

БАЗАЕВА ЕКАТЕРИНА ВЯЧЕСЛАВОВНА

**КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ПАРАМЕТРЫ СИСТОЛИЧЕСКОЙ И  
ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЙ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И  
УРОВНЕЙ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ У БОЛЬНЫХ  
С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ  
С РАЗЛИЧНОЙ ВЕЛИЧИНОЙ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА  
ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

14.01.05 – кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена в отделе клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

д.м.н., профессор, член-корр. РАН

**Бойцов Сергей Анатольевич**

**Официальные оппоненты:**

руководитель научно-диспансерного отдела  
НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова  
ФГБУ Российский кардиологический  
научно-производственный комплекс  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, г. Москва,  
доктор медицинских наук, профессор

**Агеев Фаиль Таипович**

профессор кафедры госпитальной терапии №2  
лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский  
национальный исследовательский медицинский  
университет им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России, г. Москва,  
доктор медицинских наук, профессор

**Гендлин Геннадий Ефимович**

**Ведущая организация:** ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.016.01 на базе ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3) и на сайте [www.gnicpm.ru](http://www.gnicpm.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук, с.н.с.

**Киселева Наталия Васильевна**

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертония
АД	– артериальное давление
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМТ	– индекс массы тела
ИФА	– иммуноферментный анализ
КДО	– конечно-диастолический объем
ЛЖ	– левый желудочек
МЖП	– межжелудочковая перегородка
НУП	– натрийуретический пептид
ПЗР	– передне-задний размер
РФД-15	– ростовой фактор дифференцировки-15
САД	– систолическое артериальное давление
СД	– сахарный диабет
СДЛА	– систолическое давление в легочной артерии
СН	– сердечная недостаточность
СН-СФВ ЛЖ	– сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка
ТДИ	– тканевое доплерографическое исследование
ТШХ	– тест 6-минутной ходьбы
УМОДМ	– ультразвуковая методика оценки деформации миокарда
ФВ	– фракция выброса
ФК	– функциональный класс
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ШОКС	– шкала оценки клинического состояния
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография
ANP	– atrial natriuretic peptide, предсердный натрийуретический пептид
NT-proBNP	– N-terminal pro-brain natriuretic peptide, натрийуретического гормона (В-типа) N-концевой пропептид
НУНА	– New York Heart Association, Нью-Йоркская ассоциация сердца

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** В настоящее время ХСН продолжает оставаться актуальной проблемой современной кардиологии. Традиционно СН и ее тяжесть ассоциируют со снижением сократительной способности сердца, т.е. с нарушением систолической функции миокарда ЛЖ, которую оценивают по величине ФВ ЛЖ (Мареев В.Ю. и др., 2010). Систолическую СН диагностируют при ФВ ЛЖ <40% (Мареев В.Ю. и др., 2010). Однако значительная часть больных ХСН имеет нормальную или почти нормальную (незначительно сниженную) ФВ ЛЖ (Hogg K, et al, 2004; Sharma K, et al, 2014). В таких случаях целесообразно говорить о СН-СФВ ЛЖ. В последние годы ее изучению уделяют особое внимание, что обусловлено широкой распространенностью СН-СФВ ЛЖ среди больных ХСН по данным Мареева В.Ю. и др. (2013), 43-54% всех случаев ХСН, и трудностями ее диагностики при использовании стандартных методов обследования: ЭхоКГ с доплерографией и ТДИ. В этой связи разработка, изучение и внедрение в клиническую практику новых инструментальных и лабораторных методов диагностики СН-СФВ ЛЖ представляются весьма актуальными.

Помимо разграничения ХСН с сохраненной ( $\geq 50\%$ ) и сниженной ( $\leq 40\%$ ) ФВ ЛЖ, в последнее время выделяют пациентов с пограничными (41-49%) значениями ФВ ЛЖ (Мареев В.Ю. и др., 2013; Yancy CW, et al, 2013). Значения ФВ ЛЖ в диапазоне 41-49% представляют собой так называемую «серую» зону, которая пока практически не изучена. Тем не менее, очевидно, что эта категория пациентов нуждается в выделении в отдельную группу, поскольку по многим клиническим, лабораторным и инструментальным показателям отличается от больных СН-СФВ ЛЖ и от пациентов с систолической СН.

Одним из новых инструментальных методов диагностики ХСН, особенно с сохраненной или пограничной ФВ ЛЖ, является высокочувствительная УМОДМ, с появлением которой стало возможным более детальное изучение регионарной систолической и диастолической функций миокарда ЛЖ не только продольных и радиальных, но и циркулярных волокон (Алехин М.Н., 2003). Новая технология лишена угловых ограничений, присущих ТДИ, что делает возможным оценку продольной сократимости даже верхушечных сегментов ЛЖ. Благодаря УМОДМ стало доступным изучение таких показателей деформации миокарда, как апикальное и базальное кручение, скручивание и раскручивание ЛЖ, что позволяет по-новому оценивать физиологию и патологию сокращения и расслабления миокарда (Алехин М.Н., 2003).

Еще одним перспективным методом диагностики ХСН считают определение в крови концентрации биохимических маркеров (Neil B, et al, 2015). Классическими биомаркерами ХСН являются НУП, содержание которых в крови тесно коррелирует с тяжестью дисфункции миокарда ЛЖ (Мареев В.Ю. и др., 2013). НУП являются биохимическими маркерами миокардиального стресса; помимо них, к этой группе также относят РФД-15 и галектин-3. В последние годы появились данные о том, что диагностической значимостью при ХСН могут обладать и биохимические маркеры воспаления, такие как пентраксин-3 и адипонектин (Tang WH, et al., 2008), но это направление лабораторной диагностики ХСН пока изучено мало.

Клиническая симптоматика ХСН с сохраненной и пограничной ФВ ЛЖ, особенно на ранних стадиях, в состоянии покоя нередко отсутствует и проявляется главным образом во время физических нагрузок, что затрудняет своевременную диагностику и в конечном итоге негативно влияет на прогноз у этих пациентов. Имеются все основания полагать, что проведение лабораторно-инструментального обследования на пике физической нагрузки может значительно облегчить и улучшить диагностику этих форм ХСН. Использование с этой целью УМОДМ и определение содержания в крови биохимических маркеров миокардиального стресса и воспаления представляется перспективным, однако пока практически не исследованным.

**Цель исследования.** Сравнить клинико-anamнестические данные, параметры систолической и диастолической функций миокарда ЛЖ по результатам ЭхоКГ с оценкой деформации миокарда, содержания в крови биохимических маркеров в покое и на пике физической нагрузки у больных с ХСН I-II ФК (НУНА) с сохраненной, пограничной и сниженной ФВ ЛЖ.

**Задачи исследования:**

1. Сравнить клинико-anamнестические данные, показатели толерантности к физической нагрузке, используя ТШХ, и выраженность клинических проявлений ХСН по ШОКС у больных с ХСН I-II ФК (НУНА) с различной величиной ФВ ЛЖ сохраненной, пограничной, сниженной.
2. Оценить показатели систолической и диастолической функций миокарда ЛЖ по результатам трансторакальной ЭхоКГ и высокочувствительной УМОДМ у больных с ХСН I-II ФК (НУНА) с различной величиной ФВ ЛЖ сохраненной, пограничной, сниженной, в покое и на пике физической нагрузки; сопоставить полученные данные с аналогичными параметрами у здоровых добровольцев.

