



На правах рукописи

Калашникова Наталья Михайловна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ
ПОСТИНФАРКТНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖИТЕЛЕЙ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ В
ПЕРИОД ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Чита – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Зайцев Дмитрий Николаевич

Официальные оппоненты:

Штегман Олег Анатольевич – доктор медицинских наук, доцент. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения, медицины катастроф и скорой помощи с курсом ПО, г. Красноярск

Кашталап Василий Васильевич – доктор медицинских наук, доцент. Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заведующий отделом клинической кардиологии, г. Кемерово

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск

Защита состоится «02» октября 2023 года в _⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 21.2.077.01 при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ (672000, г. Чита, ул. Горького 39а)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, <http://chitgma.ru>

Автореферат разослан « ___ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.077.01

д.м.н., доцент



Мироманова Наталья Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Заболевания сердечно-сосудистой системы являются ведущей причиной смертности в большинстве стран мира (Е.В. Шляхто, 2022; К. Mc Namara, 2019). По данным Росстата, с 2014 по 2019 гг. отмечалась тенденция к снижению смертности от заболеваний системы органов кровообращения (Е.В. Шляхто, 2019; Росстат, 2022). Однако, значительное влияние на смертность оказала пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), когда, с одной стороны, все силы были направлены на борьбу с новым вирусом, а качество оказания медицинской помощи и ее доступность для больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) значительно снизились (J. Ebinger, 2020; В. Garibaldi, 2020). С другой стороны, коронавирусная инфекция в силу специфического поражения сердечно-сосудистой системы, оказала негативное влияние на клиническое течение и исходы у этой категории пациентов (Е.В. Шляхто, 2020).

Значительный вклад в развитие неблагоприятных исходов заболеваний сердечно-сосудистой системы вносят различные формы ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ) с их наиболее частым осложнением – хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Выживаемость пациентов с ХСН в течение 5 и 10 лет составляет 50% и 10%, соответственно; до 70 % пациентов умирают в течение 5 лет после первой госпитализации по поводу ХСН с наличием систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), что связано с высоким риском развития внезапной сердечной смерти (Д.С. Поляков, 2016; А.Н. Bruggink, 2007).

Высокого качества прогнозирования неблагоприятных кардиальных событий можно достичь с помощью изучения биомаркеров (S.L. Chow, 2017). В настоящее время в клинической практике таким ранним биомаркером ХСН является мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), который может использоваться для диагностики бессимптомной дисфункции сердца (Ф.Т. Агеев, 2020). Открытие в последние годы большого числа белков, помимо натрийуретических пептидов, значительно расширяет возможности в стратификации риска развития ХСН. С целью ее ранней диагностики может быть высокоэффективным многомаркерный подход (А. Savic-Radojevic, 2017). Стимулирующий фактор роста ST2 (sST2) представляет собой клинически значимый биомаркер, отражающий патофизиологические процессы в сердце и обладает прогностической ценностью при формировании СН, который может рассматриваться как предиктор неблагоприятного прогноза при данном заболевании (В. Ку, 2011; J. Vi, 2021).

Степень разработанности темы исследования. Пандемия новой коронавирусной инфекции оказала неблагоприятное влияние на прогноз пациентов с ХСН как в период заболевания, так и после перенесенной инфекции (А.Р. Вайсберг, 2022; J. Alvarez-Garcia, 2020; M.R. Mehra, 2020). Для диагностики ХСН используются натрийуретические пептиды, которые включены в клинические рекомендации по ведению и лечению пациентов с

ХСН (В.Ю. Мареев, 2018; Ф.Т. Агеев, 2020; S.R. Motiwala, 2013), но их применение не отражает все пути прогрессирования ХСН. В последние годы мультимаркерный подход у пациентов с ХСН рассматривается как перспективный метод прогнозирования неблагоприятных событий и контроля за эффективностью лечения данной категории больных (В.Н. Протасов, 2019; S.L. Chow, 2017; M. Emdin, 2018). Однако точное прогнозирование течения сердечной недостаточности до сих пор невозможно. В связи с этим изучение комбинированного использования биомаркеров, знания об эпидемиологических особенностях ХСН, а также о влиянии COVID-19 инфекции на течение и прогноз пациентов обуславливают необходимость настоящего исследования.

Цель исследования: изучить клинические особенности постинфарктной хронической сердечной недостаточности у жителей Забайкальского края в период пандемии новой коронавирусной инфекции, а также определить значение биомаркеров NT-proBNP и sST2 в прогнозировании исходов у данной категории больных.

Задачи исследования:

1. Провести анализ клинического течения хронической сердечной недостаточности у больных, включённых в госпитальный Регистр хронической сердечной недостаточности на территории Забайкальского края.
2. Изучить клинико-лабораторные особенности постинфарктной сердечной недостаточности у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19.
3. Исследовать в динамике содержание биомаркеров NT-proBNP и sST2 в сыворотке крови больных постинфарктной хронической сердечной недостаточностью и определить их взаимосвязь с основными морфофункциональными параметрами сердца.
4. На основании полученных результатов разработать прогностическую модель риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью.

Научная новизна.

Впервые в Забайкальском крае сформирован и проанализирован госпитальный регистр больных хронической сердечной недостаточностью, позволяющий оценить клинико-эпидемиологические особенности ХСН у жителей, постоянно проживающих на данной территории.

Впервые изучено в динамике содержание биомаркеров NT-proBNP и sST2 в сыворотке крови больных постинфарктной сердечной недостаточностью, в том числе, в острый период новой коронавирусной инфекции COVID-19, а также определена их диагностическая и прогностическая ценность у данной категории пациентов.

Впервые в динамике установлена взаимосвязь между клиническими проявлениями постинфарктной сердечной недостаточности, содержанием биомаркеров NT-proBNP и sST2 в сыворотке крови и морфофункциональными параметрами сердца у пациентов в острый период коронавирусной инфекции и в катамнезе, и у больных без коронавирусной инфекции в сравнительном аспекте.

