

Научно-исследовательский институт кардиологии –
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»

На правах рукописи

Витт Карина Николаевна

**КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ
ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА
ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С НЕОБСТРУКТИВНЫМ
АТЕРОСКЛЕРОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ**

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Гарганеева Алла Анатольевна

Томск – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1 Эпидемиология СНсФВ	16
1.2 Особенности этиологии и патогенеза СНсФВ	17
1.2.1 Роль пожилого возраста в развитии и прогрессировании СНсФВ	18
1.2.2 Гендерные особенности СНсФВ	19
1.2.3 Ожирение как один из основных факторов риска прогрессирования СНсФВ.....	20
1.2.4 Роль сахарного диабета в развитии и прогрессировании СНсФВ	21
1.2.5 Влияние ИБС на развитие, клиническое течение и исходы СНсФВ	23
1.3 Нарушение функции правых отделов сердца у больных с СНсФВ	25
1.4 Медикаментозная терапия СНсФВ	26
1.5 Сложности диагностики СНсФВ	28
1.6 Натрийуретические пептиды и биомаркеры воспаления при СНсФВ	31
1.7 Качество жизни пациентов с СНсФВ	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1 Одномоментное скрининговое исследование СНсФВ среди больных, госпитализированных в кардиологический стационар	38
2.2 Проспективное когортное исследование	40
2.3 Современные подходы к диагностике ИБС	42
2.4 Диагностика СНсФВ	43
2.5 Анализ клинической характеристики пациентов	46
2.5.1 Общеклинические исследования	46
2.5.2 Анализ качества жизни пациентов	48

2.5.3 Оценка психоэмоционального статуса	50
2.5.4 Оценка приверженности к лечению	50
2.5.5 Лабораторные исследования	51
2.5.6 Исследования биомаркеров воспаления и NT-proBNP	52
2.5.7 Инструментальные методы исследования	52
2.5.8 Динамическое наблюдение пациентов	55
2.5.9 Методы статистической обработки данных	55
 ГЛАВА 3. СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ, КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ	
3.1 Частота встречаемости и клинико-анамнестические особенности СНсФВ в реальной клинической практике	58
3.1.1 Частота встречаемости фенотипа СНсФВ в структуре ХСН среди пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар	58
3.1.2 Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с разными фенотипами ХСН среди больных, госпитализированных в кардиологический стационар	59
3.2 Особенности диагностики СНсФВ в реальной клинической практике	69
3.2.1 Ультразвуковая диагностика СНсФВ в реальной клинической практике	69
3.2.2 Результаты использования шкалы H2FPEF в диагностике СНсФВ в реальной клинической практике	71
3.2.3 Результаты использования шкалы HFA-PEFF в диагностике СНсФВ в реальной клинической практике	81
3.3 Особенности медикаментозной терапии пациентов с СНсФВ, госпитализированных в кардиологический стационар	92

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА	98
4.1 Пациенты с достоверно установленным диагнозом СНсФВ: основные клиничко-анамнестические и лабораторно-инструментальные параметры	98
4.1.1 Сравнение клинических проявлений ХСН у больных с верифицированной СНсФВ и СНсФВ, выставленной в реальной клинической практике	98
4.1.2 Гендерные особенности клинических и анамнестических параметров у больных с СНсФВ	100
4.1.3 Пациенты с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий: общая характеристика и особенности клинического течения.....	109
4.2 Предикторы неблагоприятного течения СНсФВ у пациентов с ИБС с необструктивным поражением коронарных артерий при годичном наблюдении	112
4.2.1 Клиничко-анамнестические и лабораторные предикторы неблагоприятного течения СНсФВ	112
4.2.2 Клиническое и прогностическое значение симптома бендопноэ у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий.....	125
4.2.3 Значение симптома бендопноэ в диагностике застоя у больных с СНсФВ и ИБС при необструктивном поражении коронарных артерий	136

4.2.4 Характеристика эхокардиографических параметров в когорте пациентов с сохраненной фракцией выброса и ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий	140
4.2.4.1 Значение дисфункции правых отделов сердца в когорте пациентов с сохраненной фракцией выброса и ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий	140
4.2.4.2 Динамика ультразвуковых показателей сердца и легких у пациентов с СНсФВ при проспективном годичном наблюдении	153
4.3 Показатели качества жизни, психоэмоционального статуса и приверженности к лечению пациентов с СНсФВ и их связь с прогнозом	155
4.4 Маркеры воспаления в прогнозировании неблагоприятного клинического течения СНсФВ при необструктивном поражении коронарных артерий	162
4.5 Возможности прогнозирования сердечно-сосудистых событий при СНсФВ и ИБС и необструктивным поражением коронарных артерий	167
4.5.1 Математическая модель прогнозирования клинического течения СНсФВ у пациентов с ИБС и необструктивным поражением коронарных артерий	167
4.5.2 Стратификация пациентов с СНсФВ и ИБС с необструктивным атеросклерозом коронарных артерий на группы риска неблагоприятного клинического течения заболевания при годичном наблюдении	172
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ	178
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	192
ВЫВОДЫ	194
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	196
ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	197
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	198
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	201

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время болезни системы кровообращения занимают ведущую позицию среди причин смертности как в Российской Федерации (РФ), так и во всем мире [1]. Несмотря на достижения современной медицины, сердечная недостаточность (СН) остается одной из актуальных и социально значимых проблем здравоохранения [2]. Являясь закономерным исходом большинства сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и характеризуясь хроническим прогрессирующим течением, СН ассоциирована с высокой заболеваемостью и смертностью. Согласно современным статистическим данным, 5-летняя смертность больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) составляет 40-60% [2–4].

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) – активно изучаемый фенотип СН [4–8]. В основе развития СН с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) лежат различные патофизиологические механизмы, в связи с чем СНсФВ в настоящее время рассматривают в качестве отдельной формы СН, а не промежуточной стадии СНнФВ [9]. Согласно эпидемиологическим прогнозам, ожидается увеличение распространенности СН, в основном за счет фенотипа с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, причем, эта тенденция прослеживается уже в настоящее время [10, 11]. Темп прироста СНсФВ составляет 1% в год, по отношению к СНнФВ [8]. Доля госпитализированных пациентов с СНсФВ возросла с 33% в 2005 до 39% в 2010 гг., в то же время число госпитализированных пациентов с ХСН и сниженной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) снизилось с 52% до 47% [3]. При этом прогноз пациентов с СНсФВ остается неблагоприятным и сопоставим с прогнозом при СНнФВ [4–8]. В связи с этим, на сегодняшний день актуальным является поиск информативных прогностических маркеров у пациентов с СНсФВ, ассоциированных с неблагоприятным клиническим течением заболевания.

Степень разработанности темы

Актуальность изучения проблемы СНсФВ обусловлена высокой распространенностью данного фенотипа ХСН и отсутствием эффективной стратегии лечения. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса является сложным клиническим синдромом, при этом механизмы развития и прогрессирования данного фенотипа СН изучены недостаточно. Кардиоренальная, гемодинамическая, нейрогуморальная теории патогенеза в основном соответствуют особенностям СН со сниженной фракцией выброса ЛЖ. Согласно литературным данным, основной теорией развития и прогрессирования СНсФВ считается воспалительная [12, 13]. В отличие от СНнФВ, для СНсФВ в настоящее время эффективная медикаментозная терапия практически отсутствует [14]. Только в последние несколько лет появились результаты клинических исследований, подтверждающие благоприятное влияние препаратов группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) и ингибитора ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (валсартан/сакубитрил) на прогноз пациентов с СНсФВ [15–17]. При этом по данным крупных рандомизированных клинических исследований, статистически значимого влияния других групп медикаментозных препаратов, применяемых для терапии ХСН, на развитие комбинированной конечной точки у пациентов с СНсФВ показано не было [18–20].

Выявление предикторов прогрессирования СНсФВ имеет ключевое значение для разработки эффективных стратегий лечения данной когорты пациентов. В исследовании KaRen (2021 г.) с медианой наблюдения 5,44 [2,06; 7,89] лет предикторами общей смертности или госпитализации по поводу ХСН у пациентов с СНсФВ являлись такие факторы, как женский пол, сахарный диабет (СД), злокачественное новообразование и максимальная скорость трикуспидальной регургитации (TR_{max}) $>3,1$ м/с [21]. А. Ghafoor et al. (2020 г.) была разработана шкала HAD-AFIB для пациентов с СНсФВ и фибрилляцией предсердий (ФП), согласно которой независимыми предикторами госпитализации по поводу декомпенсации ХСН являлись наличие ишемической болезни сердца

(ИБС) и диастолической дисфункции 3 типа. При этом предикторами, связанными с неблагоприятным прогнозом и госпитализацией по поводу декомпенсации ХСН являлись наличие артериальной гипертензии (АГ), возраст более 60 лет, индекс массы тела (ИМТ) менее 20 кг/м², госпитализация по поводу ХСН в анамнезе, снижение скорости клубочковой фильтрации менее 40 мл/мин [22]. Однако ранее известные предикторы не включают современные эхокардиографические методы и биомаркеры.

Кроме этого, известно, что симптомы и признаки застоя, характерные для больных с ХСН, характеризуются недостаточной чувствительностью и специфичностью [14]. В связи с этим, целесообразно выявление и оценка новых симптомов и признаков гиперволемии для пациентов с СНсФВ, в том числе ассоциированных с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при проспективном наблюдении.

Таким образом, несмотря на высокий научный интерес к проблеме СНсФВ, остается большое количество нерешенных вопросов. В частности, крайне актуальным направлением научных исследований является разработка алгоритмов и шкал стратификации риска пациентов с СНсФВ с учетом факторов, ассоциированных с неблагоприятным клиническим течением заболевания.

Вместе с тем, когорта больных с СНсФВ представляет собой крайне неоднородную группу пациентов с разными этиопатогенетическими факторами развития и прогрессирования сердечной недостаточности. В связи с этим, поиск предикторов прогрессирования заболевания должен осуществляться в максимально однородных группах больных, что позволит выявить характерные клиничко-анамнестические и прогностические особенности СНсФВ в конкретной клинической ситуации. Одним из таких сценариев сердечно-сосудистого континуума является развитие СНсФВ у пациентов с ИБС и необструктивным поражением коронарных артерий, поскольку данные состояния характеризуются общностью патогенеза в виде микрососудистой и эндотелиальной дисфункции, значительной ролью системного субклинического воспаления в их развитии и прогрессировании.

Цель исследования

Оценить возможности клинических, лабораторных, инструментальных параметров у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и необструктивным поражением коронарных артерий в прогнозировании прогрессирования ХСН и развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Задачи исследования

1. Оценить частоту встречаемости СНсФВ в популяции пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар в порядке плановой медицинской помощи, а также клинико-анамнестическую характеристику пациентов.
2. Оценить чувствительность и специфичность нового симптома ХСН – бендопноэ в определении степени гиперволемии малого круга кровообращения и ранних структурно-функциональных изменений правых отделов сердца у больных с СНсФВ, определить прогностическую значимость данного симптома.
3. Оценить прогностическую значимость наличия структурно-функциональных нарушений правых отделов сердца по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) у больных СНсФВ.
4. Оценить значение воспалительных маркеров ростового фактора дифференцировки-15 (GDF-15), криопирин (NLRP3), интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-18 (IL-18) у больных СНсФВ в диагностике тяжести ХСН и прогнозировании её течения при проспективном наблюдении.

Научная новизна

1. Изучена частота встречаемости СНсФВ среди пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар в плановом порядке. Установлено, что фенотип СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка преобладает в структуре СН в исследуемой когорте больных. На основании анализа медицинской документации, впервые показано, что диагноз

СНсФВ подтвержден только у 10,7% пациентов с выставленным диагнозом СНсФВ, что свидетельствует о недостаточном использовании современных диагностических критериев при формулировке диагноза в реальной клинической практике.

2. Впервые определено прогностическое значение результатов модифицированной пробы на наличие симптома бендопноэ, дополненной динамическим измерением сатурации крови кислородом (SpO_2), у пациентов с СНсФВ. Определена чувствительность и специфичность симптома бендопноэ в диагностике застоя у пациентов с СНсФВ, составляющие 32,4% и 94,4%, соответственно. Впервые установлено, что наличие эхокардиографических признаков дисфункции правых отделов сердца ассоциировано с более низкими показателями SpO_2 при проведении пробы на бендопноэ.

3. Впервые предложен комплекс клинико-anamнестических и лабораторно-инструментальных показателей, включая параметры современных визуализирующих методов исследования и биомаркеры воспаления, ассоциированных с неблагоприятным клиническим течением СНсФВ при годичном наблюдении. Впервые обоснована последовательность оценки факторов, ассоциированных с неблагоприятным клиническим течением СНсФВ, включающих нарушения углеводного обмена, низкую приверженность пациентов к лечению, длительный анамнез артериальной гипертензии и повышенную концентрацию биомаркера GDF-15. На основании статистического анализа впервые разработан прогностический алгоритм для пациентов с СНсФВ, позволяющий дифференцировать пациентов с высоким (более 40%), средним (20-40%) и низким (10-20%) риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при годичном наблюдении.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании полученных данных представлено прогностическое значение отдельных клинико-anamнестических и лабораторно-инструментальных маркеров у больных СНсФВ и ИБС с необструктивным поражением коронарных артерий с

указанием чувствительности и специфичности для определения высокой вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при годичном наблюдении.

Представлены значения чувствительности и специфичности симптома бендопноэ в диагностике застоя у пациентов с СНсФВ и ИБС с необструктивным поражением коронарных артерий.

По результатам проделанной работы предложен алгоритм стратификации риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при годичном наблюдении у пациентов с СНсФВ на основании анализа клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных параметров.

Методология и методы исследования

Для решения 1 задачи было проведено ретроспективное одномоментное исследование с включением 209 пациентов, госпитализированных в Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии Томского Национального исследовательского медицинского центра (ТНИМЦ). Для решения 2, 3, 4 задач проведено проспективное когортное нерандомизированное исследование пациентов с СНсФВ при ИБС с необструктивным поражением коронарных артерий (n=55). Набор использованных методов исследования соответствует современному методическому уровню обследования кардиологических пациентов и включает помимо рутинных лабораторно-инструментальных методов обследования, исследование уровня провоспалительных биомаркеров (GDF-15, IL-1 β , IL-18, NLRP3) и расширенный протокол ЭхоКГ исследования с оценкой структурно-функциональных параметров, как левых, так и правых отделов сердца, деформации камер сердца, а также ультразвуковое исследование (УЗИ) легких с подсчетом количества В-линий.

Через 12 месяцев наблюдения всем пациентам, включенным в проспективный этап исследования, проведено повторное ЭхоКГ исследование с оценкой функции правых отделов сердца и УЗИ легких с подсчетом В-линий, тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ), анализ качества жизни (КЖ) по данным опросника

The Short Form-36 (SF-36), Миннесотского опросника, психоэмоционального состояния по госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) и приверженности к лечению по шкале Мориски-Грина. Методы статистической обработки данных являются современными, их применение обосновывалось поставленной целью и задачами исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Диагноз СНсФВ преобладает в структуре ХСН среди пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар, достигая 80,1%. При этом в 89,3% случаев выставление диагноза СНсФВ в рутинной клинической практике является недостаточно обоснованным с позиции современных клинических рекомендаций.

2. Проба на наличие симптома бендопноэ обладает высокой специфичностью (94,4%) в диагностике застоя у пациентов с СНсФВ. При этом положительный результат пробы на бендопноэ позволяет прогнозировать более раннее развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СНсФВ при проспективном наблюдении. В свою очередь измерение сатурации крови кислородом (SpO_2) при проведении пробы значительно повышает прогностическую значимость.

3. Признаки правожелудочковой дисфункции по данным эхокардиографического исследования одинаково часто регистрируются у пациентов с благоприятным и неблагоприятным клиническим течением СНсФВ при годичном наблюдении. Наличие эхокардиографических признаков дисфункции правых отделов сердца ассоциируется с низкими показателями КЖ и снижением SpO_2 при проведении пробы на наличие симптома бендопноэ.

4. Биомаркер воспаления GDF-15 обладает значимым прогностическим значением в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СНсФВ при годичном наблюдении. При этом пороговым значением концентрации данного биомаркера является 1753,5 пг/мл с чувствительностью 60,9% и специфичностью 62,5%.

5. Основными факторами, ассоциированными с развитием неблагоприятного клинического течения СНсФВ при годичном наблюдении, являются нарушения углеводного обмена, длительный анамнез артериальной гипертензии, низкая приверженность пациентов к лечению и повышенная концентрация GDF-15. Оптимальная последовательность оценки предикторов неблагоприятного клинического течения СНсФВ различается между пациентами с наличием и отсутствием нарушений углеводного обмена и позволяет стратифицировать больных на группы с высоким (более 40%), средним (20-40%) и низким (10-20%) риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при годичном наблюдении.

Внедрение результатов в практику

Практические рекомендации, разработанные в рамках диссертации, внедрены в практику отделения патологии миокарда Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (акт об использовании изобретения №13 от 20.11.2024).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования основывается на достаточном количестве наблюдаемых больных с хронической СНсФВ. Основные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы достаточным количеством исследуемого материала, проведением тщательного анализа и статистической обработки полученных результатов. Положения и результаты проведенного исследования изложены в диссертации в полном объеме.

Результаты проведенного исследования представлены автором на российских и международных конгрессах и конференциях: Конгресс с международным участием «Сердечная недостаточность 2022», г. Москва, Конгресс с международным участием «Инновационная кардиология», Республика

Беларусь, г. Минск, 2022 г., Четвертый Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», г. Томск, 2023 г., XIII Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук», г. Тюмень, 2023 г., XIV Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук», г. Тюмень, 2024 г., Пятый Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», г. Томск, 2024 г.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 11 печатных работ, из них 4 научных статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных в перечне Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, относящихся к категории К1, 5 тезисов научных конференций. Получено свидетельство о регистрации базы данных. По результатам проделанной работы получен патент на изобретение № 2826921 от 18.09.2024 (заявка № 2024111870 от 02.05.2024).

Личный вклад автора

Личное участие автора заключалось в планировании исследования; изучении и анализе литературы по теме диссертации; отборе больных для включения их в исследование, проспективном наблюдении пациентов; формировании баз данных, статистической обработке материала и его анализе; написании тезисов, научных статей; в выступлениях с устными и стендовыми докладами на конгрессах и конференциях, во внедрении в практику результатов исследования.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 232 страницах машинописного текста. Работа иллюстрирована 39 рисунками и 45 таблицами. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, главы описания результатов собственных исследований, обсуждения полученных

результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Список литературы включает 245 источников, из них 47 отечественных, 198 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология СНсФВ

Сердечная недостаточность, вне зависимости от величины фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), характеризуется высокой заболеваемостью и смертностью. Согласно последним эпидемиологическим исследованиям, более 64 миллионов людей во всем мире страдают СН [23]. В РФ распространенность ХСН по данным исследования ЭПОХА-ХСН достигает 7-8,2% [24]. Распространённость СН увеличивается с возрастом, достигая 10% среди лиц 75 лет и старше [25]. Несмотря на стремительно развивающиеся стратегии лечения, СН характеризуется неблагоприятным прогнозом: пятилетняя смертность пациентов с ХСН достигает 25-50% [26]. Примерно 50% пациентов с ХСН составляют пациенты с СНсФВ [27–30], при этом их число достигает 5,5% в общемировой популяции [30]. Согласно результатам Российского регистра по обращаемости в амбулаторные учреждения, доля пациентов с данным фенотипом ХСН достигает 78% [31]. Соответственно эпидемиологическим данным, уровень смертности больных с СНсФВ возрастает на 10% через год и приблизительно на 50% через 5 лет после постановки диагноза. По результатам исследований J-CARE-CARD, OPTIMIZE-HF было показано, что риск летального исхода и повторных госпитализаций у пациентов с СНсФВ и СНнФВ был сопоставим [32, 33]. Частота развития декомпенсации ХСН у пациентов с СНсФВ составляет от 25% до 55% [34]. По данным одного из исследований, тяжесть клинического течения у пациентов с ХСН не зависела от величины ФВ ЛЖ [35], при этом прогноз пациентов с СНсФВ существенно различался в зависимости от этиологии ХСН и наличия коморбидных заболеваний [14]. Таким образом, СНсФВ является не только медицинской, но и социальной проблемой, значимость которой в предстоящие годы будет только увеличиваться.

1.2 Особенности этиологии и патогенеза СНсФВ

Согласно современным представлениям, для СНсФВ характерен гетерогенный патогенез, как правило, в условиях влияния различных коморбидных состояний [36]. В настоящее время одной из наиболее активно изучаемых теорий развития и прогрессирования ХСН является воспалительная [37, 38]. Согласно результатам многочисленных исследований, СН ассоциирована с локальной и системной активацией воспалительных реакций, независимо от ведущей причины развития данного синдрома [39, 40].

Основными этиологическими факторами, типичными для СНсФВ, являются АГ, СД, ИБС, пожилой возраст, а также сочетание данных факторов [36, 41, 42]. По данным зарубежных источников, около половины пациентов с СН имеют сочетание АГ и ИБС [43]. В свою очередь коморбидные состояния, такие как АГ, ожирение, СД 2 типа, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хроническая болезнь почек (ХБП), синдром ночного апноэ и др., оказывают значительное влияние на развитие и прогрессирование СНсФВ в связи с ремоделированием миокарда и сосудов, утяжеляя прогноз больных. Наиболее значимыми факторами риска развития СНсФВ в настоящий момент считаются пожилой возраст и АГ [44, 45].

Согласно предварительным прогнозам, к 2035 году ожидается увеличение доли лиц пожилого возраста с ХСН на 50%. При этом отмечается тенденция к росту распространенности основных факторов риска развития ХСН среди населения, в том числе СД. С учетом прогнозируемого увеличения продолжительности жизни населения и внедрения современных подходов к лечению коморбидных состояний, аналогичная динамика ожидается и для ХСН [46]. Так, по данным эпидемиологических прогнозов, к 2050 г., по сравнению с 2010 г., ожидается увеличение распространенности ХСН на 60%, в основном за счет лиц старших возрастных групп [47].

Согласно литературным данным, основанным на проведенных ранее исследованиях, наличие коморбидности у пациентов с ХСН ассоциировано с выраженностью низкоинтенсивного субклинического воспаления [30, 31]. Данный патогенетический аспект отличает фенотип СНсФВ от СНнФВ и, вероятно, объясняет отсутствие положительной динамики показателей смертности в когорте больных с СНсФВ, несмотря на оптимизацию медикаментозной терапии ХСН [46].

1.2.1 Роль пожилого возраста в развитии и прогрессировании СНсФВ

Пожилой возраст – значимый фактор риска развития СНсФВ [48]. Хроническую сердечную недостаточность относят к одному из проявлений гериатрического синдрома, а СНсФВ рассматривают в качестве одной из форм старения сердца. По данным эпидемиологических прогнозов, отмечается увеличение прогнозируемой продолжительности жизни населения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2030 г. люди в возрасте 60 лет и старше будут составлять одну шестую жителей планеты. По данным эпидемиологических прогнозов, в 2050 году лица 65 лет и старше будут составлять более 1/5 (20,2%) жителей планеты [49]. В связи с постарением населения, ожидается увеличение и мультиморбидности, что также будет оказывать негативное влияние на эпидемиологические показатели СНсФВ. Уже на сегодняшний день 10 из 1000 человек старше 65 лет в Соединенных штатах Америки страдают ХСН, при этом число пациентов пожилого и старческого возраста с данным диагнозом достигает 6 миллионов человек [50].

В Российской Федерации более 65% больных с ХСН составляют лица старше 60 лет [51–53]. Старение сердца развивается в результате потери кардиомиоцитов вследствие апоптоза и заместительного фиброза. Основным индуктором апоптоза является окислительный стресс и воздействие активных форм кислорода [54]. При этом СНсФВ на сегодняшний день остается основной причиной госпитализаций и смерти среди пациентов 65 лет и старше [55].

Обращает на себя внимание тот факт, что практически все лица, достигшие возраста 90 лет, имеют диагностированную СНсФВ [15]. Для пожилых пациентов с СН такие факторы, как более старший возраст, дисфункция почек, повышенные уровни N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP), СД и ХОБЛ, были связаны с повышенным риском как смертности, так и госпитализации [56].

В то же время, по результатам исследований, пожилой возраст является важным фактором развития СНсФВ, однако не единственным. Так, в Азии число молодых пациентов (менее 55 лет) с диагностированной СНсФВ достигает 15% [57]. По данным ряда исследований (TOPCAT, I-Preserve, CHARM-Preserved) для молодых пациентов характерен более высокий риск сердечно-сосудистой смерти, в том числе внезапной сердечно-сосудистой смерти, по сравнению с пациентами старшего возраста [58]. Данный феномен может быть объяснен «омоложением» ряда коморбидных состояний, таких как АГ, ожирение и табакокурение [59, 60]. В связи с этим крайне актуальными являются меры по изменению образа жизни у лиц высокого риска для снижения вероятности развития СНсФВ [61, 62].

1.2.2 Гендерные особенности СНсФВ

Особый интерес представляют существующие гендерные особенности СНсФВ. Согласно европейским клиническим рекомендациям от 2021 года, ФВ ЛЖ 50% и более считается сохраненной вне зависимости от пола [2]. Вместе с тем, в согласительном документе от 2017 года, систолическая дисфункция определялась как снижение ФВ ЛЖ менее 52% у мужчин и менее 54% у женщин, что подчеркивало наличие гендерных особенностей функционирования сердечно-сосудистой системы [63].

Среди пациентов с СНсФВ преобладают женщины, как правило, старше 60 лет, с ожирением, АГ [35] и ХБП. На момент постановки диагноза ХСН женщины статистически значимо старше, при этом имеют большую продолжительность жизни, по сравнению с мужчинами. По данным одного из исследований, доля

пациентов с СНсФВ достигает 80% среди женщин пожилого возраста [64]. Обращает на себя внимание, что женщины в большей степени подвержены развитию ХСН при наличии СД и инсулинорезистентности. В целом соотношение женщин и мужчин в когорте больных с СНсФВ составляет 2:1. Риск развития ХСН одинаков у обоих полов, однако у женщин больший риск развития СНсФВ, чем СНнФВ. Это может быть объяснено более высокой распространённостью таких факторов риска, как СД, ожирение и АГ с последующим развитием диастолической дисфункции ЛЖ сердца среди женщин. Кроме того, клиническое течение СНсФВ у женщин характеризуется большей частотой госпитализаций и неблагоприятных исходов, по сравнению с мужчинами [65].

1.2.3 Ожирение как один из основных факторов риска прогрессирования СНсФВ

Ожирение является независимым фактором риска практически всех ССЗ и ассоциированных с ними метаболических нарушений: АГ [66], дислипидемии, нарушений углеводного обмена, ИБС, ФП и, как следствие, ХСН [67]. У пациентов с ожирением выявляется нарушение диастолического наполнения или расслабления ЛЖ, по сравнению с пациентами с нормальной массой тела [68–72]. Кроме того, пациенты с ожирением чаще имеют такие эхокардиографические особенности, как увеличенный сердечный выброс, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), диастолическая дисфункция правых и левых отделов сердца, систолическая дисфункция ЛЖ [73]. Согласно данным ВОЗ, за период с 1990 по 2022 гг. распространенность ожирения в мире увеличилась более чем вдвое. Приблизительно 80% пациентов с СНсФВ страдают ожирением или имеют избыточную массу тела [74]. Примерно у половины пациентов с ХСН диагностируется ожирение, еще у 30-40% имеется избыточная масса тела. Из трех фенотипов ХСН, выделяемых согласно современным рекомендациям, именно для СНсФВ типичен «метаболический» фенотип [75], при этом ожирение рассматривают в качестве одного из основных факторов риска развития и

прогрессирования СНсФВ. Усложняет ситуацию тот факт, что пациенты с ожирением имеют более низкие показатели натрийуретических пептидов [76], зачастую не достигающих пороговых значений, что, в свою очередь, затрудняет своевременную диагностику СНсФВ.

1.2.4 Роль сахарного диабета в развитии и прогрессировании СНсФВ

По данным эпидемиологических исследований, распространенность СД достигает 9,3% мирового населения [77]. Согласно данным Международной диабетической федерации, число больных с СД в мире достигает 425 млн [78]. Результаты предварительных эпидемиологических прогнозов свидетельствуют, что к 2045 году число пациентов с СД в мире будет достигать 700 млн [79]. При этом СД 2 типа является преобладающей формой заболевания – его распространенность в структуре заболевания достигает 92-95% [78, 80]. В настоящее время распространенность СД 2 типа среди населения только возрастает, что позволяет говорить об эпидемии данного неинфекционного заболевания. Сахарный диабет относят к одному из предикторов развития ИБС [81] и ХСН, при этом риск возникновения данных состояний зависит от уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c), гликемии и длительности анамнеза СД [82–84]. Сердечная недостаточность и ССЗ – лидирующие причины летальности пациентов с СД как 1, так и 2 типа [85]. При наличии СД у пациентов чаще диагностируется СН ишемической этиологии, отмечаются более высокие показатели индекса массы тела, частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического артериального давления, уровня креатинина и уровня NT-proBNP, по сравнению с пациентами без СД, что может объяснить худшие клинические исходы у этих пациентов [86].

Сахарный диабет 2 типа является признанным фактором риска СН, повышающим вероятность ее развития и ускоряющим ее прогрессирование, для которого характерна инсулинорезистентность и, как правило, относительная недостаточность инсулина [78]. Наличие СД 2 типа увеличивает риск развития

СН в 2-4 раза, при этом в большей степени у женщин [87]. Уровень HbA1c признан независимым предиктором развития СН у пациентов с СД 2 типа [88]. Кроме того, независимым фактором риска СН является длительность анамнеза СД, при этом каждое увеличение продолжительности стажа СД на 5 лет связано с увеличением риска развития СН на 17% [89]. Однако необходимо отметить, что риск СН при СД 2 типа сохраняется даже при оптимальном контроле таких факторов риска, как АГ, табакокурение, дислипидемия и уровень гликемии [90].

Гипергликемия, инсулинорезистентность, хроническое воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальная и митохондриальная дисфункция играют значительную роль в патогенезе СН у пациентов с СД. Нарушение митохондриальной функции снижает доступность аденозинтрифосфата (АТФ), что оказывает неблагоприятное действие на процессы сокращения и расслабления сердца [91]. Кроме того, метаболические изменения при СД могут способствовать развитию микро- и макроваскулопатии и, как следствие, ишемии миокарда, а также оказывать непосредственное кардиотоксическое воздействие. При наличии СД пациенты с СН имеют худший прогноз, большую частоту госпитализаций, заболеваемости и смертности, по сравнению с пациентами с СН при отсутствии нарушений углеводного обмена.

В то же время, наличие СН может увеличивать риск развития СД, и этот риск усиливается при прогрессировании СН и систолической дисфункции. По данным эпидемиологических исследований, распространенность СД среди пациентов с СН в 2-2,5 раза выше, чем в общей популяции. К механизмам развития СД у пациентов с СН, относят такие факторы, как инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), нейрогуморальная дисрегуляция. Кроме того, СН может способствовать развитию инсулинорезистентности и ухудшению гликемического контроля у больных с диагностированным СД. Вместе с тем, как для СД, так и для СН имеются общие модифицируемые факторы риска, такие как ожирение, АГ, дислипидемия и гиподинамия. В связи с этим пациенты с СД и СН представляют собой уязвимую группу и нуждаются в более интенсивных стратегиях проводимого лечения.

По результатам исследования CHARM, частота наличия диагностированного СД среди пациентов с СНсФВ достигает 40%, в то время как 22% пациентов имеют НТГ [92]. Согласно проспективному наблюдательному исследованию «ПРИОРИТЕТ-ХСН» (2023 г.), включающему амбулаторных пациентов с ХСН, распространенность СД 2 типа среди таких пациентов вне зависимости от ФВ ЛЖ составляет 22%, а при наличии СНсФВ достигает 27,5% [93]. Наличие СД ухудшает прогноз пациентов с СНсФВ на 30-50% после поправки на возраст и пол [36, 94]. В связи с этим, проводимые медикаментозные мероприятия должны быть направлены на оба состояния одновременно. Необходимо обратить внимание на изменение образа жизни, контроль гликемии, назначение адекватной фармакотерапии. Примечательно, что первой и пока единственной группой препаратов, оказывающих значимое благоприятное влияние на прогноз больных с СНсФВ, является иНГЛТ-2, разработанные первоначально именно для лечения СД 2 типа. Это еще раз подчеркивает тесные патогенетические связи между ХСН и нарушениями углеводного обмена.

1.2.5 Влияние ИБС на развитие, клиническое течение и исходы СНсФВ

Ишемическая болезнь сердца является одной из распространенных причин развития СН вне зависимости от величины ФВ ЛЖ. Частота ИБС среди пациентов с СНсФВ достигает 50,7%, при этом частота перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) составляет 26,8% [93, 95]. С учетом широкого внедрения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и медикаментозной терапии, удастся повысить выживаемость пациентов при острых формах ИБС, что закономерно приводит к увеличению продолжительности жизни и росту распространенности ХСН среди населения.

Особой формой ИБС является микрососудистая ИБС на фоне необструктивного поражения коронарных артерий. К основным патогенетическим факторам клинических проявлений стенокардии при данной форме ИБС относятся нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации коронарных артерий и

снижение порога восприятия боли. Обращает на себя внимание тот факт, что частота наличия необструктивного поражения коронарных артерий у пациентов со стенокардией составляет 40-50% [96]. Ишемическая болезнь сердца при необструктивном поражении коронарных артерий чаще диагностируется у женщин и пациентов пожилого возраста.

Микроваскулярная дисфункция коронарных артерий, как следствие коморбидных состояний, играет важную роль в возникновении СНсФВ, приводя к диастолической дисфункции и ремоделированию ЛЖ [97]. Считается, что общие сердечно-сосудистые факторы риска, такие как АГ, СД, гиперлипидемия и курение, приводят к системному воспалительному состоянию, которое, в свою очередь, способствует развитию эндотелиальной дисфункции. Кроме того, микроваскулярная дисфункция может развиваться на фоне ХБП, стеноза аортального клапана, системных воспалительных заболеваниях соединительной ткани и др. По данным одного из исследований, до 75% пациентов с СНсФВ имеют микроваскулярную дисфункцию коронарного русла [98]. Согласно предварительным эпидемиологическим прогнозам, распространенность ИБС в мире будет увеличиваться. Этому могут способствовать такие факторы, как постарение населения, увеличение распространенности СД 2 типа, ожирения, метаболического синдрома, в том числе среди лиц молодого возраста. В связи с этим, можно предположить, что увеличится и распространенность микрососудистой формы ИБС. Таким образом, основными предикторами возникновения и прогрессирования СНсФВ являются пожилой возраст, АГ, СД, ИБС, а также сочетание данных факторов. При этом представляется особо актуальным и необходимым реализация мероприятий, направленных на своевременную диагностику и лечение коморбидных состояний, что находит свое отражение в современных клинических рекомендациях по диагностике и лечению сердечной недостаточности.

1.3 Нарушение функции правых отделов сердца у больных с СНсФВ

Правожелудочковая дисфункция ассоциирована с неблагоприятными клиническими исходами при СН, ИБС, легочной артериальной гипертензии и врожденных пороках сердца [99]. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса тесно связана с систолической дисфункцией правого желудочка (ПЖ), наличие которой существенно ухудшает клиническое течение, а также увеличивает риск госпитализаций по поводу СН и смертность [100]. В настоящее время клиническое значение параметров дисфункции ПЖ у пациентов с СНсФВ изучено недостаточно [101].

В литературе описан ряд эхокардиографических критериев правожелудочковой дисфункции. Наиболее часто используемые и воспроизводимые показатели для оценки функции ПЖ – это фракционное изменение площади ПЖ (FAC), амплитуда движения фиброзного кольца трикуспидального клапана в продольном направлении в систолу (tricuspid annular plane systolic excursion – TAPSE), систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ), систолическая скорость фиброзного кольца трикуспидального клапана (RV S'). По данным исследования Puwanant et al. (2009 г.), снижение таких эхокардиографических показателей, как FAC, TAPSE и RV S' регистрировались в 33%, 40% и 50% случаев, соответственно, при СНсФВ [100]. Для оценки глобальной функции ПЖ используется индекс Tei (right ventricular index of myocardial performance – RIMP; индекс миокардиального перфоманса, миокардиальный индекс ПЖ). Данный показатель коррелирует с FAC, фракцией выброса ПЖ [102], а также с клиническим исходом при легочной артериальной гипертензии, и рассматривается в качестве критерия ранней дисфункции ПЖ [103]. Однако, несмотря на значительное количество ЭхоКГ критериев, в настоящее время «золотого стандарта» для оценки функции ПЖ нет. Учитывая важное прогностическое значение дисфункции правых отделов сердца у больных с СНсФВ, отдельный интерес представляет ассоциация современных ЭхоКГ

показателей, характеризующих функцию ПЖ, с клиническим течением ХСН и КЖ пациентов.

1.4 Медикаментозная терапия СНсФВ

Несмотря на современные разработанные медикаментозные и хирургические методы лечения СН, уровень общей смертности пациентов с ХСН составляет 6%, превышая популяционный уровень в 10 раз [104]. Прогноз при СНсФВ сопоставим с прогнозом при СНнФВ. При этом увеличение выживаемости пациентов с СНсФВ за последнее время не регистрируется [105]. В литературе широко представлены исследования, анализирующие влияние применяемой медикаментозной терапии на прогноз пациентов с СНсФВ.

Согласно клиническим рекомендациям, при наличии застоя, пациентам с СНсФВ показаны диуретики для устранения застойных явлений и уменьшения выраженности симптомов и признаков СН (уровень убедительности рекомендаций (УУР) А, уровень достоверности доказательств (УДД) 1). У пациентов с СНсФВ и синусовым ритмом рекомендуется назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторов, антагонистов альдостерона для снижения риска госпитализаций, связанных с декомпенсацией СН (УУР В, УДД 2) [14]. По данным европейских клинических рекомендаций от 2021 года, пациентам с СНсФВ рекомендовано лечение причин развития и формирования СН, в т.ч. коморбидных заболеваний, как кардиальных, так и экстракардиальных (класс рекомендаций IC); при наличии застоя – назначение диуретиков (класс рекомендаций IC) [2]. Согласно дополнениям к европейским клиническим рекомендациям, опубликованным в ноябре 2023 года, для снижения риска госпитализации по поводу декомпенсации ХСН и сердечно-сосудистой смерти всем пациентам с ХСН независимо от величины ФВ ЛЖ рекомендованы иНГЛТ-2 (дапаглифлозин или эмпаглифлозин, класс рекомендаций IA) [2]. По данным литературы, до недавнего времени ни один из классов препаратов, улучшающих

прогноз при СНнФВ, не оказывал значимого влияния на прогноз пациентов при СНсФВ [18–20]. Учитывая высокую распространенность сопутствующих метаболических заболеваний при СНсФВ и их влияние на развитие микрососудистой дисфункции [106], эти сопутствующие патологии являются важной мишенью при лечении данного фенотипа ХСН [107, 108]. В августе 2021 года были опубликованы результаты исследования EMPEROR-Preserved (Anker S. D. et al.), по данным которого иНГЛТ-2 эмпаглифлозин снижал риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу СН у пациентов с СНсФВ, в том числе у пациентов без СД [16]. Другой иНГЛТ-2 дапаглифлозин снижал комбинированный риск ухудшения СН или сердечно-сосудистой смерти у пациентов с сердечной недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса (СНунФВ) или СНсФВ [17]. Имеются данные, что данная группа препаратов обладает множественными плеiotропными эффектами. Были представлены данные, что одним из механизмов действия этого класса препаратов является улучшение активности сигнального пути оксид азота – растворимая гуанилатциклаза – циклический гуанозинмонофосфат (NO/ГЦ/цГМФ) и, как следствие – противовоспалительный эффект и снижение окислительного стресса [107, 109]. Примечательно, что большинство других препаратов со сходным механизмом действия (нитраты, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа) значимого влияния на прогноз больных с СН не показали.

По данным исследования PARAGON-HF (Solomon S.D. et al.; 2019 г.) у пациентов с ХСН и ФВ $\geq 45\%$ было проанализировано влияние ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АПНИ) на развитие комбинированной конечной точки (госпитализация по поводу СН или смерть от сердечно-сосудистых причин). В группе сакубитрила/валсартана в сравнении с группой валсартана наблюдалось снижение риска достижения первичной конечной точки на 13%, однако различия не достигали статистической значимости (отношение рисков 0,87, 95% ДИ 0,75–1,01; $p=0,0587$). Необходимо отметить, что наиболее выраженное снижение неблагоприятных событий отмечалось у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 57\%$ [15].

По результатам исследования PARAGON-HF сакубитрил/валсартан может быть рассмотрен для лечения пациентов с СНунФВ и СНсФВ, при этом он максимально эффективен у пациентов с ФВ ЛЖ $<60\%$ [15].

Таким образом, лишь относительно недавно были представлены результаты клинических исследований, согласно которым несколько групп лекарственных препаратов: АРНИ и иНГЛТ-2, оказывали влияние на прогноз больных с ХСН независимо от величины ФВ ЛЖ [15, 110].

1.5 Сложности диагностики СНсФВ

Диагностика СНсФВ вызывает серьезные затруднения в реальной клинической практике. Помимо величины ФВ ЛЖ, составляющей 50% и более, для диагностики данного фенотипа необходимо наличие характерных для СН симптомов и признаков, структурных и/или функциональных изменений, свидетельствующих о повышении давления наполнения ЛЖ/диастолической дисфункции, включая повышение уровня NT-proBNP или мозгового натрийуретического пептида (BNP). Для диагностики СНсФВ широко применяются различные шкалы. Одними из таких являются шкалы H2FPEF и HFA-PEFF, позволяющие классифицировать пациентов на группы низкой, умеренной и высокой вероятности наличия СНсФВ. Для анализа используются клиничко-anamнестические данные, ЭхоКГ-показатели, а также величина глобальной продольной деформации (GLS) ЛЖ. По результатам исследования Mert G.Ö. et al. (2023 г.) высокая вероятность наличия СНсФВ имела место у 40% и 26% пациентов ($n=819$) по данным шкал HFA-PEFF и H2FPEF, соответственно [111]. Суммарное количество баллов как по шкале HFA-PEFF, так и H2FPEF ассоциировано с более высокими значениями отношения пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока и средней ранней диастолической скорости движения септальной и латеральной части митрального кольца (E/e'_{cp}) ($r=0,49$ и $r=0,46$), более низкой систолической скоростью экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана ($RV S'$) ($r = -0,44$ и $r = -0,24$) и более низким

сердечным выбросом ($r = -0,28$ и $r = -0,24$) на пике нагрузочной пробы. При этом пиковое значение VO_2 и продолжительность физической нагрузки уменьшались с увеличением суммы баллов по шкале H2FPEF ($r = -0,40$ и $r = -0,32$). Таким образом, шкала H2FPEF предсказывает снижение аэробной способности пациентов с СНсФВ (AUC 0,71, $p=0,0005$), в отличие от шкалы HFA-PEFF ($p=0,07$) [112].

Согласно рекомендациям ESC по ХСН от 2021 года, золотым стандартом диагностики СНсФВ является инвазивное исследование давления заполнения ЛЖ [2]. Величина давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛА) 15 и более мм рт.ст. в покое или 25 и более при нагрузочном исследовании или повышение давления заполнения ЛЖ 16 и более мм рт.ст. в покое позволяет верифицировать СНсФВ [113]. При этом во многих исследованиях в качестве инвазивной диагностики использовано отношение величины ДЗЛА к сердечному выбросу [114, 115].

Однако широкое использование данного метода не доступно во многих учреждениях и ограничено в повседневной клинической практике.

В связи с этим, для диагностики СНсФВ в основном используется ЭхоКГ показатели, свидетельствующие о повышении давления наполнения ЛЖ. Увеличение соотношения $E/e'_{cr} \geq 13$ свидетельствует о доказанной СНсФВ с чувствительностью 46% и специфичностью 86%. Повышение СДПЖ более 35 мм рт.ст. и TR_{max} более 2,8 м/с с чувствительностью 54% и специфичностью 85% позволяет предположить у пациента наличие СНсФВ [2]. По результатам одного из исследований, снижение GLS ЛЖ менее 16% позволяет с чувствительностью 62% и специфичностью 56% диагностировать СНсФВ [116]. Обращает внимание, что даже у пациентов с изменениями гемодинамики по данным инвазивной диагностики, свидетельствующей о наличии СНсФВ, могут быть выявлены нормальные уровни NT-proBNP. По данным V. Anjan et al. (2012 г.) было установлено, что у 29% пациентов с симптомами СНсФВ и подтвержденным повышением ДЗЛА, уровень NT-proBNP был в пределах нормальных значений [117].

Согласно данным литературы, в реальной клинической практике имеет место гипердиагностика СНсФВ, которая может быть обусловлена недостаточной оценкой врачом показателей диастолической функции ЛЖ по данным ЭхоКГ. При этом не во всех лечебных учреждениях доступно определение NT-proBNP у пациентов с подозрением на СНсФВ. В связи с этим клиницисты в основном ориентируются на симптомы и признаки ХСН, которые неспецифичны и могут быть проявлением коморбидных состояний, что обуславливает сложности установки диагноза СНсФВ и приводит к гипердиагностике данного состояния. Наиболее чувствительные клинические симптомы и признаки ХСН, такие как отеки, хрипы в легких и гепатомегалия проявляются, как правило, только у больных высоких ФК ХСН согласно классификация Нью-Йоркской Кардиологической Ассоциации (NYHA) [53]. По данным эпидемиологического исследования, типичные симптомы СН все реже наблюдаются у госпитализированных пациентов [118]. При этом больные даже при наличии минимальных проявлений ХСН могут иметь высокий риск госпитализации и неблагоприятного прогноза [104, 119, 120].

В связи с этим целесообразно выявлять более ранние дополнительные клинические признаки и симптомы гиперволемии. Примером такого симптома является бендопноэ (от англ. bend – наклон и греч. арнео – отсутствие дыхания) – клинический симптом, впервые описанный в 2014 г., частота встречаемости которого составляет 28% у амбулаторных пациентов с ХСН [121] и достигает 48,8% при декомпенсации ХСН [122]. Предполагается, что наличие данного симптома может свидетельствовать о диастолической дисфункции ЛЖ, сопровождающейся повышением давления в правых отделах сердца. У пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ бендопноэ был ассоциирован с неблагоприятным прогнозом, а также с повышенным риском госпитализации по поводу декомпенсации ХСН в течение 3 месяцев [123]. При этом у пациентов с СНнФВ симптом бендопноэ был связан с более низкими показателями вентилаторного эквивалента по углекислому газу (VE/VCO_2) [124].

В исследовании Гасановой А.Д. и соавт. (2020 г.), наличие бендопноэ было ассоциировано с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ХСН с сохраненной и промежуточной фракцией выброса [125]. При этом самый высокий риск декомпенсации ХСН выявлялся у пациентов с бендопноэ, возникшим в течение 20 секунд после начала проведения пробы [126]. Однако необходимо отметить, что по данным литературы, бендопноэ может быть ассоциирован с СД, АГ и ожирением [127, 128]. Кроме того, в исследовании McDonnell M.J. et al. (2019 г.) среди пациентов с ХОБЛ частота выявления данного симптома достигала 50% случаев, была связана с тяжестью вентиляционных нарушений и низким КЖ [129]. В связи с этим, для более точного определения значения бендопноэ необходимо проведение специально спланированных исследований на селективных группах больных, в том числе с исключением патологии легких, способной повлиять на выраженность данного синдрома. По данным исследования de la Espriella R. et al. (2022 г.), отдельное прогностическое значение имеет снижение SpO_2 при проведении пробы на бендопноэ, которое было связано с госпитализацией по поводу ХСН и парентеральным введением диуретика. При этом риск развития данных событий был наиболее высоким у пациентов с индексом снижения $SpO_2 \geq 3\%$ [130].

1.6 Натрийуретические пептиды и биомаркеры воспаления при СНсФВ

Наряду с вышеперечисленными методами, для диагностики СН и определения степени гемодинамических и нейрогормональных нарушений, а также прогноза больных СНсФВ могут быть использованы плазменные биомаркеры [131]. Согласно данным литературы, биомаркеры могут быть использованы также в качестве индикатора эффективности медикаментозного лечения [132]. Для верификации или исключения диагноза ХСН в настоящее время используется биологически активный мозговой натрийуретический пептид В-типа (BNP), который синтезируется в ответ на повышение диастолического давления в камерах сердца и его предшественник неактивный N-концевой

пропептид натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP), являющиеся наиболее изученными биомаркерами при ХСН. Однако у пациентов с СНсФВ уровни биомаркеров BNP и NT-proBNP могут быть ниже, чем у пациентов с СНнФВ, что затрудняет своевременную диагностику данного фенотипа ХСН [105, 133].

