

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской
академии наук»

Научно-исследовательский институт кардиологии

На правах рукописи

Кручинкина Екатерина Владимировна

**Клинико-морфологические характеристики хронического воспаления в
миокарде у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и
систолической дисфункцией левого желудочка**

3.1.20 – Кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Рябов Вячеслав Валерьевич

Томск – 2023

Оглавление

Введение.....	6
Глава 1. Обзор литературы.....	15
1.1 Современные подходы в лечении пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Роль воспаления в патогенезе декомпенсации.....	15
1.1.1 Хроническая сердечная недостаточность как пандемия современности	15
1.1.2 Частота встречаемости острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности	16
1.1.3 Принципы лечения острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности	17
1.2 Инвазивное лечение пациентов с хронической сердечной недостаточности	25
1.3 Воспалительная реакция при ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности	31
1.3.1 Врожденный иммунный ответ.....	35
1.3.2 Адаптивный иммунный ответ.....	37
1.3.3 Воспалительные медиаторы: цитокины	38
1.3.4 Противовоспалительные цитокины.....	41
1.3.5 Доступные варианты лечения с помощью регуляции иммунной реакции при хронической сердечной недостаточности.....	41
1.3.6 Миокардит как причина развития острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности	44
1.3.6 Возможности использования экспресс-тестов NT-proBNP и sST2 у пациентов с ведущим симптомом одышки при остром инфаркте миокарда.....	46
Глава 2. Материалы и методы исследования	48

2.1	Протокол исследования.....	48
2.2	Клиническая характеристика групп	52
2.3	Методы исследований	62
2.3.1	Функциональные методы исследования.....	62
2.3.2	Лабораторно-инструментальные методы исследования.....	64
2.3.3	Эндомиокардиальная биопсия.....	66
2.3.4	Гистопатологическое исследование.....	66
2.3.5	Метод проведения иммуногистохимического исследования.....	67
2.3.6	Метод проведения иммунофлюоресцентной реакции	69
2.3.7	Стандартная эхокардиография и режим 2D speckle tracking imaging.....	71
2.4	Статистическая обработка материала	73
Глава 3. Результаты исследования		75
3.1	Сравнительный морфологический анализ материала, полученного с помощью эндомиокардиальной биопсии, у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности ишемической и неишемической этиологии с интраоперационным, полученного из перианевризматической области у пациентов с хронической ишемической кардиомиопатией.....	75
3.2	Сравнительный анализ лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и ишемической болезнью сердца	78
3.2.1	Сравнительный анализ результатов иммуногистохимического исследования ткани миокарда у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и ишемической болезнью сердца в зависимости от диагностированного миокардита.....	78
3.2.2	Динамика основных показателей стандартной эхокардиографией у	

- пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и ишемической болезнью сердца в зависимости от диагностированного миокардита 80
- 3.2.3 Динамика показателей 2D speckle-tracking ЭхоКГ у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и ишемической болезнью сердца в зависимости от диагностированного миокардита..... 83
- 3.2.4 Динамика сывороточных биомаркеров, у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и ишемической болезнью сердца в зависимости от диагностированного миокардита.....86
- 3.2.5 Динамика коэффициента позитивности к кардиотропным вирусам и антител к ткани миокарда, у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и ишемической болезнью сердца в зависимости от диагностированного миокардита.....89
- 3.2.6 Сравнительный анализ кардиальных макрофагов у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и ишемической болезнью сердца в зависимости от диагностированного миокардита..... 93
- 3.2.7 Особенности гуморального ответа по отношению к вирусу герпеса 6 типа у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца.....94
- 3.2.8 Определение прогностического значения клинико-anamnestических характеристик пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности с систолической дисфункцией левого желудочка и ишемической болезнью сердца после полной реваскуляризации миокарда в анамнезе в течение 12 месяцев наблюдения.....96

3.2.9 Способ отбора пациентов с декомпенсацией ишемической сердечной недостаточности на проведение эндомиокардиальной биопсии.....	101
3.2.10 Сравнительный анализ двух методов определения NT-proBNP и sST2: иммунохимические экспресс-методы и стандартный иммуноферментный метод.....	104
Глава 4. Обсуждение полученных результатов	108
Заключение.....	122
Выводы	124
Практические рекомендации.....	126
Список сокращений	127
Список литературы	130
Приложение А	152

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) на данный момент остается одной из актуальных проблем не только кардиологии, но и здравоохранения в целом, что обусловлено ее широкой распространенностью и высокими показателями смертности и инвалидности [1]. Растущая распространенность ХСН представляет огромные трудности для систем здравоохранения во всем мире. В США распространенность случаев ХСН в настоящее время превышает 5,8 млн. и каждый год диагностируется более 550000 новых случаев [2]. По данным популяционного исследования ЭПОХА-ХСН распространенность ХСН в Российской Федерации в период с 2002г до 2017г выросла с 6,7 до 8,2%, III-IV функциональный класс с 2,6% до 3,1% [3]. Серьезность ситуации заключается в крайне неблагоприятном прогнозе, в ближайшие 20–30 лет ожидается рост распространенности этой патологии на 40–60% [4]. На острую декомпенсированную ХСН (ОДХСН) в США приходится более 1 млн. госпитализаций [5]. Большая часть случаев (60%) повторных госпитализаций по поводу ОДХСН приходится на ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [6]. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда, происходит ремоделирование ЛЖ, что является основным фактором развития ХСН, несмотря на полную реваскуляризацию миокарда и оптимальную медикаментозную терапию [7,8].

Таким образом, наиболее распространена ХСН при ишемической болезни сердца (ИБС), когда наблюдается потеря функции левого желудочка (ЛЖ) в результате ишемического повреждения ткани миокарда и ремоделирования ЛЖ [9]. Кроме того, ишемия миокарда вызывает порочный круг, активируя компенсаторные нейрогормональные и воспалительные механизмы [10,11], что приводит к продолжающемуся снижению сократительной функции ЛЖ. Использование оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-блокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), ингибиторы натрий-глюкозного

котранспортера 2-го типа (иНГКТ-2)) и хирургическое лечение улучшили выживаемость пациентов с ХСН [1,12]. Однако, многочисленные терапевтические подходы, направленные на улучшение состояния пациентов с ОДХСН в последние годы, оказались безуспешными. [13,14].

Это указывает на отсутствие полного понимания патофизиологии ХСН. Таким образом, в настоящий момент особый интерес представляет изучение воспалительной реакции миокардита как в патогенезе ХСН, так и ее декомпенсации. Устранение ишемии миокарда не приводит к снижению частоты госпитализаций по поводу ОДХСН, и доля пациентов с продолжающимся неблагоприятным ремоделированием сердца остается высокой [9]. Поэтому со временем произошло смещение взглядов в сторону хронического воспаления, где физиологическое воспаление, которое возникает в ответ на любое повреждение ткани (ишемия миокарда, гипертония и т.д.), и которое необходимо для восстановления ткани, в случае продолжающегося воспаления может носить патофизиологический характер и вести к развитию ХСН и ее прогрессированию [15]. Любое повреждение миокарда приводит к асептическому воспалению, но часто происходит присоединение инфекционных патогенов, способствуя развитию инфекционного воспаления миокарда [15]. Наиболее распространены такие кардиотропные вирусы, как энтеровирус, аденовирус, вирус герпеса человека 1,2,6 типа, цитомегаловирус, вирус Эпштейна - Барра, которым присуща высокая распространенность среди населения [16]. При этом кардиотропные вирусы могут, как вызывать миокардит, так и проявляться только в виде вирусоносительства. В настоящее время, учитывая высокую распространенность миокардита и ИБС, сочетание этих двух нозологий вполне вероятно, материала по данной проблеме в литературе крайне мало, продолжается накопление данных [17,18]. Это послужило причиной для проведения данного исследования с целью уточнения клинических и морфологических особенностей ОДХСН с фоновой ИБС в сравнительном аспекте с ОДХСН без ИБС и у пациентов с ишемической кардиомиопатией (ИКМП).

Гипотеза исследования

Хронический активный миокардит является дополнительной причиной острой декомпенсации ХСН у пациентов с ИБС и систолической дисфункцией левого желудочка.

Цель работы

Установить распространенность и формы миокардита как сочетанного заболевания у пациентов с острой декомпенсацией ХСН на фоне стабильной ИБС с систолической дисфункцией левого желудочка.

Задачи исследования

1. Изучить частоту выявления и профиль кардиотропных вирусных антигенов в миокарде у пациентов с острой декомпенсацией ХСН на фоне ИБС с систолической дисфункцией левого желудочка, а также у больных при декомпенсации ХСН без фоновой ИБС и у больных с ишемической кардиомиопатией.

2. Определить частоту выявления вариантов миокардита: вирусное воспаление, вирусное и аутоиммунное воспаление, и только аутоиммунное воспаление у пациентов с острой декомпенсацией ХСН на фоне ИБС с систолической дисфункцией левого желудочка, а также у больных при декомпенсации ХСН без фоновой ИБС и у больных с ишемической кардиомиопатией.

3. Изучить фенотипы сердечных макрофагов у пациентов с острой декомпенсацией ХСН на фоне ИБС с систолической дисфункцией левого желудочка в зависимости от диагностированного миокардита.

4. Изучить взаимосвязь между экспрессией антигенов кардиотропных вирусов в миокарде и антител к кардиотропным вирусам в периферической крови у пациентов с острой декомпенсацией ХСН на фоне ИБС с систолической дисфункцией левого желудочка.

5. Определить прогностическое значение клинико-инструментальных и лабораторных характеристик пациентов с острой декомпенсацией ХСН на фоне

ИБС с систолической дисфункцией левого желудочка в течение 12 месяцев наблюдения.

6. Определить сопоставимость экспресс-тестов NT-proBNP и ST2 со стандартными иммуноферментными анализами при острой сердечной недостаточности, а также ассоциацию их результатов с различными степенями острой сердечной недостаточности.

Научная новизна

Впервые обнаружено наличие хронического активного миокардита, чаще всего лимфоцитарного, у большинства (69%) пациентов с острой декомпенсацией ХСН на фоне ИБС с систолической дисфункцией левого желудочка.

Впервые обнаружена экспрессия антигенов кардиотропных вирусов в миокарде – энтеровируса, вируса герпеса человека 6 типа или вируса Эпштейна-Барра, а также их сочетания - у большинства больных острой декомпенсацией ХСН на фоне ИБС с систолической дисфункцией левого желудочка.

Впервые установлены предикторы повторных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев у пациентов с острой декомпенсацией ХСН на фоне ИБС с систолической дисфункцией левого желудочка: уровень лиганда суперсемейства фактора некроза опухоли (LIGHT) $\geq 30,05$ нг/мл, диагностированный миокардит и наличие коэффициента позитивности иммуноглобулина класса М вируса герпеса 6 типа $\geq 0,8$.

Впервые установлена сопоставимость определения сывороточных уровней NT-proBNP и ST2 по данным экспресс-тестов AQT90 FLEX и Aspect-PLUS соответственно, не уступающая стандартным иммуноферментным анализам, а также ассоциация уровня NT-proBNP по данным экспресс-теста AQT90 FLEX с тяжестью острой сердечной недостаточности по шкале Killip.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Диагностированный хронический активный миокардит как сочетанное заболевание у большинства больных с острой декомпенсацией ХСН на фоне ИБС с систолической дисфункцией левого желудочка позволяет по-новому оценить

патофизиологию этой декомпенсации и назначить патогенетическое лечение с учетом сочетанного хронического активного миокардита. Это дает перспективу улучшения исходов заболевания. Разработан и предложен к применению персонафицированный способ отбора пациентов с острой декомпенсацией ХСН на фоне ИБС с систолической дисфункцией левого желудочка для проведения процедуры эндомикардиальной биопсии. Показано, что определение антител к кардиотропным вирусам в периферической крови не позволяет диагностировать вирусный миокардит у больных с острой декомпенсацией ХСН на фоне ИБС с систолической дисфункцией левого желудочка. Установленные предикторы повторных сердечно-сосудистых событий у больных с острой декомпенсацией ХСН на фоне ИБС с систолической дисфункцией левого желудочка позволяют выделить группу пациентов наиболее высокого риска для более строгого диспансерного наблюдения и вторичной профилактики. Результаты апробации экспресс-теста AQT90 FLEX для определения NT-proBNP дают основание для его использования в клинике неотложной кардиологии при диагностике острой сердечной недостаточности.

Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели проведено открытое, нерандомизированное, ретро- и проспективное, контролируемое методом исторического контроля исследование, включающее госпитальный и амбулаторный этапы наблюдений. В исследование было последовательно включено 63 пациента: 26 пациентов с ОДХСН с фоновой ИБС, 30 пациентов с ОДХСН без ИБС и 7 пациентов с ИКМП. На госпитальном этапе всем пациентам проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) с использованием технологии 2D speckle strain, инвазивная коронарная ангиография (иКАГ), эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) с проведением иммуногистохимического исследования (ИГХ) для выявления ишемического или неишемического повреждения миокарда и иммунофлюоресцентного анализа ИГХ для оценки моноцитарно-макрофагальной системы. Кроме этого, были изучены концентрации

провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, коэффициенты позитивности антител (АТ) к кардиотропным вирусам. На амбулаторном этапе через один год наблюдения оценивалась структура и функция сердца с использованием эхокардиография с использованием технологии 2D speckle strain, определение концентраций провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, коэффициентов позитивности АТ к кардиотропным вирусам.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В 69% случаев при острой декомпенсации ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ у пациентов со стабильной ИБС диагностируется хронический активный миокардит, в большинстве случаев – вирусный: энтеровирус, вирус герпеса человека 6 типа, вирус Эпштейна-Барра, а также их сочетание.

2. У пациентов с острой декомпенсацией ХСН на фоне ИБС с систолической дисфункцией ЛЖ прогностическими критериями повторных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев являются: уровень лиганда суперсемейства фактора некроза опухоли (LIGHT) $\geq 30,05$ нг/мл, диагностированный миокардит, наличие коэффициента позитивности иммуноглобулина класса М вируса герпеса 6 типа $\geq 0,8$ и снижение глобальной продольной деформации левого желудочка $\geq -6,4\%$.

3. У пациентов с острой декомпенсацией ХСН на фоне ИБС с систолической дисфункцией ЛЖ взаимосвязь между уровнем антител к кардиотропным вирусам в периферической крови и экспрессией антигенов этих вирусов в миокарде отсутствует.

4. Экспресс-тесты для определения NT-proBNP и ST2 - AQT90 FLEX и Aspect-PLUS соответственно – являются сопоставимыми со стандартными иммуноферментными анализами и могут использоваться в клинике неотложной кардиологии при диагностике острой сердечной недостаточности. Уровень NT-proBNP по данным экспресс-теста AQT90 FLEX коррелирует со степенью острой сердечной недостаточности, тогда как такой связи с уровнем ST2 по данным экспресс-теста Aspect-PLUS не обнаружено.

Личный вклад

Личное участие автора заключалось в участии в планировании исследования; изучении и анализе литературы по теме диссертации; отборе пациентов с ОДХСН для включения их в исследование, клинической курации или консультировании пациентов; проведении постпроцессинговой обработки данных ультразвукового исследования сердца, выполнении ИГХ и иммунофлюорисцентного исследования ткани миокарда; формировании баз данных, статистической обработке материала и его анализе; написании тезисов, научных статей, в оформлении патентов РФ; выступлениях с устными и стендовыми докладами на ведущих российских и международных конгрессах по кардиологии; во внедрении в практику результатов исследований по теме диссертационной работы.

Внедрение результатов работы в практику

Практические рекомендации, разработанные в рамках диссертации, внедрены в практику отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Томского национального исследовательского медицинского центра. Результаты работы используются в учебном процессе на кафедре кардиологии Сибирского государственного медицинского Университета. По результатам проделанной работы получены два патента и зарегистрирована одна база данных.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена длительным периодом наблюдения, широким спектром проведенных клинико-инструментальных и лабораторных исследований, соответствием дизайна поставленным в работе целям и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью основаны на фактических данных, полученных в исследовании. Анализ результатов проводился с использованием современных методов статистической обработки. Материалы диссертации доложены и обсуждены на 26 всероссийских и международных конференциях:

Шестой ежегодной научно-практической конференции «Актуальные проблемы ультразвуковой диагностики патологии сердца и сосудов. Кардиомиопатии, вопросы УЗИ диагностики», г. Новосибирск, 1-2 декабря 2015г.; Международном конгрессе “Heart Failure 2016”, г. Флоренция (Италия), 21-24 мая 2016г.; Всероссийской конференции памяти академика РАМН В.В. Пекарского совместно с XVII Ежегодным научно-практическим семинаром молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии», г. Томск, 2-3 февраля 2017г.; Всероссийская кардиологическая конференция «Традиции и инновации в кардиологии» и Форум молодых кардиологов «Взгляд в будущее», г. Красноярск, 20-21 апреля 2017г.; Международном конгрессе “Heart Failure 2017 and World Congress on Acute Heart Failure”, г. Париж (Франция), 29 апреля - 2 мая 2017г.; II Российском форуме по сердечной недостаточности и заболеваниям миокарда, г. Томск, 14-15 сентября 2017г.; Международном конгрессе “Acute Cardiovascular Care 2018”, г. Милан (Италия), 3-5 марта 2018г.; Международном конгрессе “Frontiers in CardioVascular Biology 2018”, г. Вена (Австрия), 20 - 22 апреля 2018г.; Международном конгрессе “Heart Failure 2018”, г. Вена (Австрия) 24-29 мая 2018г.; Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», г. Томск, 25-27 апреля 2018г.; Международном конгрессе “Heart Failure 2019”, г. Афины (Греция, 25 - 28 мая 2019г.; Международном конгрессе “Acute Cardiovascular Care 2019”, г. Малага (Испания), 2-4 марта 2019г.; Международном конгрессе “5th xMAP Connect”, г. Амстердам (Нидерланды), 5-6 ноября 2019г.; Международном конгрессе “Acute Cardiovascular Care 2020”, г. Афины (греция) 7-9 марта 2020г.; Международном конгрессе “Heart Failure 2020”, г. Барселона (испания) 23-26 мая 2020г.; Международном конгрессе “Acute Cardiovascular Care 2021” (онлайн), 18-20 марта 2023г.; Международном конгрессе “Heart Failure 2021”, (онлайн), 29 июня – 1 июля 2021г.; Международном конгрессе “ESC Congress 2021”, (онлайн), 27 – 30 августа 2021г.; Российском национальном конгрессе кардиологов, г. Санкт-Петербург, 21-23

октября 2021г.; Второго всероссийского форума с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», Томск, 28-29 апреля 2021г.; Форуме молодых кардиологов, онлайн, 3-4 июня 2021г.; IX съезде кардиологов сибирского федерального округа, г. Новосибирск, 13-14 октября 2021г.; Российском национальном конгрессе кардиологов, г. Казань, 29 сентября – 1 октября 2022г.; III всероссийского форума с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», Томск, 28-29 апреля 2022г.; Российском национальном конгрессе кардиологов, г. Казань, 29 сентября – 1 октября 2022г.; IV всероссийского форума с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», г. Томск, 26 – 28 апреля 2023г.

Публикации

Основное содержание диссертационной работы и ее результатов полностью отражено в 34 научных работах, из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени; 4 статьи в журналах, индексируемых в Scopus; 1 статья в журнале, индексируемом в Web of Science. Протокол исследования и его результаты под названием «FHID» (№ NCT02649517) опубликованы на сайте Clinicaltrials.gov.ru. Получено 2 патента на изобретение и зарегистрирована ЭМБ.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 156 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, приложения. Диссертация иллюстрирована 11 рисунками, содержит 16 таблиц в основном тексте диссертации и 4 таблицы в приложении. Список литературы включает 184 источников (39 отечественных и 145 иностранных).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные подходы в лечении пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Роль воспаления в патогенезе декомпенсации

1.1.1 Хроническая сердечная недостаточность как пандемия современности

Актуальной медицинской и социальной проблемой является ОДХСН. Количество случаев ХСН в настоящее время в Европейских странах составляет - 15 млн, в США - 5,7 млн [19], в РФ - 7,9 млн в год [1]. В настоящее время подтверждаются прогнозы по увеличению количества случаев диагностированной ХСН, более того ожидается их рост на 46% к 2030г [20]. Большая часть бюджета здравоохранения (до 80%) расходуется на оказание медицинской помощи больным ХСН во время госпитализации [4]. При этом около 50% случаев госпитализации в РФ приходится на госпитализацию по поводу ОДХСН [21].

При ИБС после развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) с последующим ремоделированием ЛЖ является одной из причин развития ХСН и ее декомпенсации [6,22], несмотря на то, что за последние 30 лет удалось добиться снижения смертности от ИБС на 40% за счет эффективного инвазивного и медикаментозного лечения [23].

Следует отметить, что выживаемость пациентов ХСН улучшилась в связи с широким внедрением современных подходов в лечении, изменяющих не только качество жизни пациентов, но и прогноз болезни, таких как использование квадротерапии в виде иАПФ, бета-блокаторов, АРМК и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера II типа (иНГКТ-2); реваскуляризации миокарда и девайсной терапии [1,20,141]. Тем не менее \approx 50% людей, страдающих ХСН умирает в течение 5 лет [7,20], а количество ОДХСН не снижается. Все это свидетельствует о недостаточности наших знаний о патофизиологии синдрома ХСН, механизмах его прогрессирования и ОДХСН. В последние годы большое

значение уделяется вопросам воспалительных реакций при ХСН. Это позволило сформулировать парадигму воспаления как причину прогрессирования ХСН, но наряду с этим, результаты экспериментальных и поисковых клинических исследований пока не привели к появлению эффективной противовоспалительной стратегии как при синдроме ХСН, так и ОДХСН [24].

1.1.2 Частота встречаемости острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности

В настоящее время данные крупных регистров, таких как ADHERE и OPTIMIZE-HF-HF, EHFS I и EHFS II, ESC-HF, и ALARM-HF позволяют нам судить об эпидемиологии острой СН. Стало известно, что примерно три четверти случаев острой СН являются случаями ОДХСН. Большая часть из них (45–60%) приходится на ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Кроме того, для этих пациентов характерно наличие сопутствующей АГ в 88% случаях, ИБС – 59% [25]. Комбинация ИБС и АГ встречается у половины пациентов ХСН [1,3].

Данные регистров свидетельствуют о высокой госпитальной летальности – 8,6% и частоте повторных госпитализаций в первые 90 дней – 36,2% [26]. Setoguchi S. в своем наблюдательном исследовании установил, что среди 895 пациентов с диагнозом ХСН – 17% (713) госпитализаций были связаны с ОДХСН. Частота повторных госпитализаций составила 30% в течение двух месяцев, трех месяцев – 27%, шести месяцев – 38%, что означает, что риск смерти значительно возрастает с каждой последующей госпитализацией.

В мета-анализе регистров Павловской больницы Москвы (n=617): регистр, сформированный под руководством Gheorghide M. (n=20118) и ОРАКУЛ (РФ) (n=2496) выявлено, что пациенты РФ, госпитализируемые в стационар, имеют существенно более тяжелое течение ХСН. Так, 72% пациентов в регистре Gheorghide M., госпитализировались однократно в течение предшествующего

года, в свою очередь исследование ОРАКУЛ показало, что в 53% случаев больные госпитализировались более двух раз в течение года [26,27].

Таким образом, несмотря на оптимально разработанную медикаментозную, инвазивную и девайсную терапию при ХСН, число повторных госпитализаций по поводу ОДХСН не снижается. Сложившаяся ситуация, определяет необходимость дальнейшего изучения патогенеза синдрома ХСН и ее декомпенсации с использованием новых высокотехнологичных методов молекулярной биологии и медицины.

1.1.3 Принципы лечения острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности

Больные ХСН, неоднократно сталкиваются с периодическим ухудшением состояния (нарастание одышки, ортопноэ, появление отеков на ногах) - декомпенсацией ХСН [28]. Быстрое нарастание симптомов ХСН требует экстренной госпитализации с немедленным назначением медикаментозного лечения. Нередко обострение ХСН может наступать без явных причин, но чаще всего оно связано с одним или несколькими факторами, такими как обострение ИБС, неконтролируемая АГ, нарушения ритма сердца, инфекции, или отсутствие приверженности больного к медикаментозному лечению и несоблюдению диеты [13]. Поэтому важно определить основные факторы/причины, которые привели к ОДХСН у больного, которые затем необходимо контролировать, чтобы избежать дальнейшего ухудшение состояния:

1. Острый коронарный синдром (ОКС). Пациенты с ОКС должны получать лечение в соответствии с рекомендациями Европейского и национального обществ кардиологов без подъема сегмента ST (nonSTEMI) или с подъемом сегмента ST (STEMI).

2. Гипертонический криз. Причиной ОДХСН является быстрое и чрезмерное увеличением артериального давления (АД), как правило,

проявляющееся отеком легких. Немедленное снижение АД следует рассматривать в качестве основной терапевтической мишени.

3. Нарушения ритма сердца с нестабильной гемодинамикой требуют немедленной медикаментозной терапии, электрической кардиоверсии или установление временного кардиостимулятора.

4. Острые механические причины (разрыв свободной стенки ЛЖ, острая митральная недостаточность), травмы сердца, повреждения во время инвазивных вмешательств, острая недостаточность клапанов сердца, острая расслаивающая аневризма.

5. Острая тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). При острой ТЭЛА являющейся причиной шока или гипотонии, рекомендуется незамедлительное специфическое лечение с реперфузией с помощью тромболизиса, катетеризации или хирургической эмболэктомии согласно рекомендациям [13].

При выраженном синдроме задержки жидкости необходимо внутривенное введение диуретиков под контролем гемодинамики (систолическое артериальное давление (САД) не ниже 90 мм рт. ст.). В случае недостаточного ответа на диуретики, используется ультрафильтрация, а при тяжелой почечной недостаточности – диализ [3,13].

Инотропные средства необходимы для спасения жизни таких пациентов, когда клиническое течение и прогноз зависят от состояния гемодинамики. Использование вазодилататоров приводит к уменьшению пред- и постнагрузки, увеличению ударного объема, хотя убедительных данных о позитивном влиянии на прогноз в проведенных клинических исследованиях не получено [29].

При сниженной сатурации крови кислородом показана оксигенотерапия [13]; при выраженном застое/отеке легких у пациентов с тяжелой одышкой, находящихся в сознании и не отвечающих на медикаментозное лечение, применяется неинвазивная вспомогательная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) через маску. К этому методу относятся: создание постоянного положительного давления в дыхательных путях (СРАР), вентиляция с

перемежающимся положительным давлением (NIPPV) или двухуровневая дыхательная поддержка (BiPAP). Только в редких случаях приходится прибегать к интубации трахеи и механической ИВЛ при неэффективности выше представленных методов.

Применяются так же механические способы поддержки кровообращения (внутриаортальная баллонная контрпульсация, миниинвазивные интрааортальные насосы (Неторумп, Вюрумп), экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)) при быстром ухудшении состояния у пациентов с сохраняющейся гипоперфузией на фоне инотропной поддержки, когда еще не были выполнены необходимые диагностические процедуры для принятия решения о дальнейшем лечении [13,30].

Всем больным ОДХСН после стабилизации состояния показано медикаментозное лечение для изменения прогноза ХСН. В настоящее время это квадротерапия (иАПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА), бета-блокаторы, АМКР, иНГКТ-2), являющаяся краеугольным камнем ОМТ для пациентов, страдающих ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [1].

В последние года особый интерес обращен на использование иНГКТ-2 и ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (ARNI). Благодаря исследованию PARADIGM-HF в 2014г., LCZ696, известный теперь как сакубитрил/валсартан, стал новым лекарственным препаратом и первым в своем классе, ARNI при лечении ХСН II–IV функциональных классов со сниженной ФВ ЛЖ снижая сердечно-сосудистой смерть или количество госпитализаций по поводу СН был снижен на 20%.

Исследование PIONEER-HF было направлено на оценку ARNI у госпитализированных пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Включенные пациенты имели NT-proBNP ≥ 1600 пг/мл или BNP ≥ 400 пг/мл и ФВ ЛЖ $< 40\%$. У пациента после стабилизации ХСН в группе с ARNI отмечалось более значительное снижение NT-proBNP по сравнению с группой, принимавшей эналаприл. Эти данные подтверждают целесообразность использования

сакубитрила/валсартана при стабилизированной ОДХСН или при плановой госпитализации по поводу ХСН [31].

Эмпаглифлозин стал первым иНГКТ-2, который поменял представления о целях назначения данного класса препаратов, показав снижение риска сердечно-сосудистой смерти на 38% и госпитализаций по причине ХСН на 35% у пациентов с сахарным диабетом II типа [32].

Всего за последние 5 лет иНГКТ-2 продемонстрировали уменьшение риска госпитализаций по поводу СН в 8 крупномасштабных исследованиях, наиболее важными являются 2 исследования, изучавших применение дапаглифлозина и эмпаглифлозина при ХСН (DAPA-HF и EMPEROR-Reduced), показавшие, что иНГКТ-2 снижает комбинированный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 26% или госпитализации по поводу ОДХСН у пациентов с ХСН со сниженной ФВ с сахарным диабетом или без него [33].

Мета-анализ клинических исследований препаратов, влияющих на снижение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, показал снижение риска повторных госпитализаций на 24-37% и риска смерти на 14-19% соответственно. Бета-блокаторы снизили смертность на 23%, а дигоксин в свою очередь значительно снизил риск повторных госпитализаций на 60%, в то время как ивабрадин всего лишь на 13% [34].

На рисунке 1 представлены данные основных клинических исследований препаратов с 1986 по 2016гг, влияющих на прогноз этого заболевания [13,35,36].

На протяжении последних десятилетий изучались нейрогормональная и цитокиновая теории прогрессирования ХСН, как с помощью экспериментальных моделей на животных, так и в клинических исследованиях. Блокада нейрогормональной активности продемонстрировала существенные положительные результаты у пациентов с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ [37,35,36], но этого эффекта не обнаружено у препаратов, блокирующих цитокиновую активность.

ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка: основные клинические исследования препаратов, влияющие на прогноз



Рисунок 1 – ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка: основные клинические исследования препаратов, влияющие на прогноз

Выявлено много биологических активных молекул – маркеров, демонстрирующих значение воспаления в прогрессировании синдрома ХСН, определены наиболее значимые сывороточные маркеры, отражающие активность воспаления (С-реактивный белок, фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин-6 и С-концевой части провазопрессина (копептина)), гемодинамического стресса (хромогранин А, адренomedуллин, ST2, предсердный (ANP) и мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-термальный мозговой натрийуретический пропептид (NT-pro-BNP), фиброза миокарда (про-пептида про-коллинатного типа I (PINP), матриксные металлопротеиназы (MMP-2, MMP-8), тканевой ингибитор MMP-4 и N-концевой пропептид III коллагена III (PIIINP) [38,39]. Однако несмотря на достигнутые успехи, следует констатировать факт, что частота госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН остается высокой, что свидетельствует о сложности механизмов воспаления при ХСН, нашем

недостаточном понимании причинно-следственных взаимоотношений и вариантов воспалительных реакций как основы прогрессирования и обострения ХСН [40,41].

Дальнейшее изучение нейрогормональной теории прогрессирования ХСН привело к появлению препаратов, влияющих на систему натрийуретических пептидов. Синтетический натрийуретический пептид б-типа – несеретид прошел клинические испытания. Однако не доказал способность уменьшать риск смерти или частоту повторных госпитализаций по поводу ОДХСН в течение 30 дней по сравнению с плацебо [42].

Рекомбинантный аналог человеческого пептидного гормона релаксина-2 - многообещающий гемодинамический активный препарат, с множеством протективных эффектов на сердце, почки и печень путем ингибирования воспаления, окислительного стресса, некроза клеток и фиброза ткани, а также стимуляции ангиогенеза [43]. Однако в клинических испытаниях серелаксин не показал влияния на долгосрочные исходы по сравнению со стандартной терапией ОДХСН [44].

К препаратам, обладающим кардиотоническими свойствами относится левосимендан, который в клинических испытаниях улучшил клиническое состояние пациентов в течение первых пяти дней. Однако его использование не показало эффективность в снижении смертности от всех причин через 180 дней, кроме того обладал аритмогенным эффектом, и показал более высокий риск смерти по сравнению с плацебо [42,45].

Завершены исследования 2 препаратов, таким как уларитид и TRV0027 [46]. Уларитид, синтетическая форма натрийуретического пептида, вырабатывающегося в почках, оказал только краткосрочный (во время инфузии) положительный эффект [46]. Смешанный лиганд, антагонист рецепторов ангиотензина II - TRV0027, разочаровал ожидания исследователей, так как не влиял на одышку, продолжительность пребывания в больнице по сравнению с плацебо и на частоту повторных госпитализаций [46] (Таблица 1).

В последние 5 лет проводились исследования по использованию верицигуата и ацетазоламида при ОДХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Исследование VICTORIA, в которое включались пациенты с ХСН и ФВ ЛЖ менее 45% после эпизода декомпенсации для исследования верицигуата. Результаты исследования показали, что терапия верицигуатом была связана со снижением частоты развития комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистого события или госпитализация по причине сердечной недостаточности), независимо от базисной терапии сердечной недостаточности [47].

Другое исследование ADVOR проводилось для изучения эффективности ацетазоламида у пациентов с ОДХСН и признаками перегрузки объемом, которое показало, что добавление к терапии ацетазоламида сопровождалось уменьшением выраженности застойных явлений, однако не снижало риск смерти, а также число повторных госпитализаций по поводу ОДХСН [48].

Таким образом, поиск новых лекарственных средств для купирования и предотвращения ОДХСН продолжается, но нельзя не признать, что он является не столь успешным, как количество и скорость появляющихся новых потенциальных мишеней, по результатам экспериментальных данных [42,46].

Таблица 1 – Некоторые препараты при лечении пациентов с острой сердечной недостаточностью, не вошедшие в квадритерапию

Препараты при острой сердечной недостаточности					
Название препарата (исследование)	Механизм действия	Эффекты	Основные побочные эффекты	Снижение смертности	Источники
Несиригид (Ascend-HF)	Синтетический натрийуретический пептид б-типа	Уменьшение одышки	Гипотония	Не снижает	[35,38,42,46]
Левосимендан (LIDO, SURVIVE, REVIVE)	Кардиотоническое средство, повышающее чувствительность сократительных белков к Ca ²⁺ путем связывания с тропонином С миокарда	Увеличение сократимости миокарда	Аритмогенный эффект, Сильные головные боли.	Снижает	[35,39,45]
Серелаксин (RELAX-AHF, RELAX-AHF II)	Рекомбинантный аналог человеческого пептидного гормона релаксина-2	Уменьшение одышки; Вазодилатация; Уменьшение почечной недостаточности	Гипотония	Снижает	[35,38,42,43,44].
Уларитид (TRUE-AHF)	синтетической формой натрийуретического пептида	Уменьшение одышки; Вазодилатация; Увеличение почечного кровотока; Снижение давления заклинивания легочной артерии	Гипотония	Нет данных	[35,38,42]
TRV027 (BLAST-HF)	Селективный антагонист рецепторов ангиотензина II	Уменьшение одышки		Нет данных	[35,38,42]
Омекамтив мекарбил (ATOMIC-HF, COSMIC-HF, GALACTIC -HF)	Активатор кардиомиозина	Уменьшение одышки; Повышение ударного объема; Повышение ФВ ЛЖ	Ишемия миокарда	Нет данных	[21,38,42,49]

1.2 Инвазивное лечение пациентов с хронической сердечной недостаточности

Поскольку в настоящее время частой причиной развития ХСН как в Европе, так и в России являются ИБС и ОИМ [50], то основными методами лечения и профилактики ишемической этиологии заболевания являются чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и аортокоронарное шунтирование (АКШ). Однако единого мнения специалистов по влиянию АКШ и ЧКВ на течение и исход ХСН не существует. Этой проблеме, в отличие от пациентов ИБС без ХСН посвящено немного исследований. В 70-х гг. выполнены 3 крупных клинических исследования, одним из которых был регистр CASS. В общей сложности 2234 пациента со стабильной ИБС рандомизированы для проведения АКШ или получения медикаментозной терапии [51,52,53]. Несмотря на исключение пациентов с тяжелой дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <35%) метаанализ данных исследований выявил, что у 7,2% рандомизированных пациентов ФВ ЛЖ была $\leq 40\%$, и только у 4,0% из них наблюдались первичные симптомы ХСН, а не стенокардии [54], обнаружено отсутствие значимого преимущества хирургического лечения над ОМТ на отдаленные конечные точки.

Одним из последних многоцентровых исследований является STICH, в которое было включено 1212 пациентов со стабильной ИБС, страдающих ХСН с ФВ ЛЖ <35%. Сформировано 3 группы пациентов: ОМТ, АКШ и ОМТ, АКШ с пластикой ЛЖ и ОМТ. Выявлены некоторые преимущества АКШ в сравнении с медикаментозной терапией по сердечно-сосудистой смертности (33% против 28%, $p=0,05$) и комбинированным вторичным конечным точкам (смертность по сердечно-сосудистым причинам, смерть от любой причины или госпитализация по сердечно-сосудистым причинам): 68% против 58%, $p<0,0001$. Однако польза АКШ по анализу первичной конечной точки - смертность от любых причин не подтверждена [29,55,56]. Данных за профилактическое влияние АКШ/АКШ с реконструкцией ЛЖ на частоту ОДХСН в доступной литературе не обнаружено.

При этом летальность и количество осложнений после хирургического лечения напрямую коррелирует с величиной ФВ ЛЖ [13,57].