3. Изучить уровни биохимических маркеров миокардиального стресса NT-proBNP, ANP, галектин-3, РФД-15, и воспаления адипонектин, пентраксин-3, в крови у больных с ХСН I-II ФК (NYHA) с различной величиной ФВ ЛЖ сохраненной, пограничной, сниженной, в покое и на пике физической нагрузки; сопоставить полученные данные с аналогичными параметрами у здоровых добровольцев.
4. Провести комплексное сравнение клинических и лабораторно-инструментальных показателей у больных с ХСН I-II ФК (NYHA) с пограничной ФВ ЛЖ с аналогичными параметрами у больных с ХСН со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ.
5. У больных с ХСН I-II ФК (NYHA) с различной ФВ ЛЖ изучить взаимосвязи между величиной ФВ ЛЖ, параметрами УМОДМ и содержанием в крови биохимических маркеров миокардиального стресса и воспаления.
6. Оценить диагностическое значение параметров УМОДМ в выявлении ХСН с различной величиной ФВ ЛЖ.
7. Изучить диагностическую ценность определения в крови биохимических маркеров миокардиального стресса и воспаления в выявлении ХСН с различной величиной ФВ ЛЖ.

**Научная новизна.** Впервые в отечественной практике выполнена комплексная оценка клинико-anamnestических данных, показателей систолической и диастолической функций миокарда ЛЖ по результатам трансторакальной ЭхоКГ в сочетании с высокочувствительной УМОДМ, содержания в крови новых биохимических маркеров миокардиального стресса и воспаления у больных с ХСН I-II ФК (NYHA), имеющих различную ФВ ЛЖ.

Впервые в отечественной практике у больных с ХСН I-II ФК (NYHA) с различной ФВ ЛЖ изучены взаимосвязи параметров УМОДМ и содержания в крови биохимических маркеров миокардиального стресса и воспаления с величиной ФВ ЛЖ.

Впервые в отечественной практике обнаружено, что все параметры деформации, скручивания, раскручивания и кручения миокарда ЛЖ в покое и на пике физической нагрузки обладают диагностической значимостью в отношении СН-СФВ ЛЖ, при этом наибольшую значимость и максимальные значения чувствительности (100%) и специфичности (100%) имеет скручивание ЛЖ на пике физической нагрузки. ROC-анализ не подтвердил диагностическую значимость ни одного параметра УМОДМ как маркера ХСН с пограничной и сниженной ФВ ЛЖ.

Впервые в отечественной практике установлено, что определение содержания в крови NT-proBNP, ANP, галектина-3, пентраксина-3 и РФД-15 наиболее целесообразно для подтверждения диагноза ХСН, а адипонектина, напротив, для его исключения.

**Практическая значимость.** Результаты представленной работы дают возможность использовать параметры УМОДМ для подтверждения диагноза ХСН у больных с СН-СФВ ЛЖ.

Подтверждена диагностическая значимость количественного определения адипонектина методом конкурентного ИФА как маркера СН-СФВ ЛЖ с чувствительностью 94% и специфичностью 93%.

Результаты анализа клинико-анамнестических параметров, показателей систолической и диастолической функций миокарда ЛЖ по результатам УМОДМ, а также содержания в крови биохимических маркеров миокардиального стресса и воспаления в условиях покоя и на пике физической нагрузки у больных с ХСН I-II ФК (NYHA) с различной величиной ФВ ЛЖ (<41%, 41-49%, >49%) свидетельствуют о наличии достоверных различий большинства указанных параметров между этими группами пациентов, что является аргументом в пользу выделения больных с пограничной величиной ФВ ЛЖ в отдельную группу.

**Внедрение.** Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ «ГНИЦПМ» МЗ РФ.

**Апробация диссертации** состоялась 16 июня 2016 г. на заседании апробационной комиссии ФГБУ «ГНИЦПМ» МЗ РФ. Диссертация рекомендована к защите.

**Публикации.** По теме диссертации опубликованы 4 печатные работы, в т.ч. 3 статьи в журналах, включенных в перечень Высшей Аттестационной Комиссии. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конгрессе «Сердечная недостаточность» (Москва, 2015), конференции «Неотложная кардиология» (Москва, 2015), XXIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2016), Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2016). Автор заняла 1 место в конкурсе молодых ученых на конгрессе «Сердечная недостаточность» (Москва, 2015).

**Объем и структура диссертации.** Диссертация представлена на 119 страницах компьютерной верстки и состоит из введения, обзора литературы; трех глав, включающих материал и методы исследования, результаты исследования и обсуждение полученных результатов; выводов; практических рекомендаций; списка литературы,

состоящего из 15 отечественных и 83 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 45 таблицами и 4 рисунками.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В одномоментное, когортное исследование включены 140 человек обоих полов в возрасте 24–84 года, в т.ч. 105 больных с ХСН и 35 здоровых добровольцев.

**Критерии включения в исследование являлись:** возраст  $\geq 18$  лет; клинические проявления ХСН I-II ФК (NYHA) в стадии компенсации; сумма баллов ШОКС  $\geq 3$ ; синусовый ритм по данным ЭКГ; уровень в крови NT-proBNP  $>125$  пг/мл; отсутствие изменений базовой медикаментозной терапии сердечно-сосудистых заболеваний в предшествующий месяц; письменное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии исключения из исследования:** врожденные и приобретенные пороки сердца; острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения и транзиторная ишемическая атака в предшествующие 6 мес.; нарушения проводимости сердца: синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада II и III степеней; хроническая болезнь почек; тромбоэмболия легочной артерии и злокачественные новообразования в анамнезе; хроническая обструктивная болезнь легких и другие заболевания органов дыхания; острые инфекционные заболевания и обострение хронических заболеваний на момент включения в исследование; дефицит массы тела и ожирение ИМТ  $<18,5$  и  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>; СД 1 типа; беременность, ранний послеродовой период, период лактации; увеличение массы тела на 5 кг в течение предшествующего мес.

Диагноз ХСН верифицировали в соответствии с рекомендациями (2012 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; Мареєв В.Ю. и др., 2013) при наличии у пациента двух ключевых критериев: характерных симптомов ХСН: одышка, утомляемость, ограничение физической активности, отеки лодыжек; объективных признаков дисфункции сердца в покое, о наличии которых судили по результатам ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенографии органов грудной клетки и по содержанию в крови NT-proBNP  $>125$  пг/мл.

В контрольную группу включили практически здоровых лиц, у которых при ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенографии органов грудной клетки отсутствовали объективные признаки дисфункции сердца в покое, а содержание в крови NT-proBNP не превышало 125 пг/мл.



На первом этапе у всех обследуемых был верифицирован или опровергнут диагноз ХСН. У больных с ХСН была оценена тяжесть клинического состояния по ШОКС и определен ФК ХСН (NYHA) на основании результатов ТШХ. Всем обследуемым была выполнена УМОДМ и исследованы уровни биомаркеров в крови NT-proBNP, ANP, адипонектин, галектин-3, пентраксин-3, РФД-15 в условиях покоя. Так же после проведения ТШХ определяли содержание в крови NT-proBNP у всех обследуемых и пентраксина-3 – только у больных с ХСН при ФВ ЛЖ >49% и 41-49%.