Разработана программа ЭВМ для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Теоретическая и практическая значимость работы.

В результате проведенного исследования получены новые сведения о некоторых эпидемиологических особенностях хронической сердечной недостаточности у населения Забайкальского края, а также определено влияние новой коронавирусной инфекции на тяжесть клинического течения и исходы постинфарктной сердечной недостаточности.

С целью повышения прогностической точности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с постинфарктной ХСН установлена целесообразность комбинированного использования современных биомаркеров NT-proBNP и sST2.

Разработанная прогностическая модель позволит врачам в практической деятельности стратифицировать риск развития ближайших и отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, что будет способствовать своевременной оптимизации их лечения на амбулаторном этапе.

Методология и методы исследования. Методологической основой настоящего исследования явился Регистр ХСН, созданный на территории Забайкальского края. Выполнялась проспективная оценка с последующим наблюдением через 180 и 360 дней после выписки из стационара. Для исследования биомаркеров сформирована основная группа больных ХСН с новой коронавирусной инфекцией и контрольные группы пациентов с СН, не инфицированных на момент исследования вирусом SARS-CoV-2. Объект исследования – больные ХСН, находившиеся на лечении в ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» с последующим наблюдением в течение года после выписки. Предмет исследования – эпидемиологические и клинические характеристики ХСН на территории Забайкальского края.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Основными причинами развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности у населения Забайкальского края являются различные формы ИБС и артериальная гипертензия, протекающие на фоне сахарного диабета 2 типа, избыточной массы тела и ожирения.
2. Наиболее выраженные клинические проявления хронической сердечной недостаточности, морфо-функциональные нарушения миокарда и максимальное повышение биомаркеров NT-proBNP и sST2 регистрируется у пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19.
3. Содержание биомаркеров NT-proBNP и sST2 в сыворотке крови больных постинфарктной сердечной недостаточностью в острый период коронавирусной инфекции и в катамнезе значительно увеличивается и коррелирует с функциональным классом хронической сердечной недостаточности и выраженностью структурно-функциональных изменений миокарда.

4. Прогностическая модель, включающая в себя уровень биомаркеров NT-proBNP и sST2, пол, возраст, функциональный класс хронической сердечной недостаточности, сведения о наличии сахарного диабета 2 типа в анамнезе, позволяет с высокой точностью прогнозировать развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных постинфарктной хронической сердечной недостаточностью.

Внедрение результатов исследования. Полученные результаты исследования внедрены в образовательную программу высшего образования на кафедрах факультетской терапии, госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, в лечебно-диагностическую практику кардиологического отделения ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы и кардиологического отделения ГУЗ «Краевая клиническая больница».

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Достоверность полученных результатов определяется достаточной выборкой исследуемых, оптимальным количеством проведенных исследований, а также применением адекватных поставленным задачам методов статистического анализа. Результаты исследования доложены на IX съезде терапевтов Забайкальского края (Чита, 2021), XI Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2022), V съезде терапевтов Республики Татарстан (Казань, 2022), XI съезде терапевтов Забайкальского края (Чита, 2023).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 3 статьи в ведущих научных рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России, в том числе 2 статьи в журналах, входящих в международную базу цитирования SCOPUS; получено 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа представлена на 140 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов и списка литературы, состоящего из 45 отечественных и 142 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 17 рисунками, 3 диаграммами и 18 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В Госпитальный Регистр больных с ИБС, АГ и ХСН включались пациенты, госпитализированные в кардиологическое отделение ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы в период с 2019 по 2020 гг.

Критерии включения пациентов в регистр: наличие перечисленных диагнозов: эссенциальная АГ, хронические формы ИБС, ХСН; возраст ≥ 18 лет.

Критериев исключения из регистра на данном этапе исследования не предусматривались.

Регистр содержит следующие сведения: демографические и антропометрические данные пациента, анамнез, в том числе информацию о хирургических методах лечения ИБС, сердечной недостаточности (СН) и факторах риска, сопутствующей патологии, данные объективного осмотра, результаты инструментальных и лабораторных методов исследований, а также

проводимая в стационаре медикаментозная терапия. По итогам заполнения Регистра формируются клинические индикаторы качества медицинской помощи ИБС, ХСН и АГ, которые используются в аналитическом модуле Регистра.

В Регистр было включено 585 пациентов с диагнозом ИБС, АГ, ХСН.

Для дальнейшего этапа исследования отобрано 80 пациентов, которые находились на лечении в моностационаре Городской клинической больницы № 1 и в кардиологическом отделении ГУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Чита), из которых были сформированы 3 группы. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1. Дизайн исследования

Поводом для госпитализации пациентов 1 группы явилось инфицирование вирусом SARS-CoV-2, наряду с ухудшением течения ХСН, обусловленной перенесенным в прошлом Q-инфарктом миокарда (ИМ), а пациенты 2 и 3 групп госпитализировались по поводу ухудшения течения ХСН.

Критерии исключения из исследуемых групп: ОКС <3 мес.; мозговой инсульт (МИ) или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе давностью <3 мес.; другие, кроме ИБС, причины ХСН; онкологические и другие заболевания в стадии обострения; деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия пациентом.

Общее клиническое обследование: сбор жалоб, анамнеза, оценка функционального класса (ФК) ХСН (проводилась с помощью теста с шестиминутной ходьбой), проводился мониторинг приема лекарственных препаратов для лечения СН, установление факта наличия/отсутствия неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС): ухудшение течения

ХСН, повторные госпитализации по поводу декомпенсации СН, повторный ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), смерть.

Инструментальные методы обследования: электрокардиограмма (ЭКГ), эхокардиографическое исследование, суточное холтеровское мониторирование ЭКГ.

