

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
"РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Седова Наталья Александровна

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

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Годков М.А.

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Хроническая сердечная недостаточность и метаболический синдром	13
1.2. Лабораторные маркеры метаболического синдрома	16
1.2.1. Диагностическое значение показателей липидограммы	17
1.2.2. Показатели липидтранспортной системы	19
1.2.3. Активные факторы (гормоны) жировой ткани	21
1.3. Лабораторные маркеры коронарного синдрома	24
1.3.1. Кардиальные тропонины	26
1.3.2. С-реактивный белок	28
1.3.3. Натрийуретические пептиды	30
1.3.4. Стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1. Материалы исследования	38
2.2. Методы исследования	40
2.3. Обработка результатов	43
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
3.1. Клиническая характеристика больных с хронической сердечной недостаточностью без метаболического синдрома и хронической сердечной недостаточностью с метаболическим синдромом	45
3.1.1. Физикальное обследование	45
3.1.2. Анамнестические данные больных	46
3.1.3. Эхокардиографическое обследование	50
3.2. Липидограмма и лабораторные маркеры липидтранспортной системы у больных с хронической сердечной недостаточностью	52
3.2.1. Исследование липидограммы	52
3.2.2. Исследование липидтранспортной системы	54
3.2.3. Ранжирование показателей липидного обмена и липидтранспортной системы	55
3.3. Лабораторные маркеры активации жировой ткани	58
3.3.1. Исследование лептина	58
3.3.2. Исследование адипонектина	59
3.3.3. Исследование резистина	61
3.3.4. Ранжирование лабораторных маркеров активации жировой ткани при хронической сердечной недостаточности	62
3.4. Лабораторные маркеры коронарного синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью	63
3.4.1. Исследование высокочувствительного теста на сердечный тропонин – маркер некроза кардиомиоцитов	63
3.4.2. Исследование высокочувствительного С-реактивного	64

белка – маркера воспаления	
3.4.3. Исследование маркеров функциональной перегрузки и повреждений сердечной мышцы	67
3.4.4. Ранжирование лабораторных маркеров коронарного синдрома при хронической сердечной недостаточности	71
3.4.5. Оценка диагностической значимости и прогностическая модель показателей методом ROC-кривых для определения исходов хронической сердечной недостаточности	73
3.5. Корреляционные связи биомаркеров воспаления, повреждения и метаболических нарушений у больных с хронической сердечной недостаточностью	79
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	93
ВЫВОДЫ	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	98
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	102
ПРИЛОЖЕНИЕ А	120
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	122

ВВЕДЕНИЕ

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) [36]. 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 [9]. Компонентами МС являются ожирение, артериальная гипертензия (АГ), 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) [33]. 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 (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) наиболее эффективными критериями выявления ХСН и МС являются лабораторные биомаркеры. В первую очередь это относится к натрийуретическим пептидам (НУП) [31].

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 [49]. 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.

Основополагающим 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 [131]. 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 [76].

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 [21, 37, 133]. В основе лечения ХСН лежат воздействия на факторы, повреждающие миокард и активирующие нейрогуморальную систему.

Маркером некроза кардиомиоцитов является тропонин (Tn) [13, 123]. 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 [12, 28, 65]. Ранее различными исследовательскими коллективами изучались особенности изменения уровня биомаркеров повреждения, воспаления и метаболических нарушений у больных с ХСН, которые усугублялись МС [80]. 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

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 (hsCRP)) 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

A1 (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 указывают на вероятность успешного лечения ХСН или прогнозируют 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 (NTproBNP+hsCRP+ST2), 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 персонифицированного 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-cTn), воспаления (hsCRP), функциональной недостаточности миокарда (NTproBNP, ST2) рекомендовано у больных МС для оценки тяжести течения ХСН.

Устоявшиеся классические показатели липидного обмена (ОХС, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ТГ) могут быть неинформативными при высоких ФК ХСН. Для выявления нарушений липидного метаболизма необходимо определять АпоА1, АпоВ и их соотношение.

Ранжирование уровня лабораторных показателей является дополнительным эффективным методом персонализированного 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 (hsCRP), увеличением отношения Аполипопротеина В к Аполипопротеину А1 (АпоВ/АпоА1) и существенным повышением концентрации лептина.

3. Высокие значения рангов отношений Аполипопротеина В к Аполипопротеину А1 (АпоВ/АпоА1) 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 (NTproBNP+hsCRP+ST2) позволяет идентифицировать разную степень повреждения сердечной мышцы у больных ХСН; оценка суммы рангов используется в качестве прогностического маркера успешности лечения больных и стратификации исходов заболевания, в том числе риска летальности.

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 пациентов при поступлении и спустя 6 месяцев после госпитализации. 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.

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 клинической лабораторной диагностики, медицинской биохимии и иммунопатологии 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 (Сеченовский университет), 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 (ВАК), 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.

Структура и объем 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Хроническая сердечная недостаточность и метаболический синдром

СН представляет собой актуальную проблему общественного здравоохранения [63]. «ХСН I-IV ФК наблюдается у 7% населения (7,9 млн человек), что отражается в эпидемиологических исследованиях ЭПОХА-ХСН (8 регионов Российской Федерации, 19500 респондентов) и ЭПОХА-О-ХСН (одномоментное госпитальное исследование в 22 регионах Российской Федерации). Распространенность терминальной ХСН (III-IV ФК) достигает 2,1% (2,4 млн человек), тогда как, клинически выраженная ХСН (II-IV ФК) встречается у 4,5% населения (5,1 млн человек)» [2, 45]. Подъем заболеваемости ХСН в значительной степени связан с тем фактом, что произошел рост продолжительности жизни населения, а соответственно и числа больных более пожилого возраста, имеющих выраженные коморбидные состояния, входящие в комплекс МС. Наряду с этим, в последнее время, значимую роль играет качественная диагностика, включающая в себя разработку новых лабораторных тестов [103], а кроме того лечения аритмий, пороков сердца и ишемической болезни сердца (ИБС) [26]. Согласно официальной статистике, в России ежегодно умирает более 612 тысяч больных с клинически выраженной ХСН (более 12%) [10, 18, 104], тогда как пятилетняя выживаемость до сих пор не достигает 50% [1], вместе с тем внезапная смерть возникает у 35-70% пациентов [56].

ЭхоКГ позволяет дифференцировать систолическую и диастолическую СН, увидеть работу всех отделов сердца, оценить его размеры, толщину мышцы, осмотреть клапаны. Наиболее важным параметром является фракция выброса (ФВ). Она отражает эффективность работы сердца и выражается как процентное соотношение объемов крови, поступающей в аорту во время сокращения и остающейся в нем. Примерно половина пациентов с СН имеют сохраненную ФВ, и её распространённость по отношению к другой форме СН – с низкой фракцией выброса (СНнФВ) продолжает увеличиваться с частотой примерно 1% в год. По ФВ ЛЖ ХСН делится на: ХСН с низкой ФВ (менее 40%) (ХСНнФВ), ХСН с

промежуточной ФВ (от 40% до 49%) (ХСНпФВ), ХСН с сохраненной ФВ (50% и более) (ХСНсФВ).

Характеристики группы пациентов с ХСНпФВ находятся в промежуточном положении между ХСНнФВ, и ХСНсФВ, что требует проведения дополнительных исследований для завершения полной картины популяции пациентов с ХСН [65].

Прогрессированию и тяжелым исходам ХСН могут способствовать такие коморбидные состояния, как абдоминальное ожирение (АО), АГ, инсулинорезистентность (ИР), дислипидемия, гипергликемия, объединенные в понятие «метаболический синдром» [51]. Согласно критериям Международной Федерации Диабета (МФД), основополагающим для диагностики МС является АО [24]. АО однозначно показывает связь с сердечно-сосудистыми событиями, заболеваемостью и смертностью, в отличие от степени ожирения [112]. Висцеральная жировая ткань, обладает расширенной сетью капилляров, а также богаче иннервирована. Висцеральная жировая ткань имеет повышенную концентрацию кортикостероидных, андрогенных рецепторов и β_3 -адренорецепторов и значительно меньшую плотность рецепторов к инсулину и α_2 -адренорецепторов. Данные факторы обуславливают повышенную чувствительность висцеральных адипоцитов к липолитическому действию катехоламинов и сниженную чувствительность к антилиполитическому действию инсулина. Адипоциты активно участвуют в регулировании метаболизма с помощью сложных эндокринных паракринных и аутокринных сигналов, приводящих к реагированию многих органов и тканей. Жировые клетки участвуют в секреции гормонов и цитокинов, оказывающих и центральные эффекты на регуляцию энергообмена (лептин), и периферическое действие на чувствительность к инсулину (адипонектин, резистин) [71]. Ведущим компонентом для диагностики МС является присутствие у пациента АО, при этом окружность талии (ОТ) у женщин > 80 см, а у мужчин > 94 см, а кроме того наличие еще двух из следующих критериев: АГ (артериальное давление (АД) >

140/90 мм рт. ст.), повышение уровня ТГ $>1,7$ ммоль/л, уменьшение уровня ХС-ЛПВП $<1,0$ ммоль/л у мужчин и $<1,2$ ммоль/л у женщин, повышение содержания ХС-ЛПНП $>3,0$ ммоль/л, гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $>6,1$ ммоль/л), НТГ (глюкоза в плазме крови через 2 часа после теста толерантности к глюкозе (ГТТ) в пределах $>7,8$ и $<11,1$ ммоль/л) [36].

Определена достоверная связь между АО и формированием таких заболеваний, как АГ, СД 2 типа и ИБС [66]. При ожирении и ХСН наблюдается тяжелое нарушение метаболизма липидов, в результате которого происходит кумуляция ТГ в кардиомиоцитах и активация экспрессии генов, продукты которых участвуют в обмене липидов и углеводов [47]. Главной причиной смертности у больных с ожирением является ХСН. Экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) определена корреляция между смертностью и ИМТ. В России МС у пациентов старше 60 лет выявляется в 45% случаев, тогда как у лиц среднего и старшего возраста - в 30-40%. [63]. У пациентов с ХСН и МС по сравнению с больными без МС, смертность возрастает на 10%, а также отмечается повышение ФК ХСН, что определяет более тяжелое течение заболевания [137].

Резюмируя вышесказанное, можно отметить, что патогенетические механизмы возникновения ХСН и МС имеют многофакторный патогенез, который характеризуется широким спектром кардиальных патологических проявлений. Низкий уровень ХС-ЛПВП, повышенные концентрации ТГ и глюкозы натощак, выступающие компонентами МС, непосредственно влияют на прогноз заболевания [40]. Должны учитываться и оцениваться важнейшие показатели и факторы, которые более значительно отражают процессы воспаления и повреждения миокарда для контроля течения, адекватности терапии и прогнозирования ХСН [64]. У пожилых людей, патофизиология СН несколько отличается от патофизиологии более молодых пациентов из-за изменений в структуре и функции сердца, связанных со старением [78]. Комплексный контроль лабораторных показателей необходим в лечении больных и прогнозе исходов заболевания. В России ХСН не всегда диагностируют на начальной

стадии, так как до сих пор нет четких критериев диагностики в самых ранних периодах ее развития. В связи с этим, ранняя диагностика ХСН и своевременное начало лечения заболевания снижает смертность от СН.

Традиционная диагностическая стратегия ХСН включает проверку структуры сердца (рентгеновское исследование) и функциональные исследования: доплеровскую ЭхоКГ и электрокардиографию (ЭКГ).

1.2. Лабораторные маркеры метаболического синдрома

Существуют довольно часто используемые определения МС, предложенные ВОЗ, Национальной группой по лечению дислипидемии, Группой по лечению взрослых III (NCEP-ATP III — National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III), Европейской группой по изучению резистентности к инсулину и Международным фондом по изучению диабета (International Diabetes Federation), в основе которых лежат гипергликемия, ожирение, дислипидемия и повышенное АД [6].

Данные компоненты выступают основными факторами риска в развитии атеросклероза, а при их сочетании этот риск возрастает многократно. МС продолжительное время течет без явных клинических симптомов, а появившиеся осложнения вынуждают пациентов обратиться за медицинской помощью [8].

В соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению МС, главное основание диагностики – АО, при котором ОТ >80 см у женщин и >94 см у мужчин. Дополнительные критерии: повышение уровня ТГ >1,7 ммоль/л, снижение концентрации ХС-ЛПВП у мужчин <1.0 ммоль/л, у женщин <1,2 ммоль/л; гипергликемия натощак — глюкоза в плазме крови натощак >6,1 ммоль/л; НТГ — глюкоза в плазме крови через 2 часа после ГТТ в пределах >7,8 и <11,1 ммоль/л. Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев является основанием для установления у него МС.

Наиболее популярными компонентами МС являются триглицеридемия, низкий уровень ХС-ЛПВП, а гипергликемию имеет каждый второй пациент [34,

58]. За последние годы существенно продвинулись критерии лабораторной оценки нарушений липидного и углеводного обменов. Наряду с традиционными вышеперечисленными лабораторными маркерами, активно внедряются в лабораторную практику показатели липидтранспортной системы (АпоА1, АпоВ), активные факторы (гормоны) жировой ткани адипоцитов (лептин, адипонектин, резистин) [39, 57].

1.2.1. Диагностическое значение показателей липидограммы

Холестерин общий. Повышенное содержание ОХС в крови ассоциируется с высоким риском атеросклероза и ИБС [40]. Показатели ОХС сопоставимы с риском развития ИБС и ее осложнений: низкий - $<5,0$ ммоль/л, умеренный - $5,0 - 6,2$ ммоль/л, высокий - $>6,2$ ммоль/л. Показатели ОХС $<4,5$ ммоль/л считаются допустимыми у пациентов с ИБС, СД 2 типа, атеросклерозом артерий, аневризмой брюшного отдела. Для оценки уровня атеросклеротических изменений необходимо изучать ОХС в концентрациях $5,0$ ммоль/л и более в комплексе с такими показателями как ТГ, ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП.

Холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) представляют собой сложные мицеллы, которые способны обеспечивать транспорт липидов крови, в том числе и холестерина (ХС), от клеток периферических тканей (сосуды сердца) в печень, и в виде желчных кислот может удаляться из организма. Снижение уровня ХС-ЛПВП рассматривается как один из факторов риска развития атеросклероза с осложнениями в будущем. Из рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) видно, что сниженная концентрация ХС-ЛПВП у мужчин меньше $0,9$ ммоль/л, у женщин менее $1,2$ ммоль/л повышает риск развития ИБС с последующими осложнениями, а уровень более $1,56$ ммоль/л и выше считается благоприятным. Для адекватной оценки атерогенного нарушения липидного обмена высчитывают индекс атерогенности (ИА).

Индекс атерогенности

Оценку показателю атерогенных нарушений липидов и правильно проводимой гиполипидемической терапии дают в совокупности с результатами прочих тестов липидного профиля.

ИА рассчитывают по формуле:

Рекомендованные ВНОК пределы индекса атерогенности - не более 4.

Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) – сложные мицеллы, основная функция которых перенос ХС от печени к периферической ткани. Уровень в кровеносном русле тесно сопоставим с риском развития ИБС, нежели чем уровень ОХС. Согласно рекомендаций ВНОК: при увеличении концентрации ХС-ЛПНП более 3 ммоль/л можно говорить о повышенном риске развития ИБС и ее осложнений; при концентрациях 3,4 - 4,1 ммоль/л - о пограничном риске, высокий риск подразумевает уровни более 4,1 ммоль/л. Оптимальным для пациентов с СД 2 типа, атеросклерозом артерий и ИБС рассматривается уровень ХС-ЛПНП ниже 2,6 ммоль/л.

Триглицериды – являются главным энергетическим субстратом сердечной мышцы и представляют собой эфиры спирта глицерола и высших жирных кислот. Повышенный уровень ТГ ассоциируется с риском развития атеросклероза и ИБС. Определение ТГ проводится в комплексе с другими показателями липидного обмена с целью диагностики первичных и вторичных нарушений, оценки риска атеросклероза и его осложнений. По рекомендации ВНОК оптимальный уровень ТГ менее 1,77 ммоль/л.

Липидограмма и МС

Во многих случаях ожирение напоминает СД 2 типа при наличии таких симптомов, как гиперинсулинемия, гипертриглицеридемия и гипергликемия. С увеличением массы тела в крови понижается уровень ХС-ЛПВП. При

уменьшении потребления углеводов и сокращения приема калорийной пищи происходит снижение массы тела и, соответственно, нормализация уровня ТГ.

Концентрации ОХС у больных СД не увеличены или повышены незначительно, однако гипертриглицеридемия средней тяжести (2,3 - 5,6 ммоль/л) обнаруживается в 90% случаев запущенного СД. Уровень гликемии может корректироваться инсулином или гипогликемическими препаратами, что приводит к нормальному содержанию ТГ в крови. В качестве профилактики ССЗ, помимо терапии, требуется дополнительная коррекция показателей липидного обмена, нацеленная на приведение к нормальным уровням глюкозы в крови у пациентов с СД.

1.2.2. Показатели липидтранспортной системы

Каждая липопротеидовая частица в своем составе имеет аполипопротеины – белковые компоненты, действующие на метаболизм липопротеидов при помощи связывания со специфическими рецепторами и работающие в качестве кофакторов ферментов. Связывание АпоА1 ЛПВП с рецепторами клетки обеспечивает переход ХС в оболочку ЛПВП, под действием лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ), ХС этерифицируется и перемещается в сердцевину ЛПВП. Снижение концентрации ХС на поверхности ЛПВП способствует постоянному поглощению свободного холестерина (СХС) частицами ЛПВП, которыми в последующем осуществляется транспорт ХС в печень и стероидсинтезирующие ткани [58]. Снижение ХС-ЛПВП и АпоА1 ассоциировано со снижением поглощения клетками холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), ХС-ЛПНП по причине нарушения формирования АпоЕ/В-100 и АпоВ-100 лигандов для последующего рецепторного поглощения клетками [59].

ApoA1 - основной белок ХС-ЛПВП (65%); АпоА-II (30%) [142]. АпоА1 функционирует как активатор фермента ЛХАТ и способствует элиминации СХС из клеток периферических тканей. Функция АпоА-II – структурного белка ХС-ЛПВП, состоит в активации липазы клеток печени и ингибировании ЛХАТ [19].

Пониженный уровень АпоА1 сопоставим с повышенным уровнем NTproBNP, СРБ, фибриногена и коррелирует с повышением ФК ХСН [98]. В работе Боржа и соавторов (Borja M.S. et al) было исследовано 74 пациента и показано, что в отличии от контрольной группы без МС, уровень АпоА1 у больных с МС оказался гораздо ниже [76]. При снижении уровня АпоА1 у больных ХСН наблюдали более высокую пятилетнюю смертность [100]. В многоцентровом исследовании MdONICA у 3442 больных старше 60 лет с ХСН II-IV ФК и несохраненной ФВ (ниже 40%), дополнительно определяли уровень АпоА1, АпоВ, СРБ, ТГ, ОХС, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП [110]. Было показано, что благоприятное течение ХСН ассоциировалось с высокими показателями ХС-ЛПВП и АпоА1. Помимо этого, высокую вероятность развития ХСН у пациентов с ИБС предполагал более низкий уровень АпоА1. Иваока с соавторами (Iwaoka M. et al) проводили наблюдение за 117 больными ХСН в течении 36 месяцев вплоть до госпитализации по причине декомпенсации ХСН и летального исхода. Оценивались уровни СРБ, ХС-ЛПВП, креатинина, NTproBNP, фибриногена, АпоА1. Было установлено, что уровни NTproBNP и ХС-ЛПВП не коррелировали с пониженным уровнем АпоА1, вследствие неблагоприятного течения ХСН. Между уровнями СРБ и фибриногена с одной стороны, и уровнем АпоА1 с другой, отмечалась явная обратная корреляция, после этого можно говорить о противовоспалительном эффекте АпоА1 [93].

ApoB. Липопротеиды, имеющие в своем составе АпоВ-белки, осуществляют транспорт липидов к периферическим тканям. Рецепторы к АпоВ можно обнаружить едва ли не во всех клетках организма, за исключением нервных клеток и эритроцитов. Тем не менее, согласно критерий NCEP АТР III МС, АпоВ-белки невозможно использовать обособленно, как прогностический фактор в формировании ССЗ у больных МС [82].

ApoB/ApoA1. Уровни отдельных аполипопротеинов, носят меньший предсказательный характер, чем отношение АпоВ/АпоА1. А связано это с тем, что определение уровня аполипопротеинов в крови, наиболее верно показывает информацию о содержании молекул липопротеинов, чем концентрация

холестерина липопротеидов, зависящая от их состава и количества. Измерение концентраций АпоВ и АпоА1, является наиболее корректным и значимым определением баланса проатерогенного и антиатерогенного холестерина. В течение следующих пяти лет это определение оценивает риск фатального и нефатального инфаркта миокарда (ИМ). Даже у однородных групп больных абсолютные значения уровня АпоА1 и АпоВ показывают неоднозначные результаты, причиной этого может быть использование разных антител. Вместе с тем, отношение АпоВ/АпоА1 лишено этого момента, а его определение является ранним индикатором нарушений липидного метаболизма и риска атеросклероза.

Отношение АпоВ/АпоА1 является независимым фактором риска ИМ [115]. В исследовании NHANES включавшем 32458 человек оценивали уровни ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, НбА1с, СРБ, ОХС, ТГ, АпоВ, АпоА1 и глюкозы натощак, а 33% обследуемых страдали ожирением. Было отмечено, что высокие цифры отношения АпоВ/АпоА1, связаны с высокой вероятностью развития МС, и предлагается воспользоваться этим отношением в качестве прогностического фактора ХСН [99, 136]. Так, Ингелсон и соавторы (E. Ingelsson et al) исследовали уровни различных биологических маркеров у 2321 мужчины, из которых у 259 было выявлено развитие ХСН. Было продемонстрировано, что высокий риск развития ХСН сопоставим с увеличением показателей отношения АпоВ/АпоА1 [92].

Целевое значение соотношения АпоВ/АпоА1 – менее 1,1 и, соответственно, чем меньше в сыворотке АпоВ и больше АпоА1, тем вероятность развития сердечно-сосудистой патологии ниже.

1.2.3. Активные факторы (гормоны) жировой ткани

Формирование и развитие ХСН у пациентов с МС является следствием влияния избытка жировой ткани с метаболическими расстройствами, включая выработку цитокинов [63].

Лептин – это основной проводник между гипоталамо-гипофизарной системой и жировой тканью организма. Он вырабатывается белой жировой

тканью и осуществляет циркуляцию в крови посредством транспортного белка в связанной и свободной форме. Увеличение массы жировой ткани, приводит к гиперлептинемии, которая в свою очередь отражает уровень накопленного жира и существующие изменения в энергетическом обмене: при переедании он повышается, а при голодании – понижается. Существует связь между гиперлептинемией и инсулинорезистентностью [11]. Лептинемия коррелирует посредством жировой ткани с инсулином, а отклонения его уровней в крови существенно не влияют на выработку лептина. Во время внутривенного теста на толерантность к глюкозе концентрация лептина в крови остается стабильной в течение 120-минутного теста, тогда как содержание инсулина и глюкозы в крови значительно изменяется. Длительная инфузия инсулина или ИР сопровождается значительным повышением концентрации лептина. Лептин регулирует энергетический обмен, защищает периферические ткани от эктопического накопления жиров. В условиях резистентности к лептину, при повышении концентрации в плазме свободных жирных кислот (СЖК), ТГ и липопротеидов, богатых триглицеридами. Жирные кислоты в форме ТГ откладываются в скелетных мышцах, миокарде и усиливают неокислительный путь метаболизма СЖК, что приводит к нарушению метаболизма глюкозы, функций клеток, апоптоз. СД 2 типа предполагает резистентность к лептину и инсулину, в связи с чем образуется благоприятная среда для увеличения жировой ткани. У большинства пациентов с ожирением, уровень лептина в крови в несколько раз выше, чем у людей с нормальной массой тела. Нарушение чувствительности к лептину, а не его дефицит в крови является основным фактором ожирения [61].

