

**СЕДОВА**

**Наталья Александровна**

**ЛАБОРАТОРНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ КОНТРОЛЯ  
ЗА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ  
У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук **Годков Михаил Андреевич**

**Официальные оппоненты:**

**Дорофейков Владимир Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный государственный Университет физической культуры, спорта и здоровья имени П.Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург» Министерства спорта Российской Федерации, кафедра биохимии, заведующий;

**Шабалина Алла Анатольевна** – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр Неврологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, отдел лабораторной диагностики, руководитель, ведущий научный сотрудник.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «12» декабря 2023 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 04.1.001.01 на базе ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России по адресу: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России по адресу: 197345, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, дом 54 и на сайте <https://www.nrcerm.ru>.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 года.

Учёный секретарь  
диссертационного совета  
кандидат медицинских наук доцент

**Санников Максим Валерьевич**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Сердечная недостаточность (СН) характеризуется снижением подвижности стенок левого желудочка (ЛЖ), растяжимости клеток мышечной ткани, гемодинамическими изменениями, повышающими нагрузку на ЛЖ, задержкой жидкости в организме, системной вазоконстрикцией, сосудистым ремоделированием, нейрогуморальной активацией. Описанные патогенетические особенности СН обуславливают высокую летальность при данном виде патологии (превышает постинфарктную летальность) [Мареев Ю.В., 2017].

Увеличение возраста и ряд социальных факторов являются основой нарастания частоты формирования метаболического синдрома (МС). Так, МС диагностируется в 45% случаев у людей старше 60 лет [Беленков Ю.Н., 2011]. Компонентами МС являются ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение углеводного обмена - сахарный диабет (СД) или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). Данные факторы существенно повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в первую очередь хронической сердечной недостаточности (ХСН) [Мамедов М.Н., 2013]. В связи с многофакторностью патогенеза ХСН в последние годы проведены многосторонние исследования, ставившие целью построение диагностической модели для скрининга бессимптомного нарушения функции ЛЖ, мониторинга адекватности проведенного лечения и оценки прогноза течения заболевания. Вслед за методами визуализации - эхокардиографии (ЭхоКГ), компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии наиболее эффективными критериями выявления ХСН и МС являются лабораторные биомаркеры.

Вместе с тем, проблема эффективной и ранней диагностики, прогноза течения ХСН и МС до конца не решена, так как установлено, что компонентами данных патологических процессов могут выступать сдвиги в липидном и углеводном обменах, нейрогуморальной регуляции, эндокринных нарушениях, которые способны активировать воспалительные реакции.

### **Степень разработанности темы диссертационной работы**

Патогенетические механизмы формирования ХСН и МС имеют многофакторную природу, характеризующиеся многогранным диапазоном важнейших патологических кардиальных симптомов [Ройтман А.П., 2018]. ХСН по фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) делится на: ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) (менее 40%), ХСН с промежуточной фракцией выброса (ХСНпФВ) (от 40% до 49%), ХСН с сохраненной (ХСНсФВ) (50% и более). Характеристики группы пациентов с ХСНпФВ требует проведения дополнительных исследований для завершения полной картины популяции пациентов с ХСН. Множественность и сложность патогенетических механизмов создают существенные трудности в поиске оптимальных лабораторных биомаркеров для оценки тяжести и прогноза течения заболевания у пациентов с ХСН и МС. Основопологающим этапом клинической лабораторной диагностики является определение комплекса биомаркеров, позволяющих выявлять степень сердечной дисфункции, прогнозировать ее развитие или негативные последствия. С целью мониторинга прогнозирования и лечения заболевания должен быть использован комплексный персонализированный подход. К повышению качества клинических решений приводит совершенствование стратификации рисков по продолжительности госпитализации и интенсивности наблюдения за ХСН [Perrone-Filardi P., 2015]. Лабораторными показателями,

непосредственно определяющими МС, являются параметры обмена липидов: холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицериды (ТГ) и общий холестерин (ОХС), липидтранспортной системы (Апо-белки), уровень которых во многом определяется гормонами висцеральной жировой ткани [Мареев Ю.В., 2017, Borja M.S., 2017]. Висцеральная жировая ткань синтезирует и выделяет в кровь биологически активные вещества (лептин, адипонектин, резистин), обладающие способностью вызывать метаболические сдвиги, влияющие на липидный метаболизм, что может сопровождаться повреждением миокарда [Долгов В.В., 2012, Маркова Т.Н., 2022, Rachwalik M., 2021]. В основе лечения ХСН лежат воздействия на факторы, повреждающие миокард и активирующие нейрогуморальную систему.

Маркером некроза кардиомиоцитов является тропонин (Тn) [Вельков В.В., 2020, Nagarajan V., 2012]. Лабораторным анализом, уровень которого отражает активность хронического воспаления сосудистой стенки, является С-реактивный белок (СРБ), маркером патологических изменений в сердце при хронических и острых повреждениях является натрийуретический пептид В-типа (NTproBNP) и стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (ST2), увеличение уровня которых, свидетельствует о высоком риске негативных последствий для больных с ХСН [Бобылев А.А., 2018, Алиева А.М., 2016, Копьева К.В., 2018].

Ранее различными исследовательскими коллективами изучались особенности изменения уровня биомаркеров повреждения, воспаления и метаболических нарушений у больных с ХСН, которые усугублялись МС [Chow S.L., 2017]. Оценка сочетанного изменения лабораторных маркеров для повышения эффективности индивидуального прогноза развития заболевания, стратификации рисков негативных исходов представляется актуальной проблемой и является целью дальнейших исследований.

**Цель исследования** – разработать и апробировать комплекс клинико-лабораторных методов оценки тяжести хронической сердечной недостаточности, отягощенной метаболическим синдромом.

#### **Задачи исследования**

1. Оценить особенности сочетанного определения лабораторных показателей метаболизма (липидного обмена и липидтранспортной системы) и биологических активных факторов жировой ткани (резистин, лептин, адипонектин) и морфофункциональных эхокардиографических показателей у больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом.

2. Проанализировать особенности изменений в группах больных хронической сердечной недостаточностью без метаболического синдрома и хронической сердечной недостаточностью с метаболическим синдромом показателя повреждения миокарда - высокочувствительный тропонин (hs-cTn).

3. Проанализировать особенности изменения биомаркеров повреждения (высокочувствительный тропонин), воспаления миокарда (высокочувствительный С-реактивный белок (hsСРБ)) и левожелудочковой недостаточности (N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида и стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2) у больных хронической сердечной недостаточностью с метаболическим синдромом.

4. Оценить значимость метода ранжирования лабораторных маркеров для оценки степени повреждения сердечной мышцы.

5. Определить наиболее значимые лабораторные показатели и их сочетания для персонафицированной оценки тяжести течения, прогноза эффективности лечения и исхода хронической сердечной недостаточности, отягощенной метаболическим синдромом.

#### **Научная новизна полученных результатов**

Впервые использован системный подход с ранжированием лабораторных показателей для персонафицированной оценки тяжести хронической сердечной недостаточности, выявления вклада метаболического синдрома в течение заболевания и его исходов.

Доказано, что при сравнении группы больных хронической сердечной недостаточностью с метаболическим синдромом с группой пациентов хронической сердечной недостаточностью без метаболического синдрома, выявлено достоверное увеличение высокочувствительного С-реактивного белка, лептина и снижение концентрации адипонектина. Это обосновывает использование этих биомаркеров в мониторинге степени тяжести течения заболевания для выработки тактики лечения больных хронической сердечной недостаточностью и оценки ее прогноза.

Доказано, что присоединение метаболического синдрома сопровождается более высокими значениями отношения Аполипопротеина В к Аполипопротеину А1 (АпоВ/АпоА1), существенным повышением уровня лептина, снижением уровня адипонектина (лептин/адипонектин) и увеличением функционального класса (ФК) хронической сердечной недостаточности, что отражает тяжесть течения заболевания. Анализ ранговых значений этих отношений указывает на вероятность успешного лечения хронической сердечной недостаточности или прогнозирует вероятность ухудшения состояния пациентов, вплоть до летального исхода.