Недавно Шашкова Н.В. и соавторы представили исследование среди пациентов со стабильной стенокардией функционального класса (ФК) II—III и наличием ХСН ФК II—III по NYHA с ФВ ЛЖ <40% и успешно выполненной ангиопластикой. Авторы заключили, что ИКМП выступает в роли неблагоприятного фактора при восстановлении коронарного кровотока и улучшения перфузии, а успешно выполненная ЧКВ у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ не способствует росту ФВ ЛЖ и улучшению регионального движения стенок ЛЖ [58].

Надо учитывать, что исследований по изучению влияния хирургического лечения на исход заболевания, в которые были бы включены пациенты с четко определенной ХСН мало, а исследований среди пациентов с ОДХСН и вовсе нет, что вероятнее всего обусловлено тяжелым состоянием пациентов и высокой интра- и постоперационной летальностью. В случаях механического повреждения (разрыв свободной стенки ЛЖ, острая митральная недостаточность, травмы сердца, повреждения во время инвазивных вмешательств) как причины развития ОДХСН данные рекомендации по реваскуляризации миокарда основываются исключительно на мнении экспертов.

Что касается стабильного состояния пациентов с ИБС и проявлениями ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (<35%), то им рекомендована реваскуляризация миокарда в следующих случаях: АКШ рекомендуется пациентам с выраженным стенозом ствола или его эквивалентом — проксимальным стенозом передней нисходящей артерии (ПНА) и огибающей артерии (I C); АКШ рекомендуется пациентам с выраженным стенозом ПНА или многососудистым поражением для снижения риска смерти и госпитализации по сердечно-сосудистым причинам (I A); аневризмэктомия ЛЖ вовремя АКШ должна рассматриваться у пациентов с большой аневризмой ЛЖ, если есть риск разрыва, большой тромб или аневризма

вызывает аритмии (IIa C); реваскуляризация миокарда должна рассматриваться при наличии живого миокарда (IIa B);

АКШ с хирургической реконструкцией ЛЖ может рассматриваться у пациентов с рубцом в бассейне ПНА, особенно если предсказуемо достижим послеоперационный конечный диастолический объем (КСО) <70 мл/м² (IIb, B); ЧКВ может рассматриваться, если позволяет анатомия, при наличии живого миокарда, а хирургия при этом не показана (IIb C) [59,60].

Еще одним актуальным вопросом среди пациентов, страдающих ХСН с систолической дисфункцией ишемического генеза, является внезапная сердечная смерть (ВСС), возникающая в 80–85% случаях [57]. Это послужило причиной продолжения поиска новых электрофизиологических методов лечения ХСН. Проводились крупные рандомизированные исследования для оценки эффективности бивентрикулярной электрокардиостимуляции при лечении пациентов с ХСН (PATH-CHF I, PATH-CHF II, MUSTIC, MIRACLE) и по использованию имплантации кардиодефибрилятора (ИКД) для профилактики ВСС с ХСН (MADIT, MADIT II, MUSTT, SCD-HeFT) [59,61,62]. Результаты исследования RESCUE, проводимого среди пациентов ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, показали значительное снижение общей смертности в группе пациентов после КШ - 35,8% и кардиоресинхронизирующей терапии (КРТ) - 15,3%, уменьшения числа повторных госпитализаций 9,9% против 28,7% [63]. По результатам мета-анализа крупных рандомизированных исследований показано достоверное снижение риска смерти на 20% при имплантации КРТ и имплантированного кардиовертера – дефибриллятора (ИКД) [34].

Использование КРТ является клинически доказанным методом лечения ХСН, сопровождающейся диссинхронией сердца. КРТ обеспечивает улучшение качества жизни, клинического статуса ХСН и увеличение продолжительности жизни, за счет обратного ремоделирования сердца и повышения ФВ ЛЖ. Однако стоит заметить, что при ишемической кардиомиопатии улучшить ФВ ЛЖ сложнее, поскольку обратное ремоделирование происходит менее благоприятно [13].

Существует значительное количество нереспондеров – лиц, у которых не удавалось достичь предполагаемого эффекта от КРТ, что явилось основной причиной проведения клинических исследований, направленных на уточнение критериев для отбора пациентов на КРТ. Основные исследования представлены в таблице 2 [13,64,65,66].

Таким образом, имплантация ИКД показана больным с ХСН и ФВ ЛЖ < 35%, несмотря на оптимальное медикаментозное лечение, с целью снижения риска ВСС.

В свою очередь КРТ рекомендовано симптомным больным с ХСН, синусовым ритмом, длительностью комплекса QRS ≥ 150 мс, с блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) и ФВ $\leq 35\%$, несмотря на ОМТ, с целью уменьшения симптомов, заболеваемости и смертности (I A) [13].

Больным с симптомами ХСН, со сниженной ФВ ЛЖ и незначительной удлиненной продолжительностью QRS, но которые не соответствуют критериям для КРТ, проводится модуляция сердечного сокращения. Этот метод, основанный на стимуляции сердца в абсолютный рефрактерный период, оказывающий положительный инотропный эффект, как и КРТ, увеличивая сократимость сердца без увеличения потребности миокардом в кислороде [67].

Больные с терминальной стадией ХСН, плохо поддающейся медикаментозному лечению, становятся претендентами на трансплантацию сердца. Учитывая тот факт, что трансплантация сердца в РФ выполняется относительно редко, были разработаны альтернативные методы ведения пациентов (системы вспомогательного кровообращения) [29]. Искусственный левый желудочек (ИЛЖ) используются для ожидания пересадки сердца, разгрузки миокарда для восстановления его функции, и как средство «окончательной терапии» - аналог искусственного сердца при невозможности трансплантации [29,30].

Таблица 2 – Основные исследования по использованию девайсной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца и систолической дисфункцией левого желудочка

Название	год	Исследование	Результаты
MUSTIC SR	2001	Проспективное рандомизированное, перекрестное слепое исследование среди 67 пациентов с ХСН III ФК по NYHA, <35% с QRS 150 мс и более, СР.	<ul style="list-style-type: none"> - Резкое сокращение количества госпитализаций по поводу ХСН; - Улучшение ФК ХСН по NYHA; - Улучшение качества жизни и толерантности к физическим нагрузкам.
MIRACLE	2002	Проспективное рандомизированное, перекрестное двойное слепое исследование среди 323 пациентов с ХСН III–IV ФК по NYHA, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ с QRS 150 мс и более, СР.	<ul style="list-style-type: none"> - Улучшение ФВ ЛЖ и снижение митральной регургитации у пациентов с КРТ, по сравнению с ОМТ; - Уменьшение массы миокарда ЛЖ; - Улучшение диастолической функции ЛЖ.
MIRACLE ICD	2003	Рандомизированное, двойное слепое параллельно контролируемое исследование среди 369 пациентов с ишемической и неишемической кардиомиопатией, ФВ ЛЖ $\leq 30\%$, длительностью комплекса QRS 130 мс и более и ХСН I—II ФК по NYHA, СР	<ul style="list-style-type: none"> - Существенное снижение смертности от ХСН в группе с КРТ-Д, чем среди пациентов с ИКД; - Снижение госпитализаций по поводу прогрессирования ХСН в группе с КРТ-Д (при исходном QRS 150 мс и более) на 41%; - Уменьшение объема ЛЖ и увеличением ФВ ЛЖ.
COMPANION	2004	Рандомизированное. Сравнение трех групп (КРТ, КРТ-Д, ОМТ) среди 1520 пациентов с ХСН III—IV ФК по NYHA, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, и QRS 120 мс и более, СР.	<ul style="list-style-type: none"> - В группе КРТ в сочетании с ОМТ уменьшился риск смертности от всех причин или госпитализации по поводу ХСН на 19% по сравнению с группой ОМТ. - В группе КРТ-Д в сочетании с ОМТ уменьшился риск смертности от всех причин или госпитализации по поводу ХСН на 20% по сравнению с группой ОМТ. - В группе КРТ-Д в сочетании с ОМТ уменьшился риск смертности от всех причин на 36% по сравнению с группой ОМТ.

Продолжение таблицы 2

Название	год	Исследование	Результаты
CARE-HF	2005	Проспективное рандомизированное исследование двух групп ОМТ против ОМТ и КРТ у 813 пациентов с ХСН III—IV ФК по NYHA, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, QRS 120 мс и более, СР.	<ul style="list-style-type: none"> - Увеличение ФВ ЛЖ на 3,7% через 3 месяца и 6,9% через 18 месяцев; - Увеличение ФВ ЛЖ на 25% в группе КРТ по сравнению с медикаментозной терапией. - Сокращение нарушения внутрижелудочковой проводимости, митральной регургитации и конечного систолического объема.
REVERSE	2008	Проспективное рандомизированное, перекрестное двойное слепое исследование. Сравнение двух групп КРТ/ КРТ-Д с ОМТ среди 610 пациентов с ХСН I—II ФК по NYHA, ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, СР.	<ul style="list-style-type: none"> - В группе с КРТ/КРТ-Д достоверно уменьшились размеры ЛЖ; - Увеличение продолжительности жизни с КРТ на 2,26 года, по сравнению с ОМТ; - Улучшился клинический статус по сравнению с контрольной группой.
MADIT-CRT	2009	Рандомизированное исследование двух групп (КРТ и КРТ-Д) среди 1820 пациентов с ишемической или неишемической кардиомиопатией с ФВ ЛЖ $\leq 30\%$, QRS 130 мс или более, СР.	<ul style="list-style-type: none"> - Снижение событий ХСН на 41% в группе с КРТ (с исходным QRS 150 мс или более); - Снижение объема ЛЖ и улучшение ФВ ЛЖ.
RAFT	2010	Сравнение двух групп с КРТ и КРТ-Д среди пациентов с ХСН II—III ФК по NYHA, ФВ ЛЖ $\leq 30\%$, QRS 120 мс и более с СР или ФП.	<ul style="list-style-type: none"> - Снижение объема ЛЖ и улучшение ФВ ЛЖ; - В группе КРТ-Д частота госпитализаций и смертей, связанных с ХСН, общая смертность достоверно ниже, чем в группе ИКД.
Примечание – СР-синусовый ритм; ОМТ-оптимальная медикаментозная терапия; ФП-фибрилляция предсердий.			

Результаты исследования REMATCH, по постановке ИЛЖ «Thoratec» с терминальной стадией ХСН по сравнению с медикаментозной терапией, показали снижение летальности в течение первого года наблюдения в группе с ИЛЖ (8%) по сравнению с контрольной группой (23%), аналогичная ситуация была с летальностью в течение двух лет наблюдения (25 и 52% соответственно), снижение риска смерти составило 48%. В настоящее время созданы усовершенствованные ИЛЖ, представленные HeartMate II, HeartMate III [30,68,69]. Основное преимущество ИЛЖ третьего поколения, что он имплантируется интраторакально, тем самым геморрагические и инфекционные осложнения сводятся к минимуму [61]. После имплантации ИЛЖ до трансплантации сердца доживают примерно 70-80% пациентов, тогда как при инотропной поддержке с внутриаортальной баллонной контрпульсацией или без нее – лишь 36%. Из этих пациентов примерно 80% после трансплантации сердца выписываются домой [70].

Учитывая дороговизну и труднодоступность альтернативных методов лечения резистентной ХСН, летальность остается высокой, что обуславливает необходимость поиска новых мишеней патогенетической медикаментозной терапии ХСН предотвращающей ее декомпенсацию.

1.3 Воспалительная реакция при ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности

Воспаление – это универсальная реакция на любое повреждение в организме, и ишемия миокарда не является исключением [71,26]. Врожденный иммунитет обеспечивает глобальную неспецифическую защиту от патогенов и/или повреждение тканей, в то время как адаптивная иммунная система обеспечивает высокоспецифичный ответ, который опосредуется В и Т-клетками [26]. Учитывая тот факт, что ишемия миокарда - наиболее распространенная этиология развития ХСН, большое внимание уделяется изучению активации системы врожденного иммунитета при ишемическом повреждении миокарда,

включающее активацию Toll-подобных рецепторов и фактора транскрипции κB (NF- κB), который управляет продукцией цитокинов и хемокинов. Помимо этого, происходит активация системы комплемента и рецепторов конечных продуктов гликирования [72,73,74,75].

Во время ишемии миокарда в крови повышается концентрация маркеров воспалительного ответа, таких как цитокины (интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, фактор некроза опухоли (ФНО- α)), молекулы адгезии и др. В начале воспаления последовательно начинают секретироваться ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 [76]. Затем ИЛ-6 начинает подавлять выработку ИЛ-1 β и ФНО- α , активировать продукцию печенью белков острой фазы воспаления и стимулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что способствует регуляции воспалительного процесса, тем самым оказывая как провоспалительное, так и противовоспалительное действие.

Основное действие ИЛ-6 связано с оказанием кофакторного действия на пролиферацию Т-лимфоцитов, макрофагов, эндотелиальных клеток. Обнаружена так же способность ИЛ-6 переводить воспаление из острой фазы в хроническую с привлечением мононуклеаров. Еще один провоспалительный цитокин, ИЛ-8, который участвует в инициации и поддержании воспаления, отвечает за индукцию адгезивных молекул. ФНО- α влияет на эндотелий, усиливает экспрессию на нем молекул адгезии, активирует макрофаги, нейтрофилы, обуславливает синтез белков острой фазы воспаления. Выраженность экспрессии ИЛ-1 β зависит от тяжести течения стенокардии, а экспрессия ИЛ-6 и ФНО- α коррелирует с неблагоприятным прогнозом ИБС.

Основными негативными эффектами провоспалительных цитокинов являются отрицательное инотропное действие, ремоделирование сердца, активация апоптоза кардиомиоцитов. В свою очередь, ИЛ-10 является сильным деактиватором моноцитов и супрессором различных провоспалительных цитокинов. Доказано, что ИЛ-10 уменьшает тяжесть воспалительного ответа и приводит к благоприятному ремоделированию сердца. Так же разрешению

воспаления и восстановлению тканей способствует ФНО- β , ингибируя синтез провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ФНО- α [76,77].

При несостоятельности иммунного ответа острое воспаление при ишемии миокарда переходит в хроническое и способствует ремоделированию сердца, и как следствие, развитию ХСН [78].

На данный момент особый интерес представляет изучение воспалительной реакции как основополагающего звена в патогенезе ХСН, в том числе одной из основных причин ее декомпенсации. Общеизвестная цитокиновая гипотеза была впервые предложена в 1996г [79], которая позволила определить взаимосвязь между эндогенными цитокинами и прогрессированием ХСН. Наблюдательные исследования продемонстрировали устойчивую провоспалительную цитокиновую активность при прогрессировании ХСН.

Со временем произошло смещение взглядов в отношении хронического воспаления, стали выделять физиологическое воспаление, возникающее в ответ на любое повреждение тканей и необходимое для восстановления, но в случае продолжающегося воспаления оно может перейти в патологическое [80]. Сформулирована воспалительная концепция, в основе которой лежит устойчивое воспаление, присутствующее на ранних стадиях ХСН, а также на более поздних стадиях, когда ХСН верифицирована [150]. Это послужило продолжению изучения иммунного ответа при ХСН.

Многочисленные работы продемонстрировали важную роль иммунного ответа, вызванного ишемией миокарда в прогрессировании ХСН. Последние данные свидетельствуют о роли Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) в прогрессировании ХСН. TLR4 экспрессируется на клеточной поверхности кардиомиоцитов и миелоидных клеток, распознавая специфические лиганды, называемые молекулярными структурами, связанными с повреждением (ДАМП) и патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (ПАМП), которые образуются из поврежденных клеток-хозяев и патогенов, соответственно. Передача сигнала через NF- κ B, контролирующей экспрессию генов иммунного

ответа и апоптоза. Многие триггеры, включая ишемию, могут стимулировать кардиомиоциты для высвобождения ДАМП, таких как белок теплового шока, группа белков высокой подвижности - box-1 (HMGB1), аденозинтрифосфат (АТФ) и реактивные виды кислорода.

Кроме того, повышение активности TLR4 приводит к прогрессированию ХСН, а блокада TLR4 улучшает функцию левого желудочка при ИКМП. Возможно предположить, что постоянное стимулирование TLR4 приводит к прогрессированию ХСН, по-видимому, через ДАМП [82].

Несколько исследований продемонстрировало повышенную экспрессию и выделение воспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, кардиотрофин-1 и Fas-лиганда, а также несколько хемокинов (например, моноцитарный хемоаттрактантный пептид (MCP)-1/CCL2, IL-8/CXCL8, CXCL16 и CCL21) у пациентов с ХСН [83]. Уровень этих молекул в плазме, по-видимому, напрямую зависит от ФК NYHA и ФВ ЛЖ. Ряд экспериментальных исследований показал, что биологические эффекты цитокинов могут объяснять некоторые аспекты синдрома ХСН, а патогенную роль воспалительных цитокинов при ХСН подтверждают различные модели, представленные с помощью трансгенных мышей.

Таким образом, воспалительные цитокины могут регулировать функции миокарда различными механизмами, включая стимуляцию гипертрофии и фиброза путем прямого воздействия на кардиомиоциты и фибробласты, ухудшение сократительной функции миокарда путем воздействия на внутриклеточный транспорт кальция и трансдукцию сигнала через β -адренергические рецепторы, индукцию апоптоза и стимуляцию генов, участвующих в ремоделировании миокарда. [78].

Гибель кардиомиоцитов играет важную роль в прогрессировании ХСН. Апоптоз и некроз происходят в зонах повреждения и воспаления в миокарде, причем апоптоз является доминирующим процессом на начальных стадиях после ишемического повреждения миокарда. Развитие ХСН может быть вызвано

значительными потерями миоцитов в острую фазу ишемии миокарда, а также благодаря хроническому апоптозу. Однако гибель клеток, не локализованная в пораженной ишемической зоне, а в более отдаленных участках миокарда, также приводит к уменьшению сократительных резервов и, следовательно, к прогрессированию ХСН [34,160].

В течение последних 20 лет исследования, направленные на воспроизведение воспалительного ответа, были сосредоточены главным образом на иммунных клетках и использовании противовоспалительных средств [81].

1.3.1 Врожденный иммунный ответ

Врожденный иммунитет – это запрограммированная (неспецифическая) первичная защита организма, осуществляемая клетками из ряда миелоидов, которые после повреждения ткани продуцируют цитокины и активируют систему комплемента. Врожденная иммунная система играет решающую роль в иницировании и прогрессировании воспалительного каскада, направленного на восстановление тканей [79].

Немногочисленные исследования, в которых изучалась роль воспаления при ишемической ХСН, показали, что, продолжающееся воспаление после начальной стадии восстановления, может в дальнейшем распространиться за пределы очага ишемии миокарда, способствуя долгосрочному неблагоприятному ремоделированию ЛЖ [77].

Последние данные исследований, проводимых на животных, продемонстрировали роль воспалительных рецепторов, таких как toll-подобные рецепторы, которые представляют собой трансмембранные белки, распознающие специфические лиганды и участвующие в защите от патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (ПАМП) и дистресс-ассоциированных молекулярных паттернов (ДАМП), высвобождаемых из некротизированных или поврежденных клеток при ХСН [82].

Таким образом, активация TLR инициирует каскад сигналов, включающий активацию факторов транскрипции, таких как активаторный белок 1 и NF- κ B, с последующей секрецией провоспалительных хемокинов и цитокинов, рекрутированием фагоцитов и активацией системы комплемента [60].

Экспрессия TLR в клетках врожденного иммунитета и в некоторых сердечно-сосудистых клетках, включая кардиомиоциты и эндотелиальные клетки, говорит о том, что передача сигнала TLR может иметь важное значение для развития ХСН и представляет собой ценную терапевтическую мишень [83]. Наиболее изученным TLR является TLR4, так как встречаемость его в кардиомиоцитах в 10 раз выше, чем большинство других TLR, а блокада TLR4 во время хронической фазы воспаления может улучшить функцию ЛЖ [151].

Макрофаги оказывают важную кардиопротективную роль в патогенезе ремоделирования и восстановлении миокарда. В фазу воспаления, которая следует за повреждением миокарда, моноциты Ly-6Chi мигрируют из костного мозга и селезенки, чтобы помочь резидентным макрофагам удалить мертвую / поврежденную ткань и клетки, а также продуцировать необходимые ферменты для облегчения ремоделирования и васкуляризации внеклеточного матрикса [84]. Несмотря на несколько популяций сердечных макрофагов, в данном обзоре будут обсуждаться фенотипы M1 и M2 [130,160].

Классически активированные макрофаги (M1, Ly-6ChiCD206⁻CD204⁻), ассоциируются с провоспалительными медиаторами, такими как индуцируемый оксид азота, оксид азота, фактор некроза опухоли (ФНО)- α и ИЛ-12 [139]. Выделяемый ИЛ-12 дополнительно активирует T-клетки CD4, способствующие провоспалительному фенотипу макрофагов [156]. Макрофаги M1 демонстрируют мощные фагоцитарные свойства, необходимые для очистки от некротизированной ткани [85,160]. При фагоцитозе макрофаги выделяют противовоспалительные цитокины, способствующие сдвигу популяции макрофагов к репаративному фенотипу, которые могут удерживать воспалительную реакцию, тем самым уменьшая неблагоприятное ремоделирование сердца [86].

Альтернативно активированные макрофаги (репаративные / M2, Ly-6Cl α CD206 $^+$ CD204 $^+$) секретируют ИЛ-10, хитиназа 3-подобный белок 3-го типа, резистин-бета, активируют аргиназу-1 и CD206 [87], а также ингибируют активность CD4 T-клеток и гранулоцитов, тем самым проявляют противовоспалительные свойства [160]. Интересно то, что целенаправленное истощение популяции M1 или M2 с липосомами клодроната приводит к нарушению восстановления миокарда, способствует дилатации ЛЖ, снижает васкуляризацию и увеличивает смертность после повреждения миокарда [88].

1.3.2 Адаптивный иммунный ответ

Адаптивные иммунные ответы можно разделить на два широких класса: гуморальный и клеточный, которые опосредованы соответственно В- и Т-клетками. Хотя существует литература об экспериментальном использовании В-клеток, полученных из костного мозга, для лечения сердечной дисфункции после ишемии [63], однако большинство проводимых исследований сосредоточено на Т-клетках. Недавние исследования показывают, что регуляторные Т-клетки (Tregs) могут уменьшить проникновение провоспалительных клеток в поврежденную ткань миокарда и предотвратить хроническое воспаление, которое может привести к ХСН [89].

У пациентов с ХСН наблюдался дисбаланс между уровнями провоспалительных Т-хелперных клеток 17 (Th17) и противовоспалительным ИЛ-10 в плазме крови [63]. Кроме того, адаптивный иммунный ответ координируется антиген-презентирующими клетками - дендритными клетками (ДК) [63]. Основные исследования *in vivo* показали, что взаимодействие между врожденным и адаптивным иммунитетом является центральной парадигмой в аутоиммунной ХСН, поскольку ДК с сердечно-специфическими аутопептидами способны индуцировать Т-клетками опосредованный аутоиммунный миокардит у нетрансгенных мышей.

Позже были определены механизмы опосредования, такие как MyD88, связь MyD88 / ИЛ-1 в костном мозге, являются важной составляющей в формировании поствоспалительного миокардиального фиброза и ХСН [15]. В свою очередь анализ результатов ЭМБ, проведенных среди пациентов с симптоматической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), показал, что снижение распространенности ДК коррелирует с неблагоприятными краткосрочными исходами. У этих пациентов наблюдалось ухудшение ФВ ЛЖ, связанное с увеличением повреждения ткани миокарда или снижения васкуляризации, вызывающей ХСН [90].

Известно, что старение обратно коррелирует с кардиопротективной ролью Т-клеток. С увеличением возраста снижение иммуногенности напрямую связано с функциональной активностью тимуса, оказывающего влияние на созревание Т-клеток [91]. У пожилых людей уменьшение пула наивных Т-клеток, и напротив, увеличение пула Т-клеток памяти, таких как CD28null, часто приводит к повышенной восприимчивости к патогенной атаке и последующему развитию сердечной дисфункции [92]. Определяя важность роли Т-клеток в кардиопротекции, образуется значимая мишень для лечения ХСН посредством регуляции адаптивного иммунного ответа [93].

1.3.3 Провоспалительные медиаторы: цитокины

Провоспалительные механизмы ХСН опосредованы различными цитокинами, которые могут вызывать гипертрофию кардиомиоцитов и апоптоз, фиброз и в конечном итоге привести к неблагоприятному ремоделированию сердца. Некоторые из цитокинов, которые были вовлечены в патогенез ХСН, представляют собой ФНО- α , ИНФ- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17 и ИЛ-18. Эти провоспалительные цитокины могут индуцировать как гипертрофию, фиброз, так и апоптоз кардиомиоцитов и способствовать дальнейшему

Было показано, что ФНО- α индуцирует дисфункцию, гипертрофию и фиброз кардиомиоцитов, негативные инотропные эффекты, приводя к дилатации

желудочков и в дальнейшем к смерти [94]. Галектин-3 принадлежит к семейству лектинов, высвобождается поврежденными клетками или макрофагами в ответ на повреждение ткани, участвует в процессе фиброза миокарда, а также напрямую коррелирует с госпитализацией и течением ХСН [95].

Интерлейкин-1

Образование ИЛ-1 β , после обработки NOD-подобными рецепторами семейства пиринового домена (NLRP3), способствует активации костного мозга и приводит к образованию лейкоцитов, тем самым усугубляя воспаление при ХСН [96,134].

Другой цитокин ST2 относится к семейству ИЛ-1 и служит в качестве рецептора для ИЛ-33, который секретируется образованными миоцитами, подвергшимися механической нагрузке, таким образом, являясь маркером кардиостресса, ишемического повреждения, механической нагрузки и воспаления. ST2 прогнозирует нежелательные исходы и смерть пациентов с диагностированной ХСН, а также является сильным прогностическим маркером развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в популяции в целом [97].

Интерлейкин-6

ИЛ-6 является одним из наиболее важных медиаторов при ССЗ, а также потенциальной мишенью для медикаментозной терапии. ИЛ-6 сигнализирует через трансмембранный рецептор, состоящий из специфического рецептора (ИЛ-6R) и каталитической субъединицы гликопротеин 130, оказывая инотропные эффекты, которые опосредуются через канал JAK (Janus kinase) и STAT3 (сигнальный преобразователь и активатор транскрипции), индуцируя гипертрофию и фиброз миокарда, что приводит к диастолической дисфункции левого желудочка.

Повышенная экспрессия ИЛ-6 в миокарде наблюдается на конечной стадии ХСН как ишемической, так и не ишемической этиологии. Интересно и то, что сигнальная передача гликопротеина 130, связанная с ИЛ-6, может быть

кардиозащитной, тогда как чрезмерная активация гликопротеина 130 приводит к прогрессированию ХСН [98].

Интерлейкин-8

ИЛ-8, также известный как хемотаксический фактор нейтрофилов, является другим цитокином, связанным с ХСН. Было доказано, что ИЛ-8 индуцирует хемотаксис, фагоцитоз и ангиогенез, являясь плохим прогностическим фактором, включая госпитализацию, ухудшение ХСН и сердечно-сосудистую смертность [68].

Интерлейкин-17

Доказана регуляторная роль провоспалительного цитокина ИЛ-17А, вырабатываемого Т-хелперами (Th17), за счет усиленного выделения оксида азота и увеличения продуцирования провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β и ИЛ-6. ИЛ-17, индуцирует фиброз миокарда и снижает синтез коллагена, приводит к прогрессированию ХСН и дисфункции ЛЖ. Нейтрализация ИЛ-17А уменьшает воспалительный ответ, включая снижение образования ИЛ-6, ИЛ-1 β и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). Индуктором ИЛ-17А выступает ИЛ-23. В условиях острого воспаления подавление выработки ИЛ-23 или ИЛ-17А улучшает репаративную функцию миокарда [99].

Интерлейкин-33

ИЛ-33 считается двойным про-и противовоспалительным цитокином в семействе цитокинов ИЛ-1, синтезированный сердечными фибробластами, который стимулирует иммунные ответы типа Th2. ИЛ-33 увеличивает продукцию провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6. НК-клетки реагируют на ИЛ-33, продуцируя ИНФ- γ , также известный провоспалительный цитокин. Однако, система ИЛ-33 / ST2, участвует в кардиопротекции, ослабляя неадаптивный прогипертрофический и профибротический ответ миокарда на биомеханическую перегрузку [100,101].

1.3.4 Противовоспалительные цитокины

Противовоспалительные медиаторы, стимулирующие альтернативную активацию макрофагов и пролиферацию Т-лимфоцитов в Th2-клетки [102].

Интерлейкин-4

ИЛ-4 является противовоспалительным цитокином, способствующим дифференцировке макрофагов в клетки M2, ингибирует дифференцировку в клетки M1 и способствует дифференцировке Т-хелпер-клеток в клетки Th2. В свою очередь, активация M2 увеличивает производство ИЛ-10, подавляя патологическое воспаление. ИЛ-4 также уменьшает продукцию провоспалительного цитокина - ФНО- γ . ИЛ-4 увеличивает выработку коллагена и сердечного фиброза при ХСН [68].

Интерлейкин-10

В отличие от других цитокинов, ИЛ-10 служит в качестве основного противовоспалительного цитокина, уменьшает накопление макрофагов и снижает экспрессию воспалительных цитокинов путем подавления передачи сигналов NF- κ B [103], тем самым уменьшая отрицательное ремоделирование ЛЖ.

1.3.5 Доступные варианты лечения с помощью регуляции иммунной реакции при хронической сердечной недостаточности

Клинические исследования, изучающие использование противовоспалительных препаратов при ХСН, в значительной степени не увенчались успехом в предотвращение прогрессирования этого заболевания (Таблица 3).

Таблица 3 – Противовоспалительная терапия иммунорегуляторами при ХСН

Исследование	Препарат	Мишень	Кол-во пациентов	ХСН по NYHA	Клиническая картина	Первичные конечные точки	Результат
Противовоспалительная терапия							
ATTACH [104]	инфликсимаб	ФНО- α	150	III, IV	ИБС, ДКМП	Общий клинический показатель	Неблагоприятный эффект при высоких дозах
RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL [105]	этанерсепт	ФНО- α	1500	II-IV	ИБС, ДКМП	Смертность или госпитализации по поводу ХСН	Нет эффекта
Gullestad et al [106]	талидомид	ФНО- α	56	II-III	ИБС, ДКМП	ФВ ЛЖ	↑ ФВ ЛЖ, ↑ толерантности к физ. нагрузке
Sliwa et al [107]	пентоксифиллин	комплексное	1500	II-IV	ДКМП	Смертность или госпитализации по поводу ХСН	↓ класса по NYHA, ↑ ФВ ЛЖ
Sliwa et al [108]	пентоксифиллин	комплексное	28	II-III	ДКМП	Класс по NYHA, ФВ ЛЖ	↓ класса по NYHA, ↑ ФВ ЛЖ
Sliwa et al [109]	пентоксифиллин	комплексное	18	IV	ДКМП	Цитокины и ФВ ЛЖ	↓ класса по NYHA, ↑ ФВ ЛЖ
Иммуномодуляторная терапия							
ACCLAIM [110]	Целакаде	неспецифичные	2426	I-IV	ИБС, ДКМП	Смерть или госпитализация по ССЗ	Нет эффекта
Gullestad et al. [111]	Jg (B/B)	комплексное	40	II-IV	ДКМП, ИБС	Класс по NYHA, ФВ ЛЖ	↑ клинического статуса, ↑ ФВ ЛЖ
IMAC [108]	Jg (B/B)	комплексное	63	II-IV		ФВ ЛЖ	Нет эффекта

Лечение, нацеленное на ингибирование ФНО- α в условиях ХСН, изучалось посредством этанерцепта и инфликсимаба. Исследования показали положительные эффекты на животных моделях и не наблюдались у пациентов с ХСН. Исследование RENEWAL с участием этанерцепта было остановлено досрочно из-за отсутствия пользы и возможного увеличения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) с более высокими дозами этанерцепта [101]. Исследование ATTACH [102], которое включало инфликсимаб, показало высокую смертность и частоту госпитализаций по поводу ХСН при более высоких дозах инфликсимаба.

Несмотря на то, что пентоксифиллин, являясь неселективным ингибитором фосфодиэстеразы, продемонстрировал уменьшение симптомов ХСН и увеличение ФВ ЛЖ [104,105,106], возможно его эффекты будут выходить за пределы противовоспалительных свойств. Кроме того, иммуноглобулины с внутривенным введением проявляют двойное воздействие на цитокины с повышением регуляции противовоспалительных медиаторов (ИЛ-10) в сочетании со снижением регуляции провоспалительных медиаторов (ИЛ-1). Эта иммунорегулирующая терапия была предложена как потенциальный инструмент для лечения ХСН. Однако результаты оказались неоднозначными [112]. В ходе исследования полученные данные о высоких концентрациях сывороточных цитокинов, привело к тому, что исследователи контролировали активность цитокинов, связанную с иммунорегулированием, не имея целостного понимания об иммунных процессах ХСН и ее декомпенсации.

Еще одним исследованием является D-HART2, изучающее лекарственный препарат, нацеленный на подавление воспаления (блокада ИЛ-1) среди пациентов ХСН с сохранной ФВ ЛЖ - анакинра. Основным эффектом анакинра является увеличение толерантности к физической нагрузке, измеренные как пиковое потребление кислорода при максимальных сердечно-легочных физических нагрузках [36].

В то время как мы получаем более полное представление об иммунных медиаторах и их роли при ХСН и ОДХСН, наши знания, по-прежнему, остаются поверхностными. Неоднозначные результаты исследований по иммунорегуляции возможно связаны с более сложным характером взаимодействия между иммунными клетками и их про- и противовоспалительными медиаторами при ХСН и ОДХСН, требующие тщательного изучения для создания более эффективных стратегий лечения данного заболевания.

К сожалению, большинство из этих исследований не были успешными, несмотря на определение прогностического значения воспалительных биомаркеров при ХСН.

1.3.6 Миокардит как причина развития острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности

К другим причинам развития дисфункции ЛЖ приводящие к ХСН и ОДХСН относятся миокардиты (3,6%) [5] и до 10% среди сердечно-сосудистой заболеваемости в РФ [141]. Миокардит – это воспалительное заболевание сердца, вызываемое преимущественно вирусами, а также и другими инфекционными агентами (бактериями, простейшими), кроме того, может быть вызван широким спектром токсических веществ и лекарственных препаратов и системными иммуноопосредованными заболеваниями [108,127,152,]. По данным зарубежных исследований заболеваемость миокардитом составляет от 10 до 22 случаев на 100 000 человек [113]. В 2013 г. во всем мире было зарегистрировано 1,5 млн случаев миокардита, средний возраст на момент постановки диагноза составляет 42 года [106]. При изучении данной проблемы, большая информация представлена в педиатрии. Точные демографические данные среди взрослого населения сопряжены с проблемами диагностики миокардита из-за наличия коморбидности. На сегодняшний день нет клинически доступных специфических маркеров крови для подтверждения диагноза миокардита, а ЭМБ, как золотой стандарт для окончательного диагноза миокардита, проводится только в небольшом проценте

случаев с подозрением на миокардит [114,127]. Иммуногистохимическими критериями миокардита являются присутствие по меньшей мере 14 лейкоцитов / мм² в миокарде, включая до 4 моноцитов / мм² и 7 или более CD3-позитивных Т-лимфоцитов, а также наличие фиброза и некроза тканей [115]. Этиология миокардита сложна, частыми причинами являются инфекционные и аутоиммунные причины, побочные реакции на лекарственные препараты и хроническое воздействие химиотерапевтических препаратов [127,152]. Наиболее распространенные вирусы, связанные с миокардитом, являются: первичные кардиотропные вирусы, которые могут элиминироваться из ткани миокарда, это аденовирусы и энтеровирусы (такие как вирусы Коксаки А или вирусы Коксаки В и эховирусы); васкулотропные вирусы, которые могут сохраняться в течение всей жизни, это парвовирус В19; лимфотропные вирусы, сохраняющиеся на протяжении всей жизни и принадлежащие к семейству Herpesviridae (такие как вирус герпеса 6 типа, вирус Эпштейна-Барра и цитомегаловирус); вирусы, которые косвенно вызывают миокардит, активируя иммунную систему, это вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита С, вирус гриппа А и вирус гриппа В; и вирусы из семейства Coronaviridae, включая коронавирусы, предполагается, что они косвенно вызывают миокардит, посредством цитокин-опосредованной кардиотоксичности или путем запуска аутоиммунного ответа против компонентов сердца [87,116,152]. Лимфотропные вирусы не обязательно могут инфицировать кардиомиоциты, но косвенно вызывают повреждение сердца, вызывая отрицательный инотропный эффект, вызывая цитокиновый шторм или клеточный иммунный ответ путем молекулярной мимикрии. Однако не малую роль в ремоделировании сердца и прогрессирование ХСН играет аутоиммунное воспаление, а также сочетание вирусного и аутоиммунного воспалений [117]. Аутоиммунное воспаление определяется при наличии иммуногистохимических критериев миокардита и сывороточных сердечных аутоантител (АТ) при отсутствии кардиотропных вирусов в ткани миокарда [118]. Важное прогностическое значение неблагоприятного исхода имеет обнаружение

миокардита и экспрессии в миокарде главного комплекса гистосовместимости (HLA II), а не обнаружение вирусного генома [64].

В настоящее время, учитывая высокую распространенность миокардита, и ИБС, сочетание этих двух нозологий вполне вероятно, материала по данной проблеме в литературе крайне мало, продолжается накопление данных [16].