Уровень атерогенных липопротеидов, АД, индекс ИР тесно коррелируют не только с ИМТ, но и с концентрацией лептина. У пациентов с МС и ХСН зафиксировано большее повышение уровня лептина, чем у больных ХСН в отсутствие МС. Уровни лептина и СРБ у пациентов с МС значительно превышали таковые в группе больных ХСН [62]. В исследовании Е.Б. Петровой и соавторов, среднегрупповой показатель лептина и удельный вес лиц с гиперлептинемией при постинфарктной СН с АО, статистически значимо превышали соответствующие

значения у пациентов без АО (12,0 (8,2- 25,8) нг/мл и 3,2 (2,0-5,2) нг/мл, соответственно) [43]. Повышение уровня лептина может являться дополнительным признаком заболевания, ввиду чего можно предложить ввести измерение его концентраций в алгоритм скрининга пациентов с МС [21].

Адипонектин - коллагеноподобный белок, выделенный из адипоцитов, который обладает противовоспалительными и антиатерогенными свойствами и активно участвует в патогенезе ожирения. Экспрессия мРНК адипонектина обнаруживается только в жировой ткани. Адипонектин продуцируется клетками белой жировой ткани, относится к семейству коллектинов, имеет гомологичную структуру с компонентом C1q и фактором некроза опухоли α -ФНО.

У лиц с висцеральным типом отложения жира, особенно выражено снижение уровня адипонектина в плазме крови. Адипонектин единственный известный маркер-адипокин, который обладает контратерогенными свойствами. В свою очередь адипонектин принимает участие в защите стенок сосудов от повреждений и образования тромбов [147]. В отличие от пациентов без диабета, у больных СД 2 типа обнаруживаются достоверно сниженные уровни адипонектина. При абдоминальной форме ожирения, уровень адипонектина достоверно снижен, а также существует обратная корреляция с ИМТ. Уровни адипонектина в крови имеют положительную корреляцию с ХС-ЛПВП и АпоА1 и достаточно вескую отрицательную корреляцию с уровнями ТГ, АпоВ и ИА [97]. Уровень адипонектина снижается при ожирении, а похудание пациентов сопровождается его повышением. Адипонектин сокращает кумуляцию липидов в клетках и активизирует восприимчивость мышечной ткани к инсулину, а также стимулирует окисление СЖК. Множественные факторы атерогенеза (АГ, СД 2 типа, ожирение), связаны с понижением концентраций адипонектина, при этом гипoadипонектинемию можно считать независимым фактором риска атеросклеротического поражения сосудистой стенки [17]. В работе Е. Б. Петровой и соавторов в группе пациентов с постинфарктной СН с АО полученные значения адипонектинемии составили 7,3 (5,5-11,8) нг/мл против 10,8 (7,1-19,1) нг/мл у

пациентов без АО, а частота выявления гипoadипонектинемии – 72% против 43% в группе без АО [43].

Развитие МС в будущем можно связывать с концентрациями адипонектина [55, 145].

Резистин представляет собой пептидный гормон, известный как секреторный фактор, специфичный для адипоцитов. Резистин вырабатывается в основном адипоцитами абдоминальной жировой ткани, макрофагами и моноцитами и играет важную роль в развитии ожирения у пациентов с СД [15]. Резистин вырабатывается жировыми клетками и способствует резистентности тканей к инсулину. Оценка уровней резистина поможет доказать склонность к появлению ожирения и СД 2 типа, а для их лечения могут применяться антагонисты резистина. В исследовании Д.С. Френкель и соавторов (Frankel D.S. et al) было показано, как риск появления впервые диагностированной СН возрастал на 26% при увеличении содержания резистина в крови на каждые 7,45 нг/мл [91]. Уровень резистина выше у пациентов с СН и повышается с прогрессированием ФК. Исследование Framingham Offspring показало, что уровни резистина обратно коррелируют с фракционным укорочением ЛЖ - маркером систолической функции ЛЖ и что резистин является независимым предиктором СН. За 9 лет наблюдений исследованием «Здоровье, старение и состав тела» было охвачено 2902 пожилых человека с СН, которое показало увеличение случаев госпитализации и наличия повышенного уровня резистина после контроля известных факторов риска [5].

1.3. Лабораторные маркеры коронарного синдрома

Диагностика сердечно-сосудистой патологии проводится в соответствии с клиническими рекомендациями для врачей разных специальностей. Эпидемиологи анализируют эффекты факторов риска ССЗ, среди которых прямым лабораторным тестом является ОХС сыворотки крови. Терапевты общей практики в первую очередь заказывают исследования ТГ, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП. Кардиологи оценивают маркеры липидтранспортной системы, повреждений

(инфаркта) миокарда, СН. Динамично развивается концепция прогрессирования ХСН, во главе угла которой стоит проблема системного воспаления и иммунной активации [1]. В качестве базовой концепции формирования и прогрессирования ХСН, рассматривается влияние апоптоза кардиомиоцитов [90]. В европейских клинических руководствах анализ величины NTproBNP/BNP в плазме используется для решения вопроса о вероятности наступления ХСН [132]. В рекомендациях американского общества кардиологов (FCCF\АНА) сфокусировано внимание на изучении прогностической роли нового маркера ST2 [148]. Многочисленные исследования показывают, что комплекс патологических проявлений, который заключается в системной воспалительной реакции, определяет клиническое течение и исход ХСН, сердечной и полиорганной патологии, а также выраженности и направленности эндокринных реакций организма. Мы представили развитие ССЗ в виде пирамиды, в которой попытались обозначить место ключевым лабораторным маркерам, отражающим факторы, способствующие развитию ХСН (рисунок 1).



Рисунок 1. Ключевые лабораторные маркеры, отражающие синдромальный и патогенетический подходы при диагностике ССЗ.

Таким образом, множественность и противоречивость патогенетических механизмов обуславливают значительные трудности в подборе идеального маркера при ХСН и МС. Поэтому для контроля лечения и прогноза заболевания

можно использовать комплексный подход, а рациональная стратификация риска способна оказать помощь в принятии клинических решений относительно продолжительности пребывания в стационаре и интенсивности последующего наблюдения.

На основании анализа литературных данных, в развитии СН участвуют несколько патогенетических механизмов, в которых принимают участие биомаркеры, которые можно разделить на следующие группы:

1. Повреждения и некроза кардиомиоцитов - Tn;
2. Системной воспалительной реакции - СРБ;
3. Функциональной перегрузки кардиомиоцитов и ремоделирования миокарда - NTproBNP и ST2.

При таком разделении анализ уровня биомаркеров может отразить влияние основных патогенетических механизмов ХСН: воспалительной, гибели или функционального повреждения кардиомиоцитов.

1.3.1. Кардиальные тропонины

Тропонины участвуют в регуляции сокращения миофибрилл. Сердечный тропонин I (TnI) связывается с актином в момент расслабления и угнетает АТФ-азную активность актомиозина, в связи с чем препятствует мышечному сокращению. Сердечный тропонин T (TnT) присоединяет тропониновый комплекс и принимает участие в акте сокращения, который регулируется кальцием. TnI и TnT структурно уникальны для поперечно-полосатых мышц. Кардиальная изоформа (сTnI), находящаяся в скелетной мускулатуре, существенно отличается от TnI: сTnI содержит дополнительный N-концевой полипептид, состоящий из тридцати одного аминокислотного остатка. Исходя из вышесказанного, сTnI является абсолютно специфичным миокардиальным белком [14].

Сердечные изоформы TnI и TnT используются в диагностике ОИМ, их можно обнаружить методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью моноклональных антител в крови больного через 3-6 часов после первого

появления болей в области груди, достигая в течение 12-36 часов пикового уровня и сохраняясь на этом уровне в течение нескольких суток. Абсолютная специфичность для миокарда, быстрый подъем и длительная циркуляция в крови при некротическом и апоптопическом повреждении миокарда определили этот белок в качестве основного лабораторного маркера ОИМ и некроза кардиомиоцитов.

Высокочувствительный тест на тропонин (*hs-cTn*) – новый уровень диагностики с использованием маркерных белков. Стремление как можно раньше увидеть лабораторное заключение с последующей дифференцировкой приступа стенокардии от ИМ и стало важным основанием для создания высокочувствительных тропониновых тестов. Данные тесты, которые основаны на многократном усилении сигналов взаимодействия антител со специфическими эпитопами, оказались настолько чувствительными, что обычная схема иммунохимического анализа (ИХА) с использованием калибраторов, контрольных сывороток и разработки референсных диапазонов оказалась неприемлемой для этих тестов. Предложен новый алгоритм для *hs-cTn* - оценка аналитической эффективности теста по возможности определения содержания нанокolicеств анализируемого вещества у здоровых людей и значимость теста по 99 процентилям [85]. Диагностика некроза миокарда определяется в этом случае по динамике изменения *hs-cTn* за 3 или 6 часов [48, 125]. Тест способен предоставить информацию о степени поражения сердечной мышцы, в том числе и неишемической этиологии. С помощью высокочувствительных тестов измеряется минимальное количество циркулирующих Tn. Уровень Tn у здоровых людей составляет 1-5 нг/л. Международные исследования показывают, что изменение динамики повышения уровня *hs-cTn* в течение 2-3 часов после поступления с признаками острого коронарного синдрома (ОКС), позволяет выявить достоверно большее количество случаев ИМ по сравнению с общепринятыми тропониновыми тестами. В то же время тесты на *hs-cTn* позволяют выявить ИМ без подъема сегмента ST (ИМбST) на ЭКГ, что в большинстве случаев ранее считалось нестабильной стенокардией [29, 73]. За счет выполнения адекватных

вмешательств почти вдвое снижается количество неблагоприятных исходов (рецидивы ИМ, летальность).

hs-cTn и ХСН. Повышение значений hs-cTn наблюдается почти у всех пациентов с ХСН [127]. Метаанализ 16 исследований выявил, что повышенные уровни hs-cTn были связаны с негативными сердечно-сосудистыми явлениями и высокой вероятностью смерти при ХСН [30, 74]. У пациентов с СН и повышенным уровнем hs-cTn риск смерти составляет 2,85 [87]. В отношении ряда заболеваний, таких как ОКС, острая и ХСН, установлена связь между уровнем повышения hs-cTn и неблагоприятным клиническим прогнозом. Согласно международным рекомендациям, наличие ИМ следует исключить при первоначальном обследовании пациентов с подозрением или доказанной ХСН. При ХСН причины повышения hs-cTn выше 99-ого перцентиля могут быть вызваны как коронарными, так и некоронарными механизмами. Хотя повышенные уровни Tn имеют прогностическое значение при ХСН, не являются маркерами, позволяющими дифференцировать ишемическую или неишемическую этиологию. Однако при СН повышение Tn следует рассматривать как независимый показатель неблагоприятных исходов ХСН вне зависимости от механизма повышения этого маркера [13].

1.3.2. С-реактивный белок

При повреждениях, физической травме, ожогах, инфекциях в организме развивается комплекс воспалительных реакций. Понятие острой фазы воспаления – это локальные и системные изменения, которые возникают сразу после повреждения, реактантами которого являются острофазные белки. Их большинство характеризуются неспецифичностью, высокой корреляцией со стадией процесса и уровнем в сыворотке крови с активностью заболевания. Это бесспорно отличает белки острой фазы от таких показателей, как скорость оседания эритроцитов (СОЭ), число лейкоцитов и их сдвиг [41]. Поэтому, наиболее эффективно использовать эти тесты для наблюдения за течением

заболеваний и контроля лечения. Но в то же время диагностическая ценность этих тестов в силу их неспецифичности может быть весьма ограниченной.

СРБ - общепризнанный «золотой маркер» воспалительных процессов, относится к «основным» белкам острой фазы у человека, «узнает» СРБ как инфекционные факторы (бактерии и вирусы), так и неинфекционные - например, частицы некротизированной ткани, образующиеся при ожогах, некрозах. При повреждении уровень его увеличивается очень быстро (в течении первых 6 - 8 часов) и значительно (в 20 - 100 раз, в некоторых случаях в 1000 раз). СРБ является компонентом иммунного ответа при сепсисе и острых воспалительных заболеваниях, выступает быстрым маркером повреждения. СРБ инициирует каскад комплемента и благоприятствует фагоцитозу, присоединяясь к мембранам микроорганизмов и пораженным клеткам. Ведущей функцией является идентификация потенциально опасных веществ, которые образуются при разрушении своих же клеток, их детоксикация и элиминация из крови. СРБ - лабораторный маркер, отражающий активность воспалительных процессов, необходимый для наблюдения за их динамикой, подбора адекватного лечения и эффективного контроля. СРБ отражает изменение тяжести воспаления, но мало что говорит о причинах воспалительного процесса [107]. После травматизации или операции без осложнений, уровень СРБ нормализуется в ближайшие 5-7 дней. Неблагоприятным оказывается прогноз, если через 7-10 дней происходит только незначительное снижение СРБ. Персистенция СРБ указывает на сохраняющийся в организме воспалительный процесс, неадекватное лечение.

Высокочувствительный тест на С-реактивный белок (hsСРБ)

Тест на hsСРБ определяет концентрации аналита, которые обнаруживаются у практически здоровых пациентов, а также у больных без осложненного заболевания и воспалительного процесса. Уровень СРБ 3 - 10 мг/л является признаком вялотекущего воспалительного процесса в сосудистой стенке и связан с повышением риска развития ССЗ и его осложнений, в том числе и с риском внезапной сердечной смерти у людей, которые не страдают ССЗ [20]. Для оценки

эффективности лечения ССЗ и их осложнений, тест на hsCRP используется для выявления больных, нуждающихся в профилактическом лечении. Концентрация hsCRP снижается при лечении ожирения, отказе от курения, регулярных физических нагрузках. Для стратификации риска сосудистых осложнений наиболее значимыми оказываются концентрации hsCRP ниже 10 мг/л, тогда как уровень выше 10 мг/л связан с острым воспалением или хроническим заболеванием. В исследовании П.А. Кавсак и соавторов (Kavsak P.A. et al) прослеживаются данные, что пациенты, поступившие в клинику с ОКС и уровнем hsCRP более 7,5 мг/л, имеют повышенный риск летальности через 5 лет [107]. Наиболее вероятный прогноз для оценки высокого риска развития ССЗ имеет совместное определение CRP и показателей обмена липидов [25].

hsCRP и ХСН. Белки острой фазы представляют из себя показатели неспецифического комплексного воспаления у пациентов с ХСН, в настоящий момент их значение в развитии ХСН как маркеров воспаления наиболее изучена. Установлено, что повышение уровня hsCRP у больных ХСН служит предиктором неблагоприятных последствий и коррелирует с уровнем тяжести заболевания [32]. Независимо от фазы заболевания, у больных с ХСН наблюдается гиперпродукция CRP по сравнению с группой контроля. Продемонстрированы корреляции между уровнем hsCRP и результатами оценки клинического состояния больных ХСН, а также по итогам теста 6-минутной ходьбы. Уровень hsCRP оказался ниже у больных ХСН с сохраненной ФВ, чем у больных со сниженной ФВ [46].

1.3.3. Натрийуретические пептиды

В качестве «золотого» стандарта для диагностики и прогноза течения ХСН в настоящее время применяют NTproBNP [109].

НУП представлены рядом структурно и функционально сходных между собой соединений. К ним относятся: предсердный натрийуретический пептид (ANP), указывающий на секреторную активность предсердий; мозговой натрийуретический пептид (BNP), который показывает активность камер сердца; а также CNP и DNP, открытые позже и названные в алфавитном порядке.

Обширная перегрузка миокарда выступает стимулом к усилению выработки сердечных НУП [98, 106].

Структура НУП включает в свой состав аминокислотное ядро в форме кольца, аминные и карбоксильные фрагменты, которые синтезируются в виде неактивных прогормонов. А те в свою очередь подразделяются еще на два - активный фрагмент С (ANP и BNP) и неактивный N (NTproANP и NTproBNP). Рецепторы НУП могут влиять на секрецию ренина, альдостерона и ангиотензина II, а также на симпатическую активацию, подавляя ее. Также НУП способствуют расширению периферических сосудов, снижению АД и нагрузки на миокард. НУП являются естественными антагонистами ренин-ангиотензина, альдостерона, вазопрессина, симпатoadреналовой системы, за счет чего возможно увеличение диуреза [139].

NTproBNP имеют первостепенное прогностическое и диагностическое значение [35, 96]. Разновидностями пептидов для исследований являются: биологически активный пептид – BNP, предшественник пептида – proBNP и N-концевой фрагмент предшественника пептида - NTproBNP [122]. Наиболее используемым является NTproBNP, поскольку имеет наиболее длительный период полувыведения (BNP составляет 20 минут, NTproBNP - 60-120 минут).

К тому же, NTproBNP обладает более высокой стабильностью в сыворотке и плазме, а его концентрация не зависит от циркадианных ритмов, от положения больного при заборе биоматериала, а также не требует специальной пробоподготовки [22, 108]. Для практических целей это является определенным удобством, так как результаты NTproBNP мало подвержены случайным изменениям [84, 113]. Содержание NTproBNP оказывается повышенным у пациентов с симптоматической дилатацией ЛЖ, коррелирует с классом ХСН, а также с прогнозом [73, 149]. Повышение концентрации NTproBNP связано с увеличением предсердий и давлением заклинивания в легочной артерии, снижением систолической и диастолической функции, левожелудочковой гипертрофией и ИМ. Представление о концентрации NTproBNP является полезной информацией для мониторинга терапии пациентов с СН. Несмотря на

то, что не существует единой модели определения NTproBNP, производители реагентов применяют антитела к разным эпитомам пептидов, а также существуют различия в выполнении реакции [44, 68, 138]. Рекомендации, которые учитывают корреляцию уровня NTproBNP с половозрастными особенностями пациента, можно считать наиболее жесткими. Поэтому, референтными значениями целесообразно считать следующие данные NTproBNP: мужчины до 54 лет до 93 пг/мл, от 55 до 64 лет до 177 пг/мл, от 65 до 74 лет до 229 пг/мл и старше 75 лет до 852 пг/дл. У женщин эти значения составляют: до 54 лет - до 192 пг/мл, 55-64 лет - до 226 пг/мл, 65-74 лет - до 353 пг/мл и старше 75 лет - до 624 пг/мл [94]. Данные показатели носят осведомительный характер, на практике же применяется понятие «точки разделения» («cut point» или «cut off»), которое устанавливается на основании различий в методиках, а также клинических данных.

NTproBNP и ХСН. Впервые J. Burnett в 1986 г. показал повышение концентрации ANP при клинических тяжелых формах ХСН [77]. В дальнейшем была показана прямая корреляция между уровнем BNP и ФК ХСН [105, 121], а также достоверные различия в группах пациентов с ФВ ниже 40% после перенесенного ИМ и у больных с относительно пониженной и нормальной ФВ ЛЖ [120]. Обнаружена отрицательная корреляция между уровнем NTproBNP и ФВ ЛЖ [72, 124].

У пациентов с тяжелой степенью ХСН, повышенный уровень NTproBNP можно рассматривать как предиктор неблагоприятного исхода заболевания. У пациентов с одышкой основная ценность NTproBNP тестов заключается в возможности дифференциальной диагностики острой одышки несердечной этиологии и застойной СН. Измерение NTproBNP при неотложной помощи может быть использовано для установления диагноза застойной СН, когда клиническая картина не выражена или стерта из-за сопутствующих заболеваний. Изменения содержания NTproBNP допускают оценку эффективности лечения больных с СН, а положительный эффект от лечения влечет за собой снижение уровня NTproBNP в плазме крови пациентов.

По уровню NTproBNP можно прогнозировать эффективность терапии ХСН [7, 126]. У пациентов с диабетом и высоким уровнем NTproBNP риск повышен примерно втрое [111]. Значительное увеличение NTproBNP наблюдалось у пациентов с ОИМ при отсутствии подъема сегмента ST, при котором диагностирование ИМ возможно при условии наличия высоких уровней маркеров повреждения миокарда. У больных с существенно повышенным уровнем NTproBNP в острой стадии, наблюдаются высокие показатели летальных исходов больных с ИМ. В исследовании С. Ченг и соавторов (Cheng S. et al) показано, что у умерших больных, поступивших в клинику с декомпенсированной ХСН, уровень NTproBNP резко возрастал, а в ответ на терапию отмечалось его снижение [79]. Однако у больных с разнообразными фенотипами ХСН, которые выделены основываясь на различной тяжести систолической дисфункции ЛЖ. Обнаружены различные ассоциации между уровнями NTproBNP и клинико-лабораторными параметрами [3]. У коморбидных пациентов с тиреотоксикозом и ИБС в условиях клинически выраженной ХСН отмечен наиболее высокий уровень NTproBNP [42].

Определение значений NTproBNP рекомендуется для установления диагноза и уточнения исходов заболевания у больных с ХСН [80]. При уровне NTproBNP до 300 пг/мл едва ли возможно возникновение ХСН; высоким риском развития патологии с учетом возраста считается: до 50 лет - от 450 пг/мл, свыше 50 лет - от 900 пг/мл [84]. В интервале «cut off» находится «серая» зона, при которой значения показателя не определены. В этом случае невозможно ни подтвердить, ни опровергнуть диагноз ХСН. Группой исследователей из Национального медицинского исследовательского центра кардиологии установлено отрезное значение NTproBNP >1554 пг/мл, выше которого риск значительно возрастает у пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями [53, 134]. Однако сложно интерпретировать результаты NTproBNP, поскольку доказана взаимообусловленность его уровня с ИМТ, возрастом, полом, функцией почек и наличием выраженной биологической изменчивости [116, 135]. При

трактовке концентраций NTproBNP учитывают анамнез, клинические и лабораторные данные, а наряду с этим терапевтические эффекты.

1.3.4. ST 2 - стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2

В последнее время значительно возрос интерес к анализу исследований растворимого рецептора ST2 в качестве маркера сердечного фиброза и гипертрофии, ССЗ и негативных клинических исходов [86, 118]. ST2 или фактор супрессии опухоли (Suppression of Tumorigenicity-2 - ST2) синтезируется в ответ на взаимодействие с чужеродными агентами (опухолевые клетки, бактерии, вирусы) и является рецептором интерлейкина-1. Известно о существовании двух изоформ ST2: клеточная или трансмембранная (ST2L) и циркулирующая или растворимая (sST2) [23, 144]. В ответ на миокардиальный стресс, ST2 экспрессируется кардиомиоцитами, вследствие чего можно предложить его применение в качестве маркера ССЗ [54, 143]. При миокардиальном стрессе нарастание экспрессии РНК ST2 в кардиомиоцитах не сопровождается подъемом уровня маркера в крови коронарного синуса [72]. Источником ST2 может быть сосудистая система или легкие [88]. На экспериментальной модели продемонстрировано, что альвеолярные эпителиальные клетки являются наиболее важным источником продукции sST2, чья устойчивая легочная продукция была зарегистрирована в ответ на механический стресс [128, 130]. Трансмембранная форма ST2, защищает кардиомиоциты, подвергающиеся механической нагрузке, предотвращает гипертрофию миокарда и блокирует влияние ангиотензина II, тем самым оказывая антифибротическое действие [89]. Соединение IL-33/ST2L может проявлять провоспалительное действие [80]. Растворимая форма ST2, которая является конкурентом ST2L, активно взаимодействует с IL-33, выступая в качестве приманки для него, что приводит к блокировке комплекса IL-33/ST2L. В свою очередь данное блокирование обуславливает уменьшение воспалительной реакции, способствуя фиброзу и гипертрофии миокарда, а также уменьшению сократительной способности ЛЖ [102]. Исходя из этого, можно сделать вывод,

что комплекс IL-33/ST2 представляет собой основной регулятор местного и системного воспаления, а кроме того, регенерации тканей.

