

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 (медицинские науки)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт кардиологии

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Рябов Вячеслав Валерьевич**

Официальные оппоненты:

Ложкина Наталья Геннадьевна доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», группа «Клиническая и экспериментальная кардиология», руководитель

Жиров Игорь Витальевич доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Кемерово

Защита состоится «__» _____ 2024 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 24.1.215.04, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, ул. Киевская 111а, Научно-исследовательский институт кардиологии.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 202_ года

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук



Гракова Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы работы

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. Наиболее распространена ишемическая ХСН, когда наблюдается потеря функции левого желудочка (ЛЖ) в результате инфаркта миокарда и ремоделирования ЛЖ (Pryds K. et al., 2019). Кроме того, ишемия миокарда вызывает порочный круг, активируя компенсаторные нейрогормональные и воспалительные механизмы (Vasmeister L. et al., 2019), что приводит к продолжающемуся снижению ФВ ЛЖ. Любое повреждение миокарда приводит к асептическому воспалению, но часто происходит присоединение инфекционных патогенов, способствуя развитию инфекционного воспаления миокарда (Bertero E. et al., 2020). Наиболее распространены такие кардиотропные вирусы как энтеровирус, аденовирус, вирус герпеса 1,2,6 типа, цитомегаловирус, вирус Эпштейна - Барра, (Olejniczak M et al., 2020). При этом кардиотропные вирусы могут как вызывать миокардит, так и проявляться только в виде вирусоносительства. В литературе отсутствуют данные по выявлению миокардита и распространённости экспрессии антигенов (АГ) кардиотропных вирусов среди пациентов с острой декомпенсацией ХСН (ОДХСН) и фоновой ИБС, что послужило причиной для проведения данного исследования с целью уточнения клинико-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 сопутствующего заболевания у больных 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 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 персонализированный 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 были последовательно включены 56 пациентов: 26 пациентов с ОДХСН и фоновой ИБС, 30 пациентов с ОДХСН без ИБС и 7 пациентов с ИКМП. На госпитальном этапе всем пациентам проводилась эхокардиография с использованием технологии 2D speckle strain, инвазивная коронарная ангиография (иКАГ), эндомикардиальная биопсия (ЭМБ) с проведением иммуно-гистохимического анализа (ИГХ) для выявления ишемического или неишемического повреждения миокарда и иммунофлюоресцентного анализа для оценки моноклонально-макрофагальной системы. Кроме этого, были изучены концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, коэффициенты позитивности 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, коэффициенты 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.

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 2 патента.

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 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 оформлена регистрация базы данных.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 156 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, 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 источника (39 отечественных и 145 иностранных).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Набор клинического материала проводили в период с 2015 по 2022 гг. на базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ (директор – д.м.н., 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 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. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Протокол исследования одобрен Локальным Этическим Комитетом (протокол № 114 заседания Комитета по биомедицинской этике от 16 декабря 2015г.). Все пациенты дали свое письменное информированное согласие на включение в исследование.

Критерии включения для основной группы: мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет и массой тела до 130 кг; клинические симптомы ХСН в анамнезе; 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; диагностированная ИБС с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ в анамнезе и на момент поступления; срок включения пациентов в исследование не ранее шести месяцев после полной оптимальной реваскуляризации миокарда (ЧКВ или АКШ); больные, получавшие ОМТ, согласно рекомендациям российского и европейского обществ кардиологов по лечению ИБС, ХСН; возможность выполнить ЭМБ.

Критерии исключения для основной группы: неудовлетворительная визуализация сердца при его ультразвуковом исследовании; острый коронарный синдром; тяжелая сопутствующая патология.

Критерии включения для группы сравнения 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; отсутствие ИБС в анамнезе; ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ на момент поступления; возможность выполнить ЭМБ.

Критерии исключения для группы сравнения 1: острый коронарный синдром; Ранее диагностированная ИБС в анамнезе; тяжелая сопутствующая патология.

Критерии включения для группы сравнения 2: мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет; клинические симптомы ХСН в анамнезе; Диагностированная ИБС с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ и аневризмой левого желудочка в анамнезе; многососудистое поражение коронарных артерия по данным проведенной инвазивной коронарной ангиографии.

Критерии исключения для группы сравнения 2: симптомы ОДХСН на момент поступления; тяжелая сопутствующая патология.

Всем пациентам проводилось комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, включающее в себя: общеклиническое обследование, регистрацию ЭКГ, ЭхоКГ с использованием технологии 2D speckle strain, иКАГ. ЭМБ выполнялась в основной группе и группе сравнения 1. Проводился забор крови для формирования биобанка в основной группе. Согласно национальным и европейским рекомендациям назначалась ОМТ по диагностике и лечению пациентов с ОДХСН и ИБС.

