пациентов; *- p <0,001 - достоверность различий между исследуемыми группами; # - p <0,05 - достоверность различий между группой 1 и КГ; &- p <0,05- достоверность различий между группой 2 и КГ			

Таким образом, особенностью углеводного обмена больных ХСНунФВ и СД являются гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, которые нарастают при развитии НС, таких как инфаркт миокарда.

Показатели липидного обмена в исследуемых группах пациентов

определялись для выявления особенностей липидного обмена больных с коморбидностью ХСНунФВ и СД, в том числе у больных с ИМ в анамнезе.

В результате исследования выявлено повышение уровней ОХ, ТГ, ЛПНП в обеих изучаемых группах по сравнению с контрольной группой. Уровни ОХ и ЛПНП больных 1-й группы, с ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе, значимо превышали таковые 2-й группы больных, с ХСНунФВ и СД. Значимых различий между группами по уровню ТГ не выявлено. Содержание ЛПВП в обеих изучаемых группах больных было ниже, чем в группе контроля, без значимых различий между группами.

Таким образом, для липидного профиля больных ХСНунФВ и СД характерна дислипидемия, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, повышение содержания в крови липопротеидов низкой плотности и снижение концентрации липопротеидов высокой плотности.

Показатели липидного обмена больных с ХСНунФВ и сахарным диабетом представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Параметры липидного обмена в изучаемых группах

Показатель	1 группа ХСНунФВ, СД, ИМ (n=47)	2 группа ХСНунФВ, СД (n=49)	Контрольная группа (n=30)
ОХ, ммоль/л	6,64±0,08 *#	6,35±0,12&	4,43±0,06
ТГ, ммоль/л	2,92±0,06#	2,89±0,06&	1,46±0,03
ЛПНП, ммоль/л	4,41±0,07*#	4,15±0,1&	2,48±0,03
ЛПВП, ммоль/л	0,89±0,01#	0,9±0,01&	1,29±0,04
КА	6,52±0,09*#	6,13±0,14&	2,48±0,06

Примечание - n - количество пациентов; \* - p<0,05 – значимость различий между группами исследования; # - p<0,05 – значимость различий между группой 1 и КГ; &- p<0,05 – значимость различий между группой 2 и КГ

Выявленные нарушения липидного профиля у больных с ХСНунФВ и СД - гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, повышение уровня липопротеидов низкой плотности и снижение уровня липопротеидов высокой плотности - способствуют атерогенезу, прогрессированию ХСН и СД, развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

### 3.1.4. Изучение сывороточных уровней биомаркеров-АЛ, ТИМП-1, ФНО-а, ЛП-ФЛА2

При комплексном изучении анамнестических и клинических данных пациентов ХСНунФВ и СД, особенностей углеводного и липидного обмена, структурно-функциональных особенностей сердца, больным было проведено исследование сывороточных уровней ранних биомаркеров сосудистых нарушений, отражающих основные патофизиологические процессы развития и прогрессирования ХСН и СД: АЛ, ТИМП-1, ФНО-а, ЛП-ФЛА2. Полученные данные представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Содержание биомаркеров в сыворотке крови пациентов с ХСНунФВ и СД, перенесших ИМ, и пациентов с ХСНунФВ и СД

Показатель	1 группа ХСНунФВ, СД, ИМ (n=47)	2 группа ХСНунФВ, СД (n=49)	Контрольная группа (n=30)
АЛ, пг/мл	276,65±1,99 * #	172,94±1,6 &	126,43±2,27
ТИМП-1, нг/мл	1861,66±16,51 * #	1038,04±15,56 &	610,33±8,69
ФНО-а, пг/мл	25,52±0,54 * #	20,53±0,51 &	6,04±0,22
ЛП-ФЛА2, нг/мл	815,35±3,33 * #	372,84±1,95 &	163,64±0,64

Примечание - n - количество пациентов; \*- p<0,0001- достоверность различий между исследуемыми группами; # -p<0,001- достоверность различий между группой 1 и КГ; &- p<0,005- достоверность различий между группой 2 и КГ

Содержание АЛ в сыворотке крови у пациентов обеих групп значимо превышало уровень этого биомаркера в контрольной группе, а показатели сывороточных уровней АЛ у больных 1-й группы с ХСНунФВ и СД, перенесших ИМ, были выше таковых 2-й группы на 37,4%.

Сывороточные уровни ТИМП-1 у пациентов обеих групп значимо превышали таковые контрольной группы. Сывороточные уровни ТИМП-1 у больных 1-й группы с ХСНунФВ и СД, перенесших ИМ, были выше уровней этого биомаркера пациентов 2-й группы, с ХСНунФВ и СД, на 44,2%.

Сывороточный уровень ФНО-а в обеих исследуемых группах был значимо выше, чем в контрольной группе. Показатели сывороточных уровней ФНО-а у

больных ХСНунФВ и СД, перенесших ИМ, были выше, чем у пациентов с ХСНунФВ и СД на 19,6%.

Сывороточный уровень ЛП-ФЛА2 у больных обеих исследуемых групп был значимо выше уровня этого биомаркера в контрольной группе, а показатели сывороточных уровней ЛП-ФЛА2 у больных ХСНунФВ и СД, перенесших ИМ, были выше таковых пациентов с ХСНунФВ и СД на 54,3%.

Проведено изучение сывороточных уровней биомаркеров в зависимости от функционального класса пациентов обеих групп. Полученные данные представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Показатели сывороточных уровней биомаркеров в зависимости от функционального класса ХСН

Показатель	I ФК ХСН (n=39)	II ФК ХСН (n=57)	Контрольная группа (n=30)
АЛ, пг/мл	164,3±3,19 *#	197,2 ±1,24 &	126,43±2,27
ТМР-1, нг/мл	1019,5±12,56 *#	1274,8 ±14,31&	610,33±8,69
ФНО-а, пг/мл	15,6 ±0,34* #	20,3 ±0,48 &	6,04±0,22
Лп-ФЛА2, нг/мл	398,2 ±2,15 *#	609,1 ±4,26 &	163,64±0,64

Примечание - n - количество пациентов; \*- p<0,05 между I ФК и II ФК ХСН; #- p<0,05 между I ФК и КГ; &- p<0,05 между II ФК и КГ

По данным исследования выявлено значимое повышение показателей сывороточных уровней биомаркеров у больных с I ФК ХСН и у больных со II ФК ХСН по сравнению с контрольной группой, причем уровни биомаркеров больных со II ФК ХСН были значимо выше таковых больных с I ФК ХСН.

Таким образом, у пациентов с ХСНунФВ и СД, имеющих II ФК ХСН, сывороточные уровни биомаркеров сосудистых нарушений выше, чем у больных с I ФК ХСН. У больных с ХСНунФВ и СД, перенесших ИМ, сывороточные уровни биомаркеров сосудистых нарушений превышают уровни биомаркеров пациентов с ХСНунФВ и СД без ИМ в анамнезе. Следовательно, возрастание сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений отражает усиление основных патофизиологических механизмов ХСН и СД при прогрессировании этой коморбидности.

### 3.1.5. Анализ количественных показателей биомаркеров в группах исследования

С целью изучения возможности использования биомаркеров сосудистых нарушений для разделения пациентов исследуемых групп проведен дисперсионный анализ уровней этих биомаркеров.

Полученные данные дисперсионного анализа уровней АЛ в изучаемых группах пациентов представлены на Рисунке 5.

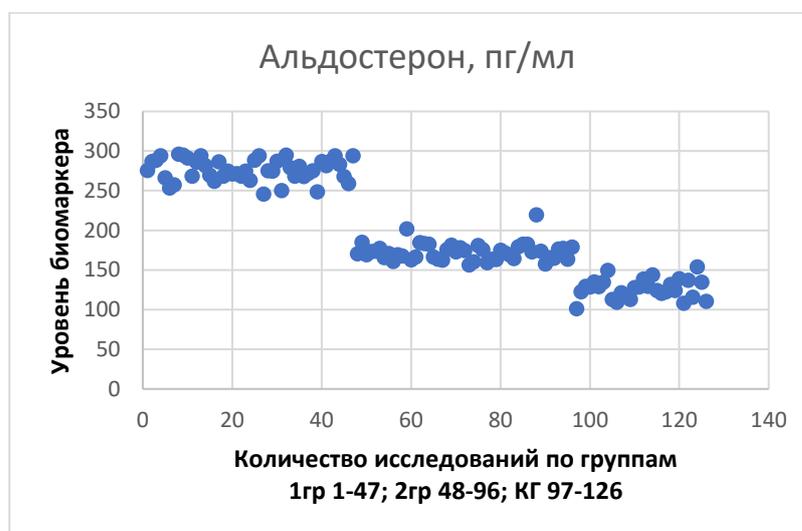


Рисунок 5 – Дисперсионный анализ уровней АЛ

В результате исследования уровня АЛ выявлено, что диапазон колебаний уровня этого биомаркера составляет в 1-й группе больных, с ХСНунФВ и СД, перенесших ИМ, 245,8 - 296,2 пг/мл; во 2-й группе больных, с ХСНунФВ и СД, 156,2 - 219,5 пг/мл. Пересечение между массивами данных пациентов 1-й и 2-й групп отсутствует. Коэффициент достоверности различий Стьюдента между уровнями АЛ группы 1 и 2 составляет  $p < 0,0001$ , следовательно, различия уровней АЛ являются статистически значимыми. Наибольшее значение уровня АЛ в 2-й группе, равное 219,5 пг/мл, является тем уровнем АЛ, который отделяет пациентов с ХСНунФВ и СД от пациентов с уже перенесенным ИМ или имеющих возможность его развития.

Анализ дисперсии уровней ТИМП-1 в группах пациентов представлен на Рисунке 6.

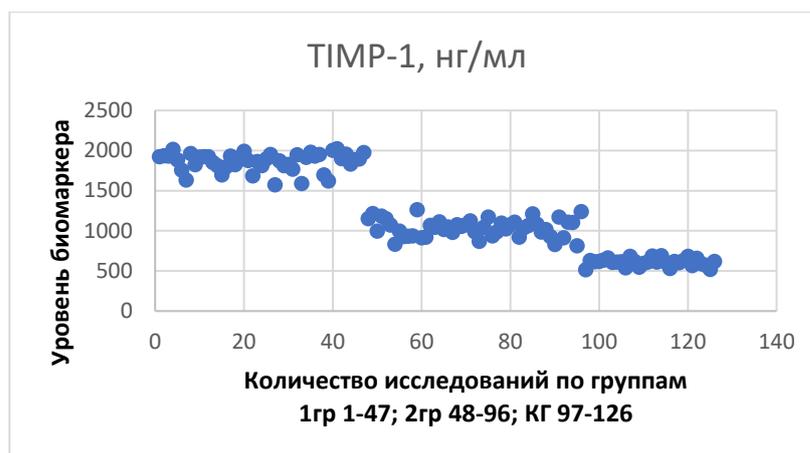


Рисунок 6 – Дисперсионный анализ уровней ТИМП-1

При изучении уровня ТИМП-1 установлено, что диапазон значений уровня этого биомаркера в 1-й группе больных, с ХСНунФВ и СД, перенесших ИМ, составляет 1575,5 -2021,9 нг/мл, во 2-й группе больных, с ХСНунФВ и СД, 812,3 - 1263,5 нг/мл. Пересечение между массивами данных пациентов 1-й и 2-й групп отсутствует. Коэффициент достоверности различий Стьюдента между уровнями ТИМП-1 группы 1 и 2 составляет  $p < 0,0001$ , из чего следует, что различия уровней ТИМП-1 между группами являются статистически значимыми. Максимальное значение уровня ТИМП-1 во 2-й группе, составляющее 1263,5 нг/мл, является уровнем, отделяющим группу пациентов с ХСНунФВ и СД от группы больных с ИМ в анамнезе или имеющих вероятность развития ИМ.

Проведен анализ дисперсии уровней ФНО- $\alpha$  в исследуемых группах, полученные данные представлены на Рисунке 7.

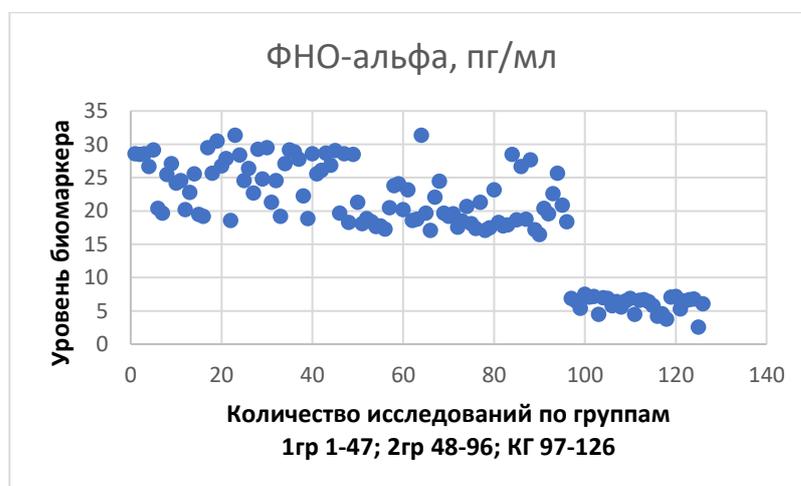


Рисунок 7 – Дисперсионный анализ уровней ФНО- $\alpha$

Исследование уровня биомаркера ФНО- $\alpha$  выявило диапазон его значений в

1-й группе больных, с ХСНунФВ и СД, перенесших ИМ, 18,6-34,8 пг/мл, а во 2-й группе больных, с ХСНунФВ и СД, 16,5-31,4 пг/мл. Определяется пересечение массивов данных пациентов 1-й и 2-й групп, следовательно, не представляется возможным определить тот уровень ФНО- $\alpha$ , который дифференцирует группу пациентов с ХСНунФВ и СД и группу больных с ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе. Коэффициент достоверности различий Стьюдента между уровнями ФНО- $\alpha$  групп 1 и 2, равен  $p < 0,0001$ .

Результаты дисперсионного анализа уровней ЛП-ФЛА2 у пациентов исследуемых групп представлен на Рисунке 8.

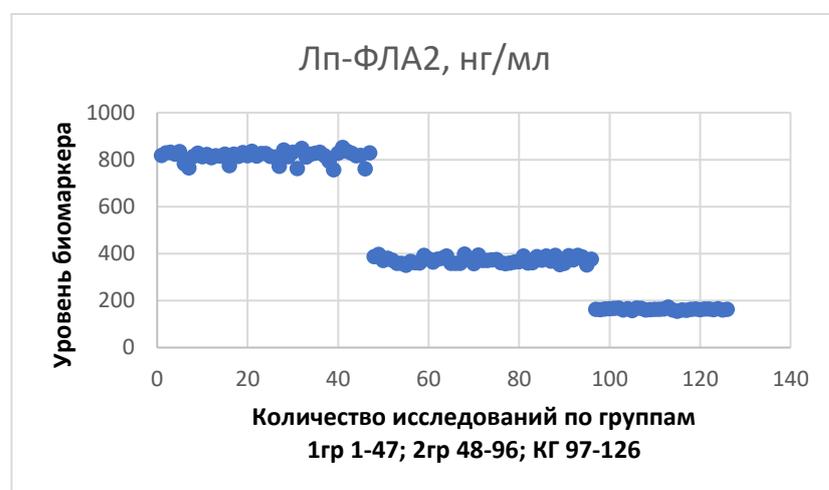


Рисунок 8 – Дисперсионный анализ уровней ЛП-ФЛА2

В результате изучения уровня ЛП-ФЛА2 определено, что диапазон его значений составляет в 1-й группе больных, с ХСНунФВ и СД, перенесших инфаркт миокарда, 756,6 - 851,9 нг/мл, во 2-й группе больных, с ХСНунФВ и СД, 350,9- 398,1 нг/мл. Пересечение между массивами данных пациентов 1-й и 2-й групп отсутствует. Это даёт основание считать наибольшее значение ЛП-ФЛА2 во 2-й группе, равное 398,1 нг/мл, тем уровнем ЛП-ФЛА2, который отделяет группу пациентов с ХСНунФВ и СД от больных с перенесенным ИМ в анамнезе или имеющих возможность его развития. Коэффициент достоверности различий Стьюдента между уровнями биомаркера группы 1 и группы 2 составляет  $p < 0,0001$ . Следовательно, различия уровней ЛП-ФЛА2 являются статистически значимыми.

Таким образом, в результате дисперсионного анализа показателей уровней

биомаркеров сосудистых осложнений в группах исследования выявлена возможность использования ЛП-ФЛА2, АЛ, ТИМР-1 для дифференцирования группы пациентов с ХСНунФВ и СД и группы больных ХСНунФВ и СД с инфарктом миокарда в анамнезе.

### 3.2. Результаты корреляционного анализа полученных данных

Для выявления взаимосвязей между сывороточными уровнями биомаркеров сосудистых нарушений и клинико-anamнестическими данными, показателями сердечно-сосудистой системы, параметрами ЭХО-КГ, показателями углеводного и липидного обмена проведен корреляционный анализ полученных данных в группах исследования.

#### 3.2.1. Корреляционные связи сывороточных уровней биомаркеров с клинико-anamнестическими данными

Корреляционные связи сывороточных уровней биомаркеров с клинико-anamнестическими данными пациентов исследуемых групп представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Анализ корреляционных связей уровня биомаркеров с клинико-anamнестическими данными

Показатель	возраст	вес	ИМТ	Длительность АГ	Длительность СД	курение
Группа 1						
АЛ, пг/мл	<b>0,40</b>	0,21	0,28	<b>0,32</b>	<b>0,42</b>	0,05
ТИМР-1, нг/мл	<b>0,35</b>	<b>0,32</b>	<b>0,42</b>	<b>0,34</b>	0,27	0,13
ФНО-а, пг/мл	0,11	<b>0,46</b>	<b>0,41</b>	0,23	0,06	<b>0,32</b>
Лп-ФЛА2, нг/мл	<b>0,33</b>	<b>0,45</b>	<b>0,43</b>	<b>0,35</b>	0,14	0,04
Группа 2						
АЛ, пг/мл	<b>0,45</b>	0,03	<b>0,29</b>	<b>0,45</b>	<b>0,34</b>	0,17
ТИМР-1, нг/мл	<b>0,58</b>	<b>0,31</b>	0,23	<b>0,63</b>	<b>0,59</b>	<b>0,30</b>
ФНО-а, пг/мл	<b>0,31</b>	0,11	0,28	<b>0,34</b>	0,22	<b>0,33</b>
Лп-ФЛА2, нг/мл	<b>0,53</b>	<b>0,32</b>	<b>0,43</b>	<b>0,58</b>	<b>0,41</b>	0,09
Примечание - жирным шрифтом выделены статистически значимые показатели коэффициента корреляции (r), $p < 0,05$						

У пациентов 1 группы выявлены статистически значимые прямые корреляции уровня АЛ с возрастом, длительностью АГ и СД; уровней ТИМП-1, ЛП-ФЛА-2 с возрастом, весом, ИМТ, длительностью АГ; значимые корреляции уровня ФНО-а с весом, ИМТ, курением.

Во 2 группе исследования выявлены прямые корреляционные связи уровней ТИМП-1 и ЛП-ФЛА2 с возрастом, весом, длительностью сахарного диабета и АГ больных ХСНунФВ и СД; для ТИМП-1 и ФНО-а отмечаются также корреляции с курением; уровни АЛ и ФНО-а коррелируют с возрастом, длительностью АГ; кроме того, уровень АЛ имеет прямую корреляцию с длительностью СД у этих больных.

Из полученных корреляционных связей можно сделать вывод, что с увеличением возраста, массы тела пациентов и, соответственно, ИМТ, увеличением длительности АГ и СД у пациентов обеих групп возрастают сывороточные уровни биомаркеров сосудистых нарушений, что объясняется усилением патофизиологических процессов прогрессирования ХСНунФВ и сахарного диабета. Свой отрицательный вклад в прогрессирование ХСНунФВ и СД у больных исследуемых групп вносит курение, способствуя процессам внутрисосудистого воспаления.

### **3.2.2. Корреляционные связи сывороточных уровней биомаркеров с показателями сердечно-сосудистой системы**

Проанализированы корреляционные связи сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений с показателями сердечно-сосудистой системы пациентов исследуемых групп.