ST2 и ХСН. ST2 можно считать маркером прогноза ХСН, а также при атеросклерозе, реакции трансплантата против хозяина [52]. Растворимый ST2 рецептор является «ловушкой» для IL-33 и нивелирует защитные эффекты комплекса IL-33/ST2L, что приводит к гипертрофии и фиброзу миокарда, дилатации камер и снижению сократительной способности сердца. sST2 менее зависим от функции почек, чем NTproBNP [146]; его активность не зависит от ИМТ. Маркер имеет гораздо низкий по сравнению с NTproBNP уровень индивидуальной вариабельности, что дает больше преимуществ при серийных измерениях [81, 83]. Ввиду явных преимуществ, согласно рекомендациям по СН Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологии для уточнения стратификации риска больных с ХСН рекомендовано введение определения уровня ST2 для оценки эффективности лечения [148]. Вероятно, ST2 может считаться маркером неблагоприятного прогноза при СН, однако он не является специфичным [4, 101]. Результаты метаанализов доказали значимость ST2 как независимого маркера прогноза больных СН при остро возникшей декомпенсации сердечной деятельности и ХСН [69]. Уровень ST2 тесно связан с тяжестью СН: одним из главных преимуществ этого теста является возможность выявить СН у больных еще на бессимптомной стадии. Повышение уровня ST2 является мощным предиктором развития осложнений СН и последующей летальности, вне зависимости от уровня других биомаркеров, в том числе NTproBNP. Большое прогностическое значение имеет изменение уровня ST2 у пациентов после ОИМ: повышение концентрации ST2 у таких пациентов свидетельствует о неблагоприятном прогнозе [27].

Пороговое значение ST2 для принятого за референсный метод «Presage ST2 Assay» для больных СН составляет 35 нг/мл. Имеется ввиду, что уровни ST2 у пациентов с симптомами СН при поступлении в стационар превышают 35 нг/мл. В исследовании Януцци Д.Л. и соавторов (Januzzi J.L. и соавт.), первоначально средняя концентрация ST2 составляла 42,7 нг/мл (от 26,3 до 78,9 нг/мл), а у

больных, которые погибли в течение первого года наблюдения, его уровни значительно превышают концентрации аналита – 67,4 и 35,8 нг/мл [94]. Многочисленные публикации показывают, что пациентов с уровнем маркера около 70 нг/мл и выше с симптоматикой ХСН нужно отнести к числу больных с высоким риском летального исхода [113, 129].

Таким образом, за последнее время произошло существенное изменение маркеров коронарного синдрома. От оценки коронарного синдрома по повышению в системе циркуляции ферментов, сочетанных с патологией миокарда, диагностические критерии перешли к определению специфического сТnI, который отражает распад миофибрилл кардиомиоцитов, а также маркеров, отражающих системную реакцию организма на органическое и функциональное повреждение сердечной мышцы. При этом «золотым» стандартом диагностики СН считается NTproBNP, который является производным натрийуретического фактора, сигнализирующего о необходимости объемной разгрузки сердца. Однако этот маркер существенно повышается преимущественно при тяжелых формах (высоких ФК) СН, уровень его в системном кровотоке зависит от выделительной функции почек. Высокой предсказательной эффективностью обладает ST2 как маркер сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятных клинических исходов. Результаты исследования Л.С. Вэн Варк и соавторов (L.C. Van Vark et al) показали, что измерения уровня ST2 предоставляют дополнительную, независимую прогностическую информацию к показателям измерения уровней NTproBNP [140]. Это обусловлено тем, что НУП и ST2 отражают разные патофизиологические процессы СН.

Системную воспалительную и сосудистую реакцию отражает СРБ, который является неперенным участником патологических процессов, характеризуя неспецифическую реактивность организма. Каждый из этих маркеров коронарного синдрома имеет несомненные достоинства, но и не лишен ограничений для диагностики ХСН, оценки эффективности лечения и стратификации рисков неблагоприятных исходов. Так как каждый из вышеописанных маркеров имеет определенное патофизиологическое

происхождение, то логично предположить, что сочетанная их оценка может повысить диагностическую эффективность ХСН и ее исходов. При диагностике ХСН, особенно в случаях коморбидных состояний, учеными все большее внимание уделяется изучению и разработке стратегий, направленных на применение различных маркеров.

Резюме по литературному обзору

Притом, что был предложен набор биомаркеров для диагностики ХСН и МС, оказалось необходимым продолжать дальнейшие исследования. Совершенным должен стать маркер ХСН, который обладает такими качествами как надежность, чувствительность, специфичность, характеризующийся небольшой стоимостью и прогностической способностью, для определения подходов к лечению. Разнообразие биохимических процессов в патофизиологии ХСН и МС свидетельствует о том, что единственный биомаркер не может показать отличительные черты заболевания. Учитывая это, мы пришли к выводу, о необходимости разработки и использования сочетаний биомаркеров, которые в свою очередь более точно передают всю специфику синдрома.

Фундаментальным шагом в клинической лабораторной диагностике выступает идентификация комплекса биомаркеров, позволяющих выявить степень сердечной дисфункции, тормозит ее развитие или снижает ее негативные последствия.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы 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 наблюдавшиеся амбулаторно в течение 6 месяцев. У 50 больных, компоненты МС были значительно выражены и выявлено центральное ожирение. Согласно Национальным рекомендациям ВНОК был выявлен и установлен диагноз ХСН [65]. Для отбора пациентов в исследование мы использовали традиционный подход с оценкой ФК согласно Национальным рекомендациям, утвержденным Министерством здравоохранения Российской Федерации (таблица 1).

Таблица 1.

Классификация и характеристика сердечной недостаточности

Класс	Описание
I	Ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением сердцебиения. Повышенную нагрузку пациент переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил
II	Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением
III	Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов
IV	Невозможность выполнять какую-либо физическую нагрузку без появления дискомфорта; симптомы СН присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности

Рекомендации ВНОК использовались для постановки диагноза ХСН и МС (таблица 2). Основанием для постановки диагноза МС явилось присутствие у больного АО и двух дополнительных критериев.

Таблица 2.

Рекомендации ВНОК для постановки диагноза МС

<i>Признак</i>	<i>Мужчины</i>	<i>Женщины</i>
<i>Ожирение (окружность талии)</i>	>94 см	>80 см
<i>АГ</i>	АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.	
<i>ТГ</i>	$\geq 1,7$ ммоль/л	
<i>ХС-ЛПНП</i>	$>3,0$ ммоль/л	
<i>ХС-ЛПВП</i>	$<1,0$ ммоль/л	$<1,2$ ммоль/л
<i>Глюкоза (натощак)</i>	$\geq 6,1$ ммоль/л	
<i>НТГ (глюкозо-толерантный тест - ГТТ)</i>	Глюкоза через 2 часа после нагрузки в пределах $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л	

Исследования у пациентов осуществлялись на 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 АО (окружность талии у мужчин > 94 см, у женщин > 80 см) и любые два из следующих признаков: АД $\geq 140/90$ 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 (ОИМ), инфекционного эндокардита, хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы в стадии обострения, а также отказ от исследования.

2.2. Методы исследования

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

Лабораторные исследования

Цельную венозную кровь забирали утром натощак путем венепункции при поступлении в стационар, с помощью вакуумных систем VACUETTE («Greiner Bio-One», Австрия). Выбор вакуумных контейнеров с учетом цветовой маркировки и соответствующего наполнителя, определяется в соответствии с методом исследования биоматериала для каждого анализа в соответствии с Руководством по преаналитическому этапу лабораторных исследований компании «Greiner Bio-One» (Рекомендации по Работе с образцами на преаналитическом этапе, www.gbo.com/preanalytics), а также с ГОСТом ISO 6710-2011 «Контейнеры для сбора образцов венозной крови одноразовые. Технические требования и методы испытаний». Контейнеры с образцами крови перемешивались медленным и плавным переворачиванием 3-5 раз, избегая встряхивания. Далее пробы крови подвергались процедуре центрифугирования при комнатной температуре на центрифуге «ELMI CM-6M» (Латвия) при 3000 об/мин в течение 15 минут.

Затем 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.) для определения следующих показателей липидного обмена:

- 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.

Контроль качества исследований осуществляли с использованием специфического контрольного материала сывороток двухуровневой значимости.

Другую часть образцов переносили в маркированные пробирки типа «Eppendorf» (Германия), замораживали в морозильной камере и хранили при температуре -20°C до исследования (не более 3 месяцев). Из замороженных 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 определяли в сыворотке крови на иммунохимическом автоматическом анализаторе «ARCHITECT i2000 SR» («Abbott Laboratories», США), методом иммунохемилюминесцентного ферментативного анализа (ИХА) на микрочастицах (СМІА), с помощью

реагентов «ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin I Controie («Abbott Laboratories», США, 2020 г.)

- hsСРБ 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/высококчувствительный» компании «DiaSys» («Diagnostic Systems GmbH», Германия, 2020 г.). Метод позволил количественно определить концентрацию hsСРБ в диапазоне, отвечающем критериям высококчувствительного метода – 0,05 - 5,0 мг/л. Нижняя граница определения в 0,05 мг/л - базовый уровень hsСРБ, концентрация в плазме практически здоровых людей.

- Концентрации NTproBNP определяли в сыворотке крови методом иммунохемилюминесценции 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.

Пробы не подвергались повторному оттаиванию и замораживанию.

Эхокардиографическое исследование

ЭхоКГ исследования выполнялись под руководством доктора медицинских наук, профессора кафедры ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России Рыбаковой М.К.

Исследования выполняли на ультразвуковых приборах «Tehnos» 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). Визуализация ТЭЖ осуществлялась в конце систолы за свободной стенкой ПЖ.

2.3. 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-сТп использовали технологию определения 99 перцентили. 99-ая перцентиль (верхний референсный уровень) – это уровень ананта, 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.

Для оценки диагностической значимости и определения исходов использован показатель AUC (Area Under Curve) – значение площади под ROC-кривой.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клиническая характеристика больных с хронической сердечной недостаточностью без метаболического синдрома и хронической сердечной недостаточностью с метаболическим синдромом

3.1.1. Физикальное обследование

В 1 группе больных ХСН без МС было 20 мужчин и 26 женщин. Средний возраст пациентов 76 ± 10 лет, при этом моложе 60 лет - 8 человек, от 60 до 80 лет – 21 человек, старше 80 лет – 17 человек.

Во 2 группу больных ХСН с МС вошли 28 мужчин и 22 женщины. Средний возраст 72 ± 11 лет, в том числе 11 пациентов моложе 60 лет, 23 человека от 60 до 80 лет и 16 больных - старше 80 лет (таблица 3).

Таблица 3.

Распределение пациентов по полу и возрасту

Возраст	ХСН без МС 1 группа (n=46)		ХСН с МС 2 группа (n=50)		достоверность различий, p
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	
<60 лет	3	5	6	5	p>0,05
60-80 лет	11	10	10	13	p>0,05
> 80 лет	6	11	6	10	p>0,05

В обеих группах не было достоверных различий по возрасту и полу и их влияния на корреляционные связи исследуемых показателей.

У больных 1 группы среднее значение ИМТ и средний вес оказались достоверно ниже, чем у больных 2 группы (таблица 4).

Индекс массы тела у больных ХСН без МС и с МС, количество пациентов

ИМТ, кг/м ²	ХСН без МС 1 группа (n=46)	ХСН с МС 2 группа (n=50)	достоверность различий, p
Нормальная масса тела	20 (43%)	-	p<0,001
Избыточная масса тела, 25,0-29,9	26 (57%)	5 (10 %)	p<0,001
Ожирение 1 степени, 30,0 – 34,9	-	28 (56%)	p<0,001
Ожирение 2 степени, 35,0 – 39,9	-	15 (30%)	p<0,001
Ожирение 3 степени, > 40	-	2 (4 %)	p<0,001

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.

3.1.2. Анамнестические данные больных

У больных ХСН с МС дебют ГБ, СД, появление симптомов ХСН происходило раньше, чем в группе больных ХСН без МС. Пациенты 1 группы чуть реже страдали АГ - 40 человек (87%), во 2 группе – 50 пациентов (100%). СД 2 типа в 1 группе был у 6 больных (13%), во 2 группе у 31 больного (62%). Частота перенесенного ОНМК была одинаковой в группах (по 5 пациентов); причем АГ являлась наиболее вероятной причиной ОНМК. В анамнезе у 11 больных в каждой группе имел место ИМ. АКШ выполнено 2-ум пациентам из 1 группы и 3-ем из 2 группы. Больные 1 группы чаще характеризовались наличием дегенеративных пороков сердца. У пациентов в обеих сравниваемых группах наблюдалась фибрилляция предсердий: у 5 больных

в каждой группе обнаруживалась пароксизмальная форма, а проходящая форма - у 29 больных 1-й группы и у 36 во 2-й группе (таблица 5).

Таблица 5.

Антропометрические и анамнестические данные больных ХСН

<i>Показатель</i>	<i>ХСН без МС 1 группа (n=46)</i>	<i>ХСН с МС 2 группа (n=50)</i>	<i>достоверность различий, p</i>
<i>Вес, кг</i>	79±14	102±11	p<0,05
<i>Рост, м</i>	171,7±8,0	170,2±7,0	p>0,05
<i>ИМТ, кг/м²</i>	26,9±6,1	35,1±3,0	p<0,05
<i>АГ, кол-во</i>	40	50	p>0,05
<i>ИМ в анамнезе, кол-во</i>	11	11	p>0,05
<i>СД 2 типа, кол-во</i>	6	31	p<0,05
<i>Нарушения ритма сердца, кол-во</i>	34	41	p>0,05
<i>АКШ, кол-во</i>	2	3	p>0,05
<i>ОНМК в анамнезе, кол-во</i>	5	5	p>0,05
<i>Первые признаки АГ, лет</i>	60	45	p<0,05
<i>Первые признаки СД 2 типа, лет</i>	63	52	p<0,05
<i>Первые признаки ХСН, лет</i>	68	63	p>0,05

Достаточно частыми вариантами МС оказались сочетания АО с:

- повышенным уровнем глюкозы натощак, пониженным уровнем ХС-ЛПВП и АГ (21 человека);
- пониженным уровнем ХС-ЛПВП и АГ (6 человек);
- гипергликемией натощак, АГ, повышенным уровнем ХС-ЛПНП и пониженным уровнем ХС-ЛПВП (6 человек).

Среди других вариаций МС у пациентов с ХСН появились комбинации АО с:

- понижением ХС-ЛПВП, повышением ТГ и ХС-ЛПНП (3 человека);
- АГ с повышением ХС-ЛПНП (3 человека);

- гликемией натощак (3 человека);
- гликемией натощак, повышением ХС-ЛПНП и ТГ (3 человека);
- понижением уровня ХС-ЛПВП, гипергликемией натощак, повышением концентрации ТГ (3 человека);
- понижением ХС-ЛПВП, повышением ХС-ЛПНП, ТГ и гликемией натощак (2 человека).

Уровень глюкозы натощак в группе больных ХСН без МС составлял $5,4 \pm 0,6$ ммоль/л, в группе ХСН с МС $6,1 \pm 0,8$ ммоль/л. Достоверных различий между группами по уровню глюкозы натощак и по показателям ГТТ в исследованных нами группах не выявлено.

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%). III ФК ХСН выявлен у 12 пациентов (26%) 1-й группы и у 5 больных (10%) 2-й группы. Одышка в покое и при физической нагрузке встречалась гораздо чаще у больных ХСН с МС - 8 пациентов 1-й группы (17%) и 12 больных из 2-й группы (24%), влажные хрипы в легких отмечались у 26 пациентов в 1-й группе (57%) и у 32 - во 2-й группе (64%). Отеки нижних конечностей отмечались у 32 больных в 1-й группе (70%) и у 38 - во 2-й группе (76%), односторонний гидроторакс у 10 человек в 1-й группе и 14 во 2-й группе (22% и 28% соответственно), двусторонний гидроторакс - 11 в 1-й группе (24%) и 25 во 2-й группе (50%), диффузный цианоз возник у 6 пациентов 1-й группы и у 13 во 2-й группе (13% и 26% соответственно) (таблица 6).

Клинические параметры у больных ХСН при поступлении в стационар

Признак	ХСН без МС 1 группа (n=46)	ХСН с МС 2 группа (n=50)	достоверность различий, p
Появление одышки в покое	8 (17%)	12 (24%)	p>0,05
Появление одышки при нагрузке	45 (98%)	50 (100%)	p>0,05
Появление влажных хрипов в лёгких	26 (57%)	32 (64%)	p>0,05
Возникновение одностороннего гидроторакса	10 (22%)	14 (28%)	p>0,05
Возникновение двустороннего гидроторакса	11 (24%)	25 (50%)	p<0,05
Появление отёков нижних конечностей	32 (70%)	38 (76%)	p>0,05
Возникновение диффузного цианоза	6 (13%)	13 (26%)	p<0,05
ХСН III ФК	12 (26%)	5 (10%)	p<0,05
ХСН IV ФК	34 (74%)	45 (90%)	p<0,05

Согласно стандартам, терапия ХСН включает в себя прием бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, статинов, калийсберегающих мочегонных препаратов.

После госпитализации из группы больных с ХСН без МС были выписаны с улучшением состояния 18 человек – у них признаки ХСН соответствовали более низкому ФК ХСН, чем при поступлении. У 24 пациентов 1 группы состояние соответствовало прежнему ФК, умерли в стационаре 4 человека. В группе больных ХСН с МС в результате госпитализации состояние улучшилось у 14 больных, осталось прежним у 31 пациента, умерло 5 человек.

Смерть возникала вследствие прогрессирующей и рефрактерной к терапии ХСН. По прошествии 6 месяцев после госпитализации у 27 пациентов без МС и у 15 больных с МС состояние сохранялось как стабильное, имело место ухудшение

состояния с повышением ФК ХСН у 13 больных без МС (1-я группа) и 26 пациентов с МС (2-я группа). В постгоспитальном периоде умерли 2 пациента ХСН без МС и 4 больных ХСН с МС, в случае 3 смертей причиной оказалось ОНМК (таблица 7).

Таблица 7.

Исход госпитализации и наблюдения за больными ХСН в течение 6 месяцев

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

3.1.3. Эхокардиографическое обследование пациентов

В группе ХСН с МС, данные квалифицирующие гипертрофию миокарда ЛЖ, достоверно превышали. ММ ЛЖ у больных ХСН и МС составила 358±17 г., у пациентов с ХСН без МС - 242±25 г. (p<0,05). Представленные данные толщины МЖП показали, что показатели превалировали во 2-й группе, нежели в первой (16±4 и 13 ±3 мм соответственно) (таблица 8).

ЭхоКГ данные, характеризующие гипертрофию миокарда у больных ХСН

Показатели	<i>Все (n =96)</i>	<i>ХСН без МС 1 группа (n =46)</i>	<i>ХСН с МС 2 группа (n =50)</i>	<i>достоверность различий, p</i>
<i>ФВ ЛЖ, %</i>	48 ± 15	47 ± 14	49 ± 15	p>0,05
<i>ММ ЛЖ, г</i>	300 ± 21	242 ± 25	358 ± 17	p<0,05
<i>ЛЖ, мм</i>	54 ±16	52 ± 13	55 ± 18	p>0,05
<i>ЗСЛЖ, мм</i>	14 ± 4	13 ± 3	14 ± 4	p>0,05
<i>МЖП, мм</i>	15 ± 4	13 ± 3	16 ± 4	p<0,05
<i>ПЖ, мм</i>	32 ± 9	29 ± 8	34 ± 10	p>0,05
<i>ТЭЖ, мм</i>	5,4 ± 0,8	4,1 ± 1,0	6,7 ± 0,5	p<0,05

Данные полученные с помощью ЭхоКГ показывают, что у пациентов обеих групп отмечена дилатация левых отделов сердца, которая более отчетливо прослеживается у больных с МС.

У пациентов 2 группы несколько выше была дилатация ПЖ: размер ПЖ у пациентов 1 группы в среднем составлял 29 мм, у 2 группы 34 мм, но различия были статистически недостоверны.

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 трудно оценить прогноз течения заболевания. Для этого и потребовалось специальное лабораторное исследование и ранжирование полученных результатов.

ТЭЖ у больных с МС существенно больше, чем у пациентов ХСН без МС (6,7±0,5 и 4,1±1,0 мм, соответственно, p<0,05).

У пациентов с ХСН и МС наблюдается достоверная корреляционная связь ТЭЖ с лептином (r=0,39, p<0,05), МЖП (r=0,40, p<0,05), ЗСЛЖ (r=0,59, p<0,05).

3.2. Липидограмма и лабораторные маркеры липидтранспортной системы у больных с хронической сердечной недостаточностью

3.2.1. Исследование липидограммы в нашем исследовании включало определение ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, традиционно рассматриваемых при исследованиях, связанных с метаболическими заболеваниями ССС, 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) (таблица 9), при этом содержание ХС-ЛПНП в обеих группах не превышал верхний диапазон референсных значений, рекомендуемых ВНОК (3,5 ммоль/л).

Таблица 9.

Показатели ХС-ЛПНП у пациентов с ХСН III ФК и IV ФК

Показатель	ХСН III ФК (n=17)			ХСН IV ФК (n=79)			p - достоверность различий		
	M	m	Me	M	m	Me	дисперсионный анализ	Манн-Уитни	Колмогоров-Смирнов
ХС-ЛПНП	2,40	0,12	2,23	2,79	0,19	2,89	p>0,05	p>0,05	p>0,05

По результатам исследования ТГ получены достоверные различия (в группе ХСН без МС - $1,04 \pm 0,04$ ммоль/л, в группе ХСН с МС - $1,39 \pm 0,10$ ммоль/л, $p < 0,05$). Уровни ОХС и ХС-ЛПНП в обеих группах существенно не отличались. Уровень ХС-ЛПВП был ниже, чем рекомендуемый ВНОК (ХС-ЛПВП $> 0,9$ ммоль/л), что интерпретируется как неблагоприятный фактор, способствующий коронарному атеросклерозу [50], но различий в группах больных ХСН без МС и ХСН с МС не выявлено (таблица 10).

Таблица 10.

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

На рисунке 2, ХС-ЛПВП представлен в инвертированной форме, когда за 100% принята нижняя граница референсного диапазона, ХС-ЛПВП больных ставится в знаменатель, а нижняя граница референсного диапазона – в числитель формулы расчета.