По истечению 12-месячного периода наблюдения пациенты из основной группы приглашались на визит для оценки клинического состояния (наличие симптомов ХСН, комплаентность к терапии), сбора информации по поводу конечных точек, повторного забора крови для биобанка, проведения ЭхоКГ. Конечными точками определены следующие события: смерть, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), желудочковые аритмии, госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, 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.

Клиническая характеристика групп

Полное клиничко-инструментальное обследование всех пациентов с ОДХСН, согласно протоколу исследования прошли 56 пациентов с симптомами ОДХСН в возрасте от 33 до 75 лет (средний возраст 56,5 (46,0; 64,5)). Пациенты с ОДХСН были разделены на 2 группы в зависимости наличия ИБС: ОДХСН с фоновой ИБС и ОДХСН без ИБС. Анамнестические и исходные клинические данные пациентов, участвующих в исследовании, представлены в таблице 1.

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 иАПФ/ антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА) — 53 (95%), бета-адреноблокаторов — 43 (77%), диуретиков — 52 (93%), АМКР — 52 (93%), ингибиторов натрий-глюкозного контранспортера – 8 (14%), антиаритмических препаратов – 37 (66%), оральных антикоагулянтов — 36 (64%), дезагрегантов 30(54%), статинов – 33 (59%).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Среди пациентов с ОДХСН, ранее перенесли инфаркт миокарда – 26 (46%), коронарная реваскуляризация в анамнезе была выполнена в виде ЧКВ – у 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 имплантация кардиовертера – дефибриллятора – 9 (16%), электрокардиостимулятора для ресинхронизирующей терапии – 1 (2%), а также имплантация электрокардиостимулятора для ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора – 4 (7%).

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 «теплый–сухой» (46%), 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 кардиовертер-дефибриллятор: 27 против 7% ($p<0,05$).

По другим клинико-anamнестическим характеристикам группы между собой не различались (Таблица 1).

Таблица 1 – 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 ОДСН 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
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	-

Продолжение таблицы 1

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		
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
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
Атриоventрикулярная 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	-
Связь с предшествующей инфекцией, n(%)	13 (23)	4 (15)	9 (30)	0	0,193	-
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						

Для решения задачи 4 в исследование было включено 7 пациентов с ИКМП. Средний возраст пациентов в группе составил 65,0 (57,0; 68,0) лет. Большинство были мужчины: 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 1).

Для решения задачи 6 в исследование был включен 41 пациент, последовательно поступивший в отделение неотложной кардиологии НИИ Кардиологии Томского НИМЦ в апреле-мае 2020г, клинико-anamnestические характеристики которых представлены в таблице 2.

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

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 флуорометрическом анализаторе AQT90 FLEX (Radiometer, Германия), другой вакутейнер с цельной кровью центрифугировали при скорости 3000 об/мин. в течение 15 мин при комнатной температуре, полученную плазму 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°С до момента определения NT-proBNP и sST2 методом количественного иммуноферментного анализа.

Таблица 2 – Клинико-anamnestическая 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 IIА, n (%)	12 (29)
ХСН IIВ, n (%)	7 (17)
Летальные исходы, n (%)	1 (2)

Лабораторные методы исследования

В первые 2 суток нахождения в стационаре у пациентов из основной группы осуществлялся забор крови для формирования биобанка. 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 интерлейкинов (ИЛ)-1β, ИЛ-10, фактора некроза миокарда (ФНО-α), ИЛ-6, интерферон гамма (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 иммуноферментного анализа (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 КП больше 1; при значении КП в диапазоне 0,8–1,0 – результаты считали сомнительными, ниже 0,8 – отрицательными.

6. Антитела 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 антител. Концентрацию антител 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, NT-proBNP, КФК-МВ, хемокины (CXCL6, CXCL16), эндотелин-1, белки, связывающие жирные кислоты (FABP3, FABP4), лиганд суперсемейства фактора некроза опухоли (LIGHT), онкостатин M, плацентарный фактор роста, тропонин I.

Эндомиокардиальная биопсия

Через правую бедренную вену выполнялась ЭМБ правого желудочка (ПЖ) с получением 3х образцов 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 аортокоронарного шунтирования с ремоделированием левого желудочка по Мениканти.

Гистопатологическое исследование

Врачом-патологоанатомом 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). 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.