1.3.7 Возможности использования экспресс-тестов NT-proBNP и sST2 у пациентов с ведущим симптомом одышки при остром инфаркте миокарда

В клинике неотложной кардиологии одной из постоянно возникающих задач является дифференциальная диагностика ОИМ и острой сердечной недостаточности (ОСН) коронарной и некоронарной этиологии у пациентов с синдромом одышки и неспецифическими изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ), т.е. без типичного для инфаркта миокарда подъема сегмента ST (nonSTEMI). В этой ситуации одышка может быть как проявлением ОСН, так и ишемии и/или некроза миокарда, а также может быть вызвана рядом других заболеваний: хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония, анемия, панические атаки и др. В случаях ИМ с подъемом ST (STEMI) алгоритм действий более определен и заключается в скорейшем выполнении чрескожного коронарного вмешательства, но в ряде случаев изменения ЭКГ могут быть обусловлены не STEMI, а перикардитом, хронической аневризмой левого желудочка, блокадами ножек пучка Гиса и т.д., т.е. также требуется дифференциальная диагностика, в частности в отношении ОСН. Для лабораторной верификации ОСН рекомендуется использовать NT-proBNP: при его повышении >300 пг/мл этот диагноз считается подтвержденным [119]. Еще одним перспективным биомаркером сердечной недостаточности является растворимый стимулирующий фактор роста (sST2). Хотя он пока отсутствует в клинических рекомендациях, но интенсивно исследуется при различных кардиологических патологиях: показана его прогностическая значимость, как при ХСН и ОСН [120,121], так и при различных формах ИБС [122,123,124,125,126].

Учитывая отсутствие его в клинических рекомендациях, соответственно отсутствуют и зарегистрированные диагностические критерии. При этом было обнаружено, что при ХСН неблагоприятным диагностическим уровнем sST2 является >35 нг/мл [121]. Такой же уровень был успешно использован и показал прогностическую значимость при делении больных ИМ по группам риска [123]. Поэтому значение $sST2 > 35$ нг/мл в настоящее время рассматривается как диагностический критерий неблагоприятного прогноза при этих заболеваниях. Совместное использование этих биомаркеров в составе мультимаркерной модели повышает их прогностическую значимость [127,128].

Классическим, наиболее широко используемым методом определения и NT-proBNP и sST2 является стандартный иммуноферментный анализ (ИФА), именно с ним были разработаны вышеуказанные диагностические критерии. Но он требует много времени для выполнения и поэтому не может быть использован в порядке «скорой помощи». Для этой цели разработаны экспресс методы диагностики этих биомаркеров [129] и встает вопрос о возможности их адекватного использования и замены ими ИФА в клинике неотложной кардиологии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Набор клинического материала проводили в период с 2015 по 2022 гг. на базе НИИ Кардиологии Томского НИМЦ (директор – Заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, академик РАН Попов С.В.)

Проанализировано 1217 пациентов с ОДХСН, согласно протоколу исследования было включено и обследовано 63 пациента, в возрасте от 32 до с 75 лет, из них: 26 пациентов с признаками ОДХСН со сниженной ФВ ЛЖ, с ранее выполненной полной реваскуляризацией коронарных артерий посредством АКШ и/или ЧКВ (основная группа) и 30 пациентов с признаками ОДХСН (de novo или декомпенсации ХСН) со сниженной ФВ ЛЖ и без ИБС (группа сравнения 1), а также 7 пациентов с ИКМП (группа сравнения 2). Формирование групп исследования проводилось по мере поступления пациентов в отделения института. Набор пациентов в основную группу проводился на базе отделения неотложной кардиологии (исполнителя обязанностей руководителя отделения – д.м.н., доцент, Рябов Вячеслав Валерьевич) НИИ Кардиологии Томского НИМЦ. Кроме того, материалы для групп сравнения 1 и 2 были использованы данные пациентов ранее проходивших обследование в НИИ Кардиологии Томского НИМЦ.

Протокол исследования одобрен Локальным Этическим Комитетом (протокол № 114 заседания Комитета по биомедицинской этике от 16 декабря 2015 г.). Все пациенты дали свое письменное информированное согласие на включение в исследование, иКАГ, ЭМБ, использование результатов и длительное проспективное наблюдение.

2.1 Протокол исследования

Данное исследование является открытым, нерандомизированным, ретро- и проспективным, контролируемым методом исторического контроля. Протокол исследования зарегистрирован на сайте ClinicalTrials.gov под названием «FHID»,

идентификационный номер: NCT02649517 [130]. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.



Рисунок 2 – Дизайн исследования

Критерии включения для основной группы:

1. Мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет и массой тела до 130 кг.
2. Клинические симптомы ХСН в анамнезе.
3. Симптомы ОДХСН, требующие госпитализации, по крайней мере, с 3 симптомами из перечисленных: одышка или положение ортопноэ, влажные хрипы, периферические отеки, увеличение пульсации яремных вен, признаки застоя в малом круге кровообращения по данным рентгенограммы органов грудной клетки.

4. Диагностированная ИБС и ХСН с систолической дисфункции (ФВ ЛЖ <40%) в анамнезе и на момент поступления.

5. Срок включения пациентов в исследование не ранее шести месяцев после полной оптимальной реваскуляризации миокарда (ЧКВ или АКШ).

6. Больные, получавшие оптимальное медикаментозное лечение, согласно рекомендациям российского и европейского обществ кардиологов по лечению ИБС, ХСН.

7. Возможность выполнить ЭМБ.

Критерии исключения для основной группы:

1. Отказ пациента от проведения необходимых исследований.

2. Неудовлетворительная визуализация сердца при его ультразвуковом исследовании.

3. Острый коронарный синдром.

4. Тяжелая сопутствующая патология.

Критерии включения для группы сравнения 1:

1. Симптомы ОСН (de novo или ОДХСН), требующие госпитализации, по крайней мере, с 3 симптомами из перечисленных: одышка или положение ортопноэ, влажные хрипы, периферические отеки, увеличение пульсации яремных вен, признаки застоя в малом круге кровообращения по данным рентгенограммы органов грудной клетки.

2. Отсутствие ИБС в анамнезе.

3. Нарушение систолической функции (ФВ ЛЖ <40%) на момент поступления.

4. Возможность выполнить ЭМБ.

Критерии исключения для группы сравнения 1:

1. Острый коронарный синдром.

2. Ранее диагностированная ИБС в анамнезе.

3. Тяжелая сопутствующая патология.

Критерии включения для группы сравнения 2:

1. Мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет.
2. Клинические симптомы ХСН в анамнезе.
3. Диагностированная ИБС и ХСН с систолической дисфункцией (ФВ ЛЖ <40%) и аневризмой левого желудочка в анамнезе и на момент поступления.
4. Многососудистое поражение коронарных артерий по данным проведенной иКАГ.

Критерии исключения для группы сравнения 2:

1. Симптомы ОДХСН на момент поступления.
2. Тяжелая сопутствующая патология.

Всем пациентам проводилось комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, включающее в себя: сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, определение общепринятых лабораторных показателей (клинико-диагностическая лаборатория НИИ кардиологии Томского НИМЦ, руководитель – канд. мед. наук. Сулова Т.Е.), регистрацию ЭКГ в 12 стандартных отведениях, ЭхоКГ с использованием технологии 2D speckle strain (отделение функциональной и ультразвуковой диагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ, руководитель – профессор, д.м.н. Соколов А.А.), иКАГ (отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ кардиологии Томского НИМЦ, руководитель – канд. мед. наук. Баев А.Е.). ЭМБ (патологоанатомическое отделение НИИ кардиологии Томского НИМЦ, заведующий – канд. мед. наук. Степанов И.В.) выполнялась в основной группе и группе сравнения 1. Кроме того, проводился забор крови для формирования биобанка в основной группе.

Базовая медикаментозная терапия назначалась пациентам согласно национальным и европейским рекомендациям по диагностике и лечению пациентов с ОСН и ХСН и ИБС [1,131], включая в себя препараты: иАПФ / АРА, бета-блокаторы, АМКР, иНГКТ-2, сердечные гликозиды, диуретики, статины, антиагрегантные средства [132].

По истечению 12-месячного периода наблюдения пациенты из основной группы приглашались на визит в исследовательский центр для оценки клинического состояния (наличие симптомов ХСН, комплаентность к терапии, качество жизни), сбора информации по поводу конечных точек, повторного забора крови для биобанка, проведения трансторакальной ЭхоКГ с использованием технологии 2D speckle strain, согласно протоколу, указанному ниже.

Конечными точками определены следующие события: смерть, ТЭЛА, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), желудочковые аритмии, госпитализации по поводу ОДХСН, ОИМ. Дополнительно выделены следующие конечные точки: выявление воспалительного инфильтрата в ткани миокарда, наличие вирусного воспаления в ткани миокарда, ФВ ЛЖ, КДИ ЛЖ, КСИ ЛЖ.

2.2 Клиническая характеристика групп

Полное клинико-инструментальное обследование всех пациентов с ОДХСН, согласно протоколу исследования прошли 56 пациентов с симптомами ОДСН в возрасте от 33 до 75 лет (средний возраст 56,5 (46,0; 64,5)), соответствующие критериям включения и исключения. Согласно проводимому исследованию, пациенты с ОДХСН были разделены на 2 группы группа в зависимости от наличия ИБС: ОДХСН с ИБС и ОДХСН без ИБС. Анамнестические и исходные клинические данные пациентов, участвующих в исследовании, представлены в таблице 1.

Большинство обследованных пациентов 46 (82%) составили мужчины. Среди включенных в исследование, в 7 (12,5%) случаях у пациентов наблюдалась впервые возникшая (*de novo*) ОСН, которые относились к группе ОДХСН без ИБС. Длительность ХСН - 12,5(5,0; 30,5) месяцев. У пациентов, включенных в исследование, до госпитализации ХСН соответствовала III ФК по NYHA – 34 (61%) и IV ФК по NYHA – 22 (39%),

Для определения степени тяжести ХСН при поступлении использовали классификацию ОСН, которая базируется на оценке периферического кровообращения (перфузии тканей) и аускультации легких (застой в легких), где пациентов разделяют на такие группы, как: класс I (группа А) (теплый и сухой); класс II (группа В) (теплый и влажный); класс III (группа L) (холодный и сухой); класс IV (группа С) (холодный и влажный). На момент включения в исследование 17 (30%) пациентов соответствовали критериям «холодный и влажный» и 11 (20%) «холодный и сухой». Из симптомов ОДСН среди обследованных пациентов наиболее часто встречались: перебои в работе сердца – 37 (66%), увеличение печени – 37 (66%), хрипы в легких 36 (64%), цианоз – 29 (52%), одышка (при минимальной физической нагрузке – 24 (43%), в покое – 29 (52%)).

Клиническая картина на момент поступления в стационар была следующей: уровень САД – 110,0 (101,0; 130,0) мм рт. ст., уровень диастолического артериального давления (ДАД) - 70,0(63,5; 80,0) мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 82,0 (71,5; 100,0) в одну минуту. Частота дыхательных движений (ЧДД) при первом осмотре врача приемного отделения была 20,0 (18,0; 24,0) в одну минуту. Застойные хрипы в легких исходно регистрировались у 19 пациента (34%), из них у 10 (18%) имела место картина отека легких. Внутрибольничная пневмония диагностирована была у 4 (7%) пациентов. Наблюдение в палате интенсивной терапии (ПИТ) в связи с тяжестью состояния (нестабильная гемодинамика, выраженная одышка в покое, ортопноэ) потребовалось 13 (23%) больным. Парентеральное лечение в ПИТ и/или отделении кардиологии включало парентеральное введение фуросемида 28 (50%), инотропные препараты 6 (11%), дигоксин 5 (9%). Базовая таблетированная терапия в стационаре состояла из ингибиторов иАПФ / АРА – 53 (95%), бета-адреноблокаторов – 43 (77%), диуретиков – 52 (93%), АМКР – 52 (93%), иНГКТ – 2 – 8 (14%), антиаритмических препаратов – 37 (66%), оральных антикоагулянтов – 36 (64%), дезагрегантов 30 (54%), статинов – 33 (59%), что в целом

соответствует данным российского регистра ЭПОХА-Д-ХСН и крупного международного регистра острой сердечной недостаточности ADHERE.

Стоит отметить, что среди пациентов, включенных в исследование с ОДСН, ранее перенесли инфаркт миокарда – 26 (46%), у которых коронарная реваскуляризация в анамнезе была выполнена в виде ЧКВ – 10 (18%), в виде АКШ – 9 (16%) и в виде комбинации ЧКВ и АКШ в различной последовательности – у 7 (13%) пациентов. В 14 (25%) случаях пациентам для профилактики внезапной сердечной смерти ранее была выполнена ИКД– 9 (16%), электрокардиостимулятора для КРТ – 1 (2%), а так же имплантация электрокардиостимулятора для КРТ с функцией дефибриллятора – 4 (7%). Из сопутствующей патологии у пациентов были выявлены: хроническая болезнь легких у 4 (7%), гипертоническая болезнь (ГБ) – 44 (79%), ОНМК – 9 (16%), ТЭЛА - 9 (16%), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки – 10 (18%), холецистит – 14 (25%), пиелонефрит – 6 (11%), сахарный диабет 2 типа – 24 (43%).

По клиническим проявлениям в группе ОДХСН с ИБС преобладали отеки нижних конечностей ($\chi^2=4,4$; $p=0,037$), а в группе ОДХСН без ИБС - перебои в работе сердца ($\chi^2=10,0$; $p=0,007$), хрипы в легких ($\chi^2=8,6$; $p=0,014$), одышка в покое ($\chi^2=10,3$; $p=0,001$), тахикардия и тахипноэ. По классификации ОСН в группе ОДХСН с ИБС чаще встречались пациенты «холодный-влажный» (38%), а в группе ОДХСН без ИБС – «теплый-влажный» (43%). В группе ОДХСН с ИБС чаще наблюдалась атриовентрикулярная блокада различной степени: 35% против 7% ($p<0,05$). В группе ОДХСН с ИБС до включения в настоящее исследование чаще был имплантирован ИКД: 27 против 7% ($p<0,05$).

По другим клинико-anamнестическим характеристикам группы между собой не различались (Таблица 4).

Таблица 4 – Клинико-анамнестические данные пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, Ме (Q25; Q75), % (n)

Показатели	ОДХСН			ХСН	P1-value	P2-value
	Общая группа n=56	Основная группа (ОДХСН с ИБС) n=26	Группа сравнения 1 (ОДХСН без ИБС) n=30	Группа сравнения 2 (ИКМП) n=7		
Мужской пол, n(%)	46 (82)	22 (85)	24 (80)	6 (86)	0,683	0,878
Возраст, годы	56,5 (46,0; 64,5)	61,5 (57,0; 67,0)	48,0 (39,0; 59,0)	65,0 (57,0; 68,0)	0,002	0,466
Индекс массы тела, кг/м ²	28,0 (25,5; 32,2)	30,0 (25,8; 32,3)	27,4 (24,0; 33,0)	25,2 (23,5; 26,5)	0,307	0,007
Длительность ХСН, мес.	12,5 (5,0; 30,5)	13,0 (6,0; 24,0)	11,0 (3,0; 32,0)	12,0 (5,0; 182,0)	0,610	0,612
Сахарный диабет 2 типа, n(%)	24 (43)	19 (73)	5 (17)	2 (29)	0,066	0,186
Постинфарктный кардиосклероз, n(%)	26 (46)	26 (100)	-	7 (100)	-	1,000
Функциональный класс ХСН по (NYHA) при госпитализации:						
II, n(%)	-	-	-	4 (57)	-	-
III, n(%)	34 (61)	14 (54)	20 (67)	3 (43)	0,082	0,041
IV, n(%)	22 (39)	12 (46)	10 (33)	0 (0)	0,906	-
Клинические проявления ОДХСН при поступлении:						
Цианоз, n(%)	29 (52)	13 (50)	16 (53)	3 (43)	0,908	0,0009
Одышка при физ. нагрузке/в покое, n(%)	24 (43)/ 29 (52)	10 (38)/ 3 (12)	14 (47)/ 16 (53)	7 (100)/ 0 (0)	0,536 / 0,001	0,015/-
Хрипы в легких, n(%)	36 (64)	14 (54)	22 (74)	1 (14)	0,014	0,062

Продолжение таблицы 4

Показатели	ОДХСН			ХСН	P1-value	P2-value
	Общая группа n=56	Основная группа (ОДХСН с ИБС) n=26	Группа сравнения 1 (ОДХСН без ИБС) n=30	Группа сравнения 2 (ИКМП) n=7		
Отеки периферические, n(%)	18 (32)	12 (46)	6 (20)	2 (29)	0,037	0,404
Повышение массы тела за последнюю неделю, n(%)	25 (45)	10 (38)	15 (50)	3 (43)	0,684	0,836
Набухание шейных вен, n(%)	16 (29)	8 (31)	8 (27)	0 (0)	0,735	-
Перебои в работе сердца, n(%)	37 (66)	14 (54)	23 (77)	1 (14)	0,007	-
Печень (до 5 см/ более 5 см), n(%)	31 (55)/6 (11)	15 (58)/3 (12)	16 (53)/3 (10)	1 (14)/0 (0)	0,386/ 0,853	-
Школа оценки клинического состояния (ШОКС), баллы	8,0 (6,0; 10,0)	9,0 (8,0; 10,0)	8,0 (7,0; 10,0)	3,0 (2,0; 5,0)	0,982	0,041
Систолическое АД на момент поступления, мм рт. ст.	110,0 (101,0; 130,0)	122,0 (102,0; 130,0)	110,0 (100,0; 120,0)	120,0 (110,0; 120,0)	0,096	0,774
Диастолическое АД на момент поступления, мм рт. ст.	70,0 (63,5; 80,0)	78,0 (70,0; 80,0)	70,0 (60,0; 80,0)	70,0 (60,0; 80,0)	0,055	0,247
ЧСС на момент поступления, уд/мин.	82,0 (71,5; 100,0)	76,0 (64,0; 90,0)	90,5 (75,0; 107,0)	75,0 (68,0; 84,0)	0,047	0,659
ЧДД на момент поступления, вд./мин.	20,0 (18,0; 24,0)	18,5 (18,0; 20,0)	22,0 (18,0; 26,0)	16,0 (14,0; 18,0)	0,031	0,013

Продолжение таблицы 4

ОДХСН				ХСН	P1-value	P2-value
Показатели	Общая группа n=56	Основная группа (ОДХСН с ИБС) n=26	Группа сравнения 1 (ОДХСН без ИБС) n=30	Группа сравнения 2 (ИКМП) n=7		
Сатурация крови на атмосферном воздухе на момент поступления, %	96,0 (95,0; 97,0)	95,0 (94,0; 95,0)	96,0 (95,0; 96,0)	97,0 (96,0; 97,0)	0,837	0,431
Классификация ОСН:						
Теплый и сухой, n(%)	8 (14)	6 (23)	2 (7)	5 (72)	<0,05	0,606
Теплый и влажный, n(%)	17 (30)	4 (15)	13 (43)	4 (57)	<0,05	-
Холодный и сухой, n(%)	11 (17)	6 (23)	5 (17)	2 (29)	0,547	0,763
Холодный и влажный, n(%)	20 (36)	10 (38)	10 (33)	0	0,603	-
Нарушение ритма и проводимости сердца:						
Желудочковая тахикардия, n(%)	34 (61)	14 (54)	20 (67)	2 (29)	0,337	0,235
Фибрилляция/трепетание предсердий, n(%)	33 (59) / 8 (14)	16 (62) / 5 (19)	17 (57) / 3 (10)	2 (29) / 0	0,712 / 0,326	0,293
Атриовентрикулярная блокада, n(%)	11 (20)	9 (35)	2 (7)	2 (29)	<0,05	0,106
Блокада левой ножки пучка Гиса, n(%)	20 (36)	12 (46)	8 (27)	0	0,129	-
Блокада правой ножки пучка Гиса, n(%)	9 (16)	6 (23)	3 (10)	0	0,151	-
QRS (>120 мс)	28 (50)	16 (53)	12 (40)	0	0,187	-

Продолжение таблицы 4

ОДХСН				ХСН	P1-value	P2-value
Показатели	Общая группа n=56	Основная группа (ОДХСН с ИБС) n=26	Группа сравнения 1 (ОДХСН без ИБС) n=30	Группа сравнения 2 (ИКМП) n=7		
Связь с предшествующей инфекцией, n(%)	13 (23)	4 (15)	9 (30)	0	0,193	-
Инвазивное лечение в анамнезе:						
ЧКВ, n(%)	10 (18)	10 (38)	0	1 (14)	-	-
АКШ, n(%)	9 (16)	9 (35)	0	0	-	-
ЧКВ и АКШ, n(%)	7 (13)	7 (27)	0	0	-	-
Имплантация ИКД (до включения в исследование/во время исследования), n(%)	9 (16)/6 (11)	7 (27)/4 (15)	2 (7)/2 (7)	0	<0,05/ 0,05	-
КРТ (до включения в исследование/ во время исследования), n(%)	1 (2)	1 (4)/0	0/0	0	-	-
Имплантация КРТ-Д (до включения в исследование/ во время исследования), n(%)	4 (7)/7 (13)	2 (8)/4 (15)	2 (7)/3 (10)	0	>0,05/ >0,05	-
Медикаментозное лечение ХСН:						
АРА/иАПФ, n(%)	53 (95)	26 (100)	27 (90)	6 (86)	0,097	0,022
АМКР, n(%)	52 (93)	24 (93)	28 (93)	7 (100)	0,882	0,793

Окончание таблицы 4

Показатели	ОДХСН			ХСН	P1-value	P2-value
	Общая группа n=56	Основная группа (ОДХСН с ИБС) n=26	Группа сравнения 1 (ОДХСН без ИБС) n=30	Группа сравнения 2 (ИКМП) n=7		
Бета-блокаторы, n(%)	43 (77)	20 (77)	23 (76)	6 (86)	0,982	0,078
Ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера	8 (14)	2 (8)	6 (20)	3 (43)	0,189	0,083
Сердечные гликозиды, n(%)	5 (9)	0	5 (17)	0 (0)	0,892	
Диуретики per os, n(%)	52 (93)	23 (89)	29 (96)	4 (57)	0,950	0,057
Парентеральные диуретики, n(%)	28 (50)	10 (33)	18 (60)	0 (0)	0,108	-
Инотропные средства, n(%)	6 (11)	3 (12)	3 (10)	0 (0)	0,858	-
Дезагреганты, n(%)	30 (54)	30 (100)	0	5 (71)	<0,05	0,115
Статины, n(%)	33 (59)	24 (91)	9 (30)	5 (71)	<0,05	0,115
Примечание – $p < 0,05$, статистически значимое между группами; P1 – разница между основной группой и группой сравнения 1; P2 – разница между основной группой и группой сравнения 2; ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АКШ - аортокоронарное шунтирование; ИКД – имплантируемый кардиовертер - дефибриллятор; КРТ - ресинхронизирующая терапия; КРТ-Д - ресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора; ЧСС – частота сердечных сокращение; ЧДД – частота дыхательных движений; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.						

В группу сравнения 2, в которую включено 7 пациентов с ИКМП, проходивших лечение в НИИ Кардиологии Томского НИМЦ в 2021-2022 гг. Средний возраст пациентов в группе составил 65,0 (57,0; 68,0) лет. Наблюдалось значительное преобладание мужчин 6 (86%). Средняя продолжительность ХСН

до включения в исследование составила 12,0 (5,0; 182,0) мес. Число пациентов ХСН II ФК по NYHA – 4 (57%), III ФК по NYHA - 3 (43%), IV ФК по NYHA отсутствовали (Таблица 4). К наиболее часто встречающимся сопутствующим заболеваниям относились: ГБ - 7 (100%), СД 2 - 2 (29%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки 4 (57%).

На момент поступления ведущими симптомами ХСН у пациентов с ИКМП были: одышка при физ. нагрузке 7 (100%), повышение массы тела за последнюю неделю 3 (43%), цианоз 3 (43%) и отеки нижних конечностей 2 (29%). Уровень САД — 120,0 (110,0; 120,0) мм рт. ст., уровень ДАД - 70,0 (60,0; 80,0) мм рт. ст., Средняя ЧСС равнялась 75,0 (68,0; 84,0) уд. / мин. Синусовый ритм был у 2 (29%) пациентов, фибрилляция предсердий – у 2 (29%), желудочковая тахикардия – у 2 (29%), атриовентрикулярная блокада разной градации – у 2 (29%). Увеличения QRS среди пациентов не наблюдалось (Таблица 4).

При сравнительном анализе с основной группой выявлены различия по шкале оценки клинического состояния (ШОКС), в основной группе балл был выше, чем в группе сравнения 2 (9,0 (8,0; 10,0) и 3,0 (2,0; 5,0), $p=0,041$). В основной группе значимо меньше встречалась одышка при физической нагрузке среди симптомов ХСН ($\chi^2=8,4$; $p=0,015$) по сравнению с группой сравнения 2. По физикальным данным в основной группе на 27% была больше ЧДД (22,0 (18,0; 26,0) и 16,0 (14,0; 18,0), $p=0,013$) и на 8% выше ИМТ (27,4 (24,0; 33,0) и 25,2 (23,5; 26,5), $p=0,007$) по сравнению с группой сравнения 2. В базисной терапии ХСН группы различались в назначении АРА/иАПФ ($\chi^2=3,8$; $p=0,022$). По остальным клиничко-анамнестическим параметрам группы не различались (Таблица 4).

Для решения задачи 6 в исследование был включен 41 пациент, последовательно поступивший в отделение неотложной кардиологии НИИ Кардиологии Томского НИМЦ в апреле-мае 2020 г. Средний возраст пациентов составил 62,3 (53,0; 71,0) года, практически поровну мужчин и женщин: 21 (51%) / 20 (49%) (Таблица 5). Соотношение основных диагнозов nonSTEMI / STEMI также было поровну: 21 (51%) / 20 (49%) соответственно. Частота ОСН по Killip

1/2/3 составила 71/12/7% соответственно; пациентов с Killip IV (кардиогенный шок) в исследование не включали. Летальность составила 2% (1 пациент).

Критерии включения: больные с острым инфарктом миокарда с основной или дополнительной жалобой на одышку. Критерии исключения: кардиогенный шок (Killip IV) и активный воспалительный процесс.

Диагноз ОИМ верифицировался на основании критериев согласно 4-му универсальному определению [12]. Всем пациентам при поступлении в стационар выполнялся забор венозной крови в стерильные вакутейнеры с антикоагулянтом К2–ЭДТА. Один полученный образец сразу использовали для определения уровня NT-proBNP на иммунологическом флюорометрическом анализаторе AQT90 FLEX (Radiometer, Германия).

Другой вакутейнер с цельной кровью центрифугировали при скорости 3000 об/мин. в течение 15 мин при комнатной температуре. Образцы полученной плазмы крови использовали для определения sST2 иммунологическим методом оценки латерального потока на анализаторе ASPECT Reader™ T2 с применением тест-системы Aspect-PLUS ST2 (Critical diagnostics, США). Также плазму крови хранили при – 40°C до момента определения NT-proBNP и sST2 методом количественного иммуноферментного анализа.

Таблица 5 – Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с острым коронарным синдромом с основной или дополнительной жалобой на одышку, Me (Q25; Q75), % (n)

Показатель	Значение
Возраст, г.	62,3 (53,0; 71,0)
Муж/жен, n	21 (51) / 20 (49)
Основной DS, n:	
Инфаркт миокарда без подъема ST	20 (49)
Инфаркт миокарда с подъемом ST	21 (51)
ОСН при поступлении, n (%):	
Killip I	29 (71)
Killip II	5 (12)
Killip III	3 (7)
ХСН IА, n (%)	12 (29)
ХСН IВ, n (%)	7 (17)
Летальный исход, n (%)	1 (2)

2.3 Методы исследований

У всех пациентов проводился подробный сбор жалоб, анамнестических данных, выявление факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, физикальный осмотр, а так же инструментальное обследование (иКАГ, ЭМБ).

Через 12 - месяцев периода наблюдения, оценено клиническое течение ХСН в основной группе. Конечными точками определены следующие события: смерть, ТЭЛА, ОНМК, желудочковые аритмии, госпитализации по поводу ОДХСН, инфаркт миокарда. Дополнительно выделены следующие конечные точки: частота выявления воспалительного инфильтрата в ткани миокарда, частота выявления вирусного воспаления в ткани миокарда, ФВ ЛЖ, КДИ ЛЖ, КСИ ЛЖ.

2.3.1 Функциональные методы исследования

Наблюдение за пациентами в основной группе осуществляли в течение всего нахождения их в стационаре, а также через 12 месяцев после выписки из стационара.

Определяемые клинические параметры и критерии их оценки:

1. Клинико-антропометрические показатели – пол, возраст, рост, вес, факторы риска развития ИБС (АГ, курение, СД2, дислипотеинемия, избыточная масса тела (индекс Кетле=масса тела (кг)/рост²(м), при его уровне больше 25)).

2. Оценка клинических проявлений ОДХСН (одышка или положение ортопноэ, влажные хрипы, набухание яремных вен, признаки застоя в малом круге кровообращения по данным рентгенограммы органов грудной клетки, отеки нижних конечностей, признаки застоя по большому кругу - гепатомегалия, асцит, наличие периферических отеков, а так же кахексия, третий тон сердца (ритм галопа)).

3. Оценка тяжести ХСН осуществлялась при поступлении, по выписке больного из стационара и через 12 месяцев после выписки на контрольном визите по критериям функциональных классов Нью-Йоркской ассоциации сердца

(NYHA): I ФК – нет ограничений физической активности, II ФК – Небольшое ограничение физической активности; III – значительное ограничение физической активности, IV – минимальное выполнение физической нагрузки вызывает дискомфорт [3].

4. Определяли толерантность к физической нагрузке с помощью ТШХ на момент выписки из стационара. ФК ХСН определяли в зависимости от дистанции, пройденной пациентом за 6 минут, при этом шестиминутная ходьба на расстояние 426-550 м – I ФК ХСН, 301-425 м – II ФК ХСН, 151-300 м – III ФК ХСН, менее 150 м – IV ФК ХСН [3].

5. Определение взаимосвязи симптомов декомпенсации ХСН с проявлениями респираторных заболеваний, герпетических инфекций.

6. Частоту ССС (ОИМ, нестабильная стенокардия, ОНМК, ТЭЛА, желудочковые аритмии), частота ОДХСН, период развития ХСН от момента постановки диагноза ИБС по результатам иКАГ, продолжительность ХСН в анамнезе.

7. Потребность в получении инотропных препаратов, внутривенных диуретиков.

8. Вышеуказанные параметры фиксировались исходно в первые сутки и через 12 месяцев после выписки из стационара во время контрольного визита.

На контрольном 12-месячном визите у пациентов из основной группы были оценены следующие данные:

1. Проводили физикальный осмотр с оценкой объективных признаков ХСН (одышка в покое (тахипноэ (>20 мин)), влажные хрипы в легких, набухание шейных вен, гепатомегалия, асцит, кахексия, наличие периферических отеков, третий тон сердца (ритм галопа)).

2. Оценивали признаки коронарной недостаточности по наличию стенокардии напряжения (определение ФК согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов), повторного ОИМ, эпизодов нестабильной стенокардии в отдаленные сроки после ОИМ.

3. Оценивали тяжесть ХСН на момент контрольного обследования с помощью критериев ФК по шкале NYHA [3].

4. Оценивали эхокардиографические данные сократительной функции сердца.

5. Оценивали количество госпитализации по поводу ССЗ: плановых, а также в порядке скорой медицинской помощи с диагнозом нестабильная стенокардия, повторный ОИМ, ОДХСН, инсульт, ТЭЛА, желудочковая тахикардия.

6. Оценивали летальный исход.

2.3.2 Лабораторно-инструментальные методы исследования

Определение биомаркеров воспаления

В первые 2 суток нахождения в стационаре у пациентов из основной группы осуществлялся забор крови для формирования биобанка. Натощак производился забор крови из локтевой вены в специальную стерильную вакуумную систему «BD Vacutainer®» двух типов: с активатором свёртывания диоксидом кремния. Полученные образцы инкубировали при комнатной температуре в течение 20 – 30 минут до образования сгустка и центрифугировали в течение 15 минут при скорости 3000 об/мин. при комнатной температуре. Полученную сыворотку и плазму декантировали в одноразовые микропробирки и подвергали заморозке и хранению в температурных условиях при – 40°С.

1. Определение маркеров некроза миокарда (тропонин I, Креатинкиназа (КФК), Креатинкиназа МВ (КФКМВ)) осуществляли на момент госпитализации, затем через 6 и 12 часов для исключения острого коронарного синдрома, как причины декомпенсации ХСН.

2. Определение концентраций ИЛ-1 β , ИЛ-10, ФНО- α , ИЛ-6, ИНФ - γ , сердечного белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК) осуществлялось с помощью наборов фирмы-производителя «Вектор-Бест». Результаты измерения выражали в нг/мл для БСЖК, и в пг/мл – для остальных маркеров. Определение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка СРБ(hs) выполняли с

использованием набора «CRPhs» (BIOMERICA, Австрия), стимулирующего фактора роста, экспрессируемый геном 2 (ST2) методом твердофазного ИФА. Результаты измерения выражали в мг/л.

3. N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида определяли тест-системой «Nt-proBNP» (Biomedica) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Результаты измерения выражали в пг/мл.

4. Определение концентрации Тропонин I выполняли с использованием набора «Troponin I (Human cardiac-specific)» (BIOMERICA, Австрия) методом твердофазного ИФА. Результаты измерения выражали в нг/мл.

5. Качественное/полуколичественное определение иммуноглобулинов класса M и G (IgM и IgG) к вирусу простого герпеса 1, 2 и 6 типов, Эпштейна-Барра, цитомегаловирусу, аденовирусу в сыворотке крови выполняли методом ИФА с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» и «VIDITEST». Результат анализа оценивали положительно при величине коэффициента позитивности (КП) больше 1; при значении КП в диапазоне 0,8–1,0 – результаты считали сомнительными, ниже 0,8 – отрицательными.

6. АТ к ткани миокарда определяли методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием набора «IMMCO Diagnostics» (США). По локализации флюорохрома на гистологическом препарате с использованием люминесцентного микроскопа «AxioScope.A1» определяли наличие антифибриллярных, антисарколемных и антинуклеарных АТ. Концентрацию АТ выражали в титре разведения, где титр выше 1:40 считали положительным результатом.

7. Методом мультиплексного иммуноанализа с использованием системы FLEXMAP 3D Luminex Corporation и диагностической панели «Human Cardiovascular Disease Magnetic Bead Panel 1-Cardiovascular Disease Multiplex Assay», 12-компонентный набор для одновременной количественной оценки любого или всех представленных аналитов в сыворотке: натрийуретический

пептид, NTproBNP, КФК-МВ, хемокины (CXCL6, CXCL16), эндотелин-1, белки, связывающие жирные кислоты (FABP3, FABP4), лиганд суперсемейства ФНО (LIGHT), онкостатин М, плацентарный фактор роста, тропонин I.

2.3.3 Эндомиокардиальная биопсия

Через правую бедренную вену выполнялась ЭМБ правого желудочка (ПЖ) на базе отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции (руководитель - д.м.н., профессора, академика РАН Попов Сергей Валентинович). От каждого пациента было получено по 3 образца миокарда (один из верхушки ПЖ, один из межжелудочковой перегородки и один из выходного тракта ПЖ).

Забор хирургического материала

Хирургический материал из перианевризматической области, который забирался во время проведения АКШ с ремоделированием ЛЖ по Мениканти.

2.3.4 Гистопатологическое исследование

Врачом-патологоанатомом в патологоанатомическом отделении образцы миокарда фиксировались в 10% нейтральном забуференном формалине, что позволяло сохранить морфологию клеток. Далее проводилась стандартная гистологическая проводка с последующей парафинизацией образцов миокарда при помощи гистопроцессора Thermo Scientific Excelsior ES (США). Таким образом, образцы миокарда хранились в виде парафиновых блоков и представляли собой биобанк для последующего изучения и подготовки микротомных срезов. Из каждого парафинового блока было получено по 10 срезов миокарда.

Срезы фиксировались на предметных стеклах с полилизинным покрытием, которое обеспечивало быстрое и прочное прикрепление исследуемого материала к стеклу. Для определения воспаления миокарда проводилось гистопатологическое исследование микротомных срезов с использованием

микроскопа Axio Imager M2 (Zeiss, Германия) в светлом поле и в поляризованном свете. Перед микроскопией препараты были окрашены гематоксилином и эозином по стандартной методике.