Лабораторные методы исследования: в сыворотке крови определялось содержание NT-proBNP и sST2; выявление РНК возбудителя коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 осуществлялось с помощью полимеразной цепной реакции методом амплификации нуклеиновых кислот.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом № 98 от 27.11.2019 г. До включения в исследование от всех участников получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics V26 (IBM Corporation). Для сравнения 3-х групп использовался ранговый анализ вариации Краскела-Уоллиса. Сравнение двух групп по количественному показателю, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Наиболее значимые параметры включены в тестовую базу данных, включены в основу обучения многослойного перцептрона. С помощью метода бинарной логистической регрессии выполнено построение прогностической модели. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Эпидемиология хронической сердечной недостаточности

в Забайкальском крае

С момента начала работы госпитального Регистра в Забайкальском крае в него включено 585 пациентов с диагнозом ИБС, АГ, ХСН: женщин 54% ($n=313$) и 46% ($n=272$) мужчин. Значительная доля пациентов – это лица пожилого возраста 48% ($n=394$), средний возраст которых составил $69,3 \pm 9,03$ лет. Количество городских жителей составило 75% ($n=438$), сельских – 25% ($n=147$). Различные хронические формы ИБС диагностированы у 94% ($n=550$) больных. При анализе сочетанной и сопутствующей патологии установлено, что пациенты страдали АГ (98%; $n=532$), в 44% ($n=237$) случаев имело место сочетание ИБС, фибрилляции предсердий (ФП) и АГ. У 31% ($n=170$) пациентов в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда. Практически каждый третий больной (28%, $n=152$) страдал сахарным диабетом (СД) 2 типа (табл. 1).

Анализ коморбидной патологии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Заболевания	% / n (количество наблюдений)
ИБС	94% / 550
ИБС+АГ	98% / 539
ПИКС	31% / 170
ИБС+ФП+АГ	30% / 169
СД	28% / 155
ТИА или МИ	12% / 65

Наиболее часто у больных отмечалось наличие хронической болезни почек, при этом скорость клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73м² отмечена в 30% случаев. Ожирение зарегистрировано у каждого четвертого пациента (рис. 2). В 12% (n=65) случаев у пациентов с ИБС в анамнезе имелись МИ или ТИА.

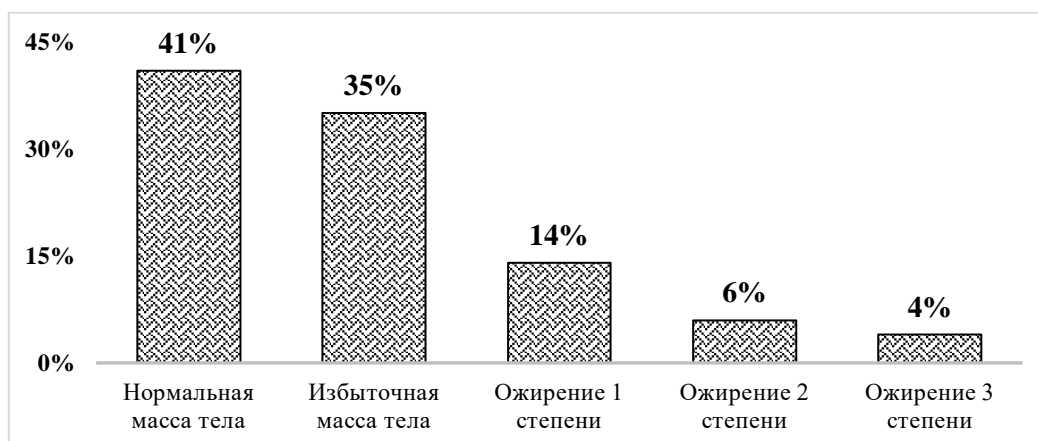


Рисунок 2. Распределение больных в зависимости от ИМТ

По результатам анализа Регистра, 99% (n=582) пациентов страдали ХСН, являющейся осложнением, как ИБС, так и АГ. При распределении больных ХСН по классификации NYHA установлено, что подавляющая часть пациентов 77% (n=449) соответствовали III ФК (ФК), 12% (n=70) больных имели наиболее тяжелый IV ФК; распределение остальных пациентов по ФК было следующее: ХСН I ФК – 2% (n=12) и II ФК – 9% (n=51) (рис. 3).

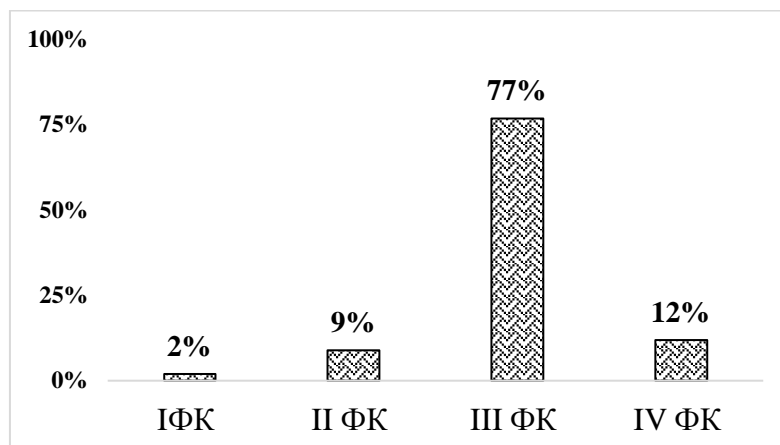


Рисунок 3. Распределение пациентов с ХСН по функциональным классам

В 97% (n=564 пациента) случаев у пациентов с ХСН был установлен диагноз АГ, в 93% (n=541) – ИБС. В 29% (n=170) случаев пациенты с ХСН имели в анамнезе перенесенный ИМ, а 27% (n=158) страдали СД 2 типа.