Метод проведения иммуногистохимического исследования

Анализ белковой экспрессии маркеров макрофагов проводили при помощи иммуногистохимического анализа образцов миокарда пациентов. В ходе исследования

использовались мышинные моноклональные антитела к CD68 (разведение 1:500), мышинные моноклональные антитела к CD3 (разведение 1:200), мышинные моноклональные антитела к CD45RO (разведение 1:200), мышинные моноклональные антитела к CD 19 (разведение 1:100), мышинные моноклональные антитела к C1q (разведение 1:1000), кроличьи моноклональные антитела к МНС II (разведение 1:50), кроличьи моноклональные антитела к антигену вируса герпеса человека 1 типа (разведение 1:1000), кроличьи моноклональные антитела к антигену вируса герпеса человека 2 типа (разведение 1:1000), мышинные моноклональные антитела к антигену вируса герпеса человека 6 типа (разведение 1:100), мышинные моноклональные антитела к аденовирусу (разведение 1:1000), кроличьи моноклональные антитела к вирусу Эпштейна-Барр (разведение 1:1000), мышинные моноклональные антитела антигена VP1 к энтеровирусу (разведение 1:1000) и мышинные моноклональные антитела к парвовирусу В19 (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) 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 промывались водой для прекращения реакции, докрашивались гематоксилином и заключались в заливочную среду. С целью оценки наличия и выраженности фиброза окрашивали пикрофуксином по Ван Гизону, для оценки накопления кислых мукополисахаридов - толудиновым синим. Компьютерную морфометрию материала проводили методом точечного счета в 10–15 случайных полях зрения (1 мм²) 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 В19. С целью выявления аутоиммунного процесса в ткани миокарда использовались антитела к C1q, МНС II, CD 19. Диагноз миокардита устанавливался на основании иммуногистохимических критериев (≥ 14 лейкоцитов / мм² в миокарде, включая до 4 моноцитов / мм², и 7 или более CD3-позитивных Т-лимфоцитов). Активность воспаления и выраженность фиброза оценивали по 5-бальной системе, представлены в таблице 3.

Метод проведения иммунофлюоресцентной реакции

Анализ белковой экспрессии маркеров макрофагов CD68, CD162, CD206, CD80, стабилена -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 – стабилена -1.

Использовались первичные антитела к CD80 (разведение 1:1000), CD163 (разведение 1:1000), CD206 (разведение 1:1000), синтезированные в лаборатории Врожденного Иммуитета и Иммунологической Толерантности (Университет Гейдельберга) антитела к стабилину-1 RS1 (разведение 1:1000). Срезы миокарда освобождались от парафина с последующим демаскированием антигенов в цитратном буфере Tris-EDTA pH 9,0 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 (экзикатор с водой) на 50 минут при температуре 18-21°C.

Таблица 3 – 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

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 (экзикатор 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), Cyanine-3 (Cy3) (1:300) и ядерный краситель 4,6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) (1:1000).

Приготовление раствора вторичных антител в проводилось в светонепроницаемой пробирке типа Эппендорф. Срезы инкубировались в течение 60 минут при комнатной температуре в темной влажной камере. Затем для удаления избытка флюоресцирующих 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 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.

Стандартная эхокардиография и режим 2D speckle tracking imaging

На 3-5-е сутки госпитализации, после стабилизации состояния, пациентам из основной группы проводилась ЭхоКГ с применением технологии 2D speckle strain (метод «след пятна») врачом ультразвуковой диагностики. Во время госпитализации пациентам

проводилось трансторакальное ЭхоКГ с применением цветного, импульсного и постоянно-волнового доплеровских режимов, применяли технологию «след пятна» 2D speckle strain, а также через 12 месяцев на ультразвуковой системе «Vivid E9» с синхронизированной ЭКГ на аппарате Bosotron-2 ("Bosch+Sohn", Германия) и секторным матричным датчиком M5S-D (1,7-4,6 МГц) и датчиком 4VD (1,5 – 4 МГц). Исследование выполнялось в положении пациента на левом боку с приподнятым с головным концом кушетки, перед каждым исследованием проводили измерение САД и ДАД 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.

Оценку структурно-функционального состояния ЛЖ проводили с использованием показателей ЭхоКГ согласно рекомендациям по оценке камер сердца Американской и Европейской ассоциаций ЭхоКГ.

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 (c^{-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 деформацию ЛЖ и ее скорость в продольном направлении в систолу, в период ранней диастолы, а также деформацию и скорость деформации каждого из 6 визуализируемых сегментов ЛЖ, усредненное значение глобальной деформации ЛЖ определялось автоматически.

В конце исследования автоматически создавалась 16 сегментарная топографическая карта - «бычий глаз», позволяющая графически и количественно (в процентах) оценить показатель продольной деформации ЛЖ. 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. Референсные значения показателей технологии 2D strain определены только для величины глобальной продольной деформации ЛЖ, равной от -17,3 и до -21,5°, остальные референсные показатели получены нами при анализе опубликованных данных здоровых добровольцев. Согласно которым референсная величина базальной ротации ЛЖ составляет от -3 до -8,6°, для систолической скорости базальной ротации – от -43,4 до -79°/с, для апикальной ротации ЛЖ – от 4 до 14,8°, для систолической скорости апикальной ротации – от 32,3 до 116°/с, для скручивания – от 7,1 до 20,1°.