По данным литературы, уровень NT-proBNP при ХСН коррелирует с тяжестью заболевания, ДЗЛА, ФВ ЛЖ и конечно-диастолическим давлением ЛЖ [134]. Вместе с тем, по данным исследования Мареева Ю. В. и соавт. (2019 г.) повышение уровня NT-proBNP имело место менее чем у половины пациентов (45%) с СНсФВ [135].

По данным одного из исследований число пациентов с СНсФВ и низким уровнем NT-proBNP достигало 13%. Такие пациенты были моложе, имели более высокий ИМТ, реже имели ФП и структурную патологию сердца, по сравнению с пациентами с повышенным уровнем NT-proBNP. Риск 30-дневной госпитализации и выживаемость в течение 12 месяцев наблюдения не различались между пациентами с СНсФВ с повышенными и референсными значениями NT-proBNP [136].

Вместе с тем, по данным исследования I-PRESERVE пациенты с СНсФВ и повышением NT-proBNP имеют более высокий риск сердечно-сосудистых событий, по сравнению с пациентами с СНсФВ и низкими уровнями данного биомаркера [137]. Необходимо отметить, что уровень NT-proBNP/BNP, помимо СН, может повышаться при почечной дисфункции, аортальном стенозе, легочной гипертензии и других патологических состояниях [138].

По данным литературы, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатической нервной системы (СНС) и системы натрийуретических пептидов способствует запуску иммунных механизмов с развитием субклинического воспаления, что является одним из механизмов прогрессирования СН [139, 140]. Согласно современным представлениям, СНсФВ может развиваться на фоне хронического воспаления, вызванного коморбидным состоянием (ожирение, АГ и СД), которое ведет к эндотелиальной дисфункции и

окислительному стрессу [133, 141]. Системное воспаление при ХСН характеризуется дисбалансом концентрации провоспалительных и противовоспалительных маркеров в крови, при этом наблюдается ассоциация с процессами ремоделирования миокарда и неблагоприятным прогнозом у пациентов с данным фенотипом ХСН [39, 142, 143]. В результате дисбаланса СНС и РААС происходит стимуляция фибробластов в миокарде, что в совокупности с действием интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) приводит к развитию фиброза миокарда и поддержанию хронического субклинического воспаления. Длительное воздействие воспаления в условиях циркуляции цитокинов приводит к развитию микрососудистой дисфункции коронарных артерий [144], в результате которой нарушается вазодилатация посредством снижения синтеза оксида азота [14, 145, 146], клинически проявляющейся стенокардией.

Микрососудистая дисфункция коронарного русла обуславливает тяжесть клинических проявлений не только ИБС, но и ХСН [147–150]. При этом наличие ИБС при необструктивном поражении коронарных артерий связано с неблагоприятным прогнозом у данной категории больных [147, 151]. В связи с этим микрососудистая дисфункция и СНсФВ могут быть следствием одного процесса – субклинического низкоинтенсивного воспаления.

По данным некоторых исследований, установлено повышение концентрации воспалительных маркеров у пациентов с неблагоприятным клиническим течением ХСН, таких, как ФНО- α , IL-1 β , IL-6, GDF-15 и других.

Таким образом, для стратификации риска при СНсФВ могут быть использованы воспалительные маркеры. Одним из таких является ростовой фактор дифференцировки-15 (GDF-15 или фактор, ингибирующий макрофаги) [152], повышение уровня которого, по данным литературы, указывает на тяжесть течения и неблагоприятный прогноз при СН [153, 154]. Ростовой фактор дифференцировки-15 (GDF-15) – белок, относящийся к семейству трансформирующего фактора роста (TGF)- β , регулирующий процессы апоптоза и воспаления [143]. Так, в одном из исследований выявлена прямая зависимость

между концентрацией данного маркера и функциональным классом ХСН (NYHA), а также уровнями BNP у пациентов с СНсФВ. При этом повышение GDF-15 было ассоциировано с неблагоприятным прогнозом у данных пациентов [155]. В исследовании Wang J. (2023 г.) уровень GDF-15 выступал в качестве предиктора развития ХСН, ИМ, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), сердечно-сосудистой и общей смертности у пациентов со стабильной ИБС [156]. В когорте пациентов с ФП, уровень данного биомаркера коррелировал с уровнем D-димера и индексом SYNTAX II (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery II), отражая тяжесть атеросклеротического поражения периферических и коронарных артерий [157].

Имеются данные о роли GDF-15 в процессе развития атеросклероза посредством апоптоза и IL-6-зависимого воспаления сосудистой стенки [158]. По результатам проведенных исследований, повышение экспрессии GDF-15 связано с развитием и прогрессированием атеросклероза. GDF-15 экспрессируется в макрофагах атеросклеротической бляшки в результате стимуляции окисленными липопротеинами низкой плотности (ЛПНП) и их биологическими медиаторами, где модулирует апоптоз и воспалительные процессы.

Кроме того, по данным литературы концентрация воспалительного маркера GDF-15 в крови коррелирует с уровнем ФВ и ударным объемом ЛЖ у больных ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ без предшествующего ИМ [159]. По данным исследования Li J. et al. (2018 г.) выявлена корреляция уровня GDF-15 с индексом массы миокарда левого желудочка ($r=0,433$, $p<0,05$), а также с уровнем биомаркеров фиброза карбоксинтерминального пропептида проколлагена I типа (PICP) ($r=0,378$, $p<0,001$) и N-терминального пропептида проколлагена 3 типа (PINP) ($r=0,382$, $p<0,001$) у пациентов с СНнФВ и СНунФВ [160], что позволяет говорить о связи уровня данного маркера с процессами ремоделирования миокарда. Кроме того, в данном исследовании уровень GDF-15 был ассоциирован с более тяжелым ФК ХСН (NYHA), однако влияния на прогноз выявлено не было [160].

В исследовании Chan M.M. et al. (2016 г.) выявлена ассоциация повышения уровня GDF-15 с развитием комбинированной конечной точки в когорте пациентов с СНсФВ и СНнФВ, при этом наиболее высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий был у пациентов с повышением уровнем GDF-15 на 20% и более в течение 6 месяцев наблюдения [161].

Исследования последних лет позволили установить, что одним из механизмов развития коморбидных для ХСН состояний, таких как СД и атеросклероз, является инфламмасом-опосредованное воспаление [162]. Инфламмасома – это специфический внутриклеточный белковый комплекс, участвующий в активации мощной провоспалительной протеазы - каспазы-1, что приводит к последующему протеолитическому превращению провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18 из их предшественников [163, 164]. IL-1 β , IL-18 являются сильнодействующими воспалительными цитокинами, для которых установлены ассоциации с повышенным риском ССЗ [165, 166], прогрессированием СН, снижением сократимости ЛЖ, неблагоприятным прогнозом пациентов [167, 168].

Таким образом, исследование перечисленных воспалительных биомаркеров является актуальным и перспективным направлением для пациентов с СНсФВ. Основная проблема в оценке клинического течения и прогноза при СНсФВ заключается в крайне неоднородной клинико-анамнестической характеристике пациентов, наличии широкого диапазона структурно-функциональных и лабораторных изменений, а также отсутствии на сегодняшний день четких представлений о патогенезе данного состояния. В настоящее время существует потребность в стратификации фенотипов СНсФВ на основании современных методов исследований и определении их прогностической значимости.

1.7 Качество жизни пациентов с СНсФВ

Кроме того, что СНсФВ характеризуется высокой смертностью, у пациентов с данным фенотипом СН отмечаются низкие показатели КЖ [4]. Увеличение продолжительности жизни и улучшение КЖ являются основными

целями проводимых лечебных мероприятий при СНсФВ [169, 170]. В настоящее время под «качеством жизни» подразумевается «качество жизни, относящееся к здоровью», характеризующее уровень функционирования пациента, состояние его здоровья и благополучия, основанное на субъективном восприятии пациента [171]. Согласно современному определению, КЖ базируется на трех составляющих: субъективных клинических симптомах заболевания, функциональных возможностях пациента и т.н. «восприятиях», под которыми подразумеваются индивидуальная оценка субъектом состояния своего здоровья, социального статуса, благополучия и удовлетворенности жизнью [172].

По результатам исследований, пациенты с ХСН имеют более низкие показатели как физического, так и психического компонентов КЖ. По данным социологических опросов, у пациентов с ХСН в среднем в два раза больше ограничений по физической активности и на 1/3 ограничение социального функционирования, по сравнению со здоровыми людьми [173]. В исследовании Ahmeti A. et al. (2017 г.) проанализированы факторы, связанные со снижением пройденной дистанции ТШХ менее 300 м у пациентов с ХСН. Пациенты со снижением пройденной дистанции ТШХ менее 300 м были более пожилого возраста, чаще имели более высокие баллы по данным Миннесотского опросника и более часто страдали СД, по сравнению с пациентами с пройденной дистанцией ТШХ более 300 м. При этом для пациентов с СНсФВ предикторами низких показателей дистанции ТШХ являлись такие факторы, как сумма баллов по данным Миннесотского опросника и наличие СД. Для СНнФВ факторами, ассоциированными с низкой величиной дистанции ТШХ, являлись дилатация левого предсердия (ЛП) и пожилой возраст. Таким образом, показатели КЖ были независимыми предикторами низкой толерантности к физической нагрузке (ТФН) у пациентов с СНсФВ [174].

Однако, несмотря на немалый опыт проведенных исследований, многие аспекты патогенеза СНсФВ изучены недостаточно. В связи с этим, на сегодняшний день актуальным является поиск информативных прогностических маркеров в однородной группе больных с СНсФВ с отдельным вниманием к

факторам системного низкоинтенсивного воспаления, протекающего в условиях коморбидности.

Таким образом, современное состояние исследуемой проблемы диктует необходимость проведения клинических исследований, посвященных анализу прогностической значимости клинико-anamнестических и современных лабораторно-инструментальных параметров с позиции воспалительной концепции в однородных группах пациентов с СНсФВ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 264 пациента, из них 209 – в рамках одномоментного скринингового исследования и 55 – в рамках проспективного когортного исследования.

Проведен анализ медицинской документации больных с установленным диагнозом ХСН, госпитализированных в 2021 г. (n=209) и в 2002 г. (n=210) в НИИ кардиологии Томского Национального исследовательского медицинского центра (ТНИМЦ).

В рамках 2 этапа исследования проспективно включено 55 пациентов, которым, согласно процедурам исследования, был проведен расширенный протокол ЭхоКГ с оценкой функции правых отделов сердца и УЗИ легких на предмет наличия В-линий. Были проанализированы клиничко-anamnesticheskie факторы неблагоприятного течения ХСН, исследован комплекс биомаркеров, характеризующих процессы субклинического воспаления. Длительность проспективного наблюдения в рамках 2 этапа исследования составила 12 месяцев.

2.1. Одномоментное скрининговое исследование СНсФВ среди больных, госпитализированных в кардиологический стационар

Проведено одномоментное скрининговое исследование с включением 209 пациентов, госпитализированных в НИИ кардиологии Томского НИМЦ с 01.01.2021 по 31.03.2021. По результатам анализа медицинской документации дана подробная клиничко-anamnesticheskaya характеристика госпитализированных пациентов, произведен анализ оказанной лечебно-диагностической помощи. Произведен сравнительный анализ с аналогичной когортой пациентов в 2002 г. в рамках исследования ЭПОХА-О-ХСН (n=210). Дизайн фрагмента исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн одномоментного скринингового исследования

Примечание – СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНунФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

Согласно полученным данным, структура ХСН по величине ФВ ЛЖ за анализируемый период претерпела значимые изменения. Основную долю пациентов в 2021 году (80,1%) составили лица с сохраненной ФВ ЛЖ, число которых значительно возросло ($p < 0,001$) по сравнению с 2002 годом. Вместе с тем, количество пациентов с промежуточной и низкой ФВ ЛЖ, наоборот, существенно снизилось ($p = 0,002$ и $p < 0,001$, соответственно) (рисунок 2).

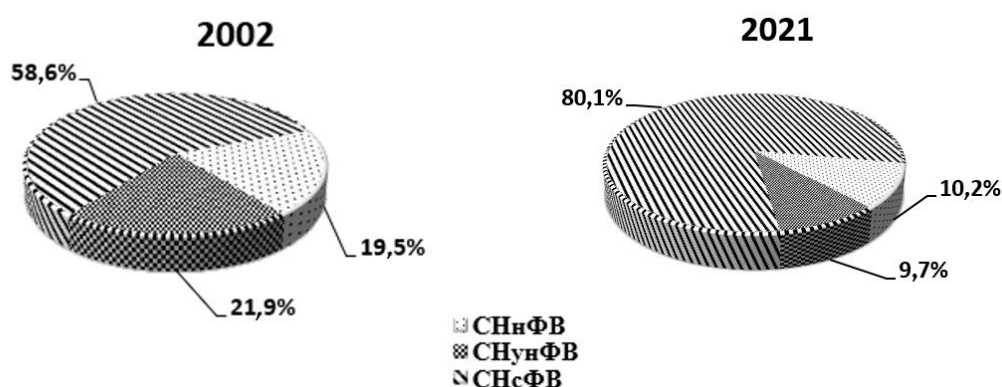


Рисунок 2 – Частота встречаемости типов сердечной недостаточности среди пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар

Примечание – СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНунФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

2.2. Проспективное когортное исследование

В рамках проспективного этапа исследования включено 55 пациентов с наличием стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) и необструктивным поражением коронарных артерий.

Критерии включения в исследование:

- 1) подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- 2) стабильная ИБС с необструктивным поражением коронарных артерий (размер атеросклеротических бляшек в коронарных артериях $<50\%$);
- 3) наличие симптомов и/или клинических признаков ХСН;
- 4) фракция выброса ЛЖ $\geq 50\%$;
- 5) структурно-функциональные изменения миокарда, соответствующие диагностическим критериям СНсФВ;
- 6) ишемия миокарда, подтвержденная неинвазивными визуализирующими стресс-исследованиями.

Критерии исключения из исследования:

- 1) инфаркт миокарда или реваскуляризация в анамнезе;
- 2) фракция выброса ЛЖ $<50\%$;
- 3) клапанные поражения сердца со степенью стеноза или недостаточности $> I$;
- 4) кардиомиопатии;
- 5) фибрилляция предсердий;
- 6) химиотерапия, лучевая терапия в анамнезе;
- 7) наличие имплантированных устройств (электрокардиостимулятор, автоматизированный имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, кардиоресинхронизирующее устройство, в том числе с функцией кардиовертера-дефибриллятора);
- 8) оперативное лечение врождённых и приобретенных пороков сердца в анамнезе;

- 9) патология правых отделов сердца, обусловленная тяжелыми легочными заболеваниями;
- 10) ожирение 3 степени ($\text{ИМТ} > 40 \text{ кг/м}^2$);
- 11) анемия;
- 12) ХОБЛ;
- 13) бронхиальная астма.

Дизайн 2 этапа исследования представлен на рисунке 3.



Рисунок 3 – Дизайн проспективного когортного исследования

Примечание – NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида, ЭхоКГ – эхокардиография, ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

При проспективном годичном наблюдении за пациентами с СНсФВ и ИБС проводился анализ развития комбинированной конечной точки, в состав которой включались следующие события: незапланированная реваскуляризация;

нарушение ритма сердца (НРС), потребовавшее госпитализации или антиаритмической терапии; утяжеление ФК ХСН по NYHA; необходимость парентерального введения диуретика или двукратного увеличения дозы диуретика; ухудшение КЖ по данным Миннесотского опросника на 5 % и более от исходного количества баллов.

2.3 Современные подходы к диагностике ИБС

Диагноз ИБС выставлен в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению стабильной ИБС от 2020 года [175]. С учетом пола, возраста, характера болей в грудной клетке (типичная стенокардия, атипичная стенокардия или неангинозная боль) и одышки пациентам производился расчет предтестовой вероятности (ПТВ) ИБС, выраженной в процентах (%). При низкой (5-15%) и средней ПТВ (15-85%) пациентам проводились неинвазивные визуализирующие стресс-исследования для подтверждения ишемии миокарда. В качестве метода неинвазивной диагностики ИБС пациентам проведены: однофотонная эмиссионная томография (ОЭКТ) миокарда при нагрузке и в покое, нагрузочная стресс-ЭхоКГ на лежащем велоэргометре. Во время выполнения всех нагрузочных исследований проводился мониторинг состояния пациента: общее самочувствие, наличие жалоб, измерение артериального давления (АД), ЧСС, регистрация электрокардиограммы (ЭКГ).

Однофотонная эмиссионная томография миокарда выполнялась по двухдневному протоколу «нагрузка-покой» с коррекцией аттенюации (низкодозовая компьютерная томография). Нагрузочный тест проводился с использованием внутривенного введения аденозинтрифосфата (АТФ) в дозе 140 мкг/кг/мин. Запись изображений выполнялась через 90 минут после введения радиофармпрепарата (РФП) на гибридном однофотонно-эмиссионном и рентгеновском компьютерном томографе GE Discovery NM/CT 570c (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). Стресс-ЭхоКГ проводилась на лежащем велоэргометре. При проведении стресс-теста применялось ступенчатое

увеличение нагрузки, в динамике оценивалось состояние пациента, появление нарушений локальной сократимости по данным ЭхоКГ, изменения на ЭКГ.

По результатам неинвазивных стресс-тестов принималось решение о проведении контрастной инвазивной коронароангиографии (КАГ) или неинвазивной мультиспиральной коронарной ангиографии (МСКТ-КАГ). В рамках обследования на предмет ИБС 18 пациентам проводилась МСКТ-КАГ. Перед исследованием пациенту измерялась ЧСС и АД. При ЧСС ≥ 65 ударов в мин проводилась ритмурежающая терапия бета-адреноблокаторами или ингибитором If-каналов синусового узла с целью снижения ЧСС. Для выполнения исследования считалось необходимым достижение ЧСС менее 60 ударов в мин. Исследование выполнялось по программе объемного сканирования с толщиной срезов 0,625 мм до и в процессе внутривенного болюсного введения контрастного вещества с ЭКГ-синхронизацией. Контрастирование проводилось посредством внутривенной инфузии 85-90 мл контрастного вещества «Ультравист 370» со скоростью 5 мл/с.

В 67,3% случаев (n=37) выполнялась контрастная КАГ на ангиографическом комплексе фирмы “Philips Azurion 7 M 20”, Нидерланды. После проведения инвазивной КАГ проводился осмотр места пункции, динамическое наблюдение лечащим врачом и медицинской сестрой на предмет возникновения возможных осложнений (диссекция коронарной артерии и др.). После выполнения исследований с внутривенным введением контраста, у пациента проводилась оценка состояния на предмет появления аллергических реакций и контролировалась функция почек (биохимическое исследование крови на определение концентрации креатинина, мочевины, количество выпитой и выделенной жидкости).

2.4 Диагностика СНсФВ

Диагноз ХСН верифицирован в соответствии с клиническими рекомендациями по ХСН от 2020 года [14]. При сомнительных результатах

оценки диастолической дисфункции стандартного протокола ЭхоКГ пациентам проведен диастолический стресс-тест с лежащим велоэргометром или диастолический стресс-тест с пассивным подъемом ног. Оценка структурно-функциональных параметров миокарда проводилась пациентам по результатам торакальной ЭхоКГ на приборе экспертного класса “Philips HD15” одним специалистом – врачом функциональной диагностики. Для исследования функции ЛЖ и параметров внутрисердечной гемодинамики использовался М- и В-режим, доплеровское исследование внутрисердечных потоков, тканевая доплероэхокардиография. Проводилось измерение толщины стенок ЛЖ (межжелудочковая перегородка, задняя стенка левого желудочка), измерялся его конечно-диастолический и конечно-систолический объем по методу Симпсона с оценкой ФВ ЛЖ согласно стандартному протоколу ЭхоКГ. ФВ ЛЖ оценивалась в М- и В-режиме. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по основным трем показателям: индексированный объем левого предсердия (иОЛП), TR_{max} , E/e'_{cp} . Индексированный объем левого предсердия вычислялся по формуле: $иОЛП (мл/м^2) = \text{длина ЛП (мм)} \times \text{ширина ЛП (мм)} \times \text{высота ЛП (мм)} / \text{площадь поверхности тела (м}^2\text{)} \times 0,75$, где длина ЛП – передне-задний размер ЛП, измеренный в парастернальной позиции (продольное сечение), ширина и высота ЛП – из апикальной позиции (4-камерное сечение). Измерение TR_{max} проводилось в режиме непрерывного доплеровского картирования из апикальной позиции (4-камерное сечение). Соотношение E/e'_{cp} измерялось по данным тканевой миокардиальной доплерографии из апикальной позиции (4-камерное сечение), представляет собой отношение раннего диастолического трансмитрального потока к средней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана. e'_{cp} представляет собой среднюю скорость движения латеральной (e'_l) и септальной частей (e'_c) фиброзного кольца митрального клапана. У 45 пациентов диагностировалось увеличение иОЛП, у 17 пациентов увеличение TR_{max} , у 10 человек увеличение соотношения E/e'_{cp} , у 45 пациентов показатель E/e'_{cp} оказался в «серой» зоне, при этом на нагрузке диагностировалось увеличение данного показателя ≥ 15 .

Для уточнения типа диастолической дисфункции пациентам проводилось нагрузочное стресс-исследование. Всем пациентам проведен тест с пассивным подъемом ног, четырем пациентам проведена диастолическая стресс-ЭхоКГ на лежащем велоэргометре. Перед проведением стресс-ЭхоКГ согласно протоколу регистрировалась ЭКГ в покое, измерялось АД, ЧСС, оценка ФВ ЛЖ, СДПЖ, соотношение E/e'_{cp} . Начальная нагрузка составляла 50 Ватт (Вт). Во время стресс-теста применялось ступенчатое увеличение нагрузки, при этом пациенту было необходимо поддерживать скорость вращения педалей 60 оборотов в мин. Продолжительность каждой ступени нагрузки составляла 3 мин, по истечении которых происходило увеличение нагрузки на 25 Вт. На протяжении исследования осуществлялся непрерывный мониторинг состояния пациента (самочувствия, АД, ЧСС), регистрация ЭКГ, определение СДПЖ, E/e'_{cp} , ФВ ЛЖ, оценка наличия нарушений локальной сократимости. В заключении указывалась выполненная нагрузка в Вт, ТФН, достижение запланированной ЧСС, изменения диастолической функции ЛЖ. Однако проведение диастолического стресс-теста на велоэргометре в исследуемой когорте было ограничено коморбидностью пациентов (деформирующий остеоартроз коленных, тазобедренных суставов) и низкой ТФН (высокий ФК ИБС и ХСН, невозможность обеспечивать необходимую скорость вращения педалей). В связи с этим, пациентам выполнена проба с пассивным подъемом ног. Согласно протоколу проведения пробы, пациент занимал полулежачее положение с приподнятым головным концом кушетки под углом 45° в течение 5 минут, затем – положение лежа на спине с приподнятыми на 45° ногами в течение 5–10 минут (рисунок 4). При соотношении $E/e'_{cp} \geq 15$ или $E/e'_{cp} \geq 15$ и увеличении $TP_{max} > 3,4$ м/с, диастолический стресс-тест считался положительным.

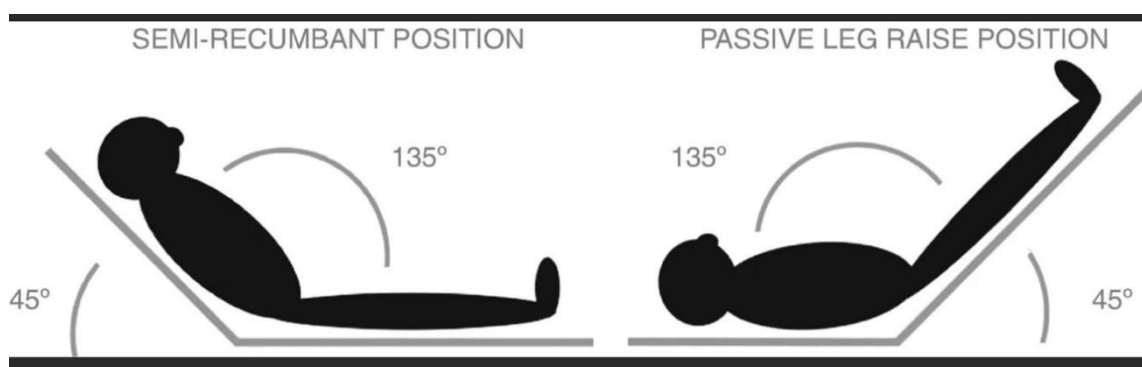


Рисунок 4 – Методика проведения пробы с пассивным подъемом ног

Для дополнительной оценки диастолической функции ЛЖ использовались такие показатели ЭхоКГ, как E/A, время изоволюмического расслабления (ВИР), оценки геометрии ЛЖ – индекс сферичности ЛЖ в систолу и диастолу.

Согласно стандартному протоколу ЭхоКГ, вычислялась величина систолического давления в правом желудочке (СДПЖ) путем прибавления к TR_{max} значения давления в правом предсердии (ПП). В зависимости от инспираторного спадения нижней полой вены рассчитывалось давление в ПП, которое составляло от 5 до 20 мм рт.ст. Диаметр нижней полой вены измерялся в покое и на высоте вдоха. Достаточным коллабированием нижней полой вены считалось снижение ее диаметра на 50% и более. Индексированный объем ПП вычислялся по формуле: $иОПП (мл/м^2) = \text{длина ПП (мм)} \times \text{ширина ПП (мм)} \times \text{высота ПП (мм)} / \text{площадь поверхности тела (м}^2) \times 0,72$, где длина ПП – передне-задний размер ПП, измеренный в парастернальной позиции (продольное сечение), ширина и высота ПП – из апикальной позиции (4-камерное сечение).

2.5 Анализ клинической характеристики пациентов

2.5.1 Общеклинические исследования

Пациентам проведен сбор анамнеза, жалоб, данных объективного исследования. Проведен расспрос пациента с уточнением жалоб с дальнейшим определением функционального класса ИБС, ХСН. Уточнялись симптомы и признаки ХСН: слабость, быстрая утомляемость, сердцебиение, перебои в работе

сердца, пастозность или отеки голеней, усиливающиеся к вечеру, застойные хрипы в легких, гепатомегалия, набухание вен шеи. Проводился общий осмотр, перкуссия и аускультация сердца и легких, обследование органов брюшной полости, почек с применением пальпации, перкуссии, пальпация пульса на лучевых артериях и артериях тыльной поверхности стоп. Артериальное давление измерялось по методу Короткова в положении сидя, производился подсчет ЧСС и частоты пульса.

Проанализирована продолжительность анамнеза АГ, ИБС, наличие и продолжительность анамнеза СД, наличие сопутствующей патологии, отягощенность семейного анамнеза по ССЗ, а также результаты инструментальных и лабораторных исследований до настоящей госпитализации. В случае, если пациент включен в исследование, будучи обследованным в амбулаторном порядке, проводился анализ предшествующей медицинской документации: выписки из кардиологического или терапевтического стационара или протокола амбулаторного посещения поликлинических отделений. При необходимости пациентам производилась коррекция антигипертензивной, ангиангинальной, гиполипидемической терапии.

Всем пациентам проведен ТШХ. Перед и после исследования пациенту измерялось АД, ЧСС, проводилась оценка общего состояния. Пациент двигался по коридору (по ровной твердой поверхности) длиной 70 м с разметкой поверхности 1 м в течение 6 минут, при этом исследуемому было разрешено замедлять темп и останавливаться во время теста. Во время проведения ТШХ врачом-исследователем уточнялось состояние больного, субъективное восприятие нагрузки по шкале Борга, а также производился подсчет времени секундомером. Сатурация крови кислородом (SpO_2) измерялась до начала теста, каждую минуту во время прохождения теста и после теста в покое. Для измерения SpO_2 использован пульсоксиметр YX301 «Армед». По истечении 6 минут врачом-исследователем фиксировалась пройденная дистанция в метрах и устанавливался ФК ХСН (NYHA). После проведенной функциональной пробы врачом-исследователем уточнялось состояние пациента, проводилось измерение АД, ЧСС.

У пациентов исследованы антропометрические показатели. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитан по формуле Кеттле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. По результатам подсчета пациенту была определена категория нормальной массы тела, избыточной массы тела или ожирения, согласно критериям ВОЗ. При поступлении медицинской сестрой у пациента измерялся обхват талии и бедер сантиметровой лентой.

Пациентам была проведена проба на наличие симптома бендопноэ. Тест на наличие симптома «бендопноэ» выполнялся по модифицированной методике с определением SpO_2 до проведения теста, на фоне развития одышки или по окончании пробы в случае отрицательного результата. После пятиминутного отдыха пациент, сидя на стуле, наклонялся вперед как при завязывании шнурков или надевании носков и в течение 30 секунд оставался в этом положении. При возникновении одышки пациент сообщал об этом врачу, который фиксировал время ее возникновения (в секундах) от начала пробы. При наличии одышки проба считалась положительной. Отдельно регистрировалась динамика SpO_2 при проведении пробы.

2.5.2 Анализ качества жизни пациентов

Качество жизни анализировалось по данным адаптированной русскоязычной версии опросника SF-36 и Миннесотского опросника КЖ больных с ХСН (MLHFQ – Minnesota living with heart failure questionnaire).

В опроснике SF-36 тридцать шесть пунктов сгруппированы в восемь шкал, позволяющие проанализировать физический и психический компоненты КЖ. Согласно подсчетам, более высокие показатели соответствуют более высокому уровню КЖ.

Проведена количественная оценка следующих показателей:

1) физическое функционирование (Physical Functioning – PF), которое отражает ограничение выполнения физических нагрузок (самообслуживание,

ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.), обусловленное физическим состоянием человека;

2) ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP) – влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей);

3) интенсивность боли (Bodily Pain – BP) и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома;

4) общее состояние здоровья (General Health – GH) – оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения;

5) жизненная активность (Vitality – VT) подразумевает ощущение пациентом себя или полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности;

6) социальное функционирование (Social Functioning – SF), определяющееся степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение);

7) ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE), отражает степень, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.);

8) психическое здоровье (Mental Health – MH) характеризует настроение человека (наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций) [176].

Шкалы группируются в два показателя: средний суммарный показатель физического функционирования и средний суммарный показатель психического функционирования. Средний суммарный показатель физического функционирования включал в себя такие составляющие, как физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья. Средний суммарный

показатель психического функционирования содержал следующие аспекты: психическое здоровье, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, социальное функционирование, жизненная активность.

Миннесотский опросник состоит из 21 вопроса, который позволяет всесторонне анализировать различные стороны КЖ больных с ХСН, включая психоэмоциональное состояние, снижение ТФН в виде слабости, быстрой утомляемости, одышки, наличие периферических отеков, материальные затраты на медикаментозные препараты и их побочные эффекты. Пациенту необходимо напротив каждого пункта оценить степень выраженности различных нарушений по шкале от 0 (отсутствие влияния нарушения на КЖ) до 6 (очень сильное влияние нарушения на КЖ). По результатам опросника рассчитывалась общая сумма баллов, при этом 0 баллов соответствовало отличному КЖ, а 105 баллов – максимально плохому КЖ пациентов.

2.5.3 Оценка психоэмоционального статуса

Для уточнения психоэмоционального статуса пациентам проводилась оценка уровня тревоги и депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). В опроснике имеется 14 утверждений, разделенных на 2 подшкалы: «тревоги» и «депрессии». Каждому утверждению соответствует четыре варианта ответа, отражающие степень выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность). Данный опросник предназначен для скринингового выявления тревоги и депрессии у пациентов.

2.5.4 Оценка приверженности к лечению

Приверженность лечению оценивалась с помощью опросника Мориски-Грина. При этом приверженными к лечению расценивались пациенты, набравшие

по результатам опросника 3-4 балла. Пациенты, имевшие от 0 до 2 баллов, считались не приверженными к лечению.

2.5.5 Лабораторные исследования

Всем пациентам были выполнены общеклинические обследования: клинические анализы крови и мочи, биохимические показатели (креатинин, мочеви́на, глюкоза, билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинфосфокиназа, креатинфосфокиназа-МВ, общий белок, общий билирубин, калий, натрий, липидный спектр, С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом), отражающие состояние белкового, углеводного, липидного и минерального обмена, функцию печени и почек. Для анализа были использованы современные автоматические счетчики и анализаторы. В случае сомнительных значений гликемии при рутинном исследовании для уточнения типа нарушений углеводного обмена проводилось исследование гликемического профиля, гликозилированного гемоглобина, перорального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы с определением глюкозы капиллярной крови натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой. При необходимости для дальнейшего уточнения диагноза пациент был консультирован эндокринологом; диагноз нарушений углеводного обмена выставлялся согласно современным диагностическим критериям [78]. Исследование липидного спектра включало определение общего холестерина, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ЛПНП, триглицеридов (ТГ). Клинический анализ крови включал определение концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, вычисление цветового показателя, определение числа лейкоцитов с подсчетом лейкоцитарной формулы (нейтрофилы, лимфоциты, эозинофилы, моноциты, базофилы) и скорости оседания эритроцитов. Кроме того, определены такие показатели общего анализа крови, как среднее содержание и концентрация гемоглобина в эритроците, средний объем эритроцитов. После определения концентрации креатинина проводилось последующее измерение

скорости клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) с помощью электронного калькулятора, учитывая возраст и пол. Для определения состояния коагуляционного гемостаза проведено исследование концентрации фибриногена (по Клауссу), активированное частичное тромбопластиновое время, определенное в условиях фосфолипидной активации факторов свертывания.

2.5.6 Исследования биомаркеров воспаления и NT-proBNP

Забор крови осуществлялся из кубитальной вены натошак (утром в течение не менее 8 и не более 14 часов голода). Кровь подвергалась центрифугированию в течение 10 минут со скоростью 2700 оборотов в минуту, затем транспортировалась в микропробирках эппендорф и подвергалась последующему замораживанию. Микропробирки маркировались согласно индивидуальному идентификационному коду пациента перманентным маркером. Полученные образцы плазмы хранились при температуре -20 градусов. Анализ исследуемых биомаркеров проводили иммуноферментным методом с помощью диагностических наборов. Концентрацию IL-1 β и IL-18 (пг/мл) определяли наборами фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Содержание GDF-15 определялось с использованием наборов «BioVendor» (Чехия) и NLRP3 «Cloud-Clone Corp.» (США). У всех пациентов определялся уровень NT-proBNP, «BioMedica» (Вена). Исследование биомаркеров было проведено с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

2.5.7 Инструментальные методы исследования

В качестве стандартного обследования пациентам проводилось ЭКГ-исследование с регистрацией показателей в 12 стандартных отведениях в покое с последующим описанием и интерпретацией. Всем пациентам до госпитализации в кардиологический стационар была проведена рентгенография органов грудной

клетки (ОГК) в 2 проекциях, в т.ч. для оценки расстройств гемодинамики малого круга кровообращения.

Суточное (холтеровское) мониторирование ЭКГ (СМЭКГ) проводилось с использованием монитора системы «Schiller» в течение 24-часов. Перед исследованием пациенту на грудную клетку фиксировались одноразовые электроды для регистрации ЭКГ. При этом пациенту рекомендовано соблюдать привычный режим активности. По истечении периода результаты с портативного регистратора передавались на компьютер и обрабатывались с помощью специальной программы. При необходимости фрагменты ЭКГ оценивались вручную. В заключении указывался ритм, наличие нарушений ритма (количество наджелудочковых, желудочковых экстрасистол и др.), характер НРС (одиночные, парные, групповые, полиморфные, политопные экстрасистолы), минимальная и максимальная ЧСС, изменения сегмента ST, наличие нарушений проводимости и пауз.

Велоэргометрический тест на нагрузочной стресс-системе фирмы «General Electric» (велоэргометр плюс тредмил T2100) проводился с целью определения ТФН и оценки эффективности лечебных мероприятий. Перед началом нагрузки измерялось АД, ЧСС, регистрировалась ЭКГ в покое с последующей интерпретацией, уточнялось самочувствие пациента. В соответствии с возрастом, врачом функциональной диагностики для пациента определялась максимальная запланированная ЧСС. Во время проведения велоэргометрии (ВЭМ) обеспечивалось ступенчатое увеличение нагрузки со скоростью вращения педалей велоэргометра, равной 60 оборотов в мин. Продолжительность каждой ступени нагрузки составляла 4 минуты. Осуществлялся непрерывный мониторинг ЭКГ, динамическое наблюдение за состоянием больного, определение АД, ЧСС после выполнения каждой ступени с решением о переходе на следующую ступень нагрузки, а также в период восстановления. Тolerантность к физической нагрузке, а также максимальная нагрузка рассчитывалась в Вт и METs (Metabolic Equivalent of Task – метаболический эквивалент нагрузки). В итоговом отчете проведенного исследования указывались следующие показатели: максимальная ЧСС во время

исследования (с указанием процентов (%)) от максимальной прогнозируемой ЧСС), ответ ЧСС на нагрузку, максимальное АД, критерии прекращения нагрузки (ангинозные боли, одышка, НРС, мышечная слабость, отказ от дальнейшего исследования, достижение запланированной ЧСС), наличие ишемических изменений, аритмий по данным ЭКГ. В заключении протокола проведенного исследования указывалась толерантность к физической нагрузке в Вт, снижение функциональной способности.

Для оценки функции ПЖ использовались такие показатели, как TAPSE, RV S', RIMP. TAPSE оценивался из апикальной четырехкамерной позиции. Данный показатель отражает амплитуду движения фиброзного кольца трикуспидального клапана в систолу в мм по данным М-режима. Для дополнительной оценки систолической функции ПЖ использовался показатель RV S', представляющий собой систолическую скорость фиброзного кольца трикуспидального клапана в см/с. Для глобальной функции ПЖ использовался индекс Tei (индекс миокардиального перформанса, миокардиальный индекс), измеренный в режиме импульсно-волновой тканевой миокардиальной доплерографии основания свободной створки фиброзного кольца трикуспидального клапана. Для подсчета была использована следующая формула:

$$\text{Индекс Tei ПЖ} = \frac{\text{IVCT} + \text{IVRT}}{\text{ET}}, \quad (1)$$

где IVCT – фаза изоволюмического сокращения;

ET – фаза изгнания;

IVRT – фаза изоволюмической релаксации.

Диаметр венозного синуса измерялся в 4-камерной позиции в месте его впадения в правое предсердие. Для дополнительной оценки функции правых и левых отделов сердца проведено исследование GLS левого желудочка, глобальной продольной деформации ПЖ, деформации левого и правого предсердий (фазы насос, резервуар, кондуит). Количественная оценка показателей деформации миокарда выполнялась с помощью программы Q-App AutoStrain. При необходимости после автоматического распознавания границ миокарда

выполнялось их дополнительное редактирование. Всем пациентам проведено УЗИ легких с подсчетом количества В-линий, согласно протоколу фокусного УЗИ, в четырех сегментах грудной клетки.

2.5.8 Динамическое наблюдение пациентов

Длительность прогностического наблюдения включенных в исследование пациентов составляла 12 месяцев. В динамике уточнялось состояние пациента, наличие прогрессирования кардиальных жалоб: снижения ТФН в виде усиления одышки, ангинозных болей, НРС, госпитализаций в кардиологический стационар. Осуществлялась динамическая оценка КЖ с заполнением опросников SF-36, шкалы HADS, Миннесотского опросника, приверженности к лечению по данным опросника Мориски-Грина. При выявлении низкой приверженности к лечению, с пациентом проводилась беседа о необходимости соблюдения своевременного приема медикаментозных препаратов. В динамике проводился ТШХ с последующей переоценкой ФК ХСН, проба на наличие симптома бендопноэ. Осуществлялся забор крови натошак из кубитальной вены для последующего определения концентрации биомаркеров в динамике. По истечению годичного наблюдения проводился расширенный протокол ЭхоКГ с оценкой признаков правожелудочковой дисфункции, параметров деформации миокарда правых и левых камер сердца и подсчет количества В-линий по данным фокусного УЗИ легких.

2.5.9 Методы статистической обработки данных

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием статистического пакета программ STATISTICA 10.0 [177].

Нормальность количественных данных проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения, количественные данные представлены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения ($\mu \pm \sigma$). При распределении, отличном от нормального, описание количественных данных

производилось при помощи медианы и межквартильного размаха ($Me(Q_{25};Q_{75})$). Качественные значения представлены в абсолютных и относительных величинах (n (%)). Сравнительный анализ номинальных данных выполнялся с использованием критерия χ^2 Пирсона и двустороннего точного теста Фишера в случае, если ожидаемое значение признака хотя бы в одной ячейке таблицы сопряжённости было меньше 5. Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках использовался t – критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) или U – критерий Манна-Уитни (при отличном от нормального распределении данных). При сравнении показателей до и после лечения применялся критерий Вилкоксона.

При проведении множественных попарных сравнений выборок достигнутый в исследовании уровень значимости корректировался с учетом поправки Бонферрони.

Оценка взаимосвязи признаков проводилась при помощи корреляционного анализа (рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена). Анализ выживаемости, а также времени до развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий выполнялся методом Каплана-Майера, сравнительная оценка полученных графиков проводилась при помощи логрангового критерия. Для выявления факторов, влияющих на клиническое течение заболевания, производился расчет отношения шансов, пороговые значения параметров receiver operating characteristic (ROC)-анализа.

Для построения математических моделей прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий применялся многофакторный логистический регрессионный анализ (с использованием метода пошагового исключения переменных из модели). В качестве критерия согласия реального распределения наблюдений и прогноза на основе уравнения логистической регрессии использовался процент правильной классификации (Concordant), а также оценивалась чувствительность и специфичность модели. Общая оценка согласия модели и реальных данных оценивалась с использованием теста

согласия Хосмера-Лемешова. Качество модели оценивалось также с помощью ROC-анализа с определением значения площади под ROC-кривой (AUC).

Разработка алгоритма стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с СНсФВ при проспективном годичном наблюдении осуществлялась с помощью построения «дерева классификации» (SPSS Statistic, IBM).

Объем мощности выборки для сравнения уровня биомаркера GDF-15 у пациентов с СНсФВ в зависимости от развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий рассчитывался с помощью формулы Лера для средних величин (при заданной мощности исследования 80% и уровне значимости 0,05).

$$N = \frac{16}{(\delta/\sigma)^2}, \quad (2)$$

где N – количество исследуемых для каждой из оцениваемых совокупностей;

δ – минимальная клинически значимая разница;

σ – стандартное отклонение на основании пилотного или предыдущего исследования.

По данным формулы значение минимальной клинически значимой разницы концентрации GDF-15 у пациентов в зависимости от развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, полученную по данным исследования Mendez Fernandez A.B. [154] с участием 311 пациентов, составляет 1831 пг/мл при стандартном отклонении 1567,5 пг/мл. Рассчитанный минимальный объем каждой из сравниваемых совокупностей составил 16 человек.

ГЛАВА 3. СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ, КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

3.1 Частота встречаемости и клинико-анамнестические особенности СНсФВ в реальной клинической практике

3.1.1 Частота встречаемости фенотипа СНсФВ в структуре ХСН среди пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар

Для изучения распространенности СНсФВ среди больных, госпитализированных в кардиологический стационар, в исследование последовательно были включены все пациенты, поступившие в НИИ кардиологии Томского НИМЦ в плановом порядке с января по март 2021 года ($n=209$).

Диагноз ХСН был установлен лечащими врачами у 176 пациентов, что составило 84,2% от общей когорты больных. Среди пациентов с ХСН большинство было представлено мужчинами (61,9%); медиана возраста составила 65 [59; 71] лет. Женщины были старше мужчин приблизительно на 3 года (67 [61; 72] и 64 [58; 70] лет, соответственно, возраст женщин и мужчин), однако различия не достигали статистической значимости ($p=0,07$).

В большинстве случаев у пациентов с ХСН диагностировался фенотип с сохраненной ФВ ЛЖ ($n=141$; 80,1%), у 10,2% пациентов ($n=18$) выявлялось снижение ФВ ЛЖ до 40% и менее (СНнФВ), у 9,7% пациентов ($n=17$) имела место СНунФВ (рисунок 5).

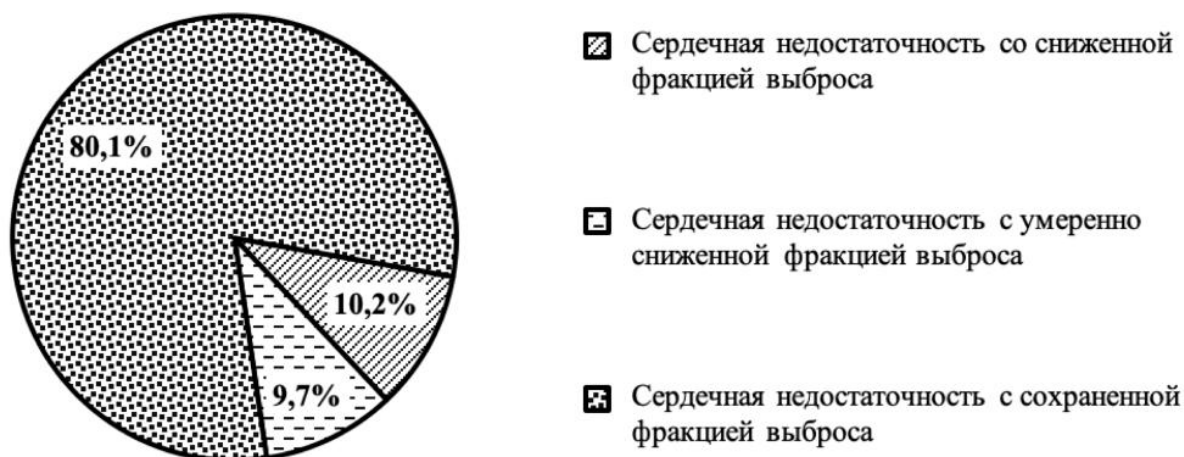


Рисунок 5 – Частота встречаемости фенотипов сердечной недостаточности среди пациентов с ХСН, госпитализированных в кардиологический стационар

Таким образом, среди госпитализированных в плановом порядке в кардиологический стационар пациентов, наиболее часто встречающимся фенотипом сердечной недостаточности является СНсФВ, распространенность которого достигала 80,1% в структуре ХСН.

3.1.2 Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с разными фенотипами ХСН среди больных, госпитализированных в кардиологический стационар

По результатам анализа клинико-anamнестической характеристики пациентов с различными фенотипами ХСН было установлено, что I стадия ХСН значительно чаще диагностировалась у пациентов с СНсФВ, по сравнению с пациентами с СНунФВ и СНнФВ ($p=0,003$). Функциональный класс ХСН (NYHA) также существенно различался в зависимости от фенотипической принадлежности. Так, половина пациентов с СНсФВ имели II ФК. При этом пациенты с I и III ФК ХСН данной когорты составляли 22,7% и 20,6%, соответственно. Тогда как, среди пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ, напротив, чаще диагностировался III ФК ХСН (61,1%). Группы пациентов с различными фенотипами ХСН были сопоставимы между собой по возрасту ($p=0,153$) и полу ($p=0,39$) (таблица 1).

Таблица 1 – Гендерно-возрастная характеристика пациентов и тяжесть клинических проявлений при различных фенотипах хронической сердечной недостаточности

Показатель	СНсФВ (n=141)	СНунФВ (n=17)	СНнФВ (n=18)	p
Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]	65 [59; 71]	66,5 [60; 78]	63 [56; 67]	0,153
Пол, 1 - мужской, n (%) 2- женский, n (%)	1 – 86 (61,0) 2 – 55 (39,0)	1 – 13 (76,5) 2 – 4 (23,5)	1 – 10 (55,6) 2 – 8 (44,4)	0,39
Стадии ХСН, n (%)	I – 130 (92,2) IIА – 10 (7,1) II Б – 1 (0,7)	I – 7 (41,2) IIА – 3 (17,6) II Б – 7 (41,2)	I – 1 (5,6) IIА – 8 (44,4) II Б – 9 (50)	<0,001
				p(1-2)=0,003
				p(2-3)=0,09
				p(1-3)=0,003
ФК ХСН (NYHA), n (%) I ФК II ФК III ФК IV ФК				<0,001
				p(1-2)=0,039
				p(2-3)=0,540
				p(1-3)=0,003
Примечание: СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНунФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК ХСН (NYHA) – функциональный класс хронической сердечной недостаточности, n – количество пациентов, % – проценты; p – уровень значимости.				