Второй этап включал в себя проведение нагрузочного теста. Через 3-5 суток после первого этапа всем обследуемым выполнили стресс-ЭхоКГ с велоэргометрией, сразу после завершения которой провели УМОДМ и определили содержание в крови NT-proBNP и пентраксина-3.

**Методы лабораторных исследований.** Все биохимические исследования выполнены на иммунохимическом анализаторе ABBOTT ARCHITECT i2000SR (США) методом ИФА по методикам, рекомендованным производителями реактивов. Для количественного определения NT-proBNP методом ИФА использовали наборы реактивов NT-proBNP ELISA (Biomedica Immunoassays, Австрия). Диапазон измерения NT-proBNP 10–5424 пг/мл. Для количественного определения ANP методом конкурентного ИФА применяли наборы реактивов RayBio® ANP Enzyme (человеческий/мышинный/крысиный) (RayBiotech, Inc., США). Диапазон измерения ANP 2,3–1000 пг/мл. Для количественного определения галектина-3 методом ИФА использовали наборы реактивов human Galektin-3 ELISA (Bender MedSystems, США). Диапазон измерения галектина-3 – 0,12–25,0 нг/мл. Для количественного определения адипонектина методом конкурентного ИФА применяли наборы реактивов Human Adiponectin ELISA (Bio Vendor, Чехия). Диапазон измерения адипонектина 0,026–100 мкг/мл. Для количественного определения РФД-15 методом ИФА использовали наборы реактивов Human GDF-15/MIC-1 ELISA (Bio Vendor, Чехия). Диапазон измерения РФД-15 – 22–4480 пг/мл. Для количественного определения пентраксина-3 методом твердофазного ИФА использовали наборы реактивов Human PENTRAXIN 3 ELISA (Nucult biotech, Нидерланды). Диапазон измерения пентраксина-3 – 78–5000 нг/мл.

**Методы инструментальных исследований.**

*Трансторакальная ЭхоКГ* была выполнена по стандартному методу на ультразвуковом аппарате Phillips Medical Systems IE-33 (Германия) секторным датчиком S 5-1 с частотой излучения 5 МГц. Изображения регистрировали в М- и В-режимах, а

также в импульсно-волновом доплеровском режиме и сохраняли в цифровом формате для последующего покадрового анализа различных параметров работающего сердца больного в реальном масштабе и времени. Запись исследования была синхронизирована с ЭКГ для определения фаз сердечного цикла; записывали 3-5 сердечных циклов во время задержки пациентом дыхания. Все измерения были усреднены от 3 сердечных циклов. Оценивали следующие параметры, характеризующие систолическую и диастолическую функции миокарда ЛЖ: ПЗР ЛЖ, толщину МЖП и задней стенки ЛЖ, массу миокарда ЛЖ, КДО ЛЖ, ФВ ЛЖ, СДЛА, соотношения  $E/E'$  и  $E/A$ .

**Стресс-ЭхоКГ с велоэргометрией** проводили на горизонтальном велоэргометрическом комплексе фирмы SHILLER (Швейцария) со специальным программным модулем к ультразвуковому аппарату и мультисекторным датчиком в В- и М-режимах визуализации в парастернальных позициях по длинной и короткой осям, апикальных 4- и 2-камерной позициях. Метод проведения стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой соответствовал рекомендациям Европейской эхокардиографической ассоциации (Sicari R, et al., 2008). Цель стресс-ЭхоКГ заключалась в том, чтобы обеспечить обследуемым адекватную физическую нагрузку и исключить ишемию миокарда во время ее выполнения, поскольку сразу после завершения стресс-ЭхоКГ переходили к УМОДМ. Велоэргометрию проводили в положении лежа с частотой педалирования 60 в мин. Исследование начинали с мощности 25 Вт; нагрузку увеличивали ступенчато, прирост каждой ступени составлял 25 Вт с интервалом 3 мин. В конце каждой ступени выполняли ЭхоКГ. Осуществляли непрерывный визуальный мониторинг ЭКГ на экране аппарата; по окончании каждой ступени регистрировали ЭКГ в 12 отведениях; ежеминутно измеряли АД.

**Ультразвуковая методика оценки деформации миокарда.** Количественный анализ параметров УМОДМ осуществлялся в режиме off-line на рабочей станции QLAB (Advanced Ultrasound Quantification Software Release 8.1.2, Philips). Для этого предварительно были записаны двухмерные ЭхоКГ изображения с увеличением градации серой шкалы при частоте кадров 60-80 в сек. Из парастернальной позиции были получены изображения ЛЖ по короткой оси на базальном основании ЛЖ, видны створки митрального клапана, и апикальном верхушка ЛЖ, уровнях. Также были получены изображения из апикального доступа в 4-, 2- и 3-камерной позициях ЛЖ. В каждой позиции было записано по 3 последовательных сердечных цикла в конце выдоха.

Оценивали продольную, радиальную и циркулярную деформацию миокарда ЛЖ, а также параметры скручивания, раскручивания и кручения миокарда ЛЖ. После выбора соответствующих изображений и расстановки ключевых точек программное обеспечение рабочей станции автоматически определяло границы эндокарда, эпикарда и срединную линию в каждом кадре цикла. Исследователь имел возможность корректировать границы в зависимости от качества отслеживания движения миокарда на кинопетле. Качество отслеживания при любом виде анализа оценивали визуально, а также по графику кривых. Возврат в исходную точку считали адекватным отслеживанием. При этом значения деформации должны были совпадать в начале и конце сердечного цикла. Изображения, имеющие плохое качество отслеживания, из анализа исключили. После оценки качества отслеживания и обработки были получены параметры деформации, скручивания, раскручивания и кручения ЛЖ и их кривые. Дополнительно оценивали внутри- и межисследовательскую воспроизводимость метода.

**Методы статистического анализа.** Для статистической обработки результатов использовали программу SPSS 21.0 (SPSS Inc., США). Вид распределения количественных признаков анализировали при помощи теста Колмогорова-Смирнова. При параметрическом распределении признака вычисляли среднее ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $SD$ ); результаты представлены как  $M \pm SD$ . Для качественных порядковых и количественных признаков, вид распределения которых не соответствовал параметрическому, вычисляли медиану ( $Me$ ) и интерквартильный размах (25-й перцентиль; 75-й перцентиль); результаты представлены как  $Me$  (25%; 75%). Для сравнения двух групп использовали критерий Манна-Уитни для количественных переменных, двусторонний точный тест Фишера или  $\chi^2$  Пирсона – для качественных. Для сравнения трех групп применяли критерий Крускала-Уоллиса для количественных переменных и  $\chi^2$  Пирсона – для качественных. Динамику показателей внутри групп на фоне физической нагрузки оценивали при помощи критерия Вилкоксона для зависимых выборок. Взаимосвязи между количественными переменными анализировали при помощи корреляционного анализа Спирмена. Для уточнения степени взаимосвязи параметров УМОДМ и уровней биохимических маркеров с величиной ФВ ЛЖ использовали многофакторный регрессионный анализ метод шагового отбора. Для оценки диагностической значимости биохимических маркеров и параметров УМОДМ как маркеров ХСН с различной величиной ФВ ЛЖ применяли ROC-анализ. В качестве

критерия диагностической значимости рассчитывали площадь под ROC-кривой. Чувствительность и специфичность показателей определяли при помощи таблиц сопряженности 2x2. Статистически значимыми считали различия при двустороннем  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Основные характеристики пациентов.