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-Алмана, 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Сравнительный морфологический анализ материала, полученного с помощью эндомиокардиальной биопсии, у пациентов с острой декомпенсацией ХСН на фоне ИБС и без ИБС, а также полученного из перианевризматической области у пациентов с ишемической кардиомиопатией

Хронический миокардит диагностирован у большинства пациентов в основной группе и группе сравнения: 18 (69%) и 24 (80%) соответственно, без статистически значимого различия между ними. 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. Вирусно-аутоиммунный миокардит диагностирован по 4 случая в основной группе и 3 случая в 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.

В миокарде экспрессия АГ кардиотропных вирусов определялась в большинстве случаев: 89%, 93% и 100% в основной, 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. 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 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 фиброобразования, включающей оценку выраженности интерстициального и субэндокардиального фиброза, наличия фиброэластоза эндокарда (S). В основной группе и группе сравнения 1 вирусносительство регистрировалось значительно реже, чем в группе сравнения 2: 15% и 13% против 100% ($p<0,05$).

2. Сравнительный анализ лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с острой декомпенсацией ХСН и ИБС

Основная группа, в которую вошло 26 пациентов с ОДХСН и ИБС была разделена на 2 подгруппы, в зависимости от диагностированного миокардита. В группе без миокардита вирусносительство наблюдалось в 50% случаев, также у 2 пациентов обнаружены признаки вирусно-аутоиммунной реакции без признаков миокардита (25%). 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 выше, чем в группе без миокардита: 3,0 (2,0; 4,0) против 1,0 (1,0; 2,0) ($p=0,017$).

2.1 Динамика основных показателей стандартной эхокардиографии у пациентов с острой декомпенсацией ХСН и ИБС в зависимости от диагностированного миокардита

Сравнительный анализ исходных ЭхоКГ 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. В течение 12 месячного периода наблюдения отмечается тенденция к снижению СДПЖ в обеих группах.

2.2 Динамика показателей 2D speckle-tracking эхокардиографии у пациентов с острой декомпенсацией ХСН и ИБС 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 эхокардиографии у всех пациентов исходно наблюдалось выраженное нарушение глобальной продольной деформации ЛЖ и систолическая скорость базальной ротации. 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) $^{\circ}$ ($p=0,066$) 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.

В динамике в группе с миокардитом сохранялось нарушение глобальной продольной деформации ЛЖ, снижение апикальной ротации ЛЖ. В динамике в группе без миокардита сохранялось нарушение глобальной продольной деформации ЛЖ, снижение апикальной ротации ЛЖ и систолических скоростей базальной и апикальной ротаций.

2.3 Динамика сывороточных биомаркеров, у пациентов с острой декомпенсацией ХСН и ИБС в зависимости от диагностированного миокардита

Уровни сывороточных биомаркеров методом ИФА были определены у 15 пациентов. Исходно средняя концентрация NT-proBNP в обеих группах была сопоставима и превышала диагностически 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 диагностически 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 Тропонина 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 наблюдения в обеих группах наблюдалось двукратное снижение уровней ИЛ-1 β , ИНФ- γ и ФНО- α , но эта динамика была в рамках референсных значений.

2.4 Динамика коэффициентов позитивности к кардиотропным вирусам и антител к ткани миокарда, у пациентов с острой декомпенсацией ХСН и ИБС 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 $\leq 1,0$. Коэффициенты позитивности к кардиотропным вирусам были определены у 15 пациентов. 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. 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) ($p= 0,041$).

Статистически значимых различий между группами при сравнительном и динамическом наблюдении по антителам к ткани миокарда – антифибрилярным и антикарколемным - определенных методом непрямой иммуофлюоресценции, не обнаружено. Антинуклеарные АТ не были обнаружены ни у одного больного на протяжении всего исследования.

2.5 Сравнительный анализ кардиальных макрофагов у пациентов с острой декомпенсацией ХСН и ИБС в зависимости от диагностированного миокардита

При сравнительном анализе клеточного состава ткани миокарда у 17 пациентов из основной группы были выявлены различия только в CD 68⁻ CD 80⁺, которые являются маркерами В-лимфоцитов или дендритных клеток. Количество CD 68⁻ CD 80⁺ в группе с миокардитом было на 58% больше, чем без миокардита: 74,0 (33,0; 76,0) против 31,0 (21,0; 62,0) ($p=0,031$). Также в группе с миокардитом отмечалось повышение CD 68⁺ CD 80⁺, которые являются маркерами М1-макрофагов (провоспалительные) на 13% по сравнению с группой без миокардитов (19,0 (14,0; 27,0) и 16,5 (11,0; 47,0), $p=0,960$).