По результатам анализа медицинской документации, в большинстве случаев клиническим проявлением ХСН в когорте больных, госпитализированных в кардиологический стационар, являлась одышка, регистрируемая у 76,7% пациентов.

Выраженность клинических симптомов и признаков сердечной недостаточности значительно различалась между пациентами с различными фенотипами сердечной недостаточности. Так, пациенты с фенотипом СНсФВ статистически значимо реже предъявляли жалобы на одышку ($p=0,023$) и слабость ($p=0,048$) по сравнению с больными со сниженной ФВ ЛЖ. Кроме этого, частота встречаемости таких симптомов и признаков застоя, как отеки нижних конечностей ($p=0,003$) и пароксизмальная ночная одышка ($p=0,009$) была существенно ниже у пациентов с СНсФВ по сравнению с больными с СНнФВ. Тяжелые проявления застоя в виде влажных мелкопузырчатых хрипов в легких,

застойного увеличения печени, ортопноэ, асцита и анасарки не встречались в когорте больных с сохраненной ФВ ЛЖ, тогда как при сниженной ФВ ЛЖ эти признаки встречались до 33% случаев ($p < 0,05$ для различий между группами по частоте встречаемости отеков, хрипов, гепатомегалии и ортопноэ). Такие симптомы, как сердцебиение ($p = 0,198$) и перебои в работе сердца/нерегулярный пульс ($p = 0,81$) одинаково часто регистрировались в исследуемых группах пациентов.

При этом частота регистрации симптомов и признаков сердечной недостаточности в когорте больных с СНунФВ имела промежуточный характер и статистически значимо не отличалась от других фенотипов СН (таблица 2).

Таблица 2 – Симптомы и признаки ХСН среди исследуемых групп пациентов

Показатель	СНсФВ (n=141)	СНунФВ (n=17)	СНнФВ (n=18)	p
Одышка, n (%)	104 (73,8)	13 (76,5)	18 (100)	0,047
				$p_{(1-2)} = 0,517$
				$p_{(2-3)} = 0,135$
				$p_{(1-3)} = 0,023$
Слабость, n (%)	52 (36,9)	11 (64,7)	12 (66,7)	0,01
				$p_{(1-2)} = 0,081$
				$p_{(2-3)} = 0,903$
				$p_{(1-3)} = 0,04$
Быстрая утомляемость, n (%)	49 (34,8)	10 (58,8)	11 (61,1)	0,024
				$p_{(1-2)} = 0,053$
				$p_{(2-3)} = 0,89$
				$p_{(1-3)} = 0,09$
Отеки нижних конечностей, n (%)	9 (6,4)	5 (29,4)	10 (55,6)	$< 0,001$
				$p_{(1-2)} = 0,006$
				$p_{(2-3)} = 0,11$
				$p_{(1-3)} = 0,003$
Асцит, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (5,6)	0,013
				$p_{(1-2)} > 0,05$
				$p_{(2-3)} = 0,514$
				$p_{(1-3)} = 0,113$
Анасарка, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (5,6)	0,013
				$p_{(1-2)} > 0,05$
				$p_{(2-3)} = 0,514$
				$p_{(1-3)} = 0,113$

Продолжение таблицы 2

Показатель	СНсФВ (n=141)	СНунФВ (n=17)	СНнФВ (n=18)	p
Гепатомегалия, n (%)	0 (0)	2 (11,8)	2 (11,1)	<0,001
				p(1-2)=0,033
				p(2-3) =0,676
				p(1-3) =0,036
Сердцебиение, n (%)	50 (35,5)	4 (23,5)	3 (16,7)	0,198
Перебои в работе сердца/нерегулярный пульс, n (%)	42 (29,8)	4 (23,5)	6 (33,3)	0,81
Застойные хрипы, n (%)	0 (0)	4 (23,5)	4 (22,2)	<0,001
				p(1-2)=0,003
				p(2-3) =0,620
				p(1-3) =0,003
Ортопноэ, n (%)	0 (0)	3 (17,6)	6 (33,3)	<0,001
				p(1-2)=0,003
				p(2-3) =0,251
				p(1-3) =0,003
Сердечная астма, n (%)	1 (0,7)	1 (5,9)	2 (11,1)	0,012
				p(1-2)=0,204
				p(2-3) =0,522
				p(1-3) =0,102
Пароксизмальная ночная одышка, n (%)	3 (2,1)	2 (11,8)	4 (22,2)	<0,001
				p(1-2)=0,09
				p(2-3) =0,358
				p(1-3)=0,009
Примечание: СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНунФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, n – количество пациентов, % – проценты; p – уровень значимости.				

Согласно анамнестическим данным, большинство пациентов страдали ИБС (83%, 82,4% и 83,3%) и АГ (96,5%, 94,1% и 100%), соответственно, при СНсФВ, СНунФВ и СНнФВ, частота встречаемости которых не различалась между группами ($p>0,05$). Однако пациенты с СНнФВ характеризовались статистически значимо более длительным стажем ИБС, по сравнению с пациентами с СНсФВ ($p=0,05$). Ожирение регистрировалось в 45,4%, 35,3% и 55,6% случаев, соответственно трем фенотипам ХСН ($p>0,05$). Более чем у трети пациентов с СНсФВ (41,8%) отмечалась избыточная масса тела. Такой фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, как курение, несколько реже встречался среди

пациентов с СНсФВ (в 29,8% случаев). Среди пациентов с СНунФВ и СНнФВ курение отмечалось в 35,3% и 38,9% случаев, соответственно, но различия статистической значимости не достигали ($p=0,685$). Около трети пациентов с СНсФВ страдали СД 2 типа (30,5%), что было сопоставимо с другими фенотипами ХСН. По результатам исследования липидного спектра, у пациентов СНсФВ отмечались статистически значимо более высокие уровни ЛПВП, чем в когорте больных с СНунФВ ($p=0,028$). Уровень таких показателей, как общий холестерин, ЛПНП, ТГ не различался между исследуемыми группами ($p=0,091$, $p=0,964$, $p=0,064$).

Клапанная патология сердца диагностировалась в 13,5%, 17,6% и 27,8% случаев при СНсФВ, СНунФВ и СНнФВ, соответственно ($p>0,05$).

Приблизительно каждый четвертый пациент (23,4%) с СНсФВ страдал ФП, а у 34,7% были диагностированы желудочковые НРС. При этом желудочковая тахикардия (ЖТ) регистрировалась статистически значимо чаще при СНнФВ, по сравнению с пациентами с СНсФВ ($p<0,001$). В 2,8% случаев у госпитализированных пациентов имелись имплантированные устройства для лечения НРС (таблица 3).

Таблица 3 – Клинико-анамнестическая характеристика больных с диагнозом хронической сердечной недостаточности в зависимости от фенотипа ХСН

Показатель	СНсФВ (n=141)	СНунФВ (n=17)	СНнФВ (n=18)	p
Наличие ИБС, n (%)	117 (83)	14 (82,4)	15 (83,3)	0,997
Стаж ИБС, лет, Me [Q25; Q75]	2 [1; 9]	8 [2; 10]	10 [2; 10]	0,025
				$p_{(1-2)}=0,108$
				$p_{(2-3)}=0,983$
				$p_{(1-3)}=0,05$
Наличие АГ, n (%)	136 (96,5)	16 (94,1)	18 (100)	0,621
Стаж АГ, лет, Me [Q25; Q75]	10 [5; 20]	7,5 [2; 20]	10 [8,5; 20]	0,407
Наличие СД 2 типа, n (%)	43 (30,5)	3 (17,6)	6 (33,3)	0,512
Стаж СД 2 типа, лет, Me [Q25; Q75]	10 [2; 12]	5,5 [1; 10]	1,5 [0,5; 13,5]	0,832

Продолжение таблицы 3

Показатель	СНсФВ (n=141)	СНунФВ (n=17)	СНнФВ (n=18)	p
Наличие клапанных пороков, n (%)	19 (13,5)	3 (17,6)	5 (27,8)	0,326
Наличие ФП, n (%)	33 (23,4)	7 (41,2)	7 (38,9)	0,138
Стаж ФП, лет, Me [Q25; Q75]	2 [1; 10]	1 [1; 2]	5 [3,5; 7,5]	0,357
ЖЭС, n (%)	46 (32,6)	8 (47,1)	11 (61,1)	0,041
				p(1-2)=0,236
				p(2-3)=0,404
				p(1-3)=0,092
ЖТ, n (%)	3 (2,1)	3 (17,6)	6 (33,3)	<0,001
				p(1-2)=0,051
				p(2-3)=0,25
				p(1-3)<0,001
Курение, n (%)	42 (29,8)	6 (35,3)	7 (38,9)	0,685
ИМТ, кг/м ² , Me [Q25; Q75]	29,3 [26,1; 33,9]	28,15 [23,8; 30,8]	30,5 [23,8; 33,7]	0,313
Ожирение, n (%)	64 (45,4)	6 (35,3)	10 (55,6)	0,485
Наличие имплантированного искусственного водителя ритма, n (%)	3 (2,1)	1 (5,9)	1 (5,6)	0,119
ОХ, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	4,3 [3,7; 5,4]	3,7 [3,2; 4,5]	4,2 [3,97;4,6]	0,091
ЛПНП, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	2,3 [1,9; 3,3]	2,4 [1,8; 3,2]	2,4 [2; 2,7]	0,964
ТГ, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	1,4 [1,0; 1,9]	1,2 [0,7; 1,6]	1,3 [0,7; 1,6]	0,064
ЛПВП, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	1,2 [1,0; 1,4]	0,99 [0,79; 1,15]	1,15 [0,8; 1,54]	0,028
				p(1-2)=0,015
				p(1-3)=0,824
				p(2-3)=0,134
Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОХ – общий холестерин, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, СД – сахарный диабет, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНунФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ТГ – триглицериды, ФП – фибрилляция предсердий, Me [Q25; Q75] – медиана, 25-ый квартиль и 75-ый квартиль, n – количество пациентов; p – уровень значимости.				

Таким образом, по результатам анализа медицинской документации, статистически значимых различий по длительности анамнеза АГ, СД 2 типа, ФП между исследуемыми фенотипами ХСН выявлено не было. Вместе с тем,

обращает на себя внимание более длительный анамнез ИБС у больных с СНнФВ ($p=0,05$) по сравнению с пациентами с СНсФВ (рисунок 6 А, Б, В и Г).

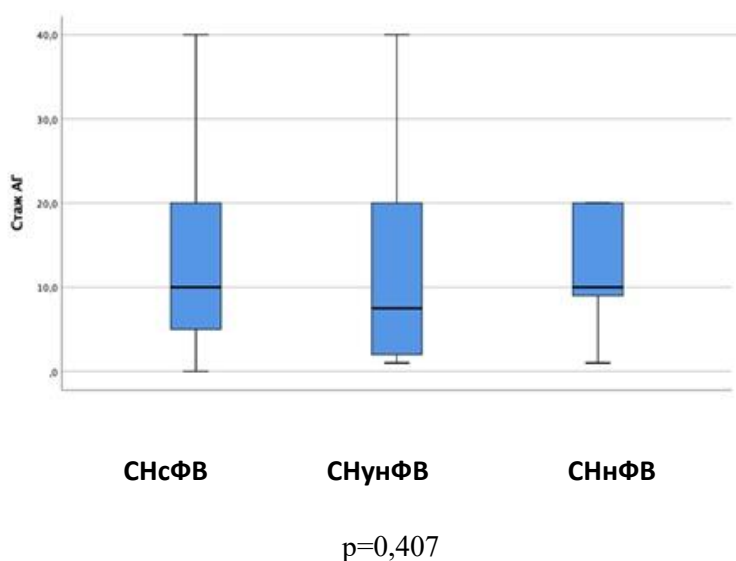


Рисунок 6 А – Длительность анамнеза артериальной гипертензии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Примечание – СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНунФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса.

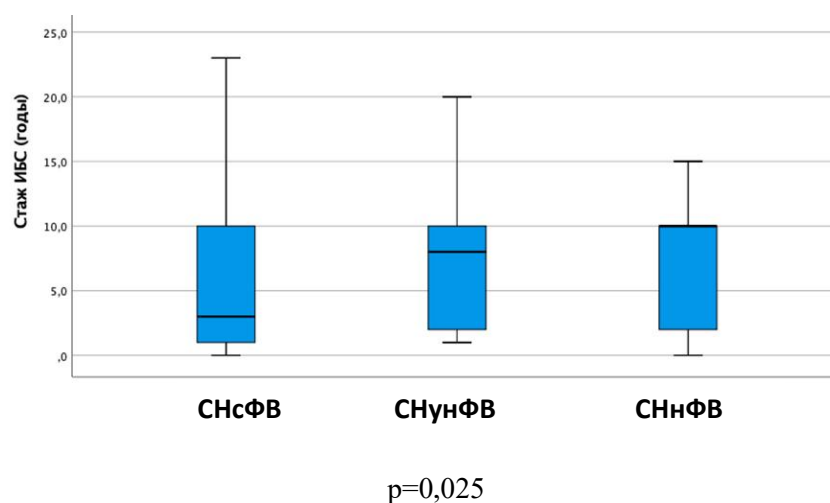


Рисунок 6 Б – Длительность анамнеза ишемической болезни сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Примечание – СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНунФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса.

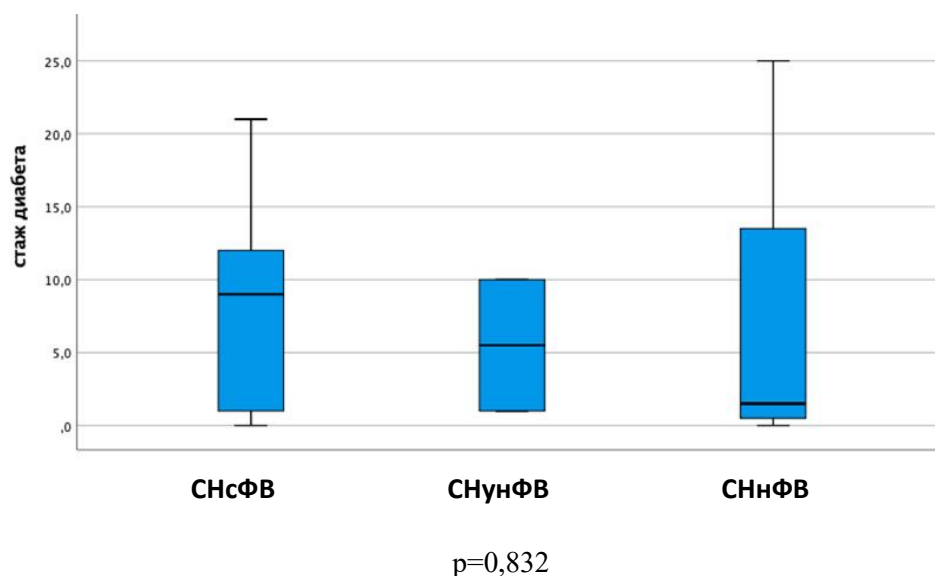


Рисунок 6 В – Длительность анамнеза сахарного диабета 2 типа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Примечание – СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНунФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса.

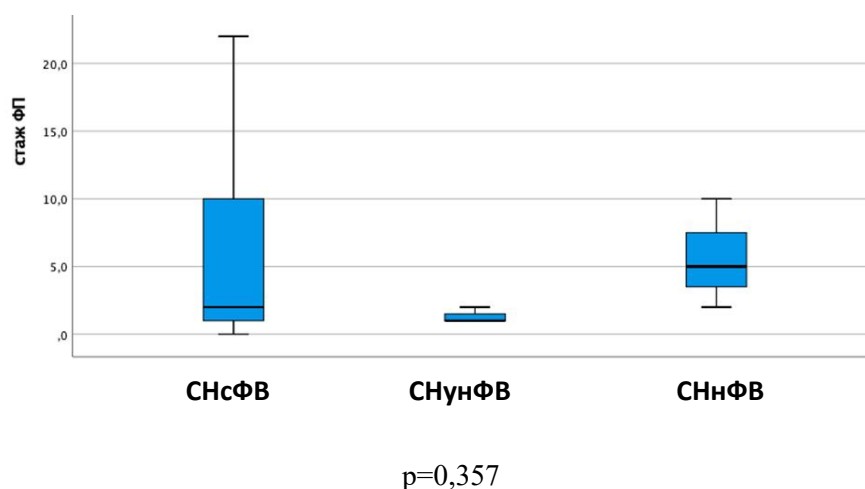


Рисунок 6 Г – Длительность анамнеза фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Примечание – СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНунФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса.

В группе пациентов с СНсФВ ЧКВ в анамнезе было проведено у 29,1% больных, а в других группах частота проведения ЧКВ составляла 29,4% (СНунФВ)

и 16,7% (СНнФВ; $p=0,536$). Количество пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ) или маммарокоронарное шунтирование (МКШ), не различалось между исследуемыми группами ($p=0,154$). Наличие перенесенного ИМ в анамнезе регистрировалось значительно чаще среди пациентов с СНунФВ и СНнФВ, по сравнению с пациентами с СНсФВ ($p=0,048$, $p=0,006$, соответственно). По наличию перенесенного ОНМК статистически значимых различий среди пациентов с различными фенотипами ХСН выявлено не было ($p=0,473$) (таблица 4).

Таблица 4 – Сердечно-сосудистые события и реваскуляризация миокарда в анамнезе у пациентов с разными фенотипами ХСН

Показатель	СНсФВ (n=141)	СНунФВ (n=17)	СНнФВ (n=18)	p
АКШ/МКШ, n (%)	12 (8,5)	4 (23,5)	2 (11,1)	0,154
ИМ в анамнезе, n (%)	42 (29,8)	10 (58,8)	12 (66,7)	0,002
				$p_{(1-2)}=0,048$
				$p_{(2-3)}=0,632$
				$p_{(1-3)}=0,006$
ЧКВ в анамнезе, n (%)	41 (29,1)	5 (29,4)	3 (16,7)	0,536
ОНМК, n (%)	12 (8,5)	3 (17,6)	2 (11,1)	0,472
Примечание: АКШ – аортокоронарное шунтирование, ИМ – инфаркт миокарда, МКШ – маммарокоронарное шунтирование, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНунФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, n – количество пациентов, % – проценты; p – уровень значимости.				

Для определения ТФН трети больных из числа госпитализированных пациентов с ХСН (39,2%) была проведена ВЭМ. Частота проведения нагрузочной пробы при СНсФВ достигала 46,1% случаев, что оказалось статистически значимо чаще, чем при СНунФВ и СНнФВ ($p_{(1-2)}=0,024$, $p_{(1-3)}=0,015$). У 23,3% пациентов (n=41) была выполнена ОЭКТ миокарда в качестве первичного визуализирующего стресс-теста для диагностики ишемии миокарда, при этом наиболее часто данное исследование проводилось именно при СНсФВ (27%). Для уточнения степени выраженности атеросклеротического поражения коронарного русла в 42,6% случаев (n=75) пациенты были подвергнуты инвазивной КАГ, из них 81,3% (n=61) – в текущую госпитализацию. В одном случае для уточнения

выраженности поражения коронарного русла была проведена МСКТ-КАГ. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Инструментальные методы исследования в когорте больных с хронической сердечной недостаточностью

Показатель	СНсФВ (n=141)	СНунФВ (n=17)	СНнФВ (n=18)	p
ВЭМ, n (%)	65 (46,1)	2 (11,8)	2 (11,1)	<0,001
				$P_{(1-2)}=0,024$
				$P_{(2-3)}=0,99$
				$P_{(1-3)}=0,015$
ОЭКТ миокарда, n (%)	38 (27)	2 (11,8)	1 (5,6)	0,065
КАГ, n (%)	63 (44,7)	7 (41,2)	5 (27,8)	0,391
Нестенозирующее поражение коронарных артерий, n (%)	19 (13,5)	2 (11,8)	2 (11,1)	0,949
Однососудистое поражение коронарных артерий, n (%)	3 (2,1)	0 (0)	1 (5,6)	0,527
Двухсосудистое поражение коронарных артерий, n (%)	10 (7,1)	0 (0)	0 (0)	0,269
Многососудистое поражение коронарных артерий, n (%)	31 (22,0)	5 (29,4)	2 (11,1)	0,408
<i>Примечание:</i> ВЭМ – велоэргометрия, КАГ – коронароангиография, ОЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНунФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, n – количество пациентов, % - проценты; p – уровень значимости.				

Таким образом, симптомы и признаки сердечной недостаточности в когорте больных с СНсФВ имели меньшую выраженность по сравнению с пациентами со сниженной ФВ ЛЖ, а основным клиническим проявлением застоя являлась одышка, которая обладает крайне низкой чувствительностью и специфичностью при ХСН. Частота регистрации альтернативных причин одышки среди больных СНсФВ составила 3,5%: у 2,8% пациентов диагностирована железодефицитная анемия, у 0,7% – патология щитовидной железы; 13,5% (n=19) пациентов имели перенесенную инфекцию COVID-19 в анамнезе, 29,8% (n=42) пациентов имели такой фактор риска, как курение. Кроме этого, 87,2% (n=123) пациентов в данной когорте имели избыточную массу тела или ожирение, что также могло отразиться

на наличии таких симптомов, как одышка, утомляемость, слабость. Полученные данные могут указывать на наличие вероятности гипердиагностики СНсФВ в реальной клинической практике. Таким образом, диагностика СНсФВ в реальной клинической практике является сложной задачей, требующей проведения комплекса дополнительных диагностических процедур, в том числе с целью исключения возможной коронарной недостаточности, эквивалентным проявлением которой может быть одышка при физической нагрузке. Этим можно объяснить более частое применение таких диагностических методов, как ВЭМ и ОЭКТ миокарда. Кроме этого, пациентам с СНсФВ несколько чаще требовалось проведение КАГ при сопоставимом объеме поражения коронарного русла, что еще раз подчеркивает существенные трудности дифференциальной диагностики клинических проявлений ХСН при сохраненной ФВ ЛЖ.

3.2 Особенности диагностики СНсФВ в реальной клинической практике

3.2.1 Ультразвуковая диагностика СНсФВ в реальной клинической практике

Согласно современным представлениям, диагностика СНсФВ невозможна без комплексного ЭхоКГ исследования с применением тканевой доплерографии. В настоящей работе были проанализированы протоколы ЭхоКГ больных с установленным диагнозом СНсФВ. Из анализа параметров ЭхоКГ были исключены пациенты, имеющие клапанную патологию, ввиду сложности верификации диастолической дисфункции у таких больных (n=19). Основные параметры диастолической функции были исследованы у 86,5% больных (n=122), результаты представлены в таблице 6.

Согласно протоколам проведенных ЭхоКГ-исследований, только у 10,7% (n=13) были выявлены два критерия диастолической дисфункции из трех. Более чем у двух третей пациентов (70,5%, n=86) наблюдалось увеличение иОЛП. У 11,4% (n=14) диагностировано увеличение систолического давления в правом желудочке (СДПЖ) выше 35 мм рт.ст., при этом в 32,0% случаев (n=39) СДПЖ

оценить не удалось. У 25,4% (n=31) было измерено ВИР. У 18,9% (n=23) было диагностировано снижение пиковой скорости раннего трансмитрального кровотока (Е) менее 50 см/сек. У 18,9% (n=23) наблюдалось снижение соотношения Е/А менее 0,8, у 18% (n=22) пациентов наблюдалось сочетанное снижение Е менее 50 см/сек и Е/А менее 0,8, что достоверно позволяет говорить о наличии диастолической дисфункции 1 степени. У 16,4% (n=20) пациентов с СНсФВ не было диагностировано ни одного признака из трех основных критериев диастолической дисфункции, согласно диагностическому алгоритму.

Таблица 6 – Эхокардиографические параметры у пациентов с СНсФВ

Показатель	Результат
ЛП, мм, Ме [Q25; Q75]	42 [38; 45]
иОЛП, мл/м ² , Ме [Q25; Q75]	38,4 [32,4; 49,0]
СДПЖ, мм рт.ст., Ме [Q25; Q75]	30,0 [27; 34]
Диаметр ПЖ, мм, Ме [Q25; Q75]	25,0 [23,8; 26,0]
ИММЛЖ, г/м ² , Ме [Q25; Q75]	93,0 [86,0; 103,0]
ИММЛЖ, г/м ² , женщины, Ме [Q25; Q75]	93,5 [85,0; 104,0]
ИММЛЖ, г/м ² , мужчины, Ме [Q25; Q75]	93,0 [87,0; 102,0]
ММЛЖ, г, Ме [Q25; Q75]	183 [165; 205]
ГЛЖ, п (%)	35 (28,7)
ГЛЖ, мужчины, п (%)	11 (9,0)
ГЛЖ, женщины, п (%)	24 (19,7)
МЖП, мм, Ме [Q25; Q75]	10,5 [10,0; 12,0]
УО, мл, Ме [Q25; Q75]	67,0 [61,0; 73,0]
Е/е'ср, отн.ед., Ме [Q25; Q75]	8,75 [6,9; 10,9]
Е/А, отн.ед., Ме [Q25; Q75]	0,8 [0,68; 1,15]
ВИР, мсек, Ме [Q25; Q75]	99 [90; 109]
ФВ ЛЖ, %, Ме [Q25; Q75]	64 [61; 66]

Примечание: ВИР – время изоволюмического расслабления, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, иОЛП – индексированный объем левого предсердия, ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, УО – ударный объем, Е – пиковая скорость раннего трансмитрального кровотока, А – пиковая скорость трансмитрального кровотока в систолу предсердий, Е/е'ср – отношение пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока и средней ранней диастолической скорости движения септальной и латеральной части митрального кольца, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, Ме [Q25; Q75] – медиана, 25-ый квартиль и 75-ый квартиль, п – количество пациентов, % – проценты; р – уровень значимости.

Более чем половине пациентов исследуемой группы (71,3%, n=87) для верификации диагноза СНсФВ требовалось проведение диастолического стресс-

теста, но на момент включения в исследование данный диагностический метод не был распространен в рутинной клинической практике и не проводился в исследуемой когорте.

3.2.2 Результаты использования шкалы H2FPEF в диагностике СНсФВ в реальной клинической практике

В настоящее время для определения вероятности диагноза СНсФВ рекомендуется использование специальных шкал [116, 135, 178–181].

Для уточнения диагноза СНсФВ по данным медицинской документации мы проанализировали сумму баллов по шкале диагностики H2FPEF [180]. Из всей когорты больных с СНсФВ, в 13,9% случаев (n=17) диагностировалось 6 и более баллов по шкале H2FPEF, что свидетельствует о высокой вероятности СНсФВ. У 68% пациентов (n=83) наблюдались промежуточные значения по шкале H2FPEF – 2-5 баллов. Согласно рекомендациям, для подтверждения диагноза СНсФВ у исследуемой подгруппы пациентов необходимо проведение исследования уровня NT-proBNP, исключение патологии легких, проведение диастолического стресс-теста, а также инвазивное исследование гемодинамики при необходимости. У 18% пациентов (n=22) определялся 0-1 балл по шкале H2FPEF, что, согласно данному алгоритму, позволяет исключить диагноз СНсФВ (таблица 7).

Таблица 7 – Количество баллов по шкале H2FPEF в когорте больных с СНсФВ

Сумма баллов по шкале H2FPEF, баллы	Количество человек, n (%)
8	1 (0,8)
7	4 (3,3)
6	12 (9,8)
5	12 (9,8)
4	16 (13,1)
3	24 (19,7)
2	31 (25,4)
1	19 (15,6)
0	3 (2,5)
<i>Примечание:</i> H2FPEF – шкала оценки вероятности СНсФВ, n – количество пациентов, % – проценты.	

Были проанализированы основные клинико-анамнестические показатели трех групп пациентов в зависимости от результата по шкале H2FPEF (группа с высокой вероятностью наличия СНсФВ, группа с промежуточной вероятностью наличия СНсФВ и группа с низкой вероятностью наличия СНсФВ). Пациенты с высокой вероятностью наличия СНсФВ по шкале H2FPEF (≥ 6 баллов) имели более тяжелый ФК ХСН ($p=0,037$), по сравнению с больными с промежуточной (от 2 до 5 баллов) и низкой (от 0 до 1 балла) вероятностью СНсФВ. Однако при попарном сравнении между группами различий в тяжести ФК выявлено не было ($p>0,05$). При этом пройденная дистанция ТШХ была сопоставима между исследуемыми группами ($p=0,12$). По результатам проведенного анализа было установлено, что пациенты с высокой и промежуточной вероятностью наличия СНсФВ были статистически значимо старше ($p_{(1-3)}<0,001$, $p_{(2-3)}=0,02$), по сравнению с пациентами с низкой вероятностью СНсФВ. Кроме того, пациенты с высокой вероятностью наличия СНсФВ чаще страдали АГ ($p=0,01$), однако при попарном сравнении между группами статистически значимых различий выявлено не было ($p>0,05$). Вместе с тем, было установлено, что пациенты с высокой и промежуточной вероятностью наличия СНсФВ имели более длительный стаж АГ, по сравнению с пациентами с низкой вероятностью наличия СНсФВ ($p_{(1-3)}=0,003$, $p_{(2-3)}<0,001$). По результатам проведенного анализа было установлено, что пациенты с высокой и промежуточной вероятностью наличия СНсФВ чаще страдали ожирением ($p_{(1-3)}=0,0009$, $p_{(2-3)}<0,001$), по сравнению с пациентами с низкой вероятностью СНсФВ. Однако среди пациентов с низкой вероятностью наличия СНсФВ чаще диагностировалась избыточная масса тела, по сравнению с пациентами с промежуточной вероятностью наличия данного фенотипа ХСН ($p_{(2-3)}=0,033$). Практически все пациенты с высокой вероятностью наличия СНсФВ (94,1%) страдали ФП. При этом данное НРС диагностировалось у таких пациентов значительно чаще, по сравнению с пациентами с промежуточной и низкой вероятностью наличия СНсФВ ($p<0,001$). Кроме того, пациенты с высокой вероятностью наличия СНсФВ имели более длительный стаж ФП, по сравнению с пациентами с промежуточной вероятностью наличия СНсФВ

($p=0,03$). Согласно данным ЭхоКГ-исследования, пациенты с высокой вероятностью наличия СНсФВ имели более высокие показатели СДПЖ ($p<0,05$), по сравнению с пациентами с промежуточной и низкой вероятностью наличия СНсФВ. Кроме того, при попарном сравнении между группами было выявлено, что у пациентов с высокой и промежуточной вероятностью наличия СНсФВ диагностировались статистически значимо более высокие показатели E/e'_{cp} , по сравнению с пациентами с низкой вероятностью наличия СНсФВ ($p<0,001$), что согласуется с компонентами анализируемой шкалы. У пациентов с высокой и промежуточной вероятностью наличия СНсФВ чаще диагностировалась гипертрофия левого желудочка ($p=0,019$). По данным проведенного анализа, у пациентов с высокой вероятностью наличия СНсФВ по шкале H2FPEF диагностировались более высокие значения иОЛП ($p<0,001$), ИММЛЖ ($p=0,007$). При попарном сравнении между группами установлено, что пациенты промежуточной вероятностью наличия СНсФВ имели более высокие значения ММЛЖ и ИММЛЖ, по сравнению с пациентами с низкой вероятностью наличия СНсФВ ($p=0,0014$, $p=0,0036$, соответственно). Вместе с тем, другие показатели диастолической функции (ВИР, E/A) были сопоставимы между исследуемыми группами ($p=0,962$, $p=0,248$). Частота наличия одышки, пароксизмальной ночной одышки не различалась между исследуемыми группами ($p=0,501$). Однако пациенты с высокой вероятностью наличия СНсФВ чаще имели такие симптомы и признаки ХСН, как сердцебиение ($p=0,038$), перебои в работе сердца/нерегулярный пульс ($p=0,032$), отеки нижних конечностей ($p=0,052$). В то время как у пациентов с промежуточной вероятностью наличия СНсФВ по шкале H2FPEF значительно чаще наблюдался такой симптом ХСН, как слабость ($p=0,0047$). Однако при попарном сравнении между исследуемыми группами статистически значимых различий в наличии симптомов ХСН выявлено не было ($p>0,05$). В ходе анализа было установлено, что пациентам с высокой вероятностью наличия СНсФВ чаще назначались антиаритмические препараты III класса, по сравнению с пациентами с промежуточной и низкой вероятностью наличия СНсФВ ($p_{(1-3)}=0,032$, $p_{(1-2)}=0,029$). Пациенты с высокой и промежуточной

вероятностью наличия СНсФВ значительно чаще получали терапию диуретическими препаратами (петлевыми/тиазидными диуретиками), по сравнению с пациентами с низкой вероятностью наличия СНсФВ ($p_{(1-3)} < 0,015$, $p_{(2-3)} = 0,039$). При попарном сравнении между группами статистически значимых различий в отношении тиазидных диуретиков выявлено не было ($p > 0,05$). Примечательно, что пациентам с низкой вероятностью наличия СНсФВ не требовалось назначение петлевых диуретиков и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР).

Частота наличия ИБС, СД 2 типа не различалась между исследуемыми группами ($p = 0,06$), однако пациенты с промежуточной вероятностью наличия СНсФВ имели более высокий уровень глюкозы крови ($p = 0,016$). При попарном сравнении между группами было установлено, что пациенты с промежуточной вероятностью наличия СНсФВ имели более высокие показатели глюкозы, по сравнению с пациентами с низкой вероятностью наличия СНсФВ ($p = 0,019$). Вместе с тем, показатели липидного спектра между исследуемыми группами не различались ($p > 0,05$). Согласно проведенному анализу, по частоте назначения других групп препаратов (иАПФ, БРА, бета-адреноблокаторы, сахароснижающие препараты) статистически значимых различий выявлено не было (таблица 8).

Таблица 8 – Клинико-анамнестическая характеристика пациентов в зависимости от суммы баллов по шкале H2FPEF

Показатель	Высокая степень вероятности СНсФВ (n=17)	Промежуточная вероятность СНсФВ (n=83)	Диагноз СНсФВ исключен (n=22)	p
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	70,0 [62,5; 77,0]	66,0 [61,0; 71,0]	59,0 [56,0; 63,5]	0,03
				p ₍₁₋₂₎ =0,093
				p ₍₁₋₃₎ <0,001
				p ₍₂₋₃₎ = 0,02
Пол (1-мужской, n (%); 2-женский, n (%))	1-9 (52,9) 2-8 (47,1)	1-47 (56,6) 2-36 (43,4)	1-18 (81,8) 2-4 (18,2)	0,077
Стадии ХСН, n (%)	I – 15 (88,2) IIА – 2 (11,8) IIБ – 0 (0)	I – 78 (94,0) IIА – 5 (6,0) IIБ – 0 (0)	I – 22 (100) IIА – 0 (0) IIБ – 0 (0)	0,99
ФК ХСН (NYHA), n (%)	3 (17,6) 8 (47,1) 6 (35,3) 0 (0)	15 (18,1) 51 (61,4) 17 (20,5) 0 (0)	10 (45,5) 10 (45,5) 2 (9,1) 0 (0)	0,037
				p ₍₁₋₂₎ =0,399
				p ₍₁₋₃₎ =0,066
				p ₍₂₋₃₎ = 0,072
ТШХ, м, Me [Q25; Q75]	360,0 [270,0; 425,0]	370,0 [330,0; 500,0]	450,0 [360,0; 500,0]	0,12
Одышка, n (%)	12 (70,6)	63 (75,9)	14 (63,6)	0,501
Слабость, n (%)	4 (23,5)	36 (43,4)	4 (18,2)	0,047
				p ₍₁₋₂₎ =0,176
				p ₍₁₋₃₎ =0,709
				p ₍₂₋₃₎ =0,075
Отеки нижних конечностей, n (%)	3 (17,6)	4 (4,8)	0 (0)	0,052
				p ₍₁₋₂₎ =0,093
				p ₍₁₋₃₎ =0,074
				p ₍₂₋₃₎ =0,384
Сердцебиение, n (%)	11 (64,7)	29 (34,9)	6 (27,3)	0,038
				p ₍₁₋₂₎ =0,069
				p ₍₁₋₃₎ =0,069
				p ₍₂₋₃₎ =0,361

Продолжение таблицы 8

Показатель	Высокая степень вероятности СНсФВ (n=17)	Промежуточная вероятность СНсФВ (n=83)	Диагноз СНсФВ исключен (n=22)	p
Сердечная астма, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,99
Перебои в работе сердца/нерегулярный пульс, n (%)	10 (58,8)	24 (28,9)	5 (22,7)	0,032
				p ₍₁₋₂₎ =0,051
				p ₍₁₋₃₎ =0,064
				p ₍₂₋₃₎ =0,564
Застойные хрипы, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,99
Ортопноэ, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,99
ФП, n (%)	16 (94,1)	14 (16,9)	0 (0)	<0,001
				p ₍₁₋₂₎ <0,001
				p ₍₁₋₃₎ <0,001
				p ₍₂₋₃₎ =0,114
ЖЭС, n (%)	5 (29,4)	29 (34,9)	9 (40,9)	0,753
ЖТ, n (%)	1 (5,9)	2 (2,4)	0 (0)	0,5
Наличие ИБС, n (%)	15 (88,2)	71 (85,5)	19 (86,4)	0,958
Наличие АГ, n (%)	17 (100)	82 (98,8)	19 (86,4)	0,01
				p ₍₁₋₂₎ =0,99
				p ₍₁₋₃₎ =0,243
				p ₍₂₋₃₎ =0,085
Стаж АГ, лет, Me [Q25; Q75]	18 [10; 30]	12 [6; 20]	5 [1,5; 10]	<0,001
				p ₍₁₋₂₎ =0,114
				p ₍₁₋₃₎ =0,003
				p ₍₂₋₃₎ <0,001
Наличие СД 2 типа, n (%)	5 (29,4)	29 (34,9)	2 (9,1)	0,06
				p ₍₁₋₂₎ =0,661
				p ₍₁₋₃₎ =0,206
				p ₍₂₋₃₎ =0,056
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	4 (23,5)	28 (33,7)	8 (36,4)	0,663

Продолжение таблицы 8

Показатель	Высокая степень вероятности СНсФВ (n=17)	Промежуточная вероятность СНсФВ (n=83)	Диагноз СНсФВ исключен (n=22)	p
Наличие СД 2 типа, n (%)	5 (29,4)	29 (34,9)	2 (9,1)	0,06
				p ₍₁₋₂₎ =0,661
				p ₍₁₋₃₎ =0,206
				p ₍₂₋₃₎ =0,056
Избыточная масса тела, n (%)	5 (29,4)	28 (33,7)	14 (63,6)	0,027
				p ₍₁₋₂₎ =0,729
				p ₍₁₋₃₎ =0,102
				p ₍₂₋₃₎ =0,033
ИМТ, кг/м ² , Me [Q25; Q75]	31,0 [28,0; 35,4]	30,5 [27,0; 34,7]	26,3 [24,5; 27,9]	<0,001
				p ₍₁₋₂₎ =0,802
				p ₍₁₋₃₎ =0,007
				p ₍₂₋₃₎ <0,001
Ожирение, n (%)	10 (58,8)	47 (56,6)	1 (4,5)	<0,001
				p ₍₁₋₂₎ =0,868
				p ₍₁₋₃₎ =0,0009
				p ₍₂₋₃₎ <0,001
СДПЖ, мм рт.ст., Me [Q25; Q75]	37,0 [32,0; 50,0]	30 [28,0; 33,25]	27 [25,0; 28,0]	0,001
				p ₍₁₋₂₎ =0,042
				p ₍₁₋₃₎ =0,0033
				p ₍₂₋₃₎ =0,012
ФВ ЛЖ, %, Me [Q25; Q75]	63 [60,0; 64,5]	64,0 [61,0; 66,0]	64,0 [61,0; 65,5]	0,156
иОЛП, мл/м ² , Me [Q25; Q75]	50,4 [37,5; 58,0]	40,1 [32,5; 47,2]	32,7 [28,7; 36,0]	<0,001
				p ₍₁₋₂₎ =0,036
				p ₍₁₋₃₎ <0,001
				p ₍₂₋₃₎ <0,001

Продолжение таблицы 8

Показатель	Высокая степень вероятности СНсФВ (n=17)	Промежуточная вероятность СНсФВ (n=83)	Диагноз СНсФВ исключен (n=22)	p
ПЖ, мм, Ме [Q25; Q75]	24,5 [21,0; 27,0]	25,0 [24,0; 26,0]	25,0 [23,75; 26,25]	0,876
ММЛЖ, г, Ме [Q25; Q75]	181,0 [154,0; 214,0]	186,0 [168,0; 205,5]	163,5 [151,0; 186,75]	0,008
				p ₍₁₋₂₎ =0,593
				p ₍₁₋₃₎ =0,129
				p ₍₂₋₃₎ =0,0014
УО, мл, Ме [Q25; Q75]	66,0 [55,0; 80,0]	68 [61,0; 74,25]	66,0 [61,25; 71,5]	0,725
Е/А, отн.ед., Ме [Q25; Q75]	1,3 [0,7; 1,75]	0,8 [0,68; 1,1]	0,79 [0,67; 1,08]	0,248
ИММЛЖ, г/м ² , Ме [Q25; Q75]	96,5 [82,75; 105,75]	94,0 [88,0; 104,5]	85,0 [78,5; 93,5]	0,007
				p ₍₁₋₂₎ =0,821
				p ₍₁₋₃₎ =0,059
				p ₍₂₋₃₎ =0,0036
ОТС, отн.ед., Ме [Q25; Q75]	0,43 [0,4; 0,47]	0,43 [0,4; 0,47]	0,41 [0,39; 0,43]	0,045
				p ₍₁₋₂₎ =0,99
				p ₍₁₋₃₎ =0,107
				p ₍₂₋₃₎ =0,12
ГЛЖ, n (%)	5 (29,4)	23 (27,7)	0 (0)	0,019
				p ₍₁₋₂₎ =0,887
				p ₍₁₋₃₎ =0,019
				p ₍₂₋₃₎ =0,0063
Е/е' _{ср} , отн.ед., Ме [Q25; Q75]	10,01 [8,8; 12,4]	9,4 [7,5; 11,7]	6,9 [5,8; 8,3]	<0,001
				p ₍₁₋₂₎ =0,433
				p ₍₁₋₃₎ <0,001
				p ₍₂₋₃₎ <0,001
Глюкоза, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	5,9 [5,61; 6,7]	6,21 [5,71; 7,63]	5,68 [5,21; 6,34]	0,016
				p ₍₁₋₂₎ =0,176
				p ₍₁₋₃₎ =0,279
				p ₍₂₋₃₎ =0,019

Продолжение таблицы 8

Показатель	Высокая степень вероятности СНсФВ (n=17)	Промежуточная вероятность СНсФВ (n=83)	Диагноз СНсФВ исключен (n=22)	p
ОХ, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	4,02 [3,51; 4,79]	4,56 [3,71; 5,52]	4,29 [3,76; 5,02]	0,413
ЛПНП, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	1,97 [1,55; 3,09]	2,37 [1,9; 3,43]	2,14 [1,96; 3,01]	0,245
ТГ, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	1,36 [0,96; 1,67]	1,46 [1,16; 2,14]	1,315 [1,09; 1,85]	0,252
ЛПВП, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	1,24 [1,04; 1,44]	1,2 [1,07; 1,36]	1,23 [0,92; 1,6]	0,820
Бета-адреноблокаторы, n (%)	12 (70,6)	61 (73,5)	13 (59,1)	0,421
Антиаритмические препараты III класса, n (%)	8 (47,1)	15 (18,1)	2 (9,1)	0,01
				p ₍₁₋₂₎ =0,029
				p ₍₁₋₃₎ =0,032
				p ₍₂₋₃₎ =0,516
иАПФ, n (%)	12 (70,6)	42 (50,6)	12 (54,5)	0,322
БРА, n (%)	4 (23,5)	26 (31,3)	2 (9,1)	0,105
Диуретики (петлевые или тиазидные), n (%)	8 (47,1)	21 (25,3)	1 (4,5)	0,01
				p ₍₁₋₂₎ =0,072
				p ₍₁₋₃₎ =0,015
				p ₍₂₋₃₎ =0,039
				p ₍₂₋₃₎ =0,510
Петлевые диуретики, n (%)	8 (47,1)	18 (21,7)	0 (0)	0,002
				p ₍₁₋₂₎ =0,089
				p ₍₁₋₃₎ =0,001
				p ₍₂₋₃₎ =0,035
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	2 (11,8)	4 (4,8)	0 (0)	0,242
БКК дигидропиридинового ряда продолженного действия, n (%)	6 (35,3)	45 (54,2)	3 (13,6)	0,003
				p ₍₁₋₂₎ =0,155
				p ₍₁₋₃₎ =0,114
				p ₍₂₋₃₎ =0,0018

Продолжение таблицы 8

Показатель	Высокая степень вероятности СНсФВ (n=17)	Промежуточная вероятность СНсФВ (n=83)	Диагноз СНсФВ исключен (n=22)	p
Метформин, n (%)	4 (23,5)	13 (15,7)	4 (18,2)	0,730
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера, n (%)	1 (5,9)	1 (1,2)	1 (4,5)	0,412
<i>Примечание:</i> АГ – артериальная гипертензия, БКК – блокаторы кальциевых каналов, БРА – блокаторы рецептора ангиотензина II, ВИР – время изоволюмического расслабления, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ЖТ – желудочковая тахикардия, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОТС – относительная толщина стенок, ОХ – общий холестерин, ПЖ – правый желудочек, СД – сахарный диабет, СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке, ТГ – триглицериды, ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса, ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ФП – фибрилляция предсердий, Е – пиковая скорость раннего трансмитрального кровотока, А – пиковая скорость трансмитрального кровотока в систолу предсердий, Е/е'ср – отношение пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока и средней ранней диастолической скорости движения септальной и латеральной части митрального кольца, Ме [Q25; Q75] – медиана, 25-ый квартиль и 75-ый квартиль, n – количество пациентов, % – проценты; p – уровень значимости.				

Согласно полученным данным, доля пациентов с высокой вероятностью наличия СНсФВ по шкале H2FPEF составляет 13,9%. В большинстве случаев (68%) пациенты имели промежуточную вероятность наличия СНсФВ, для диагностики которой необходимы дополнительные методы исследования – диастолический стресс-тест, определение уровня NT-proBNP. При этом в 18% случаев среди госпитализированных пациентов определялась низкая вероятность наличия СНсФВ, что позволяет исключить данный диагноз. В ходе проведенного анализа было установлено, что пациенты с высокой вероятностью наличия СНсФВ по шкале H2FPEF были старше, чаще страдали ожирением и имели более выраженные изменения структурно-функциональных показателей миокарда, что в основном согласуется с компонентами анализируемого алгоритма. При этом в отношении тяжести ХСН, пройденной дистанции ТШХ пациенты были сопоставимы. Вместе с тем, у пациентов с промежуточной вероятностью наличия СНсФВ по шкале H2FPEF отмечались более высокие уровни глюкозы крови, по сравнению с пациентами с низкой вероятностью наличия СНсФВ. Пациентам с низкой вероятностью наличия СНсФВ не назначались петлевые диуретики.

3.2.3 Результаты использования шкалы HFA-PEFF в диагностике СНсФВ в реальной клинической практике

Для уточнения диагноза СНсФВ у пациентов была проанализирована сумма баллов по шкале диагностики HFA-PEFF [181]. Однако в связи со сложностями в использовании в рутинной практике, такие критерии, как снижение GLS ЛЖ, уровень NT-proBNP не были проанализированы. Из всей когорты больных с СНсФВ, в 45,9% случаев (n=56) диагностировалось 5 и более баллов по шкале HFA-PEFF, что позволяет говорить о высокой вероятности наличия у данных пациентов СНсФВ. Примерно у сопоставимого количества пациентов – 48,4% пациентов (n=59) наблюдались промежуточные значения по шкале HFA-PEFF – от 2 до 4 баллов. Согласно используемому алгоритму, для подтверждения диагноза СНсФВ у исследуемой подгруппы пациентов необходимо проведение

диастолического стресс-теста, а также инвазивного исследования гемодинамики при наличии показаний. У 5,7% пациентов с установленным диагнозом СНсФВ ($n=7$) определялось от 0 до 1 балла по шкале HFA-PEFF, что позволяет в данном случае исключить диагноз СНсФВ (таблица 9).