Результаты проведенного корреляционного анализа представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Корреляции сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений с показателями сердечно-сосудистой системы

Показатель	ШОКС	ТШХ	ФК ХСН	ЧСС	САД	ДАД
Группа 1						
АЛ, пг/мл	<b>0,52</b>	<b>-0,58</b>	<b>0,65</b>	0,08	<b>0,31</b>	0,19
ТИМР-1, нг/мл	<b>0,65</b>	<b>-0,69</b>	<b>0,58</b>	0,25	<b>0,29</b>	0,26
ФНО-а, пг/мл	0,21	<b>-0,72</b>	<b>0,41</b>	0,27	<b>0,42</b>	<b>0,33</b>
ЛП-ФЛА2, нг/мл	<b>0,48</b>	<b>-0,56</b>	<b>0,74</b>	<b>0,33</b>	0,26	0,25
Группа 2						
АЛ, пг/мл	<b>0,45</b>	<b>-0,55</b>	<b>0,62</b>	0,06	0,19	0,12
ТИМР-1, нг/мл	<b>0,68</b>	<b>-0,63</b>	<b>0,74</b>	-0,14	<b>0,29</b>	0,25
ФНО-а, пг/мл	0,12	-0,26	<b>0,41</b>	0,14	0,13	0,16
ЛП-ФЛА2, нг/мл	<b>0,64</b>	<b>-0,71</b>	<b>0,53</b>	0,04	<b>0,30</b>	<b>0,29</b>
Примечание - жирным шрифтом отмечены статистически значимые показатели коэффициента корреляции (r), $p < 0,05$						

У пациентов 1 группы выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи сывороточных уровней изучаемых биомаркеров - АЛ, ТИМР-1, ЛП-ФЛА2 - с количеством баллов по ШОКС и функциональным классом ХСН, уровнем САД, ЛП-ФЛА2- с показателем ЧСС. Уровень ФНО-а коррелирует с показателями ФК ХСН, САД и ДАД. Выявлены обратные корреляции сывороточных уровней изучаемых биомаркеров с количеством пройденных метров при выполнении теста с 6-минутной ходьбой.

Во 2 группе исследования выявлены прямые корреляции сывороточных уровней АЛ, ТИМР-1, ЛП-ФЛА2 с количеством баллов по ШОКС и ФК ХСН; обратные корреляции сывороточных уровней биомаркеров с количеством пройденных метров при выполнении ТШХ.

Уровни ТИМР-1 и ЛП-ФЛА2 коррелируют с показателями САД и ДАД больных ХСНунФВ и СД. Уровень ФНО-а имеет обратную корреляцию с количеством метров, пройденным во время ТШХ и прямую корреляционную

связь с ФК ХСН больных.

Из полученных результатов корреляционного анализа следует, что чем больше количество баллов по ШОКС, чем выше функциональный класс ХСН пациента по NYHA и уровень САД у больных обеих групп, тем больше содержание биомаркеров АЛ, ТИМП-1, ФНО-а, ЛП-ФЛА2 в сыворотке крови. С показателями ТШХ отмечается обратная взаимосвязь: более высокие сывороточные уровни биомаркеров в крови больных соответствуют меньшему количеству метров, пройденных во время теста с 6-минутной ходьбой.

#### **3.2.4. Взаимосвязи между уровнями биомаркеров в сыворотке крови и структурно-функциональными изменениями сердца**

Проведен анализ корреляционных связей сывороточных уровней биомаркеров со структурно-функциональными изменениями миокарда по данным ЭХО-КГ у пациентов исследуемых групп.

У пациентов 1 группы, с ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе, выявлена статистически значимая обратная корреляционная связь уровней АЛ, ТИМП-1, ЛП-ФЛА2 в сыворотке крови больных с показателем ФВ ЛЖ по данным ЭХО-КГ.

Сывороточный уровень АЛ имеет значимые прямые корреляции с КДР, КДО, КСО, размером ЛП, а также прямые корреляции с ИММ ЛЖ, ИОЛП.

Установлены прямые корреляционные связи уровня ТИМП-1 в сыворотке крови больных с линейными и объёмными показателями ЛЖ, прямая корреляция с ИММ ЛЖ, размером и объемом ЛП, обратная корреляция с толщиной МЖП, ЗСЛЖ, массой миокарда ЛЖ.

Сывороточный уровень ФНО-а имеет корреляции с показателями КДР, КДО, КСО, УО, обратные корреляции с толщиной МЖП, ЗСЛЖ, массой миокарда ЛЖ, прямые корреляции с массой миокарда ЛЖ, ИММЛЖ, ОЛП и ИОЛП. Выявлены прямые корреляционные связи сывороточного уровня ЛП-ФЛА2 с КДР, КСР, КДО, КСО, с размером и объёмом ЛП, ММЛЖ и ИММЛЖ.

Данные корреляционного анализа между уровнями биомаркеров и

показателями ЭХО-КГ пациентов 1 группы, с ХСНунФВ, СД и инфарктом миокарда в анамнезе, отражены в Таблице 15.

Таблица 15 – Анализ корреляционных связей уровней биомаркеров со структурно-функциональными изменениями сердца у пациентов 1 группы

Показатель	АЛ, пг/мл	ТИМП-1, нг/мл	ФНО-а, пг/мл	ЛП-ФЛА2, нг/мл
ФВ %	<b>-0,32</b>	<b>-0,36</b>	-0,13	<b>-0,32</b>
КДР, см	<b>0,45</b>	<b>0,58</b>	<b>0,57</b>	<b>0,41</b>
КСР, см	0,23	<b>0,49</b>	0,15	<b>0,62</b>
КДО, мл	<b>0,41</b>	<b>0,56</b>	<b>0,56</b>	<b>0,39</b>
КСО, мл	<b>0,43</b>	<b>0,38</b>	<b>0,53</b>	<b>0,48</b>
УО, мл	0,27	0,11	<b>0,57</b>	<b>0,56</b>
МЖП, см	-0,25	<b>-0,29</b>	<b>-0,32</b>	<b>-0,33</b>
ЗСЛЖ, см	-0,24	<b>-0,37</b>	<b>-0,29</b>	-0,12
ОТС	-0,15	-0,26	-0,14	-0,53
ДД ЛЖ, Е/А	0,22	0,13	0,17	0,36
ММ ЛЖ, г	0,18	<b>0,29</b>	<b>0,38</b>	<b>0,34</b>
ИММ ЛЖ, г/ м2	<b>0,29</b>	<b>0,35</b>	<b>0,35</b>	<b>0,43</b>
ЛП, см	<b>0,35</b>	<b>0,41</b>	0,25	<b>0,37</b>
ОЛП, мл	0,27	<b>0,35</b>	<b>0,42</b>	<b>0,42</b>
ИОЛП, мл/м2	<b>0,34</b>	0,13	<b>0,45</b>	<b>0,31</b>
ПП, мл	0,28	<b>0,42</b>	0,22	<b>0,43</b>
ПЖ, см	0,14	0,18	0,23	<b>0,32</b>
АО, см	0,13	0,16	0,17	0,28
ЛА, см	0,02	0,04	0,06	0,14
СДЛА, мм рт. ст.	0,21	0,14	0,07	0,15

Примечание - жирным шрифтом выделены статистически значимые показатели коэффициента корреляции (r),  $p < 0,05$

Проведен анализ корреляционных связей сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений с показателями ЭХО-КГ пациентов 2 группы, с ХСНунФВ и СД.

По результатам проведенного анализа, у пациентов 2 группы установлены обратные корреляции сывороточных уровней АЛ, ТИМП-1, ЛП-ФЛА2 с показателем фракции выброса ЛЖ, прямые корреляции с КДР, КДО, КСО.

Уровень АЛ в сыворотке крови больных имеет прямые корреляционные связи с линейными и объёмными показателями ЛП, ИОЛП. Сывороточный уровень ЛП-ФЛА2 коррелирует с ММЛЖ и ИММЛЖ, а также с линейными и

объемными размерами ЛП, ИОЛП.

Сывороточный уровень ТИМП-1 в крови больных ХСНунФВ и СД имеет корреляционную связь с ММЛЖ и ИММ ЛЖ. Уровень ФНО-а имеет прямую корреляцию с показателями КДР, КДО, КСО, ИОЛП.

Данные анализа корреляционных связей сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений с показателями ЭХО-КГ пациентов 2 группы представлены в Таблице 16.

Таблица 16 - Анализ корреляционных связей уровней биомаркеров со структурно-функциональными изменениями сердца у пациентов 2 группы

Показатель	АЛ, нг/мл	ТИМП-1, нг/мл	ФНО-а, нг/мл	ЛП-ФЛА2, нг/мл
ФВ %	<b>-0,31</b>	<b>-0,43</b>	-0,28	<b>-0,32</b>
КДР, см	<b>0,36</b>	<b>0,31</b>	<b>0,29</b>	<b>0,43</b>
КСР, см	0,24	<b>0,32</b>	0,23	<b>0,47</b>
КДО, мл	<b>0,35</b>	<b>0,41</b>	<b>0,34</b>	<b>0,45</b>
КСО, мл	<b>0,36</b>	<b>0,32</b>	<b>0,46</b>	<b>0,46</b>
УО, мл	0,13	<b>0,29</b>	0,21	<b>0,43</b>
МЖП, см	0,16	<b>0,48</b>	0,08	0,14
ЗСЛЖ, см	<b>0,29</b>	0,19	0,11	0,12
ОТС	<b>0,37</b>	<b>0,32</b>	0,22	<b>0,36</b>
ДД ЛЖ, Е/А	0,01	0,12	0,09	0,02
ММ ЛЖ, г	0,18	<b>0,35</b>	0,15	<b>0,38</b>
ИММ ЛЖ, г/ м2	0,11	<b>0,46</b>	0,14	<b>0,32</b>
ЛП, см	<b>0,39</b>	<b>0,30</b>	0,11	<b>0,29</b>
ОЛП, мл	<b>0,44</b>	0,13	0,07	<b>0,32</b>
ИОЛП, мл/м2	<b>0,38</b>	0,12	<b>0,33</b>	0,18
ПП, мл	<b>0,29</b>	0,04	0,08	<b>0,38</b>
ПЖ, см	<b>0,31</b>	0,06	0,06	<b>0,29</b>
АО, см	0,17	<b>0,29</b>	0,15	<b>0,36</b>
ЛА, см	0,09	0,01	0,01	0,19
СДЛА, мм рт. ст.	0,28	0,33	0,21	0,26

Примечание - жирным шрифтом выделены статистически значимые показатели коэффициента корреляции (r),  $p < 0,05$

Из полученных данных корреляционного анализа следует, что снижение фракции выброса у больных ХСНунФВ и СД, в том числе с ИМ в анамнезе, взаимосвязано с повышением сывороточного уровня биомаркеров сосудистых нарушений - АЛ, ТИМП-1, ЛП-ФЛА2.

Отрицательные корреляции сывороточных уровней биомаркеров с показателями толщины МЖП, ЗСЛЖ, ОТС у больных ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе объясняются преобладающим развитием у этих больных процессов ремоделирования миокарда по типу эксцентрической гипертрофии. У пациентов 2 группы, с ХСНунФВ и СД, корреляции сывороточных уровней биомаркеров с показателями толщины МЖП, ЗСЛЖ, ОТС положительные, что можно объяснить преобладающим развитием у этих больных процессов ремоделирования миокарда по типу концентрической гипертрофии.

Кроме того, повышение сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений взаимосвязано с увеличением объёмных и индексных показателей ЛЖ и ЛП у этих больных.

### **3.2.5. Корреляционные связи между содержанием биомаркеров в сыворотке крови больных обеих групп и показателями углеводного обмена**

Изучены взаимосвязи между содержанием биомаркеров в сыворотке крови больных обеих групп и показателями углеводного обмена: уровнем глюкозы, гликированного гемоглобина, инсулина, индексом инсулинорезистентности.

У пациентов 1 группы выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь АЛ с уровнем глюкозы, инсулина и НОМА-IR; прямая корреляционная связь уровня ТИМР-1 с уровнем глюкозы крови; ФНО-а с уровнем инсулина в крови больных; прямая корреляция уровня ЛП-ФЛА2 с уровнем инсулина и НОМА-IR больных.

У пациентов 2 группы, с ХСНунФВ и СД, отмечается прямая корреляция АЛ с показателями инсулина и НОМА-IR, прямая связь уровня ТИМР-1 с уровнем глюкозы и гликированного гемоглобина; ФНО-а с уровнем инсулина и НОМА-IR, уровня ЛП-ФЛА2 с содержанием глюкозы, инсулина, показателем НОМА-IR.

Данные о взаимосвязях сывороточных уровней биомаркеров с показателями углеводного обмена приведены в Таблице 17.

Таблица 17 – Анализ корреляционных связей уровня биомаркеров с показателями углеводного обмена

Показатель	ГЛЮКОЗА, ММОЛЬ/Л	НbA1c, %	инсулин, мкМЕ/мл	НОМА-IR
Группа 1				
АЛ, пг/мл	<b>0,34</b>	0,24	<b>0,37</b>	<b>0,31</b>
ТИМР-1, нг/мл	<b>0,32</b>	0,13	0,16	0,25
ФНО-а, пг/мл	0,17	0,16	<b>0,33</b>	0,23
Лп-ФЛА2, нг/мл	0,16	0,17	<b>0,35</b>	<b>0,29</b>
Группа 2				
АЛ, пг/мл	0,12	0,14	<b>0,31</b>	<b>0,32</b>
ТИМР-1, нг/мл	<b>0,33</b>	<b>0,32</b>	0,13	0,19
ФНО-а, пг/мл	0,15	0,24	<b>0,38</b>	<b>0,29</b>
Лп-ФЛА2, нг/мл	<b>0,36</b>	0,17	<b>0,30</b>	<b>0,30</b>
Примечание - жирным шрифтом выделены статистически значимые показатели коэффициента корреляции (r), $p < 0,05$				

По результатам корреляционного анализа можно сделать вывод, что имеются тесные взаимосвязи между процессами прогрессирования ХСНунФВ и сахарного диабета: с увеличением показателей биомаркеров в сыворотке крови нарастают гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, что отягощает течение ХСНунФВ и способствует в дальнейшем развитию сосудистых осложнений у этих больных.

### 3.2.6. Корреляционные связи сывороточных уровней биомаркеров с показателями липидного обмена

Проведено изучение корреляционных связей сывороточных уровней биомаркеров с показателями липидного обмена у пациентов исследуемых групп.

У пациентов 1 группы, с ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе, выявлена статистически значимая прямая корреляция уровня АЛ с уровнем ОХ, ЛПНП, КА; прямая корреляция уровня ТИМР-1 с ОХ, ЛПНП, КА; корреляция уровня ЛП-ФЛА2 с уровнем ОХ, ЛПНП, КА. Определяются обратные корреляционные связи

сывороточных уровней ТИМП-1 и ЛП-ФЛА2 с содержанием ЛПВП.

Во 2 группе исследования определяется прямая корреляция сывороточного уровня АЛ с уровнями ОХ, ТГ, ЛПНП; корреляция уровня ЛП-ФЛА2 с содержанием ОХ, ЛПНП, КА больных; прямая корреляционная связь ТИМП-1 с уровнем ТГ и показателем КА; прямая корреляция уровня ФНО-а с показателями ОХ, ЛПНП и с КА, а также обратная корреляция ФНО-а с уровнем ЛПВП.

Полученные данные корреляционного анализа сывороточных уровней биомаркеров с показателями липидного обмена у пациентов исследуемых групп отражены в Таблице 18.

Таблица 18 – Анализ корреляционных связей уровней биомаркеров с показателями липидного обмена

Показатель	ОХ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	КА
Группа 1					
АЛ, пг/мл	<b>0,48</b>	0,13	<b>0,42</b>	-0,16	<b>0,53</b>
ТИМП-1, нг/мл	<b>0,32</b>	0,07	<b>0,34</b>	<b>-0,30</b>	<b>0,36</b>
ФНО-а, пг/мл	0,27	<b>0,31</b>	0,21	-0,14	0,27
Лп-ФЛА2, нг/мл	<b>0,45</b>	0,15	<b>0,46</b>	<b>-0,29</b>	<b>0,48</b>
Группа 2					
АЛ, пг/мл	<b>0,44</b>	<b>0,41</b>	<b>0,42</b>	-0,21	0,26
ТИМП-1, нг/мл	0,23	<b>0,31</b>	0,26	-0,13	<b>0,36</b>
ФНО-а, пг/мл	<b>0,32</b>	0,24	<b>0,34</b>	<b>-0,32</b>	<b>0,32</b>
Лп-ФЛА2, нг/мл	<b>0,35</b>	0,19	<b>0,32</b>	-0,25	<b>0,31</b>
Примечание - жирным шрифтом выделены статистически значимые показатели коэффициента корреляции (r), $p < 0,05$					

Из полученных данных можно сделать вывод, что увеличение сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений сопровождается дислипидемией с гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, нарастанием процессов атерогенеза у больных исследуемых групп.

Полученные данные корреляционного анализа подтверждают взаимосвязи сывороточных уровней биомаркеров АЛ, ТИМП-1, ФНО-а, ЛП-ФЛА2 с клинико-анамнестическими данными пациентов, показателями сердечно-сосудистой системы, структурно-функциональными изменениями сердца, показателями углеводного и липидного обмена больных обеих групп. Нарастание

сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений отражает усиление патофизиологических процессов, а также нарастание клинических проявлений, биохимических отклонений, структурно- функциональных изменений сердечно-сосудистой системы, что связано с прогрессированием коморбидности ХСНунФВ и сахарного диабета.

### **3.3. Проведение исследования на 2 этапе - через 12 месяцев**

#### **3.3.1. Анализ неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСНунФВ и СД за 12 месяцев**

Через 12 месяцев после исходного исследования у пациентов обеих групп собрана информация о количестве развившихся неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за этот период. Учитывалось развитие ИМ, госпитализация в результате декомпенсации ХСН, летальные исходы от сердечно-сосудистых причин. Информация была получена при контактах с больными по телефону, при визитах больных в стационар и по результатам выписок из стационаров. Согласно полученным данным, в течение 12 месяцев летальных исходов в обеих группах пациентов не было, 3 пациента прекратили участие в исследовании по семейным обстоятельствам и в связи с переездом на другое место жительства.

У пациентов, имевших за 12 месяцев НС, учитывались сроки наступления ИМ или госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН: отмечалось количество месяцев, прошедших с момента исходного обследования пациентов с определением уровня биомаркеров до наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. По данным нашего исследования этот промежуток времени составил от 2 до 10 месяцев.

Количество неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за 12 месяцев отражено в Таблице 19.

Таблица 19 - Количество неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов исследуемых групп через 12 месяцев

Показатель	инфаркт миокарда, количество за 12 месяцев (n, %)	госпитализации, количество за 12 месяцев (n, %)	всего НС за 12 месяцев (n, %)
1 группа ХСНунФВ, СД, ИМ (n=46, 100%)	7 (15,2%)	22 (47,8%)	29 (63,1%)
2 группа ХСНунФВ, СД (n=47, 100%)	4 (8,5%)	13 (27,7%)	17 (36,2%)
всего (n=93, 100%)	11 (11,8%)	35 (37,6%)	46 (49,5%)
Примечание - n-количество пациентов			

Количество пациентов, перенесших неблагоприятные сердечно-сосудистые события за период 12 месяцев, составило 49,5% от общего числа пациентов (n=93). Количество ИМ в 1 группе исследования превышало таковое во 2 группе, и составило 15,2% и 8,5% соответственно. Количество случаев госпитализации по поводу декомпенсации ХСН было выше в 1 группе, составив 47,8% против 27,7% во 2 группе исследования.

### 3.3.2. Исследование сывороточного уровня биомаркеров сосудистых нарушений больных, перенесших НС за 12 месяцев

Пациентам, перенесшим неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение 12 месяцев, проведено повторное определение сывороточного уровня биомаркеров сосудистых нарушений - АЛ, ТИМП-1, ФНО- $\alpha$ , ЛП-ФЛА2. У пациентов обеих групп, перенесших неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение 12 месяцев, выявлено значимое повышение сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений по сравнению с исходными данными ( $p < 0,05$ ), соответственно в 1-й и 2-й группах пациентов: АЛ на 24,4% и 41,2%, ТИМП-1 на 30,4% и 45,8%, ФНО- $\alpha$  на 28,9% и 48,4%, ЛП-ФЛА2 на 18,6% и 31,6%.

Результаты исследования сывороточного уровня биомаркеров сосудистых нарушений у больных, перенесших неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение 12 месяцев, отражены в Таблице 20.

Таблица 20 – Содержание биомаркеров в сыворотке крови пациентов с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями за 12 месяцев

Показатель	1 гр. исходно (n=47)	1 гр. через 12 месяцев (n=29)	2 гр. исходно (n=49)	2 гр. через 12 месяцев (n=17)
АЛ, пг/мл	276,65±1,99	366,01±2,54*	172,94±1,6	294,11±4,52#
ТИМП-1, нг/мл	1861,66±16,51	2675,43±19,92*	1038,04±15,56	1914,17±31,13#
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	25,52±0,54	39,74±0,58*	20,53±0,51	35,88±0,87#
ЛП-ФЛА2, нг/мл	815,35±3,33	1002,5±3,18*	372,84±1,95	545,5±18,67#
Примечание - *- p <0,05 между показателями 1-й группы исходно и через 12 месяцев; # - p <0,05 между показателями 2-й группы исходно и через 12 месяцев				

Для выявления взаимосвязей сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений со сроками наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий проведен корреляционный анализ.

### **3.3.3. Корреляционные связи сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений со сроками развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий**

В результате корреляционного анализа выявлены статистически значимые обратные корреляции сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений со сроками наступления госпитализации по поводу декомпенсации ХСН и развития ИМ у пациентов обеих групп. Данные проведенного корреляционного анализа сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений со сроками наступления НС представлены в Таблице 21.