2.3.5 Метод проведения иммуногистохимического исследования

Анализ белковой экспрессии маркеров макрофагов CD68, CD3, CD45, CD19, C1q, МНС II проводили при помощи иммуногистохимического анализа образцов миокарда пациентов. В ходе исследования использовались мышинные моноклональные антитела к CD68 (Cell Marque, 168M-96, разведение 1:500), мышинные моноклональные антитела к CD3 (Cell Marque, 103R-96, разведение 1:200), мышинные моноклональные антитела к CD45RO (Santa Cruz, 147M-96, разведение 1:200), мышинные моноклональные антитела к CD 19 (Cell Marque, 119R-16, разведение 1:100), мышинные моноклональные антитела к C1q (Abcam, MA1-83963, разведение 1:1000), кроличьи моноклональные антитела к МНС II (Abcam, ab55152, разведение 1:50), кроличьи моноклональные антитела к антигену вируса герпеса человека 1 типа (cell Marque, 361A-16-ASR, разведение 1:1000), кроличьи моноклональные антитела к антигену вируса герпеса человека 2 типа (cell Marque, 362A-76-ASR, разведение 1:1000), мышинные моноклональные антитела к антигену вируса герпеса человека 6 типа (Abcam, ab128404, разведение 1:100), мышинные моноклональные антитела к аденовирусу (cell Marque, 212M-16-ASR, разведение 1:1000), кроличьи моноклональные антитела к вирусу Эпштейна-Барр (cell Marque, 245R-16-ASR, разведение 1:1000), мышинные моноклональные антитела антигена VP1 к энтеровирусу (разведение 1:1000) и мышинные моноклональные антитела к парвовирусу B19 (cell Marque, 218M-16-ASR, разведение 1:1000). Согласно протоколу иммуногистохимического окрашивания, срезы освобождались от парафина, производилась отмывка в спиртах, с последующей демаскировкой антигенов в цитратном буфере pH 6.0 (Spring Bioscience) на водяной бане при температуре 96°C, блокируя

неспецифическое связывание белков с помощью нанесения пероксидазного блока на 10 минут.

Затем производилось блокирование неспецифического связывания сывороткой (3% бычий сывороточный альбумин в растворе натрий-фосфатного буфера – PBS, phosphate buffered saline) путем ее нанесения на срезы и инкубации срезов во влажной камере при комнатной температуре в течение 30 мин. После этого первичные антитела в рабочем разведении наносились на срезы и инкубировались во влажной камере в течение 60 минут с последующей 3-кратной отмывкой в PBS. Вторичные HRP-меченные антитела наносились на срез на 45 минут (или использовалась система визуализации для антител мышь-кролик) с последующей 4-кратной отмывкой в PBS. Далее добавляли DAB (3,3-диаминобензидин) – 53 хромаген субстрат и производили окрашивание ядер гематоксилином.

После достижения максимальной интенсивности окрашивания срезы промываются водой для прекращения реакции, докрашиваются гематоксилином и заключаются в заливочную среду [133]. С целью оценки наличия и выраженности фиброза окрашивали пикрофуксином по Ван Гизону, для оценки накопления кислых мукополисахаридов - толуидиновым синим. Компьютерную морфометрию материала проводили методом точечного счета в 10–15 случайных полях зрения (1 мм^2) с помощью программ обработки графических изображений (Axio Imager M2, Carl Zeiss).

Согласно иммуногистохимическим критериям определения воспаления в ткани миокарда использовались антитела к CD3, CD45, CD68, к антигену вируса герпеса человека 1,2 и 6 типа, аденовирусу, и вирусу Эпштейна-Барр и парвовирусу B19. С целью выявления аутоиммунного процесса в ткани миокарда использовались антитела к C1q, MHC II, CD19.

Диагноз миокардита устанавливался на основании иммуногистохимических критериев (≥ 14 лейкоцитов / мм^2 в миокарде, включая до 4 моноцитов / мм^2 , и 7 или более CD3-позитивных Т-лимфоцитов) [108]. Активность воспаления и

выраженность фиброза оценивали по 5-бальной системе, представлены в таблице 6 [134].

Таблица 6 – Оценка тяжести повреждения и воспаления кардиомиоцитов

(А) Повреждение кардиомиоцитов	не обнаружено	0
	фокальное	1
	перифокальное	2
(В) Интерстициальное воспаление	≤ 7 Т- клеток/ мм^2	0
	>7 и ≤ 14 Т- клеток/ мм^2	1
	>14 Т- клеток/ мм^2	2
(С) Поражение эндокарда (воспаление, тромбоз)	не обнаружено	0
	обнаружено	1
	максимальный балл	5
Стадия (фиброз)		
(А) Интерстициальный/замещающий фиброз	не обнаружен	0
	>10 и ≤ 20 %	1
	>20 и ≤ 40 %	2
	>40 %	3
(В) Субэндокардиальный фиброз	не обнаружен	0
	обнаружен	1
(С) Эндокардиальный фиброэластоз	не обнаружен	0
	обнаружен	1
	максимальный балл	5

2.3.6 Метод проведения иммунофлюоресцентной реакции

Анализ белковой экспрессии маркеров макрофагов CD68, CD162, CD206, CD80, стабиллина-1 проводили при помощи иммунофлюоресцентного анализа образцов миокарда пациентов из основной группы. В качестве общего маркера макрофагов использовался CD68, в качестве классических маркеров M1 – макрофагов – CD80, в качестве классических маркеров M2 – макрофагов использовались CD163 и CD206, а в качестве исследования дополнительного маркера M2 макрофагов – стабиллин -1.

В ходе исследования использовались первичные антитела к CD80 (Cell Marque, MABF1555, разведение 1:1000), CD163 (Cell Marque, 163M-16, разведение 1:1000), CD206 (Santa Cruz, MR5D3, разведение 1:1000), синтезированные в лаборатории Врожденного Иммуитета и Иммунологической

Толерантности (Университет Гейдельберга) антитела к стабину-1 RS1 (разведение 1:1000). Срезы миокарда освобождались от парафина с последующим демаскированием антигенов в цитратном буфере Tris-EDTA pH 9,0 (Spring Bioscience) на водяной бане при температуре 96°C. Далее на 10 минут наносился пероксидазный блок для блокирования эндогенной пероксидазы. Затем наносилась на них иммунная специфическая сыворотка (3% раствор бычьего сывороточного альбумина на натрий-фосфатном буфере), взятая в рабочем разведении, и помещались во влажную камеру (эксикатор с водой) на 50 минут при температуре 18-21°C. Для удаления избытка специфических антител препарат промывался в забуференном изотоническом растворе натрия хлорида в течение 10-15 минут с последующим ополаскиванием в дистиллированной воде в течение 10 минут. Затем наносили на них первичные антитела к иммуноглобулинам животного, при иммунизации которых была получена использованная на первом этапе иммунная специфическая сыворотка, взятые в рабочем разведении (1:1000), с последующим помещением их во влажную камеру (эксикатор с водой) на 25 минут при температуре 18-21°C. Следующий этап заключался в нанесении на срезы вторичных антител в рабочем разведении: Alexa Fluor 488 (1:300), Cy3 (1:300) и ядерный краситель 4,6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) (1:1000). Приготовление раствора вторичных антител проводилось в светонепроницаемой пробирке типа Эппендорф. Срезы инкубировались в течение 60 минут при комнатной температуре в темной влажной камере. Затем для удаления избытка флуоресцирующих антител препарат промывали в забуференном изотоническом растворе натрия хлорида в течение 10-15 минут с последующим ополаскиванием в дистиллированной воде в течение 10 минут. Далее на срезы наносили среду для заключения (Faramount Aqueous Mounting Medium, Dako Cytomation) и фиксировали покровное стекло. Препараты хранились при температуре 4°C в светонепроницаемом планшете с крышкой. Материал исследовался при помощи микроскопа Axio Imager M2 (Zeiss, Германия). Количество макрофагов было подсчитано с помощью программ обработки графических изображений (Axio

Imager M2, Carl Zeiss). Для каждого маркера производили подсчет позитивных по изучаемым маркерам макрофагов в миокарде в 5 полях зрения при оптическом увеличении 630.

2.3.7 Стандартная эхокардиография и режим 2D speckle tracking imaging

На 3-5-е сутки госпитализации, после стабилизации состояния, пациентам из основной группы проводилась стандартная эхокардиография с применением технологии 2D speckle strain (метод «след пятна»), а также через 12 месяцев на ультразвуковой системе «Vivid E9» с синхронизированной ЭКГ, АД на аппарате Bosotron-2 ("Bosch+Sohn", Германия) и секторным матричным датчиком M5S-D (1,7-4,6 МГц) и датчиком 4VD (1,5 – 4 MHz).

Исследование выполнялось в положении пациента на левом боку с приподнятым с головным концом кушетки, перед каждым исследованием проводили измерение АД по методу Короткова и ЧСС. Регистрировали цифровые сигналы динамического изображения сердца по короткой оси ЛЖ на уровне митрального клапана и папиллярных мышц, из апикальной позиции –5,- 4- и 2-х камерные изображения и по длинной оси ЛЖ. В режиме кинопетли регистрировали три сердечных цикла и затем выполняли оценку деформационных свойств миокарда ЛЖ в каждом сердечном цикле с помощью новой ультразвуковой технологии – 2D-speckle tracking с использованием soft программы (Echopac PC, GE Healthcare) в режиме off-line.

Оценка структурно-функционального состояния ЛЖ проводили с использованием показателей ЭхоКГ, характеризующих сократительную, насосную, диастолическую функцию ЛЖ, параметры, отражающие геометрическую форму и нарушение локальной сократимости ЛЖ выполнялась согласно рекомендациям по оценке камер сердца Американской и Европейской ассоциаций эхокардиографии [135].

Диастолическую функцию оценивали в импульсно-волновом доплерографическом режиме на уровне 4х камер проводилась регистрация

трансмитрального потока с измерением максимальной скорости быстрого (E) и позднего (A) наполнения ЛЖ и их соотношение – E/A.

Также определяли скорость движения боковой части фиброзного кольца МК в раннюю диастолу (e') и соотношение E/e' методом тканевой доплерографии. Для определения времени изоволюметрического расслабления (ВИР) одновременно регистрировали систолический поток в выходном тракте ЛЖ и диастолический трансмитральный кровоток и измеряли от щелчка закрытия МК до щелчка открытия аортального клапана.

Сократительную функцию ЛЖ оценивали за счёт локальной сократимости в каждом из 16 сегментов, согласно рекомендациям Американской ассоциации эхокардиографии: нормокинез – 1 балл, гипокинез – 2 балла, акинез – 3 балла, дискинез – 4 балла. Количественно степень ухудшения локальной сократимости определяли по индексу нарушения локальной сократимости (ИНЛС), равному сумме баллов (норме ИНЛС=1) [136]. В двумерном режиме из парастернального доступа по длинной оси ЛЖ определяли переднезадний размер ЛП, правого желудочка (ПЖ), конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР), выводной отдел ЛЖ (ВОЛЖ).

Для анализа показателей в режиме 2D speckle strain регистрировали двухмерные изображения ЛЖ в количестве трех сердечных циклов при частоте кадров не менее 60/сек. и переносили на рабочую станцию «EchoPAC» (GE, Healthcare), где далее оценивали показатели в режиме off-line.

Оценку деформации и скорости деформации ЛЖ в продольном, радиальном направлениях и по окружности, ротации, скручивания, раскручивания и поворота по оси ЛЖ выполняли при оконтуривании границ эндокарда и формирование региона интереса, затем «автоматически» получали изогнутый M-режим, кривые Strain (%) и Strain Rate (s^{-1}) от сегментов ЛЖ, кривые глобальной деформации и скорости глобальной деформации ЛЖ. По кривым, полученным из апикальной позиции на уровне 5х, 4х, 2х камер и по длинной оси ЛЖ, рассчитывали глобальную продольную деформацию ЛЖ (GLS) и скорость глобальной

деформации ЛЖ в продольном направлении в систолу, в период ранней диастолы, а также деформацию и скорость деформации каждого из 6 визуализируемых сегментов ЛЖ, усредненное значение GLS определялось автоматически [118,137].

В конце исследования автоматически создается 16 сегментарная топографическая карта - «бычий глаз», позволяющая графически и количественно (в процентах) оценить показатель GLS [118]. Ротация оценивалась из парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне базальных сегментов и верхушки, скоростные показатели ротации оценивались в конце систолы. Ротация верхушки в норме имеет положительное значение, а ротация на базальном уровне – отрицательное значение, так как верхушка в систолу движется против часовой стрелки, а базальные сегменты – по часовой стрелке. Скручивание ЛЖ рассчитывалось как абсолютная разница между апикальной и базальной ротацией [138]. Референсные значения показателей технологии 2D strain определены только для величины GLS, равной от $-17,3$ и до $-21,5^\circ$, [118], остальные референсные показатели получены нами при анализе опубликованных данных здоровых добровольцев [121]. Согласно которым референсная величина базальной ротации ЛЖ составляет от -3 до $-8,6^\circ$, для систолической скорости базальной ротации – от $-43,4$ до $-79^\circ / \text{с}$, для апикальной ротации ЛЖ – от 4 до $14,8^\circ$, для систолической скорости апикальной ротации – от $32,3$ до $116^\circ / \text{с}$, для Twist – от $7,1$ до $20,1^\circ$.

2.4 Статистическая обработка материала

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ STATISTICA 10.0. Характер распределения признаков оценивали с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Вилка и визуально с помощью построения гистограмм. Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовали: критерий Манна-Уитни при сравнении двух независимых групп, для сравнения двух зависимых переменных – критерий Вилкоксона и критерий знаков.

При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Если имелись ячейки с ожидаемой частотой меньше 5, то применяли двусторонний точный критерий Фишера или поправку Йетса (для таблиц 2x2); для зависимых переменных использовали критерий Мак-Немара (для таблиц 2x2). При множественном сравнении (3 и более групп) применяли поправку Бонферрони. Для поиска взаимосвязей между переменными применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена.

Анализ выживаемости в группах проводили с помощью метода Каплана-Мейера, для сравнения двух кривых использовали логранговый критерий. Для оценки согласованности результатов, полученных одним и двумя исследователями, использовали метод Блэнда-Алтмана, принцип которого заключается в вычислении средней величины и стандартного отклонения разности измерений.

Для выявления предикторов развития неблагоприятных сердечно - сосудистых использовали ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом AUC (площади под кривой). Данные представляли в виде медианы (Me) и квартильного размаха (Q25-Q75 – 25-й и 75-й процентиля). Критический уровень значимости p-value для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Сравнительный морфологический анализ материала, полученного с помощью эндомиокардиальной биопсии, у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности с интраоперационным, полученного из периневризматической области у пациентов с ишемической сердечной недостаточностью

В данном разделе представлены показатели клеточного состава ткани миокарда, полученного ЭМБ и интраоперационно.

По результатам морфологического исследования ткани миокарда хронический активный миокардит диагностирован у большинства пациентов в основной группе и группе сравнения: 18 (69%) и 24 (80%) соответственно, без статистически значимого различия между ними ($p=0,121$). В группе сравнения 2, у пациентов с ИКМП, случаев миокардита не обнаружено. В большинстве случаев был верифицирован хронический миокардит вирусной этиологии: в основной группе у 13 (50%) пациентов, в группе сравнения 1 - у 21 (70%) пациента, также без статистически значимого различия ($p=0,121$). Вирусно-аутоиммунный миокардит диагностирован в 4 случая в основной группе и группе сравнения 2; аутоиммунный миокардит диагностирован только у одного больного в основной группе.

Обнаружено, что в основной группе и группе сравнения 1 CD3+ (Т-лимфоцитов) было значительно больше, чем в группе сравнения 2: 10,5 (4,0; 14,0) и 15,0 (10,0; 21,0) против 2,0 (1,0; 5,0) ($p=0,0005$) и ($p=0,004$) соответственно. Количество CD45 RO+ клеток в основной группе и группе сравнения 1 было значительно больше, чем в группе сравнения 2: 10,5 (8,0; 19,0) и 18,0 (10,0; 23,0) против 2,0 (1,0; 3,0) ($p=0,00001$) и ($p=0,00006$) соответственно (Таблица 7).

В миокарде экспрессия АГ кардиотропных вирусов определялась в большинстве случаев: 89%, 93% и 100% в основной и 1-й и 2-й группах сравнения соответственно без статистически значимого различия. Среди них наиболее часто

встречалась экспрессия АГ энтеровируса: 77%, 93%, и 100% в этих группах соответственно (Таблица 7).

Таблица 7 – Результаты иммуногистохимического исследования у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и у пациентов с ишемической кардиомиопатией, Ме (Q25; Q75)

Название	Основная группа (ОДХСН с ИБС) n=26	Группа сравнения 1 (ОДХСН без ИБС) n=30	Группа сравнения 2 (ИКМП) n=7	p-value	Критерий Фридмана с поправкой Бонферрони		
					1-2	2-3	1-3
CD68+	16,0 (9,0; 20,0)	12,0 (6,0; 20,0)	10,0 (5,0; 18,0)	0,246	0,085	0,153	0,039
CD3+	10,5 (4,0; 14,0)	15,0 (10,0; 21,0)	2,0 (1,0; 5,0)	0,0005	0,018	0,00008	0,004
CD45 RO+	10,5 (8,0; 19,0)	18,0 (10,0; 23,0)	2,0 (1,0; 3,0)	0,0006	0,083	0,00006	0,0001
Миокардит, n(%)	18 (69)	24 (80)	0	-	0,121	-	-
Вирусный миокардит, n(%)	13 (50)	21 (70)	0	-	0,042	-	-
Вирусно-аутоиммунный миокардит, n(%)	4 (15)	3 (10)	0	-	0,181	-	-
Аутоиммунный миокардит, n(%)	1 (4)	0	0	-	-	-	-
Экспрессия антигенов кардиотропных вирусов в ткани миокарда, n(%)	23 (89)	28 (93)	7 (100)	0,348	0,078	-	-
VP1 энтеровируса, n(%)	20 (77)	24 (80)	7 (100)	0,443	0,250	0,246	0,198
Парвовирус В19, n(%)	0	0	1 (14)	-	-	-	-
Вирус герпеса человека 1 типа, n(%)	2 (8)	3 (10)	0	0,089	0,176	-	-
Вирус герпеса человека 2 типа, n(%)	2 (8)	3 (10)	0	-	0,278	-	-

Продолжение таблицы 7

Название	Основная группа (ОДХСН с ИБС) n=26	Группа сравнения 1 (ОДХСН без ИБС) n=30	Группа сравнения 2 (ИКМП) n=7	p-value	Критерий Фридмана с поправкой Бонферрони		
					1-2	2-3	1-3
Вирус герпеса человека б типа, n(%)	13 (50)	16 (53)	5 (71)	0,237	0,206	0,051	0,030
Аденовирус, n(%)	0	0	1 (14)	-	-	-	-
Вирус Эпштейна-Барра, n(%)	6 (23)	6 (20)	1 (14)	0,866	0,240	-	-
Цитомегаловирус, n(%)	2 (8)	2 (7)	0	-	0,283	-	-
Вирусоносительство, n(%)	4 (15)	4 (13)	7 (100)	0,00009	0,030	0,00007	0,00008
Вирусно-аутоиммунная реакция в ткани миокарда без миокардита, n(%)	2 (8)	0	0	-	-	-	-
Активность воспаления в ткани миокарда по классификации Basso, C. and et. al.:							
Степень активности (G)	2,5 (1,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	0	-	0,293	-	-
Стадия фиброзирования (S)	3,0 (2,5; 4,0)	3,0 (1,0; 3,0)	0	-	0,333	-	-
Примечание – $p < 0,05$ и при использовании поправки Бонферрони $p < 0,017$ (0,05/3), статистически значимое. CD45RO+ – Т-лимфоциты; CD3+ – Т-киллеры; CD68+ – моноциты/макрофаги.							

Экспрессия АГ других вирусов (парвовирус В19, герпеса человека 1 типа, 2 типа, 6 типа, аденовирус, цитомегаловирус) встречалась значительно реже и достоверность различия обнаружена только у экспрессии АГ вируса герпеса человека 6 типа между основной и группой сравнения 2: 13(50%) против 5 (71%) ($p=0,03$).

Основная группа и группа сравнения 1 не различались статистически по степени активности миокардита, оцениваемой по наличию повреждения кардиомиоцитов, выраженности и характеру воспалительной инфильтрации, вовлечению в процесс эндокарда (G) и стадии фиброзирования, включающей

оценку выраженности интерстициального и субэндокардиального фиброза, наличия фиброэластоза эндокарда (S).

В основной группе и группе сравнения 1 вирусоносительство регистрировалось значительно реже, чем в группе сравнения 2: 15% и 13% против 100% ($p < 0,05$).

Таким образом, в большом количестве случаев выявлялся хронический активный миокардит в основной группе и группе сравнения 1, тогда как в группе сравнения 2 не было диагностировано миокардита ни в одном случае. Обнаружена была высокая выявляемость экспрессии АГ кардиотропных вирусов во всех группах. Среди них наиболее часто встречалась экспрессия АГ энтеровируса, вируса герпеса человека 6 типа.

3.2 Сравнительный анализ лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и ишемической болезнью сердца

По результатам проведенного ИГХ основная группа, в которую вошло 26 пациентов с ОДХСН с ИБС, была разделена на 2 подгруппы, в зависимости от диагностированного миокардита.

3.2.1 Сравнительный анализ результатов иммуногистохимического исследования ткани миокарда у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезни сердца в зависимости от диагностированного миокардита

В группе без миокардита вирусоносительство наблюдалось в 50% случаев, также у 2 пациентов обнаружены признаки вирусно-аутоиммунной реакции без признаков миокардита (25%) (Таблица 8). Общие лейкоцитарные антигены (CD45 RO+) в подгруппе с миокардитом регистрировались чаще, чем в группе без миокардита: 14,0 (10,0; 21,0) против 8,0 (4,0; 8,0) ($p = 0,006$). По всем другим изучаемым показателям относительно отдельных вирусов группы не различались.

Степень активности воспаления (G) в ткани миокарда по классификации Basso, S.and et. al. в группе миокардита была закономерно выше, чем в группе без миокардита: 3,0 (2,0; 4,0) против 1,0 (1,0; 2,0) ($p=0,017$) (Таблица 8).

Таблица 8 – Результаты иммуногистохимического исследования биопсии миокарда у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезни сердца, Ме (Q25; Q75)

Название	Основная группа (ОДХСН и ИБС) n=26		p-value
	Миокардит (n=18)	Без миокардита (n=8)	
CD68+	16,0 (12,0; 21,0)	15,0 (8,0; 16,0)	0,086
CD3+	11,0 (5,0; 16,0)	4,0 (1,0; 10,0)	0,137
CD45 RO+	14,0 (10,0; 21,0)	8,0 (4,0; 8,0)	0,006
CD 19	0	0	-
C1q	2,0 (1,0;3,0)	1,0 (0,0;3,0)	0,375
MHL II	4,0 (2,0;6,0)	3,5 (1,0;5,0)	0,511
MHL II/баллы	2,5 (1,0; 4,0)	3,0 (1,0; 4,0)	1,000
Вирусный миокардит, n(%)	13 (72)	0	-
Вирусно-аутоиммунный миокардит, n(%)	4 (22)	0	-
Аутоиммунный миокардит, n(%)	1 (5,5)	0	-
Экспрессия антигенов кардиотропных вирусов в ткани миокарда, n(%)	17 (94)	6 (75)	0,152
VP1 энтеровируса, n(%)	16 (89)	4 (50)	0,075
Парвовирус B19, n(%)	0	0	-
Вирус герпеса человека 1 типа, n(%)	2 (11)	0	-
Вирус герпеса человека 2 типа, n(%)	2 (11)	0	-
Вирус герпеса человека 6 типа, n(%)	10 (56)	3 (38)	0,395
Аденовирус, n(%)	0	0	-

Продолжение таблицы 8

Название	Основная группа (ОДХСН и ИБС) n=26		p-value
	Миокардит (n=18)	Без миокардита (n=8)	
Вирус Эпштейна-Барра, n(%)	5 (28)	1 (13)	0,478
Цитомегаловирус, n(%)	1 (5,5)	1 (13)	1,000
Вирусоносительство, n(%)	0	4 (50)	-
Вирусно-аутоиммунная реакция в ткани миокарда без миокардита, n(%)	0	2 (25)	-
Активность воспаления в ткани миокарда по классификации Basso, C. and et. al.:			
Степень активности (G), баллы	3,0 (2,0; 4,0)	1,0 (1,0; 2,0)	0,017
Стадия фиброзирования (S), баллы	3,0 (2,0; 4,0)	3,0 (3,0; 3,0)	1,000
Примечание – $p < 0,05$, статистически значимое. CD45RO+ – Т - лимфоциты; CD3+ – Т - киллеры; CD68+ – моноциты/макрофаги.			

Таким образом, группы были сопоставимы по экспрессии АГ кардиотропных вирусов. В группе без миокардита наблюдалось 2 случая вирусно-аутоиммунной реакции в ткани миокарда.

3.2.2 Динамика основных показателей стандартной эхокардиографии у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезни сердца в зависимости от диагностированного миокардита

Сравнительный анализ исходных эхокардиографических показателей не выявил различий между группами. Через год передне-задний размер ЛП в группе с миокардитом оказался меньше, чем в группе без миокардита: 45 мм против 50 мм ($p=0,044$), а ИС уменьшился на 14% с 0,7 (0,6; 0,8) до 0,6 (0,6; 0,8) ($p=0,018$), тогда как в группе без миокардита этот показатель не изменился в течение года наблюдения (Таблица 9).

Таблица 9 – Динамика основных показателей стандартной эхокардиографии у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезни сердца в зависимости от диагностированного миокардита, Me (Q25; Q75]), n (%)

Показатели	Исходно				Через 12 месяцев				P2-value	P3-value	Δ1	Δ2	Δ3
	Общая группа (n=26)	Миокардит (n=18)	Без миокардита (n=8)	P1-value	Общая группа (n=16)	Миокардит (n=9)	Без миокардита (n=7)	P1-value					
КДИ ЛЖ, мл/м ²	105,7 (93,0; 124,6)	114,3 (93,0; 129,0)	97,8 (87,1; 105,8)	0,232	122,1 (86,4; 138,6)	117,7 (86,5; 140,0)	126,5 (86,4; 137,2)	0,916	1,000	0,450	-0,05	-0,22	0,23
КСИ ЛЖ, мл/м ²	79,7 (63,9; 95,5)	83,9 (63,9; 99,1)	77,7 (58,1; 85,7)	0,523	95,1 (55,4; 117,6)	81,9 (48,5; 118,9)	104,5 (62,4; 116,3)	1,000	0,724	0,450	-0,11	-0,30	0,28
ФВ ЛЖ, %	24,0 (19,0; 30,0)	24,5 (19,0; 35,0)	22,2 (18,0; 29,7)	0,545	19,0 (15,0; 34,0)	25,0 (14,0; 38,0)	18,0 (15,0; 28,0)	1,000	0,724	0,371	-0,30	-0,49	0,04
ИНЛС, усл. ед.	2,0 (1,82,1)	1,9 (1,8; 2,2)	2,0 (1,8; 2,1)	0,933	1,9 (1,6; 2,0)	1,9 (1,8; 1,9)	1,8 (1,5; 2,1)	0,595	0,683	0,683	1,52	-0,34	3,90
МЖП, мм	10,5 (10,0; 12,0)	10,0 (9,0; 11,0)	11,5 (10,0; 13,0)	0,226	11,3 (9,5; 12,0)	10,0 (9,0; 11,5)	12,0 (10,0; 12,0)	0,113	0,724	1,000	-0,10	-0,13	-0,06
ЗСЛЖ, мм	11,0 (10,0; 12,0)	11,0 (10,0; 12,0)	11,5 (10,3; 14,0)	0,308	12,0 (10,5; 13,0)	11,0 (11,0; 13,0)	12,0 (10,0; 13,0)	0,629	1,000	1,000	-0,05	-0,06	-0,05
УИ, мл/м ²	26,5 (17,6; 29,9)	28,4 (18,8; 31,2)	18,8 (17,2; 28,1)	0,758	22,0 (21,0; 29,4)	24,4 (21,0; 36,1)	21,7 (20,9; 24,0)	0,397	0,371	0,683	-0,07	-0,15	0,01
СИ, л/мин/м ²	1,9 (1,4; 2,4)	1,9 (1,6; 2,4)	1,7 (1,1; 2,4)	0,526	1,5 (1,4; 1,5)	1,5 (1,4; 2,2)	1,5 (1,4; 1,5)	0,848	1,000	0,683	-0,10	-0,17	-0,03
ИС ЛЖ, у.е.	0,7 (0,6; 0,8)	0,7 (0,6; 0,8)	0,7 (0,6; 0,7)	0,760	0,6 (0,6; 0,8)	0,6 (0,6; 0,8)	0,6 (0,6; 0,7)	0,680	0,018	0,371	-0,03	-0,04	-0,03
ЛП, мм	49,5 (48,0; 55,0)	48,5 (48,0; 55,0)	50,5 (47,5; 55,5)	0,599	47,0 (44,0; 50,5)	45,0 (43,0; 46,0)	50,0 (48,0; 52,0)	0,044	0,289	0,683	-0,18	-0,32	0,01
ЛПИ, л/м ²	51,0 (40,9; 64,0)	51,0 (40,9; 73,6)	53,6 (39,0; 61,6)	0,437	40,8 (37,6; 46,0)	40,6 (37,6; 45,2)	44,4 (35,6; 48,5)	0,617	0,131	0,683	-0,10	-0,12	-0,08

Продолжение таблицы 9

Показатель	Исходно				Через 12 месяцев				P2-value	P3-value	Δ1	Δ2	Δ3
	Общая группа (n=26)	Миокардит (n=18)	Без миокардита (n=8)	P1-value	Общая группа (n=16)	Миокардит (n=9)	Без миокардита (n=7)	P1-value					
ИММ ЛЖ, г/м ²	164,9 (136,0; 182,0)	160,7 (136,0; 180,3)	166,1 (126,4; 232,9)	0,242	173,9 (123; 203,4)	128,0 (123,0; 185,0)	189,0 (164,7; 214,8)	0,244	0,182	0,683	-0,14	-0,13	-0,14
ПЖ, мм	34,0 (28,0; 39,0)	33,0 (25,0; 39,0)	36,0 (31,0; 37,5)	0,617	36,0 (27,0; 41,0)	33,5 (27,0; 37,5)	37,0 (33,0; 43,0)	0,384	0,724	0,371	0,04	-0,05	0,11
СДПЖ, мм рт. ст.	50,0 (38,5; 64,0)	50,0 (37,0; 65,0)	47,0 (46,0; 52,0)	0,433	34,5 (30,5; 42,0)	33,0 (29,0; 37,0)	41,0 (35,0; 47,0)	0,405	0,074	-	-0,41	-0,39	-0,50
Е/А	2,8 (2,1; 3,7)	2,7 (1,5; 3,7)	3,0 (2,8; 3,6)	0,413	2,0 (0,9; 3,3)	2,0 (0,9; 3,3)	1,5 (0,8; 3,9)	0,819	0,617	1,000	-0,52	0,13	-1,60
ДДЗ типа	16 (53)	11 (61)	5 (63)	0,946	6 (20)	5 (28)	1 (13)	0,394	0,123	0,728	-	-	-
МН 1-2/3-4ст.	-	9/7	7/1	0,988/ -	-	6/4	6/0	0,100/ -	0,464	0,635	-	-	-
ТН 1-2/3-4ст.	-	8/1	1/2	-	-	6/0	6/1	0,100	0,746	0,564	-	-	-

Примечание – $p < 0,05$ статистически значимое. P1-статистически значимое между группами, P2 - статистически значимое внутри группы с миокардитом, P3 - статистически значимое внутри группы без миокардита, КДИ-индекс конечного диастолического объема, Δ1 – дельта в общей группе, Δ2 – дельта в группе с миокардитом, Δ3 – дельта в группе без миокардита, КСИ-индекс конечного систолического объема, ФВ ЛЖ-фракция выброса левого желудочка, ИНЛС–индекс нарушения локальной сократимости, МЖП-межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ-задняя стенка левого желудочка, ИС ЛЖ – индекс сферичности левого желудочка, ЛП-левое предсердие, ЛПИ-индекс объема левого предсердия, ИММ ЛЖ- индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ-левый желудочек, УИ - удельный индекс, СИ -сердечный индекс, СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке, Е – скорость раннего диастолического наполнения, А – скорость позднего диастолического наполнения, их соотношение – Е/А, ДД – диастолическая дисфункция.

В течение 12 месячного периода наблюдения отмечается тенденция к снижению СДПЖ в обеих группах (Таблица 9). Таким образом, анализ эхокардиографических показателей не показал различий между группами, у всех пациентов была зарегистрирована дилатация ЛЖ, нарушение локальной сократимости и ФВ ЛЖ менее 40%.

3.2.3 Динамика показателей 2D speckle-tracking эхокардиографии у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезни сердца в зависимости от диагностированного миокардита

Данное инструментальное исследование было выполнено 15 пациентам: 9 – с миокардитом и 6 – без миокардита.

По результатам проведенной 2D speckle strain ЭхоКГ у всех пациентов исходно наблюдалось выраженное нарушение GLS и систолическая скорость базальной ротации (Таблица 10).

В группе с миокардитом исходно наблюдалось снижение апикальной ротации ЛЖ и систолических скоростей базальной и апикальной ротаций с тенденцией к достоверности различия с группой без миокардита: 2,9 (2,6; 4,8) против 6,6 (3,4; 7,9) ($p=0,066$) и 19,7 (15,3; 27,1) против 49,2 (17,5; 54,7) $^{\circ}/c^{-1}$ ($p=0,088$) соответственно.

При этом в группе без миокардита наблюдалось снижение базальной ротации ЛЖ с тенденцией к достоверности различия с группой с миокардитом: -2,6 (-4,1; -0,5) против -5,3 (-6,4; -3,6) ($p=0,088$), а также снижение систолической скорости базальной ротации по сравнению с рефересными значениями (Таблица 10).

В динамике в группе с миокардитом сохранялось нарушение GLS, снижение апикальной ротации ЛЖ (Таблица 10).

В динамике в группе без миокардита сохранялось нарушение глобальной продольной деформации ЛЖ, снижение апикальной ротации ЛЖ и систолических скоростей базальной и апикальной ротаций (Таблица 10).

Исходно группы не различались между собой, тогда как через год в группе с миокардитом систолическая скорость скручивания была ниже на 38% по сравнению с группой без миокардита ($38,8 (9,8; 48,1) \text{ } ^\circ/\text{с}^{-1}$ и $62,5 (53,6; 108,3) \text{ } ^\circ/\text{с}^{-1}$, соответственно, $p = 0,017$).

Через год наблюдений в группе без миокардита отмечалось восстановление базальной ротации ($p = 0,041$), данные представлены в таблице 10.

Таким образом, в обеих группах по результатам проведенной 2D speckle strain ЭхоКГ исходно наблюдалось выраженное нарушение GLS и систолическая скорость базальной ротации с нормализацией базальной ротации и ее систолической скорости через 12 месяцев наблюдения в группе без миокардита, тогда как в группе с миокардитом значимой динамики показателей не наблюдалось.

Через год наблюдений группы различались только по систолической скорости скручивания ($p=0,017$).

Таблица 10 – Динамика показателей 2D speckle-tracking эхокардиографией у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезни сердца в зависимости от диагностированного миокардита Me (Q25; Q75)

Показатель	Референсные значения	Исходно				Через 12 месяцев				P2-value	P3-value
		Основная группа (n=15)	Миокардит (n=9)	Без миокардита (n=6)	P1-value	Основная группа (n=11)	Миокардит (n=5)	Без миокардита (n=6)	P1-value		
GLS,%	от -17,3 до -21,5	-5,9 (-6,8; -4,0)	-6,4 (-8,3; -5,4)	-5,0 (-6,1; -2,9)	0,366	-4,4 (-5,2; -4,0)	-4,0 (-4,4; -3,7)	-5,0 (-5,8; -4,4)	0,052	0,248	0,683
Базальная ротация, °	от -3 до -8,6 °	-3,8 (-6,2; -2,4)	-5,3 (-6,4; -3,6)	-2,6 (-4,1; -0,5)	0,088	-4,8 (-5,4; -0,7)	-4,5 (-5,3; -0,7)	-5,1 (-5,5; -4,5)	0,329	0,371	0,041
Систолическая скорость базальной ротации, %с ⁻¹	от -43,4 до -79	-33,5 (-48,4; -24,3)	-32,6 (-37,2; -24,3)	-37,2 (-53,6; -25,2)	0,456	-45,0 (-59,1; -16,4)	-34,4 (-38,8; -5,5)	-52,0 (-62,4; -45,0)	0,126	1,000	0,683
Апикальная ротация, °	от 4 до 14,8	3,4 (2,6; 6,5)	2,9 (2,6; 4,8)	6,6 (3,4; 7,9)	0,066	2,9 (1,0; 5,8)	2,6 (1,6; 2,9)	3,7 (1,0; 5,8)	0,537	1,000	0,683
Систолическая скорость апикальной ротации, %с ⁻¹	от 32,3 до 116	20,8 (15,3; 50,3)	19,7 (15,3; 27,1)	49,2 (17,5; 54,7)	0,088	24,4 (7,7; 38,3)	19,4 (7,7; 24,4)	34,5 (17,5; 80,9)	0,247	1,000	0,683
Скручивание, °	от 7,1 до 20,1	7,0 (5,0; 10,3)	7,0 (5,7; 8,8)	7,1 (5,0; 10,3)	0,955	8,0 (2,8; 8,8)	7,8 (1,0; 8,0)	8,6 (4,6; 8,8)	0,329	1,000	0,683
Систолическая скорость скручивания, %с ⁻¹	-	44,8 (28,0; 50,0)	46,2 (28,4; 61,7)	36,4 (18,6; 49,2)	0,328	52,5 (38,8; 67,0)	38,8 (9,8; 48,1)	62,5 (53,6; 108,3)	0,017	0,371	0,221

Примечание: p<0,05, статистически значимое; P1-статистически значимое между группами; P2 - статистически значимое внутри группы с миокардитом; P3 - статистически значимое внутри группы без миокардита.

3.2.4 Динамика сывороточных биомаркеров, у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезни сердца в зависимости от диагностированного миокардита

Уровни сывороточных биомаркеров методом ИФА были определены у 15 пациентов (Таблица 11).