Таблица 9 – Количество баллов по шкале HFA-PEFF у исследуемой когорты пациентов

Сумма баллов по шкале HFA-PEFF, баллы	Количество человек, n (%)
6	5 (4,1)
5	51 (41,8)
4	21 (17,2)
3	19 (15,6)
2	19 (15,6)
1	3 (2,5)
0	4 (3,3)
<i>Примечание:</i> HFA-PEFF – шкала оценки вероятности СНсФВ, n – количество пациентов, % – проценты.	

Были проанализированы основные клинико-анамнестические показатели трех групп пациентов в зависимости от результата по шкале HFA-PEFF (с высокой вероятностью наличия СНсФВ; с промежуточной вероятностью наличия СНсФВ; с низкой вероятностью наличия СНсФВ). Пациенты с высокой вероятностью наличия СНсФВ по шкале HFA-PEFF были статистически значимо старше, чем пациенты с низкой вероятностью наличия СНсФВ ($p=0,022$). Кроме того, пациенты с высокой вероятностью наличия СНсФВ были старше, чем пациенты с промежуточной вероятностью наличия СНсФВ, однако данные различия имели статистическую значимость на уровне тенденции ($p=0,059$). Стадия и ФК ХСН, пройденная дистанция ТШХ не различались между исследуемыми группами ($p=0,756$, $p=0,387$, $p=0,145$, соответственно). Вместе с тем, пациенты с высокой вероятностью наличия СНсФВ чаще страдали СД 2 типа ($p=0,040$), имели более высокий уровень гликемии ($p=0,016$). Однако при попарном сравнении между группами, статистически значимых различий в наличии СД 2 типа выявлено не было ($p>0,05$). Кроме того, у данной категории больных был диагностирован более длительный стаж АГ, по сравнению с

пациентами с низкой вероятностью наличия СНсФВ ($p=0,004$). При этом распространенность ИБС, АГ не различалась между исследуемыми группами ($p=0,889$, $p=0,110$, соответственно), однако пациенты с промежуточной вероятностью наличия СНсФВ статистически значимо чаще имели такой фактор ССЗ, как курение, по сравнению с пациентами с высокой вероятностью наличия данного фенотипа ХСН ($P_{(1-2)}=0,023$). По результатам оценки показателей липидного спектра установлено, что у пациентов с высокой вероятностью наличия СНсФВ диагностировались статистически значимо более высокие значения уровня общего холестерина ($p=0,042$) и ТГ ($p=0,017$), по сравнению с пациентами с промежуточной вероятностью наличия СНсФВ, при этом в отношении других показателей статистически значимых различий выявлено не было ($p>0,05$). У пациентов с высокой вероятностью наличия СНсФВ по шкале HFA-PEFF чаще была диагностирована ФП ($p=0,041$), при этом по наличию желудочковых НРС между исследуемыми группами статистически значимых различий выявлено не было ($p>0,05$). Однако при попарном сравнении между группами, статистически значимых различий по наличию ФП выявлено не было ($p>0,05$). В ходе анализа клинико-анамнестической характеристики пациентов было установлено, что в отличие от шкалы H2FPEF, по результатам оценки симптомов и признаков ХСН по критерию Крассела–Уоллиса анализируемые группы не различались. В отношении наличия ожирения, избыточной массы тела пациенты были также сопоставимы ($p=0,093$, $p=0,655$, соответственно).

Согласно данным ЭхоКГ-исследования, были выявлены некоторые различия между группами в показателях диастолической функции и структурно-функциональных изменениях миокарда. У пациентов с высокой вероятностью наличия СНсФВ по шкале HFA-PEFF диагностировались статистически значимо более высокие значения отношения E/e'_{cp} ($p=0,004$), ММЛЖ ($p=0,007$), ИММЛЖ ($p<0,001$), по сравнению с пациентами с промежуточной и низкой вероятностью наличия СНсФВ. У пациентов с высокой вероятностью наличия СНсФВ диагностировались наиболее высокие значения СДПЖ ($p=0,049$), однако при попарном сравнении между группами, различия статистической значимости не

достигали ($p > 0,05$). Кроме того, у пациентов с высокой и промежуточной вероятностью наличия СНсФВ диагностировались статистически значимо более высокие значения иОЛП, по сравнению с пациентами с низкой вероятностью наличия данного фенотипа ХСН ($p_{(1-2)} = 0,011$, $p_{(1-3)} < 0,001$). При этом другие показатели диастолической функции (ВИР, Е/А) были сопоставимы между исследуемыми группами ($p = 0,99$, $p = 0,927$, соответственно). Гипертрофия левого желудочка диагностировалась чаще среди пациентов с высокой вероятностью наличия СНсФВ, по сравнению с пациентами с промежуточной вероятностью наличия СНсФВ ($p < 0,001$).

При анализе медицинской документации установлено, что пациентам с высокой вероятностью наличия СНсФВ чаще назначались бета-адреноблокаторы, по сравнению с пациентами с промежуточной вероятностью наличия СНсФВ ($p < 0,001$). При этом по частоте назначения диуретических препаратов пациенты были сопоставимы ($p > 0,05$), однако отмечалась тенденция к более высокой частоте назначения диуретиков пациентам с высокой вероятностью наличия СНсФВ (30,3%), не достигшая статистической значимости ($p = 0,08$). Согласно проведенному анализу, по частоте назначения других групп препаратов (иАПФ, БРА, сахароснижающие препараты) статистически значимых различий выявлено не было (таблица 10).

Таблица 10 – Клинико-анамнестическая характеристика пациентов в зависимости от суммы баллов по шкале HFA-PEFF

Показатель	Высокая вероятность СНсФВ (n=56)	Промежуточная вероятность СНсФВ (n=59)	Диагноз СНсФВ исключен (n=7)	p
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	67 [61,5; 74]	64 [57; 70]	59 [54; 61]	0,020 p ₍₁₋₂₎ =0,059 p ₍₁₋₃₎ =0,022 p ₍₂₋₃₎ =0,154
Пол (1-мужской, n (%); 2-женский, n (%))	1-29 (51,8) 2-27 (48,2)	1-40 (67,8) 2-19 (32,2)	1-5 (71,4) 2-2 (28,6)	0,179
Стадии ХСН, n (%)	I – 53 (94,6) IIА – 3 (5,4) IIБ – 0 (0)	I – 55 (93,2) IIА – 4 (6,8) IIБ – 0 (0)	I – 7 (100) IIА – 0 (0) IIБ – 0 (0)	0,756
ФК ХСН (NYHA), n (%) I ФК II ФК III ФК IV ФК	9 (16,1) 32 (57,1) 15 (26,8) 0 (0)	17 (28,8) 33 (55,9) 9 (15,3) 0 (0)	2 (28,6) 4 (57,1) 1 (14,3) 0 (0)	0,387
ТШХ, м, Me [Q25; Q75]	360 [310; 450]	395 [350; 500]	400 [350; 550]	0,145
Одышка, n (%)	45 (80,4)	39 (66,1)	5 (71,4)	0,227
Слабость, n (%)	23 (41,1)	18 (30,5)	3 (42,9)	0,464
Отеки нижних конечностей, n (%)	5 (8,9)	2 (3,4)	0 (0)	0,354
Сердцебиение, n (%)	19 (33,9)	26 (44,1)	1 (14,3)	0,225
Перебои в работе сердца/нерегулярный пульс, n (%)	19 (33,9)	19 (32,2)	1 (14,3)	0,575
ФП, n (%)	10 (17,9)	20 (33,9)	0 (0)	0,041 p ₍₁₋₂₎ =0,15 p ₍₁₋₃₎ =0,585 p ₍₂₋₃₎ =0,069
ЖЭС, n (%)	22 (39,3)	19 (32,2)	2 (28,6)	0,679
ЖТ, n (%)	1 (1,8)	2 (3,4)	0 (0)	0,781
Наличие ИБС, n (%)	51 (91,1)	48 (81,4)	6 (85,7)	0,323
Наличие АГ, n (%)	56 (100)	55 (93,2)	7 (100)	0,110

Продолжение таблицы 10

Показатель	Высокая вероятность СНсФВ (n=56)	Промежуточная вероятность СНсФВ (n=59)	Диагноз СНсФВ исключен (n=7)	p
Стаж АГ, лет, Ме [Q25; Q75]	13 (6,5; 20)	10 (3; 18)	5 (1;5)	0,026
				p(1-2)=0,078
				p(1-3)=0,004
				p(2-3)=0,058
Наличие СД 2 типа, n (%)	22 (39,3)	14 (23,7)	0 (0)	0,040
				p(1-2)=0,072
				p(1-3)=0,086
				p(2-3)=0,147
Курение, n (%)	14 (25)	24 (40,7)	4 (57,1)	0,017
				p(1-2)=0,023
				p(1-3)=0,095
				p(2-3)=0,99
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25; Q75]	30,2 [27; 34,9]	29,3 [26; 33]	24,5 [23,7; 29,3]	0,338
Избыточная масса тела, n (%)	20 (35,7)	25 (42,4)	2 (28,6)	0,655
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	24 (42,9)	13 (22,0)	3 (42,9)	0,050
				p(1-2)=0,051
				p(1-3)=0,99
				p(2-3)=0,347
Ожирение, n (%)	31 (55,4)	26 (44,1)	1 (14,3)	0,093
СДПЖ, мм рт.ст., Ме [Q25; Q75]	32 [28; 34]	29 [27; 32]	27,5 [24,5; 50,5]	0,049
				p(1-2)=0,149
				p(1-3)=0,349
				p(2-3)=0,611
ФВ ЛЖ, %, Ме [Q25; Q75]	64 [61; 66]	64 [60; 65]	65 [62; 67]	0,347
ВИР, мсек, Ме [Q25; Q75]	99 [90; 109]	99 [92; 102]	81 [81; 81]	0,99
ПЖ, мм, Ме [Q25; Q75]	25 [24; 26]	25 [23;27]	26 [25; 27]	0,198
иОЛП, мл/м ² , Ме [Q25; Q75]	43,6 [37,0; 50,4]	36,2 [31,6; 47,2]	29,1 [23,2; 32,0]	0,004
				p(1-2)=0,011
				p(1-3)<0,001
				p(2-3)<0,001

Продолжение таблицы 10

Показатель	Высокая вероятность СНсФВ (n=56)	Промежуточная вероятность СНсФВ (n=59)	Диагноз СНсФВ исключен (n=7)	p
иОЛП, мл/м ² , Ме [Q25; Q75]	43,6 [37,0; 50,4]	36,2 [31,6; 47,2]	29,1 [23,2; 32,0]	0,004
				p ₍₁₋₂₎ =0,011
				p ₍₁₋₃₎ <0,001
				p ₍₂₋₃₎ <0,001
ММЛЖ, г, Ме [Q25; Q75]	192,5 [178; 219]	171,5 [162; 198]	162 [130; 177]	0,007
				p ₍₁₋₂₎ =0,006
				p ₍₁₋₃₎ =0,009
				p ₍₂₋₃₎ =0,084
ИММЛЖ, г/м ² , Ме [Q25; Q75]	99,5 [92,0; 112,0]	90,0 [82,0; 98,0]	82,0 [76,0; 88,0]	<0,001
				p ₍₁₋₂₎ <0,001
				p ₍₁₋₃₎ <0,001
				p ₍₂₋₃₎ =0,117
ОТС, отн.ед., Ме [Q25; Q75]	0,41 [0,38; 0,45]	0,45 [0,42; 0,47]	0,4 [0,35; 0,42]	0,013
				p ₍₁₋₂₎ <0,001
				p ₍₁₋₃₎ =0,024
				p ₍₂₋₃₎ =0,401
ГЛЖ, n (%)	23 (41,1)	5 (8,5)	0 (0)	<0,001
				p ₍₁₋₂₎ <0,001
				p ₍₁₋₃₎ =0,101
				p ₍₂₋₃₎ =0,99
Е/е'ср, отн.ед., Ме [Q25; Q75]	10,6 [8,7; 12,8]	7,89 [6,5; 8,8]	5,9 [4,8; 7,8]	<0,001
				p ₍₁₋₂₎ <0,001
				p ₍₁₋₃₎ <0,001
				p ₍₂₋₃₎ =0,084
Е/А, отн.ед., Ме [Q25; Q75]	0,79 [0,64; 1,17]	0,79 [0,69; 1,06]	1,26 [1,00; 1,4]	0,927
УО, мл, Ме [Q25; Q75]	67 [60; 74]	67 [61; 73]	71 [54; 80]	0,961

Продолжение таблицы 10

Показатель	Высокая вероятность СНсФВ (n=56)	Промежуточная вероятность СНсФВ (n=59)	Диагноз СНсФВ исключен (n=7)	p
Глюкоза, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	6,4 [5,7; 7,6]	5,98 [5,61; 6,85]	5,7 [5,22; 6,37]	0,016
				p ₍₁₋₂₎ =0,141
				p ₍₁₋₃₎ =0,114
				p ₍₂₋₃₎ =0,462
ОХ, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	4,75 [4,03; 5,7]	4,05 [3,57; 5,02]	4,61 [4,22; 4,79]	0,015
				p ₍₁₋₂₎ =0,042
				p ₍₁₋₃₎ =0,708
				p ₍₂₋₃₎ =0,346
ЛПНП, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	2,63 [1,98; 3,57]	2,09 [1,74; 2,96]	2,56 [2,19; 3,01]	0,022
				p ₍₁₋₂₎ =0,063
				p ₍₁₋₃₎ =0,917
				p ₍₂₋₃₎ =0,314
ТГ, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	1,52 [1,28; 2,33]	1,33 [1,01; 1,81]	1,3 [0,71; 1,49]	0,017
				p ₍₁₋₂₎ =0,05
				p ₍₁₋₃₎ =0,074
				p ₍₂₋₃₎ =0,513
ЛПВП, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	1,22 [1,06; 1,36]	1,18 [0,99; 1,41]	1,25 [1,17; 1,45]	0,982
Бета-адреноблокаторы, n (%)	54 (96,4)	37 (62,7)	6 (85,7)	<0,001
				p ₍₁₋₂₎ <0,001
				p ₍₁₋₃₎ =0,302
				p ₍₂₋₃₎ =0,407
Антиаритмические препараты III класса, n (%)	9 (16,1)	16 (27,1)	0 (0)	0,131
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, n (%)	29 (51,8)	32 (54,2)	4 (57,1)	0,945

Продолжение таблицы 10

Показатель	Высокая вероятность СНсФВ (n=56)	Промежуточная вероятность СНсФВ (n=59)	Диагноз СНсФВ исключен (n=7)	p
Блокаторы рецептора ангиотензина II, n (%)	17 (30,4)	13 (22,0)	1 (14,3)	0,465
Петлевые диуретики, n (%)	17 (30,3)	8 (13,6)	1 (14,3)	0,080
				p ₍₁₋₂₎ =0,087
				p ₍₁₋₃₎ =0,662
				p ₍₂₋₃₎ =0,99
Тиазидные диуретики, n (%)	2 (3,6)	3 (5,1)	0 (0)	0,785
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	5 (8,9)	1 (1,7)	0 (0)	0,166
Метформин, n (%)	8 (14,3)	13 (22,0)	0 (0)	0,253
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, n (%)	1 (1,8)	2 (3,4)	0 (0)	0,781

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ВИР – время изоволюмического расслабления, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ЖТ – желудочковая тахикардия, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ОТС – относительная толщина стенок, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОХ – общий холестерин, ПЖ – правый желудочек, СД – сахарный диабет, СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке, ТГ – триглицериды, ТШХ – тест с шестиминутной ходьбой, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса, ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ФП – фибрилляция предсердий, Е – пиковая скорость раннего трансмитрального кровотока, А – пиковая скорость трансмитрального кровотока в систолу предсердий, Е/е'ср – отношение пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока и средней ранней диастолической скорости движения септальной и латеральной части митрального кольца, Me [Q25; Q75] – медиана, 25-ый квартиль и 75-ый квартиль, n – количество пациентов, % – проценты; p – уровень значимости.

Таким образом, по результатам проведенного анализа, диагноз ХСН был установлен у 84,2% госпитализированных пациентов, при этом фенотип ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ диагностировался у большинства больных: частота наличия СНсФВ достигала 80,1% случаев. Вместе с тем, у 18% пациентов, согласно алгоритму диагностики СНсФВ по данным клинических рекомендаций по ХСН, диагностировалась диастолическая дисфункция 1 степени. Согласно протоколам проведенных ЭхоКГ-исследований, только у каждого десятого пациента ($n=13$) были выявлены два критерия диастолической дисфункции из трех. Типичные симптомы и признаки ХСН значительно реже регистрировались у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ, по сравнению с больными с СНнФВ. Что касается медикаментозной терапии, следует отметить, что пациентам с СНсФВ блокаторы РААС назначались статистически значимо реже, по сравнению с пациентами с СНнФВ.

Для более точной оценки наличия СНсФВ проанализированы шкалы, используемые для скрининга данного фенотипа ХСН. Низкая вероятность наличия СНсФВ определялась у 18% пациентов и у 5,7% пациентов по шкале H2FPEF и HFA-PEFF, соответственно, что позволяет исключить данный диагноз. В ходе проведенного анализа было установлено, что пациенты с высокой вероятностью наличия СНсФВ по шкале H2FPEF были старше, чаще страдали ожирением и имели более выраженные изменения структурно-функциональных показателей миокарда, что в основном согласуется с компонентами анализируемого алгоритма. Вместе с тем, у пациентов с промежуточной вероятностью наличия СНсФВ по шкале H2FPEF отмечались более высокие уровни глюкозы крови, по сравнению с пациентами с низкой вероятностью наличия СНсФВ.

Пациенты с высокой вероятностью наличия СНсФВ по шкале HFA-PEFF были статистически значимо старше, имели более длительный стаж артериальной гипертензии, чаще имели такой фактор риска ССЗ, как курение, имели более выраженные структурно-функциональные изменения миокарда, по сравнению с пациентами с низкой вероятностью наличия СНсФВ. Гипертрофия левого

желудочка диагностировалась статистически значимо чаще среди пациентов с высокой вероятностью наличия СНсФВ, по сравнению с пациентами с промежуточной вероятностью наличия СНсФВ ($p < 0,001$).

Согласно шкалам H2FPEF и HFA-PEFF, проведение диастолического стресс-теста было необходимо в 68% и 48,4% случаев, соответственно, для пациентов с промежуточной вероятностью наличия СНсФВ. Необходимо отметить, что анализируемые группы пациентов по стадии и ФК ХСН, пройденной дистанции ТШХ не различались вне зависимости от используемого алгоритма диагностики.

Преимуществом использования алгоритма H2FPEF является возможность оценить вероятность наличия СНсФВ с помощью общедоступных клинических и эхокардиографических характеристик. Обращает на себя внимание, что в алгоритме H2FPEF представлены показатели, связанные с коморбидными патологиями (ожирение, пожилой возраст и ФП), антигипертензивной терапией. В результате, у пациента с нормальным давлением заполнения ЛЖ, может быть сумма баллов, свидетельствующая о наличии СНсФВ. Вместе с тем, оба алгоритма характеризуются высокой точностью в исключении СНсФВ при малом количестве баллов (≤ 1 балла) и высокой диагностической точностью в подтверждении СНсФВ при большом количестве баллов (≥ 5 баллов). Необходимо учитывать, что применение алгоритма HFA-PEFF подразумевает использование NT-proBNP, а также GLS ЛЖ, которые не распространены в повседневной клинической практике. Согласно данным литературы, существуют сложности оценки GLS ЛЖ, так как частота измерения данного показателя в реальной клинической практике составляет всего 16,1%. При этом частота рутинного определения составляющих алгоритма HFA-PEFF, таких как ИММЛЖ, ОТС ЛЖ, иОЛП, СДПЖ, GLS ЛЖ, $E/e'_{ср}$, составляет лишь 11% [182]. По результатам проведенного анализа, основные параметры диастолической функции с применением доплер-ЭхоКГ были исследованы у 86,5% больных с СНсФВ. При этом большинство пациентов, у которых не были оценены показатели E , A , $E/e'_{ср}$, страдали ФП (92,9%). Обращает на себя внимание тот факт, что из 141 пациента с

установленным диагнозом СНсФВ только 29,8% пациентов нуждались в применении диуретических препаратов для поддержания состояния эуволемии (n=42) и только у 6 пациентов применялась комбинированная терапия диуретическими препаратами.

Таким образом, можно сделать вывод, что в настоящее время имеет место высокая вероятность гипердиагностики СНсФВ, что требует более широкого внедрения в рутинную клиническую практику диастолического стресс-теста и исследования уровня NT-proBNP.

3.3 Особенности медикаментозной терапии пациентов с СНсФВ, госпитализированных в кардиологический стационар

При анализе медикаментозной терапии установлено, что частота применения бета-адреноблокаторов в группе пациентов с СНсФВ достигала 75,2% случаев, при СНнФВ – 77,8%, при СНунФВ – 88,2% случаев ($p=0,48$). Более половины пациентов СНсФВ (51,8%) получали иАПФ. При этом доля назначения БРА в данной когорте пациентов составляла 23,4%, в одном случае был назначен валсартан-сакубитрил. Блокаторы РААС были назначены в 75,9%, 82,4% и 100% при СНсФВ, СНунФВ и СНнФВ, соответственно, данные различия имели статистическую значимость на уровне тенденции ($p=0,058$). Однако при попарном сравнении между группами было выявлено, что блокаторы РААС при СНнФВ назначались статистически значимо чаще, по сравнению с пациентами с СНсФВ ($p=0,042$). Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа назначались в общей когорте пациентов с ХСН в 3,4% случаев, при этом доля назначения препаратов данной группы составляла 1,4% и 22,2% случаев пациентам с сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ, соответственно.

Для достижения состояния эуволемии каждому пятому пациенту с СНсФВ назначались петлевые диуретики, частота их применения достигала 22,7%. В 6,4% случаев пациенты с данным фенотипом ХСН принимали тиазидные диуретики, а в 5,0% случаев – АМКР. При попарном сравнении между группами было

установлено, что петлевые диуретики статистически значимо чаще применялись при СНнФВ, по сравнению с пациентами с СНсФВ ($p=0,009$). Кроме того, пациентам с СНунФВ, СНнФВ чаще назначались АМКР, а также статистически значимо чаще применялось парентеральное введение диуретика, по сравнению с пациентами с сохраненной систолической функцией ЛЖ ($p<0,05$).

У 8,5% пациентов с СНсФВ применялись антиаритмические препараты III класса (амиодарон или соталол), тогда как среди больных с СНнФВ частота назначения данного класса препаратов была существенно выше и составила 50% ($p<0,001$).

При анализе медикаментозной терапии пациентов с ХСН и ИБС наиболее часто назначаемыми гиполипидемическими препаратами являлись статины, частота их применения при СНсФВ достигала 96,5% случаев. Значительно реже при СНсФВ (в 4,3% и 1,4% случаев) использовалась комбинированная липидснижающая терапия с сочетанием статина с эзетимибом или фенофибратом. В 5,7% случаев для интенсификации антиангинальной терапии при СНсФВ и ИБС назначались нитраты пролонгированного действия и нитратоподобные средства.

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) дигидропиридинового ряда пролонгированного действия были использованы только при СНсФВ, частота назначения данной группы препаратов достигала 44,7%. У пациентов с ХСН и АГ наиболее редко назначаемыми антигипертензивными препаратами являлись производные фенилалкиламина, частота их применения при СНсФВ составляла 1,4%. При этом в одном случае при СНнФВ был назначен верапамил, несмотря на то, что данный препарат противопоказан для применения при наличии систолической дисфункции. Кроме того, пациентам в 1,4% случаев был назначен альфа-1-блокатор доксазозин. Обращает на себя внимание, что в одном случае пациенту при СНсФВ для интенсификации антигипертензивной терапии был назначен моксонидин, несмотря на то, что ХСН является противопоказанием для использования данного препарата. В 9,2% случаев с антигипертензивной целью в данной когорте пациентов назначался тиазидоподобный диуретик (индапамид). При этом у пациентов с СНунФВ, СНнФВ данный препарат использован не был.

У пациентов всех фенотипов ХСН при наличии показаний в качестве антиагрегантной терапии в большинстве случаев использовалась ацетилсалициловая кислота, частота применения которой при СНсФВ достигала 64,5% случаев ($p=0,058$). У пациентов с СНсФВ, СНунФВ, СНнФВ в 27%, 47,1%, 38,9% случаев, соответственно, были назначены антикоагулянтные препараты – при ФП и наличии протезированного клапана, при этом статистически значимых различий между исследуемыми фенотипами ХСН выявлено не было ($p=0,162$).

Из назначаемых пероральных гипогликемических препаратов большинство пациентов с СНсФВ и СД 2 типа получали метформин (14,9%). Значительно реже в качестве сахароснижающей терапии назначались производные сульфонилмочевины, преимущественно гликлазид (6,4%). Доля назначения инГЛТ-2 среди пациентов с ХСН и СД 2 типа составляла 1,7% случаев. В 4,5% случаев пациентам с ХСН проводилась инсулинотерапия, в то время как пациентам с СНсФВ - в 3,5% случаев ($p=0,336$) (таблица 11).

Таблица 11 – Медикаментозное лечение пациентов в зависимости от фенотипа ХСН

Показатель	СНсФВ (n=141)	СНунФВ (n=17)	СНнФВ (n=18)	p
Бета-адреноблокаторы, n (%)	106 (75,2)	15 (88,2)	14 (77,8)	0,48
иАПФ, n (%)	73 (51,8)	12 (70,6)	11 (61,1)	0,285
БРА, n (%)	33 (23,4)	2 (11,8)	4 (22,2)	0,552
Валсартан + сакубитрил, n (%)	1 (0,7)	0 (0)	3 (16,7)	<0,001
				$p_{(1-2)}=0,892$
				$p_{(2-3)}=0,229$
				$p_{(1-3)}=0,138$
Блокатор РААС, n (%)	107 (75,9)	14 (82,4)	18 (100)	0,058
				$p_{(1-2)}=0,764$
				$p_{(2-3)}=0,104$
				$p_{(1-3)}=0,042$
Диуретики, n (%)	55 (39)	15 (88,2)	18 (100)	0,172
Тиазидные диуретики, n (%)	9 (6,4)	0 (0)	0 (0)	0,309

Продолжение таблицы 11

Показатель	СНсФВ (n=141)	СНунФВ (n=17)	СНнФВ (n=18)	p
Диуретики, кроме тиазидоподобных, n (%)	42 (29,8)	15 (88,2)	18 (100)	<0,001
				p ₍₁₋₂₎ <0,001
				p ₍₂₋₃₎ =0,229
				p ₍₁₋₃₎ <0,001
Тиазидоподобный диуретик, n (%)	13 (9,2)	0 (0)	0 (0)	0,176
Петлевые диуретики, n (%)	32 (22,7)	4 (23,5)	10 (55,6)	0,012
				p ₍₁₋₂₎ =0,99
				p ₍₂₋₃₎ =0,086
				p ₍₁₋₃₎ =0,009
Парентеральное введение диуретика, n (%)	1 (0,7)	6 (35,3)	6 (33,3)	<0,001
				p ₍₁₋₂₎ <0,001
				p ₍₂₋₃₎ =0,99
				p ₍₁₋₃₎ <0,001
АМКР, n (%)	7 (5)	12 (70,6)	14 (77,8)	<0,001
				p ₍₁₋₂₎ <0,001
				p ₍₂₋₃₎ =0,711
				p ₍₁₋₃₎ <0,001
иНГЛТ-2, n (%)	2 (1,4)	0 (0)	4 (22,2)	<0,001
				p ₍₁₋₂₎ =0,99
				p ₍₂₋₃₎ =0,104
				p ₍₁₋₃₎ =0,005
Дигоксин, n (%)	1 (0,7)	0 (0)	1 (5,6)	0,17
Антиаритмические препараты III класса (соталол или амиодарон), n (%)	12 (8,5)	5 (29,4)	9 (50)	<0,001
				p ₍₁₋₂₎ =0,027
				p ₍₂₋₃₎ =0,305
				p ₍₁₋₃₎ =0,003
Нитраты и нитратоподобные средства, n (%)	8 (5,7)	0 (0)	0 (0)	0,35
Статины, n (%)	136 (96,5)	15 (88,2)	13 (72,2)	<0,001
				p ₍₁₋₂₎ =0,166
				p ₍₂₋₃₎ =0,402
				p ₍₁₋₃₎ <0,001
Эзетимиб, n (%)	6 (4,3)	0 (0)	1 (5,6)	0,654
Фенофибрат, n (%)	2 (1,4)	1 (5,9)	0 (0)	0,341

Продолжение таблицы 11

Показатель	СНсФВ (n=141)	СНунФВ (n=17)	СНнФВ (n=18)	p
БКК дигидропиридинового ряда пролонгированного действия, n (%)	63 (44,7)	0 (0)	0 (0)	<0,001
				p ₍₁₋₂₎ <0,001
				p ₍₂₋₃₎ >0,05
				p ₍₁₋₃₎ <0,001
БКК, производные фенилалкиламинов, n (%)	2 (1,4)	0 (0)	1 (5,6)	0,376
Доксазозин, n (%)	2 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0,778
Моксонидин, n (%)	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0,883
Дезагреганты, 1- монотерапия, n (%); 2 – комбинация препаратов, n (%)	1 – 62 (44,0) 2 – 32 (22,7)	1 – 10 (58,8) 2 – 0 (0)	1 - 12 (70,6) 2 - 1 (5,6)	0,069
АСК, n (%)	91 (64,5)	11 (64,7)	12 (66,7)	0,058
Клопидогрел, n (%)	27 (19,1)	2 (11,8)	1 (5,6)	0,293
Тикагрелор, n (%)	7 (5,0)	0 (0)	0 (0)	0,405
Антикоагулянты, n (%)	38 (27,0)	8 (47,1)	7 (38,9)	0,162
Метформин, n (%)	21 (14,9)	2 (11,8)	2 (11,1)	<0,001
				p ₍₁₋₂₎ =0,99
				p ₍₂₋₃₎ =0,99
				p ₍₁₋₃₎ =0,99
Производные сульфонилмочевины, n (%)	9 (6,4)	0 (0)	1 (5,6)	0,87
Инсулиноterapia, n (%)	5 (3,5)	1 (5,9)	2 (11,1)	0,336
Примечание: АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АСК – ацетилсалициловая кислота, БКК – блокаторы кальциевых каналов, БРА – блокаторы рецептора ангиотензина II, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНунФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, n – количество пациентов, % – проценты, p – уровень значимости.				

Таким образом, из 141 пациента с установленным диагнозом СНсФВ только 29,8% пациентов нуждались в применении диуретических препаратов для поддержания состояния эуволемии (n=42), у 6 пациентов применялась комбинированная терапия диуретическими препаратами. Обращает на себя внимание низкая частота применения такой группы препаратов, как иНГЛТ-2,

доля назначения которой у пациентов с ХСН составляла 3,4% случаев. Необходимо отметить, что по данным Клинических рекомендаций по ХСН от 2020 г., данной группы препаратов в критериях оценки качества оказания медицинской помощи пациентам с СН не было.

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

4.1 Пациенты с достоверно установленным диагнозом СНсФВ: основные клиничко-анамнестические и лабораторно-инструментальные параметры

4.1.1 Сравнение клинических проявлений ХСН у больных с верифицированной СНсФВ и СНсФВ, выставленной в реальной клинической практике

Учитывая выявленный факт гипердиагностики СНсФВ в реальной клинической практике, был проведен комплексный анализ симптомов и признаков ХСН, структурно-функциональных изменений сердца по данным ЭхоКГ, учет количества баллов по шкалам вероятности СНсФВ (H2FPEF и HFA-PEFF), диастолический стресс-тест для вновь включенных в исследование пациентов. Это позволило верифицировать диагноз СНсФВ у 111 пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар, которые составили исследуемую группу.

По результатам проведенного анализа установлено, что при верифицированном диагнозе СНсФВ по сравнению с СНсФВ, выставленной рутинно без достаточного количества диагностических критериев, несколько чаще имело место наличие таких симптомов и признаков сердечной недостаточности, как одышка, слабость и утомляемость. Вместе с тем, обращает на себя внимание более частое наличие жалоб на перебои в работе сердца/нерегулярный пульс и сердцебиение у пациентов с неподтвержденным диагнозом СНсФВ (65,3%) по сравнению с больными с верифицированным диагнозом (53,1%; $p=0,05$) (таблица 12).

Таблица 12 – Наиболее часто встречаемые симптомы и признаки ХСН у больных с верифицированной и неподтвержденной СНсФВ

Симптом или признак	Верифицированная СНсФВ (n=111)	Неподтвержденная СНсФВ (n=141)	p
Одышка, n (%)	92 (82,9)	104 (73,8)	0,084
Слабость, n (%)	65 (58,6)	52 (36,9)	<0,001
Быстрая утомляемость, n (%)	49 (44,1)	49 (34,8)	0,129
Сердцебиение, n (%)	30 (27)	50 (35,5)	0,154
Перебои в работе сердца/нерегулярный пульс, n (%)	29 (26,1)	42 (29,8)	0,522
Перебои в работе сердца/ нерегулярный пульс и сердцебиение n (%)	59 (53,1)	92 (65,3)	0,05
Отеки, n (%)	10 (9)	9 (6,4)	0,434
Пароксизмальная ночная одышка, n (%)	2 (1,8)	3 (2,1)	0,854
Застойные хрипы, n (%)	1 (0,9)	0 (0)	0,259
<i>Примечание:</i> n – количество пациентов, % – проценты, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; p – уровень значимости.			

Это может свидетельствовать о гипердиагностике данного фенотипа СН преимущественно у пациентов с наличием НРС. Так, в когорте пациентов с СНсФВ и наличием ФП, частота верифицированной СНсФВ была существенно ниже и составляла 36,4%, чем у пациентов без НРС, у которых диагноз СНсФВ был подтвержден в 50% случаев ($p=0,014$) (рисунок 7).

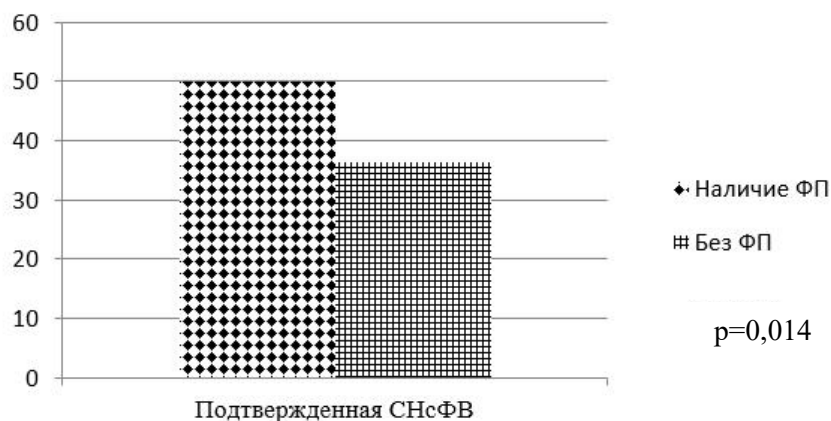


Рисунок 7 – Наличие фибрилляции предсердий в группах с верифицированной и неподтвержденной СНсФВ

Примечание – СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФП – фибрилляция предсердий.

Установленный факт требует более тщательного обследования таких больных в реальной клинической практике на предмет верификации СН, поскольку диагноз ХСН кардинально меняет подход к терапии пациентов, при отсутствии ожидаемой эффективности и клинической пользы прогноз-модифицирующих препаратов у пациентов с ошибочно выставленным диагнозом.

4.1.2 Гендерные особенности клинических и анамнестических параметров у больных с СНсФВ

В когорте пациентов с верифицированным диагнозом СНсФВ было 48 мужчин (43,2%) и 63 женщины (56,8%). Медиана возраста мужчин и женщин составила 65 [60,5; 69,5] и 69 [65; 74] лет, соответственно, при этом женщины были значимо старше мужчин ($p=0,004$) (рисунок 8).

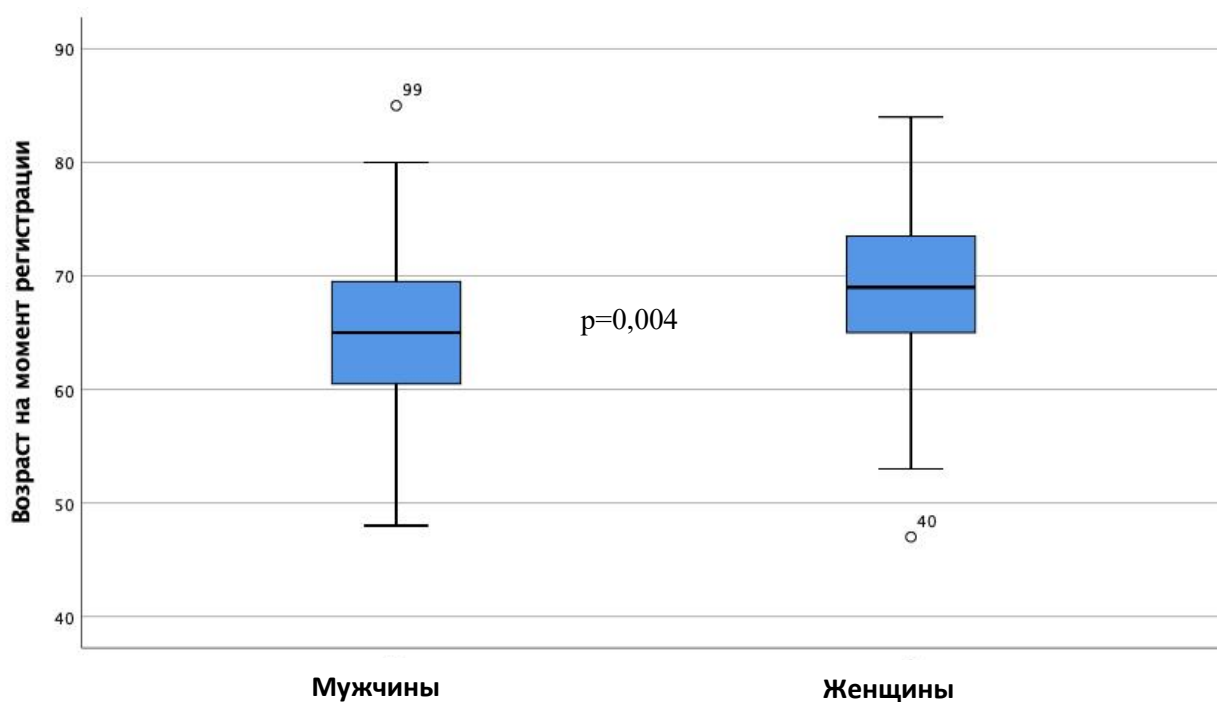


Рисунок 8 – Возраст мужчин и женщин с верифицированной СНсФВ

Основные симптомы и признаки ХСН между мужчинами и женщинами статистически значимо не различались, вместе с тем одышка, слабость и утомляемость несколько чаще беспокоили женщин (таблица 13).

Таблица 13 – Гендерные особенности клинических проявлений хронической сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ

Симптом или признак	Всего (n=111)	Мужчины (n=48)	Женщины (n=63)	p
Одышка, n (%)	92 (82,9)	38 (79,2)	54 (85,7)	0,364
Слабость, n (%)	65 (58,6)	25 (52,1)	40 (63,5)	0,227
Быстрая утомляемость, n (%)	49 (44,1)	20 (41,7)	29 (46)	0,702
Сердцебиение, n (%)	30 (27)	12 (25)	18 (28,6)	0,675
Перебои в работе сердца, n (%)	29 (26,1)	16 (33,3)	13 (20,6)	0,131
Отеки, n (%)	10 (9)	3 (6,3)	7 (11,1)	0,51
Пароксизмальная ночная одышка, n (%)	2 (1,8)	2 (4,2)	0 (0)	0,185
Застойные хрипы, n (%)	1 (0,9)	0 (0)	1 (1,6)	0,99
<i>Примечание: n – количество пациентов, % – проценты; p – уровень значимости.</i>				

Длительность анамнеза АГ и ИБС у пациентов в среднем по группе составляла 12 [5; 20] и 3 [1; 8,5] лет, соответственно. При этом у женщин был выявлен более длительный стаж АГ: 15 [7; 20] лет, по сравнению с мужчинами, у которых стаж АГ составил 10 [5; 20] лет, однако изменения имели статистическую значимость на уровне тенденции, $p=0,093$ (рисунок 9). Длительность анамнеза ИБС среди мужчин и женщин была сопоставима ($p=0,271$).

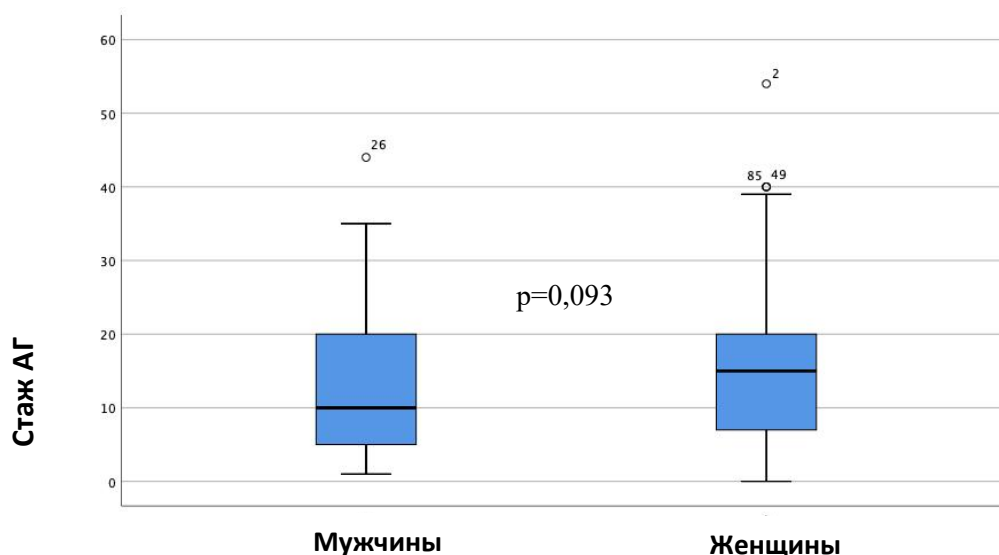


Рисунок 9 – Длительность анамнеза АГ у пациентов с СНсФВ в зависимости от пола

При анализе уровня ТФН, медиана пройденной дистанции ТШХ в целом по группе составила 407,5 [350; 450] м; при этом у женщин (400 [340;420] м) была выявлена более низкая пройденная дистанция при выполнении теста, по сравнению с мужчинами (420 [320; 500] м; $p=0,013$) (рисунок 10).

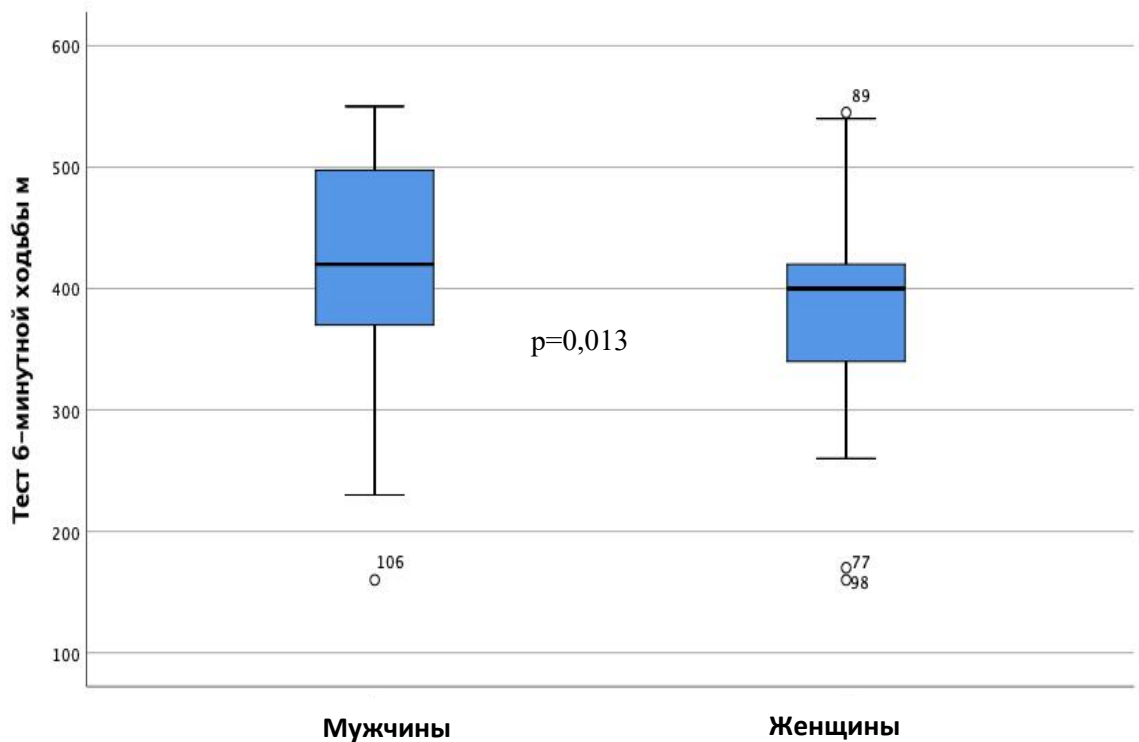


Рисунок 10 – Пройденная дистанция при выполнении теста с 6-минутной ходьбой у мужчин и женщин

Вместе с тем, почти каждый пятый пациент имел такой фактор риска ССЗ, как курение. При этом мужчины курили несколько чаще женщин (22,9% и 14,3% случаев, соответственно; $p=0,241$). Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе зафиксировано у 7,2% пациентов и регистрировалось несколько чаще у мужчин ($p=0,074$). Перенесенная транзиторная ишемическая атака (ТИА) имела место у 2,7% пациентов. По сравнению с мужчинами, у женщин были более высокие показатели ИМТ. Так, медиана ИМТ составила 28,9 [25,8; 32,8] и 31,5 [27,7; 35,3] кг/м² у мужчин и женщин, соответственно ($p=0,029$) (таблица 14).

Таблица 14 – Общая клинико-anamнестическая характеристика пациентов

Показатель	Всего (n=111)	Мужчины (n=48)	Женщины (n=63)	p
Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]	68 [63; 72]	65 [60,5; 69,5]	69 [65; 74]	0,004
ЖЭС, n (%)	27 (24,3)	15 (31,2)	12 (19)	0,138
ЖТ, n (%)	5 (4,5)	3 (6,3)	2 (3,2)	0,651
Стаж ИБС, лет, Ме [Q25; Q75]	3 [1; 8,5]	4 [1; 9]	3 [1; 7]	0,271
Наличие АГ, n (%)	111 (100)	48 (100)	63 (100)	0,99
Стаж АГ, лет, Ме [Q25; Q75]	12 [5; 20]	10 [5; 20]	15 [7; 20]	0,093
Наличие СД 2 типа, n (%)	31 (27,9)	13 (27,1)	18 (28,6)	0,863
Стаж СД 2 типа, лет, Ме [Q25; Q75]	10 [5; 11]	5 [2; 10]	10 [5; 13,5]	0,167
НТГ, n (%)	25 (22,5)	11 (22,9)	14 (22,2)	0,931
ОНМК в анамнезе, n (%)	8 (7,2)	6 (12,5)	2 (3,2)	0,074
ТИА в анамнезе, n (%)	3 (2,7)	1 (2,1)	2 (3,2)	0,99
Курение, n (%)	20 (18)	11 (22,9)	9 (14,3)	0,241
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25; Q75]	30,1 [26,9; 34,5]	28,9 [25,8; 32,8]	31,5 [27,7; 35,3]	0,029
Избыточная масса тела, n (%)	15 (13,5)	6 (12,5)	9 (14,3)	0,785
Ожирение, n (%)	60 (54)	22 (45,8)	38 (60,3)	0,129
ТШХ, м, Ме [Q25; Q75]	407,5 [350; 450]	420 [320; 500]	400 [340; 420]	0,013
Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, ЖТ – желудочковая тахикардия, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, ИМТ – индекс массы тела, ФК – функциональный класс, Ме [Q25; Q75] – медиана, 25-ый квартиль и 75-ый квартиль, n – количество пациентов, % – проценты; p – уровень значимости.				