Таблица 21 – Корреляционные связи сывороточных уровней биомаркеров со сроками наступления НС - ИМ, госпитализации по поводу декомпенсации ХСН

Показатель	АЛ, пг/мл	ТИМП-1, нг/мл	ФНО- $\alpha$ , пг/мл	ЛП-ФЛА2, нг/мл
Количество месяцев от исходного исследования до ИМ	- 0,27	- 0,33	- 0,24	-0,26
Количество месяцев от исходного исследования до госпитализации	-0,43	-0,46	-0,38	-0,42
Примечание - для всех значений коэффициента корреляции $p < 0,05$				

Полученные отрицательные значения коэффициентов корреляции уровней АЛ, ТИМП-1, ФНО- $\alpha$ , ЛП-ФЛА2 с количеством месяцев до наступления НС позволяют сделать вывод об обратной связи между величинами уровней биомаркеров и сроками наступления НС: чем выше уровни биомаркеров, тем быстрее наступит неблагоприятное сердечно-сосудистое событие.

Таким образом, комплексный анализ клинико-anamnestических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований выявил особенности пациентов с ХСНунФВ и СД, особенности их углеводного и липидного обмена, структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы; исследованы сывороточные уровни биомаркеров сосудистых нарушений - АЛ, ТИМП-1, ФНО- $\alpha$ , ЛП-ФЛА2.

Особенностью углеводного обмена больных ХСНунФВ и СД являются гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, которые нарастают при прогрессировании коморбидности ХСНунФВ и СД. Для липидного профиля больных ХСНунФВ и СД характерна дислипидемия, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, повышение уровня липопротеидов низкой плотности и снижение уровня липопротеидов высокой плотности.

Структурно-функциональными особенностями сердца больных с ХСНунФВ и СД является увеличение объёмных и индексных показателей левых отделов сердца. У пациентов с ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе эти показатели значимо выше, чем у пациентов с ХСНунФВ,

СД без инфаркта миокарда в анамнезе. Установлено, что у больных, с ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе, преобладает эксцентрический тип ремоделирования миокарда (у 72,3% пациентов), а у больных с ХСНунФВ и СД – концентрические типы ремоделирования миокарда левого желудочка (концентрическая гипертрофия у 57,1% пациентов; концентрическое ремоделирование у 28,1% пациентов).

При исследовании сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений выявлено их возрастание с увеличением функционального класса ХСН у больных ХСНунФВ и СД, что отражает усиление основных патофизиологических механизмов прогрессирования ХСН. Сывороточные уровни биомаркеров сосудистых нарушений значимо выше у больных ХСНунФВ, СД и инфарктом миокарда в анамнезе, чем у пациентов с ХСНунФВ и СД без ИМ в анамнезе: АЛ на 37,4%; ТИМП-1 на 44,2%; ФНО- $\alpha$  на 19,6%; ЛП-ФЛА2 на 54,3%.

Определена возможность использования сывороточных уровней биомаркеров ЛП-ФЛА2, АЛ, ТИМП-1 для дифференцирования группы пациентов с ХСНунФВ и СД и группы больных ХСНунФВ и СД с инфарктом миокарда в анамнезе. Для ФНО- $\alpha$  уровень биомаркера, по которому можно дифференцировать группу пациентов с ХСНунФВ и СД и группу больных с ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе, не определяется.

Установлены корреляционные связи сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений АЛ, ТИМП-1, ФНО- $\alpha$ , ЛП-ФЛА2 с клинико-анамнестическими данными, показателями углеводного, липидного обмена, структурно-функциональными особенностями миокарда у больных ХСНунФВ и сахарным диабетом. Корреляционный анализ выявил прямые статистически значимые связи сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений с клинико-анамнестическими данными пациентов: возрастом, весом, ИМТ, длительностью АГ и СД, курением. Сывороточные уровни биомаркеров сосудистых нарушений имеют прямые значимые корреляции с показателями ШОКС, ФК ХСН, величинами САД и ДАД, а также обратные корреляционные связи с количеством метров, пройденным во время теста с 6-минутной ходьбой. Отмечаются значимые прямые корреляции уровней АЛ, ТИМП-1, ФНО- $\alpha$ , ЛП-ФЛА2 с эхокардиографическими данными - объёмными и индексными

показателями левых отделов сердца, обратные корреляции со значением фракции выброса левого желудочка. Выявлены прямые значимые корреляционные связи сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений с показателями углеводного обмена- уровнями глюкозы, инсулина, индексом инсулинорезистентности. Имеются прямые значимые корреляционные связи сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений с показателями липидного обмена: уровнем общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, коэффициентом атерогенности, а также обратные корреляционные связи с показателем липопротеидов высокой плотности.

Через 12 месяцев у больных ХСНунФВ и СД, перенесших за этот период инфаркт миокарда или госпитализацию по поводу декомпенсации ХСН, сывороточные уровни биомаркеров сосудистых нарушений были значимо выше по сравнению с исходными данными. Между величинами уровней биомаркеров и сроками наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий имеется статистически значимая обратная корреляционная связь: чем выше уровни биомаркеров сосудистых нарушений у больных ХСНунФВ и СД, тем быстрее наступает неблагоприятное сердечно-сосудистое событие.

## ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХСН<sub>у</sub>нФВ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

У больных с коморбидностью ХСН<sub>у</sub>нФВ и СД часто отмечается развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в связи с чем эта категория пациентов нуждается в индивидуализированном подходе к проведению профилактических и лечебных мероприятий. В соответствии с задачами нашего исследования проведена разработка моделей прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев от первичного обследования.

Через 12 месяцев после исходного обследования получена информация о количестве развившихся неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за этот период у пациентов обеих групп: развитие инфаркта миокарда, госпитализация в результате декомпенсации ХСН, летальные исходы от сердечно-сосудистых причин. В нашем исследовании летальных исходов не было; проведено построение моделей прогнозирования развития ИМ или госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН.

Для разработки моделей прогнозирования НС у больных ХСН<sub>у</sub>нФВ и СД использован метод множественного регрессионного анализа. Модели прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий построены с использованием показателей группы пациентов с ХСН<sub>у</sub>нФВ, СД и ИМ в анамнезе и группы пациентов с ХСН<sub>у</sub>нФВ и СД. В качестве независимых переменных были выбраны пол, возраст(лет), количество баллов по ШОКС, ИМТ (кг/м<sup>2</sup>), функциональный класс ХСН, фракция выброса левого желудочка (%), ИММ ЛЖ(г/м<sup>2</sup>), ИОЛП(мл/м<sup>2</sup>), уровень ЛПНП (ммоль/л), сывороточные уровни АЛ(пг/мл), ТИМП-1(нг/мл), ФНО-а(пг/мл), ЛП-ФЛА2(нг/мл). В качестве прогнозируемого события выбрано развитие у пациента ИМ или госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН в течение 12 месяцев.

#### 4.1. Построение модели прогнозирования развития инфаркта миокарда у больных ХСНунФВ и СД

На основании совокупности клинико-anamнестических и лабораторно-инструментальных данных построена математическая модель прогнозирования развития инфаркта миокарда у больных ХСНунФВ и СД в течение 12 месяцев.

Параметры уравнения множественной регрессии для прогнозирования развития инфаркта миокарда у больных ХСНунФВ и СД в течение 12 месяцев приведены в Таблице 22.

Таблица 22 – Параметры уравнения множественной регрессии для прогнозирования развития инфаркта миокарда у больных ХСНунФВ и СД

Параметры	Рассчитанный коэффициент	Стандартная ошибка	T-статистика	Уровень p
Константа	-6,9654	3,9284	-1,7731	0,0854
Пол (0-ж;1-м)	0,1871	0,1176	1,5914	0,1211
Возраст (лет)	-0,0081	0,0146	-0,5541	0,5832
ШОКС (баллы)	0,0896	0,0889	1,0077	0,3209
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	0,0123	0,0157	0,7835	0,4389
ФК ХСН (1-ФКI; 2-ФКII)	-0,6861	0,4016	-1,7082	0,0970
ФВ (%)	0,0340	0,0371	0,9155	0,3665
ИММ ЛЖ(г/м <sup>2</sup> )	0,0039	0,0039	1,0062	0,3216
ИОЛП (мл/м <sup>2</sup> )	-0,0035	0,0048	-0,7286	0,4713
ЛПНП (ммоль/л)	0,1160	0,1884	0,6157	0,5423
АЛ (нг/мл)	0,0020	0,0062	0,3227	0,7489
ТИМП-1 (нг/мл)	-0,0001	0,0008	-0,0794	0,6371
ФНО-а (нг/мл)	0,0090	0,0322	0,2795	0,7816
ЛП-ФЛА2 (нг/мл)	0,0058	0,0041	1,4051	0,1693
$R^2= 67,28\%$ , $p=0,031$				

Для построенной модели рассчитан коэффициент детерминации  $R^2$ , который составил 67,28% ( $p=0,031$ ), что подтверждает значимость выбранных параметров для развития инфаркта миокарда у больных ХСНунФВ и СД.

Таким образом, уравнение множественной регрессии для определения коэффициента прогнозирования инфаркта миокарда у пациентов с ХСНунФВ и

СД, где в качестве зависимой переменной выбрано развитие инфаркта миокарда Z(ИМ), имеет вид:

$$Z(\text{ИМ}) = -6,9654 + 0,1871 * \text{пол} - 0,0081 * \text{возраст} + 0,0896 * \text{ШОКС} + 0,0123 * \text{ИМТ} - 0,6861 * \text{ФК ХСН} + 0,0340 * \text{ФВ} + 0,0039 * \text{ИММ ЛЖ} - 0,0035 * \text{ИОЛП} + 0,1160 * \text{ЛПНП} + 0,0020 * \text{АЛ} - 0,0001 * \text{ТИМП-1} + 0,0090 * \text{ФНО-а} + 0,0058 * \text{ЛП-ФЛА2}$$

С помощью полученного уравнения рассчитаны значения коэффициента прогнозирования инфаркта миокарда у пациентов с ХСНунФВ и СД. Результаты указаны в Таблице 23.

Таблица 23 – Значения коэффициента прогнозирования инфаркта миокарда у больных ХСНунФВ и СД

Показатель	Коэффициент прогнозирования ИМ
Минимальное значение	0,33
Среднее значение	0,49±0,01
Максимальное значение	0,53

По данным нашего исследования, пациенты с ХСНунФВ и СД, у которых в течение 12 месяцев развился инфаркт миокарда, имели среднее значение коэффициента прогнозирования 0,49±0,01, при этом минимальное значение составило 0,33, а максимальное значение было равным 0,53.

Таким образом, при значении коэффициента прогнозирования ИМ равном или более 0,33, то есть превышающем минимальное значение по данным нашей выборки, можно прогнозировать развитие у пациента с ХСНунФВ и СД развитие ИМ в ближайшие 12 месяцев. Если полученный результат менее этого значения, то развития инфаркта миокарда в течение 12 месяцев ожидать не следует.

#### **4.2. Построение модели прогнозирования госпитализации по поводу декомпенсации ХСН у больных ХСНунФВ и СД**

На основании совокупности клинико-анамнестических и лабораторно-

инструментальных данных разработана математическая модель прогнозирования госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у больных ХСНунФВ и СД в течение 12 месяцев. Параметры уравнения множественной регрессии для прогнозирования госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у больных ХСНунФВ и СД в течение 12 месяцев представлены в Таблице 24.

Таблица 24 - Параметры уравнения множественной регрессии для прогнозирования госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН

Параметры	Рассчитанный коэффициент	Стандартная ошибка	T- статистика	Уровень р
Константа	9,7438	4,4591	2,1852	0,0361
Пол (0-ж;1-м)	-0,0988	0,1335	-0,7402	0,4644
Возраст (лет)	0,0125	0,0166	0,7491	0,4591
ШОКС (баллы)	0,0937	0,1009	0,9284	0,3599
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	0,0186	0,0178	1,0471	0,3026
ФК ХСН (1-ФКI; 2-ФКII)	0,6431	0,4559	1,4104	0,1678
ФВ (%)	-0,0719	0,04221	-1,7022	0,0981
ИММ ЛЖ(г/м <sup>2</sup> )	-0,0032	0,0045	-0,7184	0,4776
ИОЛП (мл/м <sup>2</sup> )	0,0026	0,0055	0,4749	0,6380
ЛПНП (ммоль/л)	0,0695	0,2139	0,3251	0,7472
АЛ (пг/мл)	-0,0028	0,0071	-0,3925	0,6972
ТИМП-1 (нг/мл)	-0,0013	0,0009	-1,4708	0,1508
ФНО-а (пг/мл)	0,0146	0,0366	0,3983	0,6930
ЛП-ФЛА2 (нг/мл)	-0,0071	0,0047	-1,5277	0,1361
$R^2 = 74,82\%$ , $p = 0,0034$				

Для построенной модели рассчитан коэффициент детерминации  $R^2$ , который составил 74,82 % ( $p = 0,0034$ ), что подтверждает значимость выбранных параметров для наступления госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у пациентов с ХСНунФВ и СД.

Таким образом, уравнение множественной регрессии для определения коэффициента прогнозирования госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у пациентов с ХСНунФВ и СД, где в качестве зависимой переменной выбрана госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН  $Z(Gos)$ , имеет вид:

$$Z (Gos) = 9,74383 - 0,0988098 * \text{пол} + 0,0124515 * \text{возраст} + 0,093714 * \text{ШОКС} + 0,0186911 * \text{ИМТ} + 0,64305 * \text{ФК ХСН} - 0,0718558 * \text{ФВ} - 0,00323639 * \text{ИММ ЛЖ} + 0,00260123 * \text{ИОЛП} + 0,0695175 * \text{ЛПНП} - 0,00278898 * \text{АЛ} - 0,00134451 * \text{ТИМП-1} + 0,01458 * \text{ФНО-а} - 0,00717673 * \text{ЛП-ФЛА2}$$

С помощью полученного уравнения рассчитаны значения коэффициента прогнозирования госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у пациентов с ХСНунФВ и СД. Результаты представлены в Таблице 25.

Таблица 25 – Значения коэффициента прогнозирования госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у больных ХСНунФВ и СД

Показатель	Коэффициент прогнозирования госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН
Минимальное значение	0,63
Среднее значение	0,78±0,02
Максимальное значение	0,86

По данным нашего исследования, пациенты с ХСНунФВ и сахарным диабетом, которые в течение 12 месяцев были госпитализированы в связи с декомпенсацией ХСН, имели среднее значение коэффициента прогнозирования 0,78±0,02, при этом минимальное значение составило 0,63, а максимальное значение было равным 0,86.

Таким образом, при значении коэффициента прогнозирования равном или более 0,63, то есть превышающем минимальное значение по данным нашей выборки, можно прогнозировать развитие у пациента с ХСНунФВ и СД госпитализацию в связи с декомпенсацией ХСН в ближайшие 12 месяцев. Если полученный результат менее этого значения, то госпитализацию в связи с декомпенсацией ХСН в течение 12 месяцев ожидать не следует.

### **4.3. Персонализированные схемы ведения пациентов с ХСНунФВ и сахарным диабетом**

Разработанные модели прогнозирования инфаркта миокарда и

госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у больных с ХСНунФВ и СД в течение 12 месяцев могут быть использованы в клинической практике врачами-кардиологами, терапевтами для персонифицированного подхода к ведению пациентов. Пациентам с ХСНунФВ и СД рекомендовано определять прогноз развития сосудистых нарушений - инфаркта миокарда или госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН - в ближайшие 12 месяцев.

Если по результатам расчетов пациент находится вне зоны неблагоприятного прогноза, то в дальнейшем он может наблюдаться и лечиться амбулаторно в плановом порядке. При значении коэффициента прогнозирования ИМ равном или более 0,33 у пациента с ХСНунФВ и СД следует ожидать развитие ИМ в ближайшие 12 месяцев. При значении коэффициента прогнозирования госпитализации равном или более 0,63 у пациента с ХСНунФВ и СД следует ожидать госпитализацию по поводу декомпенсации ХСН в ближайшие 12 месяцев. Пациента, который находится в зоне неблагоприятного прогноза, необходимо направить к кардиологу для уточнения и коррекции и индивидуализации схемы медикаментозного лечения и проведения профилактических мероприятий.

Практическое применение разработанного метода прогнозирования инфаркта миокарда и госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН в течение 12 месяцев у больных с ХСНунФВ и СД показано на следующих клинических примерах.

### **Клинический пример 1**

Больной А. 65 лет. Диагноз: Основной: ИБС, кардиосклероз диффузный и постинфарктный. Атеросклероз аорты, коронарных артерий. ХСН ФК II. Гипертоническая болезнь 3ст., контролируемая АГ, риск ССО 4, целевой уровень АД <130/ <80 мм рт. ст. Сопутствующий: Сахарный диабет, 2 тип, целевой уровень HbA1c <7%.

При осмотре: жалобы на повышенную утомляемость, одышку во время физической нагрузки, повышение АД до 180/100 мм. рт. ст., пастозность голеней. Сумма баллов по ШОКС = 6. Считает себя больным ГБ в течение 15 лет,

сахарным диабетом и ожирением в течение 10 лет. По данным анамнеза перенёс инфаркт миокарда 12 лет назад. Курит в течение 20 лет.

Объективные данные: рост 1,68 м, вес 98 кг, ИМТ 34,7 кг/м<sup>2</sup>. Пациент правильного телосложения, повышенного питания. Кожа обычной окраски и влажности. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Форма грудная клетка обычная. ЧДД = 18 в минуту. Перкуторно определяется ясный легочный звук. При аускультации в легких дыхание везикулярное. Область сердца не изменена. Перкуторно границы сердца: правая- по правому краю грудины, верхняя - на уровне 3 ребра по левой парастернальной линии, левая- на 0,5 см снаружи от левой срединно-ключичной линии. Сердечные тоны ритмичные, приглушенные, выявляется акцент 2 тона на аорте. ЧСС =74 уд./мин. АД =160/100мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печени пальпируется по краю реберной дуги. Отмечается пастозность голеней.

Лабораторные данные: параметры углеводного обмена: глюкоза 6,58 ммоль/л, гликированный гемоглобин 6,6%, инсулин 18,62 мкЕд/мл, НОМА-IR 5,44; показатели липидного обмена: общий холестерин 6,48 ммоль/л, триглицериды 2,76 ммоль/л, ЛПНП 4,37ммоль/л, ЛПВП 0,86 ммоль/л, индекс атерогенности 6,53; показатели сывороточных уровней биомаркеров: АЛ 268,4пг/мл, ТИМП-1 1823,3 нг/мл, ФНО-а 25,7 пг/мл, ЛП-ФЛА2 813,7 нг/мл.

Данные инструментальных методов исследования: ППТ 1,76м<sup>2</sup>, ФВ ЛЖ 46%, КДР 6,1см, КСР 4,7см, КДО 188мл, КСО 102мл, УО 86мл, МЖП 1,2 см, ЗСЛЖ 1,1см, ОТС 0,37 , ДДЛЖ 0,61, ММЛЖ 204,88г, ИММЛЖ 173г/м<sup>2</sup>, ЛП 4,3см, ОЛП 94,6мл, ИОЛП 47,5г/м<sup>2</sup>, ПП 54мл, ПЖ 2,6см, АО 3,2см, ЛА 2,4см, СДЛА 19 мм рт. ст.

Для прогнозирования развития инфаркта миокарда у данного пациента в течение 12 месяцев применена разработанная нами модель:

$$Z (IM) = -6,9654 + 0,1871*1 - 0,0081*65 + 0,0896*6 + 0,0123*34,7 - 0,6861*2 + 0,0340*46 + 0,0039*173 - 0,0035*47,5 + 0,1160*4,37 + 0,0020*268,4 - 0,0001*1823,3 + 0,0090*25,7 + 0,0058*813,7 = 0,16$$

Полученный результат составляет 0,16, что меньше минимального значения

коэффициента прогнозирования 0,33. Следовательно, развития инфаркта миокарда у данного пациента с ХСНунФВ и СД в течение 12 месяцев не предвидится.

Для прогнозирования госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН в течение 12 месяцев у данного пациента применена разработанная нами модель:  

$$Z (Gos) = 9,7438 - 0,0988*1 + 0,0124*65 + 0,0937*6 + 0,0186*34,7 + 0,6431*2 - 0,0718*46 - 0,0032*173 + 0,0026*47,5 + 0,0695*4,37 - 0,0027*268,4 - 0,0013*1823,3 + 0,0145*25,7 - 0,0071*813,7 = 1,02$$

Полученный результат составил 1,02, что превышает минимальное значение коэффициента прогнозирования 0,63. Следовательно, можно прогнозировать госпитализацию в связи с декомпенсацией ХСН у данного пациента в ближайшие 12 месяцев. Пациент проконсультирован врачом-кардиологом, проведена коррекция лечения, даны рекомендации.