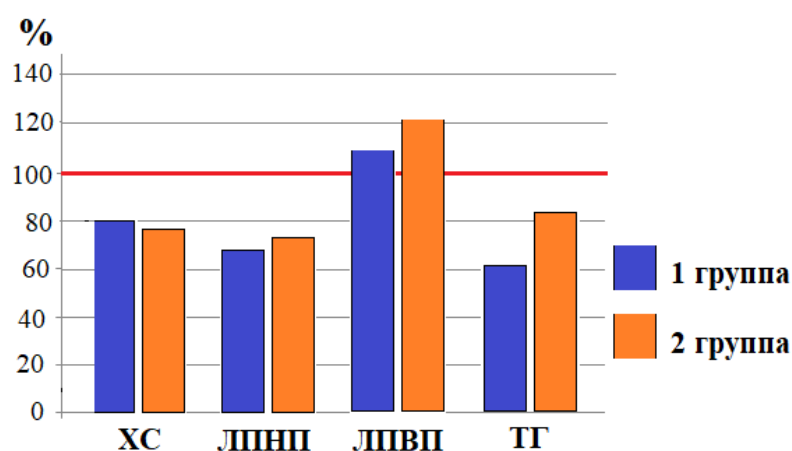


Рисунок 2. Липидограмма больных ХСН без МС (1 группа) и ХСН с МС (2 группа). Средние значения показателей представлены в % от значения верхней границы референсного диапазона соответственно для ОХС, ХС-ЛПНП, ТГ. Средние значения ХС-ЛПВП представлены в инвертированном виде, так как патологическая тенденция – снижение уровня ХС-ЛПВП.

3.2.2. Исследование липидтранспортной системы

Липидтранспортная система оценивалась по содержанию в сыворотке крови АпоА1, АпоВ и их отношению - АпоВ/АпоА1 [60, 76]. Значения АпоА1 у больных III и IV ФК практически не отличались. Среднее содержание АпоА1 в 1 группе составило $1,49 \pm 0,26$ г/л ($p > 0,05$), во 2 группе - $1,21 \pm 0,05$ г/л ($p > 0,05$) (таблица 11). 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) [21], в группе больных ХСН с МС такие значения определялись в 50% исследований.

Пациенты с ХСН и МС, которые умерли в течение 6 месяцев мониторинга, имели самые низкие средние значения АпоА1 - $0,91 \pm 0,20$ г/л.

Таблица 11.

Данные, характеризующие липидтранспортную систему 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
АпоА1	1,49	0,26	1,23	1,21	0,05	1,16	p>0,05	p>0,05	p>0,05
АпоВ	0,92	0,16	0,85	1,22	0,12	0,90	p>0,05	p>0,05	p>0,05
АпоВ/АпоА1	0,62	0,11	0,69	1,01	0,17	0,76	<0,05	<0,01	<0,01

Концентрации АпоВ в сыворотке крови у значительного большинства пациентов с ХСН оказались в пределах референсных значений. 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 ($p > 0,05$). У 8 больных 1 группы и 11 больных 2 группы уровень АпоВ был выше референсных значений (0,8 - 1,5 г/л) [21].

Отношение АпоВ/АпоА1 составило у больных ХСН без МС $0,62 \pm 0,11$, больных ХСН с МС $1,01 \pm 0,17$ ($p < 0,05$) (рисунок 3). Рекомендуемый уровень АпоВ/АпоА1 менее 0,9.

Установлены прямые корреляционные связи АпоВ/АпоА1 с ОХС ($r=0,56$, $p<0,01$), с АО ($r=0,45$, $p<0,05$), уровнем ХС-ЛПНП ($r=0,54$, $p<0,01$), ТГ ($r=0,71$, $p<0,01$).

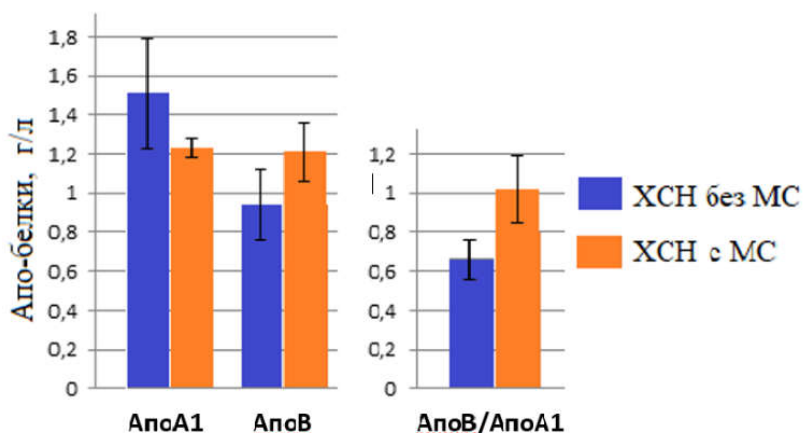


Рисунок 3. Аполипопротеины у больных ХСН.

3.2.3. 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 [36], 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.

Ранжирование – это оценка степени влияния на результат (выход) исследования отдельных переменных факторов путём назначения им ранга – порядкового номера. Чем меньше ранг, тем сильнее влияние. Ранг – показатель, характеризующий порядковое место объекта в группе других объектов, обладающих существенными для оценки свойствами.

Априорное ранжирование - один из методов экспертных оценок, используемых для упорядочения исходной информации. Преимущества априорного ранжирования: сравнительная простота организации процедуры и оперативность получения результатов.

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.

У каждого референтного интервала есть нижняя и верхняя граница концентрации или отношения концентраций. Как правило 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) (рисунок 4).

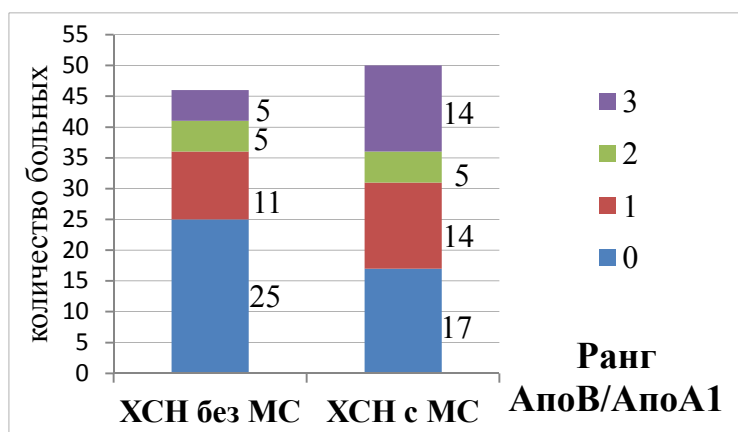


Рисунок 4. Распределение больных ХСН без МС (1 группа) и ХСН с МС (2 группа) в зависимости от уровня рангов, присвоенных отношению АпоВ/АпоА1.

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.

Таким образом, традиционные показатели липидного метаболизма - ОХС и ХС-ЛПНП находились в пределах рекомендуемого диапазона для пациентов с ССЗ. Уровень ХС-ЛПВП был ниже, чем рекомендуемая нижняя граница для этих антиатерогенных липопротеидов, различий в группах больных ХСН без МС и ХСН с МС не выявлено. ТГ в обеих группах были в пределах референсных значений, но больные ХСН с МС имели незначительный перевес, чем группа больных ХСН без МС.

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.

Ранжирование отношения АпоВ/АпоА1 позволяет стратифицировать риски и предположить улучшение клинического состояния, если ранг отношения АпоВ/АпоА1 составляет 0 или 1.

3.3. Лабораторные маркеры активации жировой ткани

Висцеральная жировая ткань синтезирует и выделяет в кровь биологически активные вещества, обладающие способностью вызывать сдвиги углеводного и липидного метаболизма [20].

3.3.1. Исследование лептина

Лептин относится к адипокинам - гормонам жировой ткани, является маркером ожирения. За референсный диапазон лептина, измеренный ИФА, принят интервал 5-10 нг/мл [21].

Средняя концентрация лептина в нашем исследовании составила в группе больных ХСН без МС (1-я группа) - $22,9 \pm 5,6$ нг/мл, в группе больных ХСН с МС (2-я группа) - $69,7 \pm 13,5$ нг/мл ($p < 0,01$).

Проанализировав результаты лептина у пациентов с III и IV ФК ХСН, мы пришли к выводу, что почти в два раза его показатели были повышены у больных IV ФК ХСН с МС в отличие от пациентов III ФК ХСН с МС ($79,8 \pm 10,2$ нг/мл и $40,0 \pm 6,3$ нг/мл соответственно, $p < 0,01$) (рисунок 5). Средний уровень лептина у больных ХСН, умерших в течение 6 месяцев определялся в диапазоне 77,2-92,1 нг/мл.

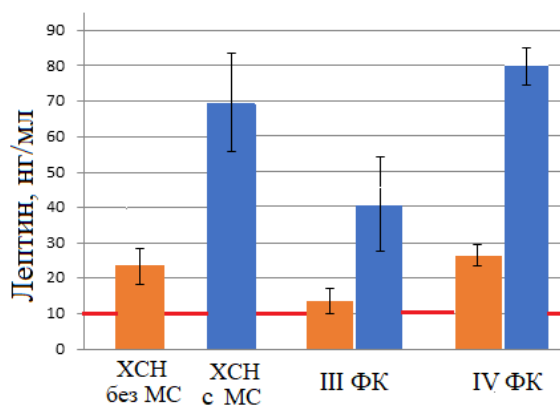


Рисунок 5. Распределение уровня лептина в группах больных ХСН с МС и без него с III и IV ФК ХСН. Выделен уровень верхнего предела референсного диапазона лептина [21].

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 (рисунок 6).

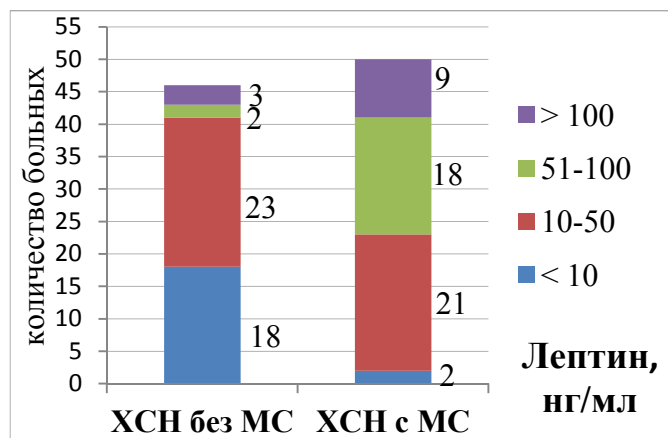


Рисунок 6. Распределение больных по содержанию лептина (нг/мл) в группах ХСН с МС и без него.

У больных ХСН умерших в течение 6 месяцев уровень лептина был в диапазоне свыше 50 нг/мл.

Установлено, что у больных МС и ХСН существует прямая корреляционная связь лептина с антропометрическими показателями, а также отмечена обратная достоверная корреляционная связь в группе больных ХСН с МС с адипонектином ($r=-0,50$, $p<0,01$).

3.3.2. Исследование адипонектина

Адипонектин - практически единственный фактор, уменьшающий ИР в жировой ткани, печени и мышцах. У людей с висцеральным ожирением более низкий уровень адипонектина связан с МС, эндокринными и ССЗ. В крови здоровых людей отмечена высокая концентрация адипонектина (до 30 мкг/мл, в среднем 10-16 мкг/мл) и большая вариабельность его уровня [70]. 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 ($p<0,01$) (рисунок 7, таблица 12). 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, $p < 0,05$).

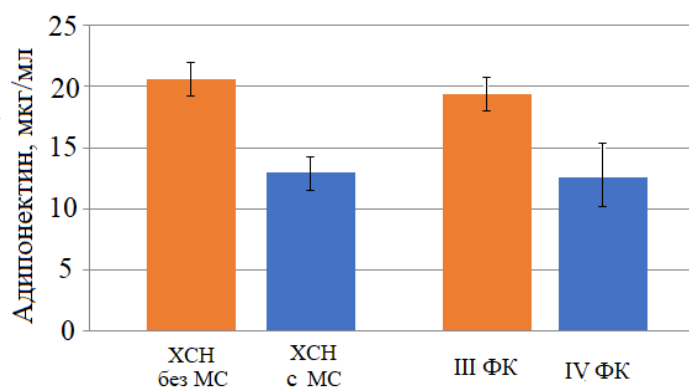


Рисунок 7. Распределение уровня адипонектина в группах больных ХСН без МС и с МС, и у больных III и IV ФК ХСН.

Уровень адипонектина у пациентов ХСН и МС, которые выжили течение 6 месяцев наблюдения составил $11,6-35,1$ мкг/мл, тогда как у умерших за этот период больных находился в пределах $7,3-17,6$ мкг/мл.

Обнаружено, что уровень адипонектина у женщин в отличие от мужчин значительно превышал (таблица 12).

Таблица 12.

Распределение уровня адипонектина при ХСН по половому признаку

Показатель	Мужчины (n=48)			Женщины (n=48)			достоверность различий, p		
	M	m	Me	M	m	Me	дисперсионный анализ	Манн-Уитни	Колмогоров-Смирнов
Адипонектин	14,1	1,3	11,5	19,8	1,4	17,7	<0,05	<0,01	<0,01

Оценка пациентов по возрастам, показала, что самые низкие уровни адипонектина выявлены у больных до 60 лет в обеих группах (ХСН без МС - $14,5 \pm 4,7$ мкг/мл, ХСН с МС - $6,5 \pm 2,1$ мкг/мл).

3.3.3. Исследование резистина

У здоровых людей содержание резистина в плазме крови варьирует от 7,3 до 21,3 нг/мл [15].

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 (таблица 13).

Уровень резистина, превышающий референсный диапазон, определен у 2 больных 1 группы и 4 больных 2 группы.

По содержанию резистина у больных ХСН III и IV ФК не выявлено различий ($9,5 \pm 1,3$ и $10,6 \pm 1,1$ нг/мл, соответственно).

Таблица 13.

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
<i>Лептин</i>	22,9	5,6	13,9	69,7	13,5	41,2	<0,05	<0,01	<0,01
<i>Адипонектин</i>	20,3	1,5	19,9	13,1	1,4	9,8	<0,01	<0,01	<0,01
<i>Резистин</i>	9,5	1,1	9,1	11,4	1,2	11,9	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Таким образом, в нашем исследовании выявлены значимые изменения уровня лептина; средние значения у больных ХСН были выше референсных значений, особенно в группе с МС и у больных IV ФК ХСН. Среди больных ХСН и МС, умерших в течение 6 месяцев, установлены наиболее высокие значения уровня лептина. Уровни адипонектина у больных ХСН находились в пределах референсных значений, но оказались достоверно ниже у больных с МС,

чем без МС, а также снижены в группе больных IV ФК ХСН, чем в группе III ФК ХСН.

Существенных изменений резистина не выявлено.

3.3.4. Ранжирование лабораторных маркеров активации жировой ткани при хронической сердечной недостаточности

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 (рисунок 8). 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.

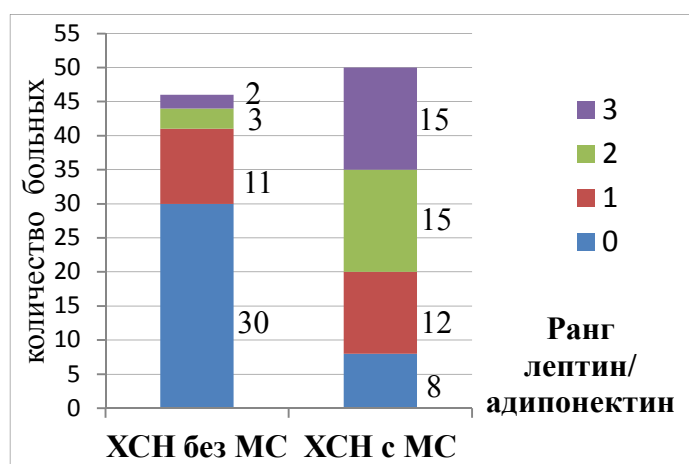


Рисунок 8. Распределение больных ХСН без МС (1 группа) и ХСН с МС (2 группа) в зависимости от уровня рангов, присвоенных отношению лептин/адипонектин.

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.

3.4. Лабораторные маркеры коронарного синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью

Исходя из того, что в патогенезе коронарного синдрома решающую роль играют факторы воспаления, повреждения, некроза коронарных артерий и кардиомиоцитов, а также реактивный ответ организма [63], мы исследовали у больных ХСН без МС и больных ХСН с МС в качестве маркеров: hsCRP (воспаление), hs-cTn (некроз кардиомиоцитов), NTproBNP (повреждение) и растворимый ST2 (реактивный ответ организма на повреждение миокарда).

Роль комплексного изменения биомаркеров для динамики ведения пациентов с ХСН до конца не установлена, поэтому существует необходимость дальнейших лабораторных исследований [141].

3.4.1. Исследование высокочувствительного теста на сердечный тропонин - маркер некроза кардиомиоцитов

Для оценки референсных пределов hs-cTn используется определение 99 перцентиля, который оценивают для определенной технологии, используемой конкретным производителем. 99 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 теста указан верхний предел нормального уровня (99 перцентиль) или предельное значение, после которого уровень обозначается как патологический.

Для определения hs-cTn мы использовали в нашей работе иммунохемилюминесцентный ферментативный анализ, при котором 99

процентиль для мужчин составляет 36 нг/л, для женщин 15 нг/л, в среднем 23 нг/л (90% ДИ) [48].

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

Среди больных ХСН без МС средние значения hs-cTn составили 17 ± 7 нг/л; в группе ХСН с МС - 29 ± 4 нг/л (рисунок 9). Значительных отклонений hs-cTn среди отдельных пациентов не зарегистрировано.

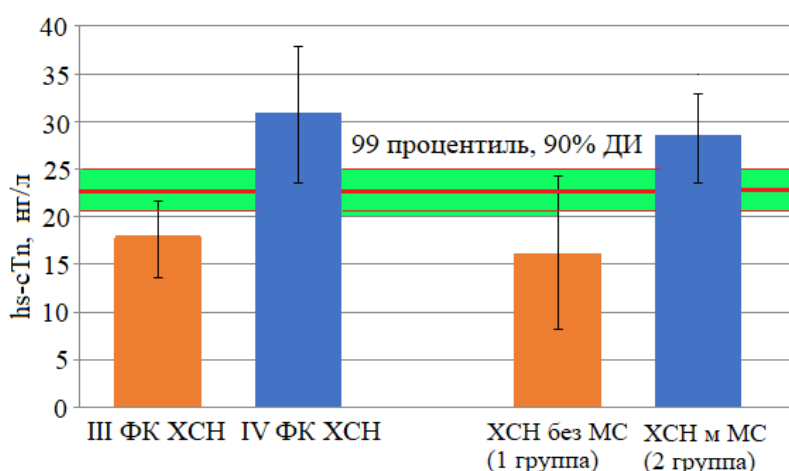


Рисунок 9. Уровень hs-cTn у больных ХСН III и IV ФК и в группах ХСН с и без МС. Выделен уровень референтной 99 процентиля, определяемой с 90% ДИ в используемой технологии («Abbott Laboratories»).

Таким образом, показатель некроза кардиомиоцитов hs-cTn был выше у больных ХСН IV ФК по сравнению с больными III ФК ХСН. Однако нами не зарегистрировано превышения референсного интервала у больных ХСН.

3.4.2. Исследование высокочувствительного С-реактивного белка – маркера воспаления

Для hsCRP референсные пределы в сыворотке крови установлены на уровне 0,05-5,0 мг/л [21].

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 ($p < 0,05$) (рисунок 10).

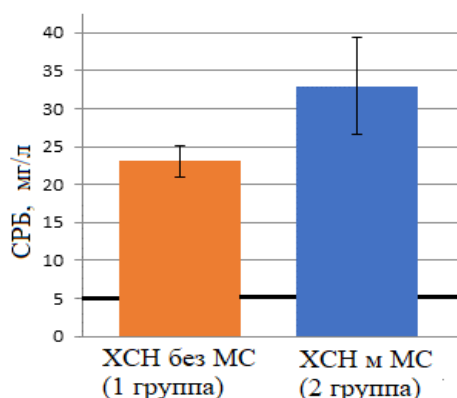


Рисунок 10. Уровень hsCRP у больных ХСН без МС и с МС. Линией отмечена верхняя граница референсного диапазона.

Статистический анализ различий hsCRP в группе ХСН без МС и ХСН с МС представлен в таблице 14.

Таблица 14.

Уровень hsCRP у больных с МС и без МС

Показатель	ХСН без МС 1 группа (n=46)			ХСН с МС 2 группа (n=50)			достоверность различий, p		
	M	t	Me	M	t	Me	дисперсионный анализ	Манн-Уитни	Колмогоров-Смирнов
hsCRP	23,7	5,2	14,10	32,8	4,5	24,5	p>0,05	<0,05	p>0,05

Обозначения: M – среднее значение, t – ошибка среднего значения, Me – медиана.

Уровень hsCRP превышал референсный диапазон ($\leq 5,0$ мг/л) 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 (рисунок 11).

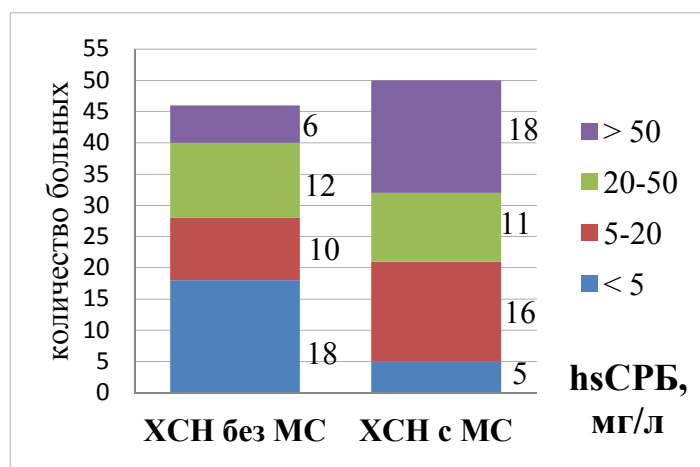


Рисунок 11. Распределение больных ХСН без МС и с МС в зависимости от значений hsCRP.

У больных, умерших в течение 6 месяцев, средние значения hsCRP превышал 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, среди умерших из 2 группы - $78,1 \pm 8,3$ мг/л, что достоверно выше ($p < 0,05$), чем в среднем по обеим группам.

Таким образом, показатель системного воспаления – hsCRP, был существенно повышен у больных ХСН, поступивших на лечение в клинику. Отмечена тенденция к существенному увеличению уровня hsCRP у больных с более тяжелой степенью ХСН (IV ФК по сравнению с III ФК ХСН) и у больных ХСН с МС в отличие от больных ХСН без МС. У больных, которые умерли в течение 6 месяцев после исследования hsCRP был резко увеличен (примерно более чем в 15 раз по отношению к верхней границе референсного интервала).

Для маркера системного воспаления hsCRP только в группе ХСН с МС появляется корреляционная связь с другими маркерами: NTproBNP ($r=0,56$, $p < 0,01$), ST2 ($r=0,50$, $p < 0,05$), АпоВ/АпоА1 ($r=0,47$, $p < 0,05$), лептин ($r=0,39$, $p < 0,01$).

3.4.3. Исследование маркеров функциональной перегрузки и повреждений сердечной мышцы

NTproBNP – в настоящее время рассматривается как «золотой стандарт» диагностики и прогноза развития острой и ХСН [109]. При значениях *NTproBNP* до 300 пг/мл ХСН маловероятна. Для пациентов старше 50 лет значения *NTproBNP* от 450 пг/мл предполагают вероятность наличия ХСН [84, 95].

В нашем исследовании среди больных III ФК ХСН средний уровень *NTproBNP* составил 2401 ± 1153 пг/мл, среди больных IV ФК ХСН - 3516 ± 1145 пг/мл.