По результатам анализа результатов ЭхоКГ-исследования, медиана ФВ ЛЖ в среднем по группе составляла 65 [63; 66] %. При оценке ФВ ЛЖ в В-режиме у женщин выявлялись более высокие значения данного показателя. Медиана ФВ ЛЖ составила 64 [62; 65] и 65 [64; 66] % у мужчин и женщин, соответственно (p=0,054) (рисунок 11). При этом у мужчин были выявлены более высокие показатели ударного объема, которые составили 72 [65; 79] мл, по сравнению с женщинами – 66 [58,5; 72] мл (p=0,003).

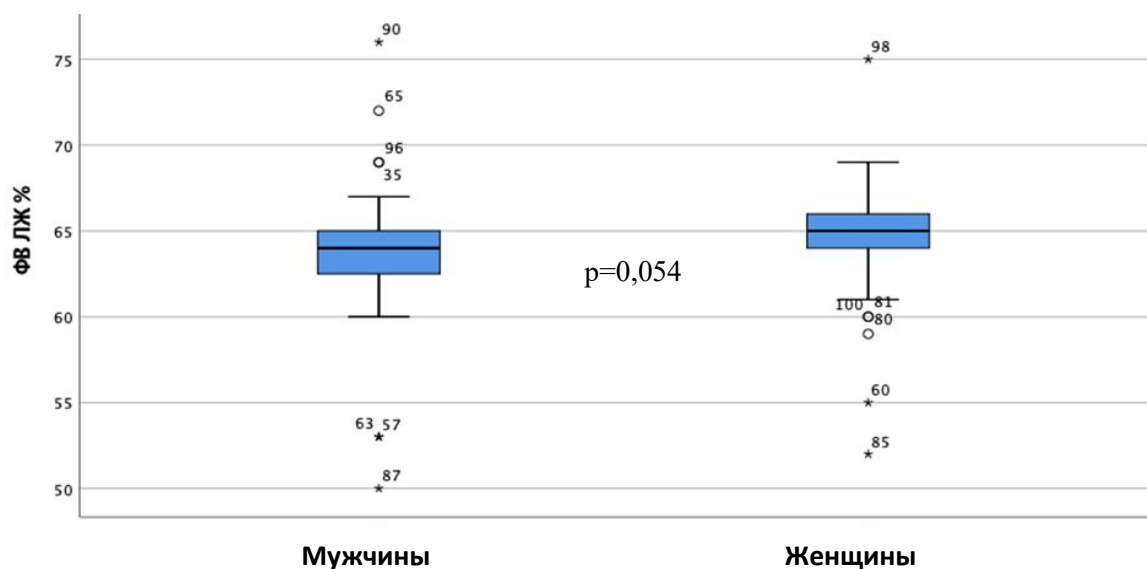


Рисунок 11 – Величина фракции выброса левого желудочка у мужчин и женщин с СНсФВ

Примечание – ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

Медиана иОЛП в целом превышала референсные значения и составила 40 [35,8; 48,6] мл/м². У женщин регистрировались более высокие значения данного показателя – 40,3 [35,4; 49,3], по сравнению с мужчинами – 39,8 [34,7; 45,6] мл/м²; $p=0,089$ (рисунок 12).

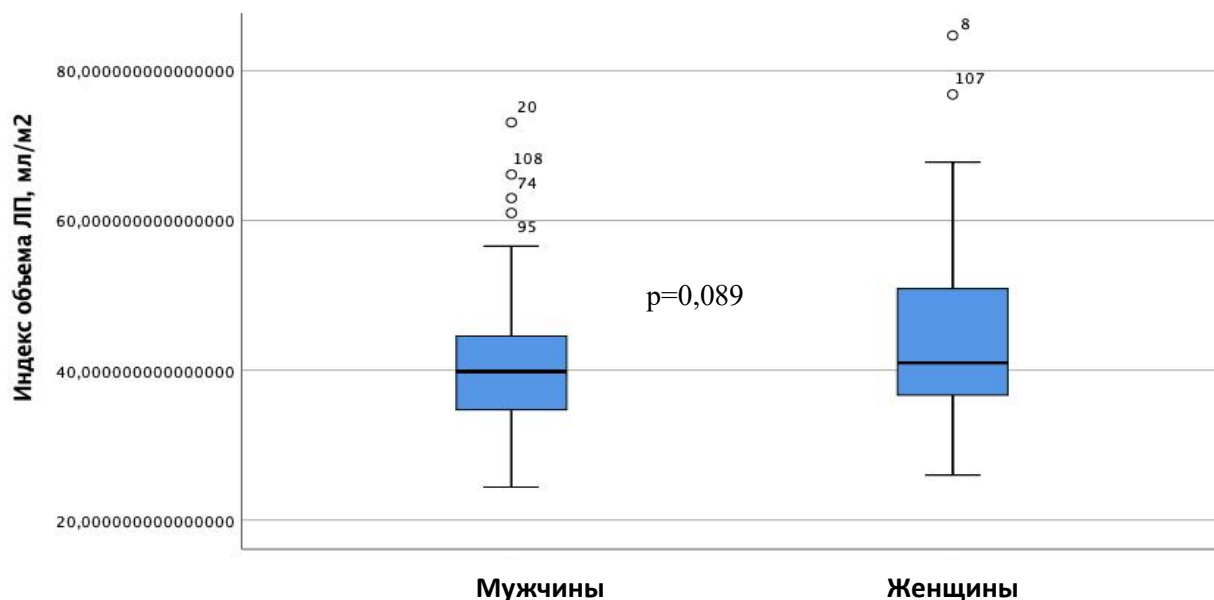


Рисунок 12 – индексированный объем левого предсердия у мужчин и женщин с СНсФВ

Примечание – ЛП – левое предсердие, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

Гендерные особенности основных анализируемых структурно-функциональных параметров сердца представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Гендерные особенности основных параметров ультразвукового исследования сердца у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

Показатель	В целом по группе (n=111)	Мужчины (n=48)	Женщины (n=63)	p
иОЛП, мл/м ² , Ме [Q25; Q75]	40 [35,8; 48,6]	39,8 [34,7; 45,6]	40,3 [35,4; 49,3]	0,089
Е/А, отн.ед., Ме [Q25; Q75]	0,85 [0,71; 1,12]	0,82 [0,71;1,16]	0,86 [0,67; 1,04]	0,899
Е/е' _{ср} , отн.ед., Ме [Q25; Q75]	13,6 [10,7; 14,3]	12,7 [10; 14]	14 [10,9; 14,4]	0,020
ПЖ, мм, Ме [Q25; Q75]	25 [24; 26]	25 [24 ;26]	25 [24; 26]	0,756
УО, мл, Ме [Q25; Q75]	69 [62; 75]	72 [65; 79]	66 [58,5; 72]	0,003
ИММЛЖ, г/м ² , Ме [Q25; Q75]	95 [88; 103]	98 [88; 109]	94 [87; 101]	0,189
ОТС, отн.ед., Ме [Q25; Q75]	0,43 [0,41; 0,46]	0,43 [0,41;0,47]	0,43 [0,4; 0,46]	0,773
СДПЖ, мм рт.ст., Ме [Q25; Q75]	30 [28; 33]	30 [28; 33,5]	31 [28; 33]	0,877
ФВ ЛЖ, %, Ме [Q25; Q75]	65 [63; 66]	64 [62; 65]	65 [64; 66]	0,054
ВИР, мс, Ме [Q25; Q75]	102 [90; 115]	102 [95; 115]	104,5 [90; 118]	0,954
<i>Примечание:</i> А – пиковая скорость трансмитрального кровотока в систолу предсердий, Е – пиковая скорость раннего трансмитрального кровотока, Е/е' – отношение пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока и средней ранней диастолической скорости движения септальной и латеральной части митрального кольца, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, иОЛП – индексированный объем левого предсердия, ПЖ – правый желудочек, УО – ударный объем, ОТС – относительная толщина стенок, СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ВИР – время изоволюмического расслабления, Ме [Q25; Q75] – медиана, 25-ый квартиль и 75-ый квартиль, % – проценты; p – уровень значимости.				

По результатам анализа основных ЭхоКГ показателей, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ, установлено, что у женщин наблюдались статистически значимо более высокие показатели отношения пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока и средней ранней диастолической скорости движения септальной и латеральной части митрального кольца (Е/е'_{ср}): 12,7 [10;

14] и 14 [10,9; 14,4] ($p=0,02$) (рисунок 13). Выявленные различия свидетельствуют о большей выраженности нарушения диастолической функции левого желудочка у женщин.

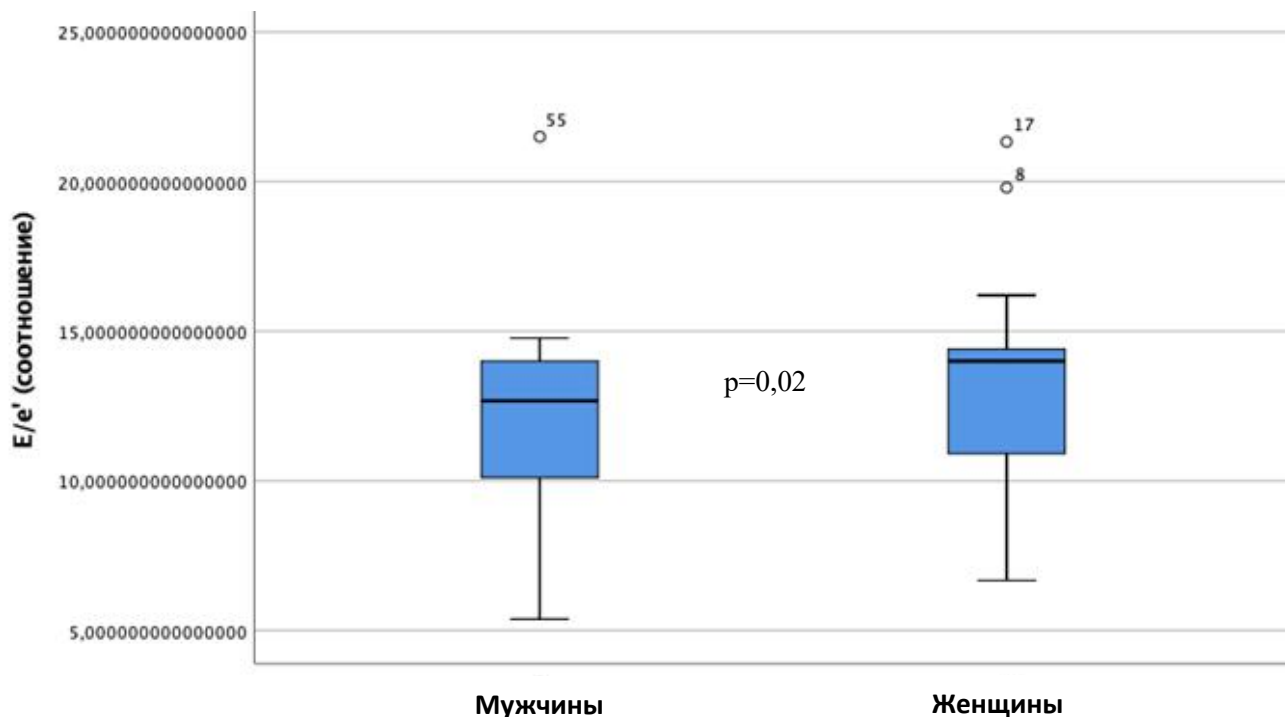


Рисунок 13 – Величина отношения E/e'_{cp} у мужчин и женщин

Примечание – E/e'_{cp} – отношение пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока и средней ранней диастолической скорости движения септальной и латеральной части митрального кольца.

При анализе медикаментозной терапии было обнаружено, что в структуре назначаемых препаратов в общей когорте преобладали блокаторы РААС: иАПФ или БРА. Частота применения препаратов данных групп достигала 74,8% случаев. Более половины пациентов (72,1%) принимали бета-адреноблокаторы. В 3,6% случаев пациентам назначались иНГЛТ-2. В 23,4% случаев для достижения состояния эуволемии были назначены петлевые или тиазидные диуретики; в 4,5% случаев применялись антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР). Более чем у половины пациентов (53,2%) в качестве антигипертензивной и антиангинальной терапии были использованы блокаторы кальциевых каналов (БКК) дигидропиридинового ряда пролонгированного действия. При этом

обращает на себя внимание, что БКК недигидропиридинового ряда у исследуемой группы больных применены не были.

У 8,1% больных для интенсификации антиангинальной терапии были назначены нитраты и нитратоподобные препараты пролонгированного действия. В 10,8% случаев в качестве антиаритмических препаратов применялись препараты III класса, представленные амиодароном или соталолом; в одном случае – антиаритмический препарат I C класса аллапинин для контроля НРС. В большинстве случаев (87,4%) по показаниям пациенты получали гиполипидемическую терапию статинами. В 3,6% случаев использовалась комбинированная терапия статином в сочетании с эзетимибом, в одном случае – с фенофибратом.

При изучении применяемых лекарственных групп препаратов было выявлено, что блокаторы РААС значительно чаще применялись у женщин, по сравнению с мужчинами: 84,1% и 62,5% ($p=0,009$), соответственно, преимущественно за счет группы БРА. При этом частота применения иАПФ была сопоставима у мужчин и женщин ($p=0,568$).

Петлевые или тиазидные диуретики назначались женщинам в два раза чаще, по сравнению с мужчинами ($p=0,055$). Проведенный анализ показал, что тиазидоподобные диуретики применялись только у женщин.

При анализе гиполипидемической терапии было установлено, что статины назначались женщинам значительно чаще. Так, частота применения у мужчин и женщин составляла 72,9% и 98,4%, соответственно ($p=0,0001$). Кроме того, женщины несколько чаще принимали БКК дигидропиридинового ряда пролонгированного действия, однако выявленные различия имели статистическую значимость на уровне тенденции ($p=0,083$). Результаты анализа особенностей медикаментозной терапии у мужчин и женщин представлены в таблице 16 и на рисунке 14.

Таблица 16 – Медикаментозные препараты в исследуемой когорте больных

Препарат	В целом по группе (n=111)	Мужчины (n=48)	Женщины (n=63)	p
Бета-адреноблокаторы, n (%)	80 (72,1)	37 (77,1)	43 (68,3)	0,304
иАПФ, n (%)	52 (46,8)	21 (43,8)	31 (49,2)	0,568
БРА, n (%)	31 (27,9)	9 (18,8)	22 (34,9)	0,059
иАПФ или БРА, n (%)	83 (74,8)	30 (62,5)	53 (84,1)	0,009
иНГЛТ-2, n (%)	4 (3,6)	1 (2,1)	3 (4,8)	0,632
Петлевые диуретики, n (%)	22 (19,8)	7 (14,6)	15 (23,8)	0,227
Тиазидные диуретики, n (%)	4 (3,6)	0 (0)	4 (6,3)	0,132
АМКР, n (%)	5 (4,5)	2 (4,2)	3 (4,8)	0,99
Петлевые или тиазидные диуретики, n (%)	26 (23,4)	7 (14,6)	19 (30,2)	0,055
Нитраты и нитратоподобные средства, n (%)	9 (8,1)	3 (6,3)	6 (9,5)	0,729
Антиаритмические препараты III класса, n (%)	12 (10,8)	7 (14,6)	5 (7,9)	0,264
Аллапинин, n (%)	1 (0,9)	0 (0)	1 (1,6)	0,99
Тиазидоподобный диуретик, n (%)	5 (4,5)	0 (0)	5 (7,9)	0,068
БКК дигидропиридинового ряда, n (%)	59 (53,2)	21 (43,8)	38 (60,3)	0,083
Статины, n (%)	97 (87,4)	35 (72,9)	62 (98,4)	0,0001
Эзетимиб, n (%)	4 (3,6)	0 (0)	4 (6,3)	0,132
Фенофибрат, n (%)	1 (0,9)	1 (2,1)	0 (0)	0,432

Примечание: АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, БКК – блокаторы кальциевых каналов, иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, n – количество пациентов, % – проценты; p – уровень значимости.

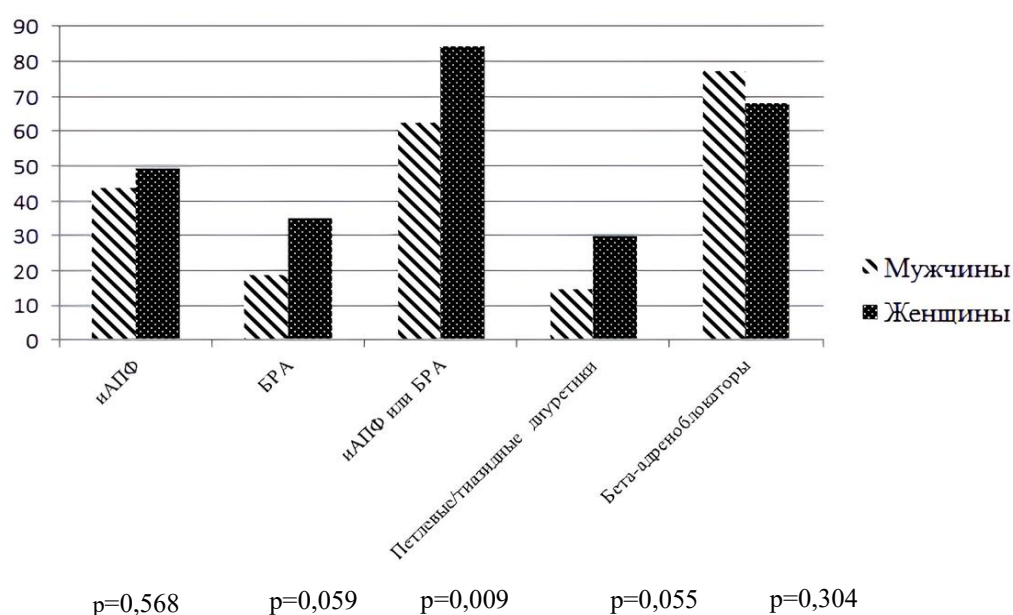


Рисунок 14 – Частота применения основных лекарственных групп препаратов у мужчин и женщин с СНсФВ

Примечание – иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецептора ангиотензина II.

Таким образом, женщины с СНсФВ были статистически значимо старше мужчин ($p=0,004$). Основные симптомы и признаки ХСН между мужчинами и женщинами существенно не различались, однако у женщин был выявлен более длительный стаж АГ и более высокие значения иОЛП. Блокаторы РААС значительно чаще применялись у женщин, преимущественно за счет группы БРА. Установлено, что женщины в 2 раза чаще нуждались в назначении петлевых и/или тиазидных диуретиков ($p=0,055$). Основные причины развития ХСН существенно не различались между мужчинами и женщинами: у большинства пациентов диагностировано сочетание АГ и ИБС, которые привели к развитию сердечной недостаточности. Учитывая гетерогенность этиологии СНсФВ, для дальнейшего анализа и проспективного наблюдения была выделена селективная выборка больных с верифицированным диагнозом СНсФВ на фоне АГ и ИБС с необструктивным поражением коронарных артерий.

4.1.3 Пациенты с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий: общая характеристика и особенности клинического течения

Учитывая, что целый комплекс кардиальных и некардиальных патологий может быть причиной развития СНсФВ, для обеспечения однородности группы из когорты пациентов с подтвержденным диагнозом СНсФВ и с целью проспективного наблюдения была сформирована селективная когорта больных, обязательным критерием для которой, помимо СНсФВ, являлось наличие ИБС с необструктивным поражением коронарных артерий. Диагноз ИБС был подтвержден клинической картиной и данными инструментальных методов исследования согласно критериям актуальных клинических рекомендаций [175]. Необструктивный характер поражения коронарного русла определялся как стенозирование просвета сосуда менее 50% и устанавливался на основании данных КАГ или МСКТ-КАГ. Кроме того, для обеспечения однородности

выборки был исключен ряд патологий и коморбидных состояний, способных оказывать влияние на профиль провоспалительных биомаркеров и уровень NT-proBNP, на развитие дисфункции ПЖ, а также оказывать непосредственное неблагоприятное влияние на клиническое течение СНсФВ и развитие неблагоприятного исхода. В связи с этим, пациенты с ХОБЛ, бронхиальной астмой (БА) и другой патологией легких, способной повлиять на прогноз больных и развитие дисфункции ПЖ, в исследование включены не были. Кроме того, в исследование не включались пациенты с системными воспалительными заболеваниями.

Всем пациентам был проведен анализ провоспалительных биомаркеров (GDF-15, IL-1 β , IL-18, NLRP3) и расширенный протокол ЭхоКГ исследования с оценкой структурно-функциональных параметров, как левых, так и правых отделов сердца, деформации камер сердца, а также УЗИ легких с подсчетом количества В-линий.

С целью обеспечения проспективного этапа в исследование было включено 55 пациентов: 37 женщин (67,3%) и 18 мужчин (32,7%). Медиана возраста пациентов составила 68 [64; 71] лет, средний возраст мужчин и женщин составил 65 [56,8; 69,5] и 68 [65,5; 71,50] лет, соответственно, при этом женщины были существенно старше ($p=0,034$).

В рамках обследования на предмет ИБС большинству пациентов (67,3%; $n=37$) была выполнена КАГ. В 32,7% случаев ($n=18$) была проведена МСКТ-КАГ.

Проведенный анализ показал, что большинство пациентов (74,5%) имели II ФК ИБС. Реже пациентам был выставлен I и III ФК ИБС – в 18,2% и 7,3% случаях, соответственно. По результатам статистического анализа, различий в тяжести стенокардии напряжения среди исследуемой когорты пациентов выявлено не было. У всех пациентов (100%) была диагностирована АГ. Длительность анамнеза ИБС составляла 3 [1; 6] года, в то время как продолжительность АГ достигала 10 [5; 20] лет (таблица 17).

Таблица 17 – Основные клинико-анамнестические параметры селективной группы пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и необструктивным атеросклерозом коронарных артерий

Показатель	Результат
ФК ИБС, n (%)	
I ФК	10 (18,2)
II ФК	41 (74,5)
III ФК	4 (7,3)
Стаж ИБС, лет, Ме [Q25; Q75]	3 [1; 6]
Наличие АГ, n (%)	55 (100)
Стаж АГ, лет, Ме [Q25; Q75]	10 [5; 20]
Наличие СД 2 типа, n (%)	9 (16,4)
Стаж СД 2 типа, лет, Ме [Q25; Q75]	10 [5; 11]
НТГ, n (%)	9 (16,4)
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (3,6)
ТИА в анамнезе, n (%)	3 (5,5)
Курение, n (%)	11 (20)
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25; Q75]	30,1 [26,5; 34,1]
Избыточная масса тела, n (%)	15 (27,3)
Ожирение, n (%)	29 (52,7)
<i>Примечание:</i> АГ – артериальная гипертензия, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, ЖТ – желудочковая тахикардия, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, ИМТ – индекс массы тела, ФК – функциональный класс, Ме [Q25; Q75] – медиана, 25-ый квартиль и 75-ый квартиль, n – количество пациентов, % – проценты; p – уровень значимости.	

4.2 Прединдикторы неблагоприятного течения СНсФВ у пациентов с ИБС с необструктивным поражением коронарных артерий при годичном наблюдении

4.2.1 Клинико-анамнестические и лабораторные предикторы неблагоприятного течения СНсФВ

При проспективном годичном наблюдении за пациентами с СНсФВ и ИБС проводился анализ развития комбинированной конечной точки, в состав которой включались следующие события: незапланированная реваскуляризация; НРС, потребовавшее госпитализации или антиаритмической терапии; утяжеление ФК ХСН по NYHA; необходимость парентерального введения диуретика или двукратного увеличения дозы диуретика; ухудшение КЖ по данным Миннесотского опросника на 5 % и более от исходного количества баллов.

По результатам годичного наблюдения, комбинированная конечная точка развилась в 41,8% случаев (n=23). За время проспективного наблюдения у 2 пациентов (3,6% случаев) возникла необходимость в парентеральном введении диуретика, в 2 случаях (3,6%) отмечалось прогрессирование ИБС, потребовавшее проведения незапланированной реваскуляризации; у 3 больных (5,5%) возникло НРС с необходимостью госпитализации или назначения антиаритмической терапии; у 5 пациентов (9,1%) регистрировалось утяжеление ФК ХСН по NYHA; у 21 человека (38,2%) при годичном наблюдении ухудшилось КЖ по данным Миннесотского опросника.

По результатам годичного проспективного наблюдения, пациенты были разделены на две группы: с неблагоприятным (1 группа, n=23) и благоприятным (2 группа, n=32) течением СНсФВ в зависимости от развития комбинированной конечной точки.

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, медианные значения которого составили 68 [64; 71,5] лет в 1-й группе и 68 [64; 71] лет во 2-й (p=0,93). Все пациенты на момент включения в исследование имели целевые уровни АД и

целевые уровни гликемии на фоне оптимальной медикаментозной терапии (таблица 18).

Таблица 18 – Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с СНсФВ в группах благоприятного и неблагоприятного течения

Показатель	1 группа (n=23)	2 группа (n=32)	p
Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]	68 [64;71,5]	68 [64;71]	0,93
Пол, n (%)	16 (69,6) женщин 7 (30,4) мужчин	21 (65,6) женщин 11 (34,4) мужчин	0,767
ФК ХСН (NYHA), n (%)			0,28
I	4 (17,4)	11 (34,4)	
II	18 (78,3)	18 (56,3)	
III	1 (4,3)	3 (9,4)	
ФК ИБС, n (%)			0,24
I	5 (21,7)	5 (15,6)	
II	15 (65,2)	26 (81,3)	
III	3 (13)	1 (3,1)	
ТШХ, м, Ме [Q25; Q75]	410 [400; 420]	420 [402,5; 480]	0,158
СД 2 типа, n (%)	6 (26,1)	3 (9,4)	0,136
НТГ, n (%)	6 (26,1)	3 (9,4)	0,136
Нарушение углеводного обмена (СД 2 типа+НТГ), n (%)	12 (52,2)	6 (18,8)	0,009
Курение, n (%)	8 (34,8)	3 (9,4)	0,035
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25; Q75]	32,5 [26,75; 35,3]	29,48 [26,1; 31,8]	0,099
Ожирение, n (%)	15 (65,2)	14 (43,8)	0,08
АГ, n (%)	23 (100)	32 (100)	1,0
Стаж АГ, лет, Ме [Q25; Q75]	17,5 [10; 20]	7 [5; 15]	0,02
Стаж ИБС, лет, Ме [Q25; Q75]	3 [2; 9]	3,5 [1; 5,5]	0,94
Стаж СД 2 типа, лет, Ме [Q25; Q75]	10 [5; 11]	10 [5; 17]	0,99
ОНМК в анамнезе, n (%)	1 (4,3)	1 (3,1)	0,99
ТИА в анамнезе, n (%)	1 (4,3)	2 (6,3)	0,99
Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA (New York Heart Association), ФК ИБС – функциональный класс ишемической болезни сердца, ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой, СД – сахарный диабет, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, ИМТ – индекс массы тела, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака, Ме [Q25; Q75] – медиана, 25-ый квартиль и 75-ый квартиль, n – количество пациентов, % – проценты; p – уровень значимости.			

Согласно полученным данным, пациенты с неблагоприятным течением СНсФВ имели более длительный анамнез АГ – 17,5 [10; 20] лет в 1 группе, по сравнению с пациентами 2 группы – 7 [5; 15] лет (p=0,02) (рисунок 15).

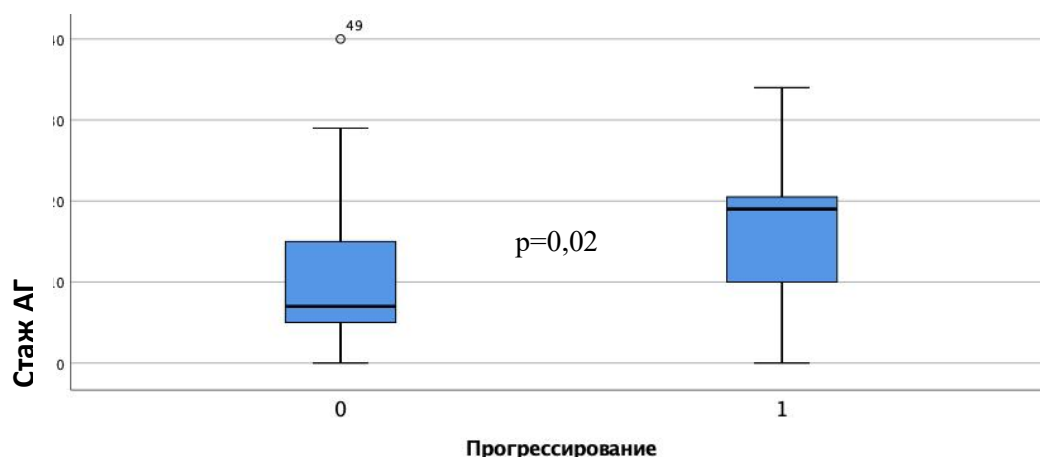


Рисунок 15 – Длительность анамнеза артериальной гипертензии (АГ) в зависимости от течения заболевания

Построена ROC-кривая для показателя длительности анамнеза АГ у пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания ($p=0,021$) (рисунок 16). Найден оптимальный порог отсечения – 15 лет, при котором чувствительность и специфичность данного параметра составляет 65,2% и 67,7%, соответственно.

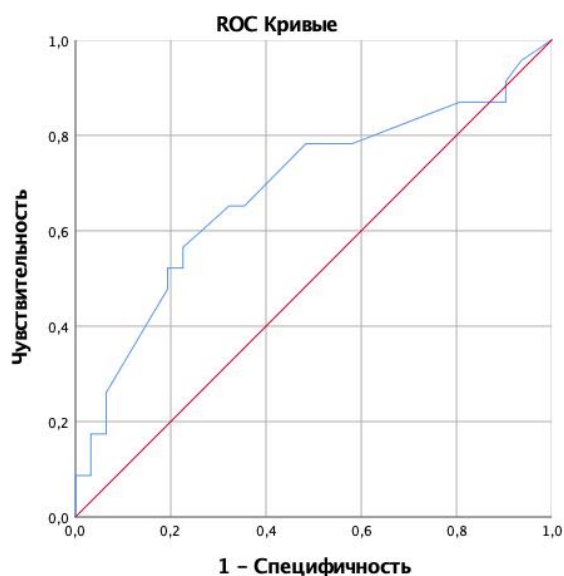


Рисунок 16 – ROC-кривая длительности анамнеза артериальной гипертензии у пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания, $AUC = 0,685$ (95% ДИ 0,535-0,839; $p=0,021$)

Кроме того, среди пациентов 1 группы чаще регистрировались такие факторы риска неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза, как курение

(34,8% и 9,4%, $p=0,035$) и нарушение углеводного обмена в виде суммарного показателя, включающего НТГ + СД 2 типа (52,2% и 18,8%) ($p=0,009$), по сравнению с пациентами 2 группы.

Для определения влияния курения на клиническое течение заболевания были построены кривые Каплана-Майера с оценкой времени до развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у курящих и некурящих пациентов ($p=0,001$) (рисунок 17).

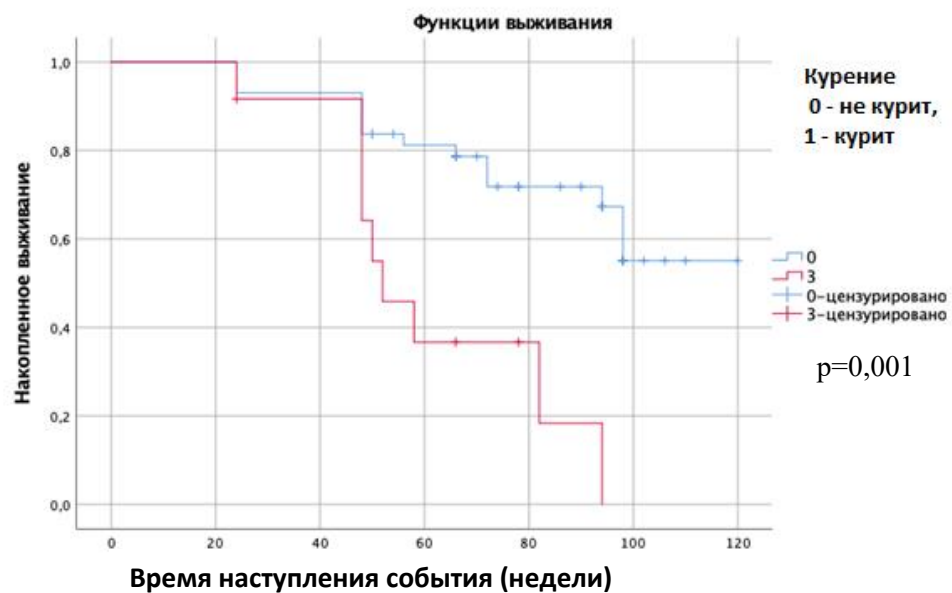


Рисунок 17 – Кривые Каплана-Майера, анализирующие время до развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в зависимости от курения

Таким образом, факт курения оказывал значимое влияние на клиническое течение СНсФВ на фоне ИБС при годичном наблюдении.

Построены кривые Каплана-Майера с определением влияния наличия нарушений углеводного обмена на развитие неблагоприятного клинического течения СНсФВ. Согласно полученным данным, наличие у пациентов НТГ ($p=0,065$), а также СД 2 типа ($p=0,085$) статистически значимо не влияло на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (рисунок 18 и рисунок 19).

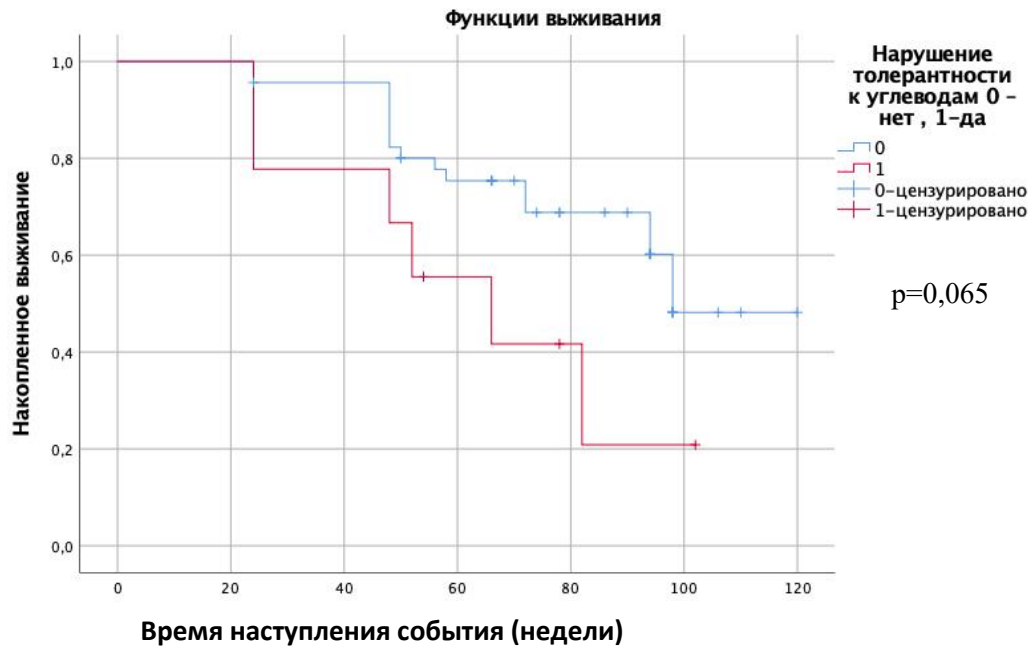


Рисунок 18 – Кривые Каплана-Майера, анализирующие время до развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в зависимости от наличия нарушения толерантности к глюкозе

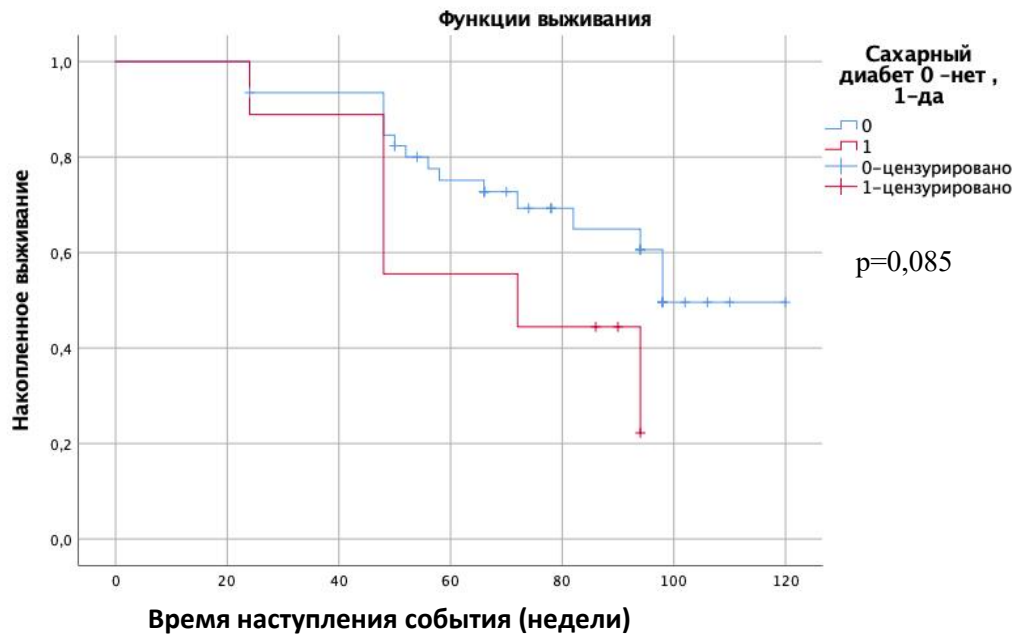


Рисунок 19 – Кривые Каплана-Майера, анализирующие время до развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа

Тогда как наличие у пациентов любого из нарушений углеводного обмена (НТГ или СД 2 типа) было ассоциировано с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при проспективном наблюдении ($p=0,002$) (рисунок 20).

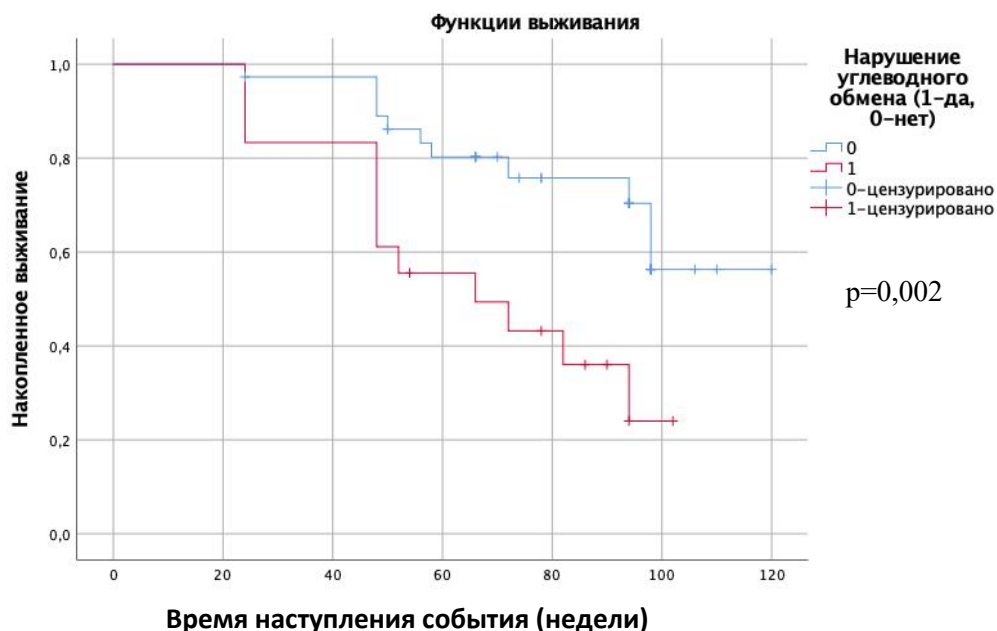


Рисунок 20 – Кривые Каплана-Майера, анализирующие время до развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена

Дополнительно проведен анализ влияния ожирения на развитие комбинированной конечной точки. На рисунке 21 представлены кривые Каплана-Майера влияния ожирения на развитие неблагоприятного клинического течения СНсФВ, при этом статистическая значимость регистрировалась на уровне тенденции, $p=0,096$.

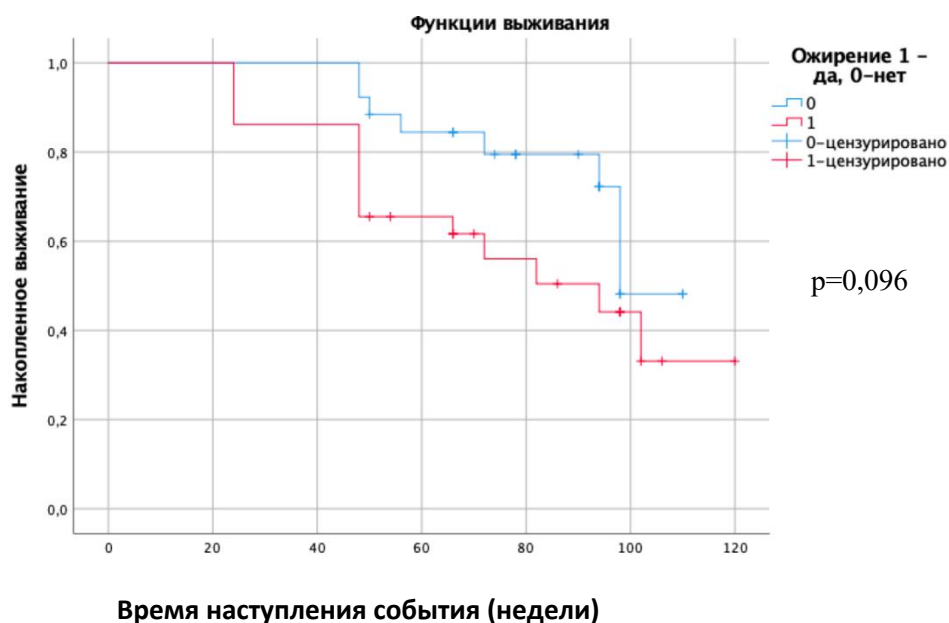


Рисунок 21 – Кривые Каплана-Майера, анализирующие время до развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в зависимости от наличия ожирения

При анализе медикаментозной терапии, различий в частоте назначения отдельных групп препаратов (бета-адреноблокаторов, иАПФ, БРА, диуретиков, БКК дигидропиридинового ряда пролонгированного действия, а также иНГЛТ-2) выявлено не было (таблица 19).

Таблица 19 – Медикаментозная терапия пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в группах благоприятного и неблагоприятного течения

Показатель	1 группа (n=23)	2 группа (n=32)	p
иАПФ, n (%)	12 (52,2)	15 (46,9)	0,82
БРА II, n (%)	8 (34,8)	9 (28,1)	0,52
иАПФ или БРА II, n (%)	20 (87)	24 (75)	0,25
Бета-адреноблокаторы, n (%)	14 (60,9)	23 (71,9)	0,49
БКК дигидропиридинового ряда пролонгированного действия, n (%)	11 (47,8)	16 (50)	0,99
Петлевые и/или тиазидные диуретики, n (%)	5 (21,7)	4 (12,5)	0,32
иНГЛТ-2, n (%)	2 (8,7)	1 (3,1)	0,99
Примечание: иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, БКК – блокаторы кальциевых каналов, иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, Ме [Q25; Q75] – медиана, 25-ый квартиль и 75-ый квартиль, n – количество пациентов, % – проценты; p – уровень значимости.			

Петлевые и/или тиазидные диуретики назначались пациентам с СНсФВ для достижения эуволемии в 16,4% случаев. Были построены кривые Каплана-Майера, характеризующие время развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СНсФВ в зависимости от применения диуретиков данных групп ($p=0,032$) (рисунок 22). Таким образом, потребность в диуретической терапии в исследуемой когорте была ассоциирована с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года наблюдения.

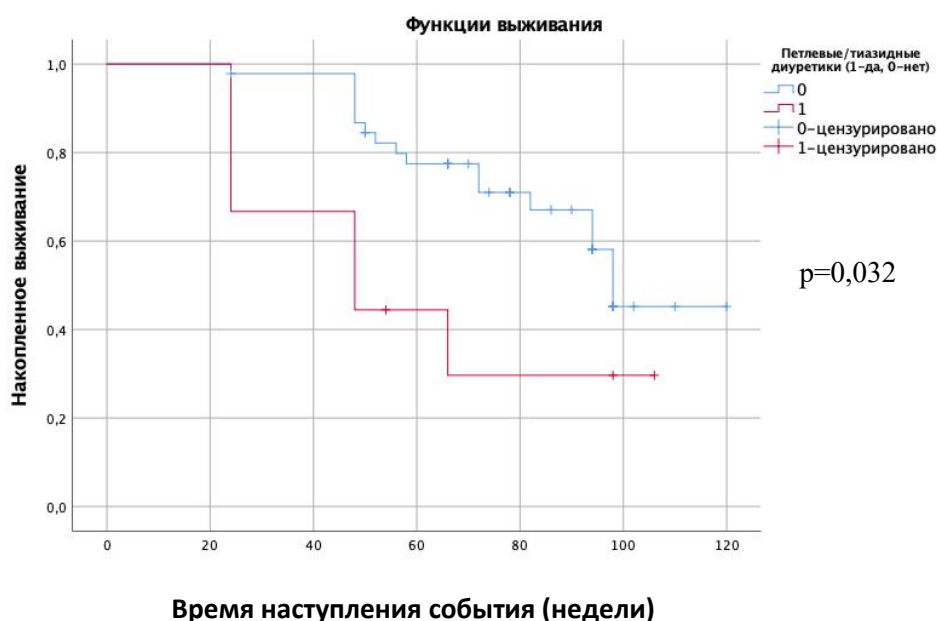


Рисунок 22 – Кривые Каплана-Майера, анализирующие время до развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в зависимости от приема диуретиков

Помимо факта назначения медикаментозных препаратов учитывалась степень соблюдения пациентами врачебных рекомендаций – приверженность к лечению. Обращает на себя внимание, что в группе с неблагоприятным течением заболевания имела место более низкая приверженность пациентов к лечению, определенная по шкале Мориски-Грина. Доля больных, не соблюдавших врачебные назначения, составила 60,9% в 1 группе, в то время как во 2 группе таких пациентов было значительно меньше – 28,1% ($p=0,015$).

При анализе КЖ было установлено, что у пациентов с неблагоприятным клиническим течением СНсФВ исходные параметры КЖ были значительно ниже. Так, по отдельным шкалам опросника SF-36 некоторые показатели КЖ, такие как средний суммарный показатель физического функционирования, социальное функционирование, общее состояние здоровья, физическое функционирование, интенсивность боли были статистически значимо ниже у пациентов 1 группы ($p < 0,05$). Кроме того, у пациентов 1 группы регистрировались более высокие значения суммы баллов по Миннесотскому опроснику оценки КЖ ($p = 0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что в данной группе были статистически значимо более высокие баллы депрессии по шкале HADS ($p = 0,01$). При этом баллы по шкале тревоги были сопоставимы в исследуемых группах ($p = 0,08$). Количество баллов, отражающих степень как тревоги, так и депрессии у всех больных соответствовало отсутствию психоэмоциональных расстройств или их субклинической выраженности, т. е. клинически выраженная тревога или депрессия в исследуемой когорте не регистрировалась (таблица 20).