При корреляционном анализе ЭхоКГ-параметров и маркеров кардиальных макрофагов в ткани миокарда у пациентов в основной группе обнаружена умеренная корреляционная связь базальной ротации ЛЖ и CD 68⁺стабилин-1⁺ ($r=0,773$, $p=0,002$), а также обратная корреляционная связь апикальной ротации ЛЖ с CD68⁺CD80⁺ ($r= - 0,609$, $p=0,023$).

2.6 Особенности гуморального ответа по отношению к вирусу герпеса 6 типа у пациентов с острой декомпенсацией ХСН и ИБС

По результатам ЭМБ у 15 (58%) из 26 включенных в исследование пациентов выявлена экспрессия АГ вируса 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 IgM вируса герпеса 6 типа выявлены у 5 пациентов (33%), КП IgG вируса герпеса 6 типа определялись чаще 11 (73%). Одновременное наличие КП IgM вируса герпеса 6 типа и КП IgG вируса герпеса 6 типа было зарегистрировано у 2 (13%) пациентов.

Кроме того, в 2 (13%) случаях КП IgM и G вируса герпеса 6 типа отсутствовали. У 8 (53%) пациентов с миокардитом ассоциированным с КП IgM вируса герпеса 6 типа - в 3 (20%), КП IgG вируса герпеса 6 типа - в 3 (20%) случаях определялись в сыворотке крови и отсутствовали КП IgM, IgG вируса герпеса 6 типа - в 2 (13%) случаях. Вместе с тем, при

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

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

2.7. Определение прогностического значения клинико-анамнестических характеристик пациентов с острой декомпенсацией ХСН с фоновой ИБС и систолической дисфункцией ЛЖ и полной реваскуляризацией 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 рецидив ОИМ, 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, ОИМ, 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.

По результатам проведенного мультиплексного анализа панели «Human Cardiovascular Disease Magnetic Bead Pane 1» исходно группы различались только по уровню 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.

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

Коэффициент корреляции Спирмена NT-proBNP-экспресс и NT-proBNP-ИФА составил 0,5937 ($p=0,00000087$). При этом доля пациентов с уровнем NT-proBNP > 300 пг/мл при экспресс-тесте оказалась значительно выше, чем при ИФА: 90% против 44% ($p<0,05$). При сравнительном анализе двух методов определения sST2 коэффициент корреляции Спирмена sST2-экспресс и sST2-ИФА составляет 0,9561 ($p=0,0000007$). Доли пациентов с sST2 > 35 нг/мл при экспресс и ИФА методах статистически значимо не различались и составили 53 и 55%. Уровни NT-proBNP-экспресс статистически значимо различаются между Killip I и Killip III ($p=0,043$): 1375,0 (669,00; 3140,00) против 3660,0 (1815,00; 6890,00).

Статистически значимых изменений уровня sST2-экспресс в зависимости от степени ОСН по Killip не обнаружено.

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⁻стабилин-1⁺ 50,0 (40,0; 72,0) и CD163⁻CD206⁺ 52,0 (42,0; 60,0)), над маркерами провоспалительных макрофагов (CD68⁺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 эндомикардиальной 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 сердечно-сосудистых событий 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.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК

1. Гомбожапова А.Э. Случай псевдокоронарного варианта клинического течения воспалительной вирусной кардиомиопатии / А.Э. Гомбожапова, Ю.В. Роговская, Т.Р. Рябова, **Е.В. Кручинкина**, К.И. Гундерина, Р.Е. Баталов, В.В. Рябов // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2015. – Т. 30, №4. – С. 60-66.

2. Кручинкина Е.В. Встречаемость и профиль кардиотропных вирусных агентов в миокарде у пациентов декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией ишемического генеза / **Е.В. Кручинкина**, Т.Р. Рябова, Ю.В. Роговская, Р.Е. Баталов, В.В. Рябов // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). - 2017. – Т. 32, № 1. – С. 46-49.

3. Кручинкина Е.В. Воспалительная кардиомиопатия у больного с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. / **Е.В. Кручинкина**, Т.Р. Рябова, Ю.В. Роговская, В.В. Рябов // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). - 2017. – Т. 32, № 4. – С. 65–69.

4. Кручинкина Е.В. Характеристика клинического течения и структурно-функционального состояния левого желудочка при декомпенсации хронической сердечной недостаточности у пациентов ишемической хронической сердечной недостаточности и воспалением миокарда / **Е.В. Кручинкина**, Т.Р. Рябова, Ю.В. Роговская, Р.Е. Баталов, В.В. Рябов // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). -2018. – Т. 33, №2. – С. 25–33.