### **Клинический пример 2**

Больной Т., 59 лет. Диагноз: Основной: Гипертоническая болезнь 3ст., контролируемая АГ, риск ССО 4, целевой уровень АД <130/<80 мм рт. ст. Атеросклероз аорты, коронарных, брахиоцефальных артерий. ХСН ФК II. Сопутствующий: Сахарный диабет, 2 тип, целевой уровень HbA1c <7%. Ожирение II степени (ИМТ =34,2 кг/м<sup>2</sup>).

При осмотре: жалобы на утомляемость, одышку при физической нагрузке, повышение АД до 190/100 мм рт. ст., пастозность голеней. Сумма баллов по ШОКС=5. В анамнезе ГБ в течение 12 лет, сахарный диабет и ожирение в течение 13 лет.

Объективно: рост 1,76м; вес 110 кг; ИМТ =34,2 кг/м<sup>2</sup>. Пациент правильного телосложения, избыточного питания. Кожа обычной окраски и влажности. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Грудная клетка- обычной формы. ЧДД= 18 в минуту. Перкуторно определяется ясный легочный звук. При аускультации в легких дыхание везикулярное. Область сердца не изменена. Перкуторно границы сердца: правая- по правому краю грудины, верхняя - на уровне 3 ребра по левой парастеральной линии, левая - на 1 см кнаружи от левой

срединно - ключичной линии. Тоны сердца ритмичные, приглушенные. ЧСС= 78 уд/мин. АД =180/110 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Нижний край печени -по краю реберной дуги. Выявляется пастозность голеней.

Показатели лабораторных методов исследования. Параметры углеводного обмена: глюкоза 6,23 ммоль/л, гликированный гемоглобин 7,0%, инсулин 15,88 мкЕд/мл, НОМА-IR 5,1; показатели липидного обмена: общий холестерин 7,8 ммоль/л, триглицериды 2,81 ммоль/л, ЛПНП 4,21 ммоль/л, ЛПВП 0,89 ммоль/л, индекс атерогенности 6,0; показатели сывороточных уровней биомаркеров: АЛ 259,6 пг/мл, ТИМП-1 1921,1 нг/мл, ФНО-а 23,2 пг/мл, ЛП-ФЛА2 897,5 нг/мл.

Данные инструментальных методов исследования: ППТ 2,13м<sup>2</sup>, ФВ ЛЖ 46%, КДР 6,1 см, КСР 4,6 см, КДО 226мл, КСО 124мл, УО 102мл, МЖП 0,9 см, ЗСЛЖ 0,9 см, ОТС 0,35, ДДЛЖ 0,62, ММЛЖ 247,2г, ИММЛЖ 171 г/м<sup>2</sup>, ЛП 4,1 см, ОЛП 98,6мл, ИОЛП 46,9 г/м<sup>2</sup>, ПП 84мл, ПЖ 3,1см, АО 3,5см, ЛА 2,4см, СДЛА 22 мм рт. ст.

Для прогнозирования развития инфаркта миокарда у данного пациента в течение 12 месяцев была применена разработанная нами модель:

$$Z(ИМ) = -6,9654 + 0,1871*1 - 0,0081*59 + 0,0896*5 + 0,0123*34,2 - 0,6861*2 + 0,0340*46 + 0,0039*171 - 0,0035*46,9 + 0,1160*4,21 + 0,0020*259,6 - 0,0001*1921,1 + 0,0090*23,2 + 0,0058*897,5 = 0,54$$

Полученный результат составляет 0,54, что превышает минимальное значение коэффициента прогнозирования 0,33, поэтому следует ожидать у данного пациента развитие ИМ в ближайшие 12 месяцев.

Для прогнозирования госпитализации в связи с декомпенсацией в течение 12 месяцев у данного пациента была применена разработанная нами модель:

$$Z(Gos) = 9,7438 - 0,0988*1 + 0,0124*59 + 0,0937*5 + 0,0186*34,2 + 0,6431*2 - 0,0718*46 - 0,0032*171 + 0,0026*46,9 + 0,0695*4,21 - 0,0027*259,6 - 0,0013*1921,1 + 0,0145*23,2 - 0,0071*897,5 = 0,32$$

Полученный результат составляет 0,32, что меньше минимального значения коэффициента прогнозирования 0,63. Поэтому госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН в течение 12 месяцев для данного пациента не предвидится.

Таким образом, на основании совокупности клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных разработаны модели прогнозирования развития инфаркта миокарда и госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у больных ХСНунФВ и СД в течение 12 месяцев.

В прогностические модели развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСНунФВ и СД включены показатели: пол, возраст(лет), количество баллов по ШОКС, ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ), функциональный класс ХСН, фракция выброса левого желудочка (%), ИММ ЛЖ( $\text{г}/\text{м}^2$ ), ИОЛП( $\text{мл}/\text{м}^2$ ), уровень ЛПНП ( $\text{ммоль}/\text{л}$ ), сывороточные уровни АЛ( $\text{пг}/\text{мл}$ ), ТИМП-1( $\text{нг}/\text{мл}$ ), ФНО-а( $\text{пг}/\text{мл}$ ), ЛП-ФЛА2( $\text{нг}/\text{мл}$ ). В качестве прогнозируемого события выбрано развитие у пациента ИМ или госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН в течение 12 месяцев.

Для модели прогнозирования инфаркта миокарда коэффициент детерминации составил 67,28% ( $p=0,031$ ); для модели прогнозирования госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН коэффициент детерминации составил 74,82 % ( $p=0,0034$ ), что подтверждает высокую значимость указанных параметров для моделей прогнозирования НС у больных ХСНунФВ и СД.

Рассчитаны коэффициенты прогнозирования ИМ и госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у больных ХСНунФВ и СД, определён алгоритм их использования в клинической практике, что подтверждается клиническими примерами. Значение коэффициента прогнозирования ИМ составило 0,33; значение коэффициента прогнозирования госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у больных ХСНунФВ и СД составило 0,63. Пациента, находящегося в зоне неблагоприятного прогноза, необходимо направлять к кардиологу для коррекции лечения и профилактических мероприятий.

Разработанные модели позволяют практикующим врачам использовать предикторное значение ранних биомаркеров сосудистых нарушений для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с ХСНунФВ и СД и персонализированного подхода к ведению пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для современной медицинской науки проблема ХСН является актуальной, так как количество больных с этой патологией возрастает, а прогноз остается неблагоприятным [182, 284]. ХСН сопровождается частым развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как ИМ, госпитализация по поводу декомпенсации ХСН, внезапная сердечная смерть [37]. Велика социальная значимость сосудистых осложнений и значительны экономические затраты в сфере здравоохранения в связи с частой инвалидизацией, снижением трудоспособности, высокой смертностью пациентов [21, 163]. Сочетание ХСН с СД утяжеляет течение ХСН и усугубляет неблагоприятный прогноз пациентов [128, 277]. Для ХСН и СД характерны общие патогенетические механизмы: эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, нейрогуморальная активация, изменение структурно-функционального состояния внеклеточного матрикса, повреждающее действие гипергликемии, атерогенез [93, 106, 280].

Актуально изучение биомаркеров, участвующих в патофизиологических процессах развития коморбидности ХСНунФВ и СД, так как особенности сочетанного течения ХСНунФВ и СД, а также влияние ранних биомаркеров на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при этой коморбидности являются малоизученной проблемой кардиологии [16, 157, 209].

В данной работе изучены предикторные возможности биомаркера хронического иммунного воспаления ФНО- $\alpha$ , биомаркера фиброза ТИМП-1, биомаркера внутрисосудистого воспаления и атерогенеза ЛП-ФЛА2, биомаркера нейрогуморальной активации альдостерона для развития сосудистых нарушений у больных ХСНунФВ и СД.

В проведенной нами работе представлены материалы обследования 96 пациентов с ХСНунФВ и СД. Пациенты были разделены на 2 группы по наличию перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе: 1 группу составили 47 больных с ХСНунФВ и СД, перенесших ИМ; во 2 группу вошли 49 пациентов с ХСНунФВ и СД. В исследование не включались лица, соответствующие критериям исключения. Средний возраст пациентов составлял от 47 до 78 лет. В

контрольную группу вошли 30 здоровых добровольцев. Количество больных с ИФК ХСН составляло 39 человек, со ПФК ХСН – 57 человек. У больных с ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе, чаще выявлялся ПФК ХСН; у пациентов с ХСНунФВ и СД, чаще определялся ИФК ХСН. В нашем исследовании сахарный диабет отмечался у всех пациентов, длительность его составляла от 4 до 23 лет.

АГ отмечалась у 91,6% пациентов, длительность этого заболевания составила от 7 до 25 лет. По длительности АГ и уровню систолического и диастолического артериального давления пациенты исследуемых групп не имели статистически значимых различий. Эти данные согласуются с литературными сведениями, согласно которым основной причиной развития ХСН является АГ, составляя более 90% [48, 128].

Изучение антропометрических показателей пациентов исследуемых групп выявило у большинства из них значимое повышение ИМТ. Статистически значимых различий по показателям ИМТ и длительности сахарного диабета между исследуемыми группами не выявлено. Избыточная масса тела или ожирение диагностировались у 92,4% пациентов в нашем исследовании. Статистически значимое повышение ИМТ у пациентов с коморбидностью ХСНунФВ и СД согласуется с литературными данными о метаболической активности жировой ткани. Так, Sethi J.K. и соавторами (2021 г.) установлено, что жировые клетки секретируют ФНО- $\alpha$ , поддерживая тем самым хроническое воспаление в жировой ткани [262]. В результате исследования Lu J. и соавторов (2019) выявлено, что жировая ткань содержит макрофаги, моноциты и другие иммунные клетки, которые тоже продуцируют ФНО- $\alpha$  и другие цитокины [169]. Повышенная продукция ФНО- $\alpha$  при ожирении сопровождается хроническим иммуно-воспалительным процессом, что способствует прогрессированию эндотелиальной дисфункции, атеросклеротических изменений и развитию сосудистых нарушений [141, 184, 274].

При изучении наличия у больных вредных привычек, таких как курение, выявлено, что количество курящих пациентов в группе больных ХСНунФВ и СД, перенесших инфаркт миокарда, было в 2,2 раза больше, чем в группе больных

ХСНунФВ и СД без инфаркта миокарда в анамнезе. Значимое превышение количества курящих среди пациентов с ХСНунФВ и СД, перенесших инфаркт миокарда, по сравнению с пациентами без ИМ в анамнезе можно объяснить пагубным влиянием курения на процессы метаболизма, что способствует прогрессированию эндотелиальной дисфункции, окислительному стрессу, атерогенезу, и в конечном итоге, развитию сосудистого нарушения - инфаркта миокарда. Согласно данным Климчук А. В. и соавторов (2022 г.), при курении возрастает производство активных форм кислорода, подавляется эндогенный антиоксидантный ответ, окислительный стресс приводит к увеличению окисления ЛПНП [4]. Реакции окисления ЛПНП сопровождаются образованием токсичных альдегидных конечных продуктов, вызывающих повреждение эндотелия и активацию цитокинов в сосудистой стенке, что приводит к усилению атерогенеза, эндотелиальной дисфункции и развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [235].

При оценке клинического состояния больных по ШОКС выявлено, что такие характеристики как положение в постели с приподнятым головным концом, наличие набухших шейных вен, увеличение печени, хрипы в легких чаще встречались у пациентов с ХСНунФВ и СД, перенесших ИМ. Это объясняется более выраженными изменениями сердечно-сосудистой системы у больных с ИМ в анамнезе вследствие рубцовых изменений миокарда, фиброза миокарда, дилатации полостей сердца [6, 23, 250].

В ходе нашего исследования были изучены структурно-функциональные особенности сердца больных с ХСНунФВ и СД. Нами установлено, что больным с ХСНунФВ и СД свойственно увеличение объёмных и индексных показателей левых отделов сердца. Значения индексных показателей - ИММЛЖ и ИОЛП - больных ХСНунФВ и СД, перенесших ИМ, были значимо выше, чем у больных ХСНунФВ и СД: ИММЛЖ - на 19,8%, ИОЛП - на 16,1%. Анализ типов ремоделирования миокарда выявил преобладание у больных ХСНунФВ и СД, перенесших ИМ, эксцентрического типа ремоделирования ЛЖ, составившего, по данным нашего исследования, 72,3%. У пациентов с ХСНунФВ и СД без ИМ в

анамнезе преобладали концентрические типы ремоделирования, что составило в нашем исследовании 85,2%. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований [48, 86, 229]. Так, Лебедев Д.А. и соавторы (2020 г.) установили, что для больных с ХСНунФВ и СД характерно повышение значений КДО, КСО, индексных показателей ЛЖ. По данным Лебедева Д.А. и соавторов (2020 г.), наличие у больных ХСНунФВ артериальной гипертензии, инсулинорезистентности и сахарного диабета ассоциированы с увеличением массы миокарда ЛЖ и ОТС ЛЖ и предрасполагают к формированию концентрических вариантов ремоделирования ЛЖ [86]. Наши результаты согласуются и с данными Saikhan L, et al. (2019 г.), которые провели сравнительное исследование структурно-функциональных характеристик сердца у пациентов с ХСНунФВ и ХСНсФВ и выявили преобладающее развитие концентрических типов ремоделирования у больных ХСНунФВ [229]. Это связано с прогрессированием ХСН, нарушением структуры внеклеточного матрикса, усилением синтеза коллагена и накоплением его во внеклеточном матриксе с последующим развитием фиброза миокарда, развитием диастолической дисфункции миокарда [75, 243]. В случае развития инфаркта миокарда преобладают процессы деструктивного ремоделирования миокарда с развитием дилатации полостей сердца и формированием эксцентрической гипертрофии миокарда [6, 24, 48].

При изучении показателей углеводного обмена выявлены повышенные уровни глюкозы, инсулина и НОМА-IR у пациентов в группах исследования, что указывает на состояние инсулинорезистентности у этих больных [281].

При этом показатели инсулина и НОМА-IR были значимо выше в группе пациентов с ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе, что обусловлено более выраженными нарушениями углеводного обмена у больных ХСНунФВ и СД при развитии НС. Таким образом, особенностью больных ХСНунФВ и СД являются гипергликемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, которые нарастают при развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [171, 199].

Для коморбидности ХСН и СД характерна дислипидемия [34, 127, 280],

которая выявлена и в нашем исследовании. У пациентов отмечалось повышение уровня ОХ, ТГ, уровня липопротеидов низкой плотности и снижение уровня липопротеидов высокой плотности, причём уровни ОХ и ЛПНП были значимо выше у пациентов с ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе [32, 127]. Дислипидемия, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, повышение уровня ЛПНП и снижение уровня ЛПВП способствуют атерогенезу, прогрессированию ХСНунФВ и СД, развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Эти изменения усугубляются наличием у больных СД, который отягощает течение коморбидности и способствует развитию НС [34, 38, 135, 280].

При изучении сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений установлено их значимое повышение у пациентов ХСНунФВ и СД, перенесших ИМ по сравнению с больными ХСНунФВ и СД: АЛ на 37,4%. ФНО- $\alpha$  на 19,6%, ТИМП-1 на 44,2%, ЛП-ФЛА2 на 54,3%. У пациентов с ХСНунФВ и СД, имеющих II ФК ХСН, сывороточные уровни биомаркеров сосудистых нарушений были выше, чем у больных с I ФК ХСН. У больных с ХСНунФВ и СД с ИМ в анамнезе сывороточные уровни биомаркеров сосудистых нарушений превышали уровни биомаркеров пациентов с ХСНунФВ и СД без ИМ в анамнезе. Из полученных данных можно сделать вывод, что возрастание сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений отражает усиление основных патофизиологических механизмов ХСН и СД при прогрессировании этой коморбидности [31, 95, 103, 126, 145].

В результате дисперсионного анализа определена возможность использования сывороточных уровней биомаркеров ЛП-ФЛА2, АЛ, ТИМП-1 для дифференцирования группы пациентов с ХСНунФВ и СД и группы больных ХСНунФВ и СД с инфарктом миокарда в анамнезе. Для ФНО- $\alpha$  уровень биомаркера, по которому можно дифференцировать группу пациентов с ХСНунФВ и СД и группу больных с ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе, не определяется.

Из проведенного нами корреляционного анализа следует, что с увеличением возраста, массы тела пациентов и ИМТ, увеличением длительности АГ и СД у

пациентов обеих групп возрастают сывороточные уровни биомаркеров сосудистых нарушений. Полученные результаты объясняются усилением патофизиологических процессов прогрессирования ХСНунФВ и сахарного диабета, что согласуется с данными других исследователей [141, 184, 274].

Чем больше количество баллов по ШОКС, чем выше ФК ХСН пациента по NYHA и уровень САД у больных обеих групп, тем больше содержание биомаркеров АЛ, ТИМП-1, ФНО- $\alpha$ , ЛП-ФЛА2 в сыворотке крови. С показателями ТШХ отмечается обратная взаимосвязь: с повышением сывороточных уровней биомаркеров в крови больных уменьшается количество метров, пройденных пациентами во время теста с 6-минутной ходьбой.

Снижение фракции выброса у больных ХСНунФВ и СД, в том числе с ИМ в анамнезе, взаимосвязано с повышением сывороточного уровня биомаркеров сосудистых нарушений - АЛ, ТИМП-1, ЛП-ФЛА2. Отрицательные корреляции сывороточных уровней биомаркеров с показателями толщины МЖП, ЗСЛЖ, ОТС у больных ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе объясняются преобладающим развитием у этих больных процессов ремоделирования миокарда по типу эксцентрической гипертрофии. У пациентов 2 группы, с ХСНунФВ и СД, корреляции сывороточных уровней биомаркеров с показателями толщины МЖП, ЗСЛЖ, ОТС положительные, что можно объяснить преобладающим развитием у этих больных процессов ремоделирования миокарда по типу концентрической гипертрофии. Кроме того, повышение сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений взаимосвязано с увеличением объёмных и индексных показателей ЛЖ и ЛП у этих больных. По результатам ЭХО-КГ в нашем исследовании выявлено нарушение диастолической функции ЛЖ: по типу замедленной релаксации 64,6%, по псевдонормальному типу 35,4%. По литературным данным, диастолическая дисфункция левого желудочка сопровождается увеличением его жёсткости и дилатацией левого предсердия [17], [91, 229, 273]. Результаты ряда исследований показывают, что частой причиной диастолической дисфункции ЛЖ являются иммуно-воспалительный процесс и фиброз миокарда [43, 134, 148, 211], что объясняет выявленные в нашем

исследовании корреляционные связи между показателями, отражающими диастолическую дисфункцию левого желудочка, и сывороточными уровнями исследуемых биомаркеров сосудистых нарушений [43].

В нашем исследовании увеличение сывороточных уровней биомаркеров связано с нарастанием гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Кроме того, увеличение сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений сопровождается дислипидемией, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, нарастанием процессов атерогенеза у больных исследуемых групп. Это подтверждает наличие тесных взаимосвязей между процессами прогрессирования ХСН и нарушениями углеводного и липидного обмена [4, 90, 141, 127].

Нами выявлено, что через 12 месяцев у больных ХСНунФВ и СД, перенесших за этот период ИМ или госпитализацию по поводу декомпенсации ХСН, сывороточные уровни биомаркеров сосудистых нарушений были значимо выше по сравнению с исходными данными. Кроме того, важным результатом является выявленная нами обратная корреляционная связь между величинами уровней биомаркеров и сроками наступления НС: чем выше уровни биомаркеров сосудистых нарушений у больных ХСНунФВ и СД, тем быстрее наступает неблагоприятное сердечно-сосудистое событие.

Для прогнозирования развития НС у больных ХСНунФВ и СД разработаны модели прогнозирования инфаркта миокарда и госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН в течение 12 месяцев с применением множественного регрессионного анализа. В прогностические модели развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСНунФВ и СД включены показатели: пол, возраст(лет), количество баллов по ШОКС, ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ), функциональный класс ХСН, фракция выброса левого желудочка (%), ИММ ЛЖ( $\text{г}/\text{м}^2$ ), ИОЛП( $\text{мл}/\text{м}^2$ ), уровень ЛПНП ( $\text{ммоль}/\text{л}$ ), сывороточные уровни АЛ( $\text{пг}/\text{мл}$ ), ТИМП-1( $\text{нг}/\text{мл}$ ), ФНО- $\alpha$ ( $\text{пг}/\text{мл}$ ), ЛП-ФЛА2( $\text{нг}/\text{мл}$ ).

Рассчитаны коэффициенты прогнозирования ИМ и госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у больных ХСНунФВ и СД, определён алгоритм их использования в клинической практике, что проверено на конкретных

клинических примерах. Значение коэффициента прогнозирования ИМ составило 0,33; значение коэффициента прогнозирования госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у больных ХСНунФВ и СД составило 0,63. Пациента, находящегося в зоне неблагоприятного прогноза, необходимо направлять к кардиологу для коррекции лечения и профилактических мероприятий.