Таблица 20 – Приверженность к лечению, качество жизни и психоэмоциональное состояние пациентов с неблагоприятным и благоприятным течением сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

Показатель	1 группа (n=23)	2 группа (n=32)	p
Мориски-Грина, баллы, Ме [Q25; Q75]	2 [1; 3]	3 [2; 3]	0,071
Приверженность к лечению, баллы			0,165
0, n (%)	1 (4,3)	1 (3,1)	
1, n (%)	7 (30,4)	4 (12,5)	
2, n (%)	6 (26,1)	4 (12,5)	
3, n (%)	5 (21,7)	16 (50)	
4, n (%)	4 (17,4)	7 (21,9)	
Низкая приверженность к лечению, n (%)	14 (60,9)	9 (28,1)	0,015
Миннесотский опросник, баллы, Ме [Q25; Q75]	31 [13; 41]	20,5 [11; 32]	0,05

Продолжение таблицы 20

Показатель	1 группа (n=23)	2 группа (n=32)	p
Физическое функционирование, SF-36, баллы, Me [Q25; Q75]	60 [30; 80]	77,5 [50; 90]	0,01
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием, SF-36, баллы, Me [Q25; Q75]	0 [0; 100]	50 [0; 100]	0,16
Интенсивность боли, SF-36, баллы, Me [Q25; Q75]	41 [41; 71]	66,5 [46; 88]	0,04
Общее состояние здоровья, SF-36, баллы, Me [Q25; Q75]	40 [35; 70]	59,5 [47,5; 77]	0,03
Жизненная активность, SF-36, баллы, Me [Q25; Q75]	40 [30; 60]	70 [50; 87,5]	0,028
Социальное функционирование, SF-36, баллы, Me [Q25; Q75]	75 [50; 87,5]	81,25 [75; 100]	0,02
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, SF-36, баллы, Me [Q25; Q75]	33,33 [0; 66,7]	66,67 [0; 100]	0,23
Психическое здоровье, SF-36, баллы, Me [Q25; Q75]	56 [44; 72,5]	64 [52; 76]	0,42
Средний суммарный показатель физического функционирования, SF-36, баллы, Me [Q25; Q75]	37,2 [27,2; 47,6]	46,7 [35,52; 52,35]	0,02
Средний суммарный показатель психического функционирования, SF-36, баллы, Me [Q25; Q75]	42,2 [35; 50,6]	46,65 [38,47; 52,72]	0,08
HADS тревога, баллы, Me [Q25; Q75]	7 [5; 10]	5 [3; 6,5]	0,08
HADS депрессия, баллы, Me [Q25; Q75]	7 [4; 8]	4 [2,5; 6]	0,01
<i>Примечание:</i> SF-36 – опросник The Short Form-36, HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), Me [Q25; Q75] – медиана, 25-ый квартиль и 75-ый квартиль, n – количество пациентов, % – проценты; p – уровень значимости.			

По результатам лабораторных исследований, общеклинические показатели воспалительной реакции (количество лейкоцитов и тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов, уровень С-реактивного белка и фибриногена) между исследуемыми группами пациентов не различались. Показатели липидного спектра и уровень NT-proBNP также были сопоставимы у пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением СНсФВ (таблица 21).

Таблица 21 – Лабораторные показатели в когорте пациентов с СНсФВ в группах благоприятного и неблагоприятного течения

Показатель	1 группа (n=23)	2 группа (n=32)	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Me [Q25; Q75]	5,78 [4,86; 8,57]	6,23 [5,61; 7,45]	0,38
Нейтрофилы, %, Me [Q25; Q75]	52,0 [44,0; 58,7]	56,66 [50,45; 59,3]	0,56
Лимфоциты, %, Me [Q25; Q75]	37,8 [29,7; 41,2]	29,75 [26,83; 38,68]	0,36
Моноциты, %, Me [Q25; Q75]	8,0 [7,0; 9,5]	9,5 [8,4; 10,7]	0,08
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Me [Q25; Q75]	233,0 [214,5; 275,5]	242,0 [214,75; 274,75]	0,95
СОЭ, мм/ч, Me [Q25; Q75]	7,00 [3,00; 10,00]	11,00 [6,75; 17,50]	0,22
Глюкоза, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	5,68 [4,97; 6,18]	5,64 [5,32; 6,24]	0,54
СРБ, мг/л, Me [Q25; Q75]	2,80 [1,9; 10,2]	3,7 [3,23; 4,44]	0,54
Фибриноген, г/л, Me [Q25; Q75]	2,73 [2,52; 3,21]	3,21 [2,68; 3,8]	0,65
Общий холестерин, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	4,8 [3,68; 5,54]	4,4 [3,63; 5,27]	0,69
ЛПВП, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	1,42 [1,14; 1,8]	1,2 [1,04; 1,59]	0,62
ТГ, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	1,56 [1,14; 2,28]	1,43 [0,99; 1,92]	0,3
ЛПНП, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	2,41 [1,5; 3,3]	2,3 [1,61; 3,3]	0,79
NT-proBNP, пг/мл, Me [Q25; Q75]	165,65 [125,2; 174,8]	151,67 [129,13; 167,29]	0,173
<i>Примечание:</i> СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида, Me [Q25; Q75] – медиана, 25-ый квартиль и 75-ый квартиль, n – количество пациентов, % – проценты; p – уровень значимости.			

Основные структурно-функциональные параметры сердца при ЭхоКГ исследовании, в том числе показатели, характеризующие состояние правых отделов сердца (TAPSE, RV S', RIMP) были сопоставимы в исследуемых группах и соответствовали диагнозу СНсФВ. Показатели деформации ЛЖ, ЛП, ПЖ иПП в зависимости от клинического течения СНсФВ не различались. Количество В-линий в проекции легких по результатам УЗИ также было сопоставимо в обеих группах (таблица 22).

Таблица 22 – Результаты ультразвукового исследования сердца и легких у пациентов с СНсФВ в группах с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания

Показатель	1 группа (n=23)	2 группа (n=32)	p
иОЛП, мл/м ² , Ме [Q25; Q75]	39,45 [36,1; 44,3]	35,5 [34,8; 41,9]	0,25
иОПП, мл/м ² , Ме [Q25; Q75]	31,65 [28,5; 38,65]	34,5 [27,9; 37,3]	0,23
ПЖ, мм, Ме [Q25; Q75]	25 [24,5; 27]	25 [24; 27]	0,14
Е/А, Ме [Q25; Q75]	0,93 [0,75; 1,12]	0,85 [0,71; 1,0]	0,28
Е/е'ср, Ме [Q25; Q75]	14,16 [14; 14,4]	14 [13,85; 14,5]	0,7
УО, мл, Ме [Q25; Q75]	71,5 [67; 79]	69 [60,5; 74]	0,05
ИММЛЖ, г/м ² , Ме [Q25; Q75]	92 [87; 98]	91 [86,5; 95,5]	0,631
ОТС, отн.ед., Ме [Q25; Q75]	0,41 [0,39; 0,42]	0,42 [0,4; 0,46]	0,31
СДПЖ, мм рт.ст., Ме [Q25; Q75]	30 [27; 33]	30 [28; 33]	0,74
ФВ ЛЖ, %, Ме [Q25; Q75]	64 [64; 65]	65 [64; 65]	0,14
ИС в диастолу, отн.ед., Ме [Q25; Q75]	0,46 [0,42; 0,49]	0,54 [0,53; 0,56]	0,08
ВИР, мс, Ме [Q25; Q75]	100 [85; 115]	115 [95; 120]	0,08
ИС в систолу, отн.ед., Ме [Q25; Q75]	0,45 [0,42; 0,49]	0,48 [0,45; 0,53]	0,13
В-линии, шт., Ме [Q25; Q75]	1 [0; 3]	0 [0; 2]	0,7
Глобальная продольная деформация ЛЖ, %, Ме [Q25; Q75]	18,3 [16; 21,2]	17,35 [15,7; 19,65]	0,382

Продолжение таблицы 22

Показатель	1 группа (n=23)	2 группа (n=32)	p
Деформация ЛП, %, фаза резервуар, Ме [Q25; Q75]	33 [30,6; 42]	32,9 [21,1; 39,7]	0,491
Деформация ЛП, %, фаза кондуит, Ме [Q25; Q75]	21,8 [14,7; 24,9]	16 [10,95; 21,75]	0,196
Деформация ЛП, фаза насос, %, Ме [Q25; Q75]	14,25 [10,5; 18,3]	16,4 [8,25; 19,8]	0,977
Глобальная продольная деформация свободной стенки ПЖ, %, Ме [Q25; Q75]	22,2 [19,1; 26,1]	24,8 [18,7; 30,15]	0,492
Деформация ПП, фаза резервуар, %, Ме [Q25; Q75]	28,05 [21,9; 33]	29,5 [18,4; 42]	0,761
Деформация ПП, фаза кондуит, %, Ме [Q25; Q75]	16,55 [10,3; 26,1]	17,5 [8,5; 23,2]	0,761
Деформация ПП, фаза насос, %, Ме [Q25; Q75]	10,95 [2,9; 18,5]	13 [6,7; 15,5]	0,678
<i>Примечание:</i> А – пиковая скорость трансмитрального кровотока в систолу предсердий, Е – пиковая скорость раннего трансмитрального кровотока, Е/е'ср – отношение пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока и средней ранней диастолической скорости движения септальной и латеральной части митрального кольца, TAPSE – амплитуда движения фиброзного кольца трикуспидального клапана в систолу, RV S' – систолическая скорость фиброзного кольца трикуспидального клапана, ВИР – время изоволюмического расслабления, RIMP – right ventricle index of myocardial performance (миокардиальный индекс правого желудочка), ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, иОЛП – индексированный объем левого предсердия, иОПП – индексированный объем правого предсердия, ИС – индекс сферичности, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие, УО – ударный объем, ОТС – относительная толщина стенок, СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, Ме [Q25; Q75] – медиана, 25-ый квартиль и 75-ый квартиль, n – количество пациентов, % – проценты; p – уровень значимости.			

Таким образом, пациенты с неблагоприятным течением заболевания характеризовались более длительным анамнезом АГ, чаще имели нарушения углеводного обмена, чаще нуждались в применении диуретической терапии на момент включения в исследование. Обращает на себя внимание, что отдельное значение в развитии комбинированной конечной точки при годичном наблюдении имела низкая приверженность пациентов к лечению. При этом общеклинические лабораторные и инструментальные параметры не различались между пациентами с благоприятным и неблагоприятным клиническим течением заболевания.

4.2.2 Клиническое и прогностическое значение симптома бендопноэ у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий

С учетом того, что типичные симптомы и признаки ХСН обладают низкой специфичностью и прогностической значимостью, целесообразным является поиск дополнительных клинических проявлений гиперволемии, обладающих высокой диагностической и прогностической значимостью. Одним из таких симптомов является бендопноэ, который согласно Европейским клиническим рекомендациям по ХСН от 2021 года [2], относится к группе относительно типичных симптомов ХСН. Для дополнительной оценки клинических проявлений ХСН всем пациентам выполнялась проба на наличие симптома бендопноэ – одышки при наклоне вперед. Обращает на себя внимание, что при активном расспросе ни один из пациентов не предъявлял жалобы на возникновение одышки при наклоне вперед, завязывании шнурков и т.д. в обыденной жизни.

Положительная проба на наличие симптома бендопноэ в исследуемой группе наблюдалась в 23,6% случаев ($n=13$), при этом данный симптом чаще регистрировался в группе с неблагоприятным клиническим течением СНсФВ. Частота бендопноэ составляла 30,4% ($n=7$) и 18,8% ($n=6$) в 1 и 2 группе, соответственно, однако различия не были статистически значимы ($p=0,351$). При проведении теста на наличие данного симптома, в 52,7% случаев ($n=29$) регистрировалось снижение SpO_2 , при этом только у 8 пациентов со снижением SpO_2 возникли жалобы на одышку при проведении пробы бендопноэ. Вместе с тем, по показателям SpO_2 до и на пике проведенного теста статистически значимых различий в группе с благоприятным и неблагоприятным клиническим течением СНсФВ выявлено не было (таблица 23).

Таблица 23 – Бендопноэ у пациентов с благоприятным и неблагоприятным клиническим течением сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

	1 группа (n=23)	2 группа (n=32)	p
Положительный симптом бендопноэ, n (%)	7 (30,4)	6 (18,8)	0,351
SpO ₂ до пробы, %, Ме [Q25; Q75]	98,0 [98,0; 98,0]	98,0 [98,0; 98,0]	0,313
SpO ₂ при проведении пробы, %, Ме [Q25; Q75]	97,0 [97,0; 98,0]	97,0 [97,0; 98,0]	0,305
ΔSpO ₂ при проведении пробы, %, Ме [Q25; Q75]	-0,010 [-0,010; 0]	0 [-0,010; 0]	0,41
<i>Примечание:</i> SpO ₂ – сатурация крови кислородом, Δ – разница между значениями SpO ₂ , измеренными до начала пробы и при проведении пробы, Ме [Q25; Q75] – медиана, 25-ый квартиль и 75-ый квартиль, n – количество пациентов, % – проценты; p – уровень значимости.			

Несмотря на сопоставимую частоту регистрации симптома бендопноэ в исследуемых группах с благоприятным и неблагоприятным клиническим течением СНсФВ, наличие данного симптома приводило к более быстрому прогрессированию симптомов ХСН в течение периода наблюдения, что подтверждается анализом кривых Каплана-Майера.

Кривые Каплана-Майера, оценивающие время до развития конечной точки у пациентов с положительным и отрицательным симптомом бендопноэ, представлены на рисунке 23. По результатам проведенного анализа было установлено, что у пациентов с положительным симптомом бендопноэ медиана времени до развития конечной точки составила 49,45 [8,23; 81,76] недель, тогда как в группе без регистрации данного симптома достигала 84,55 [5,0; 104,18] недель (p=0,048).

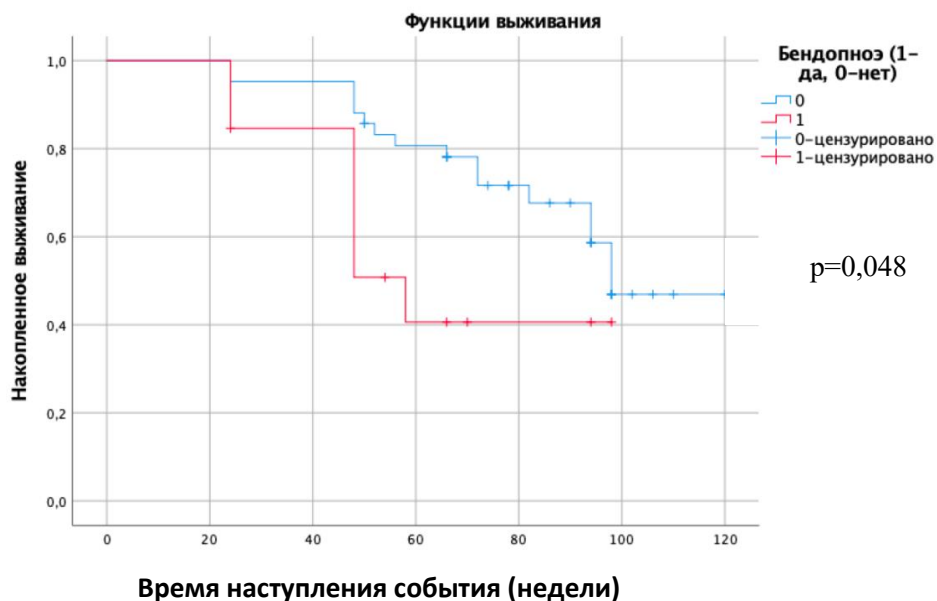


Рисунок 23 – Кривые Каплана-Майера, анализирующие время до развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в зависимости от наличия бендопноэ

При этом в отношении влияния абсолютных значений SpO_2 при проведении теста на бендопноэ на развитие комбинированной конечной точки при проспективном наблюдении статистически значимых различий получено не было ($p=0,298$, AUC 0,417; 95% ДИ 0,264-0,570) (рисунок 24).

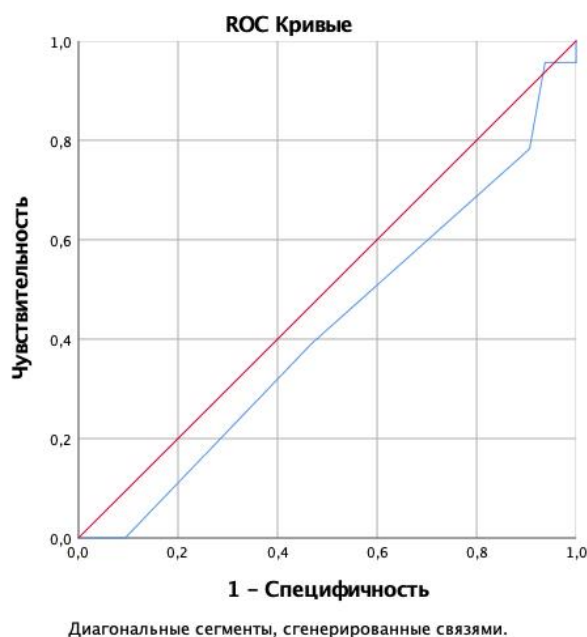


Рисунок 24 – ROC-кривая для уровня сатурации крови кислородом на пике проведения пробы на наличие симптома бендопноэ в зависимости от характера клинического течения СНсФВ

По результатам анализа динамики SpO_2 при проведении пробы были построены кривые Каплана-Майера (рисунок 25), анализирующие время до развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группах больных со снижением SpO_2 на пике пробы на бендопноэ и без снижения данного показателя, однако статистической значимости выявлено не было ($p=0,571$). Таким образом, факт снижения SpO_2 при проведении пробы без учета клинических проявления одышки не продемонстрировал отдельного прогностического значения в исследуемой когорте пациентов.

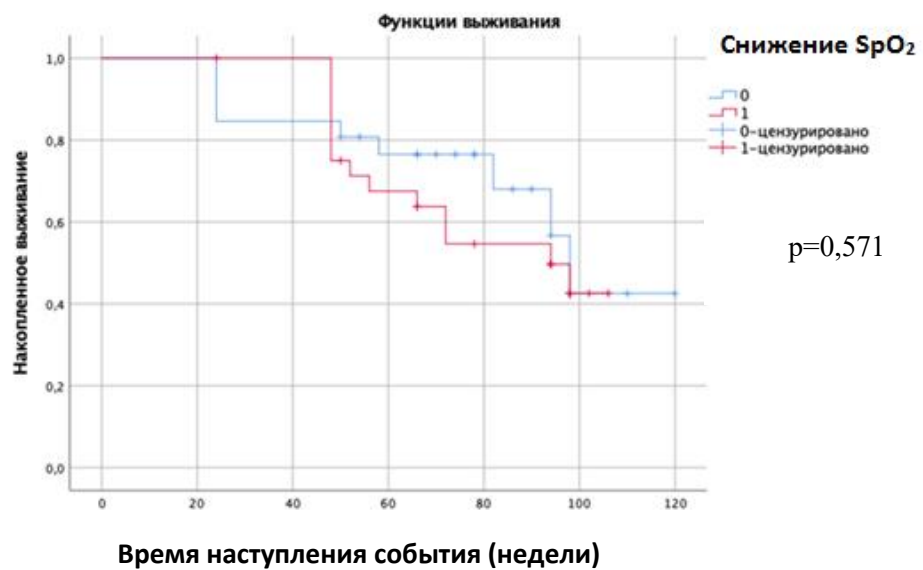


Рисунок 25 – Кривые Каплана-Майера, анализирующие время до развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в зависимости от факта снижения сатурации крови кислородом при проведении пробы на наличие бендопноэ

Была выделена группа пациентов, у которых регистрировалось либо наличие симптома бендопноэ, либо снижение SpO_2 , либо сочетание данных симптомов ($n=34$). По результатам анализа кривых Каплана-Майера установлено, что время до наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в этой группе пациентов было статистически значимо меньше, чем в группе без сочетания данных факторов ($p=0,039$) (рисунок 26).

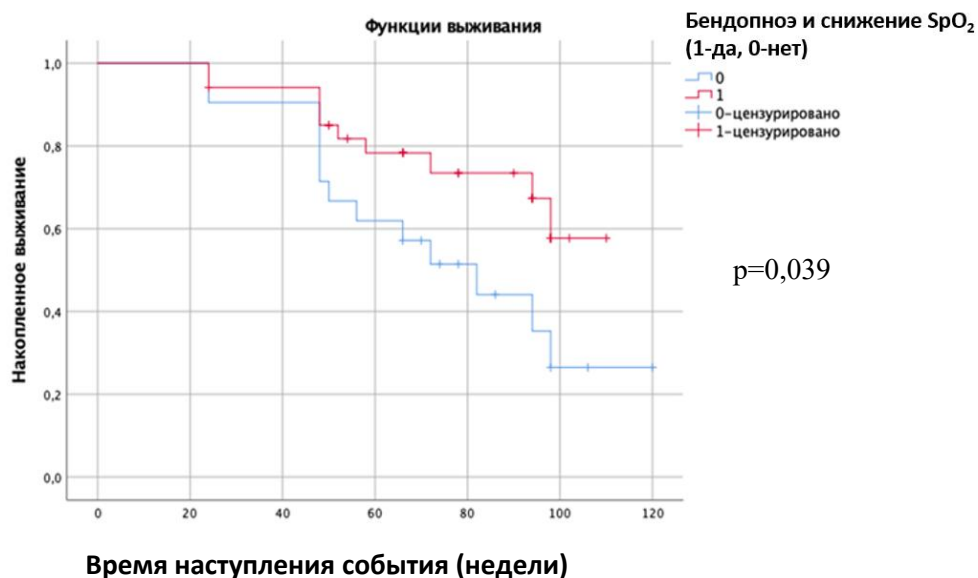


Рисунок 26 – Кривые Каплана-Майера, анализирующие время до развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с учетом влияния суммарного показателя (бендопноэ и снижения SpO₂ на пике данной пробы)

Таким образом, совокупный учет наличия одышки и снижения SpO₂ повышает прогностическое значение симптома бендопноэ у пациентов с СНсФВ.

Для дальнейшей оценки пациенты были разделены на две группы: с наличием бендопноэ (n=13) и с отрицательной пробой на наличие данного симптома (n=42). По результатам проведенного анализа было установлено, что исследуемые группы по возрасту, ФК ХСН, дистанции ТШХ не различались (таблица 24).

Таблица 24 – Тяжесть ХСН у пациентов в зависимости от наличия бендопноэ

Показатель	Положительная проба на наличие симптома бендопноэ (n=13)	Отрицательная проба на наличие симптома бендопноэ (n=42)	p
Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]	66 [61,5; 69]	68 [65; 72]	0,171
Стадии хронической сердечной недостаточности, n (%)	I – 10 (76,9) ПА – 3 (23,1) II Б – 0 (0)	I – 40 (95,2) ПА – 2 (4,8) II Б – 0 (0)	0,99
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности (NYHA), n (%)	I ФК – 3 (23,1) II ФК – 9 (69,2) III ФК – 1 (7,7) IV – 0 (0)	I ФК – 12 (28,6) II ФК – 27 (64,3) III ФК – 3 (7,1) IV – 0 (0)	0,928
ТШХ, м, Ме [Q25; Q75]	420 [400; 435]	412,5 [400; 460]	0,42
<i>Примечание:</i> ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой, Ме [Q25; Q75] – медиана, 25-ый квартиль и 75-ый квартиль, n – количество пациентов, % – проценты; p – уровень значимости.			

В отношении тяжести ИБС, наличия СД 2 типа, ОНМК, ТИА, наличия такого фактора риска ССЗ, как курение, статистически значимых различий также выявлено не было ($p>0,05$). Обращает на себя внимание, что индекс массы тела был сопоставим в обеих группах, т.е. наличие ожирения значимо не влияло на развитие симптома бендопноэ в исследуемой когорте больных (таблица 25).

Таблица 25 – Клинико-anamнестическая характеристика пациентов в зависимости от наличия бендопноэ

Показатель	Положительная проба на наличие симптома бендопноэ (n=13)	Отрицательная проба на наличие симптома бендопноэ (n=42)	p
ФК ИБС, n (%)	I ФК – 1 (7,7) II ФК – 10 (76,9) III ФК – 2 (15,4) IV - 0 (0)	I ФК – 8 (19) II ФК – 31 (73,8) III ФК – 3 (7,1) IV - 0 (0)	0,464
Стаж ИБС, Ме [Q25; Q75]	3 [1; 10]	3,5 [2; 6]	0,732
Стаж АГ, Ме [Q25; Q75]	10 [5; 20]	14 [5; 20]	0,459
Наличие СД 2 типа, n (%)	3 (23,1)	6 (14,3)	0,428
Стаж СД 2 типа, Ме [Q25; Q75]	11 [5; 25]	10 [5; 10]	0,55
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	2 (15,4)	7 (16,7)	0,99
ОНМК в анамнезе, n (%)	1 (7,7)	1 (2,4)	0,420
ТИА в анамнезе, n (%)	0 (0)	3 (7,1)	0,99
Курение, n (%)	4 (30,8)	8 (19)	0,448
ИМТ, кг/м ²	32,8 [29,6; 36,6]	29,6 [26,5; 32,5]	0,107
Ожирение, n (%)	9 (69,2)	20 (47,6)	0,215
<i>Примечание:</i> АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ФК – функциональный класс, Ме [Q25; Q75] – медиана, 25-ый квартиль и 75-ый квартиль, n – количество пациентов, % – проценты; p – уровень значимости.			

Эхокардиографические показатели, а также количество В-линий были сопоставимы в обеих группах ($p>0,05$). Отдельно была выделена группа пациентов с наличием признаков ПЖ дисфункции (снижение TAPSE <17 мм, снижение RV S' $<9,5$ см/сек, увеличение RIMP $>0,54$ отн.ед.). Обращает на себя внимание, что в данной подгруппе при проведении пробы на наличие симптома бендопноэ статистически значимо чаще отмечалось снижение сатурации крови кислородом хотя бы на 1%, даже при отсутствии одышки, по сравнению с пациентами без признаков ПЖ дисфункции. Частота регистрации снижения SpO₂ в группе с отсутствием ПЖ дисфункции составляла 35,5%, в то время как в группе с ПЖ дисфункцией достигала 75% ($p=0,004$) (таблица 26).

Таблица 26 – Структурно-функциональные показатели сердца и легких в зависимости от наличия бендопноэ

Показатель	Положительная проба на наличие симптома бендопноэ (n=13)	Отрицательная проба на наличие симптома бендопноэ (n=42)	p
ФВ ЛЖ, %, Ме [Q25; Q75]	64 [64; 65]	65 [64; 65]	0,462
ВИР, мсек, Ме [Q25; Q75]	102,5 [97,5; 117,5]	110 [90; 120]	0,579
СДПЖ, мм рт.ст., Ме [Q25; Q75]	30 [28; 34]	29 [27; 32]	0,481
ИС в систолу, отн.ед., Ме [Q25; Q75]	0,47 [0,43; 0,57]	0,47 [0,44; 0,5]	0,584
ИС в диастолу, отн.ед., Ме [Q25; Q75]	0,55 [0,54; 0,57]	0,54 [0,53; 0,56]	0,356
ММЛЖ, г, Ме [Q25; Q75]	171 [161; 184]	168 [159; 185]	0,674
ИММЛЖ, г/м ² , Ме [Q25; Q75]	92 [87; 96]	91 [87; 97]	0,747
ОТС, отн.ед., Ме [Q25; Q75]	0,41 [0,4; 0,43]	0,42 [0,39; 0,46]	0,590
УО, мл, Ме [Q25; Q75]	72 [67; 78]	69 [62; 75]	0,228
иОЛП, мл/м ² , Ме [Q25; Q75]	39,3 [35,5; 43,5]	38,9 [34,8; 44]	0,688
иОПП, мл/м ² , Ме [Q25; Q75]	30,9 [27,9; 33,3]	30,8 [28,1; 36,9]	0,617
Диаметр ПЖ, мм, Ме [Q25; Q75]	25 [24; 26]	26 [24; 27]	0,54

Продолжение таблицы 26

Показатель	Положительная проба на наличие симптома бендопноэ (n=13)	Отрицательная проба на наличие симптома бендопноэ (n=42)	p
RV S', см/сек, Ме [Q25; Q75]	12 [11,5; 13]	12 [11; 14]	0,834
RIMP, отн.ед., Ме [Q25; Q75]	0,44 [0,4; 0,5]	0,51 [0,37; 0,62]	0,393
TAPSE, мм, Ме [Q25; Q75]	21 [18; 22]	20 [18; 22]	0,414
Венозный синус, мм, Ме [Q25; Q75]	8 [7,3; 9]	8 [7; 8,5]	0,591
Диаметр НПВ исходно, мм, Ме [Q25; Q75]	20,5 [17; 21]	19,5 [19; 21]	0,947
Диаметр НПВ на вдохе, мм, Ме [Q25; Q75]	11 [10; 12]	10 [9; 12]	0,503
В-линии, шт., Ме [Q25; Q75]	1 [0; 5]	0 [0; 2]	0,356
Наличие хотя бы одного признака ПЖ дисфункции, n (%)	4 (30,8)	20 (47,6)	0,349
<i>Примечание:</i> TAPSE – амплитуда движения фиброзного кольца трикуспидального клапана в систолу, RV S' – систолическая скорость фиброзного кольца трикуспидального клапана, RIMP – right ventricle index of myocardial performance (миокардиальный индекс правого желудочка), иОЛП – индексированный объем левого предсердия, иОПП – индексированный объем правого предсердия, ПЖ – правый желудочек, Е – пиковая скорость раннего трансмитрального кровотока, А – пиковая скорость трансмитрального кровотока в систолу предсердий, Е/е'ср – отношение пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока и средней ранней диастолической скорости движения септальной и латеральной части митрального кольца, УО – ударный объем, НПВ – нижняя полая вена, ОТС – относительная толщина стенок, СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИС – индекс сферичности, ВИР – время изоволюмического расслабления, Ме [Q25; Q75] – медиана, 25-ый квартиль и 75-ый квартиль, n – количество пациентов, % – проценты; p – уровень значимости.			

По результатам анализа медикаментозной терапии, пациенты с бендопноэ статистически значимо чаще нуждались в применении диуретических препаратов (петлевых и/или тиазидных) ($p=0,045$). В отношении бета-адреноблокаторов, блокаторов РААС статистически значимых различий выявлено не было ($p>0,05$) (таблица 27).

Таблица 27 – Медикаментозная терапия в зависимости от наличия бендопноэ

Показатель	Положительная проба на наличие симптома бендопноэ (n=13)	Отрицательная проба на наличие симптома бендопноэ (n=42)	p
Бета-адреноблокаторы, n (%)	8 (61,5)	29 (69)	0,99
иАПФ, n (%)	3 (23)	24 (57,1)	0,055
БРА, n (%)	6 (46,2)	11 (26,2)	0,154
иАПФ или БРА, n (%)	9 (69,2)	35 (83,3)	0,212
Петлевые и/или тиазидные диуретики, n (%)	5 (38,5)	4 (9,5)	0,045
Петлевые диуретики, n (%)	4 (30,8)	3 (7,1)	0,032
Тиазидные диуретики, n (%)	1 (7,7)	1 (2,4)	0,420
АМКР, n (%)	0 (0)	1 (2,4)	0,99
Тиазидоподобный диуретик, n (%)	2 (15,4)	7 (16,7)	0,99
БКК дигидропиридинового ряда пролонгированного действия, n (%)	6 (46,2)	22 (52,4)	0,759
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера, n (%)	0 (0)	3 (7,1)	0,99
<i>Примечание:</i> АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БКК – блокаторы кальциевых каналов, БРА – блокаторы рецептора ангиотензина II, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, n – количество пациентов, % - проценты; p – уровень значимости.			

По результатам анализа КЖ у пациентов с наличием бендопноэ были выявлены некоторые различия, по сравнению с пациентами без бендопноэ. Показатели физического функционирования по данным опросника SF-36 были статистически значимо снижены в группе пациентов с наличием бендопноэ – 45 [20; 75], по сравнению с пациентами без данного симптома – 75 [50; 85] ($p=0,023$). Кроме того, у пациентов с наличием бендопноэ регистрировались более высокие показатели по данным Миннесотского опросника по сравнению с пациентами без данного симптома: 32 [24; 50] и 22 [11; 35], в группах с наличием и отсутствием симптома бендопноэ соответственно ($p=0,05$). При этом по шкале тревоги и депрессии HADS статистически значимых различий выявлено не было ($p>0,05$). Приверженность к лечению была сопоставима (таблица 28).

Таблица 28 – Показатели качества жизни, психоэмоционального состояния, приверженности к лечению в зависимости от наличия бендопноэ

Показатель	Положительная проба на наличие симптома бендопноэ (n=13)	Отрицательная проба на наличие симптома бендопноэ (n=42)	p
Мориски-Грина, баллы, Ме [Q25; Q75]	2 [1; 3]	3 [2; 3]	0,197
Миннесотский опросник, баллы, Ме [Q25; Q75]	32 [24; 50]	22 [11; 35]	0,05
Физическое функционирование, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	45 [20; 75]	75 [50; 85]	0,023
Роловое функционирование, обусловленное физическим состоянием SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	0 [0; 75]	50 [0; 100]	0,331
Интенсивность боли, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	52 [32; 74]	51,5 [41; 74]	0,688
Общее состояние здоровья, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	52 [35; 67]	52 [40; 77]	0,807
Жизненная активность, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	45 [30; 60]	55 [40; 70]	0,378
Социальное функционирование, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	75 [50; 100]	75 [62,5; 100]	0,351
Роловое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	33,3 [0; 100]	50 [0; 100]	0,550
Психическое здоровье, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	64 [44; 76]	62 [52; 72]	0,883
Средний суммарный показатель физического функционирования, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	39,5 [28,6; 46,8]	45 [33,5; 49,9]	0,147
Средний суммарный показатель психического функционирования, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	43,5 [36,8; 91,3]	44,4 [37,6; 51,2]	0,837

Продолжение таблицы 28

Показатель	Положительная проба на наличие симптома бендопноэ (n=13)	Отрицательная проба на наличие симптома бендопноэ (n=42)	p
Сумма средних суммарных показателей, SF-36, баллы, Me [Q25; Q75]	81 [68,6; 91,3]	87,9 [77,2; 97,6]	0,404
HADS тревога, баллы, Me [Q25; Q75]	6 [3; 9]	5 [5; 9]	0,822
HADS депрессия, баллы, Me [Q25; Q75]	5 [3; 8]	5 [2; 8]	0,645

Примечание: SF-36 – опросник The Short Form-36, HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), Me [Q25; Q75] – медиана, 25-ый квартиль и 75-ый квартиль, n – количество пациентов, % – проценты; p – уровень значимости.

При анализе SpO₂ при проведении пробы на наличие симптома бендопноэ выявлена положительная корреляционная связь SpO₂ на пике пробы и общего состояния здоровья пациентов по данным опросника SF-36 (p=0,022, коэффициент корреляции 0,309) (рисунок 27).

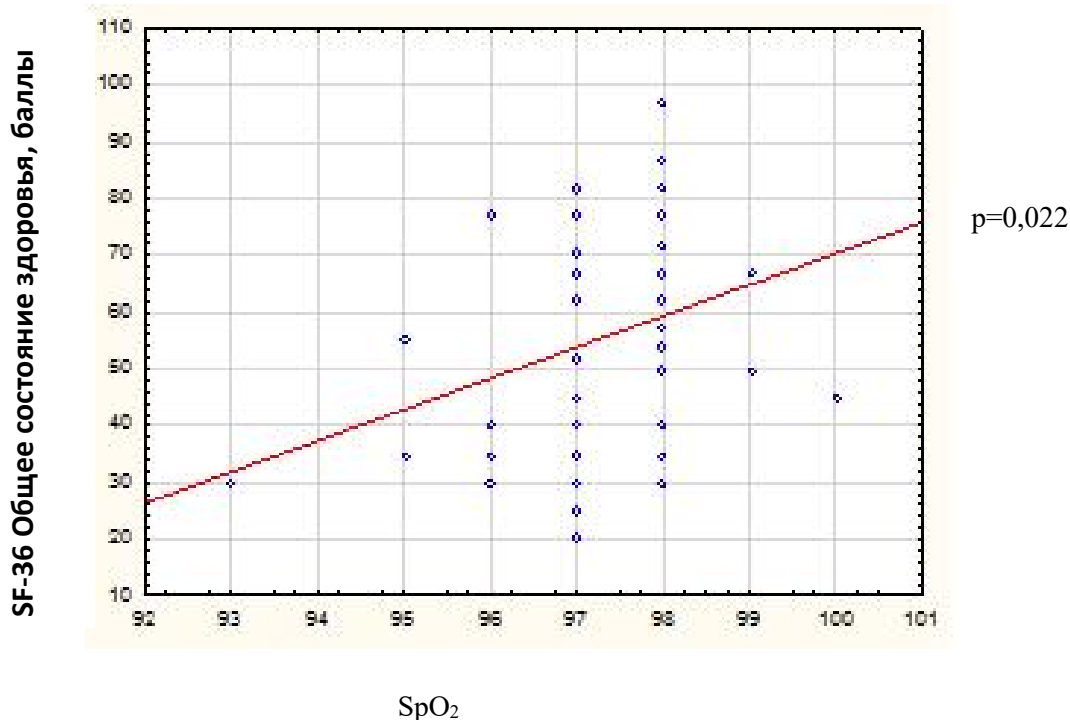


Рисунок 27 – График зависимости сатурации крови кислородом и общего состояния здоровья по данным опросника SF-36

Примечание – SpO₂ – сатурация крови кислородом.

4.2.3 Значение симптома бендопноэ в диагностике застоя у больных с СНсФВ и ИБС при необструктивном поражении коронарных артерий

Учитывая, что пациенты с наличием бендопноэ статистически значимо чаще принимали диуретические препараты (тиазидные и/или петлевые диуретики), с целью определения значимости симптома бендопноэ пациентам исследуемой когорты был проведен анализ клинических и лабораторно-инструментальных признаков застоя в соответствии с алгоритмом, опубликованным в согласительном документе (рисунок 28) [183].

Эуволемиа		Застой				
Клинический застой	Ортопноэ	Нет		Легкий	Умеренный	Тяжелый
	ЦВД (см)	<8	<8	8-10	11-15	>16
	Гепатомегалия	Нет	Нет	Край печени	Умеренное увеличение	Большое увеличение, напряжена
	Отеки	Нет	Нет	+1	+2	+3/+4
	ТШХ	>400 м	300-400 м	200-300 м	100-200 м	<100 м
Инструментальный застой	BNP		<100	100-299	300-500	>500
	NT-proBNP		<400	400-150	1500-3000	>3000
	Rg ОГК	Нет признаков застоя	Нет признаков застоя	Кардиомегалия	Застой в легочных венах, небольшой плевральный выпот	Интерстициальный/альвеолярный отек
	Нижняя полая вена	d<22 см коллабирует >50%		d<22 см или коллабирует <50%		d>22 см и коллабирует <50%
	УЗИ легких	<15 В-линий при сканировании 28 зон		15-30 В-линий при сканировании 28 зон		>30 В-линий при сканировании 28 зон

Рисунок 28 – Клинические и лабораторно-инструментальные критерии застоя

Примечание – ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой, УЗИ – ультразвуковое исследование, d – диаметр, Rg ОГК – рентгенография органов грудной клетки, BNP – мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида, ЦВД – центральное венозное давление.

Согласно полученным данным, у 4 пациентов дистанция ТШХ составляла 300 и менее метров, у 3 пациентов диагностировались отеки нижних конечностей. По результатам визуализации НПВ при ультразвуковом исследовании у 2 пациентов определялось увеличение диаметра НПВ более 22 мм в покое, у 33 пациентов – коллабирование НПВ менее 50%. У 13 пациентов выявлено увеличение количества В-линий ≥ 3 хотя бы в одном сегменте легкого по данным фокусного исследования грудной клетки. Таким образом, в 67,3% случаев определялся хотя бы один признак застойных явлений. При этом большинство пациентов имели легкую степень выраженности застойных явлений, однако у 2 пациентов отмечалось увеличение диаметра НПВ в покое более 22 мм и снижение коллабирования НПВ менее 50%, что позволяет говорить о «тяжелом» застое. По данным рентгенографии ОГК у 2 пациентов определялась легочно-венозная гипертензия 1 степени. Для более точной оценки значения статуса волемии пациенты были разделены на две группы: с наличием хотя бы одного признака застойных явлений ($n=37$) и с отсутствием признаков застоя ($n=18$).

Пациенты по полу, возрасту, коморбидным состояниям были сопоставимы ($p>0,05$). Однако в группе пациентов с наличием гиперволемии статистически значимо чаще диагностировался симптом бендопноэ – у 12 пациентов, при этом у пациентов в состоянии эуволемии данный симптом зарегистрирован только в одном случае ($p=0,041$).

По результатам проведенного исследования, основные ЭхоКГ параметры были сопоставимы в группах пациентов с наличием и отсутствием застоя жидкости в организме. Однако в группе пациентов с наличием гиперволемии отмечались более низкие показатели $RV S'$ – 12 [11;13] см/сек, по сравнению с пациентами без признаков гиперволемии – 13,5 [12;15] см/сек ($p=0,045$), что свидетельствует о возможной связи застоя с систолической функцией ПЖ в исследуемой когорте. Кроме того, среди пациентов с застоем диагностировались более высокие показатели ВИР, по сравнению с пациентами без застойных явлений ($p=0,05$). При этом другие показатели диастолической функции ЛЖ между исследуемыми группами не различались (таблица 29).

Таблица 29 – Характеристика пациентов в зависимости от наличия застоя

Показатель	Наличие гиперволемии (n=37)	Отсутствие гиперволемии (n=18)	p
Пол, 1 – мужской, n (%), 2 – женский, n (%)	10 мужчин (27) 27 женщин (72,9)	8 мужчин (44,4) 10 женщин (55,6)	0,197
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	68 [65; 72]	66 [63; 69]	0,150
СД, n (%)	6 (16,2)	3 (16,7)	0,99
Стаж СД 2 типа, лет, Me [Q25; Q75]	10 [5; 11]	10 [5; 17]	0,99
Стаж АГ, лет, Me [Q25; Q75]	10 [5; 20]	15 [10; 19]	0,740
Стаж ИБС, лет, Me [Q25; Q75]	3 [1; 5]	3,5 [2; 7]	0,493
ТШХ, м, Me [Q25; Q75]	415 [400; 450]	417,5 [405; 450]	0,922
Ожирение, n (%)	23 (62,2)	6 (33,3)	0,045
ИМТ, кг/м ² , Me [Q25; Q75]	31 [28; 34,6]	27,90 [24,8; 31,5]	0,080
иОЛП, мл/м ² , Me [Q25; Q75]	37,5 [34,9; 43]	40,65 [32,4; 44,3]	0,600
иОПП, мл/м ² , Me [Q25; Q75]	30,9 [27,9; 34,9]	30,4 [28,1; 39]	0,533
УО, мл, Me [Q25; Q75]	71 [66; 74]	71 [65; 76]	0,579
ИММЛЖ, г/м ² , Me [Q25; Q75]	92 [87; 96]	89,5 [87; 98]	0,783
ВИР, мсек, Me [Q25; Q75]	115 [95; 120]	100 [85; 110]	0,05
RIMP, отн.ед., Me [Q25; Q75]	0,46 [0,39; 0,62]	0,51 [0,38; 0,65]	0,516
TAPE, мм, Me [Q25; Q75]	20 [18; 22]	21 [20; 23]	0,106
RV S', см/сек, Me [Q25; Q75]	12 [11; 13]	13,5 [12; 15]	0,045
Венозный синус, мм, Me [Q25; Q75]	8 [7,5; 9]	7,5 [7; 8,25]	0,142
ФВ ЛЖ, %, Me [Q25; Q75]	65 [64; 65]	64,5 [64; 65]	0,516
Бендопноэ, n (%)	12 (32,4)	1 (5,56)	0,041

Продолжение таблицы 29

Показатель	Наличие гиперволемии (n=37)	Отсутствие гиперволемии (n=18)	p
NT-proBNP, пг/мл, Me [Q25; Q75]	158,2 [152,9; 167,9]	166,28 [157,6; 177,4]	0,083
NLRP3, нг/мл, Me [Q25; Q75]	0,042 [0,028; 0,075]	0,052 [0,032; 0,085]	0,455
GDF-15, пг/мл, Me [Q25; Q75]	1776 [1263; 2796]	1825 [830; 2730]	0,977
IL-1 β , пг/мл, Me [Q25; Q75]	0,223 [0,11; 6,20]	0,178 [0,086; 1,738]	0,552
IL-18, пг/мл, Me [Q25; Q75]	49,99 [29,54; 67,57]	54,8 [50,71; 68,84]	0,200
<i>Примечание:</i> GDF-15 – ростовой фактор дифференцировки-15, IL-1β – интерлейкин-1β, IL-18 – интерлейкин-18, NLRP3 – криопирин, NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида, TAPSE – амплитуда движения фиброзного кольца трикуспидального клапана в систолу, RV S' – систолическая скорость фиброзного кольца трикуспидального клапана, RIMP – right ventricle index of myocardial performance (миокардиальный индекс правого желудочка), АГ – артериальная гипертензия, ВПР – время изоволюмического расслабления, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, иОЛП – индексированный объем левого предсердия, иОПП – индексированный объем правого предсердия, ИС – индекс сферичности, УО – ударный объем, СД – сахарный диабет, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, Me [Q25; Q75] – медиана, 25-ый квартиль и 75-ый квартиль, n – количество пациентов, % – проценты; p – уровень значимости.			

Таким образом, симптом бендопноэ диагностировался чаще у больных с признаками застоя ($p=0,041$). Согласно полученным данным, специфичность данного признака составляет 94,4%, чувствительность – 32,4%, что свидетельствует о том, что бендопноэ является симптомом застоя с высокой специфичностью в когорте пациентов с СНсФВ.

4.2.4 Характеристика эхокардиографических параметров в когорте пациентов с сохраненной фракцией выброса и ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий

4.2.4.1 Значение дисфункции правых отделов сердца в когорте пациентов с сохраненной фракцией выброса и ишемической болезнью сердца при необструктивном поражении коронарных артерий

Для уточнения структурно-функциональных изменений правых отделов сердца у пациентов на этапе включения в исследование анализировались такие параметры, как TAPSE, RV S', RIMP (миокардиальный индекс ПЖ). При оценке функции ПЖ, статистически значимых различий между пациентами с благоприятным и неблагоприятным течением СНсФВ выявлено не было (таблица 30).

Таблица 30 – Параметры ультразвукового исследования сердца у пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания

Показатель, Ме [Q25; Q75]	1 группа (n=23)	2 группа (n=32)	p
TAPSE, мм	21 [18; 23]	20 [19; 21]	0,44
RV S', см/сек	13 [11; 15]	12 [11; 13]	0,4
RIMP, отн.ед.	0,5 [0,36; 0,62]	0,46 [0,38; 0,62]	0,74
Глобальная продольная деформация ЛЖ, %	18,3 [16; 21,2]	17,35 [15,7; 19,65]	0,382
Деформация ЛП, фаза резервуар, %	33 [30,6; 42]	32,9 [21,1; 39,7]	0,491
Деформация ЛП, фаза кондуит, %	21,8 [14,7; 24,9]	16 [10,95; 21,75]	0,196
Деформация ЛП, фаза насос, %	14,25 [10,5; 18,3]	16,4 [8,25; 19,8]	0,977
Глобальная продольная деформация свободной стенки ПЖ, %	22,2 [19,1; 26,1]	24,8 [18,7; 30,15]	0,492
Деформация ПП, фаза резервуар, %	28,05 [21,9; 33]	29,5 [18,4; 42]	0,761
Деформация ПП, фаза кондуит, %	16,55 [10,3; 26,1]	17,5 [8,5; 23,2]	0,761
Деформация ПП, фаза насос, %	10,95 [2,9; 18,5]	13 [6,7; 15,5]	0,678
Примечание: TAPSE – амплитуда движения фиброзного кольца трикуспидального клапана в систолу, RV S' – систолическая скорость фиброзного кольца трикуспидального клапана, RIMP – right ventricle index of myocardial performance (миокардиальный индекс правого желудочка), ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие, Ме [Q25; Q75] – медиана, 25-ый квартиль и 75-ый квартиль; p – уровень значимости.			

Для более точной оценки параметров функции ПЖ пациенты были разделены на две группы с наличием ($n=24$) и отсутствием ($n=31$) признаков правожелудочковой дисфункции, которая диагностировалась при выявлении хотя бы одного из эхокардиографических признаков, характеризующих дисфункцию правых отделов сердца: повышение RIMP более 0,54; снижение RV S' менее 9,5 см/с; TAPSE менее 17 мм.

По результатам проведенного анализа, пациенты с наличием ЭхоКГ признаков дисфункции правых отделов сердца были старше, чем больные в группе сравнения (медиана возраста составила 70 [66; 72] лет и 66 [57; 68] лет, соответственно, $p=0,006$). В целом, в обеих группах женщины были старше мужчин (65 [57; 69] и 68 [66; 71] лет; $p=0,034$). Среди исследуемой группы пациентов снижение TAPSE, снижение RV S', увеличение индекса RIMP регистрировалось в 1,8%, 7,3% и 38,2% случаев, соответственно (рисунок 29).