Основные клинические проявления ХСН и степень АГ, по данным Регистра, представлены на рисунке 4.

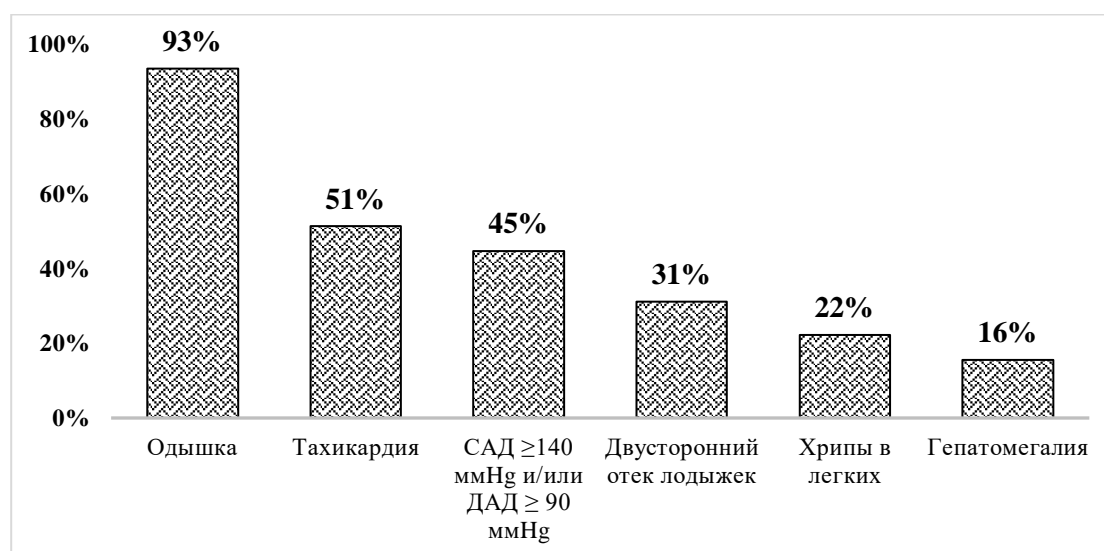


Рисунок 4. Распределение основных клинических симптомов у пациентов с ХСН

В 92% (n=536) случаев у пациентов, включенных в Регистр, выполнялась эхокардиография. Установлено, что 82% (n=439) пациентов имели сохраненную фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, 10% (n=56) больных - умеренно сниженную ФВ и 8% (n=41) лиц – сниженную ФВ. Диастолическая дисфункция ЛЖ выявлена у 53% (n=283) больных, нарушения локальной сократимости – у 18% (n=95) пациентов.

Уровень общего холестерина и/или ЛПНП за последние 12 месяцев определяли 468 (80%) пациентов; из них у 68% (n=316) больных данные показатели находились в референсных значениях (ОХС <190 мг/дл, ЛПНП <115 мг/дл), однако не достигали целевых значений, соответствующих категории сердечно-сосудистого риска.

При анализе проводимой терапии установлено, что лишь каждому второму госпитализированному больному ИБС назначались дезагреганты - аспирин и/или клопидогрел. Следует отметить, что тем пациентам, кому не назначались дезагреганты, в 39% (n=212) случаев на госпитальном этапе для профилактики тромбоэмболических осложнений подключалась антикоагулянтная терапия, при этом 91% (n=193) из них – это пациенты с ИБС и ФП. Большинству пациентов с ИБС (87%; n=470) проведено исследование содержания липидов в крови, при этом статины назначены 64% (n=344) лиц с ИБС. Подавляющей части пациентов с повышенным содержанием в сыворотке крови ЛПНП (>100 мг/дл) были назначены статины в средне-терапевтических дозах, при этом максимальные дозы гиполипидемических препаратов не получал ни один пациент.

Антиангинальная терапия была представлена преимущественно бета-блокаторами, которые назначены 79% (n=427) пациентов с ИБС. Необходимо отметить, что больные с постинфарктным кардиосклерозом получали данную группу препаратов в 85% (n=145) случаев, так же, как и пациенты с нарушением систолической функции ЛЖ – 83% (n=29). Практически все больные ИБС с сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ, в том числе при ее сочетании с СД, принимали иАПФ (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента)/АРА (антагонисты рецепторов ангиотензина-II): более 95% (n=512) пациентов.

Среди всех проанализированных случаев 99% (n=582) лиц страдали ХСН. В 93% (n=544) случаев пациентам с ХСН были назначены иАПФ или АРА, 79% (n=458) больных получали бета-блокаторы. Пациенты со сниженной ФВ ЛЖ в 95% случаев получали иАПФ/АРА и в 82% случаев – бета-блокаторы. В 43% (n=250) случаев больные ХСН страдали ФП, при этом только 8% (n=19) из них получали какие-либо непрямые антикоагулянты. Тем не менее необходимо отметить, что в 70% (n=174) случаев при поступлении в стационар этим пациентам назначены прямые антикоагулянты (гепарин).

Особенности клинического течения постинфарктной хронической сердечной недостаточности на фоне коронавирусной инфекции

При анализе картины легочной инфильтрации легких у пациентов с постинфарктной ХСН, находящихся на лечении по поводу COVID-19, установлено, что признаки вирусной пневмонии зарегистрированы у всех больных: выраженность патологических изменений менее 25% у 8 пациентов (20%), поражено 25-50% легких – у 13 больных (32,5%), поражено 50-75% легких – у 13 (32,5%), поражено >75% легких - у 6 (15%) больных. При этом известно, что утяжеление симптомов постинфарктной СН у пациентов с COVID-19 связано, в том числе, с респираторной гипоксией и легочной гипертензией, обусловленной массивной инфильтрацией легочной ткани.