Разработанные модели позволяют практикующим врачам использовать предикторное значение ранних биомаркеров сосудистых нарушений для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с ХСНунФВ и СД и персонифицированного подхода к ведению пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. В результате комплексного анализа клинико-anamnestических показателей, данных лабораторных и инструментальных исследований пациентов с ХСНунФВ и СД выявлены гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение уровня ЛПНП и снижение уровня ЛПВП, которые нарастают при прогрессировании коморбидности ХСНунФВ и СД. Структурно-функциональными особенностями сердца больных ХСНунФВ и СД являются повышение объемных и индексных показателей левых отделов сердца, причем эти показатели значимо выше в группе больных с ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе; у них преобладающим типом ремоделирования миокарда является эксцентрическая гипертрофия (72,3%), в отличие от сравниваемой группы без ИМ в анамнезе, где преобладают концентрические типы ремоделирования миокарда (85,2%).

2. У пациентов с ХСНунФВ и СД отмечается повышение сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений, причем у больных ХСНунФВ, СД и ИМ в анамнезе эти показатели значимо выше, чем у ХСНунФВ и СД без ИМ в анамнезе: АЛ на 37,4%; ТИМП-1 на 44,2%; ФНО-а на 19,6%; ЛП-ФЛА2 на 54,3%. Сывороточные уровни биомаркеров АЛ, ТИМП-1, ФНО-а, ЛП-ФЛА2 у больных ХСНунФВ и СД возрастают с увеличением функционального класса ХСН.

3. Проведенный корреляционный анализ выявил у больных ХСНунФВ и СД прямые статистически значимые корреляционные связи сывороточных уровней АЛ, ТИМП-1, ФНО-а, ЛП-ФЛА2 с возрастом ( $r=0,35-0,58$ ), весом ( $r=0,31-0,46$ ), ИМТ ( $r=0,29-0,43$ ), длительностью АГ ( $r=0,34-0,63$ ), длительностью СД ( $r=0,42-0,59$ ), курением ( $r=0,30-0,33$ ), ШОКС ( $r=0,45-0,68$ ), ФК ХСН ( $r=0,41-0,74$ ), величиной САД ( $r=0,29-0,42$ ), уровнями глюкозы ( $r=0,33-0,36$ ), инсулина ( $r=0,30-0,38$ ), индексом инсулинорезистентности ( $r=0,29-0,32$ ), уровнями общего холестерина ( $r=0,33-0,48$ ), ЛПНП ( $r=0,34-0,46$ ), коэффициентом атерогенности ( $r=0,36-0,53$ ), с объемными и индексными показателями левых отделов сердца, а также обратные корреляционные связи с уровнем ЛПВП ( $r=-0,29-0,32$ ),

количеством метров, пройденных во время ТШХ ( $r=-0,55-0,72$ ), значением фракции выброса левого желудочка ( $r=-0,31-0,43$ ) (все  $p < 0,05$ ).

4. У пациентов, перенесших неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение 12 месяцев, выявлено значимое повышение сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений по сравнению с исходными данными ( $p < 0,05$ ), соответственно у больных ХСНунФВ и СД, исходно имевших ИМ в анамнезе, и у больных ХСНунФВ и СД, исходно не имевших ИМ в анамнезе: АЛ на 24,4% и 41,2%, ТИМП-1 на 30,4% и 45,8%, ФНО-а на 28,9% и 48,4%, ЛП-ФЛА2 на 18,6% и 31,6%. Между величинами сывороточных уровней биомаркеров и сроками наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий имеется статистически значимая обратная корреляционная связь: чем выше уровни биомаркеров сосудистых нарушений у больных ХСНунФВ и СД, тем быстрее наступает неблагоприятное сердечно-сосудистое событие.

5. На основе полученных результатов исследования разработаны модели прогнозирования развития инфаркта миокарда или госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у больных с ХСНунФВ и СД в течение 12 месяцев и рассчитаны коэффициенты прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: коэффициент прогнозирования ИМ составил 0,33; коэффициент прогнозирования госпитализации по поводу декомпенсации ХСН составил 0,63.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С учетом высокого риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как ИМ или госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН при сочетанном течении ХСНунФВ и СД, целесообразным является определение сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений АЛ, ТИМП-1, ФНО- $\alpha$ , ЛП-ФЛА2 у пациентов с ХСНунФВ и СД в составе мультимаркерной модели для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

2. Пациентам с ХСНунФВ и СД рекомендовано определять прогноз развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев с помощью разработанных прогностических моделей. При значении коэффициента прогнозирования ИМ равном или более 0,33 у пациента с ХСНунФВ и СД следует ожидать развитие ИМ в течение 12 месяцев. При значении коэффициента прогнозирования госпитализации равном или более 0,63 у пациента с ХСНунФВ и СД следует ожидать госпитализацию по поводу декомпенсации ХСН в течение 12 месяцев.

3. Пациентов с ХСНунФВ и СД, находящихся в зоне неблагоприятного прогноза, необходимо направить к кардиологу для уточнения, коррекции, индивидуализации схемы медикаментозного лечения и проведения профилактических мероприятий.

4. Разработанные прогностические модели позволяют практическому врачу использовать предикторное значение биомаркеров сосудистых нарушений для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ХСНунФВ и СД и персонализированного подхода к ведению пациентов.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

При дальнейшей разработке темы перспективным могут стать серийные исследования сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений. Кроме того, необходимо получение сведений о частоте и сроках наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ИМ, острой декомпенсации ХСН, летальных исходов), а также об особенностях ведения пациентов амбулаторно либо в условиях стационара. Это позволит наиболее точно определить алгоритм ведения каждого пациента с ХСНунФВ и СД в соответствии с его прогнозом. Перспективным является изучение возможности использования ранних биомаркеров сосудистых нарушений для контроля эффективности рекомендованных методов лечения пациентов с ХСНунФВ и СД.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АЛ – альдостерон
- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДД – диастолическая дисфункция
- ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМТ – индекс массы тела
- КА – коэффициент атерогенности
- КГ – контрольная группа
- КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка
- КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка
- КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка
- КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛП – левое предсердие
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- ЛП-ФЛА2 – липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2
- МЖП – межжелудочковая перегородка
- НС – неблагоприятные сердечно-сосудистые события
- ОТС – относительная толщина стенки
- ОХ – общий холестерин
- ПЖ – правый желудочек
- ПП – правое предсердие
- ППТ – площадь поверхности тела

- РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- САД – систолическое артериальное давление
- СД – сахарный диабет
- СН – сердечная недостаточность
- ТГ – триглицериды
- ТИМП-1 – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ
- ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой
- ФВ – фракция выброса
- ФК – функциональный класс
- ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли-альфа
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность
- ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
- ХСНснФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса
- ХСНунФВ – хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ШОКС – шкала оценки клинического состояния больного с ХСН
- ЭХО-КГ – эхокардиография
- BNP – мозговой натрийуретический пептид
- pro-BNP – концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида
- HbA1c – гликированный гемоглобин
- НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности
- NYHA – New York Heart Association – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агеев, Ф. Т. Сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса / Ф. Т. Агеев, А. Г. Овчинников, З. В. Дреева. // Сердечная недостаточность. – 2017. – Том 18, № 1. – С. 67-71. – DOI 10.18087/rhfj.2017.1.2337

2. Агеев, Ф. Т. Сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка: существует ли клиническая необходимость выделения ее в отдельную подгруппу? / Ф. Т. Агеев, А. Г. Овчинников. // Кардиология. – 2018. – Том 58, № 12S. – С. 4-10. – DOI 10.18087/cardio.2609

3. Ассоциация концентрации фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-10 с ультразвуковыми характеристиками атеросклеротических бляшек у больных эссенциальной гипертензией / А. Г. Полупанов, Т. Б. Залова, Ю. Н. Гелесханова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Том 19, № 6. – С. 5-11.

4. Атеросклероз: иммунологические аспекты патогенеза, роль воспаления, терапевтические стратегии, перспективы применения нанотехнологий / А. В. Климчук, В. А. Белоглазов, А. А. Заяева [и др.]. // Таврический медико-биологический вестник. – 2021. – Том 24, № 3. – С. 77-89. – DOI 10.37279/2070-8092-2021-24-3-77-89

5. Атрощенко, Е. С. Роль альдостерона в патогенезе хронической сердечной недостаточности и эффективность применения его антагонистов / Е. С. Атрощенко // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2013. – № 3. – С. 5-15.

6. Базылев, В. В. Роль матриксных металлопротеиназ в ремоделировании миокарда / В. В. Базылев, Т. В. Канаева. // CardioСоматика. – 2020. – Том 11, № 3. – С. 22-28. – DOI 10.26442/22217185.2020.3.200374

7. Барсуков, А. В. Влияние метаболических и провоспалительных факторов на формирование диастолической сердечной недостаточности у женщин с гипертонической болезнью / А. В. Барсуков, А. Ю. Сеидова, К. А. Щербакова. //

CardioСоматика. – 2020. – Том 11, № 1. – С. 17-23. – DOI 10.26442/22217185.2020.1.200099

8. Биологические маркеры в стратификации риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии: настоящее и будущее / В. Л. Останко, Т. П. Калачева, Е. В. Калюжина [и др.]. // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Том 17, № 4. – С. 264-280. – DOI 10.20538/1682-0363-2018-4-264-280

9. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидация / Е. С. Дон, А. В. Тарасов, О. И. Эпштейн, С. А. Тарасов. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Том 62, № 1. – С. 52-59. – DOI 10.18821/0869-2084-2017-62-1-52-59

10. Букатов, В. В. Матриксные металлопротеиназы и их роль в развитии ремоделирования у больных, перенесших острый инфаркт миокарда (обзор литературы) / В. В. Букатов // Актуальные проблемы медицины. – 2020. – Том 43, № 3. – С. 392-403.

11. Варианты течения хронической сердечной недостаточности у больных с сердечно-сосудистой патологией. Фокус на пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / Ю. Н. Еремина, Ю. Н. Федулаев, В. В. Ломайчиков [и др.]. // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2020. – Том 4, № 7. – С. 406-411. – DOI 10.32364/2587-6821-2020-4-7-406-411

12. Васильева, Е. Ю. Лабораторные маркеры в оценке прогноза послеоперационного периода у больных, перенесших чрескожные коронарные вмешательства : специальность 14.03.10 «Клиническая лабораторная диагностика» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Васильева Елена Юрьевна ; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Санкт-Петербург, 2021. – 106 с.

13. Ватутин, Н. Т. Альдостерон и ожирение: где искать ключ к терапии? / Н. Т. Ватутин, А. Н. Шевелёк, А. Э. Дегтярева. // Архивь внутренней медицины. –

2016. – Том 6, № 4. – С. 21-29. – DOI 10.20514/2226-6704-2016-6-4-21-29

14. Ватутин, Н. Т. Взаимосвязь альдостерона крови и соматометрических параметров у больных с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка / Н. Т. Ватутин, А. Н. Шевелёк. // Клиническая медицина. – 2016. – Том 94, № 4. – С. 265-269. – DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-4-265-269

15. Ватутин, Н. Т. Влияние коморбидных состояний на уровень альдостерона крови у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией левого желудочка / Н. Т. Ватутин, А. Н. Шевелёк. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Том 1, № 6. – С. 92-98. – DOI 10.15829/1728-8800-2017-6-92-98

16. Ватутин, Н. Т. Место пациентов с промежуточной фракцией выброса левого желудочка в общей популяции больных хронической сердечной недостаточностью / Н. Т. Ватутин, А. Н. Шевелёк, В. В. Венжега. // Архивъ внутренней медицины. – 2021. – Том 1, № 2. – С. 111-121. – DOI 10.20514/2226-6704-2021-11-2-111-121

17. Вдовенко, Д. В. Оценка функционального состояния левых отделов сердца у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / Д. В. Вдовенко, Р. А. Либис. // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Том 24, № 2. – С. 26-30. – DOI 10.15829/1560-4071-2019-2-26-30

18. Ведение больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом с позиций современных рекомендаций и в реальной клинической практике / Е. В. Резник, В. А. Лазарев, М. Р. Калова, И. Г. Никитин. // Consilium Medicum. – 2020. – Том 22, выпуск 5. – С. 50-56. – DOI 10.26442/20751753.2020.5.200198

19. Взаимосвязь между содержанием биомаркеров и течением постинфарктного ремоделирования миокарда / Г. А. Кухарчик, А. М. Павлова, Н. Н. Нестерова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Том 18, № 1. – С. 65-69.

20. Взаимосвязь уровня липопротеинассоциированной фосфолипазы А2 с

риском развития кардиоваскулярных событий, оценка эффективности профилактической терапии статинами / А. Т. Тепляков, А. В. Сваровская, Т. Е. Сулова [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2016. – Том 31, № 4. – С. 13-20.

21. Виллевалде, С. В. Декомпенсация сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса: преодоление барьеров для улучшения прогноза в «уязвимый» период после выписки / С. В. Виллевалде, А. Е. Соловьева. // Кардиология. – 2021. – Том 61, № 1. – С. 82-93. – DOI 10.18087/cardio.2021.12.n1860

22. Виноградова, Н. Г. Риски повторной госпитализации пациентов с ХСН при длительном наблюдении в специализированном центре лечения ХСН и в реальной клинической практике / Н. Г. Виноградова, Д. С. Поляков, И. В. Фомин // Кардиология. – 2020. – Том 60, № 3. – С. 59-69. – DOI 10.18087/cardio.2020.3.n1002

23. Влияние сахарного диабета II типа на течение и прогноз хронической сердечной недостаточности у пациентов госпитального регистра / Е. В. Хазова, О. В. Булашова, В. Н. Ослопов, М. И. Малкова. // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Том 11, выпуск 5. – С. 124-129. – DOI 10.20969/VSKM.2018.11(5).124-129

24. Влияние фармакотерапии на динамику маркеров обмена коллагена у больных хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса на фоне ишемической болезни сердца в старших возрастных группах / О. А. Осипова, Е. В. Гостева, Ж. Ю. Чефранова [и др.]. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Том 1, № 5. – С. 188-193. – DOI 10.15829/1728-8800-2020-2651

25. Возрастные особенности маркеров обмена коллагена у больных сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса на фоне метаболического синдрома / О. А. Осипова, О. М. Драпкина, Р. Н. Шепель [и др.]. // Врач. – 2020. – Том 31, № 6. – С. 39-43. – DOI 10.29296/25877305-2020-06-07

26. Гаврюшина, С. В. Сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ:

эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика / С. В. Гаврюшина, Ф. Т. Агеев. // Кардиология. – 2018. – Том 58, № S4. – С. 55-64. – DOI 10.18087/cardio.2467

27. Галин, П. Ю. «Серая зона» сердечной недостаточности / П. Ю. Галин, С. А. Кулбаисова, Н. Еров. // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Том 99, № 4. – С. 651-656. – DOI 10.17816/КМЖ2018-651

28. Гарганеева, А. А. Пандемия XXI века: хроническая сердечная недостаточность - бремя современного общества. Эпидемиологические аспекты (обзор литературы) / А. А. Гарганеева, В. А. Бауэр, К. Н. Борель // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Том 29, № 3. – С. 8-12.

29. Гаспарян, А. Ж. Значение мониторинга концентрации нейрогормональных маркеров ST2 и NT-proBNP у больных с сердечной недостаточностью, высоким риском развития внезапной сердечной смерти и различными имплантированными устройствами : специальность 14.01.05 «Кардиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гаспарян Арменуи Жораевна ; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2021. – 125 с.

30. Говорин, А. В. Изменения показателей матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов при различных формах ишемической болезни сердца / А. В. Говорин, Е. В. Рацина, Н. А. Соколова // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 27-32.

31. Гостева, Е. В. Взаимосвязь альдостерона и маркеров фиброза в патогенезе хронической сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса в разных возрастных группах / Е. В. Гостева, Р. Н. Шепель, О. А. Осипова. // Актуальные проблемы медицины. – 2020. – Том 43, № 2. – С. 216-228. – DOI 10.18413/2687-0940-2020-43-2-216-228

32. Гостева, Е. В. Гендерные особенности метаболических нарушений у пожилых больных с сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса / Е. В. Гостева. // Научные результаты биомедицинских исследований. –

2020. – Том 6, № 2. – С. 249-260. – DOI 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-9

33. Гостева, Е. В. Хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса в гериатрической практике и методы ее коррекции : специальность 14.01.30 «Геронтология и гериатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Гостева Елена Владимировна ; ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»). – Белгород, 2021. – 47 с.

34. Гражданкина, Д. В. Предикторы начальной стадии хронической сердечной недостаточности при сахарном диабете 2-го типа / Д. В. Гражданкина, А. А. Дёмин, И. А. Бондарь. // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2021. – № 4. – С. 4-16. – DOI 10.31549/2542-1174-2021-4-4-16

35. Григоркевич, О. С. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы / О. С. Григоркевич, Г. В. Мокров, Л. Ю. Косова. – DOI 10.24411/2587-7836-2019-10040 // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2019. – № 2. – С. 3-16.

36. Гриценко, О. В. Возможности speckle tracking-эхокардиографии для диагностики дисфункции миокарда / О. В. Гриценко, Г. А. Чумакова, Е. В. Трубина. // CardioСоматика. – 2021. – Том 12, № 1. – С. 5-10. – DOI 10.26442/22217185.2021.1.200756

37. Декомпенсация хронической сердечной недостаточности: новый взгляд на проблему в свете обновленного консенсуса экспертов Европейского общества кардиологов / В. Н. Ларина, В. А. Кокорин, В. Г. Ларин [и др.]. // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Том 28, № 12. – С. 55-81. – DOI 10.15829/1560-4071-2023-5581

38. Демин, А. А. Факторы, ассоциированные с развитием отдалённых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете типа 2 / А. А. Демин, И. А. Бондарь, Д. В. Гражданкина. // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Том 26, выпуск 11. – С. 88-93. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4334

39. Денисова, А. Г. Кардиоваскулярные нарушения при сахарном диабете

2-го типа: клинико-инструментальные аспекты прогнозирования и оптимизации терапии: специальность 14.01.05 «Кардиология»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Денисова Алла Геннадьевна; ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Пенза, 2017. – 304 с.

40. Динамика концентраций матриксных металлопротеиназ-3, -9, их ингибиторов и показатели ремоделирования миокарда на фоне протезирования митрального клапана у пациентов с приобретенными пороками сердца / О. К. Кузьмина, О. В. Груздева, А. В. Цепкина [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – Том 6, № 4. – С. 103-111.

41. Динамика морфофункциональных изменений сердца и сосудистой системы при формировании хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / М. В. Куркина, А. Г. Автандилов, З. М. Ахильгова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – № 4. – С. 8-16.

42. Динамика провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца под влиянием медикаментозной терапии / О. А. Осипова, С. Б. Суязова, А. В. Сердюкова, О. Н. Белоусова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – № 22, выпуск 20. – С. 65-70.

43. Динамическая оценка влияния фармакотерапии на структурно-функциональные показатели сердца у больных хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса с учетом коморбидной патологии / Е. В. Гостева, Л. В. Васильева, О. А. Осипова [и др.]. // Терапия. – 2021. – Том 7, № 1. – С. 39-46. – DOI 10.18565/therapy.2021.1.39-46

44. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции / Е. Н. Воробьева, Р. И. Воробьев, Е. А. Шарлаева [и др.]. // Acta Biologica Sibirica. – 2016. – Том 2, № 1. – С. 21-40. – DOI 10.14258/abs.v2il-4.923

45. Драпкина, О. М. Натрийуретические пептиды: новые задачи - новые решения / О. М. Драпкина, Р. Н. Шепель, О. Н. Джиева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Том 20, № 7. – С. 106-112.

46. Драпкина, О. М. Новые акценты в изучении патогенеза ХСН с сохраненной фракцией выброса: фокус на маркеры воспаления / О. М. Драпкина, Л. О. Палаткина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Том 10, № 3. – С. 317-321.

47. Драпкина, О. М. Современные эхокардиографические критерии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: не только диастолическая дисфункция / О. М. Драпкина, О. Н. Джиева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Том 19, № 2. – С. 66-74. – DOI 10.15829/1728-8800-2020-2454

48. Душина, А. Г. Особенности хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка / А. Г. Душина, Е. А. Лопина, Р. А. Либис. // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Том 24, № 2. – С. 7-11. – DOI 10.15829/1560-4071-2019-2-7-11

49. Жито, А. В. Маркеры фиброза сосудистой стенки в формировании эндотелиальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и без него : специальность 14.01.05 «Кардиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Жито Алексей Владимирович ; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. – Москва, 2020. – 129 с.

50. Значение сывороточных биомаркеров в прогнозировании развития сердечной недостаточности и смертности / А. Ф. Хамитова, С. С. Дождев, Ш. З. Загидуллин [и др.]. // Артериальная гипертензия. – 2018. – Том 24, № 1. – С. 101-107. – DOI 10.18705/1607-419X-2018-24-1-101-107

51. Иммунорегуляторный дисбаланс и структурно-функциональное состояние сердца у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / И. В. Кологривова, Т. Е. Сулова, И. В. Винницкая [и др.]. // Медицинская иммунология. – 2018. – Том

20, № 6. – С. 833-846. – DOI 10.15789/1563-0625-2018-6-833-846

52. Инструментальные и лабораторные методы в выявлении нестабильных атеросклеротических бляшек / Д. Н. Нозадзе, О. С. Бурмистенко, А. Е. Семенова [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. – № 3. – С. 4-10.