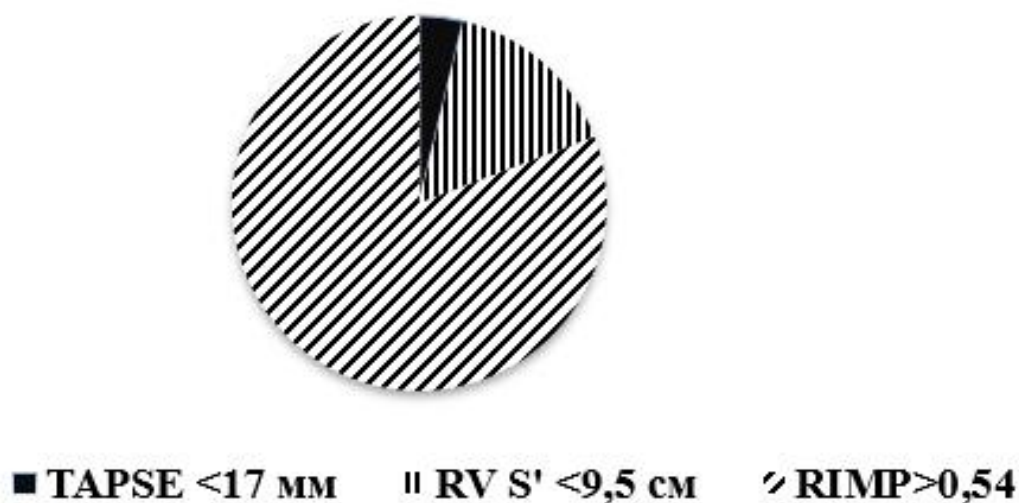


Рисунок 29 – Параметры правожелудочковой дисфункции

Примечание – TAPSE – амплитуда движения фиброзного кольца трикуспидального клапана в систолу, RV S' – систолическая скорость фиброзного кольца трикуспидального клапана, RIMP – миокардиальный индекс правого желудочка.

Пациенты с наличием и отсутствием признаков ПЖ дисфункции были сопоставимы по ФК ХСН (NYHA) и выраженности клинических проявлений ИБС (таблица 31).

Таблица 31 – Клинико-анамнестическая характеристика пациентов в зависимости от наличия признаков правожелудочковой дисфункции

Показатель	Правожелудочковая дисфункция (n=24)	Отсутствие правожелудочковой дисфункции (n=31)	p
Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]	70 [66; 72]	66 [57; 68]	0,006
Мужской пол, n (%)	7 (29)	11 (35,5)	0,62
Женский пол, n (%)	17 (71)	20 (64,5)	
ФК ХСН (NYHA), n (%)			p>0,05
I ФК	7 (29,2)	8 (25,8)	
II ФК	15 (62,5)	21 (67,7)	
III ФК	2 (8,3)	2 (6,5)	
ФК ИБС, n (%)			p>0,05
I ФК	1 (4,2)	9 (29)	
II ФК	20 (83,3)	21 (67,7)	
III ФК	3 (12,5)	1 (3,2)	
Ожирение, n (%)	12 (50)	17 (54,8)	0,722
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25; Q75]	31,5 [28,7; 34,4]	28,31 [25,9; 34,1]	0,35
Стаж АГ, годы, Ме [Q25; Q75]	14 [5; 20]	10 [3; 20]	0,27
СД 2 типа, n (%)	3 (12,5)	6 (19,4)	0,72
ТШХ, метры, Ме [Q25; Q75]	410 [400; 437]	420 [400; 480]	0,79
<i>Примечание:</i> АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, Ме [Q25; Q75] – медиана, 25-ый квартиль и 75-ый квартиль, n – количество пациентов, % – проценты; p – уровень значимости.			

Симптом бендопноэ диагностирован в 16,7% и 29% случаев при наличии и отсутствии ПЖ дисфункции, соответственно (p=0,35). Однако в группе с ПЖ дисфункцией у большинства пациентов отмечалось снижение сатурации крови кислородом при проведении пробы на бендопноэ, даже при отсутствии одышки (75%, 35,5%; p=0,004). При этом пациенты с ПЖ дисфункцией при проведении пробы характеризовались статистически значимо более низкими показателями SpO₂ – 97 [97; 97] %, по сравнению с пациентами без ПЖ дисфункции – 98 [97; 98] % (p=0,001) (таблица 32).

Таблица 32 – Показатели сатурации крови кислородом при проведении пробы на наличие бендопноэ

Показатель	ПЖ дисфункция (n=24)	Отсутствие ПЖ дисфункции (n=31)	p
Наличие одышки при проведении теста на бендопноэ, n (%)	4 (16,7)	9 (29)	0,35
Снижение SpO ₂ при проведении теста на бендопноэ, n (%)	18 (75)	11 (35,5)	0,004
Δ SpO ₂ при проведении теста на бендопноэ, Me [Q25; Q75]	-0,0102 [-0,010; -0,0102]	0 [-0,01; 0]	0,04
SpO ₂ до проведения теста на бендопноэ, Me [Q25; Q75]	98 [98; 98]	98 [98; 98]	0,932
SpO ₂ при проведении теста на бендопноэ, Me [Q25; Q75]	97 [97; 97]	98 [97; 98]	0,001
<i>Примечание:</i> ПЖ – правый желудочек, SpO ₂ – сатурация крови кислородом, Me [Q25; Q75] – медиана, 25-ый квартиль и 75-ый квартиль, n – количество пациентов, % - проценты; p – уровень значимости.			

По результатам оценки динамики SpO₂ у пациентов с ПЖ дисфункцией отмечалось статистически значимое снижение данного показателя ($p < 0,001$). При этом у пациентов без ПЖ дисфункции статистически значимого снижения SpO₂ не наблюдалось ($p = 0,143$) (рисунок 30).

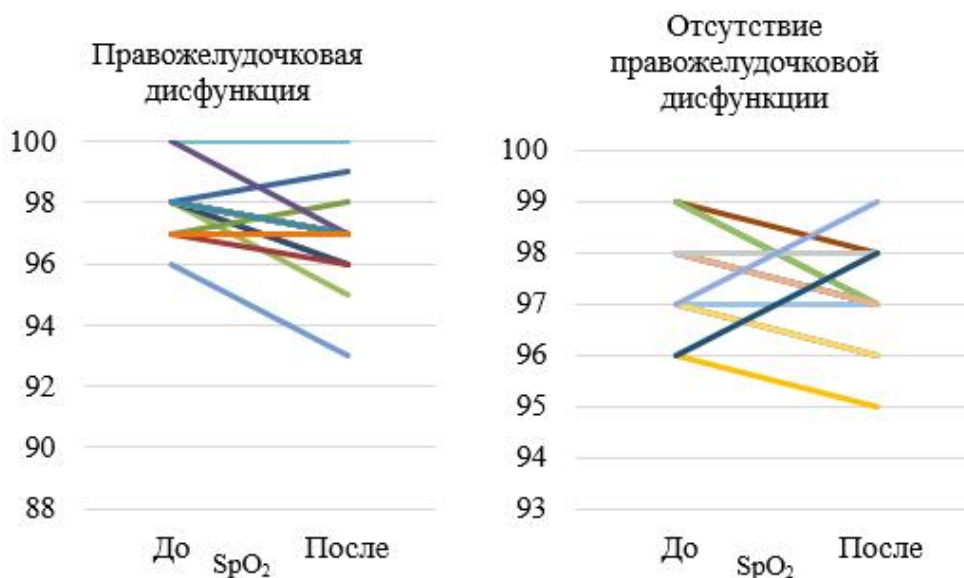


Рисунок 30 – Динамика показателей сатурации крови кислородом при проведении пробы на наличие симптома бендопноэ в зависимости от правожелудочковой дисфункции

Примечание – SpO₂ – сатурация крови кислородом.

Таким образом, по результатам анализа было установлено, что пациенты с наличием и отсутствием ПЖ дисфункции были сопоставимы по ФК ХСН и выраженности клинических проявлений ИБС. Пациенты с наличием ЭхоКГ признаков дисфункции правых отделов сердца были статистически значимо старше, чем больные в группе сравнения – медиана возраста составила 70 [66; 72] лет и 66 [57; 68] лет, соответственно ($p=0,006$).

Основные структурно-функциональные параметры сердца по ЭхоКГ несколько различались в исследуемых группах. Изменение глобальной функции ПЖ диагностировалось по повышению RIMP более 0,54, при этом она была ассоциирована с увеличением иОЛП ($p=0,01$), удлинением времени изоволюмического расслабления (ВИР) ($p=0,029$), повышением СДПЖ ($p=0,03$), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) ($p=0,002$), что отражает связь изменений правых отделов сердца с выраженностью структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ. Частота диагностики В-линий при ультразвуковом исследовании легких не различалась в исследуемых группах ($p=0,15$) (таблица 33).

Таблица 33 – Данные ультразвукового исследования сердца и легких в зависимости от наличия правожелудочковой дисфункции

Показатель	ПЖ дисфункция (n=24)	Отсутствие ПЖ дисфункции (n=31)	p
ФВ ЛЖ, %, Ме [Q25; Q75]	65 [64; 65]	65 [64; 66]	0,47
ВИР, мс, Ме [Q25; Q75]	112,5 [95; 120]	105 [90; 115]	0,029
Е, см/с, Ме [Q25; Q75]	66,0 [56,0; 78,0]	78 [64; 91]	0,06
А, см/с, Ме [Q25; Q75]	81,0 [65,0; 98,0]	80 [73; 92]	0,94
Е/е' _{ср} , Ме [Q25; Q75]	13,4 [12,8; 14,4]	13,5 [12,4; 14,9]	0,94
МЖП, мм, Ме [Q25; Q75]	11,0 [10,0; 12,0]	10,5 [10; 11]	0,05
ПЖ, мм, Ме [Q25; Q75]	25,0 [24,0; 26,0]	25 [24; 27]	0,47
ИММЛЖ, г/м ² , Ме [Q25; Q75]	97 [89; 103]	89,5 [87; 92]	0,002
ГЛЖ, n (%)	10 (41,7)	2 (6,45)	0,003

Продолжение таблицы 33

Показатель	ПЖ дисфункция (n=24)	Отсутствие ПЖ дисфункции (n=31)	p
ОТС, отн.ед., Ме [Q25; Q75]	0,42 [0,4; 0,46]	0,41 [0,39; 0,43]	0,25
УО, мл, Ме [Q25; Q75]	70,5 [66; 76]	72 [65; 76]	0,74
СДПЖ, мм рт.ст., Ме [Q25; Q75]	30 [28; 34]	28 [27; 30]	0,03
TAPSE, мм, Ме [Q25; Q75]	19,0 [18,0; 21,0]	21 [19; 23]	0,007
TAPSE менее 17 мм, n (%)	1 (4,2)	0 (0)	0,44
RV S', см/с, Ме [Q25; Q75]	12,5 [11,0; 14,0]	12 [11; 14]	0,62
RV S' менее 9,5 см/с, n(%)	4 (16,7)	0 (0)	0,03
RIMP, Ме [Q25; Q75]	0,63 [0,59; 0,74]	0,39 [0,35; 0,46]	<0,001
RIMP, более 0,54, n (%)	21 (87,5)	0 (0)	<0,001
иОПП, мл/м ² , Ме [Q25; Q75]	33,5 [28,1; 41,5]	30,35 [28,1; 34,9]	0,22
иОЛП, мл/м ² , Ме [Q25; Q75]	44,0 [36,8; 51,4]	36,3 [33; 41]	0,01
Наличие 3 и более В-линий хотя бы в одном сегменте легкого, n (%)	6 (25)	5 (16,1)	0,08
ИС в систолу, отн.ед., Ме [Q25; Q75]	0,47 [0,45; 0,52]	0,47 [0,42; 0,52]	0,4
ИС в диастолу, отн.ед., Ме [Q25; Q75]	0,55 [0,53; 0,56]	0,55 [0,54; 0,56]	0,99
Диаметр НПВ исходно, мм, Ме [Q25; Q75]	20 [18,0; 21,0]	20 [18; 21]	0,83
Диаметр НПВ на вдохе, мм, Ме [Q25; Q75]	11,0 [9,0; 12,0]	11 [9; 12]	0,98

Примечание: А – пиковая скорость трансмитрального кровотока в систолу предсердий, Е – пиковая скорость раннего трансмитрального кровотока, Е/е'_{ср} – отношение пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока и средней ранней диастолической скорости движения септальной и латеральной части митрального кольца, RIMP – right ventricle index of myocardial performance (миокардиальный индекс правого желудочка), RV S' – систолическая скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана, TAPSE – амплитуда движения фиброзного кольца трикуспидального клапана в систолу, ВИР – время изоволюмического расслабления, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, иОЛП – индексированный объем левого предсердия, ИС – индекс сферичности, ЛП – левое предсердие, НПВ – нижняя полая вена, ПЖ – правый желудочек, ОТС – относительная толщина стенок, СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке, УО – ударный объем, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, Ме [Q25; Q75] – медиана, 25-ый квартиль и 75-ый квартиль, n – количество пациентов, % – проценты; p – уровень значимости.

При анализе КЖ по данным опросника SF-36 установлено, что у пациентов с наличием ПЖ дисфункции отмечалось выраженное снижение баллов по шкале ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием – 33,33 [0; 66,67] и 66,67 [33,33; 100] баллов ($p=0,04$) и общего состояния здоровья – 40,0 [30,0; 67,0] и 62,00 [50,0; 77,0] баллов ($p=0,007$), по сравнению с пациентами без дисфункции ПЖ. Вместе с тем, количество баллов тревоги и депрессии по шкале HADS не различалось в исследуемых группах ($p>0,05$). Приверженность к лечению по шкале Мориски-Грина также была сопоставима в обеих группах ($p>0,05$) (таблица 34).

Таблица 34 – Показатели качества жизни в зависимости от наличия правожелудочковой дисфункции

Показатель	ПЖ дисфункция (n=24)	Отсутствие ПЖ дисфункции (n=31)	p
Мориски-Грина, баллы, Ме [Q25; Q75]	2,0 [1,0; 3,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,68
Миннесотский опросник, баллы, Ме [Q25; Q75]	29,0 [14,0; 41,0]	18,0 [11,0; 34,0]	0,25
Физическое функционирование SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	70,0 [50,0; 85,0]	77,5 [45,0; 90,0]	0,58
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	0,0 [0,0; 75,0]	62,5 [0,00; 100,0]	0,08
Интенсивность боли SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	51,0 [41,0; 71,0]	51,5 [41,0; 82,0]	0,48
Общее состояние здоровья SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	40,0 [30,0; 67,0]	62,00 [50,0; 77,0]	0,007
Жизненная активность SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	55,0 [35,0; 70,0]	57,5 [45,0; 70,0]	0,83
Социальное функционирование SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	75,0 [62,5; 100,0]	75,0 [62,5; 100,0]	0,79
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	33,33 [0,0; 66,67]	66,67 [33,33; 100,0]	0,04

Продолжение таблицы 34

Показатель	ПЖ дисфункция (n=24)	Отсутствие ПЖ дисфункции (n=31)	p
Психическое здоровье SF-36, баллы, Me [Q25; Q75]	64,0 [44,0;72,0]	64,0 [52,0; 76,0]	0,7
Средний суммарный показатель физическое функционирование SF-36, баллы, Me [Q25; Q75]	37,69 [31,63;48,73]	46,28 [35,61; 49,89]	0,26
Средний суммарный показатель психическое функционирование SF-36, баллы, Me [Q25; Q75]	42,1 [35,66; 49,16]	46,015 [40,94; 53,66]	0,51
Сумма средних суммарных показателей SF-36, баллы, Me [Q25; Q75]	83,79 [70,97;91,26]	89,94 [80,97; 101,18]	0,16
Количество баллов, характеризующих наличие тревоги по шкале HADS, баллы, Me [Q25; Q75]	5,5 [5; 11]	5,5 [3; 8]	0,65
Количество баллов, характеризующих наличие депрессии по шкале HADS, баллы, Me [Q25; Q75]	5 [4; 8]	3 [2; 7]	0,17
<i>Примечание:</i> SF-36 – опросник The Short Form-36, HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), ПЖ – правый желудочек, Me [Q25; Q75] – медиана, 25-ый квартиль и 75-ый квартиль; p – уровень значимости.			

Для определения ФК ХСН и ТФН, пациентам выполнен ТШХ, дополненный измерением SpO₂ до начала проведения и на каждой минуте прохождения теста. В 74,5% случаев у пациентов наблюдалось снижение SpO₂ хотя бы на 1 % на одной из минут теста, по сравнению с SpO₂, измеренной до проведения пробы. Пациенты были разделены на две группы: со снижением SpO₂ при проведении ТШХ (n=41) и с отсутствием снижения SpO₂ в течение пробы (n=14).

Пройденная дистанция ТШХ была сопоставима между анализируемыми группами. Пациенты по ИМТ (p=0,978), полу (p=0,449), ФК ХСН (p=0,062), ФК ИБС (p=0,11) не различались. Пациенты со снижением SpO₂ были статистически значимо старше, их средний возраст достигал 69 [66; 72] лет, по сравнению с пациентами без снижения SpO₂, у которых данный показатель составлял 66 [57; 68] лет (p=0,028). Кроме того, пациенты со снижением SpO₂ во время ТШХ имели более длительный стаж СД 2 типа (p=0,024) по сравнению с пациентами без

снижения SpO₂.

Согласно анализируемым протоколам ЭхоКГ-исследования, в группе со снижением SpO₂ диагностировались более высокие показатели ВИР, по сравнению с пациентами без снижения SpO₂. Средние значения ВИР составляли 110 [95;120] и 92,5 [82,5; 105] мсек, в группах с десатурацией и отсутствием десатурации крови кислородом ($p=0,0069$). Вместе с тем, пациенты со снижением SpO₂ при проведении ТШХ характеризовались более низкими показателями TAPSE – 19,5 [18,0;21,0] по сравнению с контрольной группой – 22 [20; 24] мм ($p=0,0056$). Обращает на себя внимание, что среди пациентов со снижением SpO₂ при проведении ТШХ были зарегистрированы более высокие значения RIMP 0,565 [0,4; 0,65], по сравнению с пациентами без снижения SpO₂, у которых средние значения составляли 0,395 [0,34; 0,50] ($p=0,0046$). Таким образом, выявленные изменения могут свидетельствовать о связи снижения SpO₂ при проведении ТШХ с дисфункцией правых отделов сердца (таблица 35).

Таблица 35 – Клинико-анамнестическая характеристика, данные ультразвукового исследования в зависимости от снижения сатурации крови кислородом во время проведения теста с 6-минутной ходьбой

Показатель	Снижение SpO ₂ при проведении ТШХ (n=41)	Отсутствие снижения SpO ₂ при проведении ТШХ (n=14)	p
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	69 [66; 72]	66 [57; 68]	0,028
Пожилой возраст, n (%)	37 (90,2)	10 (71,4)	0,181
Мужской пол, n (%)	13 (31,7)	6 (42,9)	0,449
Женский пол, n (%)	28 (68,3)	8 (57,1)	
ФК ХСН (NYHA), n (%)			0,062
I ФК	11 (26,8),	1 (7,1)	
II ФК	27 (65,9)	9 (64,3)	
III ФК	3 (7,3)	4 (28,6)	

Продолжение таблицы 35

Показатель	Снижение SpO ₂ при проведении ТШХ (n=41)	Отсутствие снижения SpO ₂ при проведении ТШХ (n=14)	p
ФК ИБС, n (%)			0,110
I ФК	6 (14,6)	1 (7,1)	
II ФК	32 (78)	9 (64,3)	
III ФК	3 (7,3)	4 (28,6)	
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25; Q75]	30,3 [27,2; 32,8]	29,8 [24,8; 35,3]	0,978
Ожирение, n (%)	22 (53,7)	7 (50)	0,813
Стаж АГ, годы, Ме [Q25; Q75]	12 [5; 20]	10 [1; 15]	0,178
Стаж ИБС, годы, Ме [Q25; Q75]	3 [1; 6]	3 [2; 7]	0,977
СД 2 типа, n (%)	6 (14,6)	3 (21,4)	0,413
Стаж СД, годы, Ме [Q25; Q75]	10,5 [10; 17]	5 [5; 5]	0,024
ТШХ, метры, Ме [Q25; Q75]	410 [400; 450]	420 [415; 480]	0,353
Наличие одышки при проведении теста на бендопноэ, n (%)	8 (19,5)	5 (35,7)	0,218
ФВ ЛЖ, %, Ме [Q25; Q75]	65 [64; 65]	64 [64; 65]	0,314
ВИР, мс, Ме [Q25; Q75]	110 [95; 120]	92,5 [82,5; 105]	0,0069
Е, см/с, Ме [Q25; Q75]	70 [59,0; 87,0]	75 [70; 92]	0,270
А, см/с, Ме [Q25; Q75]	81,0 [72; 97,0]	78,5 [72; 120]	0,811
Е/е'ср, отн.ед., Ме [Q25; Q75]	14,2 [14; 14,5]	14,1 [14; 14,5]	0,947
МЖП, мм, Ме [Q25; Q75]	10,5 [10,0; 11,5]	10,75 [10; 11]	0,916
ПЖ, мм, Ме [Q25; Q75]	25,0 [24,0; 27,0]	26 [24; 27]	0,767
ИММЛЖ, г/м ² , Ме [Q25; Q75]	92 [87; 98]	89,5 [87; 92]	0,305
ОТС, отн.ед., Ме [Q25; Q75]	0,41 [0,4; 0,44]	0,42 [0,39; 0,47]	0,709
УО, мл, Ме [Q25; Q75]	69,5 [65,5; 75]	72 [65; 78]	0,747
СДПЖ, мм рт.ст., Ме [Q25; Q75]	30 [28; 32]	29,5 [26; 33]	0,800

Продолжение таблицы 35

Показатель	Снижение SpO ₂ при проведении ТШХ (n=41)	Отсутствие снижения SpO ₂ при проведении ТШХ (n=14)	p
TAPSE, мм, Ме [Q25; Q75]	19,5 [18,0; 21,0]	22 [20; 24]	0,0056
RV S', см/с, Ме [Q25; Q75]	12 [10,8; 12,3]	12,5 [12; 14]	0,304
RIMP, Ме [Q25; Q75]	0,565 [0,4; 0,65]	0,395 [0,34; 0,50]	0,0046
иОПП, мл/м ² , Ме [Q25; Q75]	31,6 [28,5; 37,5]	31,6 [28,5; 37,5]	0,085
иОЛП, мл/м ² , Ме [Q25; Q75]	39,3 [35,3; 44,3]	37,0 [32,4; 41,9]	0,278
В-линии, Ме [Q25; Q75]	1 [0; 2]	0 [0; 2]	0,509
Наличие 3 и более В-линий хотя бы в одном сегменте легкого, n (%)	10 (24,4)	3 (21,4)	0,99
ИС в систолу, отн.ед., Ме [Q25; Q75]	0,47 [0,45; 0,52]	0,47 [0,42; 0,52]	0,661
ИС в диастолу, отн.ед., Ме [Q25; Q75]	0,55 [0,53; 0,56]	0,55 [0,54; 0,56]	0,342
Диаметр НПВ исходно, мм, Ме [Q25; Q75]	20 [18,0; 21,0]	20 [18; 21]	0,969
Диаметр НПВ на вдохе, мм, Ме [Q25; Q75]	11,0 [9,0; 12,0]	11 [9; 12]	0,629
<i>Примечание:</i> АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет 2 типа, ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, А – пиковая скорость трансмитрального кровотока в систолу предсердий, Е – пиковая скорость раннего трансмитрального кровотока, Е/е'_{ср} – отношение пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока и средней ранней диастолической скорости движения септальной и латеральной части митрального кольца, TAPSE – амплитуда движения фиброзного кольца трикуспидального клапана в систолу, RV S' – систолическая скорость фиброзного кольца трикуспидального клапана, RIMP – right ventricle index of myocardial performance (миокардиальный индекс правого желудочка), ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, иОЛП – индексированный объем левого предсердия, иОПП – индексированный объем правого предсердия, НПВ – нижняя полая вена, ПЖ – правый желудочек, УО – ударный объем, ОТС – относительная толщина стенок, СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИС – индекс сферичности, ВИР – время изоволюмического расслабления, Ме [Q25; Q75] – медиана, 25-ый квартиль и 75-ый квартиль, n – количество пациентов, % – проценты; p – уровень значимости.			

Для подтверждения независимой роли факторов, ассоциированных с правожелудочковой дисфункцией, проведен многофакторный логистический регрессионный анализ. Для повышения эффективности прогнозирования были проанализированы лабораторные показатели, клинико-anamнестические данные, ЭхоКГ-показатели, ΔSpO_2 при проведении бендопноэ. Пошаговое включение в статистическую модель анализируемых показателей позволило составить регрессионное уравнение с целью определения вероятности наличия правожелудочковой дисфункции:

$$p = 1 / (1 + \exp(-z)), \quad (3)$$

где p – вероятность наличия правожелудочковой дисфункции,

z – значение дискриминантной функции,

а значение дискриминантной функции определяют по формуле:

$$z = ax_1 + bx_2 + cx_3 + dx_4 + ex_5 + fx_6 + K, \quad (4)$$

где x_1 - x_6 – значения переменных, соответствующих рассматриваемым показателям, коэффициенты a, b, c, d, e, f – весовые коэффициенты соответствующих показателей:

x_1 – возраст на момент включения в исследование (лет);

$a = 0,137$

x_2 – иОЛП (мл/м²);

$b = 0,121$

x_3 – соотношение Е/А (отн.ед.);

$c = -2,652$

x_4 – ИММЛЖ (г/м²);

$d = 0,076$

x_5 – ΔSpO_2 при проведении бендопноэ (%);

$e = 1,31$

x_6 – Общее состояние здоровья по данным опросника SF-36 (баллы);

$f = -0,044$

K – константа, равная -17,385

Общий процент правильно классифицированных результатов (коэффициент конкордации) – 80%. Статистическая значимость способа высокая: хи-квадрат=33,94, $p < 0,0001$. Качество подгонки хорошее (критерий Хосмера-Лемешова: хи-квадрат=14,07, $p = 0,05$). Доля совокупной дисперсии – R^2 Найджелкерка=0,717. Согласно полученным данным, независимыми факторами, связанными с дисфункцией правого желудочка в исследуемой когорте являлись: иОЛП ($p = 0,042$), ΔSpO_2 ($p = 0,014$), соотношение Е/А ($p = 0,038$). Такие факторы, как возраст ($p = 0,056$), общее состояние здоровья по данным опросника SF-36 ($p = 0,07$) имели статистическую значимость на уровне тенденции. Показатель ИММЛЖ был также включен в модель, поскольку вносил существенный вклад в улучшение ее качества (таблица 36).

Таблица 36 – Логистический регрессионный анализ факторов, ассоциированных с правожелудочковой дисфункцией

Показатель	В	р	Exp (В)	95% доверительный интервал	
				Нижняя	Верхняя
Возраст на момент регистрации, лет	0,137	0,056	1,147	0,997	1,321
иОЛП, мл/м ²	0,121	0,042	1,129	1,005	1,269
Е/А, отн.ед.	-2,652	0,038	0,071	0,006	0,858
ИММЛЖ, г/м ²	0,076	0,192	1,079	0,963	1,210
ΔSpO_2 при проведении пробы на наличие симптома бендопноэ, %	1,310	0,014	3,706	1,309	10,492
Общее состояние здоровья, SF-36, баллы	-0,044	0,070	0,957	0,912	1,004
<i>Примечание:</i> иОЛП – индексированный объем левого предсердия, Е/А – отношение пиковой скорости раннего трансмитрального кровотока к пиковой скорости трансмитрального кровотока в систолу предсердий, SF-36 – опросник The Short Form-36, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, SpO_2 – сатурация крови кислородом, В – весовой коэффициент, характеризующий влияние предиктора (независимой переменной) на зависимую переменную (критерий), р – уровень значимости, Exp (В) – экспонента В.					

Для оценки чувствительности и специфичности полученной модели проведен ROC-анализ. Согласно полученному графику ROC-кривой (рисунок 31), определен порог отсечения (0,401), при котором чувствительность модели составляет 79,2%, специфичность – 80,6%. Площадь полученной ROC-кривой равна 0,87 (95% ДИ 0,805-0,972; $p < 0,001$).

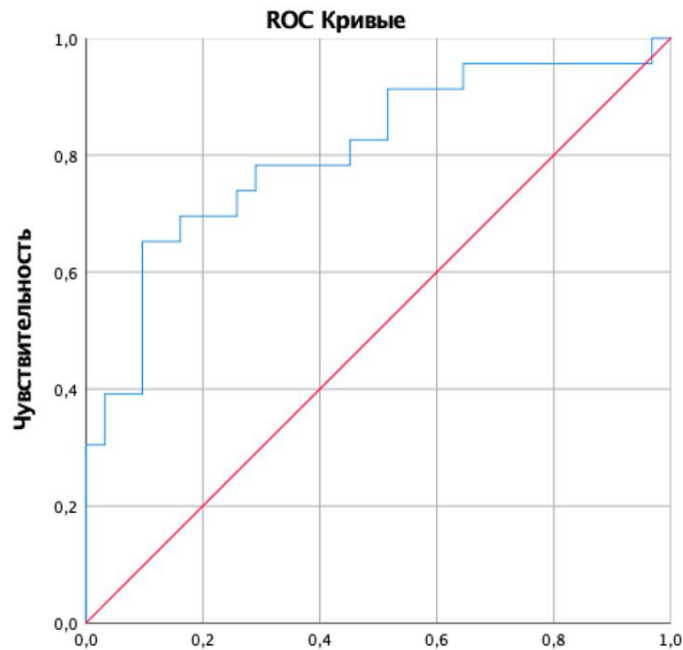


Рисунок 31 – ROC-кривая разработанной модели логистической регрессии в зависимости от наличия правожелудочковой дисфункции.

Примечание – AUC 0,87 (95% ДИ 0,805-0,972; $p < 0,001$).

4.2.4.2 Динамика ультразвуковых показателей сердца и легких у пациентов с СНсФВ при проспективном годичном наблюдении

Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование сердца и легких в динамике. По результатам проведенного анализа установлено, что наблюдалось статистически значимое увеличение СДПЖ, иОЛП, $E/e'_{ср}$, ФВ ЛЖ в течение 12 месяцев наблюдения. При этом статистически значимой динамики показателей RIMP, TAPSE, RV S', выявлено не было (таблица 37).

Таблица 37 – Показатели ультразвукового исследования сердца и легких на момент включения и через 12 месяцев наблюдения

Показатель	На момент включения	При годичном наблюдении	p
иОЛП, мл/м ² , Ме [Q25; Q75]	39,1 [34,8; 44]	40,45 [36; 46,2]	0,018
иОПП, мл/м ² , Ме [Q25; Q75]	30,9 [28; 36,2]	30,9 [28; 36,2]	0,480
СДПЖ, мм рт.ст., Ме [Q25; Q75]	30 [27; 33]	30,5 [29; 34]	0,003
Е/е' _{ср} , отн.ед., Ме [Q25; Q75]	8,75 [7; 11,25]	10,73 [9,29; 13,52]	0,14
ФВ ЛЖ, %, Ме [Q25; Q75]	65 [64; 65]	65 [65; 66]	0,015
ИС в систолу, отн.ед., Ме [Q25; Q75]	0,47 [0,44; 0,515]	0,48 [0,43; 0,53]	0,136
ИС в диастолу, отн.ед., Ме [Q25; Q75]	0,545 [0,53; 0,56]	0,55 [0,54; 0,57]	0,877
TAPSE, мм, Ме [Q25; Q75]	20 [18; 22]	20 [18; 22]	0,883
RIMP, отн.ед., Ме [Q25; Q75]	0,49 [0,375; 0,62]	0,5 [0,365; 0,59]	0,312
RV S', см/сек, Ме [Q25; Q75]	12 [11; 13,5]	12 [10; 14]	0,877
В-линии, шт, Ме [Q25; Q75]	0 [0; 2]	0 [0; 0]	0,230
Венозный синус, мм, Ме [Q25; Q75]	8 [7; 9]	8 [7; 9]	0,871
Диаметр НПВ в покое, мм, Ме [Q25; Q75]	20 [18; 21]	20 [17; 22]	0,134
Диаметр НПВ на вдохе, мм, Ме [Q25; Q75]	11 [9; 12]	12 [10; 12]	0,584
<i>Примечание:</i> Е/е'_{ср} – отношение пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока и средней ранней диастолической скорости движения септальной и латеральной части митрального кольца, TAPSE – амплитуда движения фиброзного кольца трикуспидального клапана в систолу, RV S' – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана, RIMP – right ventricle index of myocardial performance (миокардиальный индекс правого желудочка), ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, иОЛП – индексированный объем левого предсердия, иОПП – индексированный объем правого предсердия, ИС – индекс сферичности в систолу, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, УО – ударный объем, НПВ – нижняя полая вена, СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИС – индекс сферичности, ВИР – время изоволюмического расслабления, % – проценты, Ме [Q25; Q75] – медиана, 25-ый квартиль и 75-ый квартиль; p – уровень значимости.			

Обращает на себя внимание, что среди 55 исследуемых пациентов признаки ПЖ дисфункции при проспективном наблюдении регистрировались в 43,6% случаев (n=24), из них в 21,8% случаев ПЖ дисфункция возникла de novo. У 4 пациентов диагностировалось снижение TAPSE <17 мм, у 5 пациентов – снижение RV S' <9,5 см/сек, у 18 пациентов наблюдалось увеличение индекса RIMP >0,54 отн.ед. У 7 пациентов отмечалось увеличение количества В-линий до 3 и более хотя бы в одном сегменте легкого.

4.3 Показатели качества жизни, психоэмоционального статуса и приверженности к лечению пациентов с СНсФВ и их связь с прогнозом

Всем пациентам проводилась оценка КЖ при включении в исследование и через 12 месяцев наблюдения. По результатам оценки приверженности к лечению по данным опросника Мориски-Грина было установлено, что в 41,8% случаев на момент включения пациентов в исследование имела место низкая приверженность к лечению (таблица 38).

Таблица 38 – Показатели приверженности к лечению в когорте пациентов с сердечной недостаточностью сохраненной фракцией выброса

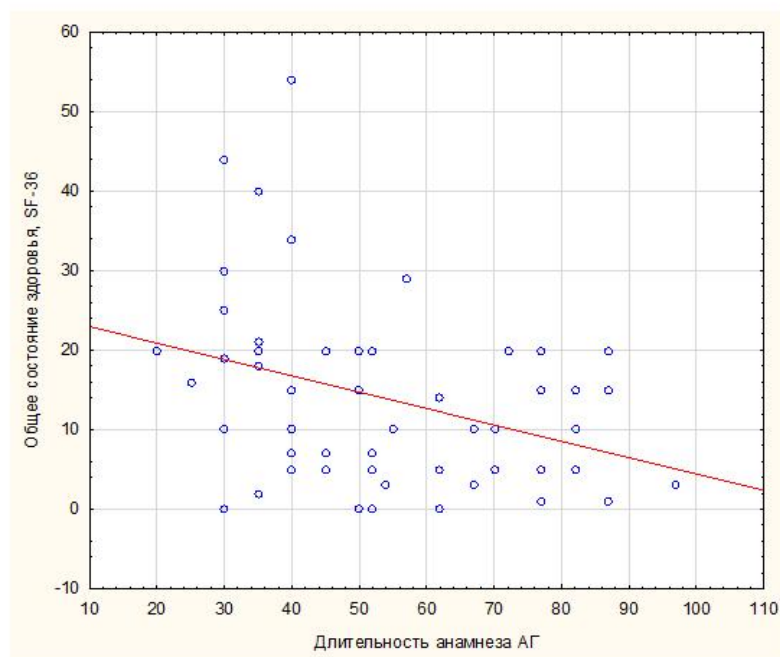
Показатель	Результат
Мориски-Грина, баллы, Ме [Q25; Q75]	3 [2; 3]
Низкая приверженность к лечению, n (%)	23 (41,8)
Приверженность к лечению, баллы, n (%)	0-2 (3,6) 1-11 (20) 2-10 (18,2) 3-21 (38,2) 4-11 (20)
<i>Примечание:</i> n – количество пациентов, % – проценты, Ме [Q25; Q75] – медиана, 25-ый квартиль и 75-ый квартиль.	

При оценке психоэмоционального статуса по данным шкалы HADS было выявлено, что в основном у пациентов диагностировались изменения, соответствующие субклинической стадии тревоги и депрессии. Медиана баллов Миннесотского опросника оценки КЖ пациентов с ХСН составила 23 [13; 39] балла. По данным опросника SF-36, в целом у пациентов диагностировалось снижение медиан менее 50 баллов таких показателей, как жизненная активность, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, среднего суммарного показателя психического и физического функционирования. При этом медианы физического функционирования, социального функционирования, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, психического здоровья, составляли более 50 баллов (таблица 39).

Таблица 39 – Показатели качества жизни и психоэмоционального статуса в когорте пациентов с сердечной недостаточностью сохраненной фракцией выброса

Показатель	Результат
Миннесотский опросник, баллы, Ме [Q25; Q75]	23 [13; 39]
Физическое функционирование, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	75 [45; 85]
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	50 [0; 100]
Интенсивность боли, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	52 [41; 74]
Общее состояние здоровья, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	52 [40; 77]
Жизненная активность, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	45 [40; 70]
Социальное функционирование, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	75 [62,5; 100]
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	33,33 [0; 100]
Психическое здоровье, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	64 [48; 76]
Средний суммарный показатель физическое функционирование, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	45,21 [31,63;48,86]
Средний суммарный показатель психическое функционирование, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	43,86 [37,23;51,15]
HADS тревога, баллы, Ме [Q25; Q75]	6 [4; 9]
HADS депрессия, баллы, Ме [Q25; Q75]	5 [3; 8]
<i>Примечание:</i> SF-36 – опросник The Short Form-36, HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), Ме [Q25; Q75] – медиана, 25-ый квартиль и 75-ый квартиль.	

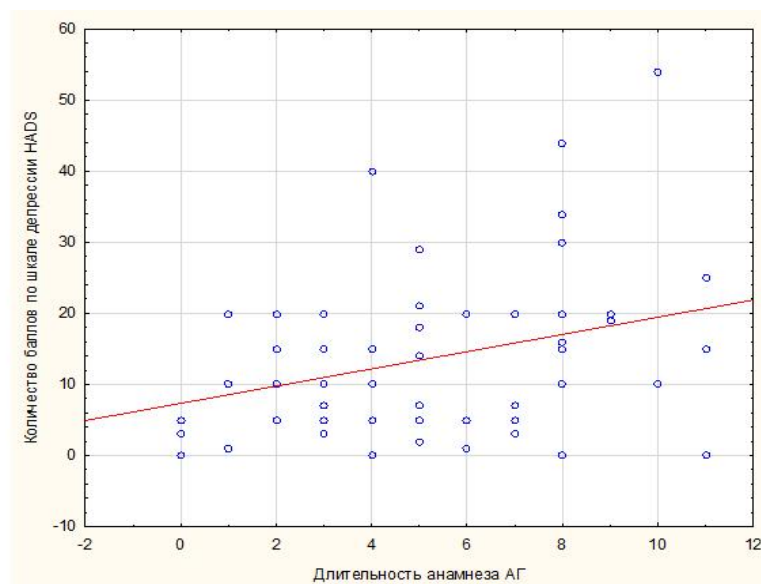
При анализе КЖ было установлено, что наблюдалась положительная корреляционная связь длительности анамнеза АГ с баллами по шкале депрессии HADS ($p=0,04$, коэффициент корреляции $0,278$). При этом наблюдалась отрицательная связь длительности анамнеза АГ с показателем общего состояния здоровья по данным опросника SF-36 ($p=0,013$, коэффициент корреляции $-0,334$). (рисунок 32 А и Б).



$p=0,04$

Рисунок 32 А – Графики взаимосвязи стажа артериальной гипертензии с показателем общего здоровья по данным опросника SF-36 в когорте пациентов с СНсФВ

Примечание – АГ – артериальная гипертензия, SF-36 – опросник The Short Form-36.



$p=0,013$

Рисунок 32 Б – Графики взаимосвязи стажа артериальной гипертензии с количеством баллов по шкале депрессии HADS в когорте пациентов с СНсФВ

Примечание – АГ – артериальная гипертензия, HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale).

По результатам динамического наблюдения в течение 12 месяцев у 27 пациентов (49,1% случаев) определялось снижение среднего суммарного показателя физического и психического функционирования по данным опросника SF-36. Кроме того, у 21 (38,2%) пациентов определялось также снижение КЖ по данным Миннесотского опросника. Пациенты были разделены на две группы: со снижением КЖ (n=27) и без снижения КЖ (n=28). Группы оказались сопоставимы по возрасту, полу, ФК ХСН (таблица 40).

Таблица 40 – Клинико-анамнестическая характеристика пациентов и тяжесть ХСН в зависимости от качества их жизни

Показатель	Снижение качества жизни (n=27)	Отсутствие снижения качества жизни (n=28)	p
Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]	67,0 [64,0; 70,0]	68 [63,5; 72,0]	0,52
Стадии ХСН, n (%)	I – 22 (81,5) IIА – 5 (18,5) IIБ – 0 (0)	I – 28 (100) IIА – 0 (0) IIБ – 0 (0)	0,99
ФК ХСН (NYHA), n (%)	I ФК – 6 (22,2) II ФК – 19 (70,4) III ФК – 2 (7,4) IV – 0 (0)	I ФК – 9 (32,1) II ФК – 17 (60,7) III ФК – 2 (7,1) IV – 0 (0)	0,55
ТШХ, м, Ме [Q25; Q75]	415,0 [400,0; 460,0]	417,5 [400,0; 450,0]	0,85
Пол женский, n (%) Пол мужской, n (%)	Пол женский – 19 (70,4) Пол мужской – 8 (29,6)	Пол женский – 18 (64,3) Пол мужской – 10 (35,7)	0,63
<i>Примечание:</i> ТШХ – тест с шестиминутной ходьбой, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, Ме [Q25; Q75] – медиана, 25-ый квартиль и 75-ый квартиль, n – количество пациентов, % - проценты; p – уровень значимости.			

По результатам анализа клинико-анамнестической характеристики, длительность анамнеза ИБС, АГ не различалась между группами ($p>0,05$). Однако в группе пациентов со снижением КЖ в процессе проспективного наблюдения отмечалась более высокая частота диагностики симптома бендопноэ ($p=0,097$) и нарушений углеводного обмена ($p=0,06$). Выявленные изменения имели статистическую значимость на уровне тенденции (таблица 41).

Таблица 41 – Клинико-анамнестическая характеристика пациентов в зависимости от наличия снижения качества жизни

Показатель	Снижение качества жизни (n=27)	Отсутствие снижения качества жизни (n=28)	p
ФК ИБС, n (%)	I ФК – 5 (18,5) II ФК – 19 (70,4) III ФК – 3 (11,1) IV – 0 (0)	I ФК – 5 (17,9) II ФК – 22 (78,6) III ФК – 1 (3,6) IV – 0 (0)	0,65
Стаж ИБС, лет, Ме [Q25; Q75]	3 [1,0; 9,0]	3,5 [1,25; 5,8]	0,77
Стаж АГ, лет, Ме [Q25; Q75]	15,0 [5,0; 20,0]	10 [5,0; 20,0]	0,17
Наличие СД 2 типа, n (%)	4 (14,8)	5 (17,9)	0,76
Стаж СД 2 типа, лет, Ме [Q25; Q75]	7,5 [5,0; 21,25]	10,0 [7,5; 14,0]	0,7
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	7 (25,9)	2 (7,1)	0,06
Наличие НТГ + СД 2 типа, n (%)	11 (40,7)	7 (25)	0,21
Бендопноэ, n (%)	9 (33,3)	4 (14,3)	0,097
ОНМК в анамнезе, n (%)	1 (3,7)	1 (3,6)	0,98
ТИА в анамнезе, n (%)	1 (3,7)	2 (7,2)	0,57
Курение n (%)	8 (29,6)	4 (14,3)	0,17
Стаж курения, годы, Ме [Q25; Q75]	10 [10; 14,25]	15 [11,25; 41,25]	0,18
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25; Q75]	31,0 [27,2; 32,3]	29,5 [25,1; 33,7]	0,28
Избыточная масса тела, n (%)	6 (22,2)	9 (32,1)	0,4
Ожирение, n (%)	17 (63)	12 (42,9)	0,15
<i>Примечание:</i> АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, ТИА – транзиторная ишемическая атака, Ме [Q25; Q75] – медиана, 25-ый квартиль и 75-ый квартиль, n – количество пациентов, % – проценты; p – уровень значимости.			

По данным анализа протоколов ЭхоКГ исследований, у пациентов со снижением качества жизни диагностировались более низкие показатели индекса сферичности (ИС) ЛЖ в систолу и более высокие показатели скорости фиброзного кольца трикуспидального клапана ($E'_{ПЖ}$), по сравнению с пациентами без снижения КЖ (таблица 42).

Таблица 42 – Данные ультразвукового исследования сердца и легких при годовичном наблюдении у пациентов в зависимости от качества их жизни

Показатель	Снижение качества жизни (n=27)	Отсутствие снижения качества жизни (n=28)	p
ФВ ЛЖ, %, Ме [Q25; Q75]	64,0 [64,0; 65,0]	65,0 [64,0; 65,0]	0,09
иОЛП, мл/м ² , Ме [Q25; Q75]	39,3 [34,4; 44,3]	38,65 [34,83; 42,95]	0,66
иОПП, мл/м ² , Ме [Q25; Q75]	31,65 [28,48; 37,53]	29,0 [27,4; 34,9]	0,19
СДПЖ, мм рт.ст., Ме [Q25; Q75]	30,0 [28,0; 33,0]	28,5 [27,0; 32,75]	0,73
ВИР, мсек, отн.ед., Ме [Q25; Q75]	100,0 [90,0; 115,0]	110,0 [97,5; 120,0]	0,056
RV S', см/сек, Ме [Q25; Q75]	13,0 [11,0; 14,0]	12 [10,88; 13,5]	0,82
RIMP, отн.ед., Ме [Q25; Q75]	0,46 [0,36; 0,59]	0,49 [0,38; 0,64]	0,5
TAPSE, мм, Ме [Q25; Q75]	20,50 [18,0; 23,0]	20,0 [18,25; 21,0]	0,31
ММЛЖ, г, Ме [Q25; Q75]	174 [163; 185]	167 [153,5; 185,5]	0,35
ИММЛЖ, г/м ² , Ме [Q25; Q75]	92,0 [87,0; 96,0]	90,5 [86,25; 97,75]	0,99
ОТС, отн.ед., Ме [Q25; Q75]	0,42 [0,39; 0,43]	0,41 [0,40; 0,45]	0,56
УО, мл, Ме [Q25; Q75]	71,50 [67,0; 76,75]	68,0 [59,8; 73,8]	0,08
Диаметр ПЖ, мм, Ме [Q25; Q75]	26,0 [24,0; 27,0]	25,00 [24,0; 27,0]	0,77
ИС в диастолу, отн.ед., Ме [Q25; Q75]	0,55 [0,54; 0,57]	0,54 [0,52; 0,56]	0,17
ИС в систолу, отн.ед., Ме [Q25; Q75]	0,46 [0,41; 0,48]	0,49 [0,46; 0,54]	0,017
Е' ПЖ, см/сек, Ме [Q25; Q75]	10 [9; 12]	8 [7; 10]	0,018
Венозный синус, мм, Ме [Q25; Q75]	8,0 [7,0; 9,5]	8,0 [7,38; 8,63]	0,65
Диаметр НПВ исходно, мм, Ме [Q25; Q75]	19,0 [17,25; 21,0]	20,0 [19,0; 21,0]	0,29
Диаметр НПВ на вдохе, мм, Ме [Q25; Q75]	10,0 [9,0; 12,0]	11,0 [7,88; 13,0]	0,66
В-линии, шт., Ме [Q25; Q75]	0,00 [0,00; 2,00]	0,00 [0,00; 2,75]	0,43

Примечание: А – пиковая скорость трансмитрального кровотока в систолу предсердий, Е – пиковая скорость раннего трансмитрального кровотока, TAPSE – амплитуда движения фиброзного кольца трикуспидального клапана в систолу, RV S' – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана, RIMP – right ventricle index of myocardial performance (миокардиальный индекс правого желудочка), ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, иОЛП – индексированный объем левого предсердия, иОПП – индексированный объем правого предсердия, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ПЖ – правый желудочек, УО – ударный объем, НПВ – нижняя полая вена, ОТС – относительная толщина стенок, СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИС – индекс сферичности, ВИР – время изоволюмического расслабления, Ме [Q25; Q75] – медиана, 25-ый квартиль и 75-ый квартиль, n – количество пациентов, % – проценты; p – уровень значимости.