В соответствии с протоколом исследования больные с ХСН были распределены на 3 группы в зависимости от величины ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ: со сниженной (<41%) (n=35), пограничной (41-49%) (n=35) и сохраненной (>49%) ФВ ЛЖ (n=35).

Сравнение 3 групп больных ХСН по клинико-анамнестическим показателям обнаружило, что характеристики пациентов с пограничной ФВ ЛЖ оказались близки к таковым у больных с СН-СФВ ЛЖ (таблица 1).

**Таблица 1**

**Основные клинические характеристики больных ХСН в зависимости от величины ФВ ЛЖ (n=105)**

Показатель	ФВ ЛЖ >49% n=35	ФВ ЛЖ 41-49% n=35	ФВ ЛЖ <41% n=35	p для тренда*
Мужской пол, n (%)	21 (60%)	21 (60%)	26 (74%)	0,352
Возраст, годы (M±SD)	61±11	56±14	57±15	0,385
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M±SD)	26,3±2,0	26,6±2,1	26,2±2,4	0,811
Длительность ХСН, месяцы [Me (25%; 75%)]	21 (11; 34)	21 (11; 33)	25 (10; 36)	0,859
Этиология ХСН, n (%):				
ИБС	0	0	35 (100%)	-
АГ	35 (100%)	35 (100%)	31 (89%)	0,016
ФК ХСН (NYHA), n (%):				
I	31 (89%)	29 (83%)	16 (46%)	<0,001
II	4 (11%)	6 (17%)	19 (54%)	<0,001
ШОКС, баллы [Me (25%; 75%)]:				
3 балла, n	3 (3; 3)	3 (3; 3)	3 (3; 4)	0,001
4 балла, n	32	33	22	
5 баллов, n	2	1	7	
6 баллов, n	1	0	3	
6 баллов, n	0	1	3	
Дистанция в ТШХ, метры [Me (25%; 75%)]	490 (450; 510)	490 (450; 510)	425 (400; 470)	<0,001
ИМ в анамнезе, n (%)	0	0	34 (97%)	<0,001
ЧКВ в анамнезе, n (%)	0	0	16 (46%)	<0,001
Инсульт в анамнезе, n (%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)	1,0
СД 2 типа, n (%)	6 (17%)	4 (11%)	5 (14%)	0,792
САД, мм рт. ст.	135 (120; 142)	120 (115; 130)	120 (110; 140)	0,030
ДАД, мм рт. ст.	80 (80; 84)	80 (70; 80)	70 (70; 80)	0,018
ЧСС, уд/мин	70 (60; 76)	66 (62; 70)	68 (60; 72)	0,326

Примечание: \*  $\chi^2$  Пирсона или критерий Крускала-Уоллиса

Больные с ХСН с сохраненной и пограничной ФВ ЛЖ – это пациенты с АГ, у которых были преимущественно легкие клинические проявления ХСН: абсолютное большинство из них имели I ФК (NYHA) и минимальное количество баллов ШОКС. При попарном сравнении статистически значимые различия между группами были выявлены только по уровню САД, медиана значений которого была выше у больных с СН-СФВ ЛЖ - 135 vs 120 мм рт. ст. ( $p=0,016$ ).

По сравнению с пациентами с сохраненной и пограничной ФВ ЛЖ, больные ХСН со сниженной ФВ ЛЖ представляли собой более «тяжелую» категорию пациентов (таблица 1). У всех участников этой группы ХСН имела ишемическую этиологию, у большинства из них в сочетании с АГ; при этом 34 из 35 пациентов ранее перенесли ИМ; почти половина больных ранее была подвергнута ЧКВ. Тяжесть клинических проявлений ХСН была умеренной: чуть более половины из них имели II ФК (NYHA), у трети больных количество баллов ШОКС составило 4-6. Именно по характеристикам, отражающим тяжесть клинических проявлений ХСН, больные этой группы существенно отличались от пациентов двух других групп.

Контрольную группу составили 35 здоровых добровольцев, 15 мужчин, 20 женщин в возрасте 21–78 (в среднем  $48\pm 15$ ) лет. Среди них было меньше мужчин, чем в группе ХСН 43% vs 65% ( $p=0,022$ ). Также они оказались в среднем на 10 лет моложе, чем больные ХСН ( $p=0,001$ ).

#### **Характеристика систолической и диастолической функций ЛЖ по результатам ЭхоКГ у больных с ХСН с различной величиной ФВ ЛЖ.**

Медианы значений большинства параметров ЭхоКГ у больных ХСН превышали норму и оказались значительно выше, чем у здоровых добровольцев (таблица 2).

Результаты ЭхоКГ обнаружили статистически значимые различия по большинству параметров ЭхоКГ между больными с ХСН трех групп (таблица 3), но при этом оказались неоднозначными и недостаточно информативными для оценки диастолической функции миокарда ЛЖ. У больных с СН-СФВ ЛЖ, т.е. у лиц с нарушением преимущественно диастолической функции ЛЖ, медиана значений E/A соответствовала норме, а медиана E/E' находилась в пограничном диапазоне значений, так называемой «серой» зоне. Более того, медианы значений показателя E/A находились в пределах нормальных значений у всех больных с ХСН, независимо от величины ФВ ЛЖ.

Таблица 2

**Основные ЭхоКГ показатели у больных с ХСН  
и в группе контроля (n=140)**

Показатель	Нормальные значения	ХСН n=105	Контроль n=35	p
ПЗР ЛЖ, см	<4,0	4,5 (4,1; 5,2)	3,6 (3,3; 3,8)	<0,001
Толщина МЖП, см	0,7-1,1	1,2 (0,9; 1,3)	1,0 (0,8; 1,1)	<0,001
Толщина задней стенки ЛЖ, см	0,7-1,1	1,1 (0,9; 1,3)	0,9 (0,8; 1,0)	<0,001
Масса миокарда ЛЖ, граммы	мужчины 135-182	255 (231; 292)	141 (137; 150)	<0,001
	женщины 95-141	238 (231; 249)	113 (100; 122)	<0,001
КДО ЛЖ, мл	мужчины 65-193	160 (141; 223)	104 (98; 116)	<0,001
	женщины 59-136	150 (120; 196)	111 (98; 124)	<0,001
ФВ ЛЖ, %	≥60	45 (38; 51)	65 (60; 68)	<0,001
СДЛА, мм рт. ст.	≤30	30 (28; 35)	24 (21; 27)	<0,001
Е/Е', см/с	<8	15 (12; 17)	7 (6; 8)	<0,001
Е/А, см	1,0-1,5	1,4 (1,1; 1,6)	1,2 (1,1; 1,4)	0,009