53. Каграманова, С. Р. Современное представление о распространенности хронической сердечной недостаточности / С. Р. Каграманова, Е. Н. Чичерина. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2019. – № 3. – С. 96-100. – DOI 10.35177/1994-5191-2019-3-96-100

54. Какорин, С. В. Хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом типа 2: распространенность, прогноз / С. В. Какорин, И. А. Аверкова, А. М. Мкртумян // CardioСоматика. – 2015. – Том 6, № 1. – С. 16-23.

55. Карпов, Ю. А. Хроническая сердечная недостаточность: новое определение, новые подходы к лечению / Ю. А. Карпов. // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2020. – № 4. – С. 30-40. – DOI 10.24412/2076-4189-2020-12316

56. Касаткина, С. Г. Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа / С. Г. Касаткина, С. Н. Касаткин // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 7. – С. 248-252.

57. Кашталап, В. В. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в лечении пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью: роль эплеренона / В. В. Кашталап, Д. Ю. Седых, О. Л. Барбараш. // Consilium Medicum. – 2019. – Том 21, № 1. – С. 51-55. – DOI 10.26442/20751753.2019.1.190260

58. Каштанова, Е. В. Патогенетически значимые биомаркеры коронарного атеросклероза и его осложнений: специальность 14.03.10 «Клиническая лабораторная диагностика»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук / Каштанова Елена Владимировна; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии». – Москва, 2016. – 48 с.

59. Кириченко, А. А. Значение блокаторов минералокортикоидных рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности / А. А. Кириченко // Consilium Medicum. – 2017. – Том 19, № 5. – С. 59-63.

60. Клеточные и молекулярные механизмы участия внеклеточного

матрикса миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной систолической функцией сердца на фоне ишемической болезни сердца / О. А. Осипова, К. Г. Плаксина, М. В. Покровский [и др.]. – Текст: электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – С. 37. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25161>.

61. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью / А. М. Алиева, Е. В. Резник, Э. Т. Гасанова [и др.]. // Архивъ внутренней медицины. – 2018. – Том 8, № 5. – С. 333-345. – DOI 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345

62. Кобалава, Ж. Д. Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые осложнения: можно ли улучшить прогноз назначением сахароснижающих препаратов? / Ж. Д. Кобалава, Г. К. Киякбаев. // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Том 23, выпуск 8. – С. 79-91. – DOI 10.15829/1560-4071-2018-8-79-91

63. Кожевников, М. В. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее / М. В. Кожевников, Ю. Н. Беленков. // Кардиология. – 2021. – Том 61, № 5. – С. 4-16. – DOI 10.18087/cardio.2021.5.n1530

64. Копьева, К. В. 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 : специальность 14.01.05 «Кардиология», 14.01.04 «Внутренние болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Копьева Кристина Васильевна ; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Томск, 2018. – 177 с.

65. Куркина, М. В. Роль факторов, влияющих на формирование хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / М. В. Куркина, А. Г. Автандилов, И. А. Крутовцев. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Том 13, № 5. – С. 615-621. – DOI 10.20996/1819-6446-2017-13-5-615-621

66. Ларина, В. Н. Значение биомаркеров в диагностике и прогнозировании сердечной недостаточности в старшем возрасте / В. Н. Ларина, В. И. Лунев. // Архивъ внутренней медицины. – 2021. – Том 11, № 2. – С. 98-110. – DOI 10.20514/2226-6704-2021-11-2-98-110

67. Ларина, В. Н. Краткий обзор обновлений клинических рекомендаций по хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов 2021 года / В. Н. Ларина, И. К. Скиба, А. С. Скиба. // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Том 27, выпуск 2. – С. 97-105. – DOI 10.15829/1560-4071-2022-4820

68. Лебедев, Д. А. Маркеры фиброза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и очень высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний: результаты проспективного исследования / Д. А. Лебедев, А. Ю. Бабенко. – Текст: электронный // РМЖ. – 2020. – Том 28, № 1. – С. 3-6. – URL: [https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Markery\\_fibroza\\_u\\_pacientov\\_s\\_saharnym\\_diabetom\\_2\\_tipa\\_i\\_ocheny\\_vysokim\\_riskom\\_serdechnososudistykh\\_zabolevaniy\\_rezulyaty\\_prospektivnogo\\_issledovaniya/](https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Markery_fibroza_u_pacientov_s_saharnym_diabetom_2_tipa_i_ocheny_vysokim_riskom_serdechnososudistykh_zabolevaniy_rezulyaty_prospektivnogo_issledovaniya/).

69. Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 в стратификации сердечно-сосудистого риска после коронарного стентирования у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: какой порог решающего правила выбрать? / А. Т. Тепляков, А. В. Кузнецова, Н. В. Протопопова [и др.]. // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – Том 14, № 2. – С. 47-54. – DOI 10.20538/1682-0363-2015-2-47-54

70. Лындина, М. Л. Сосудистые нарушения при ожирении: факторы риска и клинические особенности / М. Л. Лындина, А. Н. Шишкин // *Juvenis scientia*. – 2018. – № 2. – С. 9-13.

71. Мамедов, М. Н. Изучение особенностей течения декомпенсированной хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом / М. Н. Мамедов, Б. У. Марданов, М. В. Попрыго. // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 8. – С. 36-41. – DOI 10.15829/1560-4071-2017-8-36-41

72. Марданов, Б. У. Сердечная недостаточность и сахарный диабет:

отдельные вопросы этиопатогенеза, прогноза и лечения / Б. У. Марданов, М. Н. Корнеева, Э. Б. Ахмедова. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Том 12, № 6. – С. 743-748. – DOI 10.20996/1819-6446-2016-126-743-748

73. Маркеры миокардиального фиброза у пациентов с ишемической кардиомиопатией: взаимосвязь с выраженностью симптомов хронической сердечной недостаточности / Е. И. Мясоедова, О. С. Полунина, И. В. Севостьянова [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Том 11, № 4. – С. 93-99.

74. Маркеры фиброза сосудистой стенки MMP-9 и TIMP-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и без него / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, А. О. Юсупова, А. В. Жито // Кардиология. – 2019. – Том 59, № 5. – С. 61-66. – DOI 10.18087/cardio.2019.5.10258

75. Маркеры фиброза сосудистой стенки у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа / А. В. Жито, А. О. Юсупова, М. В. Кожевникова [и др.]. // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2020. – № 4. – С. 7-13. – DOI 10.24411/2686-9365-2020-00001

76. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) / Т. В. Степанова, А. Н. Иванов, Н. Е. Терешкина [и др.]. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Том 64, № 1. – С. 34-41. – DOI 10.18821/0869-2084-2019-64-34-41

77. Матриксные металлопротеиназы их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал / Е. В. Маркелова, В. В. Здор, А. Л. Романчук, О. Н. Бирко. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2016. – № 2. – С. 11-22. – DOI 10.14427/jipai.2016.2.11

78. Матриксные металлопротеиназы, оксидантный статус и дисфункция эндотелия у лиц с гиперхолестеринемией и у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца / Н. М. Лупач, Е. А. Хлудеева, В. Н. Потапов, П. А. Лукьянов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 71-74.

79. Матриксные металлопротеиназы: значение в ремоделировании сердца у пациентов с дисплазией соединительной ткани / М. Б. Джазаева, Н. Н. Гладких,

В. А. Решетников, А. В. Ягода // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Том 13, № 4. – С. 576-580.

80. Медведева, Е. А. Применение биомаркеров для диагностики, прогнозирования и управляемой терапии хронической сердечной недостаточностью / Е. А. Медведева. // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – № 4. – С. 105-114. – DOI 10.20333/25001362017-4-105-114

81. Мельникова, Ю. С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю. С. Мельникова, Т. П. Макарова. // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Том 96, № 4. – С. 659-665. – DOI 10.17750/KMJ2015-659

82. Миклишанская, С. В. Механизмы формирования миокардиального фиброза в норме и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях. Методы его диагностики / С. В. Миклишанская, Н. А. Мазур, Н. В. Шестакова. // Медицинский совет. – 2017. – № 12. – С. 75-81. – DOI 10.21518/2079-701X-2017-12-75-81

83. Молекулярные биомаркеры в диагностике, стратификации риска и прогнозировании хронической сердечной недостаточности / Е. А. Медведева, Е. А. Суркова, Л. В. Лимарева, Ю. В. Щукин. // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 8. – С. 86-91. – DOI 10.15829/1560-4071-2016-8-86-91

84. Молекулярные и генетические механизмы патогенеза сахарного диабета 2 типа / О. Н. Белоусова, С. С. Сиротина, Т. И. Якунченко, Н. И. Жернакова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2015. – № 16. – С. 12-19.

85. Молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции / Т. В. Степанова, А. Н. Иванов, Э. Б. Попыхова, Д. Д. Лагутина. – Текст: электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28530>.

86. Молекулярный биомаркерный профиль хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета 2 типа / Д. А. Лебедев, Е. А. Лясникова, А.

А. Васильева [и др.]. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Том 25, № 10. – С. 70-77. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-3967

87. Мясоедова, Е. И. Содержание матриксной металлопротеиназы-1 и ее ингибитора у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Е. И. Мясоедова // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – Том 23, № 4. – С. 50-53.

88. Насрашвили, Н. В. Инновационные подходы стратификации риска и прогнозирования сердечно - сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа, подвергшихся эндоваскулярной коронарной реваскуляризации, вторичная профилактика : специальность 14.01.05 «Кардиология», 14.01.04 «Внутренние болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Насрашвили Наталья Всеволодовна; Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук". – Томск, 2017. – 27 с.

89. Нестеров, В. С. Хроническая сердечная недостаточность: современные проблемы и пути их решения / В. С. Нестеров, И. А. Урванцева, А. С. Воробьев // Лечащий врач. – 2018. – № 7. – С. 11-14.

90. Новое положение по хронической сердечной недостаточности ассоциации по сердечной недостаточности европейского общества кардиологов у больных с сахарным диабетом: комментарии российских экспертов / М. Н. Мамедов, И. З. Бондаренко, Ю. В. Мареев [и др.] // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2018. – Том 6, № 20. – С. 43-50.

91. Новые алгоритмы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением / Ю. А. Васюк, Е. Ю. Шупенина, Г. А. Намазова, Т. И. Дубровская. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Том 20, № 1. – С. 65-70. – DOI 10.15829/1728-8800-2021-2569

92. Новые возможности в диагностике декомпенсированной сердечной недостаточности: клиническое значение факторов роста VEGF, PDGF-AB, FGF BASIC, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 и

липопротеинассоциированной фосфолипазы A2 / А. Т. Тепляков, Е. В. Гракова, В. В. Калюжин [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2015. – Том 30, № 2. – С. 50-60.

93. Обрезан, А. Г. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции / А. Г. Обрезан, Н. В. Куликов. // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Том 22, № 9. – С. 83-92. – DOI 10.15829/1560-4071-2017-9-83-92

94. Орадова, А. Ш. Лабораторная диагностика цитокинов (обзорная статья) / А. Ш. Орадова, К. З. Садуакасова, С. Д. Лесова // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2017. – № 2. – С. 200-203.

95. Орлова, Н. В. Место антагонистов минералокортикоидных рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности / Н. В. Орлова, Я. Г. Спирякина. // Consilium Medicum. – 2018. – Том 20, № 10. – С. 36-40. – DOI 10.26442/2075-1753\_2018.10.36-40

96. Османкулова, Г. Э. Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом / Г. Э. Османкулова, А. М. Норзубаева // Кардиологический вестник. – 2016. – Том 11, № 11. – С. 34-37.

97. Остроумова, О. Д. Сердечно-сосудистые риски у больных сахарным диабетом 2 типа / О. Д. Остроумова, И. В. Голобородова, В. М. Фомина. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Том 17, № 4. – С. 81-94. – DOI 10.15829/1728-8800-2018-4-81

98. Оценка риска отдаленного летального исхода у госпитализированных пациентов с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью / А. С. Галявич, И. М. Мингалимова, З. М. Галеева, Л. В. Балеева. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Том 25, № 1. – С. 14-18. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-1-3671

99. Патогенетические механизмы участия межклеточного матрикса миокарда в ремоделировании сердца у больных хронической сердечной недостаточностью / О. А. Осипова, К. Г. Плаксина, А. А. Комисов, О. А.

Годлевская // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2015. – № 22. – С. 18-25.

100. Патоморфологические механизмы регуляции образования миокардиального фиброза у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца / О. А. Осипова, А. И. Нагибина, А. А. Комисов [и др.]. // Сердечная недостаточность. – 2016. – Том 17, № 5. – С. 357-364. – DOI 10.18087/RHFJ.2016.5.2137

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

102. Печерина, Т. Б. Биомаркеры фиброза миокарда и их генетическое регулирование у пациентов с сердечной недостаточностью / Т. Б. Печерина, А. Г. Кутихин. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Том 25, № 10. – С. 139-144. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-3933

103. Печерина, Т. Б. Матриксные металлопротеиназы. клиническая и прогностическая значимость у больных инфарктом миокарда / Т. Б. Печерина, О. Л. Барбараш // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2019. – Том 4, № 2. – С. 84-94.

104. Повышение спонтанной и индуцированной секреции провоспалительного цитокина ФНО-а моноцитами-макрофагами крови больных сахарным диабетом 2-го типа / Л. А. Мирзоева, Н. Г. Никифоров, В. А. Аладинский [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Том 60, № 5. – С. 22-25.

105. Полунина, О. С. Роль белков-матриксинов и их ингибиторов в развитии сердечно-сосудистой патологии и ремоделирования миокарда / О. С. Полунина, А. И. Аксенов // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Том 11, № 2. – С. 42-57.

106. Починка, И. Г. Сахарный диабет 2-го типа и хроническая сердечная недостаточность - «несладкая парочка» / И. Г. Починка // Медицинский альманах.

– 2017. – № 6. – С. 103-118.

107. Починка, И. Г. Хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2-го типа: выявление и коррекция отягощающих диабет-ассоциированных факторов : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Починка Илья Григорьевич ; ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. – Нижний Новгород, 2020. – 297 с.

108. Прудников, А. Р. Матриксные металлопротеиназы: роль в развитии постинфарктного ремоделирования миокарда / А. Р. Прудников, А. Н. Щупакова. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Том 17, № 1. – С. 13-24. – DOI 10.24884/1682-6655-2018-17-1-13-24

109. Путятин, А. Н. Внеклеточный матрикс сердца и постинфарктный репаративный фиброз (часть 1) / А. Н. Путятин, Л. Б. Ким // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки. – 2016. – № 4. – С. 54-66.

110. Путятин, А. Н. Внеклеточный матрикс сердца и постинфарктный репаративный фиброз (часть 2) / А. Н. Путятин, Л. Б. Ким // Журнал медико-биологических исследований. – 2017. – Том 5, № 1. – С. 78-89.

111. Радайкина, О. Г. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы / О. Г. Радайкина, А. П. Власов, Н. А. Мышкина. // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2018. – № 4. – С. 8-17. – DOI 10.23648/UMBJ.2018.32.22685

112. Разработка рабочей аналитической панели биомаркеров дезадаптивного ремоделирования миокарда (систематический обзор) / Л. И. Малинова, Т. П. Денисова, Н. В. Фурман [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2019. – Том 15, № 3. – С. 773-779.

113. Резник, Е. В. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы) / Е. В. Резник, И. Г. Никитин. // Архивъ внутренней медицины. – 2019. – Том 9, № 1. – С.

5-22. – DOI 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22

114. Роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов в фармакотерапии хронической сердечной недостаточности / Г. А. Батищева, О. А. Мубаракшина, М. Н. Сомова, Ю. М. Дронова. // *Consilium Medicum*. – 2017. – Том 19, № 12. – С. 33-37. – DOI 10.26442/2075-1753\_19.12.33-37

115. Роль маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции в прогнозе развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом, перенесших коронарное стентирование / А. В. Сваровская, А. Т. Тепляков, А. М. Гусакова, А. А. Гарганеева // *Кардиология*. – 2020. – Том 60, № 8. – С. 98-105.

116. Роль маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса в прогнозировании инфаркта миокарда у коморбидных больных со стабильной ишемической болезнью сердца / Ю. А. Котова, А. А. Зуйкова, Н. В. Страхова [и др.]. // *CardioСоматика*. – 2021. – Том 12, № 1. – С. 23-27. – DOI 10.26442/22217185.2021.1.200768

117. Роль провоспалительных факторов в оценке прогноза больных прогрессирующей стенокардией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / О. Л. Барбараш, О. Е. Авраменко, А. В. Юсокина [и др.] // *Сахарный диабет*. – 2012. – № 4. – С. 39-45.

118. Роль провоспалительных цитокинов в развитии хронической сердечной недостаточности / О. А. Осипова, С. Б. Суязова, М. А. Власенко, О. М. Годлевская // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. – 2013. – Том 2, № 2. – С. 130-135.

119. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции / Э. Б. Попыхова, Т. В. Степанова, Д. Д. Лагутина [и др.]. // *Проблемы эндокринологии*. – 2020. – Том 66, № 1. – С. 47-55. – DOI 10.14341/probl12212

120. Роль цитокиновой агрессии в развитии хронической сердечной недостаточности / Е. Н. Березикова, С. Н. Шилов, А. В. Ефремов [и др.] // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2011. – № 4. – С. 29-31.

121. Сахарный диабет 2-го типа и сердечная недостаточность: инновационные возможности управления прогнозом / Ж. Д. Кобалава, Н. Б. Ешниязов, В. В. Медовщиков [и др.]. // Кардиология. – 2019. – Том 59, № 4. – С. 76-87. – DOI 1018087/cardio.2019.410253

122. Сваровская, А. В. Прогнозирование кардиоваскулярных осложнений у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, роль биомаркеров : специальность 14.01.05 «Кардиология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Сваровская Алла Владимировна; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Томск, 2017. – 51 с.

123. Сваровская, А. В. Роль маркеров воспалительного ответа, дисфункции эндотелия и гипергомоцистеинемии в прогнозировании течения ишемической болезни сердца у пациентов с нарушениями углеводного обмена, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию / А. В. Сваровская, А. Т. Тепляков, А. А. Гарганеева. – Текст: электронный // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – Том 3, № 10 (I). – С. 3-7. – URL: [https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Roly\\_markerov\\_vospalitelnogo\\_otveta\\_disfunkcii\\_endoteliiya\\_i\\_gipergomocisteinemii\\_v\\_prognozirovanii\\_techeniya\\_ishemicheskoy\\_bolezni\\_serdca\\_u\\_pacientov\\_s\\_narusheniyami\\_uglevodnogo\\_obmena\\_perenessih\\_endovaskulyarnuyu\\_revaskulyarizaciyu/](https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Roly_markerov_vospalitelnogo_otveta_disfunkcii_endoteliiya_i_gipergomocisteinemii_v_prognozirovanii_techeniya_ishemicheskoy_bolezni_serdca_u_pacientov_s_narusheniyami_uglevodnogo_obmena_perenessih_endovaskulyarnuyu_revaskulyarizaciyu/).

124. Свиридова, М. И. Маркеры неспецифического воспаления как факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом типа 2 : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни» : автореферат диссертации на соискание степени кандидата медицинских наук / Свиридова Мария Ивановна ; ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2017. – 25 с.

125. Связь массы и активности липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 с выраженностью атеросклеротического поражения сонных

артерий у больных различных категорий риска / Д. Н. Нозадзе, Т. В. Балахонова, И. В. Сергиенко [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. – № 4. – С. 39-45.

126. Секреторная фосфолипаза А2: биомаркер воспаления аутоиммунных, бактериальных и вирусных заболеваний / С. П. Уразов, А. Н. Чернов, А. В. Черкас [и др.]. // Медицинская иммунология. – 2022. – Том 24, № 4. – С. 705-728. – DOI 10.15789/1563-0625-SPA-2460

127. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: взгляд на коморбидность / Н. А. Петунина, И. В. Трухин, Л. В. Трухина [и др.]. // Сахарный диабет. – 2019. – Том 22, № 1. – С. 79-87. – DOI 10.14341/DM9784

128. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации ОССН - РКО – РНМОТ / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев [и др.]. // Кардиология. – 2018. – Том 58, № 6S. – С. 8-158. – DOI 10.18087/cardio.2475

129. Сережина, Е. К. Значимость эхокардиографической оценки деформации миокарда левого предсердия в ранней диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / Е. К. Сережина, А. Г. Обрезан. // Кардиология. – 2021. – Том 61, выпуск 8. – С. 68-75. – DOI 10.18087/cardio.2021.8.n1418

130. Сережина, Е. К. Новые биомаркеры повреждения, воспаления и ремоделирования в дифференциальной диагностике типов сердечной недостаточности / Е. К. Сережина, А. Г. Обрезан. // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Том 26, № 1. – С. 166-171. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-3914

131. Система матриксных металлопротеиназ у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа: связь с состоянием почечного кровотока и функцией почек / А. Ю. Фальковская, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2019. – Том 25, № 1. – С. 34-45.