Исходно средняя концентрация NT-proBNP в обеих группах была сопоставима и превышала патологически значимый уровень 300 пг/мл: 403,1 (342,1; 1764,9) и 730,5 (307,2; 2424,7) пг/мл в группах с миокардитом и без миокардита соответственно.

Также исходно средняя концентрация БСЖК в группах была сопоставима и превышала патологически значимый уровень 0,5 нг/мл: 0,6 (0,3; 0,7) и 1,2(1,0; 1,7) нг/мл соответственно. Средние концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-10, ИЛ-6, ФНО- α , ИНФ- γ , hСРБ и Тропонин I не превышали референсных значений на момент госпитализации.

Исходно в группе без миокардита концентрация ST2 превышала референсное значение: 26,3 (22,5; 30,9) (N до 25 нг/мл). Исходно группы различались только по уровню Тропонин I (0,3 (0,2; 0,7) и 0,1 (0,0; 0,2), $p=0,054$).

В динамике через год наблюдения средняя концентрация NT-proBNP группе с миокардитом еще увеличилась в 3 раза до 1244,9 (156,0; 3946,0) пг/мл ($p=0,054$), а в группе без миокардита - снизилась более чем в 2 раза до 300,0 (164,1; 367,9) пг/мл ($p=0,041$).

В динамике через год наблюдалось двукратное снижение уровней ИЛ-1 β , ИНФ- γ и ФНО- α в обеих группах, - но эта динамика была в рамках референсных значений (Таблица 11).

Через год в обеих группах нормализовались уровни БСЖК (Таблица 11).

Корреляционный анализ сывороточных биомаркеров показал, что в общей группе выявлена умеренная корреляционная связь размера ЛП и уровня NT-proBNP ($r=0,787$, $p=0,001$), ИЛ-1 β и ИНФ- γ ($r=0,757$, $p=0,002$), hСРБ и ИЛ-6 ($r=0,757$, $p=0,002$).

В группе с миокардитом были обнаружены следующие корреляционные связи: hСРБ и ИЛ-6 ($r=0,810$, $p=0,015$), ИНФ- γ и ФНО- α ($r=0,833$, $p=0,010$), тогда как в группе без миокардита обнаружена сильная корреляционная связь БСЖК и ИНФ- γ ($r=0,829$, $p=0,042$).

При проведении корреляционного анализа сывороточных биомаркеров и эхокардиографических параметров у всех пациентов ОДХСН С ИБС выявлена умеренная корреляционная взаимосвязь систолической скорости базальной ротации с уровнем тропонина I при поступлении ($r=0,646$, $p=0,032$).

Таким образом, исходно в обеих группах уровень NT-proBNP более чем трёхкратно превышал диагностическое значение, тогда как через год наблюдалось трехкратное увеличение концентрации NT-proBNP от исходного в группе с миокардитом, и двукратное снижение NT-proBNP в группе без миокардита. Исходно группы различались только по уровню Тропонин I. В динамике у пациентов с миокардитом отмечалась тенденция к увеличению концентрации Тропонин I на 35%, а также увеличение концентрации NT-proBNP и hСРБ. В динамике уровни ИЛ-1 β , ИНФ- γ и ФНО- α двукратно снизились в обеих группах.

Таблица 11 – Сывороточные биомаркеры у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезни сердца в зависимости от диагностированного миокардита, Ме (Q25; Q75)

Показатель	Референтные значения	При поступлении				Через 12 месяцев				P2-value	P3-value
		Основная группа (n = 15)	Миокардит (n=8)	Без миокардита (n=6)	P1-value	Основная группа (n = 11)	Миокардит (n=5)	Без миокардита (n=6)	P1-value		
ИЛ-1β, пг/мл	0-11	1,2 (1,1; 1,7)	1,3 (1,1; 1,5)	1,2 (1,0; 1,7)	0,518	0,7 (0,6; 0,9)	0,7 (0,7; 0,8)	0,8 (0,3; 0,9)	0,855	0,054	0,041
ИЛ-10, пг/мл	0-20	4,6 (4,4; 5,8)	4,8 (4,5; 7,4)	4,5 (3,9; 4,6)	0,273	2,5 (2,3; 5,0)	3,6 (2,5; 8,5)	2,4 (1,8; 4,0)	0,235	1,000	0,221
ИЛ-6, пг/мл	0-10	4,3 (3,3; 10,5)	4,2 (2,7; 10,1)	4,6 (3,3; 10,5)	0,847	5,5 (1,8; 6,9)	2,6 (2,3; 5,5)	5,9 (1,3; 6,9)	0,784	1,000	0,683
ФНО-α, пг/мл	0-6	3,2 (2,8; 3,5)	3,2 (2,8; 3,4)	3,2 (1,6; 3,5)	0,949	1,4 (1,2; 2,3)	1,5 (1,3; 2,4)	1,4 (1,2; 1,9)	0,523	0,054	0,683
ИНФ-γ, пг/мл	0-20	5,4 (4,4; 7,3)	5,6 (4,7; 6,7)	5,0 (3,4; 8,3)	0,747	2,2 (1,8; 3,4)	3,3 (2,1; 3,4)	2,0 (1,7; 2,3)	0,315	0,054	0,041[∞]
hСРБ, мг/л	0-8,5	5,3 (1,3; 9,7)	4,8 (1,0; 10,0)	5,3 (1,7; 9,7)	0,847	3,8 (2,5; 9,8)	8,5 (1,7; 10,9)	3,6 (2,8; 4,3)	0,784	0,371	0,683
NT-proBNP, пг/л	0–125	403,1 (307,3; 2424,7)	403,1 (342,1; 1764,9)	730,5 (307,2; 2424,7)	0,949	367,9 (156,0; 2038,2)	1244,9 (156; 3946)	300 (164,1; 367,9)	0,315	0,054	0,041
Тропонин I, нг/мл	0,01-10	0,2 (0,0; 0,5)	0,3 (0,2; 0,7)	0,1 (0,0; 0,2)	0,054	0,3 (0,1; 0,5)	0,4 (0,2; 0,5)	0,2 (0,1; 0,6)	0,463	0,617	1,000
БСЖК, нг/мл	0,02-0,50	1,2 (1,1; 1,7)	0,6 (0,3; 0,7)	1,2 (1,0; 1,7)	0,518	0,3 (0,1; 0,5)	0,4 (0,2; 0,5)	0,2 (0,1; 0,3)	0,463	1,000	0,683
ST2, нг/мл	0-25	26,3 (20,2; 32,9)	22,1 (16,4; 39,4)	26,3 (22,5; 30,9)	0,747	26,0 (25,2; 37,1)	25,1 (19,7; 28,4)	31,4 (26,0; 43,3)	0,171	1,000	0,221

Примечание: P1-статистически значимое между группами, P2 - статистически значимое внутри группы с миокардитом, P3 - статистически значимое внутри группы без миокардита, ИЛ-интерлейкин, ИНФ-γ - интерферон-γ, ФНО-α - фактор некроза опухоли-α, hСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, NT-proBNP- N–терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, БСЖК- сердечный белок, связывающий жирные кислоты.

3.2.5 Динамика коэффициентов позитивности к кардиотропным вирусам и антител к ткани миокарда, у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезни сердца в зависимости от диагностированного миокардита

В данном разделе представлены данные по КП к кардиотропным вирусам, определенные с помощью ИФА. Результат расценивался положительным при $KП \geq 1,0$ и сомнительным при $KП \geq 0,6$ и $\leq 1,0$. У 15 пациентов были определены КП к кардиотропным вирусам, данные представлены в таблице 12.

Исходно КП HHV-1-IgG, КП HHV-6 IgG, КП CMV-IgG, КП EBV-VCA-IgG, КП AV-IgG были расценены как позитивные в обеих группах без статистически значимого различия между ними (Таблица 12). Значения КП HHV-2-IgG и КП AV-IgM в группе с миокардитом были значительно выше, чем в группе без миокардита: 5,7 (0,2; 8,8) против 0,1 (0,1; 0,4) ($p=0,05$) и 1,5 (1,2; 1,8) против 0,9 (0,6; 1,0) ($p = 0,012$).

Через год наблюдений сохранялись позитивные КП HHV-1-IgG, КП HHV-6 IgG, КП CMV-IgG, КП EBV-VCA-IgG, КП AV-IgG в обеих группах. Показатель КП AV-IgM в группе без миокардита стал позитивным. Сохранялся более высокий КП AV-IgM в группе с миокардитом: 8,5 (6,3; 8,7) против 0,2 (0,1; 0,3) ($p=0,008$). Статистически значимая внутригрупповая динамика в течение года наблюдения отмечена только для КП AV-IgM в группе без миокардита: он повысился с 0,9 (0,6; 1,0) до 1,2 (0,6; 2,2) ($p= 0,041$).

Таким образом, на протяжении 12 месячного наблюдения в обеих группах КП был положительный к IgG к таким кардиотропным вирусам, как герпесу вируса человека 1 и 6, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейн-Барр, аденовирусу без статистической значимости. Различия между группами исходно были только в КП IgG вирусу герпеса человека 2 и IgM аденовируса. К концу наблюдательного периода обнаружена динамика только для КП IgM аденовируса, который стал положительным в группе без миокардита.

Таблица 12 – КП к кардиотропным вирусам у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезни сердца в зависимости от диагностированного миокардита, Me (Q25; Q75)

Показатель	Референсные значения	При поступлении				Через 12 месяцев				P2-value	P3-value
		Основная группа (n = 15)	Миокардит (n=8)	Без миокардита (n=6)	P1-value	Основная группа (n = 11)	Миокардит (n=5)	Без миокардита (n=6)	P1-value		
КП HHV-1-IgG	КП ≥1,0	9,6 (9,4; 9,6)	9,6 (9,6; 9,7)	9,4 (9,3; 9,6)	0,061	9,5 (9,4; 9,6)	9,4 (9,4; 9,5)	9,5 (9,5; 9,6)	0,411	0,371	0,683
КП HHV-1и2-IgM	КП ≥1,0	0,3 (0,2; 0,6)	0,3 (0,3; 0,6)	0,3 (0,2; 0,6)	0,478	0,4 (0,2; 0,5)	0,3 (0,3; 0,4)	0,4 (0,2; 0,5)	0,648	1,000	0,683
КП HHV-2-IgG	КП ≥1,0	0,3 (0,1; 7,9)	5,7 (0,2; 8,8)	0,1 (0,1; 0,4)	0,050	0,6 (0,2; 8,5)	8,5 (6,3; 8,7)	0,2 (0,1; 0,3)	0,008	1,000	1,000
КП HHV-2-IgM	КП ≥1,0	0,1 (0,1; 0,2)	0,1 (0,1; 0,3)	0,1 (0,1; 0,1)	0,949	0,2 (0,1; 0,8)	0,2 (0,1; 0,2)	0,1 (0,1; 0,2)	0,714	0,371	0,683
КП HHV-6IgG	КП ≥1,0	1,6 (0,6; 4,4)	1,8 (0,4; 5,8)	1,6 (0,7; 2,7)	0,949	2,2 (1,0; 3,7)	2,6 (2,2; 3,7)	1,7 (1,0; 2,8)	0,522	0,371	0,221
КП HHV-6IgM	КП ≥1,0	0,6 (0,3; 0,8)	0,6 (0,3; 0,7)	0,6 (0,5; 0,8)	0,949	0,5 (0,3; 0,6)	0,3 (0,3; 0,5)	0,5 (0,4; 0,6)	0,120	1,000	0,683
КП CMV-IgM	КП ≥1,0	0,1 (0,1; 0,1)	0,1 (0,1; 0,1)	0,1 (0,1; 0,2)	0,270	0,1 (0,0; 0,1)	0,1 (0,1; 0,1)	0,1 (0,1; 0,2)	0,464	1,000	0,683
КП CMV-IgG	КП ≥1,0	13,0 (12,8; 13,1)	13,0 (12,9; 13,8)	12,9 (12,0; 13,1)	0,333	12,7 (12,6; 13,4)	13,1 (12,7; 13,1)	12,7 (12,6; 13,4)	0,784	1,000	0,683
КП EBV-VCA-IgM	КП ≥1,0	0,2 (0,2; 0,3)	0,2 (0,2; 0,4)	0,2 (0,2; 0,3)	0,949	0,2 (0,2; 0,8)	0,4 (0,2; 0,8)	0,2 (0,1; 0,3)	0,143	0,371	1,000
КП EBV-VCA-IgG	КП ≥1,0	10,8 (10,5; 10,9)	10,8 (7,5; 10,9)	10,8 (10,7; 10,9)	0,747	10,8 (10,5; 10,9)	10,8 (10,3; 11,0)	10,7 (10,6; 10,9)	0,927	1,000	0,221

Продолжение таблицы 12

Показатель	Референсные значения	При поступлении				Через 12 месяцев				P2-value	P3-value
		Основная группа (n = 15)	Миокардит (n=8)	Без миокардита (n=6)	P1-value	Основная группа (n = 11)	Миокардит (n=5)	Без миокардита (n=6)	P1-value		
КПАВ - IgM	КП \geq 1,0	1,7 (1,0; 1,7)	1,5 (1,2; 1,8)	0,9 (0,6; 1,0)	0,012	1,1 (0,7; 2,1)	2,4 (2,4; 2,5)	1,2 (0,6; 2,2)	0,648	0,371	0,041
КПАВ - IgG	КП \geq 1,0	17,4 (16,0; 19,7)	18,5 (17,0; 20,0)	16,3 (14,3; 18,6)	0,107	18,0 (15,8; 19,4)	18,05 (17,6; 19,4)	16,9 (14,6; 19,2)	0,315	1,000	0,220

Примечание – $p < 0,05$, статистически значимое; P1-статистически значимое между группами, P2 - статистически значимое внутри группы с миокардитом, P3 - статистически значимое внутри группы без миокардита, Ig M – иммуноглобулин класса M; Ig G - иммуноглобулин класса G; HHV -1 – вирус простого герпеса 1 типа; HHV -2 – вирус простого герпеса 2 типа; HHV -6 – вирус простого герпеса 1 типа; CMV – цитомегаловирус; EBV – вирус Эпштейна- Барр; AV – аденовирус.

Статистически значимых различий между группами при сравнительном и динамическом наблюдении по антителам к ткани миокарда – антифибриллярным и антисарколемным - определенных методом непрямой иммунофлюоресценции, не обнаружено (Таблица 13). Антинуклеарные АТ не были обнаружены ни у одного больного на протяжении всего исследования.

Таблица 13 – Динамика антител к ткани миокарда, определенных методом непрямой иммунофлюоресценции, у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезни сердца в зависимости от диагностированного миокардита, Me (Q25; Q75)

Показатель	При поступлении				Через 12 месяцев				P2-value	P3-value
	Основная группа (n=15)	Миокардит (n=8)	Без миокардита (n=6)	P1-value	Основная группа (n=11)	Миокардит (n=5)	Без миокардита (n=6)	P1-value		
Антифибриллярные АТ	3(27)	0(0)	3(51)	-	3(27)	2(40)	1(17)	-	-	-
Антисарколемные АТ	7(64)	4(50)	3(51)	0,696	7(64)	4(50)	3(51)	0,696	1,000	1,000
Антинуклеарные АТ	0(0)	0(0)	0(0)	-	0(0)	0(0)	0(0)	-	-	-

Примечание – $p < 0,05$, статистически значимое; P1-статистически значимое между группами, P2 – статистически значимое внутри группы с миокардитом, P3 – статистически значимое внутри группы без миокардита, АТ – антитело.

Таким образом, по результатам ИФА в группе с миокардитом были выявлены только антисарколемные АТ к кардиомиоцитам (80%), тогда как без миокардита в равном процентном соотношении антифибриллярные и антисарколемные АТ к кардиомиоцитам (51%).

3.2.6 Сравнительный анализ кардиальных макрофагов у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезни сердца в зависимости от диагностированного миокардита

В этом разделе представлены данные белковых экспрессии маркеров макрофагов CD68⁺, CD162⁺, CD206⁺, CD80⁺, стабилина-1, определенные с помощью иммунофлюорисцентного анализа образцов миокарда у 17 пациентов из основной группы. При сравнительном анализе клеточного состава ткани миокарда были выявлены различия только в CD 68⁻ CD 80⁺, которые являются маркерами В-лимфоцитов или дендритных клеток (Таблица 14). Количество CD 68⁻ CD 80⁺ было на 58% больше в группе с миокардитом, чем без миокардита: 74,0 (33,0; 76,0) против 31,0 (21,0; 62,0) (p=0,031). Однако в группе с миокардитом отмечалось повышение CD 68⁺ CD 80⁺, которые являются маркерами M1-макрофагов (провоспалительные) на 13% по сравнению с группой без миокардитов (19,0 (14,0; 27,0) и 16,5 (11,0; 47,0), p=0,960).

Таблица 14 – Кардиальные макрофаги у пациентов с ОДХСН С ИБС в зависимости от диагностированного миокардита, Ме (Q25; Q75)

Показатель	Общая группа (n=17)	Миокардит (n=11)	Без миокардита (n=6)	P-value
CD68 ⁺ CD163 ⁻	37,0 (29,0; 54,0)	34,0 (24,0; 68,0)	39,0 (36,0; 49,0)	0,615
CD68 ⁻ CD163 ⁺	8,0 (4,0; 18,0)	8,0 (3,0; 23,0)	7,0 (4,0; 16,0)	0,615
CD 68 ⁺ CD 163 ⁺	10,0 (6,0; 19,0)	10,0 (6,0; 26,0)	8,5 (5,0; 11,0)	0,392
CD68 ⁺ CD80 ⁻	26,0 (13,0; 44,0)	25,0 (12,0; 44,0)	41,0 (13,0; 54,0)	0,314
CD68 ⁻ CD80 ⁺	62,0 (24,0; 75,0)	74,0 (33,0; 76,0)	31,0 (21,0; 62,0)	0,031
CD68 ⁺ CD80 ⁺	19,0 (14,0; 27,0)	19,0 (14,0; 27,0)	16,5 (11,0; 47,0)	0,960
CD68 ⁺ CD206 ⁻	17,0 (13,0; 21,0)	19,0 (13,0; 21,0)	16,0 (10,0; 22,0)	0,960
CD68 ⁻ CD206 ⁺	57,0 (33,0; 62,0)	57,0 (43,0; 71,0)	46,5 (32,0; 62,0)	0,880
CD68 ⁺ CD206 ⁺	9,0 (7,0; 13,0)	8,0 (6,0; 15,0)	9,5 (8,0; 13,0)	0,960
CD68 ⁺ stabilin-1 ⁻	20,0 (13,0; 24,0)	16,0 (13,0; 41,0)	21,0 (14,0; 24,0)	0,480
CD 68 ⁻ stabilin-1 ⁺	50,0 (40,0; 72,0)	56,0 (40,0; 76,0)	47,0 (38,0; 66,0)	0,481
CD68 ⁺ stabilin-1 ⁺	10,0 (9,0; 16,0)	10,0(5,0; 17,0)	10,0 (10,0; 15,0)	0,879
CD163 ⁺ CD206 ⁻	20,0 (18,0; 24,0)	20,0 (10,0; 31,0)	22,0 (19,0; 24,0)	0,511
CD 163 ⁻ CD206 ⁺	52,0 (42,0; 60,0)	52,0 (42,0; 62,0)	48,5 (29,0; 60,0)	0,579
CD163 ⁺ CD206 ⁺	6,0 (4,0; 8,0)	6,0 (4,0; 8,0)	5,0 (4,0; 12,0)	0,878

Примечание – p<0,05, статистически значимое; CD – белковые экспрессии маркеров макрофагов.

При корреляционном анализе эхокардиографических параметров и маркеров кардиальных макрофагов в ткани миокарда у пациентов в основной группе обнаружена умеренная корреляционная связь базальной ротации ЛЖ и CD68⁺stabilin-1⁺ ($r= 0,773$, $p=0,002$), а также обратная корреляционная связь апикальной ротации ЛЖ с CD68⁺CD80⁺ ($r= - 0,609$, $p=0,023$).

Таким образом, группы различались только по CD68⁻CD80⁺, которые являются В – лимфоцитами, показателями активации гуморального иммунного ответа. Кроме того, в обеих группах наблюдалось большое количество CD68⁺CD80⁻ и CD68⁺CD163⁻, CD68⁻stabilin-1⁺, которые являются маркерами моноцитарно-макрофагальных клеток, а также преобладание CD68⁻CD206⁺ и CD163⁺CD206⁻ (маркеры М2-макрофагов) над CD68⁺CD80⁺ (маркеры М1-макрофагов).

3.2.7 Особенности гуморального ответа по отношению к вирусу герпеса 6 типа у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезни сердца

В этом разделе представлены лабораторно–морфологические данные ИФА и ИГХ биоптатов миокарда в отношении вируса герпеса 6 типа, как наиболее встречаемого кардиотропного вируса. По результатам ЭМБ у 15 (58%) из 26 включенных в исследование пациентов выявлена экспрессия антигенов к вирусу герпеса 6 типа, из них в 10 случаях диагностирован миокардит ассоциированный с вирусом герпеса 6 типа, у 5 пациентов вирусоносительство вируса герпеса 6 типа. Вирусно-аутоиммунный характер миокардита ассоциированного с вирусом герпеса 6 типа, по данным морфологии, подтвержден в 3 (30%) случаях. По данным ИФА (15 пациентов), КП HHV-6 IgM выявлены у 5 пациентов (33%), КП HHV-6 IgG определялись чаще 11 (73%). Одновременное наличие КП HHV-6 IgM и КП HHV-6 IgG было зарегистрировано у 2 (13%) пациентов. Кроме того, в 2 (13%) случаях КП HHV-6 отсутствовали. У 8 (53%) пациентов с миокардитом, ассоциированным с вирусом герпеса 6 типа, КП HHV-6 IgM - в 3 (20%), КП HHV-6 IgG - в 3 (20%) случаях определялись в сыворотке крови и отсутствовали КП

HHV-6 IgM, IgG - в 2 (13%) случаях. Вместе с тем, при вирусоносительстве обнаруживался КП HHV-6 IgM в 1 (20%) и КП HHV-6 IgG в 4 (80%) случаев. У 5 (33%) пациентов при отсутствии экспрессии антигенов HHV-6 в 1 (6,6%) случае выявляли КП HHV-6 IgM, в 2 (13%) случаях - КП HHV-6 IgG. Не установлена взаимосвязь между выраженностью экспрессии антигенов вируса герпеса 6 типа в ткани миокарда и сывороточными уровнями анти-HHV-6 IgM ($p=0,134$) и IgG ($p=0,860$).

По данным анализа по Каплан-Майеру у пациентов при ОДХСН с ИБС и наличием HHV-6 IgM $\geq 0,8$ в сыворотке крови сердечно-сосудистые события развивались чаще ($p=0,007$) (Рисунок 3).

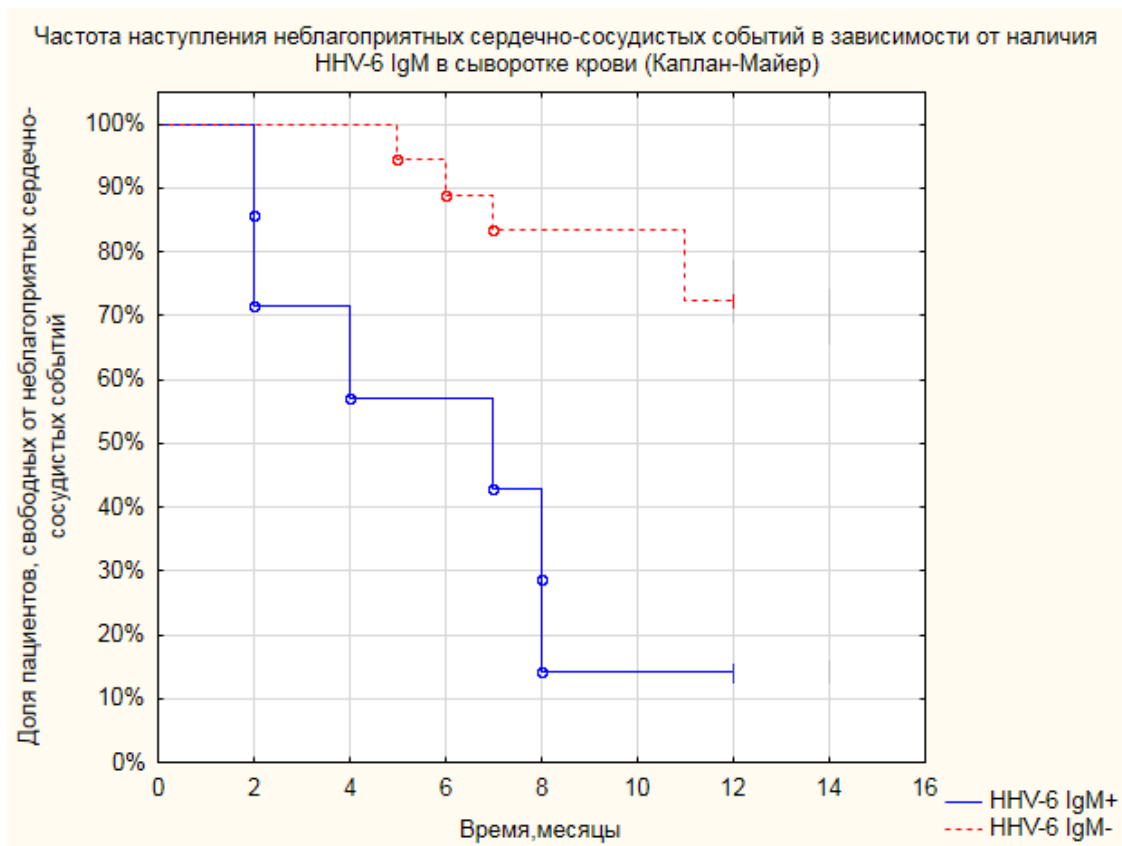


Рисунок 3 – Кривые Каплана-Майера вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение одного года у пациентов с ОДХСН и ИБС в зависимости от величины КП сывороточного IgM к HHV-6

3.2.8 Способ отбора пациентов с декомпенсацией ишемической сердечной недостаточности на проведение эндомиокардиальной биопсии

Нами был разработан способ отбора пациентов с ОДХСН и ИБС в анамнезе для проведения процедуры эндомиокардиальной биопсии, характеризующийся тем, что пациенту проводят клиничко - анамнестическое и лабораторно - инструментальное обследование, и при наличии комплекса диагностических критериев: одышка при физической нагрузке/в покое; ортопноэ; сухой кашель; периферические отеки; перебоев в работе сердца; боли в сердце; стойкое повышение маркеров некроза миокарда; наличие нарушения локальной сократимости миокарда, не соответствующей бассейну коронарной артерии; повлекшей ишемическое повреждение ткани миокарда, а также возможно нарушение базальной и апикальной ротации и их систолических скоростей по данным эхокардиографии с технологией 2D-speckle tracking – назначают проведение эндомиокардиальной биопсии.

Клинический случай

Данный клинический случай демонстрирует возможности современных методов диагностики и лечения пациента с ОДХСН и ИБС, устойчивой к медикаментозному лечению после полной реваскуляризации миокарда.

Пациент 34 лет, поступил в отделение неотложной кардиологии НИИ кардиологии г. Томска в октябре 2016 г. с жалобами на одышку, возникающую в покое, сухой кашель, колющие боли в области сердца, не связанные с физической нагрузкой, отеки на ногах.

В октябре 2015 г. пациент перенес передний STEMI, выполнена экстренная иКАГ со стентированием, единственной атеросклеротически измененной, передней нисходящей коронарной артерии. После перенесенного инфаркта миокарда у пациента развилась ХСН с систолической дисфункцией (ФВ ЛЖ 40%). Пациент был бессимптомен в течение двух месяцев, после чего возникла ОДХСН.

На фоне приема бета-блокатора, иАПФ, АМКР, диуретиков, подтверждая комплаентность к медикаментозному лечению и отрицая употребление алкоголя, пациент трижды госпитализировался по поводу ОДХСН после перенесенного ОИМ. Во время последней госпитализации, в сентябре 2016 г., была выявлена рефрактерность к проводимому лечению, сохранялся двухсторонний гидроторакс, асцит.

В индексную госпитализацию при поступлении у пациента наблюдался цианоз губ, набухание шейных вен, отеки голеней, учащенное сердцебиение (ЧСС = 82 уд. /мин), тахипноэ (ЧДД = 22 д./мин.), артериальная гипотония (АД = 87/60 мм рт ст), выслушивались влажные хрипы в нижних отделах легких. Лабораторные данные представлены в таблице 15, где признаков воспалительной реакции (лейкоцитоза, увеличение концентрации СРБ, ускорения СОЭ, диагностически значимого повышения маркеров некроза миокарда) не наблюдалось.

На момент поступления по ЭКГ – ритм синусовый, правильный, ЧСС 84 в мин., положение ЭОС резко вправо, Р – pulmonale в II,III, aVF и двухфазность зубца Р в V1-V2, QS в V4 – V6, депрессия сегмента ST в III, aVF, V1 и V2 (Рисунок 4). Значимых изменений по данным ЭКГ за время госпитализации не наблюдалось, нарушений ритма сердца не зарегистрировано.

По данным эхокардиографии выявлена дилатация всех камер сердца (конечный диастолический объем ЛЖ 180 мл, конечный систолический объем ЛЖ 115 мл), эксцентричная гипертрофия левого желудочка (индекс массы миокарда 160 г/м^2), ФВ ЛЖ 32%, акинез передних и перегородочных сегментов, аневризма верхушки 30 мл с пристеночным тромбозом, односторонний гидроторакс (справа до 700 мл).

По результатам УЗИ органов брюшной полости обнаружены признаки застоя в печени, гепатомегалия, асцит до 500 мл.

Результаты 2D speckle tracking эхокардиографии показали выраженное диффузное нарушение продольной деформации ЛЖ (GLS = -1,1%).

Таблица 15 – Лабораторные показатели пациента в динамике

Общий анализ крови				
	-	18.10.2016	1.11.2016	норма
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	-	6.3	5.6	4.0-9.0
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	-	4.77	4.69	4.0-5.0
Гемоглобин, г/л	-	132	131	130-160
Гематокрит, %	-	41.9	41.6	40-48
Лимфоциты, %	-	32.6	34	19-40
Нейтрофилы, %	-	54	53	47-72
Моноциты, %	-	11.5	10.7	3-11
Базофилы, %	-	0.4	0.2	0-1
СОЭ, мм/ч	-	8	6	2-12
Биохимический анализ крови				
	17.10.2016	18.10.2016	1.11.2016	норма
Глюкоза, ммоль/л	-	4.2	-	3.8-6.1
АЛТ, Ед/л	-	20	-	0-42
АСТ, Ед/л	-	23	-	0-37
КФК, Ед/л	73	67	57	24-171
КФК-МВ, Ед/л	18	15	16	До25
Тропонин I, нг/мл	0.032	0.044	-	0-0.04 (пороговое для ОКС 0.5)
Холестерин, ммоль/л	-	2.2	-	3.5-5.2
Альбумин, г/л	-	40.8	40.5	35-52
Общий белок, г/л	-	72	74	64-83
Натрий, ммоль/л	-	139	136	136-145
Калий, ммоль/л	-	4.6	4.6	3.5-5.1
СРБ, мг/л	-	9.0	4.0	0-10
Фибриноген, г/л	-	2.49	1.64	2-4.8

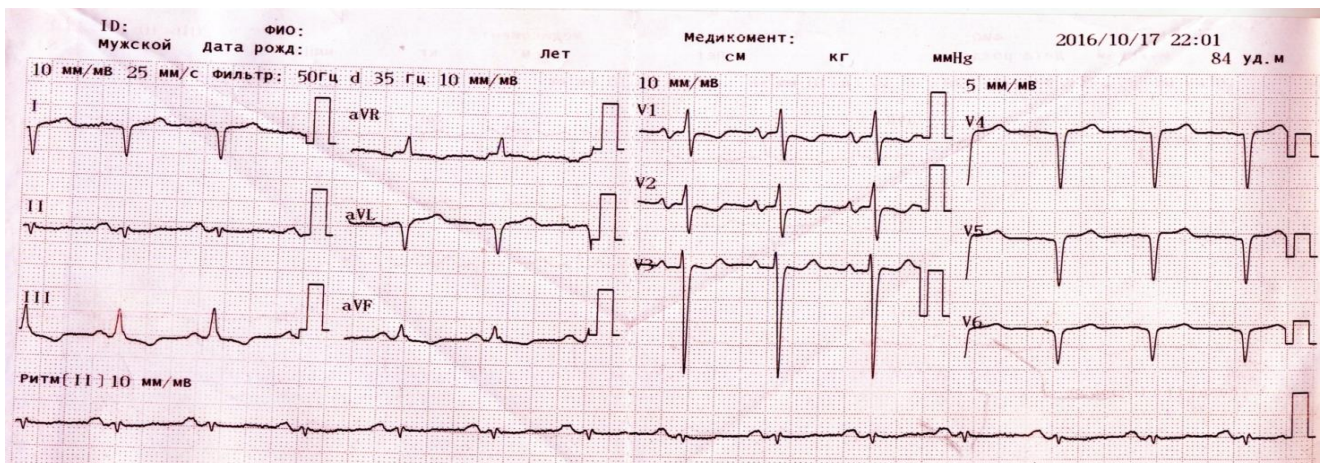


Рисунок 4 – ЭКГ при поступлении

Наиболее выраженная деформация в верхушечных и передне-перегородочных сегментах ЛЖ. Установлено нарушение скручивания ЛЖ за счет снижения скручивания основания ($-6,19^\circ$) и отсутствия скручивания верхушки ($0,34^\circ$), torsion $2,41^\circ$ (Рисунок 5).

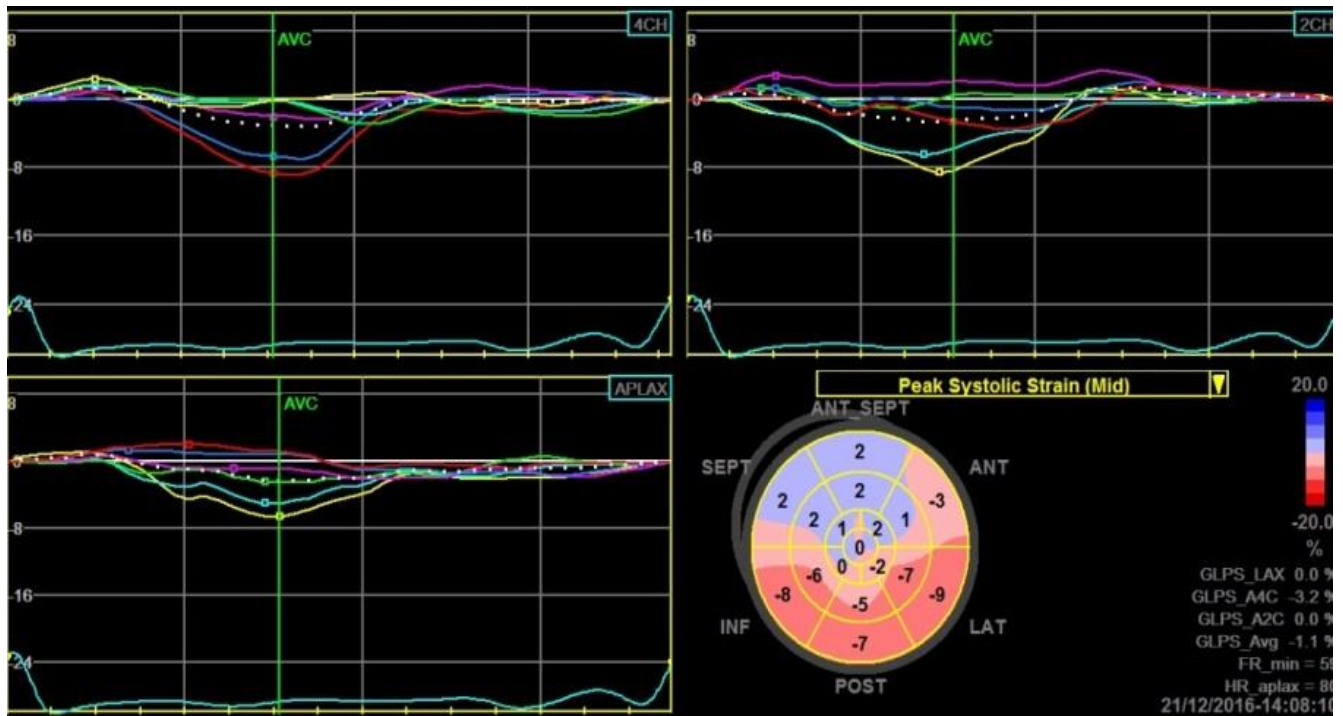


Рисунок 5 – Показатели продольной деформации левого желудочка

Отсутствие рестеноза стента и нового атеросклеротического поражения коронарных артерий по результатам инвазивной КАГ, явилось основанием для исключения ишемической этиологии неблагоприятного ремоделирования сердца и ОДХСН. Назначенное оптимальное медикаментозное лечение не давало позитивного ответа, что позволило рассмотреть данную ситуацию, как резистентную ХСН.

Для уточнения этиологии вторичной ДКМП была выполнена ЭМБ, позволившая определить подострый вирусный миокардит с выраженной активностью ($CD45^+$, $CD68^+ > 50$ в 1 мм^2), со слабо выраженным интерстициальным фиброзом, субэндокардиальным фиброзом, фиброзом эндокарда; со слабо выраженной экспрессией антигенов вируса герпеса 6 типа, выраженной экспрессией энтеровирусного антигена VP-1 (Рисунок 6).