В группе пациентов с ХСН без МС у 44 человек из 46, *NTproBNP* превышал референсные значения (до 450 пг/мл), тогда как в группе ХСН с МС у 100 % больных он был выше референсных значений. В группе больных ХСН без МС средний уровень *NTproBNP* составил 2365 ± 1451 пг/мл, превышение 2000 пг/мл обнаружено у 24 пациентов. В группе больных ХСН с МС уровень *NTproBNP* был 2802 ± 1225 пг/мл, у 32 больных выявлен уровень маркера выше 2000 пг/мл (рисунок 12).

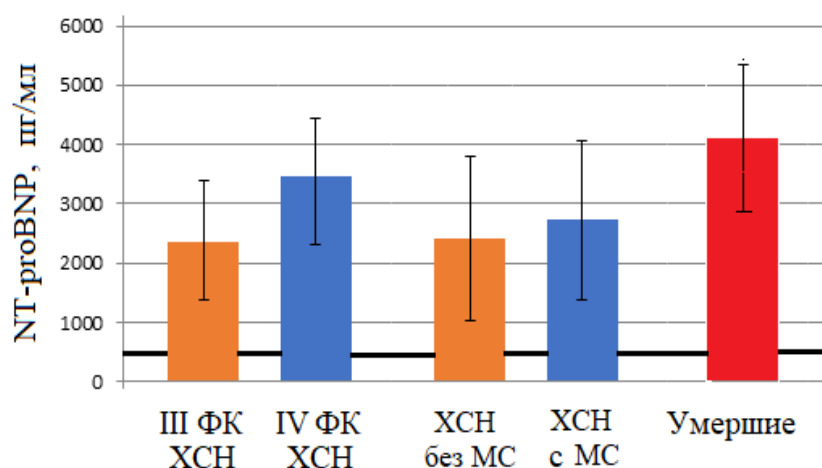


Рисунок 12. Концентрация *NTproBNP* в сыворотке больных ХСН III и IV ФК, без и с сопутствующим МС и умерших в течение 6 месяцев после исследования. Линией отмечена верхняя граница референсного диапазона.

Самые высокие средние значения NTproBNP отмечены у больных 2-й группы, которые погибли на этапе госпитализации или в течение полугодового наблюдения (таблица 15).

Таблица 15.

Концентрация NTproBNP (пг/мл) у умерших больных ХСН с МС и ХСН без МС

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

Таким образом, основной лабораторный маркер СН был существенно повышен среди исследуемых больных ХСН. Просматривается тенденция повышенного уровня NTproBNP в сыворотке больных более тяжелыми формами и умерших в период наблюдения. Однако из-за значительных колебаний достоверных различий между группами не выявлено.

Ранжирование количества больных ХСН без МС и ХСН с МС по уровням NTproBNP представлено на рисунке 13: 0 ранг - <450 пг/мл; 1 ранг - 450-1000 пг/мл; 2 ранг - 1000-2000 пг/мл и 3 ранг - >2000 пг/мл.

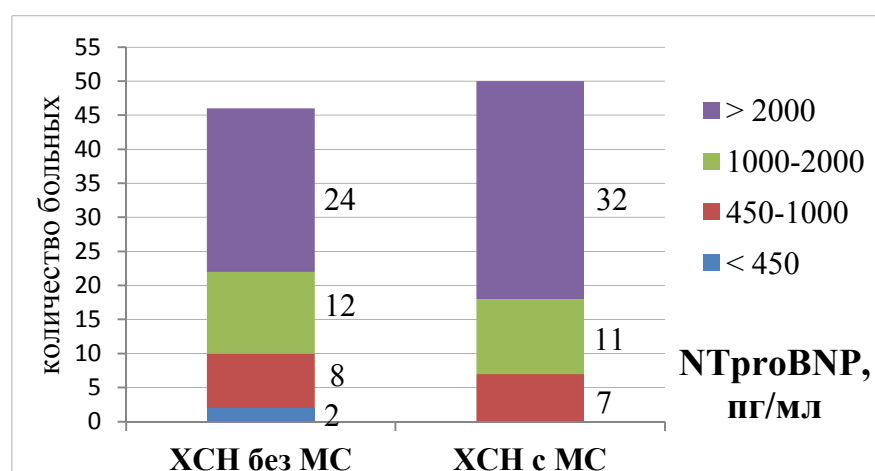


Рисунок 13. Распределение больных ХСН без МС и с МС в зависимости от значений NTproBNP.

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.

В группе ХСН с МС была выявлена достоверная корреляционная связь между NTproBNP и АпоВ/АпоА1 ($r=0,52$, $p<0,05$), NTproBNP и лептином ($r=0,33$, $p<0,05$), NTproBNP и hsCRP ($r=0,56$, $p<0,01$), а в группе ХСН без МС между NTproBNP и ST2 ($r=0,34$, $p<0,05$).

ST2 – рассматривается как характерный показатель патологических изменений в сердце при значениях свыше 35 нг/мл и считается прогностическим маркером при ХСН [16].

В нашем исследовании среди больных III ФК ХСН средний уровень ST2 составил 86 ± 31 нг/мл, среди больных IV ФК ХСН - 119 ± 21 нг/мл (рисунок 14). Статистически значения различия по ST2 между группами не достоверны. У пациентов, умерших в течение 6 месяцев, концентрация ST2 в момент госпитализации составляла 129 ± 39 нг/мл.

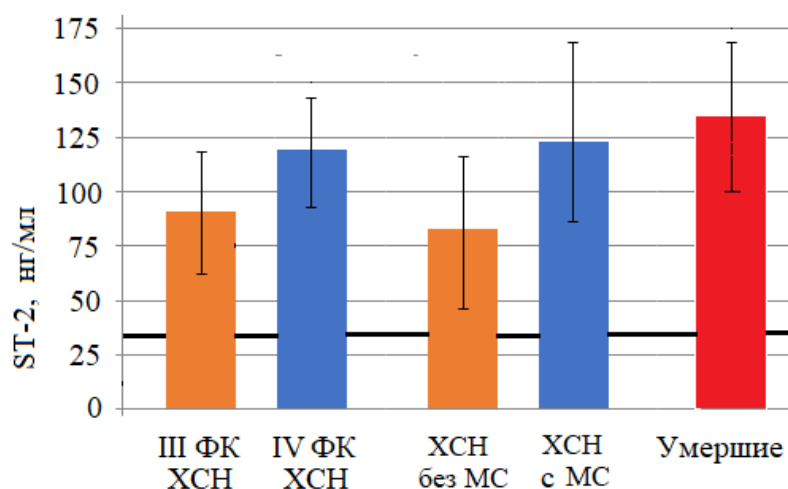


Рисунок 14. Концентрация ST2 в сыворотке пациентов ХСН III и IV ФК, без и с сопутствующим МС и умерших в течение 6 месяцев после исследования. Отмечена верхняя граница референсного диапазона, принятая за 35 нг/мл.

Ранжирование количества больных ХСН без МС и ХСН с МС по уровням ST2: 0 ранг - <35 нг/мл; 1 ранг – 35-70 нг/мл; 2 ранг – 71-150 нг/мл и 3 ранг - >150 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 (рисунок 15).

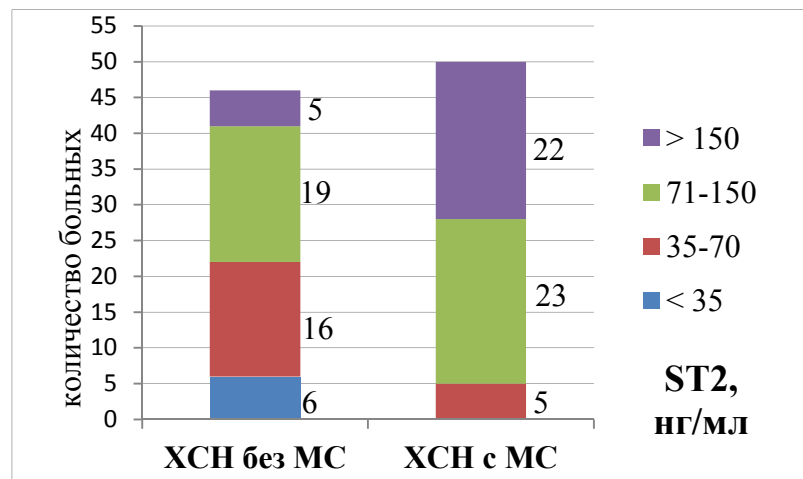


Рисунок 15. Распределение больных ХСН без МС и с МС в зависимости от значений ST2.

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.

Достоверные корреляционные связи выявлены между концентрацией ST2 и NTproBNP: суммарно у исследованных больных ($r=0,45$, $p<0,05$), в группе ХСН без МС ($r=0,34$, $p<0,05$), в группе ХСН с МС ($r=0,31$, $p<0,01$), а также между ST2 и лептином имеется значимая корреляционная связь независимо от наличия МС.

3.4.4. Ранжирование лабораторных маркеров коронарного синдрома при хронической сердечной недостаточности

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. Показатель некроза кардиомиоцитов hs-cTn у больных ХСН был в пределах референсного интервала. С целью повышения эффективности диагностики и выявления влияния МС мы провели ранжирование меняющихся при ХСН лабораторных показателей в группах больных ХСН без МС и ХСН с МС. Исходя из того, что традиционно основным лабораторным показателем ХСН является NTproBNP, этот параметр взяли за основу и считали ранги в группировках NTproBNP+hsCRP; NTproBNP+ST2. Разбивку показателей по рангам проводили на основе верхних границ референсного интервала и результатов распределения больных ХСН без МС и с МС, представленных на рисунках 11, 13, 15.

Для hsCRP ранги были присвоены диапазонам: <5 мг/л - ранг 0, 5-20 мг/л - ранг 1, 21-50 мг/л - ранг 2, >50 мг/л - ранг 3.

Для NTproBNP ранги: <450 пг/мл - ранг 0, 450-1000 пг/мл - ранг 1, 1000-2000 пг/мл - ранг 2, >2000 пг/мл - ранг 3.

Для ST2 ранги: <35 нг/мл - ранг 0, 35-70 нг/мл - ранг 1, 71-150 нг/мл - ранг 2, >150 нг/мл - ранг 3.

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 (рисунок 16).

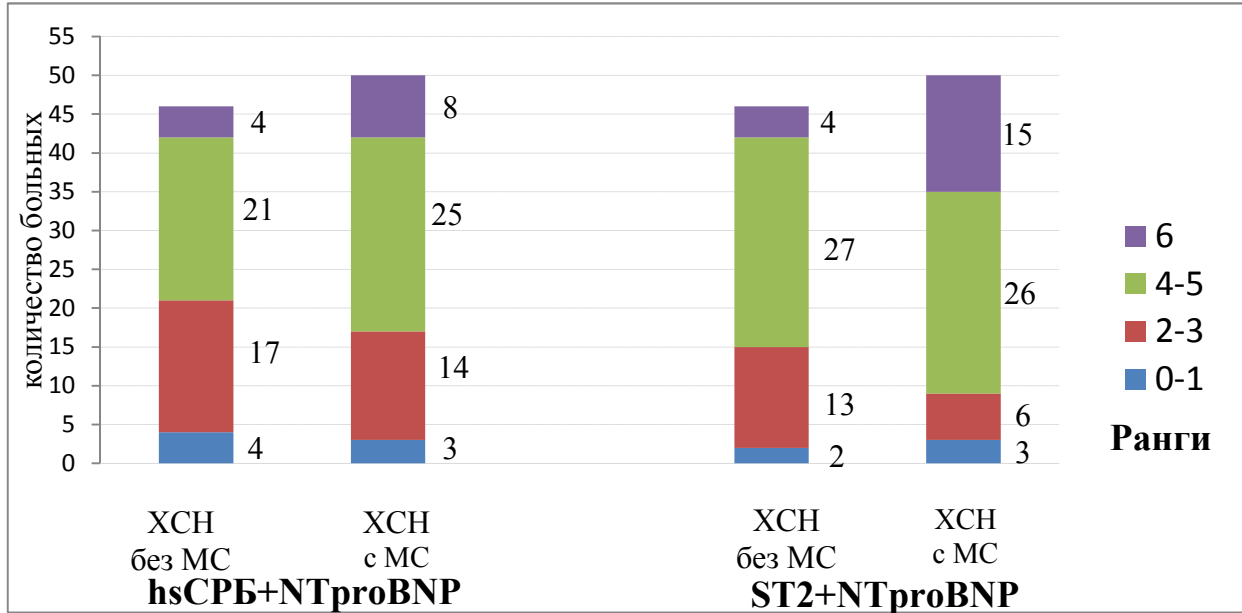


Рисунок 16. Распределение больных ХСН без МС (1 группа) и ХСН с МС (2 группа) в зависимости от уровня рангов, присвоенных NTproBNP+hsCRP, и присвоенных NTproBNP+ST2.

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 (рисунок 17).

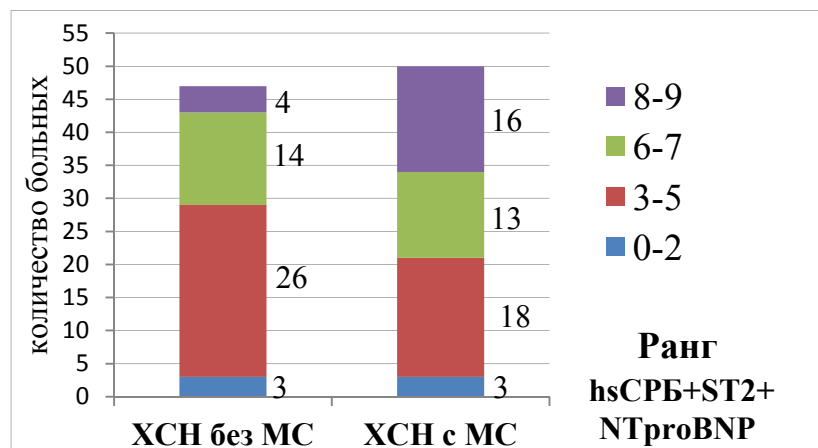


Рисунок 17. Распределение больных ХСН без МС (1 группа) и ХСН с МС (2 группа) в зависимости от суммарного уровня рангов, присвоенных NTproBNP + hsCRP + ST2.

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, у 4 больных этой категории клинические проявления ХСН остались практически без изменений.

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.

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

В группе пациентов без МС количество больных с ухудшением ФК ХСН или летальным исходом составило 15 человек, со стабильным состоянием ФК ХСН - 27 человек, для группы пациентов с МС соответствующие значения - 30 и 15 соответственно.

Диагностическая значимость ФВ ЛЖ

Оценена диагностическая значимость ФВ ЛЖ при прогнозировании исхода заболевания в течение 6 месяцев с помощью метода ROC-кривых (рисунок 18, 19).

Для группы пациентов ХСН без МС площадь под ROC-кривой, соответствующая взаимосвязи прогноза исхода заболевания и значения ФВ ЛЖ, составила $0,87 \pm 0,06$ с 95% ДИ: 0,8-1,0.

Пороговое значение ФВ ЛЖ в точке cut-off составило 42,5. При значении ФВ ЛЖ ниже или равном 42,5 прогнозировался больший риск ухудшения ФК ХСН, либо летального исхода. Чувствительность и специфичность метода составили 87% и 68% соответственно.

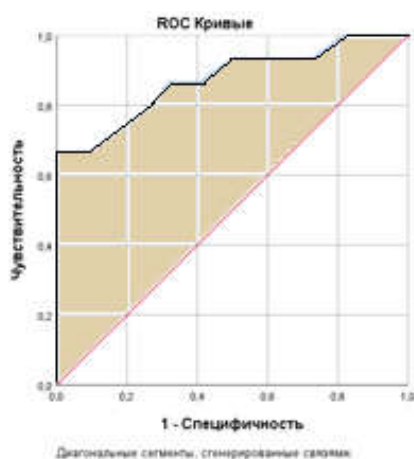


Рисунок 18. ROC-кривая ФВ ЛЖ в группе пациентов ХСН без МС.

Для группы пациентов ХСН с МС площадь под ROC-кривой, соответствующая взаимосвязи прогноза исхода заболевания и значения ФВ ЛЖ, составила $0,63 \pm 0,1$ с 95% ДИ: 0,4-0,8.

Пороговое значение ФВ ЛЖ в точке cut-off составило 41,5. При значении ФВ ЛЖ ниже или равном 41,5 прогнозировался больший риск ухудшения ФК ХСН, либо летального исхода. Чувствительность и специфичность метода составили 72% и 50% соответственно.

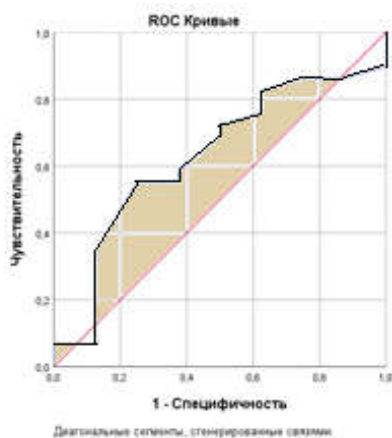


Рисунок 19. ROC-кривая ФВ ЛЖ в группе пациентов ХСН с МС.

Диагностическая значимость отношения АпоВ/АпоА1

Оценена диагностическая значимость отношения АпоВ к АпоА1 при прогнозировании исхода заболевания в течение 6 месяцев с помощью метода ROC-кривых (рисунок 20, 21).

Для группы пациентов ХСН без МС площадь под ROC-кривой, соответствующая взаимосвязи прогноза исхода заболевания и значения АпоВ/АпоА1, составила $0,54 \pm 0,10$ с 95% ДИ: 0,3-0,7.

Пороговое значение АпоВ/АпоА1 в точке cut-off составило 0,62. При значении АпоВ/АпоА1, превышающем 0,62 прогнозировался больший риск ухудшения ФК ХСН, либо летального исхода. Чувствительность и специфичность метода составили 59% и 60% соответственно.

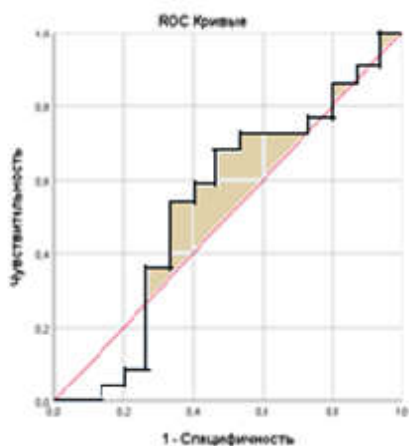


Рисунок 20. ROC-кривая АпоВ/АпоА1 в группе пациентов ХСН без МС.

Для группы пациентов ХСН с МС площадь под ROC-кривой, соответствующая взаимосвязи прогноза исхода заболевания и значения АпоВ/АпоА1, составила $0,82 \pm 0,11$ с 95% ДИ: 0,6-1,0.

Пороговое значение АпоВ/АпоА1 в точке cut-off составило 0,99. При значении АпоВ/АпоА1, превышающем 0,99 прогнозировался больший риск ухудшения ФК ХСН, либо летального исхода. Чувствительность и специфичность метода составили 88% и 80% соответственно.

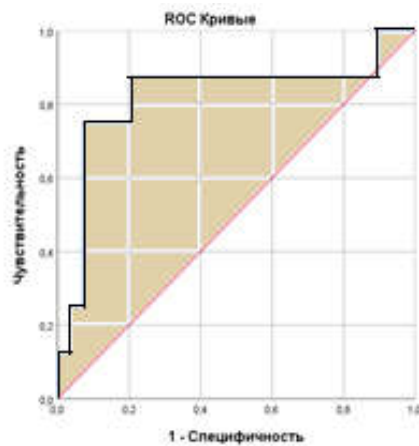


Рисунок 21. ROC-кривая АпоВ/АпоА1 в группе пациентов ХСН с МС.

Диагностическая значимость отношения лептин/адипонектин

Оценена диагностическая значимость отношения лептина к адипонектину при прогнозировании исхода заболевания в течение 6 месяцев с помощью метода ROC-кривых (рисунок 22, 23).

Для группы пациентов ХСН без МС площадь под ROC-кривой, соответствующая взаимосвязи прогноза исхода заболевания и значения лептин/адипонектин, составила $0,75 \pm 0,08$ с 95% ДИ: 0,6-0,9.

Пороговое значение лептин/адипонектин в точке cut-off составило 0,66. При значении лептин/адипонектин, превышающем 0,66 прогнозировался больший риск ухудшения ФК ХСН, либо летального исхода. Чувствительность и специфичность метода составили 86% и 67% соответственно.

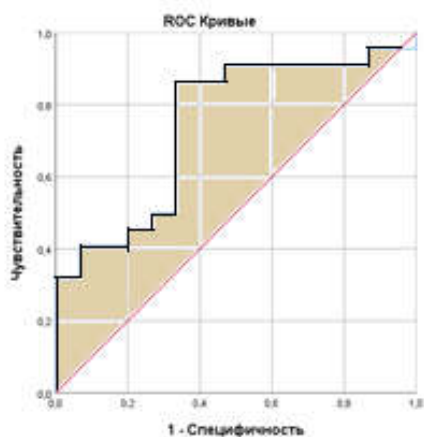


Рисунок 22. ROC-кривая лептин/адипонектин в группе пациентов ХСН без МС.

Для группы пациентов ХСН с МС площадь под ROC-кривой, соответствующая взаимосвязи прогноза исхода заболевания и значения лептин/адипонектин, составила $0,83 \pm 0,07$ с 95% ДИ: 0,7-1,0.

Пороговое значение лептин/адипонектин в точке cut-off составило 3,04. При значении лептин/адипонектин, превышающем 3,04 прогнозировался больший риск ухудшения ФК ХСН, либо летального исхода. Чувствительность и специфичность метода составили 100% и 72% соответственно.

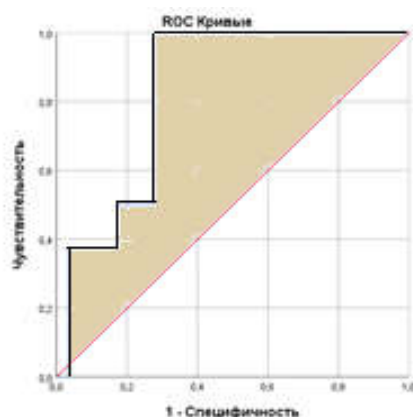


Рисунок 23. ROC-кривая лептин/адипонектин в группе пациентов ХСН с МС.

Оценка диагностической значимости прогностической модели методом ROC-кривых hsCRP + NTproBNP + ST2

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 (рисунок 24, 25).

Для группы пациентов ХСН без МС площадь под ROC-кривой, соответствующая взаимосвязи прогноза исхода заболевания и значения логистической регрессионной функции, составила $0,81 \pm 0,07$ с 95% ДИ: 0,7-0,9.

Пороговое значение функции в точке cut-off составило 0,35. Прогнозу исхода заболевания соответствовали значения функции, которые равны или превышают данное значение. Чувствительность и специфичность метода составили 68% и 67% соответственно.

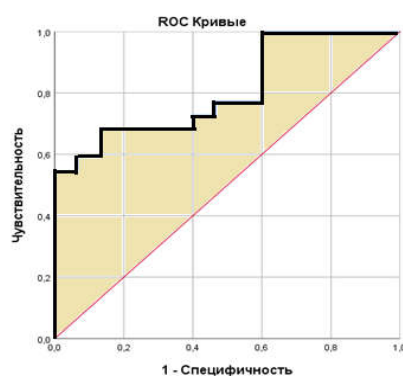


Рисунок 24. ROC-кривая $hsCRP+NTproBNP+ST2$ в группе пациентов ХСН без МС.