132. Слатова, Л. Н. Прогнозирование развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с инфарктом миокарда (клинико-морфологическое

исследование): специальность 14.01.05 «Кардиология», 14.03.02 «Патологическая анатомия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Слатова Людмила Николаевна ; ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Самара, 2017. – 168 с.

133. Смирнова, Е. А. Острая декомпенсация сердечной недостаточности: актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, терапии / Е. А. Смирнова, Е. В. Седых. // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2021. – Том 9, № 2. – С. 289-300. – DOI 10.23888/HMJ202192289-300

134. Современная парадигма патофизиологии, профилактики и лечения сердечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа / Ж. Д. Кобалава, В. В. Медовщиков, Н. Б. Ешняязов, Э. Р. Хасанова. // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Том 24, № 11. – С. 98-111. – DOI 10.15829/1560-4071-2019-11-98-111

135. Современные подходы к определению концентрации альдостерона в плазме крови в клинической диагностике / Л. М. Красных, Г. Ф. Василенко, В. В. Смирнов [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2014. – № 3. – С. 13-18.

136. Современные подходы к управлению факторами сердечно-сосудистого риска у больных сахарным диабетом 2-го типа / А. Ф. Вербовой, А. В. Пашенцева, Н. И. Вербовая [и др.]. // Терапевтический архив. – 2018. – № 8. – С. 113-117. – DOI 10.26442/terarkh2018908113-117

137. Соловьева, Л. Н. Лабораторные биомаркеры у пациентов с атеротромботическим инсультом: специальность 14.01.11 «Нервные болезни», 14.03.10 «Клиническая лабораторная диагностика»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Соловьева Людмила Николаевна ; ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. – Санкт-Петербург, 2017. – 26 с.

138. Сравнительная характеристика параметров липидного спектра и маркеров сосудистого воспаления в группах пациентов со стабильной

стенокардией при наличии и отсутствии сахарного диабета 2 типа / Т. И. Петелина, Н. А. Мусихина, Л. И. Гапон [и др.] // Сахарный диабет. – 2017. – Том 20, № 3. – С. 194-200.

139. Структурно-функциональное ремоделирование миокарда левого желудочка больных со стабильной стенокардией и артериальной гипертензией в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка / М. В. Суровцева, Н. А. Козиолова, А. И. Чернявина, И. М. Шатунова // CardioСоматика. – 2013. – Том 4, № 3. – С. 5-10.

140. Тарасов, А. А. Патогенетическое и прогностическое значение эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления в развитии сосудистых поражений при ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2 типа : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Тарасов Андрей Анатольевич ; ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Волгоград, 2020. – 44 с.

141. Терещенко, И. В. Фактор некроза опухоли  $\alpha$  и его роль в патологии / И. В. Терещенко, П. Е. Каюшев. // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – Том 6, № 9. – С. 523-527. – DOI 10.32364/2587-6821-2022-6-9-523-527

142. Терещенко, С. Н. Хроническая сердечная недостаточность: новые вызовы и новые перспективы / С. Н. Терещенко, И. В. Жиров. – DOI 10.17116/terarkh20178994-9 // Терапевтический архив. – 2017. – Том 89, № 9. – С. 4-9.

143. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 (TIMP-1) как независимый маркер ишемического ремоделирования миокарда при хронической сердечной недостаточности / А. Т. Тепляков, А. В. Андриянова, Е. Ю. Пушникова [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2014. – Том 29, № 2. – С. 28-34.

144. Токмачев, Р. Е. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности / Р. Е. Токмачев, А. В. Будневский, А. Я. Кравченко. //

Терапевтический архив. – 2016. – Том 88, № 9. – С. 106-110. – DOI 10.17116/terarkh2016889106-110

145. Тополянская, С. В. Фактор некроза опухоли-альфа и возраст-ассоциированная патология / С. В. Тополянская. // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Том 10, № 6. – С. 414-421. – DOI 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421

146. Фактор некроза опухоли  $\alpha$  - маркер системного воспаления у пациентов с сердечной недостаточностью / Е. В. Хазова, О. В. Булашова, В. Н. Ослопов [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – № 2. – С. 24-27.

147. Фетисова, Н. В. Прогнозирование различных типов ремоделирования левого желудочка у больных инфарктом миокарда: специальность 14.01.04 «Внутренние болезни»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Фетисова Надежда Владимировна; Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Чита, 2021. – 153 с.

148. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы / В. Н. Каретникова, В. В. Кашталап, С. Н. Косарева, О. Л. Барбараш. // Терапевтический архив. – 2017. – Том 89, № 1. – С. 88-93. – DOI 10.17116/terarkh201789188-93

149. Фомин, И. В. Хроническая сердечная недостаточность в российской федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И. В. Фомин. // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Том 21, № 8. – С. 7-13. – DOI 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13

150. Фомин, И. Д. 25 лет реальной клинической практики в лечении хронической сердечной недостаточности в РФ - все ли мы правильно делаем в 2022 году? / И. В. Фомин, Д. С. Поляков, А. Р. Вайсберг // Медицинский альманах. – 2022. – № 4. – С. 27-37.

151. Хамитова, А. Ф. Прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом с помощью современных биомаркеров: специальность 14.01.05 «Кардиология»: автореферат

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Хамитова Айсылу Фаризовна ; «Тюменский кардиологический научный центр» – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». – Москва, 2020. – 24 с.

152. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков [и др.]. // Кардиология. – 2021. – Том 61, № 4. – С. 4-14. – DOI 10.18087/cardio.2021.4.n1628

153. Хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса у лиц пожилого и старческого возраста / Е. С. Тарас, А. Н. Атаканова, А. Д. Эрлих, О. А. Кисляк. // Лечебное дело. – 2020. – № 1. – С. 75-81. – DOI 10.24411/2071-5315-2020-12196

154. Хроническая сердечная недостаточность у лиц пожилого и старческого возраста: особенности диагностики и лечения / Ю. А. Лутай, О. Н. Крючкова, Е. А. Ицкова [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2020. – № 2. – С. 37-43.

155. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С. Н. Терещенко, А. С. Галявич, Т. М. Ускач [и др.]. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Том 25, № 11. – С. 311-374. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-4083

156. Цитокины в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности / О. А. Осипова, М. А. Власенко, О. М. Годлевская, С. Б. Суязова // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Том 19, № 2. – С. 322-327.

157. Цыганкова, О. В. Фенотипические кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса: новые данные и перспективы / О. В. Цыганкова, В. В. Веретюк. // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Том 26, выпуск 4. – С. 81-92. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4436

158. Шевелёк, А. Н. Взаимосвязь плазменных уровней альдостерона и показателей углеводного обмена при хронической сердечной недостаточности с

сохраненной фракцией выброса / А. Н. Шевелёк. // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Том 26, № 1. – С. 10-16. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-3991

159. Шевелёк, А. Н. Влияние терапии блокаторами ренин-ангиотензиновой системы на уровень альдостерона крови у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / А. Н. Шевелёк. // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – Том 11, № 4. – С. 67-73. – DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-67-73

160. Эндотелиальная функция в норме и при патологии / Н. А. Пизов, А. В. Пизов, О. А. Скачкова, Н. В. Пизова. // Медицинский совет. – 2019. – № 6. – С. 154-159. – DOI 10.21518/2079-701X-2019-6-154-159

161. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом, по данным федерального регистра Российской Федерации (2013-2016 гг.) / В. Ю. Калашников, О. К. Викулова, А. В. Железнякова [и др.]. // Сахарный диабет. – 2019. – Том 22, № 2. – С. 105-114. – DOI 10.14341/DM10167

162. 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.]. // European Heart Journal. – 2016. – Volume 37, Issue 27. – P. 2129-2200. – DOI 10.1093/eurheartj/ehw128

163. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized with Heart Failure / S. M. Hollenberg, L. W. Stevenson, T. Ahmad [et al.]. // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Volume 74, Issue 15. – P. 1966-2011. – DOI 10.1016/j.jacc.2019.08.001

164. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // European Heart Journal. – 2021. – Volume 42, № 36. – P. 3599-3726.

165. 2021 update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure

with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee / T. M. Maddox, J. L. Jr. Januzzi, L. A. Allen [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2021. – Volume 77, Issue 6. – P. 772-810.

166. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / P. A. Heidenreich, B. Bozkurt, D. Aguilar [et al.]. // *Circulation*. – 2022. – Volume 145, Issue 18. – P. 895-1032. – DOI 10.1161/CIR.0000000000001063

167. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction / A. S. Koh, W. T. Tay, T. H. K. Teng [et al.]. // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. – Volume 19, Issue 12. – P. 1624-1634. – DOI 10.1002/ejhf.945

168. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / Y. Reddy, R. Carter, M. Obokata [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Volume 138, Issue 9. – P. 861-870. .]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646

169. Adipose Tissue-Resident Immune Cells in Obesity and Type 2 Diabetes/ J. Lu, J. Zhao, H. Meng [et al.]. – Text: electronic // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Volume 10. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2019.01173/full>. – DOI 10.3389/fimmu.2019.01173

170. Age and age-related diseases: Role of inflammation triggers and cytokines / I. M. Rea, D. S. Gibson, V. McGilligan [et al.] – Text: electronic // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Volume 9, Issue 9. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2018.00586/full>. – DOI 10.3389/fimmu.2018.00586.

171. Akash, M. S. H. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus / M. S. H. Akash, K. Rehman, A. Liaqat. // *Journal of Cellular Biochemistry*. – 2018. – Volume 119, Issue 1. – P. 105-110. – DOI 10.1002/jcb.26174

172. Aldosterone and type 2 diabetes mellitus / G. Zavatta, E. Casadio, E. Rinaldi [et al.]. // *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. – 2016. – Volume 26, Issue 1. – P. 53-59. – DOI 10.1515/hmbci-2015-0065
173. Association between high-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-associated phospholipase A2 and carotid atherosclerosis: A cross-sectional study / H. Liu, Y. Yao, Y. Wang [et al.]. // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2018. – Volume 22, Issue 10. – P. 5145-5150. – DOI 10.1111/jcmm.13803
174. Association between matrix metalloproteinase-9 and worsening heart failure events in patients with chronic heart failure / T. Morishita, H. Uzui, Ya. Mitsuke [et al.]. // *ESC Heart Failure*. – 2017. – Volume 4, Issue 3. – P. 321-330. – DOI 10.1002/ehf2.12137
175. Association of fibrotic markers with diastolic function after STEMI / L. A. Ali, W. C. Meijers, I. E. Beldhuis [et al.]. – Text: electronic // *Scientific Reports*. – 2024. – Volume 14. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-69926-y>. – DOI 10.1038/s41598-024-69926-y.
176. Associations between systemic immunity-inflammation index and heart failure: Evidence from the NHANES 1999-2018 / H. Zheng, Z. Yin, X. Luo [et al.]. // *International Journal of Cardiology*. – 2024. – Volume 395. – P. 131-140. – DOI 10.1016/j.ijcard.2023.131400
177. Biomarker profiles in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction / J. Tromp, M. A. F. Khan, I. J. T. Klip [et al.]. // *Journal of the American Heart Association*. – 2017. – Volume 6, Issue 4. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.116.003989>. – DOI 10.1161/JAHA.116.003989
178. Biomarkers in heart failure: the past, current and future / M. Sarhene, Y. Wang, J. Wei [et al.]. // *Heart Failure Reviews*. – 2019. – Volume 24, Issue 6. – P. 867-903. – DOI 10.1007/s10741-019-09807-z
179. Biomarkers of heart failure with preserved and reduced ejection fraction / M. Senni, E. D'Elia, M. Emdin, G. Vergaro. // *Heart Failure* / editors J. Bauersachs, J. Butler, P. Sandner. – Cham : Springer, 2017. – P. 79-108. – (Handbook of Experimental

Pharmacology; Volume 243). – DOI 10.1007/164\_2016\_86

180. Biomarkers of Inflammation in Left Ventricular Diastolic Dysfunction / M. Mocan, L. D. M. Hognogi, F. P. Anton [et al.]. – Text: electronic // Disease Markers. – 2019. – Volume 2019. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/dm/2019/7583690/>. – DOI 10.1155/2019/7583690

181. Bio-profiling and bio-prognostication of chronic heart failure with mid-range ejection fraction / P. Moliner, J. Lupón, J. Barallat [et al.]. // International Journal of Cardiology. – 2018. – Volume 257. – P. 188-192. – DOI 10.1016/j.ijcard.2018.01.119

182. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017 / N. L. Bragazzi, W. Zhong, J. Shu [et al.]. // European Journal of Preventive Cardiology. – 2021. – Volume 28, Issue 15. – P. 1682-1690. – DOI 10.1093/eurjpc/zwaa147

183. Califf, R. M. Biomarker definitions and their applications / R. M. Califf. // Experimental Biology and Medicine. – 2018. – Volume 243, Issue 3. – P. 13-21. – DOI 10.1177/1535370217750088

184. Cardiac Stress and Inflammatory Markers as Predictors of Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes: The ADVANCE Trial / T. Ohkuma, M. Jun, M. Woodward [et al.]. // Diabetes Care. – 2017. – Volume 40, Issue 9. – P. 1203-1209. – DOI 10.2337/dc17-0509

185. Cellular and Molecular Differences between HFpEF and HFrEF: A Step Ahead in an Improved Pathological Understanding / S. J. Simmonds, I. Cuijpers, S. Heymans, E. A. V. Jones. – Text: electronic // Cells. – 2020. – Volume 9, Issue 1. – URL: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/1/242>. – DOI 10.3390/cells9010242

186. Circulating Biomarkers of Collagen Metabolism and Prognosis of Heart Failure with Reduced or Mid-Range Ejection Fraction / J. M. Ferreira, S. M. Ferreira, M. J. Ferreira, I. Falcao-Pires. // Current Pharmaceutical Design. – 2017. – Volume 23, Issue 22. – P. 3217-3223. – DOI 10.2174/1381612823666170317124125

187. Circulating Biomarkers of Myocardial Fibrosis: The Need for a Reappraisal / B. López, A. González, S. Ravassa [et al.]. // Journal of the American College of

Cardiology. – 2015. – Volume 65, Issue 22. – P. 2449-2456. – DOI 10.1016/j.jacc.2015.04.026

188. Circulating Connective Tissue Growth Factor Is Associated with Diastolic Dysfunction in Patients with Diastolic Heart Failure / H. Chi, H. Feng, X. Shang [et al.]. // Cardiology. – 2019. – Volume 143, Issue 3-4. – P. 77-84. – DOI 10.1159/000499179

189. Circulating matrix modulators (MMP-9 and TIMP-1) and their association with severity of diabetic retinopathy / K. Jayashree, M. Yasir, G. P. Senthilkumar [et al.]. // Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. – 2018. – Volume 12, Issue 6. – P. 869-873. – DOI 10.1016/j.dsx.2018.05.006

190. Clinical characteristics and prognosis of heart failure with mid-range ejection fraction: insights from a multi-centre registry study in China / S. Lyu, L. Yu, H. Tan [et al.]. – Text: electronic // BMC Cardiovascular Disorders. – 2019. – Issue 19. – URL: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-019-1177-1>. – DOI 10.1186/s12872-019-1177-1

191. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / J. Butler, M. Yang, M. A. Manzi [et al.]. // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Volume 19, Issue 8. – P. 935-944. – DOI 10.1016/j.jacc.2018.11.049

192. Colley, K. J. Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза a2: роль в развитии атеросклероза и пригодность для использования в качестве биомаркера риска сердечно-сосудистых заболеваний / К. J. Colley, R. L. Wolfert, M. E. Cobble ; перевод с английского М. З. Герценберг ; под редакцией Т. Н. Власик // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 3 (4). – С. 30-39.

193. Conversion formula from B-type natriuretic peptide to N-terminal proBNP values in patients with cardiovascular diseases / S. Kasahara, Y. Sakata, K. Nochioka [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2019. – Volume 280. – P. 184-189.

194. Cunningham, J. W. NT-proBNP response to heart failure therapies: an imperfect surrogate / J. W. Cunningham, P. L. Myhre // Journal of the American College of Cardiology. – 2021. – Volume 78, № 13. – P. 1333-1336.

195. Diez, J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the

natriuretic peptide system: implications for therapy / J. Diez. // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. – Volume 19, Issue 2. – P. 167-176. – DOI 10.1002/ejhf.656

196. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in ScotLand / M. A. Mamas, M. Sperrin, M. C. Watson [et al.]. // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. – Volume 19, Issue 9. – P. 1095-1104. – DOI 10.1002/ejhf.822

197. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study / L. Caballero, S. Kou, R. Dulgheru [et al.]. // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. – 2015. – Volume 16, Issue 9. – P. 1031-1041. – DOI 10.1093/ehjci/jev083

198. Efficient selective screening for heart failure in elderly men and women from the community: A diagnostic individual participant data meta-analysis / R. F. Kievit, A. Gohar, A. W. Hoes [et al.]. // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2018. – Volume 25, Issue 4. – P. 437-446. – DOI 10.1177/2047487317749897

199. El-Din, D. S. Utility of Tissue Inhibitor Metalloproteinase-1 and Osteopontin as Prospective Biomarkers of Early Cardiovascular Complications in Type 2 Diabetes / D. S. El-Din, A. I. Amin, A. O. Egiza. // *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. – 2018. – Volume 6, № 2. – P. 314-319. – DOI 10.3889/oamjms.2018.081

200. Emerging Cardiovascular Disease Biomarkers and Incident Diabetes Mellitus Risk in Statin-Treated Patients With Coronary Artery Disease (from the Treating to New Targets [TNT] Study) / B. J. Arsenault, P. Kohli, G. Lambert [et al.]. // *The American Journal of Cardiology*. – 2016. – Volume 118, Issue 4. – P. 494-498. – DOI 10.1016/j.amjcard.2016.05.044

201. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry / O. Chioncel, M. Lainscak, P. M. Seferovic [et al.]. // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. – Volume 19, Issue 12. – P. 1574-1585. – DOI 10.1002/ejhf.813

202. Epidemiology of heart failure / A. Groenewegen, F. H. Rutten, A. Mosterd,

A. W. Hoes. // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – Volume 22, Issue 8. – P. 1342-1356. – DOI 10.1002/ejhf.1858

203. Farahi, L. Roles of Macrophages in Atherogenesis / L. Farahi, S. K Sinha, A. J. Lusis. – Text: electronic // *Frontiers in Pharmacology*. – 2021. – Volume 12. – URL:<https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.785220/full>. – DOI 10.3389/fphar.2021.785220.