Впервые установлено, что ранжирование значений и суммарная оценка уровня лабораторных маркеров - N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида, высокочувствительного С-реактивного белка, стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (ST2), позволяют идентифицировать степень повреждения сердечной мышцы у больных хронической сердечной недостаточностью, что влияет на принятие клинических решений по продолжительности госпитализации и интенсивности наблюдения.

Впервые продемонстрирована значимость суммарного ранга N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида, высокочувствительного С-реактивного белка и стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, которая является эффективным критерием прогноза успешности лечения больных хронической сердечной недостаточностью.

Впервые оценены взаимосвязи воспаления, метаболических и функциональных нарушений с клиническими проявлениями метаболического синдрома и функциональным классом хронической сердечной недостаточности.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Сформирована научная идея персонафицированного лабораторного контроля за динамикой ХСН у больных с МС. Разработка и внедрение системы ранжирования лабораторных тестов, основанной на комплексном исследовании метаболитов, влияющих на прогрессирование заболевания, позволяет контролировать эффективность лечения, оценивать тяжесть течения и прогноз ХСН, отягощенной МС. Комплексное лабораторное обследование больных ХСН дает возможность выявить дополнительные предикторы выраженности воспаления, нарушений липидного метаболизма и биологических активных факторов жировой ткани у

больных с ХСН и МС, что необходимо учитывать при лечении больных ХСН с отягощенной патологией.

Определение показателей липидного обмена (ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ОХС, ТГ), липидтранспортной системы (АпоА1 и АпоВ), гормонов висцеральной жировой ткани (адипонектин, лептин, резистин), маркеров повреждения (hs-сТn), воспаления (hsСРБ), функциональной недостаточности миокарда (NTproBNP, ST2) рекомендовано у больных МС для оценки тяжести течения ХСН.

Ранжирование уровня лабораторных показателей является дополнительным эффективным методом персонифицированного контроля за развитием ХСН у пациентов с МС.

#### **Методология и методы исследования**

При проведении научных исследований были соблюдены все российские и международные правила и нормы. Достижение поставленной цели и решение задач исследования осуществлялось на основании теоретических и эмпирических научных знаниях. Методология диссертационного исследования заключалась в оценке лабораторных показателей у пациентов при поступлении в стационар и спустя 6 месяцев наблюдения. Анализ литературы, лабораторные исследования и примененные статистические методы позволили обосновать положения, которые легли в основу диссертационной работы.

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

1. Диагностическая значимость прогностической модели, построенной методом бинарной логистической регрессии на основе значений N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида, высокочувствительного С-реактивного белка и стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 выше, чем диагностическая значимость определения фракции выброса левого желудочка для определения исхода болезни пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом.

2. У больных кардиологического профиля отягощение основного заболевания метаболическим синдромом проявляется более высоким функциональным классом хронической сердечной недостаточности, достоверным повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка, увеличением отношения Аполипопротеина В к Аполипопротеину А1 и существенным повышением концентрации лептина.

3. Высокие значения рангов отношений Аполипопротеина В к Аполипопротеину А1 и лептина к адипонектину необходимо использовать у больных с метаболическим синдромом для оценки тяжести течения хронической сердечной недостаточности и вероятности ухудшения состояния пациентов. Ранжирование N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида, высокочувствительного С-реактивного белка и стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, позволяет идентифицировать разную степень повреждения сердечной мышцы у больных хронической сердечной недостаточностью; оценка суммы рангов используется в качестве прогностического маркера успешности лечения больных и стратификации исходов заболевания, в том числе риска летальности.

#### **Степень достоверности и обоснованности результатов**

В работе для решения поставленных цели и задач проведено 1632 лабораторных теста и определено 960 клинических параметров у 96 пациентов. Для решения задач, связанных с ранжированием, созданы однородные по

количеству, возрасту, полу и клиническим признакам группы пациентов. Все лабораторные исследования выполнены на оборудовании экспертного класса, зарегистрированном в установленном порядке, наборами реагентов для данных аналитических систем. Результаты обработаны с использованием квалифицированных общепринятых статистических методов.

#### **Апробация диссертационной работы и внедрение результатов исследования**

Выполнение диссертационного исследования утверждено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 5 от 2 апреля 2021 года. Апробация диссертационной работы состоялась 15 ноября 2022 года на совместном заседании кафедр ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и сотрудников ФГБНУ «Научного центра неврологии», ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ГБУЗ «КДЦ № 2 ДЗМ», ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, ФНКЦ ФМБА России (Протокол № 10).

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, 3 из них включены в издания, рекомендованные Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, а также в сборниках материалов всероссийских научных конференций с международным участием.

Результаты научного исследования внедрены в клиническую практику ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», ГБУЗ «КДЦ № 2 ДЗМ» и включены в учебные планы программ подготовки ординаторов, циклов профессиональной переподготовки и повышения квалификации врачей по специальности «Клиническая лабораторная диагностика» кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

**Личный вклад автора.** Автор провел анализ зарубежных и отечественных источников литературы по теме диссертационной работы, разработал и апробировал комплекс клинико-лабораторных методов для оценки тяжести ХСН отягощенной МС. Автор самостоятельно осуществляла сбор и хранение биологического материала для лабораторных исследований у пациентов. Автором собственными силами выполнены все лабораторные исследования, заполнены разработанные индивидуальные клинико-лабораторные карты и формы отчета, создан банк данных пациентов, проведен статистический анализ материала, результаты которого являются основой представляемых на защиту положений, выводов и практических рекомендаций.

#### **Структура и объём диссертации**

Диссертационная работа изложена на 122 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 таблицами и 25 рисунками, содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследований и обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и указатель литературы. Список литературы включает 149 источников, в том числе – 68 отечественных и 81 зарубежных авторов.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материалы и методы исследования.** Исследование включало 96 пациентов с ХСН III-IV ФК, которым проводилось лечение в период с 2017 по 2020 годы в стационаре ГБУЗ «ГКБ им. С. П. Боткина ДЗМ», затем наблюдавшихся амбулаторно в течение 6 месяцев.

Согласно Национальным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов, был выявлен и установлен диагноз ХСН и МС, а также осуществлен отбор пациентов с оценкой ФК. Лабораторные исследования выполнены самостоятельно на базе клинко-диагностической лаборатории ГБУЗ «КДЦ №2 ДЗМ».

Исследования у пациентов осуществлялись в двух группах. 1-ю группу (группу сравнения) составляли 46 пациентов с ХСН без МС, 2-я группа (контрольная) охватывала 50 больных ХСН с МС.

Критерии для 1-й группы: возраст старше 50 лет, подтвержденный диагноз ХСН (клиника, физикальное и инструментальное (ЭхоКГ) обследования), отсутствие МС. Критерии для 2-й группы: возраст старше 50 лет, верифицированный диагноз ХСН (клиника, физикальное и инструментальное (ЭхоКГ) обследования), наличие абдоминального ожирения (АО) (окружность талии у мужчин > 94 см, у женщин > 80 см) и любые два из следующих признаков: артериальное давление  $\geq 140/90$  мм рт. ст., ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л, ХС-ЛПВП у мужчин <1,0 ммоль/л, у женщин <1,2 ммоль/л, ХС-ЛПНП >3,0 ммоль/л, глюкоза натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л, НТГ  $\geq 7,8$  ммоль/л и  $\leq 11,1$  ммоль/л. Для исключения из исследования явились следующие критерии: отсутствие у пациентов за последние 12 месяцев острой хирургической патологии, острого миокардита, острого инфаркта миокарда, инфекционного эндокардита, хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы в стадии обострения, а также отказ от исследования.

Лабораторные и инструментальные исследования включали в себя: сбор анамнеза, физикальное обследование, антропометрические измерения (окружность талии, рост, масса тела), биохимический анализ крови, ЭхоКГ.

#### **Лабораторные исследования**

Цельную венозную кровь забирали натощак путем венепункции при поступлении в стационар. Часть образцов исследовали непосредственно после центрифугирования на автоматическом биохимическом анализаторе «KONELAB 20 XT» («Thermo Fisher Scientific», Финляндия), с использованием наборов реагентов компании «DiaSys» («Diagnostic Systems GmbH», Германия, 2020 г.):

- ОХС в сыворотке крови измеряли колориметрическим энзиматическим методом;
- ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, в сыворотке крови исследовали колориметрическим методом прямой энзиматической элиминации;
- ТГ – в сыворотке крови определяли энзиматическим методом, основанном на реакции гидролитического расщепления под действием липазы.