Для группы пациентов ХСН с МС площадь под ROC-кривой, соответствующая взаимосвязи прогноза исхода заболевания и значения логистической регрессионной функции, составила $0,99 \pm 0,01$ с 95% ДИ: 0,96-1,0.

Пороговое значение функции в точке cut-off составило 0,67. Прогнозу исхода заболевания соответствовали значения функции, равные или превышающие данное значение. Чувствительность и специфичность метода составили 100% и 96,6% соответственно.

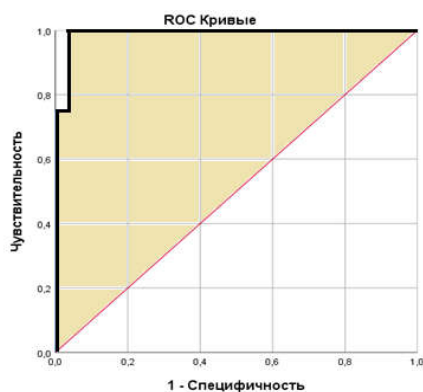


Рисунок 25. ROC-кривая $hsCRP+NTproBNP+ST2$ в группе пациентов ХСН с МС.

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.

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

В этом разделе представляем результаты обсчета корреляционных коэффициентов и их достоверности показателей, которые значимы для оценки метаболических нарушений, воспаления и повреждения у больных ХСН с учетом роли МС. В данном разделе не приводим коэффициенты корреляции для значимых лабораторных показателей, таких как $hs-cTn$, адипонектин, резистин,

так как эти показатели в нашем исследовании не выходили за границы референсных значений.

Получены значимые результаты по корреляции Апо-белков и показателей липидного метаболизма (таблица 16). В группе ХСН без МС (1 группа) не выявлено значимых корреляционных связей между отношением АпоВ/АпоА1, тогда как в группе ХСН с МС выявлены тесные корреляционные связи между, с одной стороны, АпоВ/АпоА1 и, с другой стороны, уровнем ОХС ($r=0,56$, $p<0,01$), ХС-ЛПНП ($r=0,54$, $p<0,01$), ТГ ($r=0,71$, $p<0,01$). В этой же группе также выявлена корреляция между АпоВ/АпоА1 и выраженностью АО ($r=0,45$, $p<0,05$). Во всей исследованной совокупности установлены положительные корреляционные связи между, с одной стороны, АпоВ/АпоА1 и, с другой стороны, уровнем ОХС ($r=0,36$, $p<0,05$), ХС-ЛПНП ($r=0,49$, $p<0,05$), ТГ ($r=0,55$, $p<0,01$), лептином ($r=0,26$, $p<0,05$), и отрицательная корреляционная связь между отношением АпоВ/АпоА1 и ХС-ЛПНП.

Таблица 16.

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)	
		r	p	r	p	r	p
АпоВ/АпоА1	ОХС	0,36	<0,05	0,08	>0,05	0,56	<0,01
АпоВ/АпоА1	ХС-ЛПНП	0,49	<0,05	0,23	>0,05	0,54	<0,01
АпоВ/АпоА1	ХС-ЛПВП	-0,29	>0,05	-0,31	>0,05	-0,32	>0,05
АпоВ/АпоА1	ТГ	0,55	<0,01	0,20	>0,05	0,71	<0,01
АпоВ/АпоА1	Лептин	0,26	<0,05	-0,26	>0,05	0,30	>0,05
АпоВ/АпоА1	АО	0,22	>0,05	0,12	>0,05	0,45	<0,05

Примечание: r - коэффициент корреляции Спирмана, p - достоверность отличия коэффициента корреляции от 0.

Результаты, представленные в таблице 16, свидетельствуют, что среди пациентов с ХСН и МС между параметром, отражающим транспорт ХС в организме, и содержанием липидов в системе циркуляции, включая ОХС, ХС-ЛПНП и ТГ, сформирована взаимозависимость, в то время как у пациентов с ХСН без МС такой достоверно выраженной зависимости не проявляется.

В таблице 17 представлены результаты исследования, где установлено, что у больных МС и ХСН существуют прямые корреляционные связи лептина с антропометрическими показателями. Коэффициент корреляции между лептином и ТЭЖ составлял суммарно по обеим группам ($r=0,56$, $p<0,05$) и отдельно у больных ХСН без МС ($r=0,51$, $p<0,05$) и больных ХСН с МС ($r=0,39$, $p<0,05$). В группе больных ХСН с МС выявлены достоверные корреляционные связи лептина с задней стенкой левого желудочка (ЗСЛЖ) ($r=0,59$, $p<0,05$), массой миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ) ($r=0,71$, $p<0,05$), толщиной межжелудочковой перегородки (МЖП) ($r=0,40$, $p<0,05$). Обратная достоверная корреляционная связь имела место в группе больных ХСН с МС лептина с адипонектином ($r=-0,50$, $p<0,01$).

Таблица 17.

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	-0,50	<0,01
Лептин	МЖП	0,79	>0,05	0,40	<0,05
Лептин	ТЭЖ	0,51	p<0,05	0,39	<0,05
Лептин	ЗСЛЖ	0,19	>0,05	0,59	<0,05
Лептин	ММ ЛЖ	0,36	>0,05	0,71	<0,05

Примечание: r - коэффициент корреляции Спирмана, p - достоверность отличия коэффициента корреляции от 0.

В таблице 18 представлены коэффициенты корреляции между основными лабораторными показателями, отражающими вклад воспаления (hsCRP), функциональной перегрузки и повреждения миокарда (NTproBNP и ST2), показателей липидтранспортной системы (отношение АпоВ/АпоА1) и маркера гормональной регуляции липидного метаболизма и ожирения (лептин).

Таблица 18.

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
hsCRP	NTproBNP	0,45	>0,05	0,56	<0,01
hsCRP	ST2	0,39	>0,05	0,50	<0,05
hsCRP	АпоВ/АпоА1	0,03	>0,05	0,47	<0,05
hsCRP	лептин	0,51	>0,05	0,39	<0,01
NTproBNP	ST2	0,34	<0,05	0,53	<0,01
NTproBNP	АпоВ/АпоА1	0,06	>0,05	0,52	<0,05
NTproBNP	лептин	0,25	>0,05	0,33	<0,05
АпоВ/АпоА1	ST2	0,21	>0,05	0,21	>0,05
АпоВ/АпоА1	Лептин	0,22	>0,05	0,26	>0,05
Лептин	ST2	0,36	<0,05	0,47	<0,05

Примечание: r - коэффициент корреляции Спирмана, p - достоверность отличия коэффициента корреляции от 0.

Результаты, представленные в таблице 18, свидетельствуют, что между NTproBNP и ST2, а также между лептином и ST2 имеется значимая корреляционная связь независимо от наличия МС. Для маркера системного воспаления hsCRP только в группе ХСН с МС появляется корреляционная связь с другими маркерами повреждения: NTproBNP ($r=0,56$, $p<0,01$), ST2 ($r=0,50$,

$p < 0,05$), АпоВ/АпоА1 ($r=0,47$, $p < 0,05$), лептин ($r=0,39$, $p < 0,01$). В этой же группе установлена достоверная корреляционная связь между NTproBNP и АпоВ/АпоА1 ($r=0,52$, $p < 0,05$), NTproBNP и лептином ($r=0,33$, $p < 0,05$).

Таким образом, у больных ХСН сочетание с МС сопровождается появлением достоверной корреляционной связи между лабораторными показателями, отражающими разные патогенетические механизмы, принимающие участие в развитии СН – это системное воспаление, функциональная перегрузка и повреждение миокарда, гормональная активность жировой ткани. Сдвиги липидного метаболизма отражаются в изменении маркеров прямого (к тканям) и обратного (из тканей в печень) транспорта ХС. Повышенная активность жировой ткани, проявляющаяся в увеличении уровня лептина в системе циркуляции, сочетается с анатомо-морфологическими изменениями сердца, с увеличением толщины всех исследованных стенок ЛЖ и висцерального ожирения.

Придание ранговых значений уровню наиболее реактивным лабораторным показателям, меняющимся существенно при ХСН и МС и последующее сложение рангов взаимозависимых лабораторных показателей, позволяет провести стратификацию риска - выделить контингент больных ХСН как с относительно благоприятным течением заболевания, так и с отягощенным прогнозом результатов лечения и исходов ХСН.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Актуальность ХСН усугубляется рядом факторов, которые входят в понятие МС и является важнейшей медико-социальной проблемой. Одним из основным критериев диагностики МС, является висцерально-абдоминальный тип ожирения у пациентов. Висцеральный жир представляет собой гормонально активную жировую ткань, которая продуцирует биологически активные гормоны и метаболиты (лептин, адипонектин, резистин, аполипопротеины), которые могут оказывать многофакторное действие. Нарушение их баланса и воспалительные реакции могут привести к прогрессированию СН.

В ходе исследования мы сравнили две сопоставимые по возрасту и полу группы больных ХСН: 1-я группа - ХСН без МС (n=46), 2-я группа - ХСН с МС (n=50). При поступлении оценивались выраженность клинических проявлений ХСН, значения лабораторных показателей и морфофункциональные характеристики миокарда по данным ЭхоКГ. За клиническим течением ХСН у обследуемых больных наблюдение осуществлялось в течение 6 месяцев.

Обязательным компонентом МС было АО, которое преимущественно сочеталось с АГ и сравнительно часто с низкими показателями ХС-ЛПВП, высоким уровнем гипергликемии натощак, что не противоречит данным ранее проведенным исследованиям [119]. В группе ХСН с МС течение заболевания было более тяжелым: ФК ХСН гораздо выше (IV ФК 74% в 1-й группе и 90% во 2-й). Диффузный цианоз, двусторонний гидроторакс наблюдались чаще в среднем примерно более чем в 2 раза.

Спустя 6 месяцев наблюдения у 13 пациентов 1-й группы (31%) и у 26 больных 2-й группы (58%) отмечено клиническое ухудшение течения ХСН.

Таким образом, можно сделать вывод, что больные с МС характеризуются более высоким ФК, а соответственно более тяжелым течением ХСН.

В ходе нашего исследования мы показали, что летальность в группе с ХСН без МС на этапе стационарного лечения составила 9%, тогда как в группе с ХСН

и МС - 10%, уровень летальности через 6 месяцев наблюдения составил - 5% и 9% соответственно.

Липидограмма у больных, поступивших в клинику с диагнозом ХСН серьезных ФК (III и IV по классификации NYHA), практически не отражала нарушений липидного обмена. ОХС, ХС-ЛПНП и ТГ были в пределах референсного диапазона, рекомендуемого ВНОК. Более того, показатели липидограммы были ниже целевых уровней (целей лечения) у больных СД, которые более жесткие, чем рекомендуемые ВНОК [20]. В частности, целевые показатели предполагают уровень ОХС <4,5 ммоль/л, ХС-ЛПНП <2,5 ммоль/л, ТГ <1,7 ммоль/л. ХС-ЛПВП у пациентов ХСН был ниже, чем нижняя граница референсного интервала, что рассматривается как фактор, способствующий развитию коронарного атеросклероза [21]. Однако различий между группами ХСН с МС и ХСН без МС не зарегистрировано. Отсутствие выраженных отклонений показателей липидограммы от рекомендуемых для этой категории пациентов связано, по-видимому, с продолжительным лечением сердечно-сосудистой патологии, в частности с приемом гиполипидемической терапии, а также с неизбежным изменением образа жизни пациентов, страдающих ХСН.

Значения величин липидтранспортной системы были более показательными в выявлении роли МС в прогрессировании ХСН, чем классические показатели липидограммы. АпоВ содержатся во всех липопротеидах и осуществляют транспорт липидов к периферическим тканям. Рецепторы к ним можно обнаружить практически во всех клетках тканей, исключение составляют клетки нервной системы и эритроциты. Доставку холестерина из клеток периферических тканей в печень обеспечивает АпоА1, который является составной частью ХС-ЛПВП. Выявлено, что АпоВ в отличие от показателей ХС-ЛПНП или ОХС, является характерным предиктором ССЗ, а отношение АпоВ/АпоА1 предпочтительнее, чем отношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП. Было продемонстрировано, что уровни отношения АпоВ/АпоА1 становятся более значимым индексом риска ССЗ и вероятным предиктором осложнений [82, 136]. Значения АпоА1 в нашем исследовании находились на нижней границе

референсных значений, либо оказались сниженными примерно у половины больных ХСН и МС, тогда как в группе больных ХСН без МС – примерно в трети наблюдений. У пациентов с ХСН и МС, которые умерли в течение 6 месяцев выявлены наиболее низкие показатели АпоА1.

Мы не выявили существенных достоверных различий в уровнях АпоВ у пациентов ХСН с МС и без него. Уровень АпоВ у больных СД 2 типа с признаками МС как правило выше, чем у пациентов без такового. Кроме того, обнаружена прямая корреляция между количеством компонентов МС и значениями АпоВ [114].

Наиболее показательным являются значения отношения АпоВ/АпоА1, при этом определены прямые корреляционные связи отношения АпоВ/АпоА1 с показателями ТГ, ХС-ЛПНП и ФК ХСН. Предлагается использовать отношение АпоВ/АпоА1 как маркер тяжелой формы ХСН и независимого предиктора развития ССЗ у больных с МС [67, 82, 100]. Если значения АпоА1 и АпоВ в сыворотке у больных ХСН без и с МС достоверно не различались, то уровни отношения АпоВ/АпоА1 оказались существенно выше у больных ХСН с МС по сравнению с группой больных ХСН без МС. Очевидно, что нарушения потоков липидов при МС может влиять на тяжесть и течение ХСН.

Маркерами активации жировой ткани мы обозначили три гормона, которые наиболее активно формируются в висцеральной жировой ткани и обсуждаются при оценке гормональной связи с ожирением, инсулинорезистентностью и МС. У больных ХСН нами зарегистрированы существенные изменения содержания лептина в системе циркуляции. Референсный диапазон для лептина, установленный для использованного нами ИФА-метода, составляет 5-10 нг/мл [21]. В нашем исследовании обнаружено превышение лептином верхней границы референсного интервала среди пациентов ХСН без МС примерно более чем в 2 раза, у больных ХСН с МС примерно в 7 раз. У больных IV ФК ХСН уровень лептина примерно почти в два раза выше, чем у пациентов III ФК ХСН. Уровень адипонектина среди больных ХСН был в пределах референсных значений, но он был достоверно ниже у больных с МС,

чем без МС и ниже в группе больных IV ФК ХСН, чем в группе III ФК ХСН в среднем в 1,5 раза.

Оценка уровней резистина может доказать склонность к появлению ожирения, инсулинорезистентности и СД 2 типа, однако в нашем исследовании существенных изменений резистина не выявлено.

Высокочувствительный тест на сердечный тропонин (hs-cTn) мы исследовали технологией иммунохемилюминесцентного ферментативного анализа на микрочастицах (СМІА) на автоматическом анализаторе «ARCHITECT i2000 SR» («Abbott Laboratories», США). Данная технология относится к третьему поколению тропониновых тестов, позволяющих выявлять TnI у более 95% здоровых индивидов [48]. Для таких тестов указан верхний предел нормального уровня (99 перцентиль) или предельное значение, после которого уровень обозначается как патологический.

В настоящее время считается, что в общей популяции значения тропониновых тестов чуть выше 99-го перцентиля обнаруживаются у пациентов с высоким риском структурных заболеваний миокарда и смертности. При стабильных заболеваниях коронарных артерий повышенные уровни Tn связаны с риском кардиоваскулярной смерти и СН, но не с риском ИМ. Повышенные уровни Tn могут быть связаны и с неишемическими причинами; при ХСН Tn имеют прогностическое значение и не являются маркерами, позволяющими отличить ишемическую от неишемической этиологии СН [30].

В нашем исследовании средний уровень hs-cTn у больных ХСН не превышал референсных значений, тогда как у больных ХСН IV ФК по сравнению с пациентами III ФК ХСН его содержание оказалось значительно выше. За 6 месяцев наблюдения из числа умерших больных, 4 имели IV ФК ХСН, а у 3 пациентов определялся III ФК ХСН. Эти данные соответствуют представленному в литературе мнению о прогностическом значении Tn относительно исходов ХСН. Однако в нашем исследовании не зарегистрировано значительных отклонений hs-cTn среди отдельных пациентов. На основании полученных результатов можно только согласиться с распространенным мнением о

прогностическом значении Tn у больных ХСН, мы не можем указать значение hs-cTn, которое верифицировало высокую вероятность летального исхода в ближайший период, количество наших наблюдений не позволяет делать такой прогноз.

У больных ХСН с МС и без МС значения hs-cTn были в пределах референсных значений и не различались между собой. Как известно сердечная мышца использует в качестве энергетического субстрата жирные кислоты [58]. Увеличенное содержание ТГ и умеренная гликемия, отмеченное нами у больных ХСН и МС, способствуют энергетическому метаболизму и не способствуют ишемическому повреждению и некрозу кардиомиоцитов. Тест hs-cTn оказался практически незначимым для дифференцировки ХСН с МС и ХСН без МС.

hsCRP мы исследовали иммунотурбидиметрическим методом, который позволяет определить его концентрацию в сыворотке крови в интервале для высокочувствительного метода. Известно, что в этом интервале уровень hsCRP выше 3 мг/л отражает вялотекущее воспаление сосудистой стенки [20], которое может рассматриваться как фактор, способствующий развитию ХСН. Однако в нашем исследовании средние уровни hsCRP были существенно выше: в группе ХСН без МС - примерно в 5 раз, в группе ХСН с МС примерно в 7 раз выше верхней границы принятого референсного интервала для hsCRP. Очевидно, что у больных тяжелой формой ХСН, hsCRP отражает активное неинфекционное воспаление. Поэтому у больных ХСН нет необходимости использовать hsCRP; системное воспаление затухивает вялотекущее воспаление сосудистой стенки. В то же время выраженная воспалительная реакция, связанная с повреждением миокарда и других органов, несомненно имеет место при ХСН. Высокий уровень hsCRP объясняется взаимодействием системных и локальных воспалительных и дисметаболических процессов [62]. Резкое, примерно более чем 15-кратное превышение верхней границы референсного интервала зарегистрировано среди пациентов, которые умерли в течение 6 месяцев после исследования. Это наблюдение соответствует опубликованным литературным данным [12]. Однако

не удалось выявить достоверных различий в уровне hsCRP среди больных ХСН IV ФК по сравнению с III ФК, а также у больных ХСН с МС и без МС.

NTproBNP – его роль в патогенезе ХСН хорошо известна с начала 2000 гг., определение уровня NTproBNP в сыворотке крови в настоящее время является «золотым стандартом» лабораторной диагностики ХСН [38, 117]. Маркер является прямым метаболитом натрийуретического пептида, секретлируемый желудочком сердца в ответ на растяжение миокарда, индуцированное объемной перегрузкой. Так как BNP выделяется в основном из желудочка, он является более прямым маркером желудочковой дисфункции. Руководство, опубликованное Европейским кардиологическим обществом по диагностике ХСН, включает измерение натрийуретических пептидов в плазме. Руководство Американской кардиологической ассоциации говорит о возможности таких измерений с целью дополнительной диагностики СН. Результаты наших исследований NTproBNP соответствуют общепринятым заключениям: маркер системно повышен у больных ХСН, имеется очевидная положительная связь между степенью тяжести ХСН и уровнем NTproBNP. Содержание NTproBNP – предвестник летального исхода у больных III и IV ФК ХСН. Однако из-за значительных колебаний концентрации этого маркера в крови оценка средних концентраций не дает статистических достоверных различий у больных ХСН без МС и ХСН с МС. Очевидно, что это связано с существенной неоднородностью групп, включая возраст, пол, сопутствующие заболевания, принимаемые препараты, лечебные процедуры. В тоже время ранжирование по содержанию NTproBNP в сыворотке крови пациентов позволяет нивелировать часть интерферирующих факторов, особенно при ранжировании с другими лабораторными показателями коронарных событий у больных ХСН.

ST2 подвержен меньшей вариабельности, чем NTproBNP, а также имеет определенные преимущества в стратификации риска и оценке эффективности лечения больных с ХСН [83, 138]. ST2 в нашем исследовании оказался существенно выше референсного уровня в группах ХСН III и IV ФК, так и у больных ХСН с МС и ХСН без МС. Значительное повышение наблюдалось в

группе пациентов, которые погибли в течение полугода. Между группами ХСН без МС и ХСН с МС достоверных различий между показателями ST2 в сыворотке крови не зарегистрировано. Относительные изменения по сравнению с референсными значениями показателя ST2 были схожими с относительными изменениями NTproBNP. Была зарегистрирована тесная положительная корреляционная связь между ST2 и NTproBNP, как в общей группе больных ХСН, так и в группах ХСН с МС и без МС (коэффициент корреляции в диапазоне 0,3-0,5, $p < 0,05$). ST2 рассматривается как системный фактор, реагирующий на возникновение СН, в то время как NTproBNP – медиатор, вырабатываемый кардиомиоцитами и инициирующий изменения, направленные на объемную разгрузку сердечной мышцы. Комбинированный учет изменений ST2+NTproBNP улучшает стратификацию риска у пациентов с ХСН [4, 140]. Статистические показатели связи (коэффициенты корреляции) NTproBNP и ST2, литературные источники, подтверждающие эффективное совместное применение этих показателей у больных ХСН, были основанием для ранжирования NTproBNP+ST2 с целью повышения эффективности диагностики и определения прогностических характеристик лабораторных исследований больных ХСН, имеющих сопутствующую патологию, в первую очередь МС.

Корреляционные связи. В нашем исследовании определялось много показателей, включая данные инструментальных методов, лабораторных исследований, оценивалось 2 группы пациентов ХСН с МС и без МС, имелись результаты после 6 месяцев наблюдения, в том числе и летальные случаи.

Между многими лабораторными показателями имеется доказанная взаимозависимость, которая определяет и высокие значения коэффициентов корреляции между этими параметрами. Эти взаимозависимости влияют и на коэффициенты корреляции с третьими показателями. Так нами подтверждено, что между NTproBNP и ST2 имеется достоверная корреляционная связь, что соответствует результатам исследований и распространенному мнению, что оба маркера высвобождаются в ответ на растяжение миоцитов [75, 117, 134]. При

этом NTproBNP синтезируется в миокарде, ST2 образуется вне сердечной мышцы и отражает органный реакцию на перегрузку миокарда.

Подобное объяснение можно предложить и относительно результата повышения лептина при ХСН и корреляционной связи лептина и ST2.

Результаты, представленные в таблице 16, свидетельствуют, что среди пациентов с ХСН и МС между АпоВ/АпоА1 - параметром, отражающим транспорт ХС в организме, и содержанием липидов, включая ОХС, ХС-ЛПНП и ТГ, сформирована взаимозависимость, в то время как у пациентов ХСН без МС такой достоверно выраженной зависимости не проявляется. Это может объясняться внелабораторными причинами, когда в группе пациентов без МС скорректированы показатели липидного метаболизма приемом гиполипидемических препаратов. В группе ХСН с МС соответственно такая коррекция не достигнута, в этой группе проявляется корреляционная связь значения АпоВ/АпоА1 с АО. Этот результат на уровне лабораторных показателей еще раз свидетельствует о значимой роли холестериневой нагрузки в ожирении и формировании МС.