Таблица 3

**Основные ЭхоКГ показатели у больных с ХСН в зависимости  
от величины ФВ ЛЖ (n=105)**

Показатель	ФВ ЛЖ >49% n=35 (1)	ФВ ЛЖ 41-49% n=35 (2)	ФВ ЛЖ <41% n=35 (3)	p1-2	p1-3	p2-3
ПЗР ЛЖ, см	4,3 (3,9; 5,0)	4,4 (4,1; 4,7)	5,2 (4,7; 5,7)	>0,05	<0,05	<0,05
Толщина МЖП, см	1,2 (1,1; 1,3)	1,2 (1,0; 1,5)	1,0 (0,7; 1,2)	>0,05	<0,05	<0,05
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,1 (1,0; 1,3)	1,2 (1,0; 1,3)	1,0 (0,9; 1,2)	>0,05	>0,05	>0,05
Масса миокарда ЛЖ, граммы	228 (209; 245)	245 (225; 271)	294 (261; 311)	<0,05	<0,05	<0,05
КДО ЛЖ, мл	127 (120; 150)	151 (140; 185)	210 (184; 275)	<0,05	<0,05	<0,05
СДЛА, мм рт. ст.	30 (26; 32)	30 (29; 33)	35 (28; 37)	>0,05	>0,05	>0,05
Е/Е', см/с	11 (10; 12)	16 (15; 18)	16 (15; 18)	<0,05	<0,05	>0,05
Е/А, см	1,0 (0,9; 1,1)	1,4 (1,3; 1,6)	1,5 (1,5; 1,7)	<0,05	<0,05	<0,05

**Диагностическая значимость параметров УМОДМ в покое и на пике физической нагрузки у больных с ХСН с различной величиной ФВ ЛЖ.**

У больных с ХСН значения всех показателей деформации, скручивания, раскручивания и кручения ЛЖ в покое были значительно ниже, чем у здоровых добровольцев ( $p < 0,001$  для всех параметров), при этом больных с ХСН трех групп также значительно различались между собой по всем параметрам УМОДМ в покое ( $p < 0,001$  для всех параметров), а корреляционный анализ обнаружил умеренные и сильные статистически значимые корреляции между параметрами УМОДМ и систолической и диастолической функциями миокарда ЛЖ, оцененными при помощи ЭхоКГ. При этом

между параметрами УМОДМ и ФВ ЛЖ была выявлена прямая взаимосвязь ( $r$  от 0,488 до 0,888;  $p < 0,001$  для всех параметров), а между параметрами УМОДМ и диастолической функцией ЛЖ – обратная ( $r$  от -0,382 до -0,787;  $p < 0,001$  для всех параметров). Таким образом полученные результаты указывают на то, что УМОДМ имеет преимущества перед трансторакальной ЭхоКГ в оценке диастолической функции миокарда ЛЖ у больных с ХСН при различной величине ФВ ЛЖ.

Поскольку все параметры УМОДМ в покое так же прямо коррелировали друг с другом ( $r$  от 0,411 до 0,983;  $p < 0,001$  для всех параметров), то для выявления наиболее значимых взаимосвязей был выполнен многофакторный регрессионный анализ, в который включили все 8 параметров УМОДМ в покое. В итоговую модель вошли 3 показателя: «скручивание», «базальное кручение» и «глобальная продольная деформация из 4-камерной позиции». При этом многофакторный анализ показал, что переменная «скручивание» объясняет 77% вариаций зависимой переменной – величины ФВ ЛЖ. Включение в модель двух других переменных повышает уровень объяснения вариации еще на 5%. Таким образом, 3 параметра УМОДМ в покое объясняют 82% вариаций значений ФВ ЛЖ у больных с ХСН, что является достаточно высоким показателем. Коэффициенты уравнения регрессии для модели в целом представлены в таблице 4.

**Таблица 4**

**Коэффициенты уравнения регрессии для многофакторной регрессионной модели (n=105)**

Показатель	B	95% ДИ для B	t	p
Константа	6,906	1,442-12,369	2,507	0,014
Скручивание	2,010	1,548-2,472	8,628	<0,001
Базальное кручение	3,602	1,811-5,393	3,990	<0,001
Глобальная продольная деформация из 4-камерной позиции	0,617	0,203-1,031	2,955	0,004

Примечание: Зависимая переменная: ФВ ЛЖ

Представленная работа впервые продемонстрировала, что все параметры УМОДМ в покое обладают диагностической значимостью в отношении СН-СФВ ЛЖ (таблица 5).

При этом ROC-анализ показал, что наибольшей диагностической значимостью с максимальными значениями чувствительности и специфичности обладают скручивание и апикальное кручение ЛЖ. В то же время ROC-анализ не подтвердил диагностическую ценность ни одного параметра УМОДМ в покое как маркера ХСН с пограничной или

сниженной ФВ ЛЖ. Таким образом, полученные результаты дают основание рекомендовать высокочувствительную УМОДМ в условиях покоя для диагностики СН-СФВ ЛЖ. Поскольку симптоматика ХСН, особенно на ранних стадиях, проявляется главным образом во время физической нагрузки, то это дает основания полагать, что лабораторно-инструментальные исследования на пике физической нагрузки могут дать важную диагностическую информацию у больных с ХСН. Поэтому в настоящем исследовании была изучена диагностическая ценность параметров УМОДМ на пике физической нагрузки стресс-ЭхоКГ с велоэргометрией.

Как и в покое, у больных ХСН значения всех параметров УМОДМ на пике нагрузки оказались ниже, чем у здоровых лиц ( $p < 0,001$  для всех параметров). При этом значения всех параметров УМОДМ были наиболее высокими у больных с СН-СФВ ЛЖ, а у больных с ХСН с пограничной ФВ ЛЖ они занимали промежуточное положение между аналогичными параметрами больных с ХСН с сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ. Корреляционный анализ обнаружил значимые взаимосвязи всех параметров УМОДМ на пике физической нагрузки с величиной ФВ ЛЖ ( $r$  от 0,533 до 0,896;  $p < 0,001$  для всех параметров) и диастолической функцией миокарда ЛЖ ( $r$  от -0,356 до -0,779;  $p < 0,001$  для всех параметров).

**Таблица 5**

**Диагностическая значимость параметров УМОДМ в покое как маркеров СН-СФВ ЛЖ (n=105)**

Показатель	Отрезное значение	Чувствительность	Специфичность	Площадь под кривой	95% ДИ
ГПД-4, %	-13,55	90,0%	62,9%	0,896	0,836-0,955
ГПД-2, %	-13,40	88,6%	62,9%	0,882	0,818-0,946
ЦД, %	-17,37	84,3%	45,7%	0,807	0,726-0,887
РД, %	36,74	80,0%	45,7%	0,818	0,738-0,898
Скручивание, °	9,59	98,6%	97,1%	0,997	0,992-1,0
Раскручивание, °	37,49	94,3%	82,9%	0,966	0,937-0,995
Базальное кручение, °	-3,75	84,3%	74,3%	0,922	0,874-0,969
Апикальное кручение, °	10,0	97,1%	94,3%	0,998	0,994-1,0

Примечание: ГПД-4 – глобальная продольная деформация из 4-камерной позиции; ГПД-2 – глобальная продольная деформация из 2-камерной позиции; ЦД – циркулярная деформация; РД – радиальная деформация

Поскольку все параметры УМОДМ на пике физической нагрузки так же прямо коррелировали друг с другом ( $r$  от 0,487 до 0,993;  $p < 0,001$  для всех параметров), то для выявления наиболее значимых взаимосвязей был выполнен многофакторный



регрессионный анализ, в который включили все 8 параметров УМОДМ на пике физической нагрузки. В итоговую модель вошли 2 показателя: «скручивание» и «раскручивание» ЛЖ. При этом многофакторный анализ показал, что переменная «скручивание» объясняет 82% вариаций зависимой переменной – величины ФВ ЛЖ. Включение в модель переменной «раскручивание» повышает уровень объяснения вариации всего на 1%. Таким образом, 2 параметра УМОДМ на пике физической нагрузки объясняют 83% вариаций значений ФВ ЛЖ у больных с ХСН. Как и в покое, основная доля вариаций величины ФВ ЛЖ у больных с ХСН объясняется переменной «скручивание». Коэффициенты уравнения регрессии для модели в целом представлены в таблице 6.