Из второй части образцов определяли следующие показатели:

- АпоА1 и АпоВ в сыворотке крови исследовали методом нефелометрии с помощью наборов реагентов «DiaSys» («Diagnostic Systems GmbH», Германия, 2020 г.) на автоматическом анализаторе белков «Turbox plus» («Orion Diagnostika», Финляндия).
- Концентрацию лептина, адипонектина, резистина и ST2 измеряли в сыворотке крови методом ИФА сэндвич-типа на анализаторе «Лазурит» («Dynex», США) с использованием наборов реагентов «HUMAN LEPTIN ELISA» («Diagnostic System Laboratories Inc.», США, 2020 г.), «Human Adiponectin ELISA Kit» («B-Bridge International Inc.», США, 2020 г.), «Human Resistin» («BioVendor», Brno, Czech Republic, 2020 г.), «Presage® ST2 Assay» («Critical Diagnostics», США, 2020 г.).
- Уровни hs-сТn в сыворотке крови устанавливали методом иммунохемилюминесцентного ферментативного анализа на микрочастицах на

автоматическом анализаторе «ARCHITECT i2000 SR» («Abbott Laboratories», США), с помощью реагентов «ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I» («Abbott Laboratories», США, 2020 г.).

- hsCRP определяли в сыворотке крови количественным иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «KONELAB 20 XT» производства «Thermo Fisher Scientific» (Финляндия), с применением диагностических наборов «CRP U-hs универсальный/высокочувствительный» компании «DiaSys» («Diagnostic Systems GmbH», Германия, 2020 г.).
- Концентрации NTproBNP определяли в сыворотке крови методом ИХЛ на автоматическом анализаторе «Immulite 2000» («Siemens», США) с помощью реагентов этого же производителя.

Контроль качества определяемых тестов проводился с помощью двух и трехуровневых специфических контрольных сывороток.

### **Эхокардиографическое исследование**

Исследования выполняли на ультразвуковых приборах «Technos» и «MaLab 90» («Esaote SpA», Италия). Оценивались следующие показатели: толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), масса миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ), размер левого предсердия (ЛП) и сократимость миокарда левого и правого желудочков (ПЖ). С помощью стандартной двухмерной ЭхоКГ всем пациентам проводили измерение толщины эпикардального жира (ТЭЖ).

### **Обработка результатов диссертационного исследования**

Полученные данные обработаны с помощью пакета прикладных программ по статистическому анализу данных SPSS Statistics version 23 (IBM, США) и Microsoft Excel 2010. Описательная статистика для категориальных и порядковых переменных представлена как частота и доля (%) встречаемости этих категорий. Различия между независимыми выборками сравнивали с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова. Для установления различий между зависимыми выборками использовался критерий Вилкоксона, который предполагает, что можно ранжировать различия между сравниваемыми наблюдениями. Для определения показателя разброса значений относительно среднего используют параметры среднего квадратичного или стандартного отклонения. В виде  $M \pm m$  (среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего) представлены количественные показатели. Для сравнения различий между группами в случае ненормально распределенных показателей использовали медиану (Me). С помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ) оценивали связь между изучаемыми переменными. Значение  $p \leq 0,05$  использовали в качестве критического уровня значимости различий. Для оценки референсных пределов hs-cTn использовали технологию определения 99 перцентили. 99-ая перцентиль (верхний референсный уровень) – это уровень аналита, при котором 99 из 100 лиц здоровой популяции будут иметь отрицательный диагноз и только 1 из 100 может иметь ложноположительный диагноз. Для таких тестов указан верхний предел нормального уровня (99 перцентиль) или предельное значение, после которого уровень обозначается как патологический.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В 1 группе больных ХСН без МС было 20 мужчин и 26 женщин. Средний возраст пациентов  $76 \pm 10$  лет. Во 2 группу больных ХСН с МС вошли 28 мужчин и 22 женщины, средний возраст  $72 \pm 11$  лет. В обеих группах не было достоверных различий по возрасту и полу и их влияния на корреляционные связи исследуемых показателей. Индекс массы тела (ИМТ) у больных ХСН без МС соответствовал в большинстве случаев нормальной и избыточной массе тела (46 человек, 100%), у пациентов с ХСН и МС в большинстве случаев (45 человек, 90%) имело место ожирение разной степени выраженности.

**Анамнестические данные.** У больных ХСН с МС дебют гипертонической болезни, СД, появление симптомов ХСН происходило раньше, чем в группе больных ХСН без МС. ХСН протекала тяжелее во 2 группе с МС: IV ФК ХСН регистрируется при поступлении в стационар в 1-й группе у 34 больных (74%), во 2-й группе - у 45 больных (90%).

**Исходы.** Согласно стандартам, терапия ХСН включает в себя прием бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, статинов, калийсберегающих мочегонных препаратов. Проанализировав исходы госпитализации больных, можно сделать вывод, что в группе с ХСН без МС количество больных со стабильным состоянием почти в 2 раза превосходило число пациентов в группе ХСН с МС (Таблица 1).

Таблица 1 - Исход госпитализации и наблюдения за больными ХСН в течение 6 месяцев

Исход госпитализации при поступлении	ХСН без МС 1 группа (n=46)	ХСН с МС 2 группа (n=50)	достоверность различий, p
Улучшение	18 (39%)	14 (28%)	p>0,05
Без изменений	24 (52%)	31 (62%)	p>0,05
Смерть	4 (9%)	5 (10%)	p>0,05
Исход госпитализации через 6 месяцев	ХСН без МС 1 группа (n=42)	ХСН с МС 2 группа (n=45)	достоверность различий, p
Стабильное	<b>27 (64%)</b>	<b>15 (33%)</b>	<b>p&lt;0,05</b>
Ухудшение	<b>13 (31%)</b>	<b>26 (58%)</b>	<b>p&lt;0,05</b>
Смерть	2 (5%)	4 (9%)	p>0,05

### Эхокардиографическое обследование пациентов

В группе ХСН с МС, данные квалифицирующие гипертрофию миокарда ЛЖ, достоверно превышали. ММ ЛЖ у больных ХСН и МС составила  $358 \pm 17$  г., у пациентов с ХСН без МС -  $242 \pm 25$  г. ( $p < 0,05$ ). Представленные данные толщины МЖП показали, что показатели превалировали во 2-й группе, нежели в первой ( $16 \pm 4$  и  $13 \pm 3$  мм соответственно). ТЭЖ у больных с МС существенно больше, чем у пациентов ХСН без МС ( $6,7 \pm 0,5$  и  $4,1 \pm 1,0$  мм, соответственно,  $p < 0,05$ ). ФВ ЛЖ у исследованных пациентов с клинически выраженной ХСН по данным ультразвуковых исследований определялась как промежуточная - 47 % в 1 группе и 49 % во 2 группе.

Следовательно, врачу невозможно оценить дальнейший прогноз течения заболевания. Для этого и потребовалось специальное лабораторное исследование и ранжирование полученных результатов.

### Липидограмма и лабораторные маркеры липидтранспортной системы у больных хронической сердечной недостаточностью

Исследование липидограммы в нашем исследовании включало определение ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, традиционно рассматриваемых при

исследованиях, связанных с метаболическими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, объединенных в понятие МС. У больных ХСН IV ФК концентрация ХС-ЛПНП была выше, чем у больных III ФК ( $2,79 \pm 0,19$  ммоль/л и  $2,40 \pm 0,12$  ммоль/л, соответственно), при этом содержание ХС-ЛПНП в обеих группах не превышало верхний диапазон референсных значений, рекомендуемых ВНОК (3,5 ммоль/л). По результатам исследования ТГ получены достоверные различия (Таблица 2).