Ранжирование. Ранжирование маркеров активации жировой ткани было наиболее эффективным в плане выявления наиболее тяжелых пациентов и прогноза исходов ХСН по соотношению лептин/адипонектин. Этот результат закономерен, так как между лептином и адипонектином существует обратная зависимость; в группе больных ХСН с МС отрицательный коэффициент корреляции составлял $-0,50$ ($p < 0,01$).

При сложении рангов, присвоенных трем исследованным маркерам повреждения ССС – NTproBNP, hsCRP и ST2, получено выраженное разделение патологических лабораторных сдвигов в группе пациентов ХСН с МС в отличие от группы больных ХСН без МС. Среди больных ХСН с МС оказалось существенно больше пациентов с наиболее выраженными патологическими уровнями маркеров повреждения. Тем не менее, ранжирование только по одному параметру – NTproBNP или ST2 - также группировало больных ХСН с МС, у которых имелись более высокие ранговые диапазоны в отличие от второй

группы. При этом ранжирование по 3 маркерам коронарного синдрома позволило выделить больных с тяжелым прогнозом. Исходы заболевания были значительно хуже среди пациентов с большими суммарными рангами лабораторных показателей. Из 15 умерших пациентов, 14 входили в число с суммарным рангом от 6 до 9, только 1 больной, умерший после госпитализации, имел суммарный ранг 5. В то же время среди 32 больных, у которых в исходе госпитализации достигнуто улучшение ХСН, 28 пациентов имели суммарный ранг для 3 исследованных маркеров от 0 до 5, у 4 больных этой категории клинические проявления ХСН остались практически без изменений.

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.

Продемонстрирована значимость суммарного ранга N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида, высокочувствительного С-реактивного белка и стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (NTproBNP+hsCRP+ST2), которая является эффективным критерием прогноза успешности лечения больных хронической сердечной недостаточностью.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенетические механизмы формирования ХСН и МС имеют многофакторную природу, характеризующиеся многогранным диапазоном важнейших патологических кардиальных симптомов. 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.

Наиболее информативными показателями мониторинга течения ХСН у пациентов с МС являются маркеры липидтранспортной системы (АпоВ/АпоА1) и активности жировой ткани (лептин, адипонектин), системного воспаления (hsCRP), а также функциональной перегрузки и повреждения миокарда NTproBNP и/или 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; причем масса миокарда ЛЖ связана с ТЭЖ.

Гормональные маркеры активности висцеральной жировой ткани - лептин и адипонектин находились в реципрокных отношениях с высоким отрицательным значением коэффициента корреляции в группе пациентов с ХСН и МС. В результате этого среди пациентов с ХСН без МС у большинства имелся нулевой ранг отношения лептин/адипонектин, у них в исходе госпитализации достигнуто улучшение ХСН. Среди больных ХСН с МС больше половины имели ранг отношения лептин/адипонектин - 2-3, из 9 умерших больных ХСН с МС все имели такой ранг.

Показатель некроза кардиомиоцитов hs-cTn был выше у больных с IV ФК по сравнению с III ФК ХСН, однако его значения в обоих случаях несущественно отличались от референсных.

У больных ХСН при поступлении в стационар показатель системного воспаления – hsCRP, был существенно повышен. Установлено увеличение уровня hsCRP у больных с более тяжелой степенью ХСН (IV ФК по сравнению с III ФК). аналогичная ситуация прослеживается в группах с ХСН с МС и без него. В течение 6 месяцев наблюдения у умерших больных, уровень hsCRP был резко увеличен.

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 персонализировать 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.

Лабораторное обеспечение контроля за ХСН у пациентов с МС является важной составляющей комплекса лечебно-диагностических мероприятий у кардиологических больных с коморбидной патологией.

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 (hsСРБ), 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 hsСРБ.

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

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В дальнейшем возможно запланировать исследование, с последующим ранжированием лабораторных маркеров в группах пациентов с I и II ФК ХСН. Рассматривается вопрос о разработке компьютерной программы для специалистов первичного звена, с помощью которой осуществляется оценка тяжести течения и прогноза успешности лечения у пациентов с разными ФК ХСН.

В связи с множественностью патогенетических механизмов при развитии ХСН, определение NTproBNP оказывается недостаточным. Целесообразно включение в рекомендации по диагностике и лечению ХСН исследование с последующим ранжированием комплекса hsCRP+NT-proBNP+ST2, отношений АпоВ/АпоА1 и лептин/адипонектин.

Разработка лабораторных методов количественного определения соотношения различных комплексов сердечных тропонинов, позволит определить степень повреждения и понять механизм этого повреждения, что позволит клиницистам сократить время для выбора тактики ведения пациентов и улучшить качество оказания медицинской помощи. Ранжирование уровня лабораторных показателей является дополнительным эффективным методом персонифицированного контроля за развитием ХСН.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
АКШ	- аортокоронарное шунтирование
АО	- абдоминальное ожирение
АпоА1	- аполипопротеин А1
АпоВ	- аполипопротеин В
ВНОК	- всероссийское научное общество кардиологов
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ГБ	- гипертоническая болезнь
ГТТ	- глюкозо-толерантный тест
ЗСЛЖ	- задняя стенка левого желудочка
ИА	- индекс атерогенности
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИМ	- инфаркт миокарда
ИМБСТ	- инфаркт миокарда без подъема ST интервала
ИМТ	- индекс массы тела
ИР	- инсулинорезистентность
ИФА	- иммуноферментный анализ
ИХА	- иммунохимический анализ
КТ	- компьютерная томография
ЛЖ	- левый желудочек
ЛП	- левое предсердие
ЛХАТ	- лецитинхолестеринацилтрансфераза
МЖП	- межжелудочковая перегородка
ММ ЛЖ	- масса миокарда левого желудочка
МРТ	- магнитно-резонансная томография
МС	- метаболический синдром
МФД	- международная федерация диабета
НТГ	- нарушение толерантности к глюкозе
НУП	- натрийуретические пептиды
ОИМ	- острый инфаркт миокарда
ОКС	- острый коронарный синдром
ОНМК	- острое нарушение мозгового кровообращения
ОССН	- общество специалистов по сердечной недостаточности
ОТ	- окружность талии
ОХС	- общий холестерин
ПЖ	- правый желудочек
СД	- сахарный диабет
СЖК	- свободные жирные кислоты
СН	- сердечная недостаточность
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов

СРБ	- С-реактивный белок
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
ССС	- сердечно-сосудистая система
СХС	- свободный холестерин
ТГ	- триглицериды
ТЭЖ	- толщина эпикардального жира
ФВ	- фракция выброса
ФВ ЛЖ	- фракция выброса левого желудочка
ФК	- функциональный класс
ХС	- холестерин
ХС-ЛПВП	- холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС-ЛПНП	- холестерин липопротеидов низкой плотности
ХСНнФВ	- хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка
ХСНпФВ	- хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка
ХСНсФВ	- хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка
ЭЖ	- эпикардальный жир
ЭКГ	- электрокардиография
ЭхоКГ	- эхокардиографическое исследование
АССФ	- фонд американского колледжа кардиологии
АНА	- Американская ассоциация сердца
ANP	- предсердный натрийуретический пептид
BNP	- мозговой натрийуретический пептид
cTnI	- кардиальная изоформа тропонина
IL-33	- интерлейкин 33
hsСРБ	- высокочувствительный тест на С-реактивный белок
hs-cTn	- высокочувствительный тест на сердечный тропонин
M ± m	- среднее значение ± стандартная ошибка среднего
NCEP ATP III	- Национальная программа по снижению холестерина в США III версия
NHANES	- Национальная программа США по наблюдению за здоровьем и характером питания населения
NTproBNP	- N-концевой пропептид натрийуретического гормона (B-типа)
NYHA	- Нью-Йоркская Ассоциация сердца
p	- достоверность различий
r	- коэффициент корреляции
ST2	- стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2
sST2	- растворимая или циркулирующая форма ST2
ST2L	- изоформы: трансмембранная или клеточная изоформа ST2
Tn	- тропонин
TnI	- сердечный тропонин I

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев Ф.Т. Современная концепция диастолической сердечной недостаточности / Ф.Т. Агеев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – Т. 9. - № 7. - С. 97-104.
2. Агеев Ф.Т. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН / Ф.Т. Агеев, Ю.Н. Беленков, И.В. Фомин И.В. и др. // Сердечная Недостаточность. – 2006. – Т. 7. - № 1. – С. 112-115.
3. Алиева А.М. Диагностическая и прогностическая значимость натрийуретических пептидов у кардиологических больных / А.М. Алиева, И.Г. Никитин, А.В. Стародубова и др. // Лечебное дело. – 2016. - № 3. – С. 78-84.
4. Алиева А.М. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью / А.М. Алиева, Е.В. Резник, Э.Т. Гасанова и др. // Архив внутренней медицины. – 2018. – Т. 8. - № 5. – С. 333-345.
5. Алиева А.М. Резистин и сердечно-сосудистая патология / А.М. Алиева, И.В. Байкова, Н.Х. Хаджиева и др. // Терапия. – 2021. - № 9. – С. 137-147.
6. Баланова Ю.А. Метаболический синдром и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции 25-64 лет / Ю.А. Баланова, А.Э. Имаева, В.А. Куценко и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19 - № 4. – С. 45-57.
7. Бекмурадова М.С. Значение определения мозгового натрийуретического пептида в процессе диагностики хронической сердечной недостаточности / М.С. Бекмурадова, Х.Х. Гаффоров, С.Т. Ярматов // Достижения науки и образования. – 2020. – № 4 (58). - С. 75-78.
8. Беленков А.С. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики / А.С. Беленков, Ю.Н. Привалова, Е.В. Каплунова и

- др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14. - № 5. – С. 757-764.
9. Беленков Ю.Н. Этиологические причины формирования ХСН в Европейской части РФ (госпитальных этап) / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев и др. // Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 12. - № 6 (68). – С. 333-338.
 10. Беленков Ю.Н. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап) / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев и др. // Сердечная недостаточность. – 2011. - Т. 12. - № 2. – С. 63-68.
 11. Беспалова И.Д. Лептин как индуктор воспаления и окислительного стресса при метаболическом синдроме / И.Д. Беспалова // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13. - № 1. – С. 20-26.
 12. Бобылев А.А. Диагностические, клинические и прогностические аспекты определения концентрации С-реактивного белка при хронической сердечной недостаточности / А.А. Бобылев, С.А. Рачина, С.Н. Авдеев и др. // Клиническая медицина. - 2018. - Т. 96. - № 3. – С. 197-207.
 13. Вельков В.В. Высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов: алгоритмы, интерпретация, клинические последствия / В.В.Вельков // Медицинский алфавит. – 2020. - № 7. – С. 30-41.
 14. Вельков В.В. Что дали высокочувствительные тропонины: семь лет международных исследований / В.В.Вельков // Лаборатория. – 2015. - №3. – С. 17-19.
 15. Вербовой А.Ф. Резистин – маркер сердечно-сосудистых заболеваний / А.Ф. Вербовой, И.А. Цанава, Н.И. Вербовая и др. // Ожирение и метаболизм. – 2017. - Т. 14. - № 4. – С. 5-9.
 16. Гракова Е.В. Возможности клинического применения нового биомаркера ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза: тест с физической нагрузкой / Е.В. Гракова, К.В. Копьева, А.Т. Тепляков и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18. - № 4. – С. 12-18.

17. Дворяшина И.В. Прогностическое значение ожирения и уровня адипонектина плазмы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / И.В. Дворяшина, М.Ю. Юрьева, Н.А. Поляруш // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. - 2016. - № 3(16). – С. 46-53.
18. Диагностика и лечение хронической и острой сердечной недостаточности. Рекомендации Европейского Общества Кардиологов. – М., 2013. – 68 с.
19. Долгов В.В. Иммунохимический анализ в лабораторной медицине. Учебное пособие / В.В. Долгов // - М. : Триада, 2015. – 418 с.
20. Долгов В.В. Клиническая лабораторная диагностика: учебник в 2 томах. Т. 1 / В.В. Долгов // - М. : Лабдиаг, 2016. – 464 с.
21. Долгов В.В. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство – Т.1 / В.В. Долгов, В.В. Меньшиков // - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 928 с.
22. Долгов В.В. Биомаркеры в лабораторной диагностике / В.В. Долгов, О.П. Шевченко, А.О. Шевченко // - Тверь : Триада, 2014. - 288 с.
23. Дорофейков В.В. ST2 – новый маркер сердечной недостаточности и прогноза пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / В.В. Дорофейков // Лаборатория. – 2014. - № 4. – С. 18-22.
24. Драпкина О.М. Новые акценты в изучении патогенеза хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на маркеры воспаления / О.М. Драпкина, Л.О. Палаткина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10. - № 3. - С. 317-321.
25. Евстифеева С.Е. Распространенность повышенного уровня С-реактивного белка и его ассоциации с традиционными факторами риска и заболеваемостью у жителей Российской Федерации / С.Е. Евстифеева, С.А. Шальнова, А.Д. Деев и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10. - № 6. - С. 597-605.
26. Калюжин В.В. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы / В.В. Калюжин, А.Т. Тепляков // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. - № 14. - С. 71-79.

27. Каретникова В.Н. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы / В.Н. Каретникова, В.В. Кашталап, С.Н. Косарева и др. // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89. - № 1. - С. 88-93.
28. Копьева К.В. Новые маркеры сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования NT-proBNP и интерлейкиновых рецепторов - членов семейства ST2 / К.В. Копьева, Е.В. Гракова, А.Т. Тепляков // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7. - № 1. – С. 94-101.
29. Кремнева Л.В. Оценка высокочувствительных тестов на тропонин в диагностике острого коронарного синдрома / Л.В. Кремнева, С.Н. Суплютов, С.В. Шалаев // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2016. – Т. 12. - № 2. – С. 204-209.
30. Крикунова О.В. Дифференциально-диагностическое и прогностическое значение тропониновых тестов при сердечной недостаточности / О.В. Крикунова, Ю.А. Васюк, Р.В. Висков и др. // Сердечная недостаточность. – 2015. - № 15. – С. 254-260.
31. Лебедев Д.А. Молекулярный биомаркерный профиль хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета 2 типа / Д.А. Лебедев, Е.А. Лясникова, А.А. Васильева и др. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. - № 10. – С. 70-78.
32. Макконен К.Ф. Содержание провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью с систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка сердца / К.Ф. Макконен, С.Б. Суязова, О.А. Осипова и др. // Фундаментальные исследования. - 2012. - № 7-1. – С. 123-127.
33. Мамедов М.Н. Оценка распространенности факторов риска в случайной городской выборке мужчин и женщин / М.Н. Мамедов, А.А. Евдокимова, З.Н. Токарева // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2013. – Т. 1. - № 1. - С. 52-60.

34. Мамедов М.Н. Изучение особенностей течения декомпенсированной хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом / М.Н. Мамедов, Б.У. Марданов, М.В. Попрыго // Российский кардиологический журнал. – 2017. - № 8. – С. 36-41.
35. Манасова З.Ш. Физиология и клиническое значение натрийуретических пептидов в кардиологической практике / З.Ш. Манасова, А.С. Мальцева // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». - 2017. - Т. 19. - № 9. – С. 163-166.
36. Мареев Ю.В. Характеристика и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар / Ю.В. Мареев, В.Ю. Мареев // Кардиология. – 2017. – № 57 (S4). - С. 20-30.
37. Маркова Т.Н. Адипоцитокينات: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме / Т.Н. Маркова, Н.К.Мищенко, Д.В. Петина // Проблемы эндокринологии. - 2022. - Т. 68. - № 1. - С. 63-80.
38. Медведева Е.А. Применение биомаркеров для диагностики, прогнозирования и управляемой терапии хронической сердечной недостаточности / Е.А.Медведева // Сибирское медицинское обозрение. - 2017. – Т. 4. - № 106. – С. 105-114.
39. Метаболический синдром. Учебное пособие / Ю.П. Успенский, Ю.В. Петренко, З.Х. Гулунов и др. // – Санкт-Петербург : СПбГПМУ, 2017. – 59 с.
40. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов и др. // Сердечная недостаточность. – 2013. - Т. 14. - № 7 (81). – С. 379-472.
41. Ответ острой фазы. Клинико-лабораторная характеристика. Учебное пособие / Е.В. Гузовская, В.В. Кузьменко // – Иркутск : ИГМУ, 2020. – 50 с.
42. Пашенко Е.В. Клиническое значение определения уровня мозгового натрийуретического пептида для диагностики сердечной недостаточности у коморбидных пациентов с ишемической болезнью сердца и тиреотоксикозом

- / Е.В. Пащенко, А.И. Чесникова, В.И. Кудинов и др. // Архив внутренней медицины. – 2017. – Т. 7. - № 5 (37). – С. 378-384.
43. Петрова Е.Б. Абдоминальное ожирение и постинфарктный кардиосклероз: кардио-метаболический континуум в формировании хронической сердечной недостаточности / Е.Б. Петрова, Э.И. Шкробнева, Т.В. Статкевич и др. // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2019. - Т. 3. - № 1. - С. 500-506.
44. Подзолков В.И. Ассоциации уровней NT-proBNP и гепсидина с клинико-лабораторными параметрами у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка / В.И. Подзолков, Н.А. Драгомирецкая, С.К. Столбова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19. - № 4. - С. 71-77.
45. Поляков Д.С. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА – ХСН / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков и др. // Кардиология. - 2021. – Т. 61. - № 4. – С. 4-14.
46. Попов Е.А. Анализ уровня маркеров воспаления у больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.А. Попов, Е.А. Полунина, Л.П. Воронина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17. - № 5. – С. 47-52.
47. Рожкова Т.А. Индивидуальные жирные кислоты плазмы крови: биологическая роль субстратов, параметры количества и качества, диагностика атеросклероза и атероматоза / Т.А. Рожкова, А.В. Ариповский, Е.Б. Яровая и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. - Т. 62. - № 11. – С. 655-665.
48. Ройтман А.П. Диагностическое значение высокочувствительных тропонинов при повреждениях миокарда. Учебное пособие / А.П. Ройтман, А.В. Бугров, В.В. Долгов // М. : Лабдиаг, 2016. – 40 с.
49. Ройтман А.П. Роль нарушения метаболизма, воспаления, повреждения миокарда в развитии хронической сердечной недостаточности у больных с

- метаболическим синдромом / А.П. Ройтман, Т.А. Федорова, Е.А. Иванова и др. // Лабораторная служба. – 2018. – Т. 7. - № 4. – С. 5-10.
50. Сапрыгин Д.Б. Биомаркеры - предикторы фатальных событий прогрессирования атеросклероза: возможности эффективной профилактики и проблемы клинического применения / Д.Б. Сапрыгин // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. - № 9. – С. 8-9.
51. Сердечная недостаточность: хроническая и острая декомпенсированная. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев и др. // Кардиология. – 2018. – Т. 58. - № 6S. - С. 8-158.
52. Скворцов А.А. sST2 - биомаркер для оценки прогноза и мониторинга больных декомпенсированной сердечной недостаточностью / А.А. Скворцов, О.Ю. Нарусов, М.Д. Муксинова // Кардиология. – 2019. – Т. 59. - № 11S. – С. 18-22.
53. Скворцов А.А. Клиническое значение серийного определения активности современных биомаркеров у больных после декомпенсации сердечной недостаточности: роль sST2 и NT-proBNP при длительном наблюдении / А.А. Скворцов, О.Ю. Нарусов, М.Д. Муксинова и др. // Кардиология. – 2018. - Т. 58. - № 12S. – С. 27-41.
54. Скворцов А.А. Определение концентрации растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа расширяет возможности в стратификации риска больных после перенесенной декомпенсации хронической сердечной недостаточности / А.А. Скворцов, В.Н. Протасов, О.Ю. Нарусов и др. // Кардиология. – 2017. – Т. 57. - № 1. – С. 48-58.
55. Скудаева Е.С. Уровни резистина, адипонектина и инсулинорезистентности у пациентов с разной степенью нарушений углеводного обмена / Е.С. Скудаева, А.В. Пашенцева, А.Ф. Вербовой // Ожирение и метаболизм. – 2011. – Т. 8. - № 3. - С. 57-60.
56. Совершенствование оказания медицинской помощи больным с хронической сердечной недостаточностью. Методические указания / С.А. Бойцов, С.Н.

- Терещенко, И.В. Жиров, Ф.Т. Агеев - М. : ФГБУ «НМИЦ кардиологии», 2020. – 31 с.
57. Терещенко И.В. Адипонектин в норме и патологии / И.В. Терещенко, Я.А. Каменских, А.А. Суслина // Терапевтический архив. – 2016. - Т. 88. - № 12. - С. 126-132.
58. Титов В.Н. Атеросклероз и атероматоз - два последовательных нарушения метаболизма, патология биологических функций трофологии и функции эндозекологии. Основы профилактики ишемической болезни сердца / В.Н. Титов, Т.А. Рожкова, В.А. Каминная и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63. - № 4. – С. 196-204.
59. Титов В.Н. Иной взгляд на диагностику гиперлиппротеинемии, холестерин липопротеинов низкой плотности и действие статинов / В.Н. Титов, В.А. Амелюшкина, Т.А. Рожкова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. - № 1. – С. 27-37.
60. Титов В.Н. Клиническая биохимия. Учебное пособие / В.Н. Титов // - М. : ИНФРА-М, 2021. – 441 с.
61. Титов В.Н. Лептин и адипонектин в патогенезе метаболического синдрома / В.Н. Титов // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92. - №4. – С. 20-29.
62. Федорова Т.А. Клинико-лабораторные аспекты хронической сердечной недостаточности у больных метаболическим синдромом / Т.А. Федорова, Е.А. Иванова, Н.А. Семенов и др. // Эффективная фармакотерапия. – 2019. - Т. 15. - № 20. – С. 10-16.
63. Федорова Т.А. Особенности клинического течения сердечной недостаточности и морфо-функциональные показатели миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста с метаболическим синдромом / Т.А. Федорова, Н.А. Семенов, Е.А. Иванова и др. // Клиническая геронтология. – 2019. - Т. 5. - № 6. - С. 18-23.
64. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И.В. Фомин // Российский кардиологический журнал. – 2016. - № 8. – С. 7-13.

65. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации / С.Н. Терещенко, А.С. Галявич, Т.М. Ускач и др. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. - № 11. – С. 311-374.
66. Чу С. Метаболический синдром: некоторые итоги и перспективы решения проблемы / С. Чу, О.Ю. Киргизова // Acta Biomedica Scientifica. – 2016. - Т. 1. - № 5. – С. 187-194.
67. Шенкова Н.Н. Прогнозирование риска субклинического атеросклероза брахиоцефальных артерий у женщин с ожирением / Н.Н. Шенкова, Н.Г. Веселовская, Г.А. Чумакова и др. // Российский кардиологический журнал. – 2017. - № 4. – С. 54-60.
68. Яковлев А.А. Значение определения мозгового натрийуретического пептида (BNP) в комплексной оценке качества жизни у больных пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью / А.А. Яковлев, С.А. Рукавишникова, Г.А. Рыжак // Журнал Acta Biomedica Scientifica. – 2010. – Т. 6. - № 76. – С. 125-131.
69. Aimo A. Meta-Analysis of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 and Prognosis in Acute Heart Failure/ A. Aimo, G. Vergaro, A. Ripoli et al. // JACC: Heart Failure. – 2017. - Vol. 5. - № 4. - P. 287-296.
70. Arita Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity / Y. Arita, S. Kihara, N. Ouchi et al. // Biochemical and Biophysical Research Communications. - 1999. - Vol. 257. - № 1. - P. 79-83.
71. Badoer E. Cardiovascular and Metabolic Crosstalk in the Brain: Leptin and Resistin. / E. Badoer // Frontiers in Physiology. – 2021. - № 12: 639417.
72. Bartunek J. Nonmyocardial Production of ST2 Protein in Human Hypertrophy and Failure Is Related to Diastolic Load / J. Bartunek, L. Delrue, F. Van Durme et al. // Journal of the American College of Cardiology. - 2008. - Vol. 52. - № 25. – P. 2166-74.
73. Bay M. NT-proBNB: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function / Heart // M. Bay, V. Kirk, J. Parner et al. – 2003. - № 89. - P. 150-154.