Диагноз был сформулирован на основании Далласских критериев миокардита и классификации Basso C. и Calabrese F.

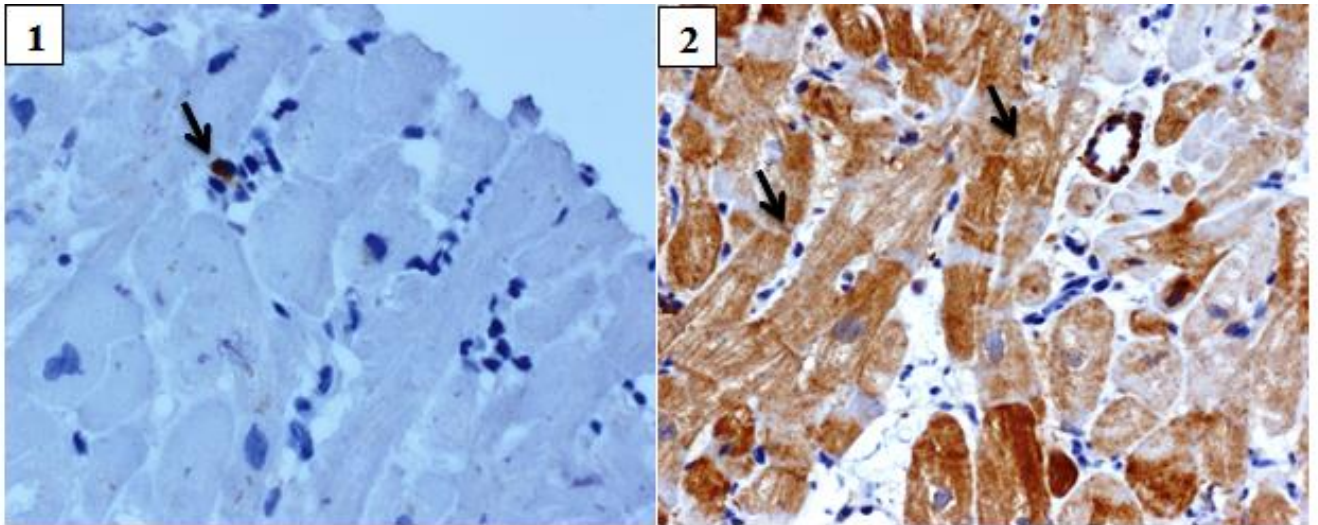


Рисунок 6 – Эндомиокардиальная биопсия, иммуногистохимическое исследование ($\times 400$). 1 – Экспрессия вируса герпеса 6 типа в макрофаге; 2 – Выраженная экспрессия энтеровирусного антигена VP-1 в цитоплазме кардиомиоцитов и в эндотелии капилляра

Следует отметить, что на данный момент нет единого мнения среди экспертов по ведению пациентов с миокардитом, однако некоторые завершённые клинические исследования показали, что использование внутривенного введения иммуноглобулинов, интерферона альфа – 2b, валцикловира и иммуносупрессоров оказывают положительное влияние на сократительную функцию ЛЖ с последующим уменьшением симптоматических проявлений сердечной недостаточности [139].

Пациенту было назначено:

- 1) внутривенное введение иммуноглобулина G - 50 мл в сутки в течение 3 дней;
- 2) метипред 40 мг в сутки с постепенным снижением дозы до 4мг в сутки;
- 3) суппозитории интерферона альфа – 2b по 1 млн. МЕ 2 раза в день в течение 10 дней, затем через 1 день до 6 месяцев;
- 4) валацикловир 500 мг по 1 таб. 2 раза в день до 6 месяцев.

Через трое суток отмечалась положительная динамика в виде уменьшения одышки, отсутствия гидроторакса, асцита, прошла сердечная астма.

При выписке рекомендовано: повторная ЭМБ через 6 месяцев; контроль эхокардиографии; при сохраняющейся систолической дисфункции и отсутствии признаков воспаления в ткани миокарда – имплантация кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти [140].

Таким образом, у пациента с симптомами ОДХСН с помощью ЭМБ с ИГХ был выявлен активный миокардит, что потребовало коррекции медикаментозной лечения, назначение патогенетической терапии.

3.2.9 Определение прогностического значения клинико-anamнестических характеристик пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией левого желудочка и ишемической болезнью сердца после полной реваскуляризации миокарда в анамнезе в течение 12 месяцев наблюдения

Через 12 месяцев после декомпенсации ХСН и включения пациентов в исследование обнаружено, что у 12 (46%) пациентов на фоне рекомендованной базисной и противовирусной терапии произошло увеличение ФК по NYHA, при этом абсолютное большинство из них- 11 (92%) – были пациентами из группы с миокардитом.

В группе с диагностированным миокардитом за период наблюдения было 4 (22%) случая, когда пациенты были повторно госпитализированы по поводу ОДХСН, в 2 (11%) случаях произошел повторный инфаркт миокарда, в 2 (11%) случаях – желудочковая тахикардия, по одному случаю ТЭЛА и атриовентрикулярной блокады 3 степени, годовая летальность составила 5 (28%).

В группе без миокардита было зарегистрировано по одному случаю (по 13%): госпитализация по поводу ОДХСН, инфаркт миокарда, желудочковая тахикардия. Годовая летальность составила 25% (2случая).

В зависимости от результатов 12-месячного наблюдения все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от развития неблагоприятных ССС: в группу 1 вошли пациенты с неблагоприятными ССС (n = 12); в группу 2 –

пациенты без ССС (n = 14). Обнаружена взаимосвязь глобальной продольной деформации ЛЖ с ССС (p= 0,041).

На основании ROC-анализа исходное определение глобальной продольной деформации ЛЖ $\geq -6,4\%$ (чувствительность 100%, специфичность 71,43% и AUC 0,84; p <0,018) была определена как пороговое значение, предсказывающее неблагоприятные ССС.

Отношение шансов для глобальной продольной деформации ЛЖ составило 2,12 (95% ДИ 1,18 – 6,87; p <0,0023) у пациентов с неблагоприятными ССС (Рисунок 7).

По результатам проведенного мультиплексного анализа панели «Human Cardiovascular Disease Magnetic Bead Pane 1» исходно группы различались только по уровню лиганда суперсемейства фактора некроза опухоли (LIGHT).

Исходно уровень LIGHT был выше в группе 1 на 60% по сравнению с группой 2 (55,83 [43,74; 69,89] пг/мл против 22,23 [17,30; 27,610] пг/мл, соответственно, p = 0,014). На основании ROC-анализа исходная концентрация LIGHT 30,05 пг/мл (чувствительность 100%, специфичность 80% и AUC 0,88; p <0,0001) была определена как пороговое значение, предсказывающее неблагоприятные сердечно-сосудистые события.

Отношение шансов для LIGHT составило 2,93 (95% ДИ 2,09–3,17; p <0,0001) у пациентов с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (Рисунок 8).

Таким образом, анализ полученных данных позволяет заключить, что лиганд суперсемейства фактора некроза опухоли (LIGHT) можно использовать в качестве прогностического биомаркера для прогнозирования неблагоприятных ССС у пациентов с ОДХСН с систолической дисфункцией ЛЖ после полной реваскуляризации миокарда. Нами установлено, что определение уровня LIGHT 30,05 пг/мл и более является важным прогностическим тестом развития неблагоприятных ССС у пациентов с ОД ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ после полной реваскуляризации миокарда. Также, подтверждена роль GLS как предиктора развития неблагоприятных ССС, при $GLS \geq - 6,4\%$.

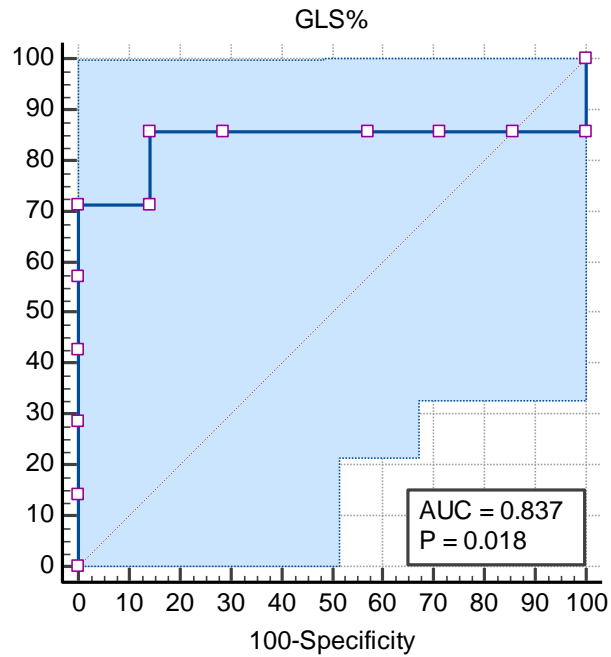


Рисунок 7 – Прогностическая значимость глобальной продольной деформации ЛЖ в стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца после полной реваскуляризации миокарда в течение 12 месяцев наблюдения

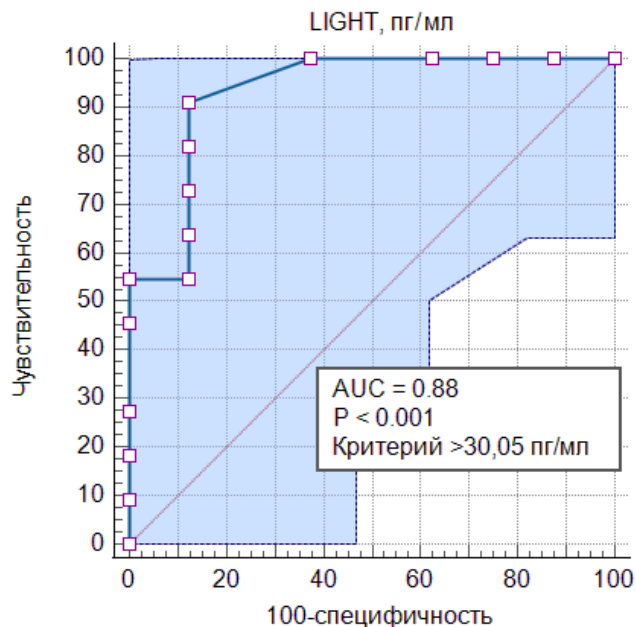


Рисунок 8 – Прогностическая значимость сывороточного лиганда суперсемейства фактора некроза опухоли (LIGHT) в стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца после полной реваскуляризации миокарда в течение 12 месяцев наблюдения

3.2.10 Сравнительный анализ двух методов определения NT-proBNP и sST2: иммунохимические экспресс-методы и стандартный иммуноферментный метод

Результаты сравнительного анализа двух методов определения NT-proBNP представлены на диаграмме Блэнда-Альтмана (Bland-Altman) (Рисунок 9). Поскольку только у одного пациента в выборке (n=41), относительная разность значений NT-proBNP, вычисленных экспресс методом и методом ИФА, вышла за пределы 95% доверительного интервала, то рассматриваемые методы получения значений NT-proBNP согласованы.

Коэффициент корреляции Спирмена NT-proBNP-экспресс и NT-proBNP-ИФА составил 0,5937 (корреляция высоко статистически значима, $p=0,00000087$). Однако в построенной статистически значимой ($p=0,000002$) модели линейной регрессии $\text{NT-proBNP-ИФА} = 36,2688 + 0,194 * \text{NT-proBNP-экспресс}$ свободный член незначим ($p=0,80$), поэтому эту модель нельзя использовать как формулу пересчета.

Средняя по силе корреляция означает, что между значениями показателя NT-proBNP, полученными с помощью экспресс-теста и метода ИФА, нет прямой линейной связи, доля пациентов с уровнем NT-proBNP > 300 пг/мл при экспресс-тесте оказалась значительно выше, чем при ИФА: 90% против 44% ($p < 0,05$). То есть, экспресс-тест оказывается более «чувствительным». Фактическая регрессионная связь между выборочными значениями NT-proBNP-экспресс и NT-proBNP-ИФА имеет нелинейный характер (Рисунок 10).

Данные экспресс - NT-proBNP- и NT-proBNP-ИФА имеют очень высокий разброс, разную асимметрию и эксцесс распределения. Поэтому формулу перерасчета значений NT-proBNP-экспресс в значения NT-proBNP-ИФА найти пока не удалось, требуется увеличение числа наблюдений.

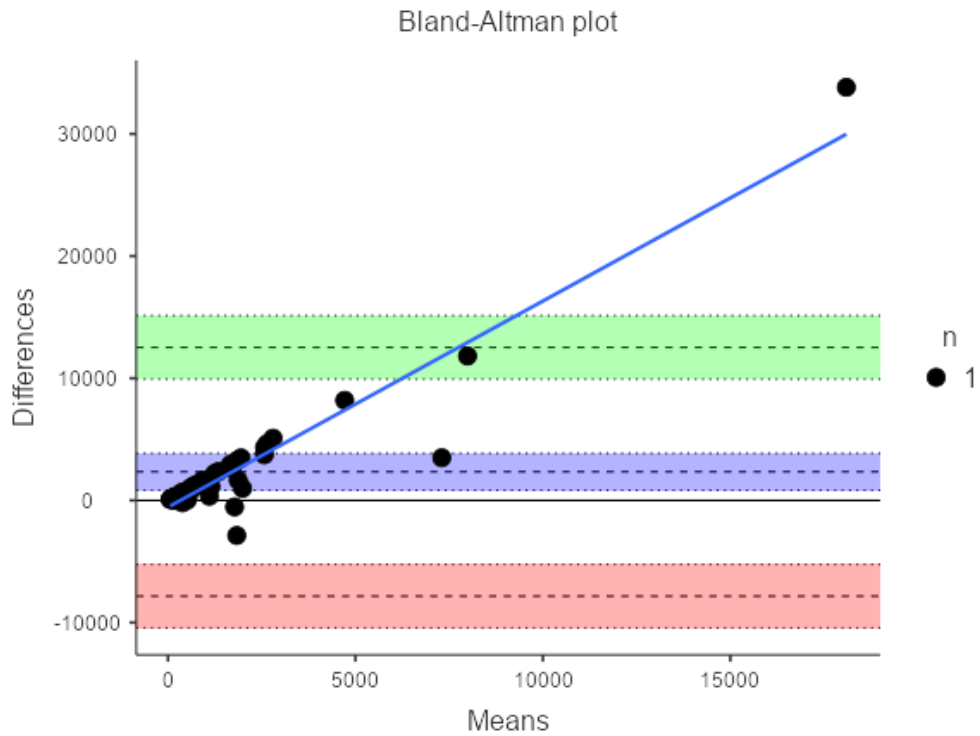


Рисунок 9 – Диаграмма Блэнда-Альтмана результатов анализа согласованности получения значений показателя NT-proBNP экспресс-методом и методом иммуноферментного анализа

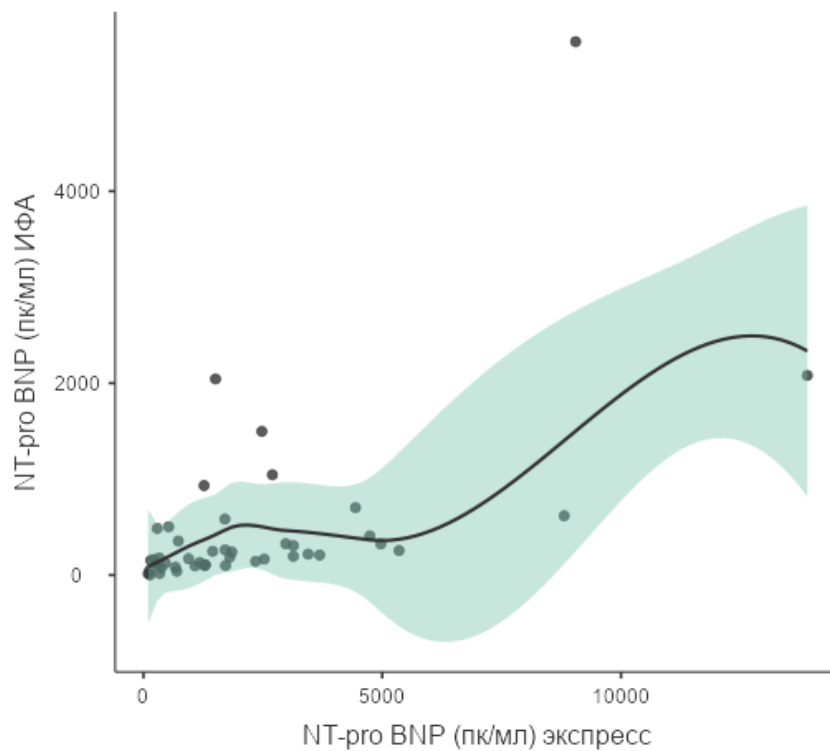


Рисунок 10 – Сглаженная линия регрессии значений NT-proBNP-экспресс на значения NT-proBNP- иммуноферментного анализа

При сравнительном анализе двух методов определения sST2 коэффициент корреляции Спирмена sST2-экспресс и sST2-ИФА составляет 0,9561 (корреляция высоко статистически значима, $p=0,0000007$).

Связь показателей очень близка к линейной. Статистически значимую модель линейной регрессии $sST2\text{-ИФА} = 9,963 + 0,577 * sST2\text{-экспресс}$ можно считать приближенной формулой пересчета.

Однако эта формула не гарантирует точного совпадения результатов экспресс и ИФА методов, а лишь является еще одним подтверждением согласованности методик получения значений sST2 (Рисунок 11).

Доли пациентов с $sST2 > 35$ нг/мл при экспресс и ИФА методах статистически значимо не различались и составили 53 и 55%.

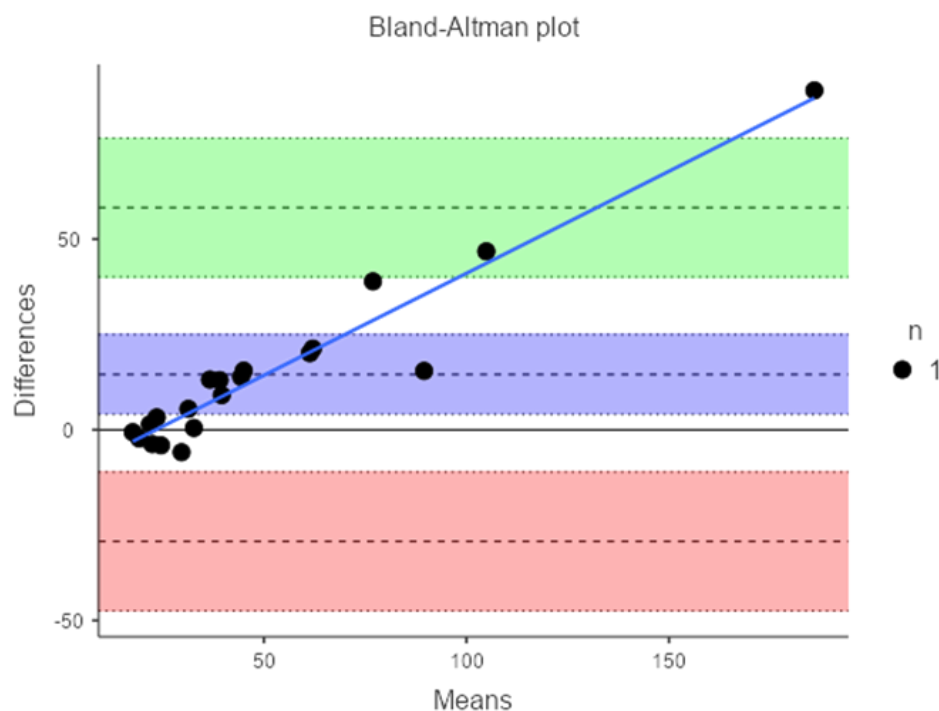


Рисунок 11 – Диаграмма Блэнда-Альтмана результатов анализа согласованности получения значений показателя sST2 экспресс-методом и методом иммуноферментного анализа

С целью оценки чувствительности изучаемых экспресс-тестов к степени ОСН нами проанализированы их результаты в зависимости от степени ОСН по Killip (Таблица 16). Уровень экспресс-NT-проBNP был статистически значимо выше при Killip III, чем при Killip I ($p=0,043$): $Me=3660$ (1815; 6890) против $Me=1375$ (669; 3140). Статистически значимых изменений уровня sST2 в

зависимости от степени ОСН по Killip при использовании экспресс-метода не обнаружено.

Таблица 16 – Экспресс-методы диагностики NT-pro BNP и sST2 при разной степени острой сердечной недостаточности по Killip у пациентов острым инфарктом миокарда, Ме (Q1;Q3)

Показатели	Killip I	Killip II	Killip III	P _{I-II}	P _{II-III}	P _{I-III}
NT-pro BNP, пг/мл	1375 (669; 3140)	1706 (372; 1810)	3660 (1815; 6890)	>0,05	>0,05	0,043
sST2, нг/мл	38,69 (25,96; 52,06)	71,40 (22,59; 96,38)	33,38 (22,61; 44,15)	>0,05	>0,05	0,05

Примечание – $p < 0,05$, статистически значимое, NT-proBNP - N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, sST2 - растворимый стимулирующий фактор роста.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В последние годы вопрос о патогенезе ОДХСН стоит не менее остро, чем много лет назад, так как результаты лечения нельзя признать удовлетворительными, поэтому поиск новых подходов и повышение эффективности этого лечения сохраняет свою актуальность. Наиболее частой причиной СН в РФ является ИБС (69,7%), в том числе в сочетании с ГБ (до 95,5%) [141]. Миокардиты как причина ХСН встречаются значительно реже (до 3,6%), хотя кардиотропные вирусы - энтеровирус, аденовирус, вирус герпеса человека 1,2,6 типа, цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барра - широко распространены среди населения [16,142]. Поэтому закономерно возникает вопрос о роли кардиотропных вирусов в развитии ОДХСН у пациентов с ИБС. В литературе отсутствуют данные по выявлению миокардита и распространённости экспрессии АГ кардиотропных вирусов среди пациентов с ОДХСН с ИБС, что послужило причиной для проведения данного исследования с целью уточнения клинических и морфологических особенностей ОДХСН с ИБС в сравнительном аспекте с ОДХСН без ИБС и у пациентов с ИКМП.

Больные с ИБС были закономерно более старше, чем без этого заболевания, т.к. это – возраст-ассоциированное заболевание. Наличие в анамнезе у всех пациентов группы ОДХСН с ИБС перенесенного ОИМ подтверждает у них основной диагноз ИБС. Преобладание жалоб на перебои в работе сердца в группе ОДХСН без ИБС (77%) вероятно обусловлено дебютом нарушения ритма сердца, т.к. частота диагностированных аритмий между группами не различалась. Эти результаты согласуются с данными Баталова Р.Е. с коллегами, в работе которых частота встречаемости миокардитов у пациентов с идиопатической формой фибрилляции предсердий составила 47,8%, из которых 28,1% приходились на лимфоцитарный миокардит [143]. Двукратное повышение уровня NT-proBNP в группе ОДХСН без ИБС по сравнению с группой ОДХСН с ИБС может свидетельствовать о более быстром нарастании тяжести клинических проявлений в этой группе [144]. Более быстрое/тяжелое развитие декомпенсации ХСН в

группе ОДХСН без ИБС подтверждается тем, что у этих пациентов обнаружены более высокие ЧСС и ЧДД, и более высокая частота одышки и хрипов в легких при поступлении. С другой стороны, в группе ОДХСН с ИБС чаще наблюдались отеки на нижних конечностях, что можно рассматривать как проявление более длительного развития текущей декомпенсации ХСН. При этом в группе пациентов с ИКМП чаще наблюдалась одышка при физической нагрузке, что соответствовало проявлением ХСН вне декомпенсации.

Обращает внимание наличие большого количества случаев сочетания нарушения локальной сократимости с диффузной (57%) в группе ОДХСН с ИБС, и исключительно диффузное нарушение локальной сократимости в 87% случаев в группе ОДХСН без ИБС, что может дополнительно подтверждать у этих пациентов наличие миокардита [145], учитывая отсутствие случаев диффузного нарушения локальной сократимости и диагностированных миокардитов у пациентов с ИКМП. В группе ОДХСН с ИБС чаще наблюдались атриовентрикулярной блокады, что вероятно более характерно для ИБС или для сочетания ИБС и миокардита по сравнению с миокардитом.

Наиболее важной находкой нашего исследования является то, что у пациентов с ОДХСН частота выявления миокардита по данным биопсии миокарда была высокой в обеих группах: 69% и 80%. Таким образом, у абсолютного большинства пациентов со стабильным течением ИБС при ОДХСН как сочетанное заболевание диагностируется хронический активный миокардит. Частота выявления экспрессии АГ кардиотропных вирусов в ткани миокарда у этих больных составила 89 и 93%. В мировой литературе нет данных по частоте встречаемости миокардита при ОДХСН, однако при ДКМП эти цифры колеблются в очень широких пределах: от 11 до 67%, а частота обнаружения вирусов в миокарде — от 17 до 67% [146].

Кардиотропные вирусы являются наиболее частой причиной развития миокардитов [78,115]. Различные вирусные инфекции на ранних и поздних стадиях могут вызывать прогрессирование ХСН за счет прямого действия вируса, вызывая гипоксемию, симпатическую активацию, и повреждение

кардиомиоцитов, или опосредованного, через образование провоспалительных цитокинов с последующим развитием и персистенцией воспаления, приводя к ДКМП и ОДХСН [77,135]. Костенко В.А. и соавт. [147] в своем исследовании показали, что для пациентов с ХСН и низкой ФВ ЛЖ характерно длительное латентное воспаление, в большом количестве случаев обусловленное наличием цитомегаловируса и Эпштейна – Барр. В другой работе Pawlak A. и соавт. [148] установили, что энтеровирус является частой причиной не только развития миокардита и сердечной недостаточности, но и частой причиной сердечно-сосудистой смерти.

Учитывая широкую распространенность вирусов, в том числе кардиотропных, в человеческой популяции, можно предположить, что ишемизированный миокард при стенозирующем коронарном атеросклерозе и постинфарктном кардиосклерозе, с нарушением вследствие этого местного иммунитета, более подвержен повреждающему действию вирусов и развитию активного миокардита. Поэтому вирусный миокардит с большей степенью вероятности должен встречаться у пациентов ИБС чаще, чем среди пациентов без ИБС. При этом в реальной клинической практике при наличии у пациента ИБС, тем более на фоне стенозирующего коронарного атеросклероза, все осложнения со стороны сердца, как правило, рассматривают в рамках прогрессирования этого основного заболевания – ИБС, и дальше дифференциальная диагностика и поиск дополнительных неблагоприятных факторов прогноза не продолжается. Результаты нашего исследования указывают на то, что у большинства пациентов ИБС декомпенсация ХСН обусловлена не только, а может быть даже не столько ИБС, сколько сочетанным хроническим миокардитом, сопровождающимся персистенцией воспалительного процесса в сердце, повреждением и атрофией кардиомиоцитов и как результат - формированием участков интерстициального кардиосклероза. Таким образом, одной из причин диагностических трудностей, является относительная редкость выполнения ЭМБ во всем мире и оценки вирусных геномов патогенетического распределения миокардита в значительной степени неизвестно.

Цитокины являются основополагающим компонентом иммунной системы, а дисбаланс между синтезом про- и противовоспалительных медиаторов приводит к развитию острого и хронического воспаления [149,150]. В настоящее время установлено, что синтезировать цитокины способны не только лимфоциты и макрофаги, но и другие клетки, такие как фибробласты, эпителиоциты, эндотелиоциты, и в этом отношении сердце является уникальным источником их синтеза [151]. Концентрация СРБ считается наиболее чувствительным и специфичным лабораторным маркером воспаления и повреждения тканей [150,152] и, как показано нами в нашем исследовании, коррелирует с синтезом ИЛ-6 при наличии миокардита у пациентов с ОДХСН с ИБС. При этом ИЛ-6 обладает как провоспалительными, так и противовоспалительными свойствами и активно участвует в кроветворении, и иммунных ответов. ИЛ-6 активирует гены-мишени, участвующие в дифференцировке, апоптозе и пролиферации, а также в защите кардиомиоцитов от апоптоза [149,153].

Этап восстановления миокарда включает активацию нескольких цитокинов и молекул адгезии, таких как цитокины (ФНО- α и ИЛ-1,-6). Доказано, что в качестве одного из основных воспалительных цитокинов ФНО- α оказывает двунаправленное действие. Например, одно ранее проведенное исследование показало, что ФНО- α способствует развитию и ухудшению прогноза дисфункции ЛЖ, результаты другого исследования демонстрируют, что ФНО- α фактически препятствует апоптозу кардиомиоцитов, индуцируя цитопротекторные сигналы через два их рецептора - TNFR1 и TNFR2 [154]. Все эти данные свидетельствуют о сложности биологической системы в процессе восстановления и подтверждают роль цитокинов в активации воспалительных реакций в миокарде.

В последнее время стало известно, что кардиомиоциты являются сами продуцентами ФНО- α у пациентов с СН, и это происходит в сердце даже при отсутствии манифестного воспалительного процесса. В нашем исследовании было отмечено, что уровни ФНО- α в сыворотке крови в обеих группах пациентов находились в пределах референсных значений, а через год наблюдения уровень ФНО- α снижался на 50% от исходного. Учитывая, что ФНО- α расценивается как

основной провоспалительный медиатор, ответственный за активацию иммунной системы при инфекционных заболеваниях, возможно предположить о нарушении врождённого иммунного ответа и слабовыраженной воспалительной реакции у пациентов с ОДХСН с ИБС. Также, отсутствие должного эффекта ФНО- α вероятно отразилось на продуцировании ИЛ-1 β , ИЛ-10, ИЛ-6 и ИНФ- γ в последующем. Несмотря на уровни ИЛ-10, ИЛ-6 и ИНФ- γ , находящиеся в референсных значениях, в динамике отмечалось снижение данных ИЛ двукратно. Известно, что противовоспалительный цитокин ИЛ-10 может ингибировать продукцию ФНО- α и ослаблять его негативные эффекты при СН [152,155]. Однако результаты клинических исследований ИЛ-10 при ХСН и ее прогрессировании противоречивы. С одной стороны, имеются данные о снижении уровня ИЛ-10 при ХСН и ремоделировании ЛЖ; с другой стороны, имеются сведения о повышении уровня ИЛ-10 и повышении смертности у пациентов СН при одновременном повышении концентрации ИЛ-10 и ФНО- α [149]. ИЛ-10 может функционировать как компонент механизма обратной связи: повышенный уровень ФНО- α при ХСН стимулирует секрецию ИЛ-10, а ИЛ-10, наоборот, подавляет избыточную активность провоспалительных цитокинов; однако роль ИЛ-10, независимую от ФНО- α , нельзя исключать, поскольку продукция ИЛ-10 индуцируется вместе с провоспалительными цитокинами, в частности ФНО- α , при воспалительных процессах и при СН [156]. Из всего многообразия существующих современных биохимических маркеров натрийуретические пептиды вошли в рутинную клиническую практику, зарекомендовав себя как маркеры миокардиального стресса, дисфункции миокарда и СН [157]. В настоящее время ни один биомаркер не может учесть все аспекты синдрома ХСН и развития его декомпенсации. Учитывая результаты ряда современных исследований, ST2 недавно был включен в европейские и американские рекомендации по лечению ХСН [158, 157]. По нашим данным у пациентов без миокардита исходно отмечались значения ST2 выше диагностического значения исходно с тенденцией к увеличению через 12 месяцев наблюдения, тогда как в группе с миокардитом уровень ST2 достигнул диагностического (25 нг/мл) только

к концу периода наблюдения. Возможно, уровень экспрессии sST2 подтверждает продолжающееся неблагоприятное моделирование ЛЖ и отражает активность системного воспалительного ответа по мере прогрессирования ХСН.

Известно, что основным механизмом повышения кардиальных маркеров при миокардите, а в частности тропонина I, связан с прямым цитотоксическим действием инфекционных агентов (вирусов, бактерий и др.), токсинов и аутоантител на кардиомиоциты. Концентрация тропонинов I при миокардите, их чувствительность и специфичность варьируют в широких пределах (чувствительность 34–71% и специфичность 86–94%) [159]. В нашем исследовании у пациентов с миокардитом в динамике отмечалась тенденция к увеличению концентрации Тропонина I на 35%, а также увеличение концентрации NT-proBNP и hСРБ, что может свидетельствовать не только о сохраняющемся воспалении в ткани миокарда, но и увеличении степени этого воспаления.

После повреждения ткани миокарда в виде развития миокардита, селезеночные и циркулирующие лейкоциты начинают последовательно рекрутировать иммунные клетки (нейтрофилы и моноциты) для координации эффективного восстановления тканей. Восстановление поврежденной ткани миокарда и гомеостаз зависят от клиренса клеточного дебриса, рекрутированные лейкоциты переходят от провоспалительной к репаративной программе в процессе восстановления [160]. После повреждения ткани миокарда макрофаги играют решающую роль в восстановлении миокарда посредством биосинтеза эндогенных медиаторов, которые обеспечивают своевременное восстановление ткани миокарда, предотвращая хроническое воспаление и нарушение восстановления миокарда [149,160].

В настоящее время макрофаги стали важной областью исследований как в нормальных, так и в патологических условиях. Моноцит, который, как известно, играет жизненно важную роль в иммунной системе, защищает органы от вредных патогенов либо путем прямого удаления патогенов, либо путем продукции цитокинов, (ФНО- α и ИЛ-1,-2) [161]. Моноциты считаются основными

источниками воспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-12). Известно, что они играют важную роль в воспалении тканей, а также в заживлении ран. Моноциты вырабатываются в костном мозге, перемещаются в селезенку, откуда со временем попадают в кровь [162] Они дифференцируются в макрофаги, находящиеся в ткани миокарда. Макрофаги играют важную роль в процессе воспаления и в стадии разрешения при повреждении миокарда. Фенотипическая пластичность и поляризация макрофагов обеспечивают заживление миокарда, дифференцировку фибробластов в миофибробласты, активацию эндотелиальных клеток, удаление поврежденных клеток и восстановление ткани посредством высвобождения воспалительных хемокинов, цитокинов и рекрутирования моноцитов и нейтрофилов [147,163]. Таким образом, макрофаги условно делятся на M1 (провоспалительные) и M2 (противовоспалительные). Макрофаги M1 на начальной стадии ишемии или при внедрении вируса в ткань миокарда ответственны за очистку от мертвых клеток и остатков матрикса, а также они продуцируют многочисленные провоспалительные медиаторы, в том числе цитокины и хемокины, тем самым создавая провоспалительную среду и постепенно вызывая увеличение зоны повреждения в ткани миокарда. Макрофаги M2, напротив, развиваются позднее, а именно во время поздней стадии разрешения воспаления ишемии миокарда для удаления патогенов, элиминации вируса, предотвращения инсулинорезистентности и усиления ремоделирования сердца, способствуют регенерации ткани миокарда. Доказана возможность перепрограммирования одного фенотипа макрофагов в другой (M1 в M2) [71, 84,160].

В нашем исследовании анализ субпопуляций макрофагов не показал значимых различий в зависимости от диагностированного миокардита, что обусловлено, вероятно, небольшой выборкой пациентов. Однако группы различались по CD68⁻CD80⁺, которые являются В – лимфоцитами и/или ДК, что свидетельствует об активации гуморального ответа. Saforio AL с коллегами в своих работах показали, что активация В-лимфоцитов и сердечных АТ способствуют продолжающемуся воспалению в ткани миокарда [164], особенно

если сохраняется репликация вируса. Сохранение вируса в ткани миокарда связано с худшими исходами заболевания [165]. Стоит отметить, что пластичность макрофагов зависит от влияния биологических маркеров и факторов. По результатам экспериментальных работ выявлено, что ДК способствуют гомеостазу моноцитарно-макрофагальной системы посредством подавления поляризации моноцитов в М1 - макрофаги и индуцируют М2, оказывая проективную функцию на ткань миокарда [68]. Собственно увеличенное количество CD68⁻CD80⁺ у пациентов с диагностированным миокардитом может свидетельствовать о физиологичном иммунном ответе на воспаление. В нашем исследовании, помимо выявления большого количества В – лимфоцитов и/или ДК в обеих группах, по данным ИФА сыворотки крови обнаруживались антисарколемные АТ к кардиомиоцитам (80%) в группе с миокардитом, и антифибриллярные и антисарколемные АТ к кардиомиоцитам (51%) в группе без миокардита, что может способствовать продолжению репликации вируса в ткани миокарда. Кроме того, в обеих группах наблюдалось большое количество CD68⁺CD80⁻ и CD68⁺CD163⁻, CD68⁻stabilin-1⁺, которые являются маркерами моноцитарно-макрофагальных клеток. Stabilin-1 является многофункциональным рецептором-мусорщиком, который регулирует некоторые аспекты врожденного иммунитета, так как экспрессируется на тканевых макрофагах и способствует их индукции при хроническом воспалении. [166]. Патологический врожденный и адаптивный иммунный ответ на вирусную инфекцию может привести к повреждению и дисфункции сердца. В более поздней работе Кжышковска Ю.Г. с коллегами изучили влияние stabilin-1 на воспалительную реакцию при вирусном миокардите и его пригодность в качестве терапевтической мишени. Результаты их продемонстрировала, что отсутствие stabilin-1 значительно снижало привлечение моноцитов и сильно снижало количество альтернативно активированных противовоспалительных макрофагов в ткани миокарда, увеличивая количество провоспалительных макрофагов и патологический ответ Т-лимфоцитов во время вирусного миокардита. В совокупности stabilin-1 играет иммуносупрессивную роль, ограничивая повреждение миокарда при вирусном миокардите, регулируя

привлечение противовоспалительных моноцитов к очагу воспаления [167]. На основании этих данных можно предположить, что у наших пациентов большое количество stabilin-1 в ткани миокарда способствует иммуносупрессии, ограничивая повреждение миокарда при вирусном миокардите и участия в постинфарктном низкоуровневом воспалении в группе без миокардита, привлекая M2 - макрофагов к очагу воспаления. Таким образом, нами было обнаружено преобладание $CD68^-CD206^+$ и $CD163^+CD206^-$ (маркеры M2-макрофагов) над $CD68^+CD80^+$ (маркеры M1-макрофагов). Косвенными признаками низкоуровневого воспаления в ткани миокарда без миокардита являются наличие большого количества макрофагов и относительно высокое количество лейкоцитов (≥ 1 и ≤ 14 в 1 мм^2) по данным гистологического анализа и продолжающееся ремоделирование ЛЖ по результатам эхокардиографических параметров (увеличение КДИ, КСИ, снижение ФВ ЛЖ), несмотря на полную реваскуляризацию миокарда.