**Таблица 6**

**Коэффициенты уравнения регрессии для многофакторной регрессионной модели (n=105)**

Показатель	B	95% ДИ для B	t	p
Константа	6,520	-4,945; 17,985	1,128	0,262
Скручивание	1,468	1,016; 1,920	6,439	<0,001
Раскручивание	0,555	0,161; 0,949	2,795	0,006

Примечание: Зависимая переменная: ФВ ЛЖ

Последующий ROC-анализ показал, что все параметры УМОДМ на пике физической нагрузки обладают диагностической значимостью в отношении СН-СФВ ЛЖ, но наибольшей диагностической ценностью и максимальными значениями чувствительности (100%) и специфичности (100%) обладает скручивание ЛЖ (таблица 7). Таким образом, из всех параметров УМОДМ в покое и на пике физической нагрузки наиболее ценным и информативным маркером СН-СФВ ЛЖ является скручивание ЛЖ. Учитывая, что, по сравнению с оценкой параметров УМОДМ в состоянии покоя, на пике физической нагрузки чувствительность и специфичность скручивания ЛЖ возрастают до 100%, то определение данного показателя наиболее целесообразно именно на пике физической нагрузки.

ROC-анализ не подтвердил диагностическую значимость ни одного параметра УМОДМ на пике физической нагрузки как маркера ХСН с пограничной и сниженной ФВ ЛЖ.

**Диагностическая значимость параметров УМОДМ на пике нагрузки  
как маркеров СН-СФВ ЛЖ (n=105)**

Показатель	Отрезное значение	Чувствительность	Специфичность	Площадь под кривой	95% ДИ
ГПД-4, %	-14,85	88,6%	71,4%	0,916	0,864-0,968
ГПД-2, %	-14,15	87,1%	71,4%	0,902	0,845-0,959
ЦД, %	-18,25	84,3%	51,4%	0,836	0,762-0,911
РД, %	34,50	82,9%	37,1%	0,796	0,713-0,879
Скручивание, °	13,02	100%	100%	1,0	1,0-1,0
Раскручивание, °	41,56	94,3%	88,6%	0,992	0,981-1,0
Базальное кручение, °	-4,85	94,3%	77,1%	0,963	0,933-0,993
Апикальное кручение, °	13,40	92,9%	88,6%	0,990	0,978-1,0

Примечание: ГПД-4 – глобальная продольная деформация из 4-камерной позиции; ГПД-2 – глобальная продольная деформация из 2-камерной позиции; ЦД – циркулярная деформация; РД – радиальная деформация

Так как, по данным многофакторного регрессионного анализа, ценность обеих моделей параметров УМОДМ в покое и на пике нагрузки оказалась практически идентичной, то на следующем этапе была изучена динамика параметров УМОДМ, о которой судили по показателю дельта-процент. Было показано, что динамика параметров УМОДМ у больных с ХСН с различной величиной ФВ ЛЖ на фоне физической нагрузки имеет разнонаправленный характер, при этом четкие закономерности возрастания или убывания показателей в зависимости величины ФВ ЛЖ не обнаружено, но прирост параметров деформации ЛЖ оказался значительно ниже прироста показателей скручивания и кручения ЛЖ. По этой причине расчет динамики параметров УМОДМ на фоне нагрузки не целесообразен.

Таким образом, представленное исследование впервые показало, что УМОДМ, выполняемая как в состоянии покоя, так и на пике физической нагрузки, обладает высокой чувствительностью в отношении СН-СФВ ЛЖ и может быть использована в клинической практике для диагностики этой формы ХСН. При этом из всех параметров УМОДМ наиболее значимым маркером СН-СФВ ЛЖ, который имеет максимальные значения чувствительности и специфичности, является скручивание ЛЖ. Определение этого параметра УМОДМ наиболее информативно на пике физической нагрузки, поскольку в этом случае его чувствительность и специфичность достигают 100%.

**Диагностическая значимость биохимических маркеров миокардиального стресса и воспаления в покое и на пике физической нагрузки у больных с ХСН с различной величиной ФВ ЛЖ.**

У больных с ХСН содержание в крови биохимических маркеров в состоянии покоя было значительно выше, чем у здоровых добровольцев за исключением адипонектина, уровень которого при ХСН ниже, чем у здоровых лиц, и четко коррелировало с величиной ФВ ЛЖ. Наиболее высокий уровень NT-proBNP, ANP, галектина-3, пентраксина-3 и РФД-15 оказался у больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ; содержание адипонектина, наоборот, было выше у больных с СН-СФВ ЛЖ (таблица 8).

**Таблица 8**

**Исходное содержание биомаркеров у больных с ХСН в зависимости от величины ФВ ЛЖ (n=105)**

Показатель	ФВ ЛЖ >49% n=35	ФВ ЛЖ 41-49% n=35	ФВ ЛЖ <41% n=35	p для тренда*
NT-proBNP, пг/мл	172,5 (144,3; 205,6)	411,4 (297,2; 504,7)	751,9 (663,8; 825,2)	<0,001
ANP, пг/мл	36,0 (33,9; 36,9)	45,9 (41,4; 48,3)	61,0 (57,5; 64,7)	<0,001
Адипонектин, нг/мл	9,67 (8,62; 10,05)	7,73 (4,82; 8,19)	3,00 (2,27; 3,66)	<0,001
Галектин-3, нг/мл	0,05 (0,00; 0,08)	0,20 (0,14; 0,27)	4,21 (0,86; 7,97)	<0,001
Пентраксин-3, нг/мл	7,9 (7,4; 8,5)	12,5 (12,1; 13,1)	19,8 (18,5; 21,2)	<0,001
РФД-15, пг/мл	2520 (2325; 2665)	3610 (3095; 4055)	5480 (5000; 7260)	<0,001

Примечание: \* критерий Крускала-Уоллиса

Корреляционный анализ обнаружил сильные ассоциации между величиной ФВ ЛЖ и содержанием всех биохимических маркеров ХСН в крови: между величиной ФВ ЛЖ и содержанием адипонектина выявлена прямая ( $r=0,862$ ;  $p<0,001$ ) взаимосвязь, а между ФВ ЛЖ и остальными биомаркерами – обратная ( $r$  от  $-0,858$  до  $-0,901$ ;  $p<0,001$  для всех маркеров). Многофакторный регрессионный анализ показал, что переменные «пентраксин-3» и «адипонектин» объясняют 81% вариаций величины ФВ ЛЖ.