74. Bohula May E. Prognostic Performance of a High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay in Patients with Non - ST-Elevation Acute Coronary Syndrome / Erin Bohula May, Marc Bonaca, Petr Jarolim et al. // *Clin Chem.* - 2014. - Vol. 60. - № 1. - P. 158-164.
75. Bomana K. NTproBNP and ST2 as predictors for all-cause and cardiovascular mortality in elderly patients with symptoms suggestive for heart failure / K. Bomana, Frost F.T., A-C.R. Bergman et al. // *Biomarkers.* – 2018. - Vol. 23. - № 4. – P. 373-379.
76. Borja M.S. Apolipoprotein A1 exchange is impaired in metabolic syndrome patients asymptomatic for diabetes and cardiovascular disease / M.S. Borja, B. Hammerson, C. Tang et al. // *PLOS One.* – 2017. - Vol. 12. - № 8. – e0182217.
77. Burnett J. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human / J. Burnett, P. Kao, D. Hu et al. // *Science.* – 1986. – Vol. 231. – P. 1145-1147.
78. Chen W. The role of inflammatory and fibrogenic pathways in heart failure associated with aging / W. Chen, N.G. Frangogiannis // *Heart failure reviews.* – 2010. - Vol. 15. - № 5. – P. 415-422.
79. Cheng S. Relation of visceral adiposity to circulating natriuretic peptides in ambulatory individuals / S. Cheng, C.S. Fox, M.G. Larson et al. // *Am J Cardiol.* – 2011. - Vol. 108. - № 7. – P. 979-984.
80. Chow S.L. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement from the American Heart Association / S.L. Chow, A.S. Maisel, I. Anand et al. // *Circulation.* – 2017. - Vol. 135. - № 22. – P. 1054-1091.
81. Ciccone M.M. A Novel Cardiac Bio-Marker: ST2: A Review /M.M. Ciccone, F. Cortese, M. Gesualdo et al. // *Molecules.* – 2013. - Vol. 18. - № 12. – P. 15314-15328.
82. Coffman E. Multiple biomarker models for improved risk estimation of specific cardiovascular diseases related to metabolic syndrome: a cross-sectional study / E.

- Coffman, J. Richmond-Bryant // *Population Health Metrics*. – 2015. - Vol. 13. - № 7. P. 1263-1278.
83. Coglianese E.E. Distribution and Clinical Correlates of the Interleukin Receptor Family Member Soluble ST2 in the Framingham Heart Study / E.E. Coglianese, M.G. Larson, R.S. Vasan et al. // *Clinical Chemistry*. - 2012. - Vol. 58. - № 12. – P. 1673-1681.
84. Collins S.P. Use of Nt-proBNP in the emergency department evaluation of shortness of breath: implications for clinical practice / S.P. Collins // *Emergency Medicine Cardiac research and education group*. - 2005. - Vol. 6. - P. 11-22.
85. Collinson P.O. Influence of population selection on the 99th percentile reference value for cardiac troponin assays / P.O. Collinson, Y.M. Heung, D. Gaze et al. // *Clin Chem*. – 2012. - Vol. 58. - № 1. – P. 219-225.
86. De Boer R.A. State of the art: newer biomarkers in heart failure / R.A. De Boer, L.B. Daniels, A.S. Maisel et al. // *European journal of heart failure*. - 2015. - Vol.17. - № 6. – P. 559-569.
87. De Filippi C.R. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults / C.R. De Filippi, J.A. de Lemos, R.H. Christenson et al. // *JAMA*. - 2010. - Vol. 304. - № 22. – P. 2494 -2502.
88. Demyanets S. Components of the interleukin-33/ST2 system are differentially expressed and regulated in human cardiac cells and in cells of the cardiac vasculature / S. Demyanets, C. Kaun, R. Pentz et al. // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2013. - Vol. 60. - № 100. – P. 16-26.
89. Domingo A. Pascual-Figal. Soluble ST2 for Predicting Sudden Cardiac Death in Patients With Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction / D. Pascual-Figal, J. Ordóñez-Llanos, P. Turmel et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 54. - № 23. – P. 2174-2179.
90. Eltyeb A. Apoptosis in chronic heart failure / A. Eltyeb, S. Graham // *Cardiology*. – 2007. - Vol. 114. - № 3. – P. 375-379.

91. Frankel D.S. Resistin, Adiponectin, and Risk of Heart Failure / D.S. Frankel, R.S. Vasan, R.B. D'Agostino et al. // Journal of the American College of Cardiology. - 2009. – Vol. 53. - № 9. - P. 754-762.
92. Ingelsson E. Novel Metabolic Risk Factors for Heart Failure / E. Ingelsson, J. Arnlov, J. Sudstrom et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2005. - Vol. 46. - № 11. – P. 2054-2060.
93. Iwaoka M. Association of Low Serum Levels of Apolipoprotein A-I With Adverse Outcomes in Patients With Nonischemic Heart Failure / M. Iwaoka, J. Obata, M. Abe et al. // Journal of Cardiac Failure. – 2007. - Vol. 13. - № 4. – P. 247-253.
94. Januzzi J.L. ST2 and Prognosis in Acutely Decompensated Heart Failure: The International ST2 Consensus Panel / J.L. Januzzi, A. Mebazaa, S. Di Somma // The American Journal of Cardiology. – 2015. - Vol. 115. - № 7. - P. 26B-31B.
95. Januzzi J.L. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction // J.L. Januzzi, S.U. Rehman, A.A. Mohammed et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2011. - Vol. 58. - № 18. – P. 1881-1889.
96. Juffe A. S. Biomarkers in acute cardiac disease / A.S. Juffe, L. Babuin, F.S. Apple // Journal of the American College of Cardiology. – 2006. – Vol. 48. - № 1. – P. 1-11.
97. Jung U. J. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease / U. J. Jung, MS. Choi // International Journal Of Molecular Sciences. – 2014. - Vol. 15. - № 4. – P. 6184-6223.
98. Gan L. Association between serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and characteristics of coronary atherosclerotic plaque detected by coronary computed tomography angiography / L. Gan, C. Feng, C. Liu et al. // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2016. - Vol. 12. - № 2. - P. 667-675.
99. Giamouzis G. Relationship Between Heart Failure and Lipids: The Paradigm Continues to Evolve / G. Giamouzis, J. Butler // Journal of Cardiac Failure. - 2007. - Vol. 13. - № 4. – P. 192-199.

100. Gombos T. Long-term Survival and Apolipoprotein A1 Level in Chronic Heart Failure: Interaction With Tumor Necrosis Factor Alpha -308G/A Polymorphism / T. Gombos, Z. Foerhecz, Z. Pozsonyi et al. // *Journal of Cardiac Failure*. - 2017. - Vol. 23. - № 2. – P. 113-120.
101. Henry-Okafor Q. Soluble ST2 as a Diagnostic and Prognostic Marker for Acute Heart Failure Syndromes / Q. Henry-Okafor, S.P. Collins, C.A. Jenkins et al. // *The Open Biomarkers Journal*. – 2012. - Vol. 5. - № 1. – P. 1-8.
102. Ho J. E. Common genetic variation at the IL1 RL1 locus regulates IL-33/ST2 signaling / J. E. Ho, W.Y. Chen, M.H. Chen et al. // *The Journal Of Clinical Investigation*. – 2013. - Vol. 123. - № 10. – P. 4208-4218.
103. Horwich T.B. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure / T.B. Horwich, J. Patel, W.R. MacLellan et al. // *Circulation*. - 2003. - Vol. 108. - № 7. – P. 833-838.
104. Kannel W. B. Incidence and epidemiology of Heart Failure / W. B. Kannel // *Heart failure Reviews* – 2000. - Vol. 5. - № 2. – P. 167-173.
105. Karabulut A. The association between NT-proBNP levels, functional capacity and stage in patients with heart failure / A. Karabulut, A. Kaplan, C. Aslan et al. // *Acta Cardiologica* – 2005. – Vol. 60. - № 6. – P. 631-638.
106. Karlstrom P. Responder to BNP-guided treatment in heart failure. The process of defining a responder: Results from the Use of PeptideS in Tailoring heart failure Project or UPSTEP study / P. Karlstrom, U. Dahlström, K. Boman et al. // *Scandinavian Cardiovascular Journal*. - 2015. - Vol. 49. - № 6. – P. 316-324.
107. Kavsak P.A. Elevated C-reactive protein in acute coronary syndrome presentation is an independent predictor of long-term mortality and heart failure / P.A. Kavsak, A.R. MacRae, A.M. Newman et al. // *Clinical Biochemistry*. – 2007. - Vol. 40. - № 5-6. - P. 326-329.
108. Kisters K. Natriuretic Peptides, Hypertension, Heart Insufficiency and Magnesium / K. Kisters, B. Gremmler, U. Grober // *Advanced techniques in biology & medicine*. - 2015. - Vol. 3. - № 2. - P. 134.

109. Knebel F. NT-ProBNP in acute heart failure: correlation with invasively measured hemodynamic parameters during recompensation / F. Knebel, I. Schimke, K. Pliet et al. // *Journal of Cardiac Failure* – 2005. – № 11 (5 Suppl.). - P. 38-41.
110. Koenig W. C-reactive protein a sensitive marker of inflammation, predict future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Results from MdONICA (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) Augsburg Cohort study 1984-1992 / W. Koenig, M. Sund, M. Frohlich et al. // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. - № 2. – P. 237-242.
111. Kragelund C. Prognostic Value of NH₂-Terminal Pro B Type Natriuretic Peptide in Patients With Diabetes and Stable Coronary Heart Disease /C. Kragelund, I. Gustafsson, T. Omland et al. // *Diabetes Care*. - 2006. - Vol. 29. № 6. - P. 1411-1413.
112. Lahmann P.H. A Prospective Study of Adiposity and All-Cause Mortality: The Malmo Diet and Cancer Study / P.H. Lahmann, L. Lissner, B. Gullberg et al. // *Obesity Research*. - 2002. - Vol. 10. - № 5. – P. 361-369.
113. Lassus J. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: The Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study / J. Lassus, E. Gayat, C. Mueller et al. // *International Journal of Cardiology*. - 2013. - Vol. 168. - № 3. P. 2186-2194.
114. Lim Y. Apolipoprotein B is related to Metabolic Syndrome independently of Low Density Lipoprotein Cholesterol in patients type 2 Diabetes / Y. Lim, S. Yoo, S.A. Lee et al. // *Endocrinology and metabolism*. - 2015. - Vol. 30. - № 2. – P. 208-215.
115. Lind L. The Apolipoprotein B/A1 ratio and the Metabolic Syndrome independently predict risk for myocardial infarction in middle-aged men / L. Lind, B. Vessby, J. Sundstrom // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. - 2006. - Vol. 26. - № 2. – P. 406-410.
116. Luchner A. Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro brain natriuretic peptide and its determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors / A. Luchner, G.

- Behrens, J. Stritzke et al. // *European Journal of Heart Failure*. – 2013. - Vol. 15. - № 2. – P. 8859-8867.
117. Maisel A. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice / A. Maisel, C. Mueller, K. Adams et al. // *European Journal of Heart Failure*. - 2008. - Vol. 10. - № 9. – P. 824-839.
118. Meijers, W.C. ST2 and Galectin-3: ready for prime time? / W.C. Meijers, A.R. van der Velde, R.A. de Boer // *International federation of clinical chemistry and laboratory medicine*. – 2016. - Vol. 27. - № 3. – P. 238-252.
119. Miura Y. Prevalence and Clinical Implication of Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure / Y. Miura, Y. Fukumoto, N. Shiba et al. // *Circulation Journal*. - 2010. - Vol. 74. - № 12. – P. 2612-2621.
120. Morwani J. G. Plasma BNP as an indicator for angiotensin converting enzyme inhibition after myocardial infarction / J.G. Morwani, H. McAlfine, N. Kennedy et al. // *Lancet*. – 1993. –Vol. 341. – P. 1109-1113.
121. Mucoyama M. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans: evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system / M. Mucoyama, K. Nakao, K. Hosoda et al. // *J. Clin. Invest.* – 1991. – Vol. 87. – P. 828-831.
122. Mueller T. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease / T. Mueller, A. Gegenhuber, W. Poelz et al. // *Clinica Chimica Acta*. – 2004. – Vol. 341. - № 1-2. – P. 41-48.
123. Nagarajan V. Prognostic value of cardiac troponin in chronic stable heart failure: a systematic review / V. Nagarajan, A.V. Hernandez, W.H. Tang // *Heart*. – 2012. – Vol. 98. - № 24. – P. 1778-1786.
124. Davidson N.C. Comparison of Atrial natriuretic peptide, B-Type natriuretic peptide, and N-Terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction / N.C Davidson, A.A. Naas, J.K. Hanson et al. // *Amer. J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 77. - № 10. – P. 828-831.
125. Newby L.K. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American

- College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents / L.K. Newby, R.L. Jesse, J.D. Babb et al. // *J Am Coll Cardiol.* - 2012. - Vol. 60. - № 23. – P. 2427-2463.
126. Nguyen Trung M.L. Natriuretic peptides in heart failure / M.L. Nguyen Trung, T. Tridetti, A. Ancion et al. // *Revue médicale de Liège.* - 2020. - Vol. 75. - № 10. – P. 644-664.
127. Pascual-Figal D.A. Highly sensitive troponin T for risk stratification of acutely destabilized heart failure / D.A. Pascual-Figal, T. Casas, J. Ordonez-Llanos et al. // *Am Heart J.* – 2012. – Vol. 163. - № 6. – P. 1002-1010.
128. Pascual-Figal D.A. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure / D.A. Pascual-Figal, S. Manzano-Fernández, M. Boronat et al. // *European Journal of Heart Failure.* – 2011. - Vol. 13. - № 7. P. 718-725.
129. Pascual-Figal D.A. Pulmonary Production of Soluble ST2 in Heart Failure / D.A. Pascual-Figal, M.T. Pérez-Martínez, M.C. Asensio-Lopez et al. // *Circulation: Heart Failure.* – 2018. - Vol. 11. - № 12. - e005488.
130. Pérez-Martínez M.T. Noncardiac Production of Soluble ST2 in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / M.T. Pérez-Martínez, J. Lacunza-Ruiz, J. García de Lara et al. // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2018. - Vol. 72. - № 12. - P. 1429-1430.
131. Perrone-Filardi P. The role of metabolic syndrome in heart failure. P. Perrone-Filardi, S. Paolillo, P. Costnzo et al. // *European Heart Journal.* – 2015. - Vol. 36. - P. 2630-2634.
132. Ponikowski P. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker et al. // *European Heart Journal.* – 2016. - Vol. 37. - № 27. P. 2129-2200.
133. Rachwalik M. Role of resistin in cardiovascular diseases: Implications for prevention and treatment. M. Rachwalik, M. Hurkacz, B. Sienkiewicz-

- Oleszkiewicz et al. // *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. - 2021. – Vol. 8. - № 30. - P. 865-74.
134. Sanada S. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system / S. Sanada, D. Hakuno, L.J. Higgins et al. // *The journal of clinical investigation*. – 2007. - Vol. 117. - № 6. - P. 1538-1549.
135. Shah Z. Inverse Correlation of Venous Brain Natriuretic Peptide Levels with Body Mass Index Is due to Decreased Production / Z. Shah, M. Wiley, A.M. Sridhar et al. // *Cardiology*. – 2017. - Vol. 137. - № 3. - P. 159-166.
136. Sniderman A.D. Apolipoprotein B, apolipoprotein A1, insulin resistance and the metabolic syndrome / A.D. Sniderman, M. Faraj // *Current Opinion in Lipidology*. - 2007. - № 18 (6). – P. 633-637.
137. Tamariz L. Metabolic syndrome increases mortality in heart failure / L. Tamariz, B. Hassan, A. Palacio et al. // *Clinical Cardiology*. – 2009. – Vol. 32. – № 6. - P. 327-331.
138. Tang W.H.W. Value of Baseline and Changes in Circulating Soluble ST2 Levels and the Effects of Nesiritide in Acute Decompensated Heart Failure / W.H.W. Tang, Y. Wu, J.L. Grodin et al. // *JACC: Heart Failure*. - 2016. - Vol. 4. - № 1. – P. 68-77.
139. Troughton R.W. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations / R.W. Troughton, C.M. Frampton, T.G. Yandle et al. // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355. – P. 1126-1130.
140. Van Vark L.C. Prognostic Value of Serial ST2 Measurements in Patients with Acute Heart Failure / L.C. Van Vark, I. Lesman-Leegte, S.J. Baart et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. - Vol. 70. - № 19. - P. 2378-2388.
141. Vondrakova D. New biomarkers and heart failure / D. Vondrakova, F. Malek, R. Ost'adal et al. // *Cor et Vasa*. – 2013. - Vol. 55. - № 4. – P. 345-354.
142. Wedel H. Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): incremental value of apolipoprotein A-1, High-sensitivity C-reactive peptide and N-terminal pro B-type

- natriuretic peptide / H. Wedel, J. McMurray, M. Lindberg et al. // *European Journal of Heart Failure*. - 2009. - Vol. 11. - № 3. – P. 281-291.
143. Weinberg E.O. ST2 protein in heart disease: From discovery to mechanisms and prognostic value / E.O. Weinberg // *Biomarkers in Medicine* – 2009. – Vol. 3. - № 5. – P. 495-511.
144. Wojtczak-Soska K. Soluble ST2 protein in chronic heart failure is independent of traditional factors / K. Wojtczak-Soska, T. Pietrucha, A. Sakowicz et al. // *Clinical research*. – 2013. – Vol. 9. - № 1. – P. 21-26.
145. Won H. Plasma Adiponectin Concentration and Its Association with Metabolic Syndrome in Patients with Heart Failure / H. Won, S.M. Kang, M.J. Shin et al. // *Yonsei Medical Journal*. - 2012. - Vol. 53. - № 1. – P. 91-98.
146. Wong P. C. Y. The renal and cardiovascular effects of natriuretic peptides / P. C.Y. Wong, J. Guo, A. Zhang // *Advances in Physiology Education*. - 2017. - Vol. 41. - № 2. - P. 179-185.
147. Yamauchi T. Physiological and pathophysiological roles of adiponectin and adiponectin receptors in the integrated regulation of metabolic and cardiovascular diseases / T. Yamauchi, T. Kadowaki // *International Journal of Obesit*. – 2008. - Vol. 32. - №7. – P. 13-18.
148. Yancy C.W. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America / C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt et al. // *Circulation*. – 2017. - Vol. 136. - № 6. – P. 137-61.
149. Yang Y. Association of B-type natriuretic peptide with coronary plaque subtypes detected by coronary computed tomography angiography in patients with stable chest pain / Y. Yang, C. Li, L. Zhao // *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. – 2017. - Vol. 33. – № 10. - P. 1599-1606.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

БРОШЮРА ПАЦИЕНТА

«Лабораторное обеспечение контроля за хронической сердечной недостаточностью у пациентов с метаболическим синдромом»

Мы приглашаем Вас стать участником исследования Седовой Натальи Александровны, ассистента кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2-й Боткинский проезд, д.5, кор.17, - «Лабораторное обеспечение контроля за хронической сердечной недостаточностью у пациентов с метаболическим синдромом», под руководством д.м.н М.А.Годкова.

Цель исследования:

В данном исследовании мы хотим определить особенности изменений биомаркеров воспаления, повреждения и метаболических нарушений у больных хронической сердечной недостаточностью, отягощенной метаболическим синдромом.

План исследования:

1. Мы планируем изучить особенности изменения лабораторных показателей в группах больных ХСН без МС и ХСН с МС, оценить корреляционные связи лабораторных показателей повреждения ССС и анатомо-функциональных показателей сердца.

2. Мы рассчитываем определить особенности изменений биомаркеров воспаления и повреждения миокарда, а также сочетанного влияния метаболических лабораторных показателей и биологических активных факторов жировой ткани у больных ХСН и МС.

3. Мы будем использовать метод ранжирования лабораторных маркеров для оценки степени повреждения сердечной мышцы.

4. Мы собираемся определить наиболее значимые лабораторные показатели и их сочетания для прогноза эффективности лечения, оценки тяжести течения и исхода ХСН.

5. Исследование будет осуществляться на базе ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ» (кафедра терапии ИПО).

Вам будет проводиться:

- Стандартное обследование (сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, измерение массы тела, роста, окружности талии, общий анализ крови, биохимическое исследование крови, общий анализ мочи, электрокардиография) – 1 раз за время госпитализации врачом, проводящим данное исследование;
- Эхокардиография – 1 раз за время госпитализации.

Взятие крови для исследования:

Мы будем производить взятие крови в объеме, соответствующем исследованию, в пробирки с антикоагулянтом Vacuette (Greiner Bio-One, Австрия) путем пункции периферической вены при поступлении в стационар.

Наше исследование рационально спланировано с учётом минимизации дискомфорта и инвазивных процедур; направлено на получение важных результатов в области оценки выраженности субклинического воспаления, нарушений липидного, углеводного метаболизма и биологических активных факторов жировой ткани у больных с ХСН и МС, что необходимо учитывать при лечении больных ХСН с отягощенной патологией.

Данное исследование проводится в соответствии с Хельсинкской Декларацией и нормативной законодательной базой.

Вы имеете право в любой момент отказаться от участия в исследовании, но это ни в коей мере не скажется на качестве оказания медицинской помощи.

Научный руководитель:

д.м.н

М.А.Годков

Исследователь:

Ассистент

Н.А.Седова

Контактный телефон: 8-905-533-91-15

ПРИЛОЖЕНИЕ Б**ФОРМА ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ ДОБРОВОЛЬЦА**

Я, _____

(Ф.И.О., паспортные данные)

получил(а) полную и понятную мне информацию от Седовой Натальи Александровны, соискателя ученой степени кандидата медицинских наук кафедры Клинической Лабораторной Диагностики, 2-й Боткинский проезд, д.5, кор.17, о планируемом исследовании:

«Лабораторное обеспечение контроля за хронической сердечной недостаточностью у пациентов с метаболическим синдромом», под руководством д.м.н. Годкова М.А., его цели, методах и возможных рисках. Мне сообщено также о продолжительности исследования и ожидаемых результатах.

Я поставлен(а) в известность, что имею право в любой момент отказаться от участия в исследовании, но это, ни в коей мере не скажется на качестве оказания мне медицинской помощи.

У меня было достаточно времени, чтобы принять решение об участии в исследовании. Я даю свое согласие на участие в исследовании.

Я добровольно даю согласие на то, чтобы мои персональные данные, полученные в ходе исследования, были опубликованы и использовались в научных целях, в порядке, установленном законодательством Российской Федерации о персональных данных.

Подпись и расшифровка подписи участника исследования _____

Подпись и расшифровка подписи научного руководителя _____ Годков М.А.

Подпись и расшифровка подписи соискателя ученой степени _____ Седова Н.А.

«__» _____ 20__ г.