204. Frangogiannis, N. G. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities / N. G. Frangogiannis. // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2018. – Volume 65. – P. 70-99. – DOI 10.1016/j.mam.2018.07.001

205. Gastaldelli, A. Role of Adipose Tissue Insulin Resistance in the Natural History of Type 2 Diabetes: Results From the San Antonio Metabolism Study / A. Gastaldelli, M. Gaggini, R. A. DeFronzo. // *Diabetes*. – 2017. – Volume 66, Issue 4. – P. 815-822. – DOI 10.2337/db16-1167

206. Genipose enhances Macrophage Autophagy through Downregulation of TREM2 in Atherosclerosis / Y. L. Xu, X. Y. Liu, S. B. Cheng [et al.]. // *American Journal of Chinese Medicine*. – 2020. – Volume 48, Issue 8. – P. 1821-1840. – DOI 10.1142/s0192415x20500913

207. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology / G. Savarese, P. M. Becher, L. H. Lund [et al.]. // *Cardiovascular Research*. – 2023. – Volume 118, Issue 17. – P. 3272-3287. – DOI 10.1093/cvr/cvac013

208. Greene, S. J. Outpatient Worsening Heart Failure as a Target for Therapy: A Review / S. J. Greene, R. J. Mentz, G. M. Felker. // *JAMA Cardiology*. – 2018. – Volume 3, Issue 3. – P. 252-259. – DOI 10.1001/jamacardio.2017.5250

209. Heart Failure With Mid-range Ejection Fraction / P. K. Srivastava, J. J. Hsu, B. Ziaeian, G. C. Fonarow. // *Current Heart Failure Reports*. – 2020. – Volume 17, Issue 1. – P. 1-8. – DOI 10.1007/s11897-019-00451-0

210. Heart failure with mid-range ejection fraction: pro and cons of the new classification of Heart Failure by European Society of Cardiology guidelines / L. Branca, M. Sbolli, M. Metra, M. Fudim. // *ESC Heart Failure*. – 2020. – Volume 7,

Issue 2. – P. 381-399. – DOI 10.1002/ehf2.12586

211. Heart inflammation: immune cell roles and roads to the heart / F. J. Carrillo-Salinas, N. Ngwenyama, M. Anastasiou [et al.]. // *The American Journal of Pathology*. – 2019. – Volume 189, Issue 8. – P. 1482-1494. – DOI 10.1016/j.ajpath.2019.04.009

212. Hospitalizations After Heart Failure Diagnosis / S. M. Dunlay, M. M. Redfield, S. A. Weston [et al.]. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Volume 54, Issue 18. – P1695-1702. – DOI 10.1016/j.jacc.2009.08.019

213. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Pieske, K. Tshope, R. A. de Boer [et al.]. // *European Heart Journal*. – 2019. – Volume 40, Issue 40. – P. 3297-3317. – DOI 10.1093/eurheartj/ehz641

214. Hsu, J. J. Heart Failure With Mid-Range (Borderline) Ejection Fraction Clinical Implications and Future Directions / J. J. Hsu, B. Ziaeeian, G. C. Fonarow. // *JACC: Heart Failure*. – 2017. – Volume 5, Issue 11. – P. 763-771. – DOI 10.1016/j.jchf.2017.06.013

215. Huang, F. Lipoprotein-associated phospholipase A2: The story continues / F. Huang, K. Wang, J. Shen. // *Medicinal Research Reviews*. – 2020. – Volume 40, Issue 1. – P. 79-134. – DOI 10.1002/med.21597

216. Humeres, C. Fibroblasts in the Infarcted, Remodeling, and Failing Heart / C. Humeres, N. G. Frangogiannis. // *JACC: Basic to Translational Science*. – 2019. – Volume 4, Issue 3. – P. 449-467. – DOI 10.1016/j.jacbts.2019.02.006

217. Hypertension: Renin-Angiotensin-Aldosterone System Alterations / L. te Riet, J. H. M. van Esch, A. J. M. Roks [et al.]. // *Circulation Research*. – 2015. – Volume 116, Issue 6. – P. 960-975. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.116.303587

218. Increased macrophage-derived SPARC precedes collagen deposition in myocardial fibrosis / L. T. McDonald, M. R. Zile, Y. Zhang [et al.]. // *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. – 2018. – Volume 3, Issue 15. – P. 92-100. – DOI 10.1152/ajpheart.00719.2017

219. Inflammation in heart failure: JACC state-of-the-art review / S. P. Murphy, R. Kakkar, C. P. McCarthy, J. L. Januzzi. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Volume 75, Issue 11. – P. 1324-1340. – DOI 10.1016/j.jacc.2020.01.014
220. Inflammation in heart failure-future perspectives / A. M. Arvunescu, R. F. Ionescu, S. M. Cretoiu [et al.]. // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Volume 12, Issue 24. – P. 73-78. – DOI 10.3390/jcm12247738
221. Inflammatory Biomarkers Predict Heart Failure Severity and Prognosis in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / C. Hage, E. Mihaelsson, C. Linde [et al.] – Text: electronic // *Circulation: Cardiovascular Genetics*. – 2017. – Volume 10, Issue 1. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCGENETICS.116.001633>. – DOI 10.1161/CIRCGENETICS.116.001633.
222. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis / S. Kaptoge, S. R. K. Seshasai, P. Gao [et al.]. // *European Heart Journal*. – 2014. – Volume 35, Issue 9. – P. 578-589. – DOI 10.1093/eurheartj/eh367
223. Inflammatory cytokines as biomarkers in heart failure / T. Ueland, L. Gullestad, S. H. Nymo [et al.]. // *Clinica Chimica Acta*. – 2015. – Volume 443. – P. 71-77. – DOI 10.1016/j.cca.2014.09.001
224. Januzzi, J. L. Jr. The challenges of NT-proBNP testing in HFpEF: shooting arrows in the wind / J. L. Jr. Januzzi, P. L. Myhre // *JACC: Heart Failure*. – 2020. – Volume 8, Issue 5. – P. 382-385.
225. Kany, S. Cytokines in inflammatory disease / S. Kany, J. T. Vollrath, B. Relja. – Text: electronic // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Volume 20, Issue 23. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/23/6008>. – DOI 10.3390/ijms20236008.
226. Kuwahara, K. The natriuretic peptide system in heart failure: diagnostic and therapeutic implications / K. Kuwahara // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2021. – Volume 227. – P. 107-163.

227. Laboratory Parameters of Hemostasis, Adhesion Molecules, and Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus: Correlation with Glycemic Control / E. Palella, R. Cimino, S. A. Pullano [et al.]. // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2020. – Volume 17, Issue 1. – URL: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/1/300>. – DOI 10.3390/ijerph17010300

228. Lauritsen, J. Characteristics and long-term prognosis of patients with heart failure and mid-range ejection fraction compared with reduced and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis / J. Lauritsen, F. Gustafsson, J. Abdulla. // *ESC Heart Failure*. – 2018. – Volume 5, Issue 4. – P. 685-694. – DOI 10.1002/ehf2.12283

229. Left atrial function in heart failure with mid-range ejection fraction differs from that of heart failure with preserved ejection fraction: a 2D speckle-tracking echocardiographic study / L. A. Saikhan, A. D. Hughes, W.-S. Chung [et al.]. // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2019. – Volume 20, Issue 3. – P. 279-290. – DOI 10.1093/ehjci/jey171

230. Li, L. Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis / L. Li, Q. Zhao, W. Kong. // *Matrix Biology*. – 2018. – Volumes 68-69. – P. 490-506. – DOI 10.1016/j.matbio.2018.01.013

231. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and oxidized low-density lipoprotein in young patients with acute coronary syndrome in China / Y. Huang, Y. Wu, Y. Yang [et al.]. – Text: electronic // *Scientific Reports*. – 2017. – Issue 7. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-16464-5>. – DOI 10.1038/s41598-017-16464-5

232. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 in Cardiac Disease: a Potential Early Biomarker of Unstable Coronary Artery Disease / J. Li, Z. Zhou, X. Niu, H. Li. – Text: electronic // *Clinical Laboratory*. – 2020. – Volume 66, Issue 5. – URL: <https://www.clin-lab-publications.com/article/3356>. – DOI 10.7754/Clin.Lab.2019.190719

233. Lipoprotein-associated phospholipase A2, and subsequent cardiovascular events and mortality among patients with coronary heart disease / M. Benderly, B.

Sapir, O. Kalter-Leibovici, R. Zimlichman. // Biomarkers. – 2017. – Volume 22, Issue 3-4. – P. 219-224. – DOI 10.3109/1354750X.2016.1171910

234. Liu, J. Chapter Ten – Matrix Metalloproteinase Inhibitors as Investigational and Therapeutic Tools in Unrestrained Tissue Remodeling and Pathological Disorders / J. Liu, R. A. Khalil. // Progress in Molecular Biology and Translational Science. – 2017. – Volume 148. – P. 355-420. – DOI 10.1016/bs.pmbts.2017.04.003

235. Long-Term Association of Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Cardiovascular Mortality in Individuals at Low 10-Year Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease / S. M. Abdullah, L. F. Defina, D. Leonard [et al.]. // Circulation. – 2018. – Volume 138, Issue 21. – P. 2315-2325. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034273

236. Lp-PLA2 evaluates the severity of carotid artery stenosis and predicts the occurrence of cerebrovascular events in high stroke-risk populations / F. Zhang, J. Guo, F. Yang, Y. Zhou. – Text: electronic // Journal of Clinical Laboratory Analysis. – 2021. – Volume 35, Issue 3. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.23691>. – DOI 10.1002/jcla.23691

237. Luther, J. M. Effects of aldosterone on insulin sensitivity and secretion / J. M. Luther. // Steroids. – 2014. – Volume 91. – P. 54-60. – DOI 10.1016/j.steroids.2014.08.016

238. Macrophage Tumor Necrosis Factor-alpha Deletion does not protect against Obesity-associated metabolic Dysfunction / A. K. Aladhami, C. A. Unger, S. L. Ennis [et al.]. – Text: electronic // The FASEB Journal. – 2021. – Volume 3, Issue 7. – URL: <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fj.202100543RR>. – DOI 10.1096/fj.202100543RR

239. Mann, D. Innate Immunity and the Failing Heart / D. Mann. // Circulation Research. – 2015. – Volume 116, Issue 7. – P. 1254-1268. – DOI 10.1161/circresaha.116.302317

240. Mid-range left ventricular ejection fraction: clinical profile and cause of death in ambulatory patients with chronic heart failure / D. A. Pascual-Figal, A. Ferrero-Gregori, I. Gomez-Otero [et al.]. // International Journal of Cardiology. – 2017. –

Volume 240. – P. 265-270. – DOI 10.1016/j.ijcard.2017.03.032

241. Morphological and Functional Characteristics of Animal Models of Myocardial Fibrosis Induced by Pressure Overload / Y. Ding, Y. Wang, Q. Jia [et al.]. – Text: electronic // International Journal of Hypertension. – 2020. – Volume 3, Issue 1. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2020/3014693>. – DOI 10.1155/2020/3014693

242. Myocardial interstitial fibrosis in heart failure: biological and translational perspectives / A. González, E. B. Schelbert, J. Díez, J. Butler. // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – Volume 71, Issue 15. – P. 1696-1706. – DOI 10.1016/j.jacc.2018.02.021

243. Myocardial interstitial fibrosis in the era of precision medicine. Biomarker-based phenotyping for a personalized treatment / S. Ravassa, A. González, A. Bayés-Genís [et al.]. // Revista Española de Cardiología (English Edition). – 2020. – Volume 73, Issue 3. – P. 248-254. – DOI 10.1016/j.rec.2019.09.010

244. Myocardial pathology induced by aldosterone is dependent on non-canonical activities of G protein-coupled receptor kinases / A. Cannavo, D. Liccardo, A. Eguchi [et al.]. – Text: electronic // Nature Communications. – 2016. – Issue 7. – URL: <https://www.nature.com/articles/ncomms10877>. – DOI 10.1038/ncomms10877

245. Nayyar, M. Mineralocorticoids and cardiovascular disease in females with insulin resistance and obesity / M. Nayyar, G. Lastra, C. M. Acevedo. – Text: electronic // Current Hypertension Reports. – 2018. – Volume 20, Issue 10. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-018-0887-6>. – DOI 10.1007/s11906-018-0887-6

246. Novel heart failure biomarkers: why do we fail to exploit their potential? / A. Piek, W. Du, R. A. de Boer, H. H. W. Silljé. // Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. – 2018. – Volume 55, Issue 4. – P. 246-263. – DOI 10.1080/10408363.2018.1460576

247. Omran, F. Inflammatory Signaling and Brown Fat Activity / F. Omran, M. Christian. – Text: electronic // Frontiers in Endocrinology. – 2020. – Volume 11. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2020.00156/f>

ull. – DOI 10.3389/fendo.2020.00156

248. Ong, G. S. Mineralocorticoid regulation of cell function: the role of rapid signalling and gene transcription pathways / G. S. Ong, M. J. Young. // *Journal of Molecular Endocrinology*. – 2017. – Volume 58, Issue 1. – P. R33-R57. – DOI 10.1530/JME-15-0318

249. Palazzuoli, A. Are HFpEF and HFmrEF So Different? The Need to Understand Distinct Phenotypes / A. Palazzuoli, M. Beltrami.– Text: electronic // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Volume 8. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.676658/full>. – DOI 10.3389/fcvm.2021.676658

250. Pathogenesis of chronic heart failure: cardiovascular aging, risk factors, comorbidities, and disease modifiers / F. Triposkiadis, A. Xanthopoulos, J. Parissis [et al.]. // *Heart Failure Reviews*. – 2022. – Volume 27, Issue 1. – P. 337-344. – DOI 10.1007/s10741-020-09987-z

251. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications / T. Munzel, T. Gori, J. F. Jr. Keaney [et al.]. // *European Heart Journal*. – 2015. – Volume 36, Issue 38. – P. 2555-2564. – DOI 10.1093/eurheartj/ehv305

252. Patients with an Inflamed Atherosclerotic Plaque have Increased Levels of Circulating Inflammatory Markers / P. Poredos, A. Spirkoska, L. Lezaic, [et al.]. // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2017. – Volume 24, Issue 1. – P. 9-46. – DOI 10.5551/jat.34884

253. Prognosis of new-onset heart failure outpatients and collagen biomarkers / L. Sanchis, R. Andrea, C. Falces [et al.]. // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2015. – Issue 45. – P. 842-849. – DOI 10.1111/eci.12479

254. Pugliese, N. R. The renin-angiotensin-aldosterone system: a crossroad from arterial hypertension to heart failure / N. R. Pugliese, S. Masi, S. Taddei. // *Heart Failure Reviews*. – 2020. – Volume 25, Issue 1. – P. 31-42. – DOI 10.1007/s10741-019-09855-5

255. Rolski, F. Complexity of TNF- $\alpha$  Signaling in Heart Disease / F. Rolski, P.

Błyszczuk.– Text: electronic // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Volume 9, Issue 10. – URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/10/3267>. – DOI 10.3390/jcm9103267

256. Ruddy, J. M. Multidimensional Contribution of Matrix Metalloproteinases to Atherosclerotic Plaque Vulnerability: Multiple Mechanisms of Inhibition to Promote Stability / J. M. Ruddy, J. S. Ikonomidis, J. A. Jones. // Journal of Vascular Research. – 2016. – Volume 53, Issue 1-2. – P. 1-16. – DOI 10.1159/000446703

257. Schumacher, S. M. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in Heart Failure: An updated review / S. M. Schumacher, S. V. N. Prasad. – Text: electronic // Current Cardiology Reports. – 2018. – Volume 20, Issue 11. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11886-018-1067-7>. – DOI 10.1007/s11886-018-1067-7

258. Schumann, J. Does plasma membrane lipid composition impact the miRNA-mediated regulation of vascular inflammation? / J. Schumann // Medical Hypotheses. – 2016. – Volume 88. – P. 57-59. – DOI 10.1016/j.mehy.2016.01.012

259. Scott, L. Role of inflammatory signaling in atrial fibrillation / L. Scott, N. Li, D. Dobrev. // International Journal of Cardiology. – 2019. – Volume 287. – P. 195-200. – DOI 10.1016/j.ijcard.2018.10.020

260. Seferovic, P. M. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes / P. M. Seferovic, W. J. Paulus. // European Heart Journal. – 2015. – Volume 36, Issue 27. – P. 1718-1727. – DOI 10.1093/eurheartj/ehv134

261. Serum MMP-9 Diagnostics, Prognostics, and Activation in Acute Coronary Syndrome and Its Recurrence / L. Lahdentausta, J. Leskelä, A. Winkelmann [et al.]. // Journal of Cardiovascular Translational Research. – 2018. – Volume 11, Issue 3. – P. 210-220. – DOI 10.1007/s12265-018-9789-x

262. Sethi, J. K. Metabolic Messengers: Tumor Necrosis Factor / J. K. Sethi, G. S. Hotamisligil. // Nature Metabolism. – 2021. – Volume 3, Issue 10. – P. 1302-1312. – DOI 10.1038/s42255-021-00470-z

263. Significance of Ischemic Heart Disease in Patients With Heart Failure and Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction: A Nationwide Cohort Study / O.

Vedin, C. S. P. Lam, A. S. Koh [et al.]. – Text: electronic // *Circulation: Heart Failure*. – 2017. – Volume 10, Issue 6. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003875>. – DOI 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003875

264. Similarities and Differences Between HFmrEF and HfpEF / P. Li, H. Zhao, J. Zhang [et al.]. – Text: electronic // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Volume 8. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.678614/full>. – DOI 10.3389/fcvm.2021.678614

265. Standl, E. Сердечная недостаточность при диабете: от повышенного риска до цели лечения / E. Standl. // *Сахарный диабет*. – 2018. – Том 21, № 5. – С. 399-403. – DOI 10.14341/DM9846

266. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis / N. R. Jones, A. K. Roalfe, I. Adoki [et al.]. // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Volume 21, Issue 11. – P.1306-1325. – DOI 10.1002/ejhf.1594

267. Swaroop, J. J. Association of TNF- $\alpha$  with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus / J. J. Swaroop, D. Rajarajeswari, J. N. Naidu. // *The Indian Journal of Medical Research*. – 2012. – Volume 135, Issue 1. – P. 127-130. – DOI 10.4103/0971-5916.93435

268. Synergistic Effect of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 with Classical Risk Factors on Coronary Heart Disease: A Multi-Ethnic Study in China / P.-C. Ge, Z.-H. Chen, R.-Y. Pan [et al.]. // *Cellular Physiology and Biochemistry*. – 2016. – Volume 40, Issue 5. – P. 953-968. – DOI 10.1159/000453153

269. Talman, V. Cardiac fibrosis in myocardial infarction-from repair and remodeling to regeneration / V. Talman, H. Ruskoaho. // *Cell and Tissue Research*. – 2016. – Volume 365, Issue 3. – P. 563-581. – DOI 10.1007/s00441-016-2431-9

270. TFAM overexpression reduces pathological cardiac remodeling / G. H. Kunkel, C. J. Kunkel, H. Ozuna [et al.]. // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2019. – Volume 454, Issue 1-2. – P. 139-152. – DOI 10.1007/s11010-018-3459-9

271. The heart failure burden of type 2 diabetes mellitus-a review of

pathophysiology and interventions / A. P. Ofstad, D. Atar, L. Gullestad [et al.]. // *Heart Failure Reviews*. – 2018. – Volume 23, Issue 3. – P. 303-323. – DOI 10.1007/s10741-018-9685-0

272. The Link Between Adipose Tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone System Signaling and Obesity-Associated Hypertension / M. T. J. Schütten, A. J. H. M. Houben, P. W. de Leeuw [et al.]. // *Physiology*. – 2017. – Volume 32, Issue 3. – P. 197-209. – DOI 10.1152/physiol.00037.2016

273. The prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in men and women with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis / S. Bouthoorn, G. B. Valstar, A. Gohar [et al.]. // *Diabetes and Vascular Disease Research*. – 2018. – Volume 15, Issue 6. – P. 477-493. – DOI 10.1177/1479164118787415

274. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives / S. Tsalamandris, A. S. Antonopoulos, E. Oikonomou [et al.]. // *European Cardiology Review*. – 2019. – Volume 14, Issue 1. – P. 50-59. – DOI 10.15420/ecr.2018.33.1

275. TNF $\alpha$  and Reactive Oxygen Signaling in Vascular Smooth Muscle Cells in Hypertension and Atherosclerosis / F. S. Lamb, H. Choi, M. R. Miller [et al.]. // *American Journal of Hypertension*. – 2020. – Volume 33, Issue 10. – P. 902-913. – DOI 10.1093/ajh/hpaa089

276. Toba, H. Extracellular matrix roles in cardiorenal fibrosis: Potential therapeutic targets for CVD and CKD in the elderly / H. Toba, M. L. Lindsey. // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2019. – Volume 193. – P. 99-120. – DOI 10.1016/j.pharmthera.2018.08.014

277. Torimoto, K. Type 2 Diabetes and Vascular Endothelial Dysfunction / K. Torimoto, Y. Okada, Y. Tanaka. // *Journal of UOEH*. – 2018. – Volume 40, Issue 1. – P. 65-75. – DOI 10.7888/juoeh.40.65

278. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms and susceptibility to ischemic heart disease: A systematic review and meta-analysis / P. Zhang, X. Wu, G. Li [et al.]. – Text: electronic // *Medicine*. – 2017. – Volume 96, Issue 14. – URL:

[https://journals.lww.com/mdjournal/fulltext/2017/04070/tumor\\_necrosis\\_factor\\_alpha\\_gene\\_polymorphisms\\_and.44.aspx](https://journals.lww.com/mdjournal/fulltext/2017/04070/tumor_necrosis_factor_alpha_gene_polymorphisms_and.44.aspx). – DOI 10.1097/MD.00000000000006569

279. Type 2 diabetes and heart failure: Characteristics and prognosis in preserved, mid-range and reduced ventricular function / I. Johansson, U. Dahlstrom, M. Edner [et al.]. // *Diabetes and Vascular Disease Research*. – 2018. – Volume 15, Issue 6. – P. 494-503. – DOI 10.1177/1479164118794619

280. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / P. M. Seferovic, M. C. Petrie, G. S. Filippatos // *European Journal of Heart Failure*. – 2018. – Volume 20, Issue 5. – P. 853-872. – DOI 10.1002/ejhf11170

281. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update / S. M. Dunlay, M. M. Givertz, D. Aguilar [et al.]. // *Circulation*. – 2019. – Volume 140, Issue 7. – P. e294-e324. – DOI 10.1161/CIR.0000000000000691

282. Urschel, K. TNF- $\alpha$  in the cardiovascular system: From physiology to therapy / K. Urschel, I. Cicha. // *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research*. – 2015. – Volume 7. – P. 9-25. – DOI 10.2147/IJICMR.S64894

283. Wallach, D. The cybernetics of TNF: Old views and newer ones / D. Wallach. // *Seminars in Cell & Developmental Biology*. – 2016. – Volume 50. – P. 105-114. – DOI 10.1016/j.semcdb.2015.10.014

284. Worsening of chronic heart failure: definition, epidemiology, management and prevention. A clinical consensus statement by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / M. Metra, D. Tomasoni, M. Adamo [et al.]. // *European Journal of Heart Failure*. – 2023. – Volume 25, Issue 6. – P. 776-791. – DOI 10.1002/ejhf.2874