В нашем исследовании во всех случаях диагностировался лимфоцитарный миокардит. Лимфоцитарный миокардит связан с множеством патогенов, основным из которых являются вирусы, когда при прямом вирусном или непрямом иммуно-опосредованном воздействии происходит повреждение миокарда, а также аутоиммунное поражение на фоне системного воспалительного процесса. Энттеровирусный миокардит является примером вирусно-опосредованного миокардита, поскольку репликация вируса может вызывать прямое повреждение кардиомиоцитов и запустить неконтролируемый иммунный ответ даже после элиминации вируса [168]. При вирусном миокардите молекулярная мимикрия между вирусным и сердечными АГ может приводить к аутореактивной Т-клеточной инфильтрации миокарда у предрасположенных людей, как предполагается, является основным механизмом повреждения миокарда. [139]. При ОДХСН с ИБС активация аутоиммунной системы наблюдалась у 3(11,5%) больных, что соответствует данным Ломбардийского регистра по миокардиту (7,2%) [121]. Однако около 50% пациентов с

энтеровирусным миокардитом полностью выздоравливают без остаточных повреждений, что приводит к заживлению миокардита [169].

По результатам ИГХ во время госпитализации во всех трех группах определялся в подавляющем количестве случаев экспрессия АГ энтеровируса, вируса герпеса человека 6 типа, экспрессия АГ вируса Эпштейн – Барр, тогда как выявляемость экспрессии АГ вируса герпеса человека 1 и 2, цитомегаловируса не превышала 10% во всех группах, а экспрессия АГ парвовируса 19 и аденовируса определялась в единичных случаях 1 (14%) в группе с ИКМП при изучении интраоперационного материала ткани миокарда. В литературе описывают не только высокую распространенность и изученность энтеровируса и его влияние на сердце, но и известно о наиболее часто встречаемом кардиотропном вирусе из семейства Herpesviridae, таком как герпес вируса 6 типа. Герпес вируса 6 типа поражает также Т-клетки. До сих пор не выяснено, могут ли интегрированные копии вируса герпеса 6 типа реактивироваться и вызывать миокардит [170].

Нами были изучены результаты ИФА, для выявления кардиотропных вирусов, циркулирующих в периферической крови у пациентов с ОДХСН и ИБС, и сопоставление их с данными ИГХ с целью обнаружения более доступного диагностического метода, несмотря на то, что он уступает в чувствительности и специфичности ПЦР биоптатов ткани миокарда. Результаты нашей работы показали низкую выявляемость экспрессии АГ цитомегаловируса в ткани миокарда по ИГХ, в отличие от сывороточных Ig G цитомегаловируса, которые определялись у всех пациентов, что соответствует результатам других исследований [73]. Также наблюдалось несоответствие между высокой серопозитивностью IgG аденовируса, вируса герпеса 1, вируса Эпштейн - Барра на протяжении всего исследования и экспрессией данных вирусов в ткани миокарда. Во время госпитализации чаще всего определялись Ig M вируса герпеса человека 6 типа среди других вирусов и учитывая высокую частоту выявления экспрессии АГ в ткани миокарда, нами не была установлена взаимосвязь между выраженностью экспрессии АГ вируса герпеса 6 типа в ткани миокарда и сывороточными уровнями Ig M и IgG. Однако, удалось доказать, что при наличии

Ig M вируса герпеса человека 6 типа $\geq 0,8$ в сыворотке крови чаще развиваются сердечно-сосудистые события ($p=0,007$). Вероятно, полученные нами данные обусловлены тем, что вирусы, принадлежащие к семейству Herpesviridae (такие как вирус Эпштейна-Барра, вирус герпеса 1,2,6 типа и цитомегаловирус), могут сохраняться в организме на протяжении всей жизни [155].

Снижение систолической функции ЛЖ дает неблагоприятный прогноз при ХСН. ФВ ЛЖ остается наиболее широко используемым эхокардиографическим параметром для количественной оценки систолической функции и признанным предиктором смертности при ХСН со сниженной ФВ. Однако ФВ ЛЖ основывается на геометрических допущениях и поэтому может не отражать фактическую деформацию ЛЖ. Недавно было продемонстрировано, что GLS является лучшим предиктором смертности среди других эхокардиографических параметров при ХСН со сниженной ФВ по сравнению с ФВ ЛЖ [171,172]. То есть, GLS может более точно определять степень систолической дисфункции ЛЖ и она может быть более важным прогностическим фактором, чем ФВ ЛЖ [172,173]. В нашем исследовании также продемонстрирована прогностическая зависимость $GLS \geq -6,4\%$ с развитием неблагоприятных ССС в течение 12-месячного периода наблюдений.

В настоящее время в рутинной практике используется только GLS, остальные же показатели 2D speckle-tracking используются только в качестве исследовательского инструмента [172]. Следует отметить, что 2D speckle-tracking ЭхоКГ является вспомогательным инструментом для оценки структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ. Другие параметры 2D speckle-tracking ЭхоКГ не показали диагностической значимости у пациентов с ОДХСН с ИБС, вероятнее всего из-за исходно выраженного повреждения структуры сердца.

Одной из задач было определение прогностического значения клинико-анамнестических характеристик пациентов с ОДХСН и ИБС в течение 12 месяцев наблюдения. Для ее реализации к концу наблюдательного периода были собраны неблагоприятные ССС. Нами было обнаружено, что, несмотря на прием рекомендованной базисной и противовирусной терапии, произошло увеличение

ФК по NYHA только у 12 (46%) пациентов, при этом абсолютное большинство из них - 11 (92%) – были пациентами из группы с миокардитом. Это может указывать на продолжающуюся активность миокардита или рецидив миокардита, что подтверждается «косвенными» признаками воспалительного процесса: повышение высокоточного СРБ, Тропонина I, трехкратное повышение NT-proBNP от исходного. Многофункциональный цитокин ФНО- α является наиболее изученным медиатором воспаления при ХСН, так как доказано его влияние на неблагоприятное ремоделирование и прогрессирование ХСН посредством оказания воздействия на кардиомиоциты, макрофаги и внеклеточный матрикс [174].

Изучение нового биомаркера LIGHT, который является лигандом суперсемейства ФНО, позволило предположить, что он может играть решающую роль в развитии различных аутоиммунных заболеваний из-за воздействия на T-клетки и их перемещение в воспаленные ткани, также высказано предположение, что этот цитокин способствует атерогенезу, по крайней мере, частично, за счет индукции активности матриксной металлопротеиназы в макрофагах и воспаления в эндотелиальных клетках, и совсем недавно было показано, что LIGHT участвует в регуляции гомеостаза липидов [175]. Основываясь на этих свойствах, можно предположить, что LIGHT также может участвовать в прогрессировании ХСН [176] и быть маркером неблагоприятных клинических событий.

Изучив уровни биомаркера LIGHT у пациентов с ОДХСН с ИБС в зависимости от ССС убедились, что неблагоприятное течение ОДХСН с систолической дисфункцией ЛЖ после полной реваскуляризации миокарда, выражающееся в наступлении ССС, сопровождается повышенным уровнем LIGHT до 30,05 пг/мл и более и имеет прогностическое значение.

Можно предполагать, что высокая частота развития неблагоприятных ССС в группе с миокардитом обусловлена репликацией кардиотропных вирусов и реактивацией миокардита, несмотря на проводимую патогенетическую терапию, приводя в продолжающемся неблагоприятному ремоделированию сердца и неблагоприятным исходам [139]. Однако, в настоящее время нет единого мнения

по поводу превопричинности репликации вируса в ткани миокарда или реактивации миокардита. Этот вопрос остается дискуссионным. Высокая распространенность ИБС и миокардитов в последнее время должно наводить на мысль о сочетании этих нозологических патологий, которые могут приводить к ОДХСН [17] и дилатации полостей сердца. Таким образом, диагностированная ранее ИБС может затруднять своевременную диагностику миокардита [18].

Таким образом, в случаях верификации миокардита у пациентов при ОДХСН с ИБС в анамнезе, соответствующим образом должна меняться схема терапии с дополнительным назначением противовирусных препаратов и иммунорегуляторов. Такой подход может значительно улучшить результаты лечения при тяжелой, жизнеугрожающей патологии - острой/декомпенсированной сердечной недостаточности.

Заключительной задачей исследования было изучить возможности использования экспресс-теста NT-proBNP и экспресс-теста sST2 при ОДХСН.

Когда новые медицинские технологии, в том числе экспресс методы диагностики различных биомаркеров, готовятся к внедрению в практику, все они проходят необходимые этапы тестирования, и только после этого получают разрешение на клиническое использование. Но в различных клинических ситуациях, особенно при коморбидной патологии, даже прошедшие всю необходимую проверку технологии могут показывать, на первый взгляд, неожиданные результаты, что справедливо и для изучаемых биомаркеров [177]. Поэтому необходимы работы по испытанию уже одобренных технологий в реальной клинической практике. Существует несколько тест-систем по определению NT-proBNP и sST2: и стандартные ИФА, и экспресс-тесты. Некоторые из них уже сравнивались в клинической практике. В частности, показано, что результаты определения sST2 экспресс-тестом ASPECT-PLUS сильно коррелируют со стандартным ИФА [178]. Использование экспресс-системы Alere Triage analyzer для определения NT-proBNP, также показало хорошие результаты по сравнению с ИФА [179]. В литературе нет данных по сравнению тест-систем, которые сравнивались в нашей работе.

При анализе результатов этого сравнения можно констатировать, что экспресс-тесты NT-proBNP на иммунологическом флюорометрическом анализаторе AQT90 FLEX (Radiometer, Германия) и sST2 на анализаторе ASPECT Reader™ T2 с применением тест-системы Aspect-PLUS ST2 (Critical diagnostics, США) имеют хорошую чувствительность по сравнению с результатами стандартного ИФА этих биомаркеров. При этом экспресс-метод NT-proBNP показывает значительно более высокие значения, чем ИФА и требует формулы перерасчета. Но, учитывая большой разброс показателей NT-proBNP и нелинейную модель регрессии, имеющиеся данные не позволяют найти эту формулу, поэтому необходимо увеличение числа наблюдений. Другой путь решения проблемы – разработка своего диагностического критерия ОЧН для экспресс-теста NT-proBNP, но это также требует дальнейшего набора материала и представляется значительно более трудозатратным.

Связь показателей sST2 двумя методиками определения очень близка к линейной, поэтому предложенная формула перерасчета, хотя является грубой, но может использоваться с этой целью. Но даже без перерасчета доля пациентов с диагностическим превышением $sST2 > 35$ нг/мл была одинакова при обеих методиках, поэтому экспресс-тест можно использовать с этой целью как замену ИФА. Такой результат обусловлен, вероятно, тем, что обе эти тест-системы выпускаются одним производителем.

Экспресс-тест NT-proBNP показал хорошую чувствительность к различной степени ОЧН. Поэтому можно рассматривать его как критерий этой степени, а уровень повышения использовать для прогностических моделей. Напротив, уровень sST2-экспресс никак не коррелировал со степенью ОЧН. Проведен уже целый ряд исследований по изучению sST2 при ИМ, и во всех показана прямая связь между уровнем этого биомаркера и ухудшением прогноза [180,181,182,183]. Возможно, что отсутствие такой связи в нашем исследовании обусловлено тем, что мы забирали кровь на этот биомаркер сразу при госпитализации, то есть в первые часы от начала заболевания, тогда как его уровень достигает пика только через 12-24 часа [183,184].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с ОДХСН представляют собой сложную и гетерогенную группу больных, ввиду различных механизмов развития ХСН и этой декомпенсации. Особый интерес представляет изучение воспалительной реакции, лежащей в основе патогенеза ХСН у больных с ИБС. Любое повреждение миокарда приводит к асептическому воспалению, но часто происходит присоединение инфекционных патогенов и развивается инфекционное воспаление. Большинство миокардитов вызываются кардиотропными вирусами (энтеровирус, аденовирус, вирус герпеса человека 1,2,6 типа, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра), которые широко распространены среди населения.

В настоящем исследовании изучалась распространенность и формы миокардита, как сопутствующего заболевания у больных ОДХСН на фоне стабильной ИБС с систолической дисфункцией ЛЖ. Для достижения поставленной цели проведено открытое, нерандомизированное, ретро- и проспективное, контролируемое методом исторического контроля исследование, включающее госпитальный и амбулаторный этапы наблюдений. В исследование было последовательно включено 63 пациента: 26 пациентов с ОДХСН на фоне стабильной ИБС и как контрольные группы были обследованы 30 пациентов с ОДХСН без ИБС, и 7 пациентов со стабильной ИКМП.

По результатам проведенного исследования была обнаружена высокая частота выявления экспрессии антигенов кардиотропных вирусов в ткани миокарда у пациентов с ОДХСН. Среди них наиболее часто встречалась экспрессия антигенов энтеровируса и вируса герпеса человека 6 типа. Использование биопсии миокарда позволило установить большое количество случаев хронического активного миокардита –72% - у пациентов с ОДХСН на фоне ИБС. Каждый второй верифицированный хронический активный миокардит у пациентов с ОДХСН был вирусной этиологии, тогда как вирусно-аутоиммунный миокардит диагностировали у каждого 6 пациента, а аутоиммунный миокардит был обнаружен только в одном случае.

Таким образом, наличие ИБС и коронарного атеросклероза в отсутствие признаков ишемии миокарда не должно рассматриваться как единственная причина ОДХСН и систолической дисфункции ЛЖ. Диагностика и лечение миокардита, который может протекать как сочетанное заболевание с ИБС, может в свою очередь позволить назначить патогенетическое лечение декомпенсации ХСН и улучшить исходы этого тяжелого заболевания.

Перспективы дальнейших исследований в данной области связаны с совершенствованием прогностических моделей за счет расширения объема выборки. Кроме того, существует необходимость проведения внешней валидации моделей прогнозирования исходов ОДХСН на независимых выборках. Исследования в этом направлении будут продолжены.

ВЫВОДЫ

1. У обследованных больных острой декомпенсацией ХСН и систолической дисфункцией независимо от наличия ИБС в миокарде выявлена высокая частота (более 89%) обнаружения антигенов кардиотропных вирусов. Наиболее часто выявлялись антигены энтеровируса (77%), вируса герпеса 6 типа (50%) и вируса Эпштейна-Барра (23%); наиболее часто встречались сочетания энтеровируса и вируса герпеса человека 6 типа (50%) и энтеровируса и вируса Эпштейна-Барра (29%). Экспрессия антигенов парвовируса В19 и аденовируса выявлялась редко (по 14%).

2. При острой декомпенсации ХСН с ИБС в анамнезе выявлена высокая частота хронического вирусного лимфоцитарного миокардита - 72%, вирусопозитивного аутоиммунного миокардита - 22%, аутоиммунный миокардит диагностировали редко - 6%. При острой декомпенсации ХСН без ИБС эти варианты миокардитов выявлялись с частотой 88% / 22% / 0% соответственно.

3. Различий по фенотипам сердечных макрофагов в зависимости от диагностированного миокардита у больных со стабильной ИБС и острой декомпенсацией ХСН со сниженной ФВ ЛЖ не обнаружено. Из 15 изученных фенотипов сердечных макрофагов наблюдалось преобладание, маркеров противовоспалительных макрофагов ($CD68^{\text{hi}}\text{stabilin-1}^+$ 50,0 (40,0; 72,0) и $CD163^{\text{hi}}\text{CD206}^+$ 52,0 (42,0; 60,0)), над маркерами провоспалительных макрофагов ($CD68^{\text{hi}}\text{CD80}^+$ 19,0 (14,0; 27,0)), в соотношении 2:1.

4. Взаимосвязи между наличием и степенью выраженности экспрессии антигенов кардиотропных вирусов в миокарде и сывороточным уровнем антител к кардиотропным вирусам в периферической крови не обнаружено.

5. У пациентов с острой декомпенсацией ХСН на фоне ИБС с систолической дисфункцией левого желудочка развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев ассоциировано с повышением цитокина лиганда суперсемейства фактора некроза опухоли (LIGHT) $\geq 30,05$ нг/мл, диагностированным хронический активным миокардитом,

повышением коэффициента позитивности иммуноглобулина класса М вируса герпеса 6 типа $\geq 0,8$ и снижение глобальной продольной деформации левого желудочка $\geq - 6,4\%$.

6. Экспресс-тесты NT-proBNP и sST2 - AQT90 FLEX и Aspect-PLUS соответственно – не менее чувствительны, чем стандартные иммуноферментные анализы. Обнаружена корреляция между уровнем NT-proBNP по данным экспресс-теста AQT90 FLEX и степенью острой сердечной недостаточности по шкале Killip. Такой корреляции между уровнем sST2 по результатам экспресс-теста Aspect-PLUS и степенью острой сердечной недостаточности по шкале Killip не обнаружено.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с острой декомпенсацией ХСН на фоне стабильной ИБС и систолической дисфункции ЛЖ после полной реваскуляризации миокарда рекомендовано проведение эндомиокардиальной биопсии для верификации/исключения сочетанного миокардита.

2. У пациентов с острой декомпенсацией ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ рекомендовано определение уровня лиганда суперсемейства фактора некроза опухоли (LIGHT), коэффициента позитивности IgM вируса герпеса 6 типа и глобальной продольной деформации ЛЖ. Повышение LIGHT \geq 30.05 нг/мл или коэффициента позитивности IgM вируса герпеса 6 типа \geq 0,8 или снижение глобальной продольной деформации ЛЖ \geq - 6,4% позволяет отнести этих пациентов к группе высокого риска развития повторных неблагоприятных ССС в течение 12 месяцев

3. Экспресс-тесты AQT90 FLEX для определения NT-proBNP и Aspect-PLUS для определения ST2 могут быть адекватной заменой стандартному иммуноферментному анализу при острой сердечной недостаточности.

Список сокращений

АГ – антиген

АД – артериальное давление

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АМКР – антагонист минералокортикоидных рецепторов

АРА – антагонист рецепторов ангиотензина II

БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса

БСЖК – сердечный белк, связывающего жирные кислоты

ВСС – внезапная сердечная смерть

ГБ – гипертоническая болезнь

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДАМП – дистресс-ассоциированный молекулярный паттерн

ДК – дендритными клетками

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

иКАГ – инвазивная коронарная ангиография

ИКМП – ишемическая кардиомиопатия

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИЛ – интерлейкин

ИЛЖ – искусственный левый желудочек

ИКД – имплантируемый кардиовертер –дефибриллятор

иНГКТ-2 – ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

ИНФ – γ – интерферон гамма

ИФА – иммуноферментный анализ

КП – коэффициент позитивности

КРТ – кардиоресинхронизирующая терапия

КФК – креатинкиназа

КФК МВ – креатинкиназа МВ

ЛЖ – левый желудочек

M1 – классически активированный макрофаг

M2 – альтернативно активированный макрофаг

ОДХСН – острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия

ОСН – острая сердечная недостаточность

ПАМП – патоген-ассоциированный молекулярный паттерн

ПИТ – палата интенсивной терапии

ПЖ – правый желудочек

САД – систолическое артериальное давление

СД 2 – сахарный диабет 2 типа

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистые события

СРБ(hs) – высокочувствительного С-реактивного белка

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия

ЭхоКГ – эхокардиография

ARNI – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор

GLS – глобальная продольная деформация ЛЖ

IgM – иммуноглобулин класса M

IgG – иммуноглобулин класса G

nonSTEMI – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST

NF- κ B – транскрипционный фактор

NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид

sST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2

STEMI – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

TLR – толл-подобный рецептор

Tregs – регуляторные T-клетки

ROS – реакционноспособная форма кислорода

HLA II – комплекс гистосовместимости класс II

CD – номенклатура дифференцировочных антигенов клеток человека

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 311–374.
2. Xie M. Pathological Ventricular Remodeling: Mechanisms: Part 1 of 2 / M. Xie, J. S. Burchfield, J. A. Hill // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128, № 4. – P. 388–400.
3. Бойцов С. А. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция, распространенность, смертность за последние 20 лет // *Терапевтический архив*. – 2022. – Т. 94, №1. – С. 5–8.
4. Туровская Т. В. Хроническая сердечная недостаточность: основные аспекты диагностики и лечения / Т. В. Туровская, А. М. Гнилорыбов, Л. В. Васильева // *Патология*. – 2013. – Vol. 27, № 1. – P. 14–19.
5. Acute Heart Failure developed as worsening of Chronic Heart Failure is associated with increased mortality compared to *de novo* cases / V. Degoricija, M. Trbušić, I. Potočnjak [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9 (1). – P. 8403.
6. Энглевский Н. А. Создание программного комплекса для автоматизации морфометрии миокарда при выборе метода оперативного лечения пациентов ишемической кардиомиопатией / Н. А. Энглевский, С. С. Гутор, Б. В. Шилов [и др.] // *Медицинские информационные системы*. – 2014. – № 2. – С. 33–39.
7. Roger V. L. Epidemiology of Heart Failure // *NIH Public Access*. – 2013. – Vol. 113, № 6. – P. 646–659.
8. Acute Heart Failure: Epidemiology, risk factors, and prevention / D. Farmakis, J. Parissis, J. Lekakis, G. Philippatos // *Revista Española de Cardiología*. – 2015. – Vol. 68, № 3. – P. 245–248.
9. Effect of long-term remote ischemic conditioning on inflammation and cardiac remodeling / K. Pryds, M. R. Schmidt, M. Bjerre [et al.] // *Scandinavian Cardiovascular Journal*. – 2019. – Vol. 53, № 4. – P. 183–191.

10. Inflammation and fibrosis in murine models of heart failure / L. Bacmeister, M. Schwarzl, S. Warnke [et al.] // *Basic Research in Cardiology*. – 2019. – Vol. 114, № 3. – P. 19.

11. Serum levels of bone morphogenetic proteins 2 and 4 in patients with acute myocardial infarction / M. Kercheva, A. M. Guskova, T. R. Ryabova [et al.] // *Cells*. – 2020. – Vol. 9, № 10. – P. 2179.

12. Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 Update. A Report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E. J. Benjamin, A. S. Go [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133 (4). – P.38–360.

13. Bertero E. REPORT-HF reveals global inequalities in health care provision and prognosis of patients with acute heart failure / E. Bertero, S. Störk, C. Maack // *Cardiovasc. Res.* – 2020. – Vol. 116, № 10. – P. 112–114.

14. 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. – Vol. 37 (27). – P. 2129–2200.

15. Zhang Y. Immune mechanisms in heart failure / Y. Zhang, J. Bauersachs, H. F. Langer // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. – Vol. 19, № 11. – P. 1379–1389.

16. Viral Myocarditis-Incidence, Diagnosis and Management / M. Olejniczak, M. Schwartz, E. Webber [et al.] // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2020. – Vol. 34, № 6. – P. 1591–1601.

17. Fulminant myocarditis in a patient with severe coronary artery disease / S. Fujita, R. Okamoto, T. Takamura [et al.] // *Journal of Cardiology Cases*. – 2013. – Vol. 9, № 1. – P. 15–17.

18. Сочетание хронического миокардита и прогрессирующей ишемической болезни сердца: дифференциальный диагноз и поэтапное лечение / Ю. А.

Лутохина, О. В. Благова, В. П. Седов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 131–136.

19. Acute Cardiovascular Care Association position paper on safe discharge of acute heart failure patients from the emergency department / Ò. Miró, F. W. Peacock, J. J. McMurray [et al.] // European Society of Cardiology–European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. – 2017. – № 4. – P. 311–320.

20. Heart Disease and Stroke Statistics–2016. Update A Report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E. J. Benjamin, A. S. Go [et al.] // Circulation. – 2016. – Vol. 135, № 20. – P. 38–360.

21. Acute Decompensated Heart Failure Update / J. R. Teerlink, K. Alburikan, M. Metra [et al.] // Current Cardiology Reviews. – 2015. – Vol. 11, № 1. – P. 53–62.

22. Попонина Т. М. Хроническая сердечная недостаточность: учебное пособие / Т. М. Попонина, Ю. С. Попонина, В. В. Рябов. – 3-е изд., доп. – Томск : Изд-во СибГМУ, 2022. – С. 123.

23. Оганов Р. Г. Новые возможности улучшения качества и продолжительности жизни пациентов стабильной ишемической болезнью сердца // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2015. – № 1. – С. 11–13.

24. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure / A. Briasoulis, E. Androulakis, T. Christophides [et al.] // Heart Failure Reviews. – 2016. – Vol. 21, № 2. – P. 169–176.

25. Acute Heart Failure: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention / D. Farmakis, J. Parissis, J. Lekakis [et al.] // Revista Española de Cardiología. – 2015. – Vol. 68, № 3. – P. 245–248.

26. Rehospitalization for Heart Failure Problems and Perspectives / M. Gheorghiade, M. Vaduganathan, G. Fonarow [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 61, № 4. – P. 391–403.

27. Арутюнов А. Г. Повторные госпитализации у пациентов с синдромом острой декомпенсации ХСН. Особенности, прогностическая значимость, новые

подходы к снижению риска их возникновения / А. Г. Арутюнов, Г. П. Арутюнов // Российский медицинский журнал. Кардиология. – 2013. – Т. 12. – С. 612–616.

28. Piepoli M. Management of oral chronic pharmacotherapy in patients hospitalized for acute decompensated heart failure / M. Piepoli, S. Binno, G. Q. Villani [et al.] // International Journal of Cardiology.– 2014. – Vol. 176, № 2. – P. 321–326.

29. Чазов Е. И. Диагностика и лечение хронической и острой сердечной недостаточности // Евразийский кардиологический журнал. – 2014. – № 2. – С. 4 – 36.

30. Акчурин Р. С. Вспомогательное кровообращение и сердечная недостаточность / Р. С. Акчурин, С. Н. Терещенко // Неотложная кардиология. – 2015. – № 3. – С. 3–10.

31. Cruz Rodriguez J. B. Narrative review in the current role of angiotensin receptor-neprilysin inhibitors / J. B. Cruz Rodriguez, C. Cu, T. Siddiqui // Annals of Translational Medicine. – 2021. – Vol. 9, № 6. – P. 1–9.

32. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes / B. Zinman, C. Wanner, J. M. Lachin [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 373, № 22. – P. 2117–2128.

33. Ускач Т. М. Эмпаглифлозин как компонент оптимальной медикаментозной терапии при хронической сердечной недостаточности // Кардиологический вестник. – 2022. – Т. 17, № 2. – С. 16–24.

34. Thomsen M. M. Effects of recommended treatments for heart failure with reduced ejection fraction: meta-analysis of randomized controlled trials in the ESC and ACCF/AHA guidelines / M. M. Thomsen, C. Lewinter, L. Køber // ESC Heart Failure. – 2016. – Vol. 9, № 4. – P. 235–244.

35. Metra M. Heart failure / M. Metra, J. R. Teerlink // Lancet. – 2017. – № 17. – P. 31071–31081.

36. Канорский С. Г. Конгресс Европейского общества кардиологов (Барселона, 2014): результаты важнейших клинических исследований / С. Г. Канорский, М. Н. Мамедов // Кардиология. – 2015. – № 3. – С. 85–90.

37. Харченко Е. П. Сердечная недостаточность: патогенетический континуум и биомаркеры // Кардиология. – 2012. – № 3. – С. 53–64.
38. Review of novel therapeutic targets for improving heart failure treatment based on experimental and clinical studies / K. O. Bonsu, I. K. Owusu, K. O. Buabeng [et al.] // Therapeutics and Clinical Risk Management. – 2016. – № 12. – P. 887–906.
39. Braunwald E. Heart Failure // JACC: Heart Failure. – 2013. – № 1. – P. 1–20.
40. Mann D. L. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited // Circulation Research. – 2015. – Vol. 116, № 7. – P. 1254–1268.
41. Biomarkers in Acute Heart Failure Syndromes: An Update / M. Al-Sadawi, M. Saad, P. Ayyadurai [et al.] // Current Cardiology Reviews. – 2022. – Vol. 18, № 3. – P. 35–45.
42. Tran H. A. Potential new drug treatments for congestive heart failure // Expert opinion on Investigational Drugs. – 2016. – Vol. 25, № 7. – P. 811–826.
43. Unemori E. Serelaxin in Clinical Development: Past, Present and Future / E. Unemori, B. J. Pharmacol // British Journal of Pharmacology. – 2017. – Vol. 174, № 10. – P. 921–932.
44. Tietjens J. Serelaxin and acute heart failure / J. Tietjens, J. R. Teerlink // Heart. – 2016. – № 2. – P. 95–99.
45. Косицина И. В. Многократное применение левосимендана в лечении декомпенсированной сердечной недостаточности / И. В., Косицина, Т. М. Ускач, А. В. Голубев // Неотложная кардиология. – 2015. – № 3. – С. 32–37.
46. Yandrapalli S. Advances in chemical pharmacotherapy for managing acute decompensated heart failure / S. Yandrapalli, S. Tariq, W. S. Aronow // Expert Opin Pharmacother. – 2017. – Vol. 18, № 5. – P. 471–485.
47. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. / P. W. Armstrong, B. Pieske, K. J. Anstrom [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 382, № 20. – P. 1883–1893.

48. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload/ W. Mullens, J. Dauw, P. Martens [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2022. – Vol. 387, № 13. – P. 1185–1195.

49. Starling R. C. Cardiac Myosin Activators for the Treatment of Heart Failure Stop Now or Push Ahead? // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – Vol. 67, № 12. – P. 1456–1458.

50. Pauly D. F. Managing Acute Decompensated Heart Failure // *Cardiology clinics*. – 2014. – Vol. 32, № 1. – P. 145–149.

51. Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery : survival data // *Circulation*. – 1983. – Vol. 68, № 5. – P. 939–950.

52. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina // *The New England Journal of Medicine*. – 1984. – Vol. 311. – P. 1333–1339.

53. Varnauskas E. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study // *The New England Journal of Medicine*. – 1988. – Vol. 319. – P. 332–337.

54. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration / S. Yusuf, D. Zucker, P. Peduzzi [et al.] // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344. – P. 563–570.

55. Чернявский А. М. Хирургическое лечение сердечной недостаточности, осложненной ишемической болезнью сердца. Хирургическое лечение терминальной стадии сердечной недостаточности / А. М. Чернявский, А. В. Марченко, А. М. Караськов. – Новосибирск : Гео, 2010. – 171 с.

56. STICH Investigators. The rationale and design of the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) trial / E. J. Velazquez, K. L. Lee, C. M. O'Connor [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2007. – Vol. 134, № 6. – P. 1540–1547.

57. Agnetti G. New Insights in the Diagnosis and Treatment of Heart Failure [Electronic resource] / G. Agnetti, M. F. Piepoli, G. Siniscalchi [et al.] // *BioMed Research International*. – 2015. – Special is. – P. 1–16. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/265260/> (access date: 14.01.2022). –

58. Оценка функциональной морфологии миокарда - ключ к успеху в лечении хронической сердечной недостаточности. Хирургическое лечение терминальной стадии сердечной недостаточности / В. М. Шипулин, В. А. Казаков, И. В. Суходоло [и др.] // Хирургическое лечение терминальной стадии сердечной недостаточности / А. М. Чернявский, Ю. П. Островский, А. М. Караськов. – Новосибирск, 2014. – Гл. 1. – С. 15–48.

59. Шашкова Н. В. Влияние ангиопластики на клиническое течение заболевания, перфузию и сократительную способность миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / Н. В. Шашкова, С. Н. Терещенко, Л. Е. Самойленко // *Кардиология*. – 2014. – № 4. – С. 21–27.

60. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. *Российский кардиологический журнал*. – 2019. – Т. 8. – С. 151–226.

61. Бокерия Л. А. Сердечная недостаточность и внезапная смерть / Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, Л. Н. Киртбая // *Анналы аритмологии*. – 2009. – Т. 6, № 4. – С. 7–20.

62. Возможности кардиоресинхронизирующей терапии в лечении застойной сердечной недостаточности / С. В. Попов, Д. И. Лебедев, Г. М. Савенкова [и др.] // Хирургическое лечение терминальной стадии сердечной недостаточности. – Новосибирск, 2014. – С. 320–369.

63. Cardiac resynchronization therapy combined with coronary artery bypass grafting in ischemic heart failure patients: long-term results of the RESCUE study / A. Romanov, K. Goscinska-Bis, J. Bis [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2015. – Vol. 50, № 1. – P. 36–41.

64. Ojo A. Cardiac Resynchronization Therapy for Heart Failure / A. Ojo, S. Tariq, P. Harikrishnan // *Interventional Cardiology Clinics*. – 2017. – Vol. 6, № 3. – P. 417–426.
65. Бокерия О. Л. Роль электрокардиографических параметров при прогнозировании эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии / О. Л. Бокерия, К. А. Калысов // *Анналы аритмологии*. – 2012. – № 2. – С. 22–31.
66. ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy / M. Brignole, A. Auricchio, G. Baron-Esquivias [et al.] // *Revista Española de Cardiología*. – 2014. – Vol. 67, № 1. – P. 1–58.
67. Abi-Samra F. Cardiac contractility modulation: a novel approach for the treatment of heart failure / F. Abi-Samra, D. Gutterman // *Heart Failure Reviews*. – 2016. – Vol. 21, № 6. – P. 645–660.
68. Exercise capacity and mortality in patients with ischemic left ventricular dysfunction randomized to coronary artery bypass graft surgery or medical therapy: an analysis from the STICH Trial / R. A. H. Stewart, D. Szalewska, L. She [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology: Heart Failur*. – 2014. – № 2. – P. 335–343.
69. First implantation in man of a new magnetically levitated left ventricular assist device (HeartMate III) / J. D. Schmitto, J. S. Hanke, S. V. Rojas [et al.] // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2015. – Vol. 34, № 6. – P. 858–860.
70. Распространенность и диагностика дилатационной кардиомиопатии по данным Российского регистра / С. Н. Терещенко, Е. Н. Алаева, О. Ю. Нарусов [и др.] // *Кардиология*. – 2012, № 7. – С. 67–72.
71. Функциональная пластичность моноцитов/макрофагов в процессах восстановительной регенерации и постинфарктного ремоделирования сердца / В.В. Рябов, А. Э. Гомбожапова, Ю. В. Роговская [и др.] // *Иммунология*. – 2016. – Vol. 37, № 6. – P. 305–312.

72. Hofmann U. How can we cure a heart “in flame”? A translational view on inflammation in heart failure / U. Hofmann, S. Frantz // *Basic Research in Cardiology*. – 2013. – Vol. 108, № 4. – P. 356.

73. Immune-mediated and autoimmune myocarditis: clinical presentation, diagnosis and management / A. L. Caforio, R. Marcolongo, R. Jahns [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2013. – Vol. 18, № 6. – P. 715–732.

74. Rogovskaya Y. V. Histopathologic, Immunohistochemical Features and Profile of Viral Antigens in Patients with Myocarditis / Y. V. Rogovskaya, R. E. Botalov, V. V. Ryabov // *Advanced Materials Research*. – 2015. – Vol. 683. – P. 447–452.

75. Macrophage activation and polarization in post-infarction cardiac remodeling / Gombozhapova A, Y. Rogovskaya, V. Shurupov [et al.] // *Journal of Biomedical Science*. – 2017. – Vol. 24, № 1. – P. 13. – URL: <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-017-0322-3> (access date: 14.01.2022).

76. Inflammatory cytokines as biomarkers in heart failure / T. Ueland, L. Gullestad, S. H. Nymo [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2015. – Vol. 443. – P. 71–77.

77. Dick S. A. Chronic Heart Failure and Inflammation What Do We Really Know? / S. A. Dick, S. Epelman // *Circulation Research*. – 2016. – Vol. 119, № 1. – P. 159–176.

78. Update on Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Reemergence of Endomyocardial Biopsy / F. Dominguez, U. Kühl, B. Pieske [et al.] // *Revista Española de Cardiología*. – 2016. – Vol. 69, № 2. – P. 178–187.

79. Grilo G. A. Mechanisms of cardioprotection via modulation of the immune response / G. A. Grilo, P. R. Shaver, L. E. Castro Bra's // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2017. – № 33. – P. 6–11

80. Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury / Kawaguchi M, Takahashi M, T. Hata [et al.] // *Circulation*. – 2011. – № 123. – P. 594–604.

81. Sharma S. TLR signalling and association of TLR polymorphism with

cardiovascular diseases / S. Sharma, I. Garg, M. Z. Ashraf // *Vascular Pharmacology*. – 2016. – Vol. 87. – P. 30–37.

82. The emerging role of Toll-like receptor 4 in myocardial inflammation / Y. Yang, J. Lv, S. Jiang [et al.] // *Cell Death and Disease*. – 2016. – № 7. – P. e2234.