Симптомы лево- и правожелудочковой СН одинаково часто встречались во всех группах. Наиболее распространенными симптомами были следующие: одышка при различной физической нагрузке, боль в груди, тахикардия, отеки на нижних конечностях, кашель, хрипы в легких и гепатомегалия. В

клинической картине пациентов с постинфарктной СН на фоне COVID-19 преобладал аускультативный феномен – хрипы в нижних отделах легких, который был связан, в том числе, с наличием вирусной пневмонии, а также часто встречались симптомы в виде лихорадки, кашля и повышенной утомляемости. Так, у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) значительно снижен уровень физической активности (вплоть до ее значительного ограничения) и увеличена ЧСС в покое, по сравнению с пациентами без ПИКС.

Анализируя клинические симптомы ХСН у пациентов исследуемых групп в динамике (через 6 месяцев) установлено, что у больных постинфарктной СН и COVID-19 регистрируется значительное ухудшение клинического течения ХСН, сопровождающееся снижением толерантности к физической нагрузке. Выраженность одышки при обычной физической нагрузке у пациентов данной группы увеличилась в 1,2 раза ($p=0,025$), а выраженность одышки при ходьбе по ровной поверхности - в 1,5 раза ($p=0,014$). У пациентов с ПИКС к 6 месяцу наблюдения зафиксировано увеличение ФК ХСН по NYHA со 2 до 3 класса ($p<0,001$), с 3 до 4 ФК ($p=0,035$), в отличие от пациентов с ХСН ишемической этиологии без ПИКС, среди которых количество больных с 3 ФК ХСН сократилось на 25%. У пациентов с постинфарктной СН был значительно снижен уровень физической активности и увеличена ЧСС в покое, по сравнению с пациентами без постинфарктного кардиосклероза.

У пациентов всех трех групп были зафиксированы нарушения ритма сердца (ФП, суправентрикулярная, желудочковая экстрасистолия), реже – нарушения проводимости (AV-блокада 2 и 3 степени).

По данным трансторакальной ЭхоКГ наиболее выраженные структурно-функциональные изменения миокарда обнаруживались у пациентов 1 группы. Так, статистически значимые различия касались размера левого предсердия, КДО (конечный диастолический объем) и КСО (конечный систолический объем) ЛЖ, систолического давления в легочной артерии (СДЛА) (табл. 2). У подавляющей части пациентов всех трех групп регистрировалась сохраненная ФВ ЛЖ (более 50%). Пациентов с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (40-49%) выявлено больше в группе с постинфарктной СН на фоне COVID-19 (22,5%), в ней же два пациента имели сниженную ФВ ЛЖ. У подавляющей части пациентов всех трех групп регистрировалась диастолическая дисфункция ЛЖ, отражающая увеличение жесткости миокарда на фоне ишемической болезни сердца. Диастолическая дисфункция ЛЖ регистрировалась у 97,5% лиц с постинфарктной СН и COVID-19, а также у всех пациентов с ПИКС, не переносивших COVID-19 и у 85% больных без ПИКС (табл. 2).

**Некоторые структурно-функциональные параметры миокарда у
пациентов с хронической сердечной недостаточностью**

Параметр исследования	Группы исследования			Тестовая статистика
	1 группа ПИКС+ COVID-19 в анамнезе (n=40)	2 группа ПИКС без COVID-19 в анамнезе (n=20)	3 группа ХСН без COVID-19 в анамнезе (n=20)	Критерий Краскела-Уоллиса, χ^2 с поправкой на правдоподобие
Конечно-диастолический размер ЛП по длинной оси, мм	44 [41,5-48,5]	38 [35-45]	40 [34-45]	H=14,52 df=2 p=0,001*
КДО ЛЖ, мл	139 [121-151]	129 [119,5-144]	89,5 [76-128]	H=21,09 df=2 p<0,001*
КСО ЛЖ, мл	54,5 [45-73,5]	55 [40-70]	28 [20,5-51]	H=13,6 df=2 p=0,001*
Повышенный показатель СДЛА, мм рт.ст. (более 35)	75% 30/40	40% 8/20	30% 6/20	$\chi^2=13,3$ df=2 p=0,001*

Нами проведен анализ терапии пациентов с ХСН спустя 6 месяцев от момента их включения в исследование. Так, пациентам 1 группы в стационаре значительно реже назначались иАПФ (в 37,5% случаев) и АРА (в 7,5% случаев); во 2 и 3 группе данные препараты назначены практически всем пациентам. Пациенты 1 группы в моностационаре принимали бета-блокаторы значительно реже (в 7,5% случаев), по сравнению с больными 3 группы (в 95% случаев). Частота приема лекарственной терапии через 6 месяцев в исследуемых группах представлена в таблице 3.

**Лекарственная терапия у пациентов с ХСН
через 6 месяцев от начала наблюдения**

Группа лекарственных препаратов	Группы пациентов			p
	1 группа ПИКС+ COVID-19 в анамнезе (n=40)	2 группа ПИКС без COVID-19 в анамнезе (n=20)	3 группа ХСН без COVID-19 в анамнезе (n=20)	
иАПФ	50% (20/40)	100% (20/20)	50% (10/20)	<0,001*
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	27,5% (11/40)	5% (1/20)	25% (5/20)	0,835
Бета-адреноблокаторы	82,5% (33/40)	100% (20/20)	75% (15/20)	<0,001*
Тиазидоподобные диуретики	20% (8/40)	5% (1/20)	5% (1/20)	0,367
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	25% (10/40)	25% (5/20)	10% (2/20)	0,894
Петлевые диуретики	75% (15/20)	30% (6/20)	10% (2/20)	0,659

В течение 12-месячного периода наблюдения проанализированы клинические исходы у 66 пациентов, принявших участие в исследовании. С 12 пациентами связь была потеряна ввиду отказа от дальнейшего участия. Таким образом, оценивались данные 33 пациентов с ПИКС, перенесших COVID-19, 16 пациентов с ПИКС и 17 пациентов без постинфарктного кардиосклероза. У пациентов за год наблюдения были зарегистрированы следующие сердечно-сосудистые события: повторный ИМ – у 1 пациента (1,5%), ОНМК – у 1 (1,5%), госпитализация в связи с ухудшением течения ИБС – у 7 (12,3%) и декомпенсация СН отмечена у 7 пациентов (10,6 %), летальный исход – у 2 (3%).