Таблица 2 - Данные, характеризующие липидный профиль у больных ХСН

Показатель	ХСН без МС 1 группа (n=46)			ХСН с МС 2 группа (n=50)			достоверность различий, p		
	M	m	Me	M	m	Me	дисперсионный анализ	Манн-Уитни	Колмогоров-Смирнов
ОХС	4,10	0,24	3,76	4,08	0,22	3,67	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ХС-ЛПНП	2,33	0,10	2,29	2,49	0,12	2,25	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ХС-ЛПВП	0,79	0,03	0,73	0,72	0,02	0,74	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ТГ	1,04	0,04	1,29	1,39	0,10	1,37	<0,05	<0,05	p>0,05

**Липидтранспортная система** оценивалась по содержанию в сыворотке крови АпоА1, АпоВ и их отношению - АпоВ/АпоА1. В 30% случаев показатель АпоА1 у больных ХСН без МС имел низкие значения или находился на нижней границе референсного интервала (1,1 - 1,8 г/л), в группе больных ХСН с МС такие значения определялись в 50% исследований. Уровни АпоВ у больных с ХСН III и IV ФК не показали достоверных различий, но нами констатированы значения АпоВ у больных ХСН без МС -  $0,92 \pm 0,16$  г/л (p>0,05) и у больных ХСН с МС  $1,22 \pm 0,12$  г/л (p>0,05) (Рис.1).

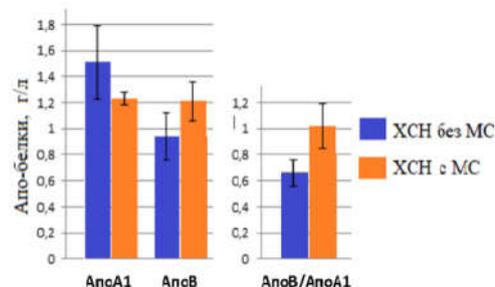


Рисунок 1. Аполипопротеины у больных ХСН.

Отношение АпоВ/АпоА1 составило у больных ХСН без МС  $0,62 \pm 0,11$ , больных ХСН с МС  $1,01 \pm 0,17$  (p<0,05). Рекомендуемый уровень АпоВ/АпоА1 менее 0,9.

**Ранжирование показателей липидного обмена и липидтранспортной системы.** При определении степени патологического состояния как правило выделяется понятие «норма» или референсный диапазон и 3 позиции, отражающие уровень патологии или риска. Для ХСН оценивают 3 ФК (всего 4 категории), для ожирения выделяются 3 степени, риски оценивают, как умеренный, высокий и очень высокий, т.е. выделяется понятие нормы и 3 категории патологии - всего 4 позиции. Исходя из этих позиций, мы также предлагаем при ранжировании лабораторных показателей использовать технологию выделения 4 диапазонов, которым придается значение рангов 0 (норма), 1, 2 или 3 в зависимости от сдвигов в сторону утяжеления патологического состояния. Метод ранжирования результатов лабораторных исследований основан на том, что для каждой аналитической системы определен референтный интервал. Как правило, этот референтный интервал устанавливает фирма-производитель аналитической системы в ходе клинических испытаний на очень маленькой выборке пациентов. Клиническая интерпретация лабораторного

теста сводится к сравнению полученной в ходе исследования цифры с референтным диапазоном. С развитием принципов персонализированной медицины появились такие понятия в клинической лабораторной диагностике как целевые или желательные уровни с учетом клинического статуса пациента и наличия коморбидности. Рассмотрим ранжирование отношения АпоВ/АпоА1. Референтный интервал АпоВ/АпоА1 составляет 0,7-0,9. Учитывая, что все пациенты включенные в наше исследование находились в группе высокого риска по развитию осложнений ХСН, желательный или целевой уровень АпоВ/АпоА1 был ниже 0,7 и этому уровню и был присвоен ранг 0. Референтному интервалу 0,7-0,9 был присвоен ранг 1. Превышению верхней границы референтного интервала на 20% в диапазоне 0,9-1,1 был присвоен ранг 2. Всем показателям выше был присвоен ранг 3. Ранжирование показателей липидного обмена и липидтранспортной системы продемонстрировало наибольшую клиническую информативность для отношения АпоВ/АпоА1. Среди больных ХСН, имевших для отношения АпоВ/АпоА1 ранг 0, было больше пациентов без МС, чем с МС (25 и 17, соответственно), тогда как у больных с рангом 3, больше было больных с МС (5 и 14, соответственно) (Рис. 2).

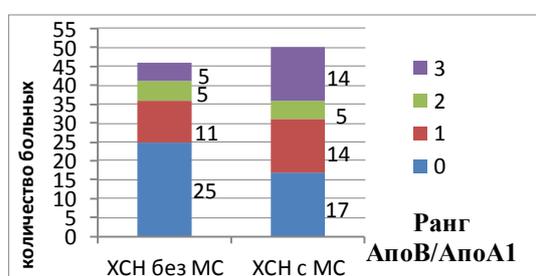


Рисунок 2. Распределение больных ХСН без МС (1 группа) и ХСН с МС (2 группа) в зависимости от уровня рангов, присвоенных отношению АпоВ/АпоА1.

Из 32 пациентов, у которых в исходе госпитализации достигнуто улучшение клинического состояния, все имели ранг 0 или 1 отношения АпоВ/АпоА1. При значениях АпоВ/АпоА1 более 1,1 (ранг 3) прогноз был малоутешительным. Показатели липидтранспортной системы более эффективно отражали тяжесть течения ХСН, особенно значимо различалось отношение АпоВ/АпоА1, которое у больных ХСН с МС было выше примерно в 1,6 раза, чем у больных ХСН без МС.

#### Лабораторные маркеры активации жировой ткани

**Лептин.** Результаты лептина почти в два раза были повышены у больных IV ФК ХСН с МС в отличии от пациентов III ФК ХСН с МС ( $79,8 \pm 10,2$  нг/мл и  $40,0 \pm 6,3$  нг/мл соответственно,  $p < 0,01$ ). Средний уровень лептина у больных ХСН, умерших в течение 6 месяцев определялся в диапазоне 77,2-92,1 нг/мл. Уровень лептина у 18 из 46 пациентов с ХСН без МС не превышал референсных значений, а большая часть (23 пациента) находилась в пределах 10–50 нг/мл. В группе больных ХСН с МС у более 50% пациентов (27 человек из 50), показатели лептина превышали 50 нг/мл, у 9 пациентов - выше 100 нг/мл (Рис. 3).

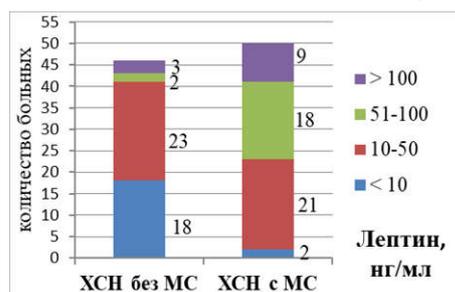


Рисунок 3. Распределение больных по содержанию лептина (нг/мл) в группах ХСН с МС и без него.

**Адипонектин.** За референсный диапазон адипонектина в нашем исследовании принят интервал 0,5-30 мкг/мл. У больных ХСН без МС содержание адипонектина составило  $20,3 \pm 1,5$  мкг/мл, у больных ХСН с МС  $13,1 \pm 1,4$  мкг/мл, различия были достоверными ( $p < 0,01$ ). Уровень адипонектина у пациентов III ФК ХСН достоверно превышал уровень в группе больных IV ФК ХСН ( $18,7 \pm 2,6$  и  $12,7 \pm 2,4$ , соответственно,  $p < 0,05$ ).

**Резистин.** У здоровых людей содержание резистина в плазме крови варьирует от 7,3 до 21,3 нг/мл. У больных ХСН без МС содержание резистина составило  $9,5 \pm 1,1$  нг/мл, у больных ХСН с МС  $11,4 \pm 1,2$  нг/мл, достоверных различий не выявлено. Уровень резистина, превышающий референсный диапазон, определен у 2 больных 1 группы и 4 больных 2 группы (Таблица 3).

Таблица 3 - Лабораторные маркеры активации жировой ткани у больных ХСН без МС (1 группа) и ХСН с МС (2 группа)

Показатель	ХСН без МС 1 группа (n=46)			ХСН с МС 2 группа (n=50)			достоверность различий, p		
	M	m	Me	M	m	Me	дисперсионный анализ	Манн-Уитни	Колмогоров-Смирнов
Лептин	22,9	5,6	13,9	69,7	13,5	41,2	<0,05	<0,01	<0,01
Адипонектин	20,3	1,5	19,9	13,1	1,4	9,8	<0,01	<0,01	<0,01
Резистин	9,5	1,1	9,1	11,4	1,2	11,9	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Ранжирование показателей гормональной активности жировой ткани провели как по отдельным гормонам (лептин, адипонектин), так и по различным сочетаниям гормонов. Наиболее значимые результаты получены для отношения лептин/адипонектин (Рис. 4). Для этого соотношения вывели 4 ранга в зависимости от величины отношения лептин (нг/мл)/адипонектин (мкг/мл): при отношении менее 1 - придавался ранг 0, при значениях отношения в диапазоне 1 - 3 – ранг 1, в диапазоне 3,1 - 6 – ранг 2, при значениях более 6 - соответственно ранг 3.