5. Кручинкина Е.В. Иммунный ответ при декомпенсации ишемической хронической сердечной недостаточности / **Е.В. Кручинкина**, В.В. Рябов // Российский кардиологический журнал. – 2018. - № 1. – С. 72-77.

6. Рябов В.В. Клиническое течение декомпенсации ишемической хронической сердечной недостаточности с систолической дисфункцией левого желудочка после реваскуляризации миокарда / В.В. Рябов, **Е.В. Кручинкина**, Ю.В. Роговская, Т.Р. Рябова, Р.Е. Баталов, Карпов Р.С. // Неотложная кардиология. – 2018. - № 1. – С. 23-31.

7. Кручинкина Е.В. Современные подходы в лечении пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Роль воспаления в патогенезе декомпенсации / **Е.В. Кручинкина**, Т.Р. Рябова, Р.Е. Баталов, В.В. Рябов. // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. - №4. – С. 299-238.

8. Огуркова О.Н. Динамика биомаркеров кардиоваскулярного риска и цитокинов у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией ишемического генеза при наличии и отсутствии миокардита / О.Н. Огуркова, **Е.В. Кручинкина**, А.М. Гусакова, Т.Е. Сулова, В.В. Рябов // Медицинская иммунология. – 2021. – Т. 23, № 4. – С.839-844.

9. Кручинкина Е.В. Особенности течения острой декомпенсации ишемической сердечной недостаточности и/или продолжающегося неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у пациентов с выявленным вирусом герпеса человека 6-го типа / **Е.В. Кручинкина**, О.Н. Огуркова, А.М. Гусакова, Т.Е. Сулова, В.В. Рябов // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – Т. 36. № 3. – С. 111-118.

10. Кручинкина Е.В. Возможности использования экспресс-тестов NT-proBNP и sST2 у пациентов с острым инфарктом миокарда / В.В. Рябов, **Е. В. Кручинкина**, Е.В. Вышлов, А.М. Гусакова, Д.В. Аникина, О.О. Пантелеев, Н.Ю. Марголис, Т.Е. Сулова // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 2, № 6. – С. 59–64.

Материалы конференций

1. Gombozhapova A. Pseudo-coronary scenario of inflammatory viral cardiomyopathy / A. Gombozhapova, YU. Rogovskaya, T. Ryabova, **E. Kruchinkina**, K. Gunderina, R. Batalov, V. Ryabov // European Journal of Heart Failure. - 2016. - Vol. 18. - P. 353.

2. Kruchinkina E.V. The incidence and profile of cardiotropic viruses in the myocardium in patients with decompensated chronic heart failure with systolic dysfunction of ischemic origin / **E.V. Kruchinkina**, V.V. Ryabov, YU. V. Rogovskaya, T.R. Ryabova, R.E. Batalov, M.S. Rebenkova, S.V. Popov, R.S. Karpov // European Journal of Heart Failure. – 2017. – Vol. 19 (Suppl. S1). – P. 549.

3. Kruchinkina E.V. The assessment of myocardial deformation in patients with acute decompensation of ischemic heart failure with reduced ejection fraction by 2d-speckle tracking technology / **E.V. Kruchinkina**, T.R. Ryabova, V.V. Ryabov // European Journal of Heart Failure. – 2018. – Vol. 20 (Suppl. S1). - P. 60.

4. Kruchinkina E.V. A clinical case of inflammatory viral cardiomyopathy mimicking the uncontrolled congestive heart failure / **E.V. Kruchinkina**, V.V. Ryabov, YU.V. Rogovskaya, S.I. Vintzenko, M.S. Rebenkova, T.R. Ryabova // European Heart Journal Acute Cardiovascular Care. – 2018. – Vol. 20 (Suppl. S1). - P. 39.

5. Kruchinkina E.V. The incidence of cardiotropic viruses in the myocardium in patients with acute decompensated chronic heart failure / **E.V. Kruchinkina**, V.V. Ryabov, YU.V. Rogovskaya, T.R. Ryabova, R.E. Batalov, M.S. Rebenkova // European Heart Journal Acute Cardiovascular Care. – 2018. – Vol. 20 (Suppl. S1). - P. 152.

6. Kruchinkina E.V. The incidence of cardiotropic viruses in the myocardium in patients with acute decompensated ischemic chronic heart failure / **E.V. Kruchinkina**, V.V. Ryabov, Y.V. Rogovskaya, T.R. Ryabova, R.E. Batalov, M.S. Rebenkova // Cardiovascular Research. – 2018. – Vol. 114 (suppl S1). - P. S119.

7. Kruchinkina E.V. Dynamics of serum biomarkers depending on myocardial inflammation in patients with acute decompensation of ischemic heart failure / **E.V. Kruchinkina**, V.V. Ryabov, Y.V. Rogovskaya, A.M. Gusakova, O.N. Ogurkova, T.E. Suslova // European Heart Journal Acute Cardiovascular Care. - 2019. – Vol. 8. - P. 196.