Содержание биомаркеров NT-proBNP и sST2 в сыворотке крови больных постинфарктной хронической сердечной недостаточностью

Установлено, что у больных с ПИКС содержание NT-proBNP в 2 раза превышало его уровень у пациентов без кардиосклероза ($p < 0,001$). Через 12 месяцев у пациентов 1 и 2 группы содержание NT-ProBNP снизилось в 1,2 раза и 1,4 раза от исходного, соответственно. При этом содержание NT-proBNP у больных 1 и 2 группы статистически значимо выше, чем у лиц 3 группы ($p < 0,001$) (рис. 5).

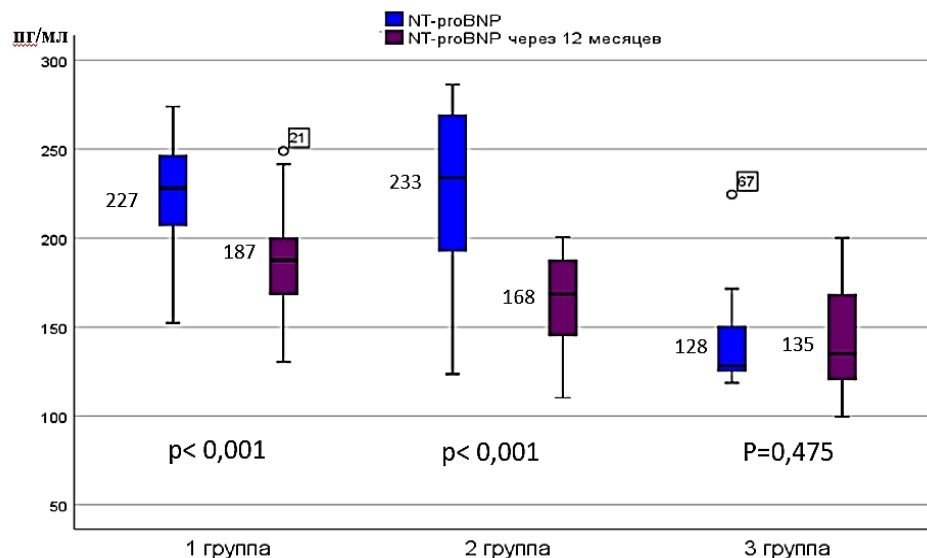


Рисунок 5. Содержание NT-proBNP в сыворотке крови пациентов с ХСН

Исходный уровень sST2 у пациентов 1 группы был выше более, чем в 1,2 раза, по сравнению с больными 2 и 3 групп (p<0,001). Через 12 месяцев в динамике его содержание в сыворотке крови уменьшилось в 1,4 раза во всех исследуемых группах (p<0,001). При этом в динамике у пациентов всех трех групп его значение не превысило 35 нг/мл (рис. 6).

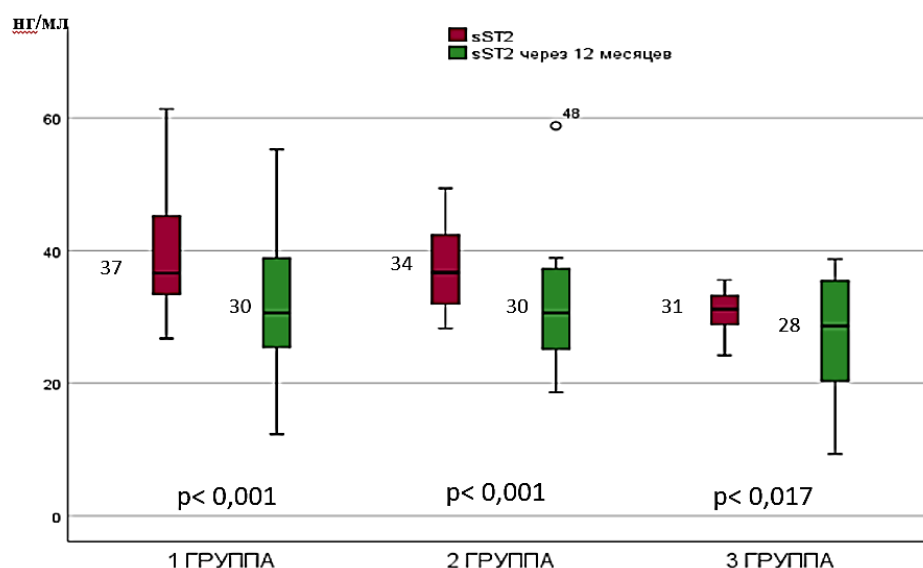


Рисунок 6. Содержание sST2 в сыворотке крови пациентов с ХСН

Пациенты всех трех групп, у которых в сыворотке крови регистрировалось повышенное содержание NT-proBNP и sST2, имели более выраженные структурно-функциональные нарушения миокарда, чем пациенты с нормальным содержанием данных биомаркеров.

За 12 месяцев наблюдения в группе пациентов с повышенным содержанием биомаркеров были зарегистрированы НССС, включенные в первичную комбинированную конечную точку: нестабильная стенокардия, госпитализация по поводу декомпенсации СН, повторный ИМ, ОНМК и летальный исход от сердечно-сосудистых причин. Вторичная конечная точка

отражала отсутствие НССС в течение года. Повышенное содержание NT-proBNP в сыворотке крови увеличивает вероятность развития первичной комбинированной конечной точки в 1,9 раза ($\chi^2=0,47$, $p=0,493$), а повышенное содержание sST2 – в 3,7 раза ($\chi^2=16,1$, $p<0,001$).

Прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Учитывая тот факт, что в группе пациентов с повышенной концентрацией NT-proBNP и sST2 частота перенесенного ИМ в анамнезе регистрировалась чаще, чем в группе с нормальным уровнем изучаемых биомаркеров (NT-proBNP: $\chi^2=15,08$, $p=0,001$; sST2: $\chi^2=14,09$, $p<0,001$), нами оценено прогностическое значение данных биомаркеров в развитии НССС у данной категории пациентов. Технология прогнозирования НССС в течение года реализована на базе многослойного персептрона, процент неверных предсказаний в процессе обучения которого составил 7,6%. В качестве функции активации выступала сигмоида, в выходном слое – сигмоида, в качестве функции ошибки – сумма квадратов. Наибольшей важностью в структуре разработанной модели обладали следующие параметры: уровень NT-proBNP и sST2 в сыворотке крови, возраст пациента, а также объем поражения легких по данным компьютерной томографии (рис. 7).

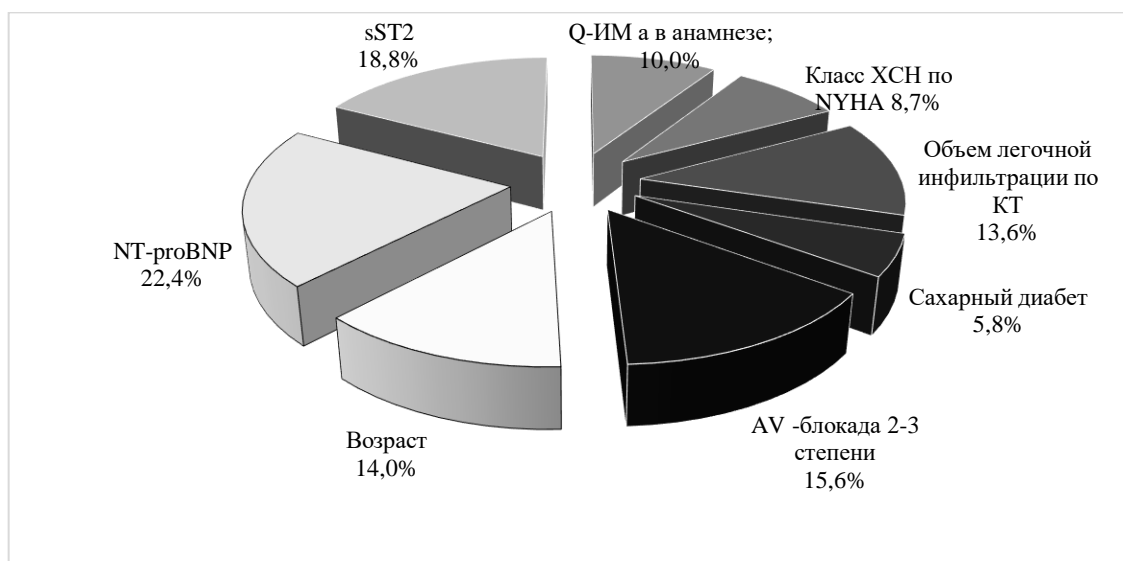


Рисунок 7. Статистически значимые критерии прогностической модели

Полученная нейронная сеть обладает высокой информативностью, что подтверждается результатами ROC-анализа: чувствительность равна 0,92 и специфичность равна 0,95 ($p<0,001$).

Путем бинарной логистической регрессии разработан способ прогнозирования НССС в течение года у пациентов с ХСН, которая представлена следующей формулой 1.

$$K = \frac{1}{1 + e^{31,2 + 0,008 * NT\text{-}proBNP - 0,08 * sST2 - 0,11 * Age - 0,55 * Sex - 20 * IM - 0,4 * FC - 0,46 * CD}}, \quad (1)$$

где K - коэффициент, отражающий вероятность НССС, NT-proBNP - N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического

пептида, *sST2* – стимулирующий фактор роста *ST2*; *Age* – возраст исследуемого; *Sex* – пол исследуемого, принимающий значение «0» в случае женского пола исследуемого, «1» – мужской; *IM* – наличие перенесенного ИМ (давность более 3 месяцев), *FC* – ФК ХСН по NYHA, *SD* – наличие установленного в анамнезе сахарного диабета.

При значении коэффициента $K \geq 0,5$ у пациента имеется высокая вероятность развития НССС. Для удобства использования полученной модели в ежедневной практике врача разработана программа ЭВМ для прогнозирования развития НССС.

ВЫВОДЫ

1. По данным госпитального Регистра на территории Забайкальского края наиболее частой причиной развития хронической сердечной недостаточности и ее прогрессирования являются различные формы ИБС и артериальная гипертензия. Преобладают пациенты пожилого и старческого возраста, средний возраст которых составил $69,3 \pm 9,03$ года (54% женщин и 46% мужчин). У 31% пациентов причиной хронической сердечной недостаточности является постинфарктный кардиосклероз. Наиболее часто коморбидная патология у пациентов представлена сахарным диабетом 2 типа (28%) и ожирением (24%). Подавляющая часть пациентов (82%) имеет сохраненную фракцию выброса левого желудочка и 3 функциональный класс хронической сердечной недостаточности.

2. У пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью в острый период коронавирусной инфекции зафиксирован более высокий функциональный класс ХСН (III ФК – 65% и IV ФК – 5% случаев) и наиболее выраженные структурно-функциональные изменения миокарда в виде увеличения объема левого предсердия (15% пациентов), сниженной фракции выброса левого желудочка (5%), повышения систолического давления в легочной артерии (75%), увеличения конечного диастолического объема (25%) левого желудочка по сравнению с больными хронической сердечной недостаточности без COVID-19.