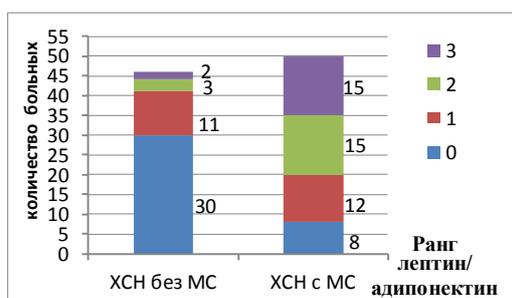


Рисунок 4. Распределение больных ХСН без МС (1 группа) и ХСН с МС (2 группа) в зависимости от уровня рангов, присвоенных отношению лептин/адипонектин.

Большинство пациентов с ХСН без МС имели нулевой ранг отношения лептин/адипонектин, только 5 из 46 пациентов попали в группы с рангом 2-3. В то же время больше половины (30 из 50) пациентов с ХСН и МС распределились в группы с рангом 2-3. При сопоставлении значений рангов отношения лептин/адипонектин и клинических исходов ХСН выявили, что из 32 пациентов, у которых в исходе госпитализации достигнуто улучшение ХСН, у 25 пациентов установлен нулевой ранг, у 7 - ранг 1. Из 6 пациентов с ХСН без МС, умерших в период госпитализации или в течение 6 месяцев после госпитализации, у всех зарегистрированы ранги 1-3; из 9 умерших больных ХСН с МС - ранг 2-3 отношения лептин/адипонектин.

### Лабораторные маркеры коронарного синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью

**hs-cTn.** У больных с III ФК СН средний уровень hs-cTn составил  $17 \pm 5$  нг/л, у больных с IV ФК -  $32 \pm 6$  мг/л, различия достоверны ( $p < 0,05$ ), однако значения в обоих случаях несущественно отличаются от референсных (Рис. 5).

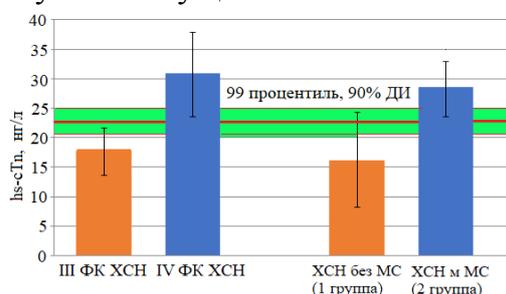


Рисунок 5. Уровень hs-cTn у больных ХСН III и IV ФК и в группах ХСН с и без МС. Выделен уровень референтной 99 процентиля, определяемой с 90% ДИ в используемой технологии («Abbott Laboratories»).

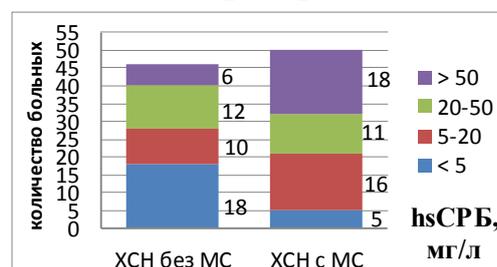
Среди больных ХСН без МС средние значения hs-cTn составили  $17 \pm 7$  нг/л; в группе ХСН с МС -  $29 \pm 4$  нг/л. Значительных отклонений hs-cTn среди отдельных пациентов не зарегистрировано.

**hsCRP.** У больных с III ФК ХСН средний уровень hsCRP составил  $23,9 \pm 6,8$  мг/л, у больных с IV ФК -  $30,0 \pm 3,9$  мг/л, достоверных различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Средние показатели hsCRP в группе пациентов ХСН без МС составили  $23,7 \pm 5,2$  мг/л, тогда как в группе больных ХСН с МС -  $32,8 \pm 4,5$  мг/л ( $p < 0,05$ ). Уровень hsCRP превышал референсный диапазон у 28 из 46 больных ХСН без МС (61%, 1 группа) и у 45 из 50 больных с МС (90%, 2 группа).

Было выявлено, что в 1-й группе у 6 из 46 больных, во 2-й группе у 18 из 50 больных уровень hsCRP превосходил референсные значения примерно в 12 и более раз (Рис. 6).

Рисунок 6. Распределение больных ХСН без МС и с МС в зависимости от значений hsCRP.



У больных, умерших в течение 6 месяцев, средние значения hsCRP превышали примерно более чем в 15 раз выше верхней границы референсного интервала: среди умерших из 1 группы он составлял  $53,8 \pm 8,6$  мг/л, в отличии от 2 группы -  $78,1 \pm 8,3$  мг/л, что достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем в среднем по обеим группам.

### Исследование маркеров функциональной перегрузки и повреждений сердечной мышцы

При значениях NTproBNP до 300 пг/мл ХСН маловероятна. Для пациентов старше 50 лет значения NTproBNP от 450 пг/мл предполагают вероятность наличия ХСН. В нашем исследовании среди больных III ФК ХСН средний уровень NTproBNP составил  $2401 \pm 1153$  пг/мл, среди больных IV ФК ХСН -  $3516 \pm 1145$  пг/мл. В группе пациентов с ХСН без МС у 44 человек из 46 уровень NTproBNP превышал референсные значения (до 450 пг/мл), тогда как в группе ХСН с МС у 100 % больных он был выше референсных значений. Самые высокие средние значения NTproBNP отмечены у больных 2-й группы, которые погибли на этапе госпитализации или в течение полугодичного наблюдения (Таблица 4).

Таблица 4 - Концентрация NTproBNP (нг/мл) у умерших больных ХСН с МС и ХСН без МС

	ХСН без МС	ХСН с МС	достоверность различий, p
Смерть в стационаре	3795±1099	4505±1511	<0,001
Смерть в течение 6 месяцев	3503±1362	4896±1415	<0,001

Среди больных ХСН с МС не установлено пациентов с концентрацией NTproBNP в сыворотке крови в пределах референсных значений: во всех случаях она была в диапазонах, отражающих патологическое перенапряжение сердечной мышцы. В группе больных ХСН без МС превышение 2000 пг/мл зарегистрировано у 24 из 46 пациентов, в группе больных ХСН с МС - у 32 из 50. Максимальное значение этого показателя зарегистрировано у пациента 2 группы (6257 пг/мл), этот пациент умер в период госпитализации (Рис. 7).

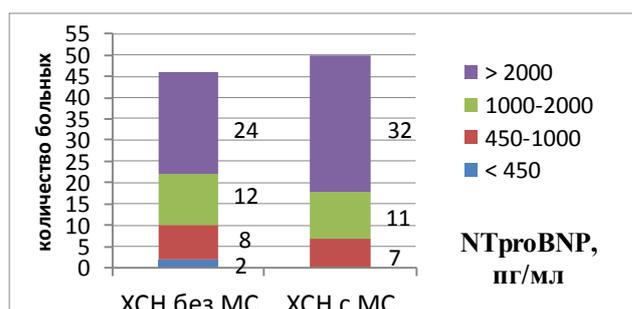


Рисунок 7. Распределение больных ХСН без МС и с МС в зависимости от значений NTproBNP.

Уровень **ST2** в нашем исследовании среди больных III ФК ХСН составил 86±31 нг/мл, среди больных IV ФК ХСН - 119±21 нг/мл (p>0,05). У пациентов, умерших в течение 6 месяцев, концентрация ST2 в момент госпитализации составляла 129±39 нг/мл. Уровни ST2 превышающие референсные значения (до 35 нг/мл) выявлены у 40 из 46 пациентов в группе с ХСН без МС, тогда как в группе ХСН с МС у всех больных он был выше референсных значений. В группе больных ХСН без МС уровень ST2 составил 80±39 нг/мл, превышение 150 нг/мл обнаружено у 5 пациентов. В группе больных ХСН с МС уровень ST2 составил 123±47 нг/мл, у 22 больных уровень маркера превысил 150 нг/мл (Рис. 8).