8. Kruchinkina E.V. Heterogeneity of cardiac macrophages in patients with of ischemic ADHF / **E.V. Kruchinkina**, Y.V. Rogovskaya, R. E. Batalov, V.V. Ryabov // European Journal of Heart Failure. - 2019. – Vol. 21 (suppl S1). - P. 40.

9. Kruchinkina E.V. Morphological characteristics of myocardial inflammation and long-term outcomes in patients with acute decompensation of ischemic chronic heart failure / **E.V. Kruchinkina**, Y.V. Rogovskaya, R.E. Batalov, O.N. Ogurkova, T.E. Suslova, A.M. Gusakova, V.V. Ryabov // European Journal of Heart Failure. - 2019. – Vol. 21 (suppl S1). - P. 255.

10. Ogurkova O.N. Serum insulin-like growth factor receptor - 1, sST2 and NT-proBNP changes in patients with heart failure decompensation and ischemic left ventricular systolic dysfunction / O.N. Ogurkova, T.E. Suslova, VV Ryabov, EV Kruchinkina, A.M. Gusakova, I.V. Kologrivova, E.S. Kravchenko // xMAP Connect. – 2019. – P. 55.

11. Kruchinkina E.V. The relationship of human herpes virus type 6 markers in the development of adverse cardiovascular events in patients with acute decompensated ischemic heart failure / **E.V. Kruchinkina**, O.N. Ogurkova, A. M. Gusakova, T.E. Suslova, R.E. Batalov, V.V. Ryabov // European Journal of Heart Failure. – 2020. – Vol. 22 (Suppl. S1). – P. 2–415.

12. Kruchinkina E.V. The effect of myocardial inflammation on subpopulation of macrophages in virus-positive patients with ADHF / **E.V. Kruchinkina**, Y.V. Rogovskaya, R.E.

Batalov, V.V. Ryabov // *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care*. - 2020. – Vol. 9. - P. 1–196.

13. Кручинкина Е.В. Влияние энтеровируса на клинико-морфологические характеристики течения декомпенсации ишемической хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса / **Е.В. Кручинкина**, Р.Е. Баталов, В.В. Рябов // Второй Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал». – Томск, 2020. – С. 143-144.

14. Огуркова О.Н. Хмар технологии в оценке динамики содержания sST2, рецептора IGF-1 и NT-proBNP в сыворотке крови у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией ишемического генеза / О.Н. Огуркова, Т.Е. Суслова, **Е.В. Кручинкина**, В.В. Рябов // Второй Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал». – Томск, 2020. – С130.

15. Kruchinkina E.V. The prognostic role of LIGHT biomarker for adverse cardiovascular events in patients with acute decompensated ischemic heart failure / **E.V. Kruchinkina**, A.M. Gusakova, O.N. Ogurkova, T.E. Suslova, V.V. Ryabov // *European Journal of Heart Failure*. - 2021. – Vol. 23 (Suppl. S2). - P 66.

16. Kruchinkina E.V. The association between macrophage subpopulation and adverse cardiovascular events during 12-month follow-up period in patients with acute ischemic heart failure decompensation / **E.V. Kruchinkina**, V.V. Ryabov // *European Journal of Heart Failure* 2021. – Vol. 23 (Suppl. S2). - P 65.

17. Kruchinkina E.V. Cellular composition of macrophage infiltration in patients with acute decompensation of ischemic heart failure depending on the diagnosed human herpes virus type 6 / **E.V. Kruchinkina**, Y.V. Rogovskaya, R.E. Batalov, V.V. Ryabov // *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care*. - 2021. – Vol. 10 (Suppl. S 1). - P i26.

18. Kruchinkina E.V. Association macrophage subpopulation with cardiac biomarkers in patients with acute decompensated ischemic heart failure with reduced ejection fraction / **E.V. Kruchinkina**, T.E. Suslova, J.G. Kzhyshkowska, V.V. Ryabov // *European Heart Journal*. - 2021. – Vol. 42 (Suppl. S 1). - P 1041.

19. Кручинкина Е.В. Роль кардиальных субпопуляций макрофагов в ремоделировании левого желудочка у пациентов с декомпенсацией ишемической хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса в зависимости от развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий / **Е.В. Кручинкина**, Т.Р. Рябова, В.В. Рябов // Российский национальный конгресс кардиологов. - Санкт- Петербург, 2021. – С. 666.

20. Огуркова О.Н. Динамика содержания биомаркеров в сыворотке крови у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией ишемического генеза при наличии и отсутствии миокардита / О.Н. Огуркова, А.М. Гусакова, Т.Е. Суслова, **Е.В. Кручинкина**, В.В. Рябов // Российский национальный конгресс кардиологов. - Санкт- Петербург, 2021. – С. 727.