Последующий ROC-анализ подтвердил диагностическую ценность адипонектина как маркера СН-СФВ ЛЖ. Значения адипонектина  $>8,3$  нг/мл прогнозировали наличие у больных с ХСН ФВ ЛЖ  $>49\%$  с чувствительностью 94,3% и специфичностью 92,9%. Аналогично ROC-анализ подтвердил диагностическую ценность остальных изученных биомаркеров в отношении ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (таблица 9) и не обнаружил диагностической ценности ни одного из маркеров в отношении ХСН с пограничной ФВ

ЛЖ. При этом NT-proBNP, пентраксин-3 и РФД-15 обладали 100% значениями чувствительности и специфичности как маркеры ХСН со сниженной ФВ ЛЖ.

Анализ данных литературы показал, что полученные в представленной работе результаты, касающиеся изучения диагностической ценности биохимических маркеров ХСН в покое, в основном значительно отличаются от результатов других исследований. Комментировать полученные находки довольно трудно, поскольку почти все биомаркеры за исключением, NT-proBNP, при ХСН пока исследованы недостаточно, а имеющейся в литературе информации крайне мало для корректной интерпретации. В качестве возможной причины выявленных различий отметим, что в настоящем исследовании участвовали пациенты с ХСН преимущественно легкой степени тяжести; менее трети больных имели умеренно выраженную ХСН, а больных с тяжелой ХСН не было вообще. В любом случае полученные результаты представляют несомненный научно-практический интерес и подтверждают необходимость и целесообразность дальнейших исследований в этом направлении.

**Таблица 9**

**Диагностическая значимость биохимических маркеров у больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (n=105)**

Показатель	Отрезное значение	Чувствительность	Специфичность	Площадь под кривой	95% ДИ
NT-proBNP, пг/мл	513	100%	100%	1,0	1,0-1,0
ANP, пг/мл	50,7	100%	97,1%	1,0	0,999-1,0
Галектин-3, нг/мл	0,34	98,6%	91,4%	0,996	0,989-1,0
Пентраксин-3, нг/мл	15,8	100%	100%	1,0	1,0-1,0
РФД-15, пг/мл	4423	100%	100%	1,0	1,0-1,0

Примечание:  $p < 0,001$  во всех случаях

По аналогии с параметрами УМОДМ было оценено содержание в крови двух биохимических маркеров – NT-proBNP и пентраксина-3 – на пике физической нагрузки. Концентрации NT-proBNP после ТШХ и проведения стресс-ЭхоКГ с велоэргометрией были определены у всех обследуемых. Содержание пентраксина-3 после ТШХ измерили только у больных с ХСН с ФВ ЛЖ >49% и 41-49%; во время проведения стресс-ЭхоКГ с велоэргометрией – у всех больных с ХСН и группы контроля (табл. 10).

Динамика содержания биомаркеров на пике нагрузки (n=140)

Группа	Показатель	Покой (1)	ТШХ (2)	Стресс-ЭхоКГ (3)	p1-2	p1-3
Больные ХСН (n=105)	NT-proBNP, пг/мл	411,4 (203,7; 669,3)	438,8 (244,1; 759,9)	491,6 (299,5; 876,1)	<0,001	<0,001
	Пентраксин-3, нг/мл	12,5 (8,5; 18,5)	12,2 (9,7;14,4)*	16,6 (11,2; 27,4)	<0,001	<0,001
Контроль (n=35)	NT-proBNP, пг/мл	10,0 (10,0; 10,0)	10,0 (10,0; 10,0)	10,0 (10,0; 10,5)	0,180	0,001
	Пентраксин-3, нг/мл	3,5 (3,1; 4,0)	-	6,2 (5,6; 6,8)	-	<0,001

Примечание: \* у больных ХСН с ФВ ЛЖ > 50% и 41-49%

По сравнению с исходными значениями у больных с ХСН увеличение содержания биомаркеров как после ТШХ, так и во время стресс-ЭхоКГ с велоэргометрией было статистически значимым. В группе контроля ТШХ увеличивал содержание в крови NT-proBNP, что, вероятно, связано с тем, что 6-минутная ходьба в обычном темпе для здоровых людей не является серьезной нагрузкой и не вызывает каких-либо нарушений в работе сердца. В то же время более интенсивная физическая нагрузка, стресс-ЭхоКГ с велоэргометрией, вызвала существенное повышение уровня обоих маркеров даже у здоровых лиц.

#### **Параметры УМОДМ и уровни биохимических маркеров, взаимосвязанные с величиной ФВ ЛЖ у больных с ХСН.**

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что у больных с ХСН все изученные параметры УМОДМ и уровни биохимических маркеров миокардиального стресса и воспаления тесно коррелируют с величиной ФВ ЛЖ. По результатам многофакторного анализа было выявлено несколько параметров, в наибольшей степени ассоциированных с величиной ФВ ЛЖ. Такими показателями оказались: скручивание, базальное кручение и глобальная продольная деформация миокарда ЛЖ из 4-камерной позиции в покое; уровни пентраксина-3 и адипонектина в покое; скручивание и раскручивание ЛЖ на пике физической нагрузки; уровни NT-proBNP и пентраксина-3 на пике физической нагрузки.

Для уточнения параметров, обладающих наиболее сильными взаимосвязями с величиной ФВ ЛЖ, указанные 9 переменных включили в многофакторный анализ, по результатам которого определили 3 наиболее значимых показателя. Очередность

включения в модель оказалась следующей: «скручивание на пике нагрузки», «пентраксин-3 в покое», «базальное кручение в покое».

Анализ показал, что одна только переменная «скручивание на пике нагрузки» объясняет 82% вариаций зависимой переменной – величины ФВ ЛЖ. Включение в модель переменных «пентраксин-3 в покое» и «базальное кручение в покое» повышает уровень объяснения вариации ФВ ЛЖ еще на 2%. Таким образом, основная доля вариации величины ФВ ЛЖ у больных с ХСН объясняется переменной «скручивание после нагрузки». Коэффициенты уравнения регрессии для переменной «пентраксин-3 в покое» имеют отрицательные значения, а для переменных «скручивание на пике нагрузки» и «базальное кручение в покое» – положительные, что указывает на разное направление связи между предикторами и зависимой переменной: чем выше уровень пентраксина-3, тем ниже величина ФВ ЛЖ; чем выше значения параметров УМОДМ, тем выше величина ФВ ЛЖ (таблица 11).

**Таблица 11**

**Коэффициенты уравнения регрессии для многофакторной регрессионной модели (n=105)**

Предиктор	B	95% ДИ для B	t	p
Константа	31,675	19,014; 44,336	4,963	<0,001
Скручивание на пике нагрузки	1,108	0,572; 1,643	4,102	<0,001
Пентраксин-3 в покое	-0,482	-0,857; -0,108	-2,553	0,012
Базальное кручение в покое	2,139	0,311; 3,967	2,321	0,022

Примечание: *Зависимая переменная: ФВ ЛЖ*

Представленная работа также показала, что ни один из изученных биомаркеров и параметров УМОДМ не может быть использован для диагностики ХСН с пограничной ФВ ЛЖ, однако выделение таких пациентов в отдельную группу с целью дальнейшего изучения вполне оправдано, поскольку по всем параметрам УМОДМ и содержанию в крови всех биомаркеров, а так же по ряду клинических характеристик, эти пациенты существенно отличаются как от больных с СН-СФВ ЛЖ, так и от больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ.