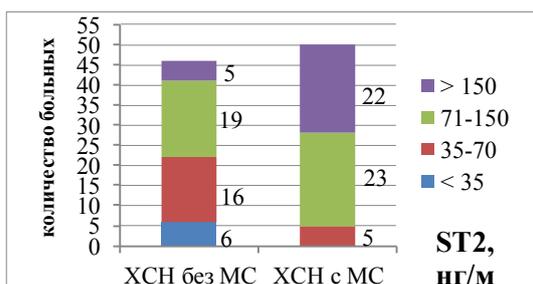


Рисунок 8. Распределение больных ХСН без МС и с МС в зависимости от значений ST2.

Таким образом, ST2 был существенно повышен среди исследуемых больных ХСН. Также как при использовании NTproBNP, так и в случае ST2 имеется тенденция к повышению уровня в сыворотке больных более тяжелыми формами и умерших в период наблюдения. Однако из-за значительных колебаний достоверных различий между группами не выявлено.

#### Ранжирование лабораторных маркеров коронарного синдрома при ХСН

Исследована концентрация 4 маркеров, которые отнесли к группе, характеризующей повреждение сердечной мышцы или коронарный синдром – hsCRP, hs-cTn, NTproBNP и ST2. Для 3 маркеров - hsCRP, NTproBNP и ST2 - зарегистрировано существенное повышение по сравнению с референсными

значениями, принятыми для этих лабораторных показателей. Для этих маркеров установлена тенденция к росту уровня у больных с более тяжелой степенью ХСН (IV ФК по сравнению с III ФК) и у больных ХСН с МС по сравнению с больными ХСН без МС. Эти же 3 маркера имеют выраженную тенденцию к наибольшим значениям у больных, умерших в течение 6 месяцев наблюдения после исследования.

Исходя из того, что традиционно основным лабораторным показателем ХСН является NTproBNP, этот параметр взяли за основу и провели ранжирование в группировках NTproBNP+hsCRP и NTproBNP+ST2. Разбивку показателей по рангам проводили на основе верхних границ референсного интервала и результатов распределения больных ХСН без МС и с МС:

Показатель	Ранг 0	Ранг 1	Ранг 2	Ранг 3
hsCRP, мг/л	<5	5-20	21-50	>50
NTproBNP, пг/мл	<450	450-1000	1000-2000	>2000
ST2, нг/мл	<35	35-70	71-150	>150

В результате сложения рангов для NTproBNP+hsCRP и NTproBNP+ST2 и последующего деления в каждом случае на 4 уровня (суммарно ранги 0-1, 2-3, 4-5 и 6) получено существенное разделение с превышением доли пациентов более высоких уровней рангов среди группы больных ХСН с МС по отношению к группе больных ХСН без МС (Рис. 9).

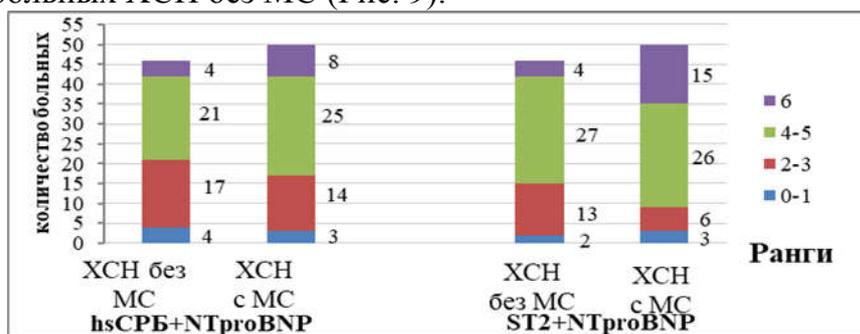


Рисунок 9. Распределение больных ХСН без МС (1 группа) и ХСН с МС (2 группа) в зависимости от уровня рангов, присвоенных NTproBNP+hsCRP, и присвоенных NTproBNP+ST2.

Если же сложить ранги, присвоенные всем трем исследованным маркерам повреждения ССС – NTproBNP+hsCRP+ST2, то можно сделать вывод что, сравнивая две группы пациентов, формируется еще более весомое разделение по выраженности патологических лабораторных сдвигов в группе, отягощенной МС (Рис. 10).

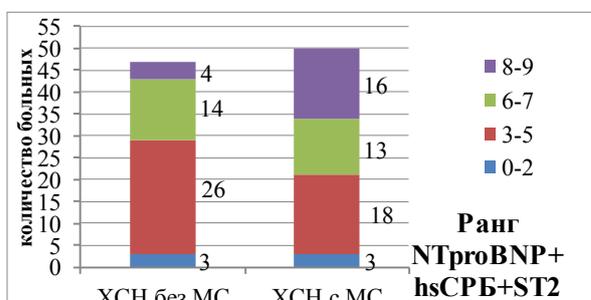


Рисунок 10. Распределение больных ХСН без МС (1 группа) и ХСН с МС (2 группа) в зависимости от суммарного уровня рангов, присвоенных NTproBNP + hsCRP + ST2.

Наиболее четко отражаются патологические уровни маркеров повреждения в группе ХСН, отягощенной МС в отличие от группы ХСН без МС. Больных с суммарным рангом 6-9 выявлено в группе ХСН с МС - 58 %, тогда как в группе ХСН без МС - 39 % ( $p < 0,05$ ). Значительно худшие исходы заболевания зарегистрированы

среди пациентов с большими суммарными рангами лабораторных показателей. Из 15 умерших пациентов 14 входили в число с суммарным рангом от 6 до 9, только у 1 больного, умершего после госпитализации, суммарный ранг составлял 5. В то же время из 32 больных, у которых в исходе госпитализации достигнуто улучшение ХСН, у 28 пациентов суммарный ранг колебался в пределах от 0 до 5. При одинаковой схеме диагностирования ХСНпФВ, выделяют больных как с благоприятным течением заболевания, так и с отягощенным прогнозом результатов лечения и исходов ХСН. В ходе дальнейших проведенных исследований у пациентов с промежуточной ФВ, было установлено, что при ранжировании реактивных показателей диагностическая чувствительность и специфичность рангов высокая при ХСН с МС.

**Оценка диагностической значимости и прогностическая модель показателей методом ROC-кривых для определения исходов хронической сердечной недостаточности**

При прогнозировании исхода заболевания в течение 6 месяцев с помощью метода ROC-кривых нами оценена диагностическая значимость ФВ ЛЖ, отношений АпоВ/АпоА1 и лептин/адипонектин (Рис. 11, 12, 13).



Рисунок 11. ROC-кривые ФВ ЛЖ в группах пациентов ХСН без МС и ХСН с МС.



Рисунок 12. ROC-кривые АпоВ/АпоА1 в группах пациентов ХСН без МС и ХСН с МС.



Рисунок 13. ROC-кривые лептин/адипонектин в группах пациентов ХСН без МС и ХСН с МС.

Оценена диагностическая значимость прогностической модели, построенной методом бинарной логистической регрессии, описывающей изменения вероятности исхода заболевания в течение 6 месяцев в зависимости от показателей hsCRP, NTproBNP и ST2 с помощью метода ROC-кривых (Рис. 14).



Рисунок 14. ROC-кривые hsCRP+NTproBNP+ST2 в группах пациентов ХСН без МС и ХСН с МС.

Таким образом показано, что диагностическая значимость определения ФВ ЛЖ для предсказания исхода болезни у пациентов с ХСН и МС ниже, чем у пациентов с ХСН без МС. Кроме того, диагностическая значимость таких показателей, как лептин/адипонектин, АпоВ/АпоА1 и прогностической модели, построенной методом бинарной логистической регрессии на основе значений hsCRP, NTproBNP и ST2 оказалась выше, чем диагностическая значимость определения ФВ ЛЖ для определения исхода болезни пациентов с ХСН с МС. Помимо этого, диагностическая значимость как прогностической модели, построенная методом бинарной логистической регрессии на основе значений hsCRP, NTproBNP и ST2, так и значений отношения АпоВ/АпоА1 и лептин/адипонектин выше для пациентов с ХСН с МС, нежели для пациентов с ХСН без МС.