3. Содержание NT-proBNP в сыворотке крови у больных постинфарктной хронической сердечной недостаточностью в острый период коронавирусной инфекции увеличивается на 82%; декомпенсация хронической сердечной недостаточности у лиц без COVID-19 сопровождается возрастанием уровня NT-proBNP на 86% по сравнению с референсными значениями. При этом уровень биомаркера *sST2* у больных постинфарктной ХСН в острый период коронавирусной инфекции увеличивается в 2 раза, а у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности без COVID-19 – на 89% по сравнению с референсными значениями данного маркера.

4. В группах больных постинфарктной хронической сердечной недостаточностью в острый период коронавирусной инфекции и в катамнезе и без таковой с высоким содержанием в сыворотке крови NT-proBNP и *sST2* регистрируются наиболее выраженные структурно-функциональные изменения сердца: увеличение объема предсердий, конечно-систолического и конечно-диастолического объема левого желудочка, повышение давления в легочной

артерии. В течение 12-месячного срока наблюдения у этих пациентов зарегистрирована более высокая частота развития таких сердечно-сосудистых событий как острый коронарный синдром и декомпенсация сердечной недостаточности, требующая госпитализации.

5. Предикторами развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью являются повышенный уровень биомаркеров NT-proBNP и sST2, мужской пол, возраст более 60 лет, высокий функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA и наличие сахарного диабета 2 типа в анамнезе. Совместное использование биомаркеров NT-proBNP и sST2 значительно увеличивает их прогностическую ценность в определении исходов хронической сердечной недостаточности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью систематизации сведений о больных хронической сердечной недостаточностью рекомендовано ведение Регистра хронической сердечной недостаточности в Забайкальском крае, что позволит разработать меры её первичной и вторичной профилактики.

2. Для оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных постинфарктной ХСН в клинической практике целесообразно совместное использование современных биомаркеров NT-proBNP и sST2.

3. С целью прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных постинфарктной хронической сердечной недостаточностью предложена программа для ЭВМ (свидетельство о государственной регистрации №2022682195), использование которой будет способствовать персонифицированному подходу к лечению данной категории пациентов.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в научных рецензируемых журналах, определенных ВАК

Минобрнауки России:

1. Первые результаты госпитального регистра пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью в Забайкальском крае / Д.Н. Зайцев, Н.М. Калашникова, Н.В. Муха [и др.] // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2020. – № 4. – С. 33–37. – URL: <http://zabmedvestnik.ru>.

2. Особенности постинфарктной хронической сердечной недостаточности у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / Н.М. Калашникова, Д.Н. Зайцев, А.В. Говорин [и др.]. – DOI 10.17816/KMJ110849 // Казанский медицинский журнал. – 2023. – Т. 104, № 1. – С. 20–29.

3. Прогностическое значение биомаркеров NT-proBNP и sST2 у больных постинфарктной хронической сердечной недостаточностью, перенесших новую коронавирусную инфекцию / Н.М. Калашникова, Д.Н. Зайцев, А.В. Говорин [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2023-5216 // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 6. – С. 16–25.

Свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ:

4. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022682195 Российская Федерация. Программа для оценки вероятности наступления неблагоприятного сердечно-сосудистого события в течение года у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Калашникова Н.М., Зайцев Д.Н., Терешков П.П., Мудров В.А.; Федеральной государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2022681251 ; дата поступления 08.11.2022 ; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 21.11.2022. – 1с.

Публикации в прочих изданиях:

5. Зайцев Д.Н. Прогностическое значение биомаркеров NT-proBNP и sST2 в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью. / Д.Н. Зайцев, Н.М. Калашникова // I ежегодная Научная сессия ФГБОУ ВО ЧГМА : сборник научных трудов, 15 декабря 2022, г. Чита / под общей редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2022. – С. 60–62. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-51-4.

6. Зайцев Д.Н. Взаимосвязь структурно-функциональных изменений сердца с содержанием NT-proBNP и sST2 у больных с постинфарктной сердечной недостаточностью, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). / Д.Н. Зайцев, Н.М. Калашникова, М.В. Чистякова // I ежегодная Научная сессия ФГБОУ ВО ЧГМА : сборник научных трудов, 15 декабря 2022, г. Чита / под общей редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2022. – С. 60–62. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-51-4.

7. Зайцев Д.Н. Биохимические маркеры постинфарктной сердечной недостаточности у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). / Д.Н. Зайцев, Н.М. Калашникова, Н.В. Муха // Сборник научных трудов XI Международного форума кардиологов и терапевтов 2022, 22-24 марта 2022 г., г. Москва. – Москва : Кардиопрогресс, 2022. – С. 28–19. – ISBN 978-5-6047282-2-2.

8. Зайцев Д.Н. «Клинический портрет» пациента с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). / Д.Н. Зайцев, Н.М. Калашникова, Н.В. Муха // V Съезд терапевтов Республика Татарстан. Посвящается 80-летию со дня рождения Ю.Б. Белоусова : сборник тезисов, г. Казань, 31 марта-1 апреля 2022 г. – Москва, 2022. – С. 15–16.

9. Зайцев Д.Н. Роль биомаркеров NT-proBNP и sST2 в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью. / Д.Н. Зайцев, Н.М. Калашникова,

В.Д. Ма-Ван-дэ // XI съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов, 13-14 апреля 2023 г., г. Чита / под общей редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2023. – С. 52–53. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-53-8.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина-II
иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
КДО – конечный диастолический объём
КСО – конечный систолический объём
ЛЖ – левый желудочек
НССС – неблагоприятные сердечно-сосудистые события
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
СД – сахарный диабет
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СН – сердечная недостаточность
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональной класс
ФП – фибрилляция предсердий
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
COVID-19 – новая коронавирусная инфекция
NT-proBNP – N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида
sST2 – стимулирующий фактор роста ST2