21. Кручинкина Е.В. Взаимосвязь параметров биомеханики левого желудочка с иммунологическими и морфологическими характеристиками ткани миокарда у пациентов с декомпенсацией ишемической хронической сердечной недостаточности / **Е.В. Кручинкина**, Т.Р. Рябова, В.В. Рябов // Третий всероссийский форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал». – Томск, 2022. - С 36-37.

22. Усов В.Ю. Магнитно-резонансная эластометрия и парамагнитная контрастная визуализация неангиогенеза стенки аорты при остром инфаркте и некоронарных повреждениях миокарда / В.Ю. Усов, Я.В. Алексеева, Т.А. Берген, Т.А. Шелковникова, Г.А. Игнатенко, В.В. Рябов, **Е.В. Кручинкина**, В.М. Синицын // Российский национальный конгресс кардиологов. - Санкт- Петербург, 2021. – С. 505.

23. Кручинкина Е.В. Взаимосвязи сывороточных уровней фактора некроза опухоли альфа и макрофагальной инфильтрации у пациентов с острой декомпенсацией ишемической

хронической сердечной недостаточности / **Е.В. Кручинкина**, О.Н. Огуркова, Т.Е. Сусллова, В.В. Рябов // Российский национальный конгресс кардиологов. - Казань, 2022. – С. 537.

24. Кручинкина Е.В. Клинико-морфологический анализ ишемической и неишемической острой декомпенсации сердечной недостаточности / **Е.В. Кручинкина** // Четвертый всероссийский форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал». – Томск, 2023. - С 303-317.

Свидетельство о регистрации базы данных

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных RU 2021621806 (Российская Федерация). Клинико-морфологические характеристики хронического воспаления в ткани миокарда у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и систолической дисфункцией левого желудочка сердца / **Е. В. Кручинкина**, В. В. Рябов; правообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» – объем 113 Мб. – № 2021621691; заявл. 02.08.2021; опубл. в Реестре баз данных 25.08.2021.

Патенты на изобретение Российской Федерации

1. Патент № 2728095 Российская Федерация, МПК А61В 5/00 (2006.01), А61В 5/00 (2020/02). Способ отбора пациентов с декомпенсацией ишемической сердечной недостаточности на проведение эндомиокардиальной биопсии: № 2019145656; заявл. 31.12.2019; опубл. 28.07.2020 / **Кручинкина Е. В.**, Рябов В. В., Роговская Ю. В., Рябова Т. Р., Баталов Р. Е.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ) (RU). – Бюл. № 22.

2. Патент № 2770271 Рос. Федерация, МПК G01N 33/50 (2006.01), G01N 33/50 (2022/02). Способ прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острой декомпенсацией ишемической хронической сердечной недостаточности с систолической дисфункцией левого желудочка после полной реваскуляризации миокарда : № 2021119018; заявл. 30.06.2021; опубл. 15.04.2022 / Рябов В. В., **Кручинкина Е. В.**, Сусллова Т. Е., Огуркова О. Н., Гусакова А. М.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ) (RU). – Бюл. № 11.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – антиген
АКШ – аортокоронарное шунтирование
АМКР – антагонист минералокортикоидных рецепторов
АРА – антагонист рецепторов ангиотензина II
БСЖК – сердечный белок, связывающего жирные кислоты
ГБ – гипертоническая болезнь
ДАД – диастолическое артериальное давление
ИБС – ишемическая болезнь сердца
иАПФ - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИГХ – иммуногистохимическое исследование
иКАГ – инвазивная коронарная ангиография
ИКМП – ишемическая кардиомиопатия
ИЛ - интерлейкин
ИНФ – γ – интерферон гамма
ИФА – иммуноферментный анализ
КФК – креатинкиназа
КФК МВ – креатинкиназа МВ
ЛЖ – левый желудочек
ОДХСН – острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия
ОСН – острая сердечная недостаточность
ПИТ – палата интенсивной терапии
САД – систолическое артериальное давление
СД 2 – сахарный диабет 2 типа
ССС- сердечно-сосудистые события
СРБ(hs) - высокочувствительного С-реактивного белка
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия
ЭхоКГ – эхокардиография
IgM – иммуноглобулин класса M
IgG – иммуноглобулин класса G
NT-proBNP - мозговой натрийуретический пептид
ST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2
CD – номенклатура дифференцировочных антигенов клеток человека

Научное издание

Кручинкина Екатерина Владимировна

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 13.12.2023. Формат 60×90/16.
Усл. печ. л. 1,37. Уч.-изд. л. 1,0.
Тираж ____ экз. Заказ № __.