#### Корреляции биомаркеров метаболических нарушений, повреждения и воспаления у больных с ХСН

Получены значимые результаты по корреляции Апо-белков и показателей липидного метаболизма. В группе ХСН без МС не выявлено значимых корреляционных связей между отношением АпоВ/АпоА1, тогда как в группе ХСН с МС выявлены тесные корреляционные связи (Таблица 5).

Таблица 5 - Коэффициенты корреляции отношения АпоВ/АпоА1 с показателями, отражающими липидный метаболизм

Маркер 1	Маркер 2	Все (n=96)		ХСН без МС 1 группа (n=46)		ХСН с МС 2 группа (n=50)	
		г	р	г	р	г	р
АпоВ/АпоА1	ОХС	<b>0,36</b>	<b>&lt;0,05</b>	0,08	>0,05	<b>0,56</b>	<b>&lt;0,01</b>
АпоВ/АпоА1	ХС-ЛПНП	<b>0,49</b>	<b>&lt;0,05</b>	0,23	>0,05	<b>0,54</b>	<b>&lt;0,01</b>
АпоВ/АпоА1	ХС-ЛПВП	-0,29	>0,05	-0,31	>0,05	-0,32	>0,05
АпоВ/АпоА1	ТГ	<b>0,55</b>	<b>&lt;0,01</b>	0,20	>0,05	<b>0,71</b>	<b>&lt;0,01</b>
АпоВ/АпоА1	Лептин	<b>0,26</b>	<b>&lt;0,05</b>	-0,26	>0,05	0,30	>0,05
АпоВ/АпоА1	АО	0,22	>0,05	0,12	>0,05	<b>0,45</b>	<b>&lt;0,05</b>

В таблице 6 представлены результаты исследования, где установлено, что у больных МС и ХСН существуют прямые корреляционные связи лептина с антропометрическими показателями.

Таблица 6 - Коэффициенты корреляции между лептином и антропометрическими показателями у больных ХСН

Показатель 1	Показатель 2	ХСН без МС 1 группа (n=46)		ХСН с МС 2 группа (n=50)	
		r	p	r	p
Лептин	Адипонектин	-0,31	>0,05	<b>-0,50</b>	<b>&lt;0,01</b>
Лептин	МЖП	0,79	>0,05	<b>0,40</b>	<b>&lt;0,05</b>
Лептин	ТЭЖ	<b>0,51</b>	<b>p&lt;0,05</b>	<b>0,39</b>	<b>&lt;0,05</b>
Лептин	ЗСЛЖ	0,19	>0,05	<b>0,59</b>	<b>&lt;0,05</b>
Лептин	ММЛЖ	0,36	>0,05	<b>0,71</b>	<b>&lt;0,05</b>

Результаты, представленные в таблице 7, свидетельствуют о наличии дополнительных корреляционных связей лабораторных показателей у больных ХСН.

Таблица 7 - Коэффициенты корреляции лабораторных показателей среди больных ХСН

Показатель 1	Показатель 2	ХСН без МС 1 группа (n=46)		ХСН с МС 2 группа (n=50)	
		r	p	r	p
hsСРБ	NTproBNP	0,45	>0,05	<b>0,56</b>	<b>&lt;0,01</b>
hsСРБ	ST2	0,39	>0,05	<b>0,50</b>	<b>&lt;0,05</b>
hsСРБ	АпоВ/АпоА1	0,03	>0,05	<b>0,47</b>	<b>&lt;0,05</b>
hsСРБ	лептин	0,51	>0,05	<b>0,39</b>	<b>&lt;0,01</b>
NTproBNP	ST2	<b>0,34</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>0,53</b>	<b>&lt;0,01</b>
NTproBNP	АпоВ/АпоА1	0,06	>0,05	<b>0,52</b>	<b>&lt;0,05</b>
NTproBNP	лептин	0,25	>0,05	<b>0,33</b>	<b>&lt;0,05</b>
АпоВ/АпоА1	ST2	0,21	>0,05	0,21	>0,05
АпоВ/АпоА1	Лептин	0,22	>0,05	0,26	>0,05
Лептин	ST2	<b>0,36</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>0,47</b>	<b>&lt;0,05</b>

Наиболее информативными показателями мониторинга течения ХСН у пациентов с МС являются маркеры липидтранспортной системы (АпоВ/АпоА1) и активности жировой ткани (лептин, адипонектин), системного воспаления (hsСРБ), функциональной перегрузки и повреждения миокарда (NTproBNP и ST2). Эти показатели позволяют оценить неблагоприятные воспалительные и дисметаболические процессы, оказывающие наиболее ощутимое влияние на течение ХСН и которые характеризуются более тяжелыми проявлениями. У больных ХСН с МС эффекты лептина и адипонектина, продуцируемые жировой тканью, имеют значительное влияние на анатомо-функциональные параметры миокарда при выраженной гипертрофии ЛЖ. Показатель некроза кардиомиоцитов hs-сТn был выше у больных с IV ФК по сравнению с III ФК ХСН, однако его значения в обоих случаях несущественно отличались от референсных. При поступлении в стационар показатель системного воспаления – hsСРБ был существенно повышен как у больных с более тяжелой степенью ХСН, так и в группах с ХСН с МС и без него. Анализ маркеров NTproBNP и ST2 показал степень перегрузки и функционального повреждения миокарда, у больных с IV ФК по сравнению с III ФК ХСН.

Установленные корреляционные связи метаболических нарушений, маркеров воспаления в повреждении миокарда, позволили предложить многокомпонентное ранжирование лабораторных показателей, основанное на их количественных значениях. Ранжирование маркеров, характеризующих повреждение сердечной

мышцы или коронарный синдром (hsCRP, NTproBNP и ST2) позволило выделить группы пациентов с благоприятным течением и тенденцией к более тяжелому ФК ХСН и неблагоприятному исходу заболевания в течение ближайших 6 месяцев наблюдения. Предложенная модель ранжирования позволяет персонифицировать подходы к лечению больных ХСН и стратифицировать риски исходов заболевания. Согласно данным визуализации (ЭхоКГ) у пациентов обеих групп нет достоверных отличий по ФВ ЛЖ (промежуточная), дилатации левых отделов сердца, что затрудняет оценку тяжести течения и прогноза заболевания. Прогностическая модель, построенная методом бинарной логистической регрессии на основе значений hsCRP, NTproBNP и ST2 оказалась выше, чем диагностическая значимость определения ФВ ЛЖ для определения исхода болезни пациентов с ХСН и МС.

### ВЫВОДЫ

1. Выявлены статистически значимые различия в показателях липидтранспортной системы (АпоВ/АпоА1): у больных хронической сердечной недостаточностью без метаболического синдрома  $0,62 \pm 0,11$ , у больных с хронической сердечной недостаточностью с метаболическим синдромом  $1,01 \pm 0,17$  ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о их большей диагностической чувствительности. У больных хронической сердечной недостаточностью с метаболическим синдромом и без него не выявлены достоверные нарушения липидного обмена.

2. Среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом в сравнении с контрольной группой отношение Аполипопротеина В к Аполипопротеину А1 (АпоВ/АпоА1), с одной стороны, и общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и триглицеридов (ТГ), с другой стороны, сформирована взаимозависимость. Только в группе больных хронической сердечной недостаточностью с метаболическим синдромом выявлены достоверные корреляционные связи лептина с массой миокарда левого желудочка ( $r = 0,71$ ,  $p < 0,05$ ), толщиной межжелудочковой перегородки ( $r = 0,40$ ,  $p < 0,05$ ), задней стенкой левого желудочка ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,05$ ), толщиной эпикардального жира ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ), что говорит о тяжести и прогрессирующем течении заболевания.

3. Выявлены достоверные различия в концентрации лептина: у пациентов с хронической сердечной недостаточностью без метаболического синдрома  $22,9 \pm 5,6$  нг/мл, у больных с МС  $69,7 \pm 13,5$  нг/мл ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о выраженной лептинорезистентности при отягощении метаболического синдрома. У больных IV функционального класса хронической сердечной недостаточности выявлено статистически значимое снижение адипонектина в среднем примерно в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ).