83. Xu J. The Toll of vascular insufficiency: implications for the management of peripheral arterial disease / J. Xu, U. Sachdev // *Journal of Immunology Research*. – 2016. – P. 1–9. – URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8249015> (access date: 14.01.2023).

84. Fujiu K. Cardioprotective function of cardiac macrophages / K. Fujiu, J. Wang, R. Nagai // *Cardiovascular Research*. – 2014. – Vol. 102. – P. 232–239.

85. Enhanced efferocytosis of apoptotic cardiomyocytes through myeloid-epithelial-reproductive tyrosine kinase links acute inflammation resolution to cardiac repair after infarction / E. Wan, X. Y. Yeap, S. Dehn [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2013. – Vol. 113. – P. 1004–1012.

86. Frangogiannis N. G. Emerging roles for macrophages in cardiac injury: cytoprotection, repair, and regeneration // *Journal of Clinical Investigation*. – 2015. – Vol. 125. – P. 2927–2930.

87. 5-Azacytidine modulates interferon regulatory factor 1 in macrophages to exert a cardioprotective effect / H. Y. Jeong, W. S. Kang, M. H. Hong [et al.] // *Scientific Reports*. – 2015. – № 5. – P. 1–5.

88. Monocytes/macrophages prevent healing defects and left ventricular thrombus formation after myocardial infarction / S. Frantz, U. Hofmann, D. Fraccarollo [et al.] // *The FASEB Journal*. – 2013. – Vol. 27. – P. 871–881.

89. Bone marrow-derived B cells preserve ventricular function after acute myocardial infarction / T. T. Goodchild, K. A. Robinson, W. Pang [et al.] // *JACC: Cardiovascular Interventions*. – 2009. – № 2. – P. 1005–1016.

90. Decrease in dendritic cells in endomyocardial biopsies of human dilated cardiomyopathy / R. Pistulli, S. Kunig, S. Drobnik [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2013. – Vol. 15. – P. 974–985.

91. Friend or foe: the dichotomous impact of T cells on neuro-de/re-generation during aging / B. Coder, W. Wang, L. Wang [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – № 8. – P. 7116–7137.

92. T cell senescence and cardiovascular diseases / H. T. Yu, S. Park, E. C. Shin [et al.] // *Clinical and Experimental Medicine*. – 2016. – № 16. – P. 257–263.

93. Immunosenescence and inflammation characterize chronic heart failure patients with more advanced disease / M. A. Moro-García, A. Echeverría, M. C. Galán-Artímez [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 174, is. 3. – P. 590–599.

94. Tumor necrosis factor induces matrix metalloproteinases in cardiomyocytes and cardiofibroblasts differentially via superoxide production in a PI3Kgamma-dependent manner / A. E. Awad, V. Kandalam, S. Chakrabarti [et al.] // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. – 2010. – Vol. 298, № 3. – P. C679–92.

95. Amin H. Z. Galectin-3: a novel biomarker for the prognosis of heart failure / H. Z. Amin, L. Z. Amin, I. P. Wijaya // *Clujul Medical journal*. – 2017. – Vol. 90, № 2. – P. 129–132.

96. Targeting interleukin-1 β reduces leukocyte production after acute myocardial infarction / H. B. Sager, T. Heidt, M. Hulsmans [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132. – P. 1880–1890.

97 sST2 as a value-added biomarker in heart failure / M. Lotierzo, A. M. Dupuy, E. Kalmanovich [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2020. – Vol. 501. – P. 120–130.

98. Interleukin-6 signaling in patients with chronic heart failure treated with cardiac resynchronization therapy / K. Ptaszynska-Kopczynska, A. Szpakowicz, M. Marcinkiewicz-Siemion [et al.] // *Archives of Medical Science*. – 2017. – Vol. 13, № 5. – P. 1069–1077.

99. Role of IL-17 family cytokines in the progression of IPF from inflammation to fibrosis / Y. J. Nie, S. H. Wu, Y. H. Xuan, G. Yan // *Military Medical Research*. – 2022. – Vol. 9, № 1. – P. 21.

100. Miller A. M. The IL-33/ST2 pathway a new therapeutic target in cardiovascular disease / A. M. Miller, Liew F. Y. Liew // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2011. – Vol. 131, № 2. – P. 179–186.

101. Role of the IL-33/ST2 axis in cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis / Y. Sun, H. Pavey, I. Wilkinson, M. Fisk // *PLoS One*. – 2021. – Vol.16, № 11. – P. 1–11.

102. Activated T Lymphocytes are Essential Drivers of Pathological Remodeling in Ischemic Heart Failure / S. S. Bansal, M. A. Ismahil, M. Goel [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2017. – Vol. 10, is. 3. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003688> (access date: 14.01.2022).

103. Interleukin-10 treatment attenuates pressure overload-induced hypertrophic remodeling and improves heart function via signal transducers and activators of transcription 3-dependent inhibition of nuclear factor- κ B / S. K. Verma, P. Krishnamurthy, D. Barefield [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126. – P. 418–429.

104. Chung ES. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial / Chung ES, Packer M, Lo KH et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. N 25. – P. 3133-40. DOI: 10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2.

105. Mann DL. Targeted Anticytokine Therapy in Patients with Chronic Heart Failure. Results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL) / Mann DL, McMurray J, Packer M. et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. N. 13. – P. 1594-1602. DOI: 10.1161/01.CIR.0000124490.27666.B2

106. Gullestad L. Effect of thalidomide on cardiac remodeling in chronic heart failure: results of a doubleblind, placebo-controlled study / Gullestad L, Ueland T, Fjeld JG, et al. // *Circulation*. -2005. – Vol. 112. – P. 3408–14. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.564971.

107. Sliwa K. Randomised investigation of effects of pentoxifylline on left-ventricular performance in idiopathic dilated cardiomyopathy / Sliwa K, Skudicky D, Candy G et al. // *Lancet*. -1998. – Vol. 351. - P. 1091–1093. DOI: 10.1093/eurjhf/hfn040.

108. Sliwa K. Therapy of ischemic cardiomyopathy with the immunomodulating agent pentoxifylline: results of a randomized study / Sliwa K, Woodiwiss A, Kone VN et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 750–755.

109. Sliwa K. Effects of pentoxifylline on cytokine profiles and left ventricular performance in patients with decompensated congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy / Sliwa K, Woodiwiss A, Candy G et al. // *Am J Cardiol*. – 2002. – Vol. 90. – P. 1118–1122.

110. Torre-Amione G. Results of a non-specific immunomodulation therapy in chronic heart failure (ACCLAIM trial): a placebo-controlled randomised trial / Torre-Amione G, Anker SD, Bourge RC et al. // *Lancet*. - 2008. – Vol. 371. – P. 228-36. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60134-8.

111. Simonsen S. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure / Simonsen S, Kjekshus J, Nitter-Hauge S et al. // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 220–5.

112. Карпов Р. С. Глобальная деформация, ротация и скручивание левого желудочка у пациентов ишемической болезнью сердца с тяжелой левожелудочковой дисфункцией / Р. С. Карпов, Е. Н. Павлюкова // *Центрально-азиатский медицинский журнал*. – 2012. – № 1. – С. 19–27.

113. Acute myocarditis: aetiology, diagnosis and management / T. Lampejo, S. M. Durkin, N. Bhatt, O. Guttman // *Clinical Medicine journal*. – 2021. – Vol. 21, № 5. – P. e505–e510.

114. Диагностическая значимость иммунологических маркеров у пациентов воспалительной кардиомиопатией / С. Н. Терещенко, А. А. Скворцов, А. Ю. Щедрина [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2017. – Т. 2. – С. 22–29.

115. Миокардиты у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Г. П. Арутюнов, Ф. Н. Палеев, О. М. Моисеева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 11. – С. 117–224.

116. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure / B. Levine, J. Kalman, L. Mayer [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 1990. – Vol. 323, № 4. – P. 236–241.

117. Immune-mediated and autoimmune myocarditis: clinical presentation, diagnosis and management / A. L. Caforio, R. Marcolongo, R. Jahns [et al.] // Heart Failure Reviews. – 2013. – Vol. 18, № 6. – P. 715–732.

118. Silencing of CCR2 in myocarditis / F. Leuschner, G. Courties, P. Dutta [et al.] // European Heart Journal. – 2015. – Vol. 36. – P. 1478–1488.

119. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42, № 36. – P. 3599–3726.

120. sST2 as a value-added biomarker in heart failure / M. Lotierzo, A. M. Dupuy, E. Kalmanovich [et al.] // Clinica Chimica Acta. – 2020. – Vol. 501. – P. 120–130.

121. Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial / I. S. Anand, T. S. Rector, M. Kuskowski [et al.] // Circulation: Heart Failure. – 2014. – Vol. 7, № 3. – P. 418–426.

122. Richards A. M. ST2 in stable and unstable ischemic heart diseases / A. M. Richards, S. Di Somma, T. Mueller // American Journal of Cardiology. – 2015. – Vol. 2, № 115. – P. 48B–58B.

123. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial / P. Kohli, M. P. Bonaca, R. Kakkar [et al.] // Clinical Chemistry. – 2012. – Vol 58, № 1. – P. 257–266.

124. Прогностическая значимость маркера повреждения миокарда (стимулирующего фактора роста ST2) у пациентов с острым коронарным синдромом / Л. В. Хороших, Ч. В. Хоцанян, О. И. Громова, Н. И. Булаева // Креативная кардиология. – 2021. – Т 15, № 4. – С. 468–481.

125. Возможность использования стимулирующего фактора роста (ST2) для верификации постинфарктного ремоделирования миокарда / Ю. А. Дылева, О. В. Груздева, О. Е. Акбашева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61, № 7. – С. 412–418.

126. Роль нового биомаркера ST2 в оценке ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / К. В. Копьева, А. Т. Тепляков, Е. В. Гракова [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S10. – С. 33–43.

127. Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure / B. Ky, B. French, W. C. Levy, N. K. Sweitzer [et al.] // Circulation: Heart Failure. – 2012. – Vol. 5, № 2. – P. 183–190.

128. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction / M. S. Sabatine, D. A. Morrow, L. J. Higgins [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 117, № 15. – P. 1936–1944.

129. Skvortsov A. A. Soluble ST2 – biomarker for prognosis and monitoring in decompensated heart failure / A. A. Skvortsov, O. Yu. Narusov, M. D. Muksinova // Kardiologiya. – 2019. – Vol. 59 (11S). – P. 18–27.

130. Clinical and morphological characteristics of chronic inflammation in the myocardium in patients with decompensated chronic heart failure accompanied by ischemic systolic dysfunction: study protocol for an open-label nonrandomized trial / V. V. Ryabov, E. V. Kruchinkina, Y. V. Rogovskaya [et al.] // Clinical and Translational Degenerative Diseases. – 2016. – № 1 (4). – P. 160–165.

131. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: 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. – Vol. 145, № 18. – P. e876–e894.

132. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество (РКО) // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – Т 25, № 11. – С. 203-250.

133. Иммуногистохимические методы : руководство / ред. Д. Л. Кумар, Л. Радбек ; пер. с англ. под ред. Г. А. Франка, П. Г. Малькова. – М. : [Б. и.], 2011. – 228 с.

134. Classification and histological, immunohistochemical, and molecular diagnosis of inflammatory myocardial disease / C. Basso, F. Calabrese, A. Angelini [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2013. – Vol. 18, № 6. – P. 673–681.

135. Lang R. M. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *Journal of the American society of echocardiography*. – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 1–39.

136. Рыбакова М. К. Эхокардиография от Рыбаковой / М. К. Рыбакова, В. В. Митьков, Д. Г. Балдин. – 2-е изд. – [Б. м.] : ВИДАР, 2018. – 600 с.

137. Heart disease and left ventricular rotation - a systematic review and quantitative summary / A. A. Phillips, A. T. Cote, S. S. Bredin [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2012. – Vol. 46, № 12. – P. 1–19.

138. Карпов Р. С. Глобальная деформация, ротация и скручивание левого желудочка у пациентов ишемической болезнью сердца с тяжелой левожелудочковой дисфункцией / Р. С. Карпов, Е. Н. Павлюкова // *Центрально-азиатский медицинский журнал*. – 2012. – № 1. – С. 19–27.

139. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document / M. Frigerio, E. D. Adler, C. Basso [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2020. – Vol. 13, № 11. – P. e007405.

140. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020 / Д. С. Лебедев, Е.

Н. Михайлов, Н. М. Неминуший [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 7. – С. 4600.

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

142. Role of Endomyocardial Biopsy in Diagnostics of Myocarditis / L. Vidusa, O. Kalejs, A. Maca-Kaleja, I. Strumfa // Diagnostics (Basel). – 2022. – Vol. 12, № 9. – P. 2104.

143. Идиопатическая форма фибрилляции предсердий, воспаление и клинические результаты радиочастотной абляции / Р. Е. Баталов, Ю. В. Роговская, В. В. Рябов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 12. – С. 7–12.

144. Various aspects of inflammation in heart failure / M. Dutka, R. Bobiński, I. Ulman-Włodarz [et al.] // Heart Failure Reviews. – 2020. – Vol. 25, № 3. – P. 537–548.

145. Combination of echocardiography and emergency endomyocardial biopsy for suspected myocarditis in the cardiovascular emergency medical care / H. Matsuura, N. Watanabe, Y. Shibata [et al.] // Journal of Echocardiography. – 2021. – Vol. 19, № 2. – P. 86–94.

146. ДКМП как клинический синдром: результаты нозологической диагностики с применением биопсии миокарда и дифференцированного лечения у вирус - позитивных и вирус-негативных пациентов / О. В. Благова, А. В. Недоступ, Е. А. Коган [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016, №1. – С. 7–19.

147. Характеристика инфекционного статуса у пациентов с острой декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью и его влияние на годовой прогноз / В. А. Костенко, М. Ю. Ситникова, Е. А. Скородумова [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 8S. – С. 56–62.

148. Enterovirus Causing Progression of Heart Failure in a Patient with a History of Myocardial Infarction / A. Pawlak, M. Przybylski, M. Frontczak-Baniewicz [et al.] // *Hellenic Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 56, № 4. – P. 332–337.

149. Halade G. V. Inflammation and resolution signaling in cardiac repair and heart failure / G. V. Halade, D. H. Lee // *EBioMedicine*. – 2022. – Vol. 79. – P. 1–9.

150. Hanna A. Inflammatory Cytokines and Chemokines as Therapeutic Targets in Heart Failure / A. Hanna, N. G. Frangogiannis // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. – 2020. – Vol. 34, № 6. – P. 849–863.

151. The Future Landscape of Macrophage Research in Cardiovascular Disease: A Bibliometric Analysis / X. Xu, Y. Wang, Y. Li [et al.] // *Current Problems in Cardiology*. – 2022. – Vol. 47, № 10. – P. 1–31.

152. Translational overview of cytokine inhibition in acute myocardial infarction and chronic heart failure / M. H. T. Hartman, H. E. Groot, I. M. Leach [et al.] // *Trends in Cardiovascular Medicine*. – 2018. – Vol. 28, № 6. – P. 369–379.

153. Провоспалительные цитокины при хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы / А. А. Коротаева, Е. В. Самойлова, Д. Р. Миндзаев [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2021. – Т. 93, № 11. – С. 1389–1394.

154. Differential roles of TNFalpha-TNFR1 and TNFalpha-TNFR2 in the differentiation and function of CD4(+)Foxp3(+) induced Treg cells in vitro and in vivo periphery in autoimmune diseases / S. Yang, C. Xie, Y. Chen [et al.] // *Cell Death & Disease*. – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 27.

155. Chaikijurajai T. Reappraisal of Inflammatory Biomarkers in Heart Failure / T. Chaikijurajai, W. H. W. Tang // *Current Heart Failure Reports*. – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. 9–19.

156. Li H. Inflammatory Cytokines, Immune Cells, and Organ Interactions in Heart Failure / H. Li, C. Chen, D. W. Wang // *Front Physiol*. – 2021. – Vol. 12. – P. 1–13.

157. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure / V. Castiglione, A. Aimo, G. Vergaro [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2022. – Vol. 27, № 2. – P. 625–643.

158. МакДонах Т. 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности / Т. МакДонах, М. Метра // *Российский кардиологический журнал*. – 2023. – Т. 28, № 1. – С. 117–224.

159. Chauin A. The Main Causes and Mechanisms of Increase in Cardiac Troponin Concentrations Other Than Acute Myocardial Infarction (Part 1) : Physical Exertion, Inflammatory Heart Disease, Pulmonary Embolism, Renal Failure, Sepsis // *Vascular Health and Risk Management*. – 2021. – Vol. 17. – P. 601–617.

160. Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction / C. Peet, A. Ivetic, D. I. Bromage, A. M. Shah // *Cardiovascular Research*. – 2020. – Vol. 16, № 6. – P. 1101–1112.

161. Glezeva N. Monocyte and macrophage subsets along the continuum to heart failure: misguided heroes or targetable villains? / N. Glezeva, S. Horgan, J. A. Baugh // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2015. – Vol. 89. – P. 136–145.

162. Macrophage Activities in Myocardial Infarction and Heart Failure / S. E. Duncan, S. Gao, M. Sarhene [et al.] // *Cardiol Res Pract*. – 2020. – Vol. 22. – P. 1–16.

163. Macrophages in Heart Failure with Reduced versus Preserved Ejection Fraction / M. DeBerge, S. J. Shah, L. Wilsbacher, E. B. Thorp // *Trends in Molecular Medicine*. – 2019. – Vol. 25, № 4. – P. 328–340.

164. Passive transfer of affinity-purified anti-heart autoantibodies (AHA) from sera of patients with myocarditis induces experimental myocarditis in mice / A. L. Caforio, A. Angelini, M. Blank [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 179. – P. 166–177.

165. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction / U. Kuhl, M. Pauschinger, B. Seeberg [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 1965–1970.

166. Kzhyshkowska J. Multifunctional receptor stabilin-1 in homeostasis and disease // *Scientific World Journal*. – 2010. – Vol. 10. – P. 2039–2053.

167. Stabilin-1 mediates beneficial monocyte recruitment and tolerogenic macrophage programming during CVB3-induced viral myocarditis / P. Carai, A. P. Papageorgiou, S. Van Linthout [et al.] // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2022. – Vol. 165. – P. 31–39.

168. CCR5del32 genotype in human enteroviral cardiomyopathy leads to spontaneous virus clearance and improved outcome compared to wildtype CCR5 / D. Lassner, S. Christine, U. Köhl [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2018. – Vol. 16. – P. 1–11.

169. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions / C. Tschöpe, E. Ammirati, B. Bozkurt [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. – 2021. – Vol. 18, № 3. – P. 169–193.

170. Kaufer B. B. Chromosomally integrated HHV-6: impact on virus, cell and organismal biology / B. B. Kaufer, L. Flamand // *Current Opinion in Virology*. – 2014. – Vol. 9. – P. 111–118.

171. Global longitudinal strain is a superior predictor of all-cause mortality in heart failure with reduced ejection fraction / M. Sengeløv, P. G. Jørgensen, J. S. Jensen [et al.] // *JACC: Cardiovascular Imaging*. – 2015. – Vol. 8. – P. 1351–1359.

172. Modin D. Echo and heart failure: when do people need an echo, and when do they need natriuretic peptides? / D. Modin, D. M. Andersen, T. Biering-Sørensen // *Echo Research & Practice*. – 2018. – Vol. 5, № 2. – P. R65–R79.

173. Independent relationship of left atrial size and mortality in patients with heart failure: an individual patient meta-analysis of longitudinal data (MeRGE Heart Failure) / A. Rossi, P. L. Temporelli, M. Quintana [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2009. – Vol. 11. – P. 929–936.

174. Hanna A. Inflammatory Cytokines and Chemokines as Therapeutic Targets in Heart Failure / A. Hanna, N. G. Frangogiannis // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. – 2020. – Vol. 34 (6). – P. 849–863.

175. LIGHT is increased in patients with coronary disease and regulates inflammatory response and lipid metabolism in oxLDL-induced THP-1 macrophages / X. Yuan, Y. Gu, X. Lai [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2017. – Vol. 490, № 3. – P. 732–738.

176. Ware C. F. Network communications: lymphotoxins, LIGHT, and TNF // *Annual Review of Immunology*. – 2005. – Vol. 23. – P. 787–819.

177. Maries L. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP) / L. Maries, I. Manitiu // *Cardiovascular Journal of Africa*. – 2013. – Vol. 24, № 7. – P. 286–289.

178. Testing for Soluble ST2 in Heart Failure Patients: Reliability of a Point of Care Method / D. Gruson, B. Ferracin, S. A. Ahn [et al.] // *Clinical Laboratory*. – 2017. – Vol. 63, № 1. – P. 141–145.

179. Khezri B. S. Evaluation of the Alere NT-proBNP Test for Point of Care Testing / B. S. Khezri, L. Carlsson, A. Larsson // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2016. – Vol. 30, № 4. – P. 290–292.

180. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial / P. Kohli, M. P. Bonaca, R. Kakkar [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 2012. – Vol. 58, № 1. – P. 257–266.

181. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction / M. S. Sabatine, D. A. Morrow, L. J. Higgins [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117, № 15. – P. 1936–1944.

182. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction / M. Shimpo, D. A. Morrow, E. O. Weinberg [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, № 18. – P. 2186–2190.

183. Prognosis value of serum soluble ST2 level in acute ischemic stroke and STEMI patients in the era of mechanical reperfusion therapy / L. Mechtouff, A.

Paccalet, C. Crola Da Silva [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2022. – Vol. 269, № 5. – P. 2641–2648.

184. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction / E. O. Weinberg, M. Shimpo, G. W. De Keulenaer [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106, № 23. – P. 2961–2966.

Приложение А

Таблица А.1 – Общий анализ крови пациентов с ОДХСН с ИБС/ без ИБС и пациентов с ИКМП и ХСН перед АКШ на момент поступления, Ме (Q25; Q75), n=63

Показатель	Референсные значения	группы	При поступлении	p-value	Критерий Фридмана с поправкой Бонферрони		
					1-2	2-3	1-3
Лейкоциты в крови, 1 мм ³	4,0 - 9,0 × 10 ⁹	Осн. гр.	7,8 (6,3; 9,1)	0,932	0,281	0,257	0,258
		Гр. ср. 1	7,7 (6,3; 9,9)				
		Гр. ср. 2	7,3 (6,8; 9,1)				
Гемоглобин, г/л	(м) 130-160 (ж) 120-140	Осн. гр.	135,5 (129,0; 150,0)	0,649	0,281	0,328	0,247
		Гр. ср. 1	145,5 (128,0; 155,0)				
		Гр. ср. 2	154,0 (116,0; 156,0)				
Гематокрит, %	36,00 – 42,00	Осн. гр.	40,9 (40,0; 43,9)	0,687	0,281	0,297	0,258
		Гр. ср. 1	43,0 (37,9; 46,6)				
		Гр. ср. 2	44,3 (35,0; 45,6)				
Моноциты, %	3,0 – 11,0	Осн. гр.	7,6 (5,7; 10,7)	0,379	0,069	0,128	0,215
		Гр. ср. 1	9,8 (7,2; 11,0)				
		Гр. ср. 2	8,3 (7,3; 9,0)				
Эозинофилы, %	1,0 – 5,0	Осн. гр.	1,8 (1,0; 3,0)	0,818	0,247	0,233	0,075
		Гр. ср. 1	2,0 (1,0; 3,1)				
		Гр. ср. 2	2,2 (1,5; 4,9)				
Лимфоциты, %	19,00 - 40,00	Осн. гр.	24,8 (17,3; 32,2)	0,058	0,005	0,219	0,134
		Гр. ср. 1	34,3 (27,4; 40,3)				
		Гр. ср. 2	30,7 (17,9; 40,2)				
Базофилы, %	0,0 – 1,0	Осн. гр.	0,4 (0,4; 0,6)	0,614	0,128	0,192	0,223
		Гр. ср. 1	0,5 (0,3; 1,0)				
		Гр. ср. 2	0,5 (0,3; 1,0)				
Нейтрофилы, %	47,00 – 72,00	Осн. гр.	64,1 (55,6; 74,0)	0,015	0,001	0,166	0,009
		Гр. ср. 1	53,0 (47,4; 61,0)				
		Гр. ср. 2	53,0 (47,4; 61,0)				
Тромбоциты, %	180 - 350	Осн. гр.	214,0 (191,0; 246,0)	0,017	0,013	0,006	0,077
		Гр. ср. 1	254,5 (204,0; 300,0)				
		Гр. ср. 2	194,0 (150,0; 225,0)				
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	0,0-10,0	Осн. гр.	8,0 (3,0; 16,0)	0,816	0,321	0,186	0,191
		Гр. ср. 1	7,0 (3,0; 15,0)				
		Гр. ср. 2	8,0(5,0; 19,0)				

Примечание – p < 0,05 и при использовании поправки Бонферрони p < 0,017 (0,05/3), статистически значимое.

Таблица А.2 – Общий анализ крови пациентов с ОДХСН с ИБС/ без ИБС и и пациентов с ХСН и ИКМП перед АКШ на момент выписки, Me (Q25; Q75), n=63

Показатель	Референсные значения	группы	При поступлении	p-value	Критерий Фридмана с поправкой Бонферрони		
					1-2	2-3	1-3
Лейкоциты в крови, 1 мм ³	4,0 - 9,0 × 10 ⁹	Осн. гр.	7,65 (6,60; 8,70)	0,125	0,173	0,041	0,018
		Гр. ср. 1	7,92 (6,80; 9,5)				
		Гр. ср. 2	9,68 (8,80; 10,89)				
Гемоглобин, г/л	(м) 130-160 (ж) 120-140	Осн. гр.	136,00 (127,00; 149,00)	0,005	0,042	0,001	0,001
		Гр. ср. 1	149,00 (130,00; 156,00)				
		Гр. ср. 2	113,50 (95,00; 124,00)				
Гематокрит, %	36,00 – 42,00	Осн. гр.	42,15 (38,80; 45,80)	0,005	0,116	0,0007	0,003
		Гр. ср. 1	43,55 (41,00; 47,00)				
		Гр. ср. 2	36,70 (29,40; 37,70)				
Моноциты, %	3,0 – 11,0	Осн. гр.	8,20 (6,80; 9,80)	0,131	0,020	0,082	0,327
		Гр. ср. 1	9,55 (7,60; 12,00)				
		Гр. ср. 2	8,25 (6,00; 10,20)				
Эозинофилы, %	1,0 – 5,0	Осн. гр.	2,45 (1,55; 3,75)	0,057	0,041	0,107	0,155
		Гр. ср. 1	1,60 (0,80; 3,20)				
		Гр. ср. 2	1,40 (0,60; 1,60)				
Лимфоциты, %	19,00 – 40,00	Осн. гр.	26,95 (21,20; 31,70)	0,623	0,195	0,147	0,040
		Гр. ср. 1	27,25 (23,10; 35,40)				
		Гр. ср. 2	22,85 (12,00; 35,20)				
Базофилы, %	0,0 – 1,0	Осн. гр.	0,40 (0,30; 0,50)	0,028	0,063	0,008	0,005
		Гр. ср. 1	0,60 (0,40; 1,00)				
		Гр. ср. 2	0,20 (0,20; 0,30)				
Нейтрофилы, %	47,00 – 72,00	Осн. гр.	59,15 (55,00; 64,90)	0,222	0,163	0,034	0,058
		Гр. ср. 1	57,40 (51,40; 62,00)				
		Гр. ср. 2	64,20 (56,50; 78,20)				
Тромбоциты, %	180 - 350	Осн. гр.	223,50 (185,00; 242,00)	0,903	0,226	0,284	0,277
		Гр. ср. 1	228,00 (186,00; 264,00)				
		Гр. ср. 2	224,50 (219,00; 234,00)				
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	0,0-10,0	Осн. гр.	17,00 (7,00; 24,00)	0,051	0,008	0,060	0,333
		Гр. ср. 1	7,50 (3,00; 13,00)				
		Гр. ср. 2	13,00(7,00; 30,00)				

Примечание – p < 0,05 и при использовании поправки Бонферрони p < 0,017 (0,05/3), статистически значимое.

Таблица А.3 – Динамика биохимических показателей крови у пациентов с ОДХСН с ИБС/ без ИБС и на момент поступления, Ме (Q25; Q75), n=63

Показатель	Референсные значения	группы	При поступлении	p-value
Глюкоза, ммоль/л	3,8-6,1	Осн.гр.	5,90 (5,50; 7,50)	0,194
		Гр. ср. 1	5,50 (5,06; 7,15)	
		Гр. ср. 2	5,06 (4,78; 5,55)	
Общий белок, г/л	64-83	Осн.гр.	69,50 (59,60; 72,00)	0,644
		Гр. ср. 1	66,75 (61,50; 72,00)	
		Гр. ср. 2	71,00 (62,00; 76,60)	
Альбумин, г/л	35-52	Осн.гр.	38,20 (33,70; 41,85)	0,114
		Гр. ср. 1	35,00 (32,00; 36,30)	
		Гр. ср. 2	34,20 (34,00; 34,60)	
Креатинин, мкмоль/л	62-115	Осн.гр.	109,50 (92,00; 131,70)	0,246
		Гр. ср. 1	101,50 (82,00; 115,00)	
		Гр. ср. 2	100,00 (72,00; 117,00)	
СКФ по MDRD, мл/мин/1,73м ²	≥90	Осн.гр.	60,00 (49,00; 75,00)	0,031
		Гр. ср. 1	71,00 (57,00; 90,00)	
		Гр. ср. 2	67,00 (56,00; 86,00)	
Мочевина, ммоль/л	2,2-8,3	Осн.гр.	8,55 (6,60; 10,00)	0,064
		Гр. ср. 1	7,90 (6,50; 8,20)	
		Гр. ср. 2	6,30 (4,60; 7,60)	
Холестерин, ммоль/л	3,5-5,2	Осн.гр.	4,10 (3,30; 4,50)	0,886
		Гр. ср. 1	4,00 (3,16; 4,40)	
		Гр. ср. 2	3,62 (3,60; 4,23)	
Триглицериды, ммоль/л	<1,7	Осн.гр.	1,35 (1,10; 1,73)	0,799
		Гр. ср. 1	1,22 (1,03; 1,71)	
		Гр. ср. 2	1,30 (1,13; 1,49)	
Калий, мкмоль/л	3,4-4,5	Осн.гр.	4,63 (4,20; 4,98)	0,057
		Гр. ср. 1	4,23 (4,00; 4,53)	
		Гр. ср. 2	4,30 (4,03; 4,80)	
Натрий, мкмоль/л	136,0-145,0	Осн.гр.	140,50 (137,80; 143,00)	0,734
		Гр. ср. 1	140,00 (137,00; 142,00)	
		Гр. ср. 2	140,30 (137,00; 142,00)	
СРБ, мг/л	0-10	Осн.гр.	7,00 (5,00; 19,30)	0,735
		Гр. ср. 1	5,00 (3,00; 12,00)	
		Гр. ср. 2	2,45 (1,80; 3,10)	
Креатинкиназа, ед/л	24,0 - 171,0	Осн.гр.	68,00 (50,00; 131,00)	0,105
		Гр. ср. 1	107,00 (65,00; 207,00)	
		Гр. ср. 2	125,50 (94,50; 273,00)	
Креатинкиназа -МВ, ед/л	0,0 - 25,0	Осн.гр.	13,00 (11,00; 18,00)	0,384
		Гр. ср. 1	18,00 (13,00; 25,00)	
		Гр. ср. 2	15,50 (15,00; 16,00)	
Тропонин I, нг/мл	0,0-0,04	Осн.гр.	0,04 (0,02; 0,07)	0,284
		Гр. ср. 1	0,02 (0,01; 0,05)	
		Гр. ср. 2	0,01 (0,01; 0,01)	
Фибриноген, г/л	2-4	Осн.гр.	3,21 (2,55; 3,67)	0,950
		Гр. ср. 1	3,23 (2,80; 3,80)	
		Гр. ср. 2	3,41 (2,45; 4,10)	

Примечание – p < 0,05 и при использовании поправки Бонферрони p < 0,017 (0,05/3), статистически значимое.

Таблица А.4 – Основные эхокардиографические показатели у пациентов с ОДСН и ХСН и систолической дисфункцией при поступлении, Ме (Q25; Q75), n (%)

Показатель	Референсные значения	группы	При поступлении	p-value	Критерий Фридмана с поправкой Бонферрони		
					1-2	2-3	1-3
КДИ ЛЖ, мл/м ²	<78	Осн. гр.	101,5 (87,7; 121,6)	0,776	0,16	0,298	0,192
		Гр. ср. 1	92,4 (77,2; 122,7)				
		Гр. ср. 2	93,0 (79,7; 101,0)				
КСИ ЛЖ, мл/м ²	<30	Осн. гр.	77,7 (60,0; 93,3)	0,417	0,066	0,138	0,166
		Гр. ср. 1	64,9 (50,5; 91,1)				
		Гр. ср. 2	60,7 (44,5; 66,2)				
ФВ ЛЖ, %	55-78	Осн. гр.	30,0 (20,0; 41,2)	0,00001	0,00003	0,006	0,0000002
		Гр. ср. 1	28,0 (22,0; 33,0)				
		Гр. ср. 2	34,0 (33,0; 42,0)				
ИНЛС, усл. ед.	1,00	Осн. гр.	2,0 (1,7; 2,1)	0,107	0,330	0,212	0,017
		Гр. ср. 1	1,0 (1,0; 2,0)				
		Гр. ср. 2	1,9 (1,0; 2,0)				
МЖП, мм	7,4-10,8	Осн. гр.	11,0 (10,0; 12,0)	0,191	0,239	0,086	0,113
		Гр. ср. 1	10,0 (9,0; 11,5)				
		Гр. ср. 2	10,0 (9,5; 10,0)				
ЗСЛЖ, мм	7,4-10,8	Осн. гр.	11,0 (11,0; 12,5)	0,001	0,001	0,298	0,0003
		Гр. ср. 1	10,0 (9,0; 11,0)				
		Гр. ср. 2	9,5 (9,5; 10,0)				
ЛП, мм	30-45	Осн. гр.	49,5 (47,0; 55,0)	0,164	0,039	0,177	0,040
		Гр. ср. 1	47,0 (43,0; 52,0)				
		Гр. ср. 2	47,0 (41,0; 49,0)				
ЛПИ, мл/м ²	<34	Осн. гр.	47,3 (40,5; 59,1)	0,882	0,194	0,295	0,316
		Гр. ср. 1	55,0 (35,9; 61,8)				
		Гр. ср. 2	56,9 (48,5; 60,2)				
ИММ ЛЖ, г/м ²	45-105	Осн. гр.	164,9 (132,5; 224,2)	0,006	0,011	0,036	0,007
		Гр. ср. 1	131,0 (105,0; 162,0)				
		Гр. ср. 2	101,0 (92,0; 158,0)				
ПЖ, мм	15-27	Осн. гр.	35,5 (30,5; 39,0)	0,002	0,0009	0,024	0,002
		Гр. ср. 1	27,0 (25,0; 33,0)				
		Гр. ср. 2	24,0 (21,0; 28,0)				
Е/А	0,62-1,38	Осн. гр.	3,1 (2,6; 4,0)	0,001	0,021	0,039	0,00003
		Гр. ср. 1	0,8 (0,6; 1,8)				
		Гр. ср. 2	1,5 (1,1; 2,6)				
СДПЖ, мм рт. ст.	20 - 33	Осн. гр.	50,0 (37,0; 63,0)	0,006	0,018	0,311	0,0005
		Гр. ср. 1	34,5 (30,0; 44,0)				
		Гр. ср. 2	35,0 (35,0; 40,0)				
ДД 3 типа	-	Осн. гр.	15 (58)	0,325	0,303	0,490	0,057
		Гр. ср. 1	16 (53)				
		Гр. ср. 2	2 (29)				
СИ, л/мин/м ²	1,7-4,5	Осн. гр.	1,9 (1,2; 2,5)	0,189	0,073	0,328	0,029
		Гр. ср. 1	2,2 (1,8; 3,0)				
		Гр. ср. 2	2,0 (2,0; 2,9)				
ИС ЛЖ	0,37 – 0,65	Осн. гр.	0,7 (0,6; 0,8)	0,005	0,001	0,050	0,004
		Гр. ср. 1	0,6 (0,6; 0,7)				
		Гр. ср. 2	0,6 (0,6; 0,6)				

Продолжение таблицы А.4

Показатель	Референсные значения	группы	При поступлении	p-value	Критерий Фридмана с поправкой Бонферрони		
					1-2	2-3	1-3
Диффузное нарушение локальной сократимости, n(%)		Осн. гр.	15 (58)	-	0,002	-	-
		Гр. ср. 1	26 (87)				
		Гр. ср. 2	0				
Примечание – $p < 0,05$ и при использовании поправки Бонферрони $p < 0,017 (0,05/3)$, статистически значимое. КДИ-индекс конечного диастолического объема, КСИ-индекс конечного систолического объема, ФВ ЛЖ-фракция выброса левого желудочка, ИНЛС–индекс нарушения локальной сократимости, МЖП-межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ-задняя стенка левого желудочка, ИС ЛЖ – индекс сферичности левого желудочка, ЛП-левое предсердие, ЛПИ-индекс объема левого предсердия, ИММ ЛЖ- индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ-левый желудочек, СИ -сердечный индекс, СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке, Е – скорость раннего диастолического наполнения, А – скорость позднего диастолического наполнения, их соотношение – Е/А, ДД – диастолическая дисфункция.							