## **ВЫВОДЫ**

1. У больных с хронической сердечной недостаточностью I-II функционального класса (NYHA) со сниженной, пограничной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка толерантность к физическим нагрузкам по данным теста 6-минутной ходьбы снижается последовательно по мере уменьшения фракции выброса левого желудочка и также последовательно нарастает выраженность

клинических проявлений по шкале оценки клинического состояния; у всех больных с хронической сердечной недостаточностью I-II функционального класса (NYHA) со сниженной фракцией выброса левого желудочка была ишемическая болезнь сердца, у всех больных с промежуточной и сохраненной фракциями выброса левого желудочка ишемическая болезнь сердца отсутствовала.

2. Показатели систолической и диастолической функций миокарда левого желудочка по данным ультразвукового метода оценки деформации миокарда в покое у пациентов с хронической сердечной недостаточностью I-II функционального класса (NYHA) и различной величиной фракции выброса левого желудочка достоверно снижаются по мере уменьшения фракции выброса левого желудочка. На пике физической нагрузки все показатели деформации миокарда левого желудочка достоверно возрастают, за исключением радиальной деформации левого желудочка, которая последовательно закономерно снижается во всех группах больных с хронической сердечной недостаточностью от сохраненной фракции выброса левого желудочка к сниженной.
3. У больных с хронической сердечной недостаточностью I-II функционального класса (NYHA) содержание в крови биохимических маркеров NT-proBNP, ANP, галектина-3, ростового фактора дифференцировки-15, пентраксина-3 и адипонектина в покое достоверно различается в зависимости от величины фракции выброса левого желудочка по сравнению со здоровыми лицами; в ответ на физическую нагрузку концентрация в крови NT-proBNP и пентраксина-3 у больных с хронической сердечной недостаточностью достоверно увеличивается.
4. Больные с хронической сердечной недостаточностью I-II функционального класса (NYHA) с пограничной фракцией выброса левого желудочка достоверно не отличаются от больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка по выраженности клинических проявлений хронической сердечной недостаточности, толерантности к физическим нагрузкам, размеру левого предсердия, толщине стенок левого желудочка, величине систолического давления легочной артерии, однако имеют большую массу миокарда и более выраженные нарушения систолической и диастолической функции левого желудочка по результатам ультразвукового метода оценки деформации миокарда, а также по содержанию в крови биохимических маркеров хронической сердечной недостаточности в покое и на пике физической нагрузки.
5. Больные с хронической сердечной недостаточностью I-II функционального класса (NYHA) с пограничной фракцией выброса левого желудочка в сравнении с

больными с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка достоверно отличаются по степени выраженности клинических проявлений, толерантности к физическим нагрузкам, основным показателям транссторакальной эхокардиографии, за исключением толщины задней стенки левого желудочка и систолического давления легочной артерии, состоянию систолической функции левого желудочка, параметрам ультразвукового метода оценки деформации миокарда, за исключением показателей раскручивания левого желудочка, содержанию в крови биохимических маркеров хронической сердечной недостаточности в покое и на пике физической нагрузки и не отличаются по показателям диастолической функции миокарда левого желудочка.

6. У больных с хронической сердечной недостаточностью I-II функционального класса (NYHA) величина фракции выброса левого желудочка достоверно положительно коррелировала со всеми изученными параметрами деформации миокарда и отрицательно – с уровнями биохимических маркеров миокардиального стресса и воспаления, кроме адипонектина. Согласно многофакторному анализу, скручивание левого желудочка на пике нагрузки, базальное кручение левого желудочка в покое и уровень пентраксина-3 в покое в наибольшей степени ассоциированы с величиной фракции выброса левого желудочка.
7. У больных с хронической сердечной недостаточностью I-II функционального класса (NYHA) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка все параметры деформации, скручивания, раскручивания и кручения миокарда левого желудочка в покое и на пике физической нагрузки обладают диагностической значимостью, особенно скручивание на пике нагрузки с чувствительностью 100% и специфичностью 100%.
8. Согласно ROC-анализу, у больных с хронической сердечной недостаточностью I-II функционального класса (NYHA) со сниженной фракцией выброса левого желудочка диагностическая значимость всех изученных биохимических маркеров хронической сердечной недостаточности в покое оказалась достоверно высокой со 100% чувствительностью и специфичностью для NT-proBNP, пентраксина-3 и ростового фактора дифференцировки-15; у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка диагностическая значимость подтверждена для адипонектина с чувствительностью 94,3% и специфичностью 92,9%; у больных с хронической



сердечной недостаточностью с пограничной фракцией выброса левого желудочка биохимические маркеры хронической сердечной недостаточности не обладают диагностической ценностью.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В связи с имеющимися различиями по клинико-анамнестическим данным и показателям лабораторно-инструментальных методов исследования у больных с ХСН I-II ФК (NYHA) со сниженной, пограничной и сохраненной ФВ ЛЖ при формулировании диагноза целесообразно указывать значение ФВ ЛЖ и выделять пациентов с пограничной ФВ ЛЖ в отдельную группу.
2. Для диагностики ХСН у больных с сохраненной ФВ ЛЖ и оценки у них систолической функции, в отличие от диагностики ХСН I-II ФК (NYHA) со сниженной и пограничной ФВ ЛЖ, целесообразно использовать УМОДМ в покое и на пике физической нагрузки.
3. Биохимические маркеры NT-proBNP, ANP, галектин-3, РФД-15 и пентраксин-3 обладают достоверной диагностической ценностью только в отношении больных с ХСН I-II ФК (NYHA) со сниженной ФВ ЛЖ; адипонектин обладает достоверной диагностической ценностью только в отношении больных с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.

### **СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Базаева Е.В.**, Мясников Р.П., Корецкий С.Н., Бойцов С.А. Возможности использования ультразвуковой методики оценки деформации миокарда при сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса левого желудочка // Сердечная Недостаточность, 2015. – Т.16. – №4. – С. 247–253.
2. **Базаева Е.В.**, Мясников Р.П., Метельская В.А., Бойцов С.А. Диагностическая значимость биологических маркеров при хронической сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса левого желудочка // Сердечная Недостаточность, 2015. – Т.16. – №1. – С. 43–51.
3. **Базаева Е.В.** Возможности использования биологических маркёров для диагностики хронической сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса левого желудочка // Тез. докл. конгресса «Сердечная Недостаточность». – Москва, 2015. – С. 56.
4. **Базаева Е.В.**, Мясников Р.П., Метельская В.А., Бойцов С.А. Диагностическая значимость биохимических маркёров при хронической сердечной недостаточности со сниженной, пограничной и сохранённой фракцией выброса левого желудочка // Кардиология, 2017. – Т.57. – №3. – С. 58–64.