4. Установлено, что группа больных хронической сердечной недостаточностью с метаболическим синдромом, в отличие от группы без метаболического синдрома, характеризуется более тяжелым течением: увеличением количества больных с IV ФК (90%), чем с III функциональным классом (74%); статистически значимые изменения высокочувствительного тропонина - в среднем примерно в 1,9 раза выше у пациентов IV функционального класса ( $p < 0,05$ ).

5. Тяжесть хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом усугубляется факторами субклинического воспаления и структурно-метаболическими повреждениями сердечной мышцы. Уровень высокочувствительного С-реактивного белка существенно повышался в группе хронической сердечной недостаточности с метаболическим синдромом (в среднем

примерно в 7 раз), тогда как в группе без метаболического синдрома превышение составило в среднем примерно в 5 раз. У больных, которые умерли в течение 6 месяцев после исследования, уровень С-реактивного белка был значительно повышен (в среднем примерно более чем в 15 раз). Маркеры перегрузки и функционального повреждения миокарда - N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) и стимулирующий фактора роста, экспрессируемый геном 2 (ST2), характеризовались повышением у больных хронической сердечной недостаточностью без и с метаболическим синдромом, с тенденцией к максимальным значениям у больных более тяжелыми формами и умерших в период наблюдения.

6. Значение рангов отношений Аполипопротеина В к Аполипопротеину А1 и лептин/адипонектин используется для оценки прогноза и тяжести течения хронической сердечной недостаточности с метаболическим синдромом.

Ранжирование N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида, высокочувствительного С-реактивного белка, стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (NTproBNP+hsCRP+ST2) позволяет идентифицировать разную степень повреждения сердечной мышцы у больных хронической сердечной недостаточностью; оценка суммы рангов используется в качестве прогностического маркера успешности лечения больных и стратификации исходов заболевания, в том числе риска летальности.

7. Для оценки тяжести хронической сердечной недостаточности проведено ранжирование по комплексным рангам: высокочувствительный С-реактивный белок, N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2; лептин/адипонектин; Аполипопротеин В/Аполипопротеин А1. Примененная технология ранжирования лабораторных исследований позволила персонализировать результаты и стратифицировать риски исходов заболевания.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Результаты, полученные после проведенных исследований, дают возможность сформулировать практические рекомендации для врачей клинической лабораторной диагностики, кардиологов, а также специалистов осуществляющих диспансерное наблюдение пациентов с ХСН, как в стационарах, так и в первичном звене здравоохранения.

1. У пациентов с МС при общей оценке тяжести ХСН рекомендуется исследование биомаркеров липидтранспортной системы (АпоВ/АпоА1), метаболической активности жировой ткани (лептин, адипонектин), воспаления (hsCRP), функциональной перегрузки и повреждения миокарда (NTproBNP и ST2).

2. Классические показатели липидного метаболизма (ОХС, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ТГ) у больных ХСН III-IV ФК являются малоинформативными. Определение АпоВ и АпоА1 показано для оценки липидного метаболизма. Рекомендуемый уровень АпоВ/АпоА1 менее 0,9; значения АпоВ/АпоА1 >1,1 у больных ХСН и МС прогностически неблагоприятны.

3. У больных ХСН с гипертрофией ЛЖ и увеличением ТЭЖ целесообразно при оценке коррекции метаболических нарушений учитывать изменения лептина и hsCRP.

4. Ранжирование значений комплексов hsCRP+NT-proBNP+ST2 и/или лептин/адипонектин позволяет персонализировать результаты и формировать вероятностный прогноз успешности лечения или неблагоприятного исхода у больных ХСН с МС.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ НАУЧНЫХ РАБОТ

Статьи в научных журналах и изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ для опубликования основных научных результатов диссертации:

1. Ройтман А.П. Лабораторные показатели патологических изменений у больных хронической сердечной недостаточностью с метаболическим синдромом / А.П. Ройтман, **Н.А. Седова**, М.А. Годков // Клиническая лабораторная диагностика. - 2021. - № 2. - С. 75-79.
2. Ройтман А.П. Значение лабораторных показателей липидтранспортной системы и гормонов жировой ткани в оценке течения хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом / А.П. Ройтман, **Н.А. Седова**, Е.А. Иванова, М.А. Годков // Клиническая лабораторная диагностика. - 2022. - № 2. - С. 85-90.
3. **Седова Н.А.** Клинико-лабораторный комплекс оценки тяжести хронической сердечной недостаточности, отягощенной метаболическим синдромом / Н.А. Седова, А.П. Ройтман, А.В. Бугров, М.А. Годков // Лабораторная служба. - 2022. - № 3. - Т. 11. - С. 43-53.

### Прочие научные публикации

4. Федорова Т.А. Роль метаболического синдрома в ремоделировании миокарда и прогрессировании хронической сердечной недостаточности / Т.А. Федорова, Е.А. Иванова, Н.А. Семенов, А.П. Ройтман, С.Я. Тазина, **Н.А. Седова**, М.К. Рыбакова // Клиническая медицина. - 2020. - №1. - С. 28-36.
5. Бугров А.В. Клинико-лабораторные показатели метаболического синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью / А.В. Бугров, А.П. Ройтман, **Н.А. Седова**, Е.А. Иванова, В.В. Долгов // Лабораторная служба. - 2020. - № 9. - С. 17.
6. **Седова Н.А.** Значение лабораторных показателей липидтранспортной системы и гормонов жировой ткани в оценке течения хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом / Н.А. Седова, А.П. Ройтман, А.В. Бугров, В.В. Долгов, М.А. Годков // Клиническая лабораторная диагностика. - 2021. - Том 66. - № S4. - С. 62.
7. Федорова Т.А. Воспаление и метаболические нарушения как основа прогрессирования хронической сердечной недостаточности при метаболическом синдроме / Т.А. Федорова, А.В. Бугров, **Н.А. Седова**, С.Я. Тазина, О.А. Смирнова, Э.Б. Емельянова, Н.А. Семенов, А.П. Ройтман // Материалы XXVII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Клиническая лаборатория: вклад в борьбу с пандемией: Сборник тезисов, Москва, ЦМТ, 04-06 апреля 2022 года. - М.: Издательство «У Никитских ворот», 2022. - С.133-134.
8. **Седова Н.А.** Ранжирование лабораторных маркеров в оценке эффективности лечения больных хронической сердечной недостаточностью с коморбидной патологией / Н.А. Седова, А.П. Ройтман, А.В. Бугров, М.А. Годков, Т.Н. Короткова // Материалы XXVIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Научные лабораторные технологии для клинической медицины. Сборник тезисов, Москва, 20-22 марта 2023 года. - М.: Издательство «Блок-Принт», 2023. - С. 172-174.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АО	- абдоминальное ожирение
АпоА1	- аполипопротеин А1
АпоВ	- аполипопротеин В
ЗСЛЖ	- задняя стенка левого желудочка
ИМ	- инфаркт миокарда
ИМТ	- индекс массы тела
ЛЖ	- левый желудочек
МЖП	- межжелудочковая перегородка
ММ ЛЖ	- масса миокарда левого желудочка
МС	- метаболический синдром
НТГ	- нарушение толерантности к глюкозе
ОНМК	- острое нарушение мозгового кровообращения
ОХС	- общий холестерин
ПЖ	- правый желудочек
СД	- сахарный диабет
СН	- сердечная недостаточность
СРБ	- С-реактивный белок
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
ССС	- сердечно-сосудистая система
ТГ	- триглицериды
ТЭЖ	- толщина эпикардального жира
ФВ	- фракция выброса
ФВ ЛЖ	- фракция выброса левого желудочка
ФК	- функциональный класс
ХС-ЛПВП	- холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС-ЛПНП	- холестерин липопротеидов низкой плотности
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
ХСН <sub>н</sub> ФВ	- хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка
ХСН <sub>п</sub> ФВ	- хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка
ХСН <sub>с</sub> ФВ	- хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка
ЭхоКГ	- эхокардиографическое исследование
hsСРБ	- высокочувствительный тест на С-реактивный белок
hs-сТн	- высокочувствительный тест на сердечный тропонин
M ± m	- среднее значение ± стандартная ошибка среднего
NTproBNP	- N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида
p	- достоверность различий
r	- коэффициент корреляции
ST2	- стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2
Tn	- тропонин