По результатам анализа медикаментозной терапии было установлено, что пациенты со снижением КЖ статистически значимо чаще принимали диуретики, петлевые и/или тиазидные ($p=0,01$). Частота применения тиазидных и тиазидоподобных диуретиков была сопоставима между исследуемыми группами (таблица 43).

Таблица 43 – Медикаментозная терапия пациентов в зависимости от снижения качества жизни

Группа препаратов	Снижение качества жизни (n=27)	Отсутствие снижения качества жизни (n=28)	p
Бета-адреноблокаторы, n (%)	17 (63)	20 (71,4)	0,5
иАПФ, n (%)	14 (51,9)	13 (46,4)	0,89
БРА, n (%)	11 (40,7)	6 (21,4)	0,12
Диуретики (петлевые или тиазидные), n (%)	8 (29,6)	1 (3,6)	0,01
Петлевые диуретики, n (%)	4 (14,8)	1 (3,6)	0,193
Тиазидные диуретики, n (%)	2 (7,4)	0 (0)	0,236
АМКР, n (%)	0 (0)	1 (3,6)	0,99
Тиазидоподобный диуретик, n (%)	2 (7,4)	6 (21,4)	0,25
БКК дигидропиридинового ряда, n (%)	15 (55,6)	13 (48,1)	0,49
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера, n (%)	0 (0)	3 (10,7)	0,24
Статины, n (%)	27 (100)	28 (100)	0,99
Эзетимиб, n (%)	0 (0)	1 (3,6)	0,99
Фенофибрат, n (%)	0 (0)	1 (3,6)	0,99
<i>Примечание:</i> АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АСК – ацетилсалициловая кислота, БКК – блокаторы кальциевых каналов, БРА – блокаторы рецептора ангиотензина II, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, n – количество пациентов, % – проценты; p – уровень значимости.			

Снижение КЖ в течение года регистрировалось у 49,1% пациентов и ассоциировалось с наличием более высоких значений ВПР, ИС в систолу. Кроме того, в этой когорте пациентов отмечалась тенденция к более частому наличию симптома бендопноэ и НТГ.

4.4 Маркеры воспаления в прогнозировании неблагоприятного клинического течения СНсФВ при необструктивном поражении коронарных артерий

Для уточнения прогностической роли воспалительных маркеров в когорте больных с СНсФВ и необструктивным коронарным атеросклерозом проведен анализ таких биомаркеров, как GDF-15, IL-1 β , IL-18, NLRP3. По результату проведенного исследования было установлено, что в группе пациентов с неблагоприятным течением заболевания наблюдались более высокие уровни воспалительного маркера GDF-15: 1841 [1237; 3552] пг/мл, по сравнению с группой пациентов с благоприятным течением – 1684 [909,25; 2405,5] пг/мл ($p=0,041$) (рисунок 33). При этом общеклинические параметры лабораторных исследований были сопоставимы у пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением СНсФВ.

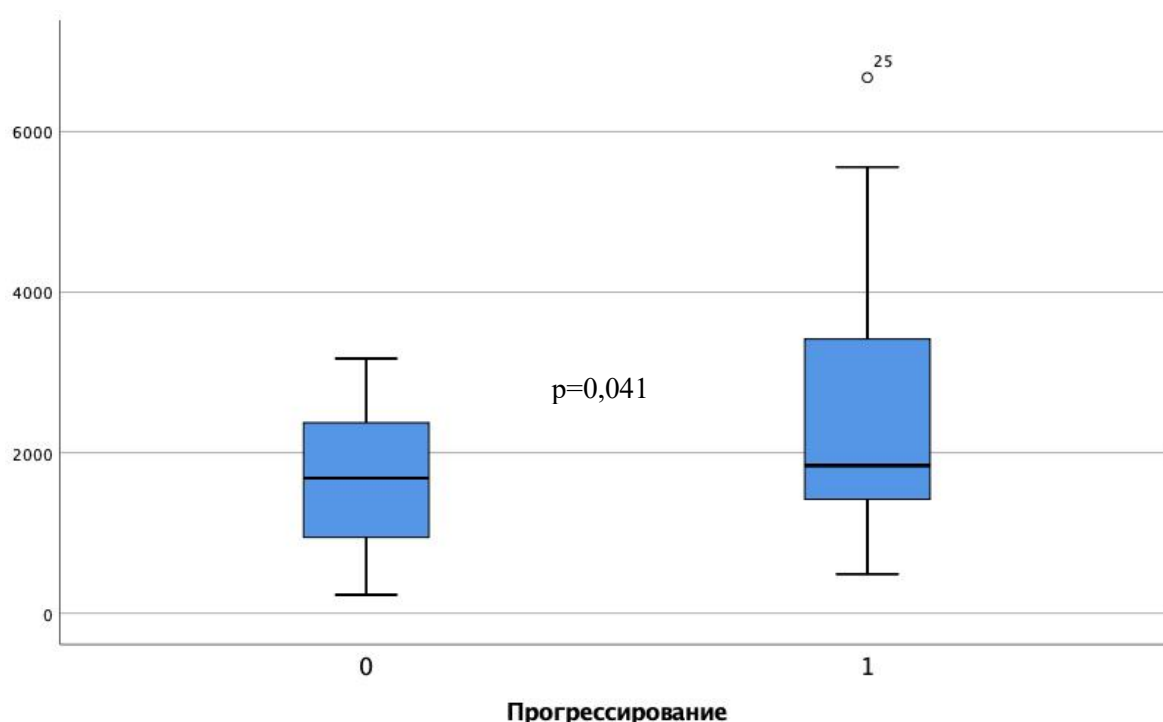


Рисунок 33 – Концентрация GDF-15 в группах с благоприятным и неблагоприятным клиническим течением СНсФВ

На основе полученных данных, была построена ROC-кривая с целью оценки прогностического значения GDF-15 для развития неблагоприятных сердечно-

сосудистых событий у больных с СНсФВ ($p=0,049$). Площадь под кривой составляет 0,642, 95% ДИ 0,489-0,795 (рисунок 34).

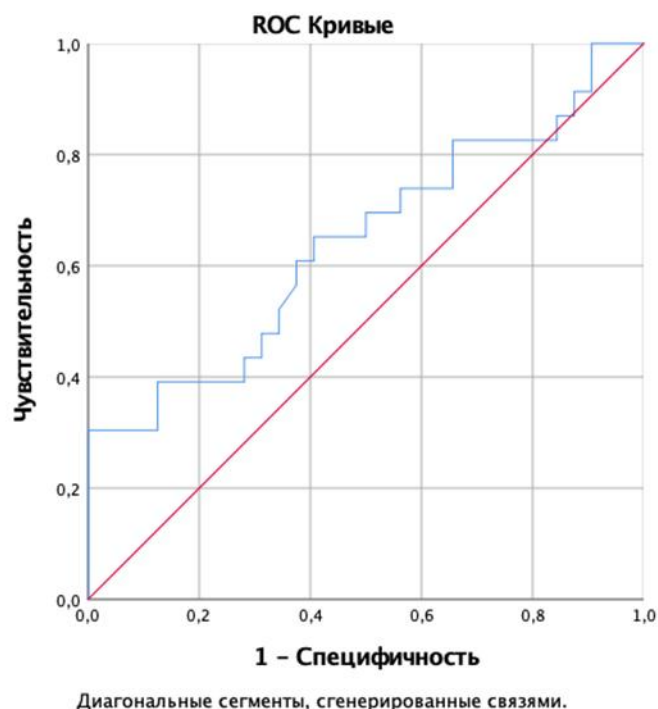


Рисунок 34 – ROC-кривая концентрации GDF-15 в крови в зависимости от характера клинического течения СНсФВ

Примечание – AUC=0,642, (95% ДИ 0,489-0,795, $p=0,049$).

При этом концентрация маркеров инфламмасом-опосредованного воспаления (IL-1 β , IL-18, NLRP3) значимо между пациентами с благоприятным и неблагоприятным клиническим течением СНсФВ не различалась ($p>0,05$) (таблица 44; рисунок 35 А, Б и В).

Таблица 44 – Лабораторные показатели в когорте пациентов с СНсФВ

Показатель	1 группа (n=23)	2 группа (n=32)	p
GDF-15, пг/мл, Ме [Q25; Q75]	1841 [1237; 3552]	1684 [909,25; 2405,5]	0,041
IL-1 β , пг/мл, Ме [Q25; Q75]	0,56 [0,1; 1,75]	0,17 [0,09; 6,05]	0,720
IL-18, пг/мл, Ме [Q25; Q75]	54,77 [38,04; 68,84]	50,57 [31,84; 67,57]	0,474
NLRP3, нг/мл, Ме [Q25; Q75]	0,05 [0,03; 0,09]	0,04 [0,03; 0,07]	0,335
Примечание: GDF-15 – ростовой фактор дифференцировки-15, IL-1 β – интерлейкин-1 β , IL-18 – интерлейкин-18, NLRP3 – криопирин, Ме [Q25; Q75] – медиана, 25-ый квартиль и 75-ый квартиль; p – уровень значимости.			

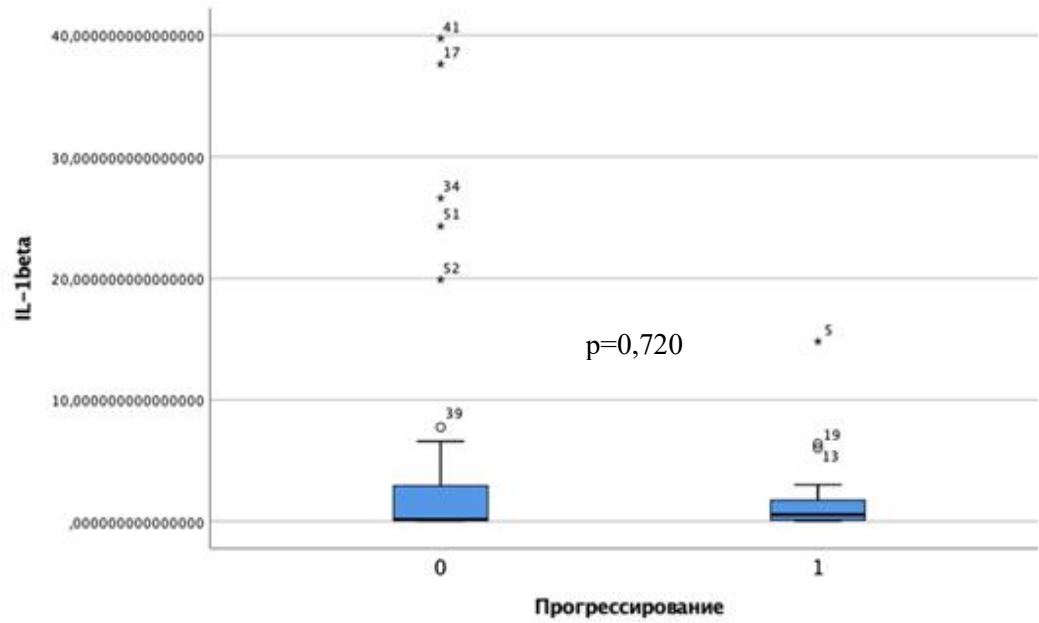


Рисунок 35 А – Концентрация IL-1β у пациентов с благоприятным и неблагоприятным клиническим течением СНсФВ

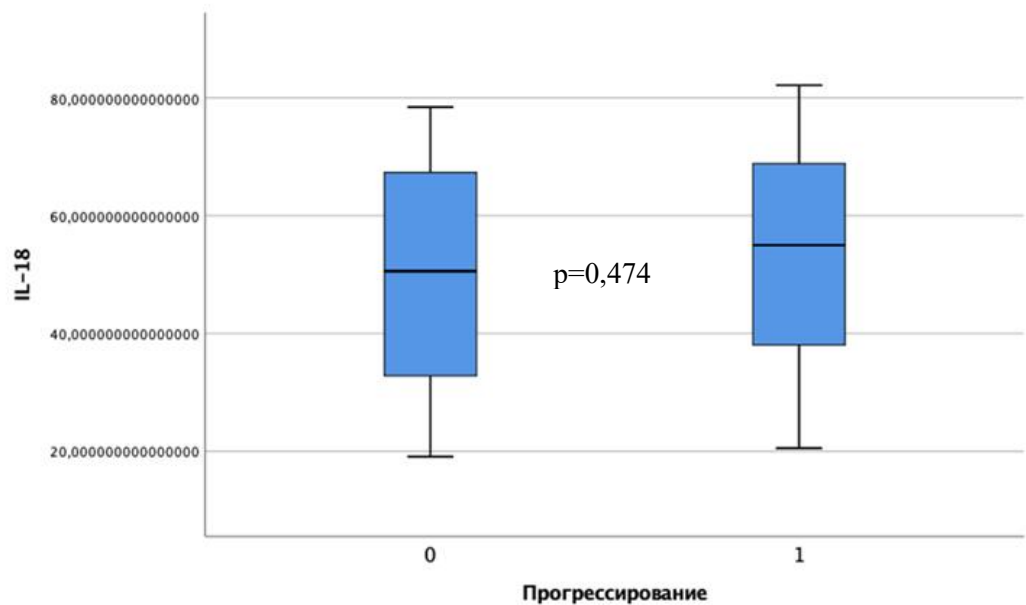


Рисунок 35 Б – Концентрация IL-18 у пациентов с благоприятным и неблагоприятным клиническим течением СНсФВ

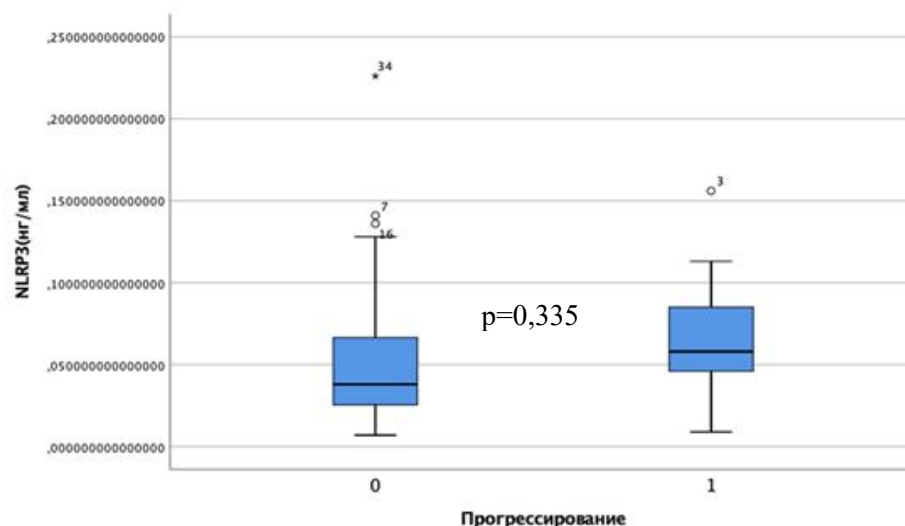


Рисунок 35 В – Концентрация NLRP3 у пациентов с благоприятным и неблагоприятным клиническим течением СНсФВ

Для уточнения вклада в прогноз больных инфламмасом-ассоциированного воспаления были построены ROC-кривые для концентрации биомаркеров IL-1 β , IL-18, NLRP3 в зависимости от характера клинического течения СНсФВ. Полученные ROC-кривые представлены на рисунке 36.

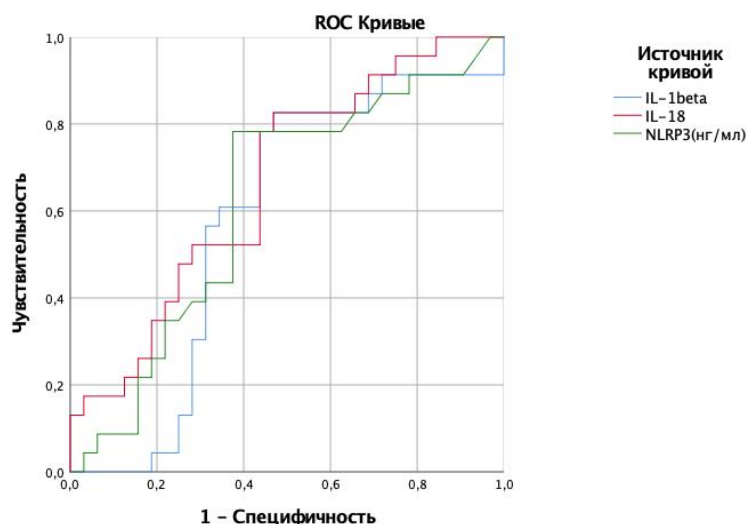


Рисунок 36 – ROC-кривые концентрации биомаркеров инфламмасом-ассоциированного воспаления (IL-1 β , IL-18, NLRP3) в зависимости от характера клинического течения сердечной недостаточности

Примечание – IL-1 β : AUC=0,580 (95% ДИ 0,422-0,738, $p=0,414$); IL-18: AUC=0,664 (95% ДИ 0,521-0,808, $p=0,139$); NLRP3: AUC=0,619 (95% ДИ 0,467-0,771, $p=0,135$).

Таким образом, отдельно каждый из маркеров инфламмасом-опосредованного воспаления не был ассоциирован с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при проспективном годичном наблюдении. Вместе с тем, при добавлении комплекса биомаркеров инфламмасом-опосредованного воспаления к GDF-15 в модель логистической регрессии, площадь под ROC-кривой, определяющей чувствительность и специфичность полученной модели в прогнозировании неблагоприятного течения СНсФВ, существенно увеличилась по сравнению с ROC-кривой только для GDF-15, и составила 0,774 ($p=0,001$; ДИ 0,652-0,897) (рисунок 37).

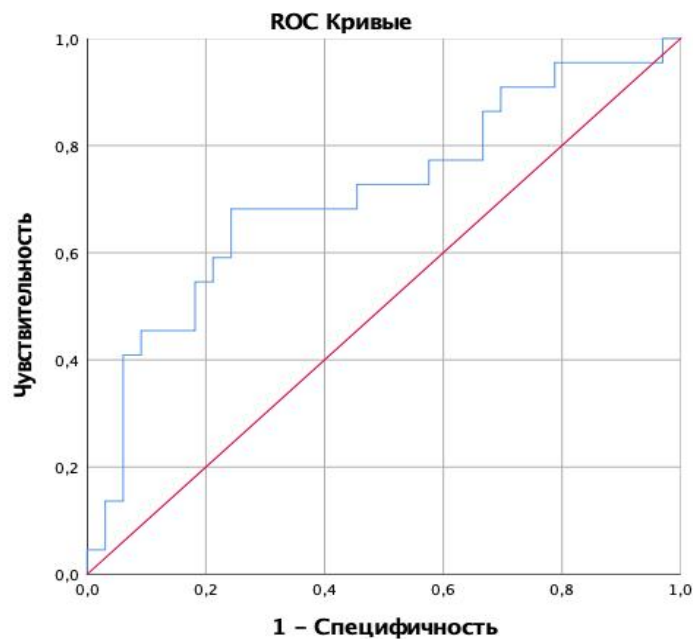


Рисунок 37 – ROC-кривая для модели логистической регрессии, включающей концентрацию биомаркеров GDF-15, IL-1 β , IL-18, NLRP3 в зависимости от характера клинического течения сердечной недостаточности

Примечание – AUC=0,774 (95%ДИ=0,652-0,897, $p=0,001$).

Таким образом, отдельные ROC-кривые для биомаркеров инфламмасом-опосредованного воспаления не имели статистической значимости ($p>0,05$) в прогнозировании неблагоприятного клинического течения СНсФВ. Однако добавление этих маркеров в логистический регрессионный анализ, наряду с GDF-15, привело к существенному повышению прогностической значимости модели. Данный факт свидетельствует о том, что инфламмасом-ассоциированное

воспаление может оказывать самостоятельное влияние на неблагоприятное клиническое течение СНсФВ, что однако требует подтверждения в специально спланированных экспериментальных и клинических исследованиях.

4.5 Возможности прогнозирования сердечно-сосудистых событий при СНсФВ и ИБС и необструктивным поражением коронарных артерий

4.5.1 Математическая модель прогнозирования клинического течения СНсФВ у пациентов с ИБС и необструктивным поражением коронарных артерий

Для подтверждения независимой прогностической роли факторов, оказывающих влияние на клиническое течение СНсФВ, проведен многофакторный логистический регрессионный анализ. Для повышения эффективности прогнозирования были проанализированы лабораторные показатели и основные клинико-anamнестические данные, продемонстрировавшие связь с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, составляющих комбинированную конечную точку в данном исследовании, при однофакторном анализе. Пошаговое включение в статистическую модель анализируемых показателей позволило составить регрессионное уравнение с целью прогноза вероятности неблагоприятного клинического течения СНсФВ с чувствительностью 78,3% и специфичностью 71%.

Статистическая значимость оценивалась с использованием критерия хи-квадрат. В результате анализа были определены переменные, вносящие значимый вклад в дифференциацию групп с неблагоприятным клиническим течением и отсутствием неблагоприятного клинического течения СНсФВ. С учетом возраста, пола и индекса массы тела пациентов, согласно полученным данным, независимыми предикторами развития комбинированной конечной точки в исследуемой когорте являлись низкая приверженность к лечению ($p=0,045$) и наличие нарушений углеводного обмена ($p=0,047$) (таблица 45).

Таблица 45 – Логистический регрессионный анализ влияния факторов на клиническое течение СНсФВ

Показатель	В	р	Exp (В)	95% доверительный интервал	
				Нижняя	Верхняя
Стаж АГ, лет	0,035	0,11	1,036	0,965	1,112
Нарушение углеводного обмена (СД 2 типа + НТГ)	-1,313	0,047	0,179	0,038	0,837
Мориски-Грина, баллы	-0,691	0,045	0,501	0,264	0,952
Пол	0,495	0,464	1,940	0,329	9,439
ИМТ, кг/м ²	0,067	0,578	1,108	0,944	1,301
Возраст на момент регистрации, лет	-0,029	0,614	0,971	0,867	1,088
GDF-15, пг/мл	0,0009	0,124	1,000	1,000	1,001
Курение	-1,559	0,068	0,210	0,033	1,257
Примечание: АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, ИМТ – индекс массы тела, GDF-15 – ростовой фактор дифференцировки-15, В – весовой коэффициент, характеризующий влияние предиктора (независимой переменной) на зависимую переменную (критерий), р – р-уровень значимости, Exp (В) – экспонента В.					

Проведен ROC-анализ с определением площади под кривой (AUC) равной 0,806 (95% ДИ 0,684–0,929; $p < 0,001$), найден оптимальный порог отсечения (0,49), при котором достигаются достаточно высокие цифры чувствительности (78,3%) и специфичности (71%) метода.

В результате пошаговой процедуры исключения факторов, в формулу вошли следующие показатели:

1. Нарушение углеводного обмена (наличие СД 2 типа или нарушения толерантности к глюкозе) (да/нет) ($p = 0,047$);
2. Приверженность к лечению (0,1,2,3,4 балла) ($p = 0,045$);
3. Длительность анамнеза артериальной гипертензии (количество лет) ($p = 0,11$);
4. Уровень GDF-15 (пг/мл) ($p = 0,087$).

Такие факторы, как длительность анамнеза АГ и уровень GDF-15, были также включены в модель, поскольку вносили существенный вклад в улучшение ее качества, несмотря на недостаточный уровень статистической значимости. Таким образом, при проведении физикального обследования и сборе анамнеза, определяют количество баллов по шкале Мориски-Грина, длительность анамнеза АГ, наличие диагностированного СД 2 типа или нарушения толерантности к глюкозе. Кроме этого, определяют концентрацию биомаркера GDF-15 в крови, а затем – вероятность неблагоприятного клинического течения СНсФВ:

$$p=1/1+\exp(-z), \quad (5)$$

где p – вероятность развития неблагоприятного клинического течения сердечной недостаточности с СНсФВ,

z – значение дискриминантной функции,

а значение дискриминантной функции определяют по формуле:

$$z=ax_1+bx_2+cx_3+dx_4+K, \quad (6)$$

где x_1 - x_4 – значения переменных, соответствующих рассматриваемым показателям, коэффициенты a, b, c, d – весовые коэффициенты соответствующих показателей:

x_1 – нарушение углеводного обмена;

$x_1=1$ – при наличии нарушений углеводного обмена

$x_1=0$ – при отсутствии нарушений углеводного обмена

$a = -1,788$

x_2 – приверженность к лечению, выраженная количеством баллов по шкале Мориски-Грина (0-4 балла);

$b = -0,691$

x_3 – длительность анамнеза АГ (количество лет);

$c = 0,027$

x_4 – уровень GDF-15 (пг/мл);

$d = 0,000322$

K – константа, равная 1,403.

Для оценки чувствительности и специфичности полученной модели проведен ROC-анализ. Общий процент правильно классифицированных результатов (коэффициент конкордации) – 78,8%. Согласно полученному графику ROC-кривой (рисунок 38), чувствительность модели составляет 78,3%, специфичность – 71%. Статистическая значимость способа высокая: хи-квадрат=18,11, $p < 0,001$. Качество подгонки хорошее (критерий Хосмера-Лемешова: хи-квадрат=16,308, $p=0,049$). Доля совокупной дисперсии недостаточная - R^2 Найджелкерка=0,383. 95% ДИ 0,684-0,929, площадь под кривой (AUC) составляет 0,806.

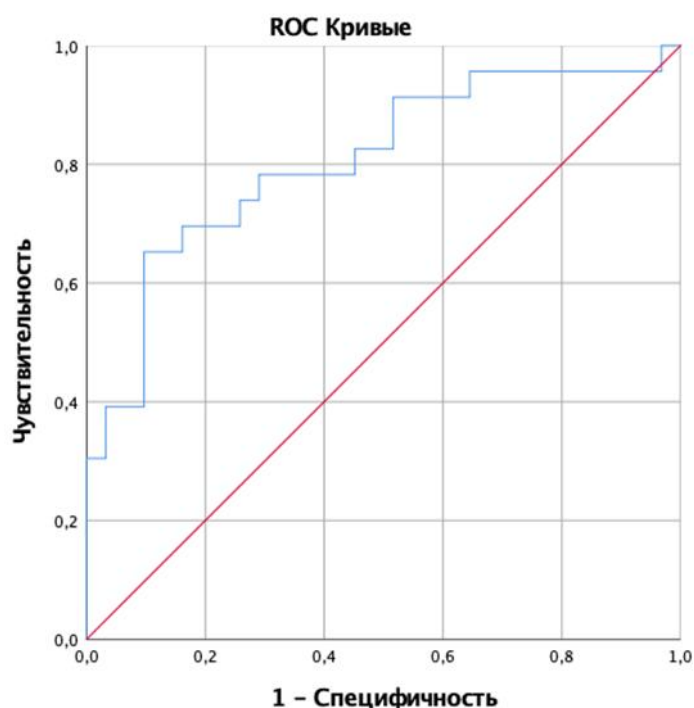


Рисунок 38 – ROC-кривая модели логистической регрессии, прогнозирующей развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Клинический пример №1.

Пациент С., мужчина, 57 лет. Страдает СД 2 типа. Гипертоническая болезнь в течение 20 лет, назначенные медикаментозные препараты принимал нерегулярно. Приверженность к лечению у пациента по шкале Мориски-Грина составила 1 балл (низкая). По результатам лабораторного исследования, уровень GDF-15 составил 3552 пг/мл.

Согласно предложенной формуле, риск развития неблагоприятного клинического течения СНсФВ у данного пациента составил:

$$z = -1,788 * 1 - 0,691 * 1 + 0,027 * 20 + 0,000322 * 3552 + 1,403, \quad (7)$$

$$p = 0,65$$

Таким образом, значение $p > 0,49$ позволяет прогнозировать высокий риск развития неблагоприятного клинического течения СНсФВ у данного больного. Действительно, через 6 месяцев наблюдения у пациента возникла потребность в парентеральном применении диуретика в связи с развитием декомпенсации ХСН.

Клинический пример №2.

Пациент Р., женщина, 52 лет. Нарушения углеводного обмена не выявлены. Гипертоническая болезнь в течение 15 лет. По шкале Мориски-Грина приверженность к лечению составила 3 балла. Уровень GDF-15 – 229 пг/мл.

Согласно предложенной формуле, риск развития неблагоприятного клинического течения СНсФВ у данной пациентки составил:

$$z = -1,788 * 0 - 0,691 * 3 + 0,027 * 15 + 0,000322 * 229 + 1,403, \quad (8)$$

$$p = 0,45$$

Таким образом, значение $p < 0,49$ позволяет прогнозировать низкий риск развития неблагоприятного клинического течения СНсФВ.

Действительно, в течение 12 месяцев наблюдения неблагоприятных событий зарегистрировано не было.

Клинический пример №3.

Пациент С., женщина, 60 лет. Диагностирована НТГ. Гипертоническая болезнь в течение 16 лет. По шкале Мориски-Грина установлено, что имеет место низкая приверженность к лечению (1 балл). Уровень GDF-15 составил 1825 пг/мл.

Согласно предложенной формуле, риск развития неблагоприятного клинического течения СНсФВ у данной пациентки составил:

$$z = -1,788 * 1 - 0,691 * 1 + 0,027 * 16 + 0,000322 * 1825 + 1,403, \quad (9)$$

$$p = 0,49$$

Таким образом, значение $p = 0,49$ позволяет предсказать высокий риск развития неблагоприятного клинического течения СНсФВ. Действительно, по

результатам наблюдения через 12 месяцев у пациентки выявлено утяжеление функционального класса ХСН.

Представленный метод позволяет определить с чувствительностью 78,3% и специфичностью 71% вероятность неблагоприятного клинического течения СНсФВ при годичном наблюдении. Разработанная модель может быть использована в практическом здравоохранении для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с СНсФВ, в том числе в связи с доступностью большинства предикторов в реальной клинической практике.

4.5.2 Стратификация пациентов с СНсФВ и ИБС с необструктивным атеросклерозом коронарных артерий на группы риска неблагоприятного клинического течения заболевания при годичном наблюдении

Для стратификации пациентов с СНсФВ и ИБС с необструктивным атеросклерозом коронарных артерий на группы с благоприятным и неблагоприятным клиническим течением заболевания при годичном наблюдении был проведен статистический анализ с определением иерархии установленных ранее независимых предикторов неблагоприятного течения заболевания в данной когорте больных: наличие нарушений углеводного обмена (СД 2 типа или НТГ), уровень приверженности к лечению, длительность анамнеза АГ и уровень GDF-15.

В качестве метода обработки информации использовалось построение дерева принятия решений. Для корректного построения иерархии предикторов, все количественные факторы, вошедшие в логистическую регрессионную модель, были трансформированы в бинарные переменные.

Фактор низкой приверженности к лечению, который в регрессионной модели учитывался как количество баллов по шкале Мориски-Грина, был трансформирован следующим образом: при количестве баллов от 0 до 2 пациенты считались неприверженными к лечению, код переменной – 1; при количестве баллов 3-4 пациенты считались приверженными к назначаемой медикаментозной

терапии и им присваивался код – 0 (отсутствие низкой приверженности к лечению).

По длительности анамнеза АГ пациенты были разделены на две группы относительно полученной ранее точки отсечения, равной 15 лет, которая позволяла прогнозировать неблагоприятное течение заболевания с чувствительностью 65,2% и специфичностью 67,7% при однофакторном анализе. Таким образом, при длительности анамнеза АГ менее 15 лет, пациенту присваивался код – 0, при длительности анамнеза АГ ≥ 15 лет, пациенту присваивался код 1 (длительный анамнез АГ).

Концентрация воспалительного маркера GDF-15 также была трансформирована в бинарную переменную с точкой отсечения 1753,5 пг/мл, позволяющей при однофакторном анализе разделять группы с благоприятным и неблагоприятным клиническим течением заболевания с чувствительностью 60,9% и специфичностью 62,5%. Таким образом, при концентрации GDF-15 менее 1753,5 пг/мл, пациенту присваивался код – 0, при концентрации GDF-15 $\geq 1753,5$ пг/мл, пациенту присваивался код 1 (высокая концентрация GDF-15).

Построение дерева принятия решений осуществлялось в программе IBM SPSS V 22 с использованием метода CRT (Classification and Regression Trees) (рисунок 39).

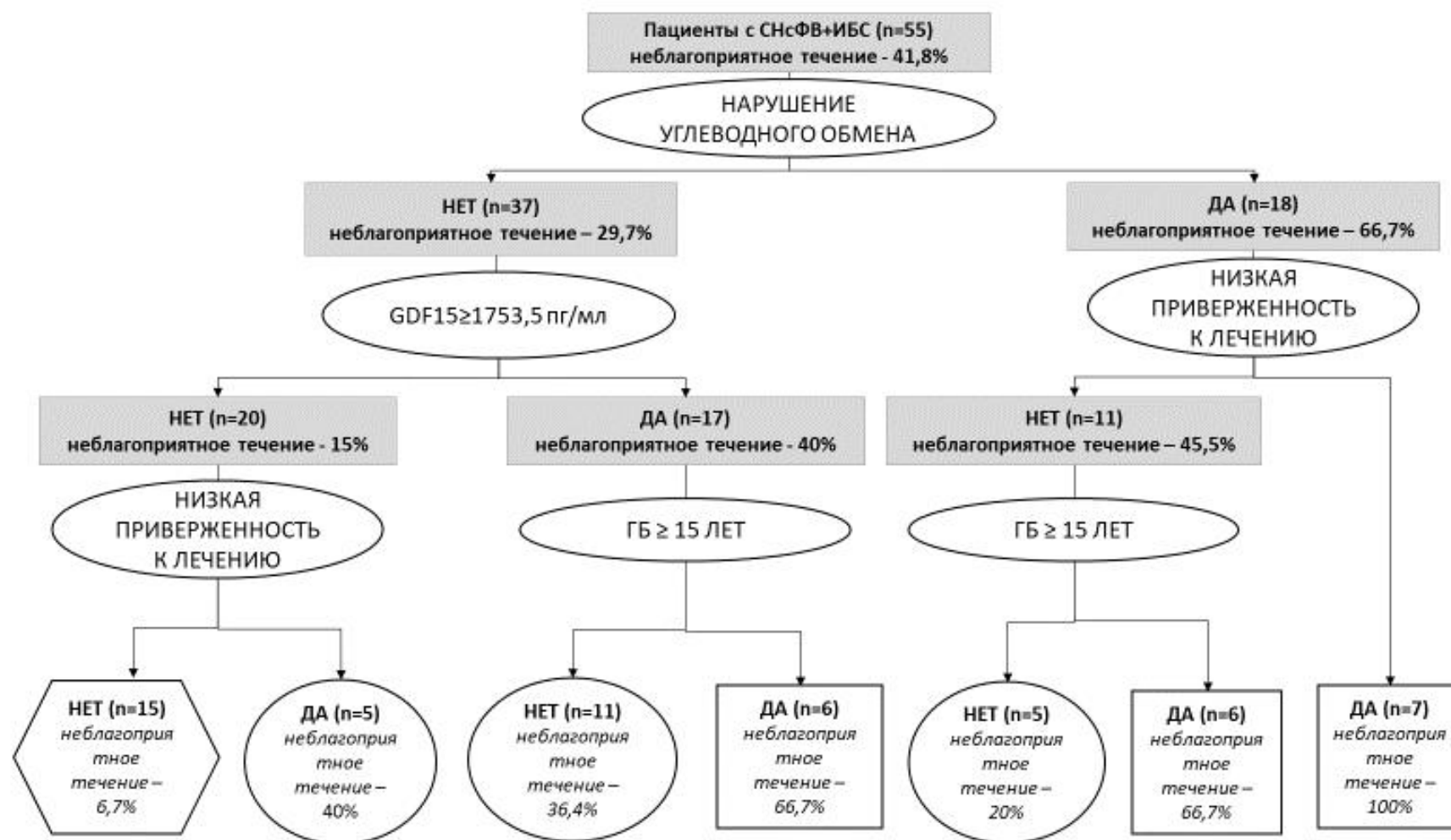


Рисунок 39 – Дерево принятия решений для прогнозирования неблагоприятного клинического течения заболевания у пациентов с СНсФВ и ИБС с необструктивным поражением коронарных артерий

Согласно полученной модели, наиболее значимым фактором, позволяющим стратифицировать пациентов на группы с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания, явилось наличие нарушений углеводного обмена, включающих СД 2 типа и НТГ, при которых комбинированная конечная точка развилась в 66,7% случаев. При наличии у пациента нарушения углеводного обмена следующим фактором, влияющим на развитие неблагоприятного клинического течения СНсФВ, явилась низкая приверженность к лечению. Так, у пациентов с низкой приверженностью к лечению и наличием нарушений углеводного обмена риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий достигал 100%.

В группе без нарушений углеводного обмена следующим фактором, позволяющим классифицировать пациентов на группы с благоприятным и неблагоприятным клиническим течением заболевания, явился факт повышения уровня провоспалительного маркера GDF-15, ассоциированного с субклиническим воспалением. При повышении GDF-15 более пороговой величины, которая составила 1753,5 пг/мл, у пациентов необходимо оценить стаж АГ с точкой отсечения 15 лет. При концентрации GDF-15 менее порогового значения следующим фактором, влияющим на клиническое течение СНсФВ, явилась низкая приверженность пациентов к медикаментозной терапии.

Таким образом, при анализе полученного дерева принятия решений, было выделено семь фенотипических групп пациентов с СНсФВ и ИБС, которые характеризовались различным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. По результатам проведенного анализа, пациенты разделены на 3 группы риска: с низким (риск неблагоприятного клинического течения – 10-20%), промежуточным (риск неблагоприятного клинического течения – 20-40%), и высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) – (риск неблагоприятного клинического течения >40%). Таким образом, у пациентов низкий риск развития СССР можно констатировать при отсутствии нарушений углеводного обмена, значениях GDF-15 менее 1753,5 пг/мл, высокой степени приверженности к назначаемой медикаментозной терапии.

Феногруппы пациентов с промежуточным риском представлены пациентами с отсутствием нарушений углеводного обмена, низкими значениями GDF-15 и низкой степенью приверженности к лечению, при этом риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у таких пациентов достигает 40%. Кроме того, к промежуточной группе риска была отнесена группа больных с отсутствием нарушений углеводного обмена, высокими уровнями GDF-15, то есть наличием субклинического воспаления, и длительностью стажа АГ менее 15 лет. Риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в этой группе составил 36,4%. К промежуточному риску также была отнесена феногруппа пациентов с нарушениями углеводного обмена, высокой приверженностью к лечению и стажем АГ менее 15 лет (риск неблагоприятного клинического течения составляет 20%).

По данным анализа также было выделено три феногруппы больных с высоким риском развития неблагоприятных ССС, при этом две из трех феногрупп – это пациенты с нарушениями углеводного обмена. При сочетании нарушений углеводного обмена с низкой приверженностью к лечению частота развития неблагоприятных событий достигала 100%. У пациентов с нарушениями углеводного обмена и высокой приверженностью к лечению следующим этапом стратификации риска является оценка анамнеза АГ, и при его длительности более 15 лет прогнозируется высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, который составляет 66,7%. К высокому риску развития неблагоприятных ССС также были отнесены пациенты без нарушений углеводного обмена с высокими значениями GDF-15 и длительным анамнезом АГ более 15 лет. Риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у таких пациентов также составил 66,7%.

Таким образом, применение данного алгоритма является удобным инструментом стратификации риска неблагоприятного течения заболевания у пациентов с СНсФВ и ИБС с необструктивным атеросклерозом коронарных артерий в реальной клинической практике. Для пациентов с нарушениями углеводного обмена алгоритм доступен на сегодняшний день к широкому

применению, поскольку уровень GDF-15, который не определяется в настоящее время в реальной клинической практике, значимо не влиял на стратификацию таких больных по уровню риска. Тогда как у пациентов без нарушений углеводного обмена уровень GDF-15, отражающий степень субклинического воспаления, явился вторым фактором, стратифицирующим пациентов на группы риска, т.е. продемонстрировал высокую прогностическую значимость в данной когорте пациентов.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно концепции сердечно-сосудистого континуума, ХСН – клинический синдром, являющийся конечной стадией различных состояний. Сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ – фенотип СН с возрастающей заболеваемостью и высокой смертностью.

По результатам проведенного анализа ретроспективного этапа исследования было установлено, что среди госпитализированных в плановом порядке в кардиологический стационар пациентов, наиболее часто встречающимся фенотипом СН является СНсФВ, распространенность которого достигает 80,1% в структуре ХСН. Согласно данным литературы, доля пациентов с СНсФВ в настоящее время преобладает в структуре ХСН и достигает 62% [184].

При этом в отличие от СНнФВ, улучшение выживаемости пациентов с СНсФВ не регистрируется, что связано со сложностью и недостаточной изученностью патогенеза данного фенотипа ХСН, гетерогенностью популяции пациентов, высокой распространенностью коморбидной патологии [185].

Таким образом, СНсФВ рассматривают как фенотип ХСН, формирующийся в результате взаимодействия различных коморбидных патологий с гетерогенным патогенезом [186–189]. При этом для СНсФВ коморбидные состояния имеют большее значение, чем для СНнФВ. По результатам ретроспективного этапа настоящего исследования, частота регистрации СД 2 типа у пациентов с СНсФВ достигала 30,5%, что согласуется с данными литературы, согласно которым частота регистрации СД у пациентов с СНсФВ составляет 30-40% случаев [15, 190]. Артериальная гипертензия была зарегистрирована у большинства пациентов в нашем исследовании и частота ее достигала 96,5%. Выявленные данные сопоставимы с проведенными ранее клиническими исследованиями. По данным исследования Solomon S.D. (2019 г.), 95,7% пациентов с СНсФВ страдали АГ [191]. По результатам ретроспективного этапа исследования, частота регистрации ФП составляла 23,4%, что также согласуется с литературными данными. По данным исследования PARAGON-HF (Solomon S.D., 2019 г.), доля пациентов с

ФП или трепетанием предсердий и СНсФВ достигала 32,2% [191]. При этом по результатам анализа медицинской документации ретроспективного этапа исследования, статистически значимых различий по длительности анамнеза АГ, СД 2 типа, ФП между различными фенотипами ХСН выявлено не было.

По данным настоящего исследования, частота наличия ИБС среди пациентов с различными фенотипами ХСН была сопоставима и составляла от 82,4% до 83,3%. По данным ранее проведенных исследований, частота ИБС составляла 40-50% у пациентов с СНсФВ [192]. Столь высокая доля пациентов с ИБС связана со спецификой госпитализированных в специализированный кардиологический стационар пациентов и тем фактом, что данный стационар является стационаром третьего уровня, в котором возможно проведение интервенционных вмешательств. Ишемическую болезнь сердца и наличие перенесенного ИМ рассматривают в качестве фактора риска как СНнФВ, так и СНсФВ [193, 194]. Хроническая ишемия миокарда вследствие как поражения эпикардиальных артерий, так и микрососудистого русла, приводит к повышенной жесткости миокарда в результате хронического воспаления и фиброза, и, как следствие, ухудшению диастолической и систолической функции ЛЖ [195]. По результатам проведенного анализа, у больных с СНнФВ выявлен более длительный анамнез ИБС ($p=0,05$), по сравнению с пациентами с СНсФВ. По данным исследования John J.E. et al. (2022 г.), ИБС в виде перенесенного ИМ и реваскуляризации коронарных артерий, является фактором риска для развития как СНсФВ, так и СНнФВ, в т.ч. после корректировки на такие коморбидные состояния, как АГ, СД, ФП, курение, инсульт, ХБП и ИМТ [196]. При этом частота развития ХСН через 1 год после диагноза ИБС среди пациентов СНсФВ и СНнФВ была сопоставима [185]. Ишемия миокарда приводит к более раннему и более продолжительному нарушению диастолической, по сравнению с систолической функцией ЛЖ [192, 196], а реваскуляризация миокарда улучшает диастолическую функцию у пациентов со стабильной ИБС и нормальной ФВ ЛЖ [197].

По результатам анализа клинической характеристики пациентов, симптомы и признаки СН в когорте больных с СНсФВ имели меньшую выраженность по сравнению с пациентами со сниженной ФВ ЛЖ, а основным клиническим проявлением застоя являлась одышка, которая обладает крайне низкой чувствительностью и специфичностью при ХСН. По данным литературы, одышка встречается у 98% пациентов с СНсФВ [191].

Отсутствие симптомов, с высокой долей вероятности свидетельствующей о ХСН, затрудняет диагностику данного клинического синдрома. Частота регистрации альтернативных причин одышки среди больных СНсФВ составила 3,5%: у 2,8% пациентов диагностирована железодефицитная анемия, у 0,7% – патология щитовидной железы; 13,5% (n=19) пациентов имели перенесенную инфекцию COVID-19 в анамнезе, 29,8% (n=42) пациентов имели такой фактор риска, как курение. Согласно данным литературы, пациенты с СНсФВ, как правило, имеют коморбидные заболевания как кардиального, так и экстракардиального генеза. При этом по данным ранее проведенных исследований, распространенность таких коморбидных состояний, как ХОБЛ, анемия, СД, ожирение выше при СНсФВ, чем при СНнФВ [198]. По данным настоящего исследования 87,2% (n=123) пациентов в данной когорте имели избыточную массу тела или ожирение, что также могло отразиться на наличии таких симптомов, как одышка, утомляемость, слабость и повысить вероятность гипердиагностики СНсФВ в реальной клинической практике.

Коморбидные состояния, типичные для СНсФВ, обуславливают трудности диагностики данного фенотипа СН. Кроме того, этим объясняется тот факт, что частота смертности от всех причин у пациентов с СНсФВ выше, чем у пациентов с СНнФВ, у которых выявлены более высокие показатели смертности от ССЗ [199]. Однако ряд исследований показали, что для пациентов с СНсФВ характерен более высокий риск смертности от ССЗ, по сравнению со смертностью от всех причин, что еще раз подчеркивает актуальность проведенного исследования [20, 200–202].

Диагностика СНсФВ в реальной клинической практике является сложной задачей, требующей проведения комплекса дополнительных диагностических процедур, в том числе с целью исключения возможной коронарной недостаточности, эквивалентным проявлением которой может быть одышка при физической нагрузке. Этим можно объяснить более частое применение таких диагностических методов, как ВЭМ и ОЭКТ миокарда в когорте больных с СНсФВ. Кроме этого, пациентам с СНсФВ несколько чаще требовалось проведение КАГ при сопоставимом с пациентами с СНнФВ объеме поражения коронарного русла, что еще раз подчеркивает существенные трудности дифференциальной диагностики клинических проявлений ХСН при сохраненной ФВ ЛЖ.

Согласно протоколам проведенных ЭхоКГ-исследований, только у 10,7% (n=13) были выявлены два критерия диастолической дисфункции из трех. Более чем у двух третей пациентов (70,5%, n=86) наблюдалось увеличение иОЛП. У 11,4% (n=14) диагностировано увеличение СДПЖ выше 35 мм рт.ст., при этом в 32,0% случаев (n=39) СДПЖ оценить не удалось. У 25,4% (n=31) было измерено время ВИР. У 18,9% (n=23) было диагностировано снижение пиковой скорости раннего трансмитрального кровотока (Е) менее 50 см/сек. У 18,9% (n=23) наблюдалось снижение соотношения Е/А менее 0,8, у 18% (n=22) пациентов наблюдалось сочетанное снижение Е менее 50 см/сек и Е/А менее 0,8, что достоверно позволяет говорить о наличии диастолической дисфункции 1 степени. У 16,4% (n=20) пациентов с СНсФВ не было диагностировано ни одного признака из трех основных критериев диастолической дисфункции, согласно диагностическому алгоритму.

Более чем половине пациентов исследуемой группы (71,3%, n=87) для верификации диагноза СНсФВ требовалось проведение диастолического стресс-теста, но на момент включения в исследование данный диагностический метод не был распространен в рутинной клинической практике и не проводился в исследуемой когорте. Кроме того, по данным литературы, при проведении диастолического стресс-теста приблизительно в 10-20% случаев измерение

отношения E/e'_{cp} и в 50% случаев трикуспидальной регургитации не представлялось возможным, а в 20% случаев возможно получение ложноположительных результатов [203].

Кроме того, проведение диастолического стресс-теста на горизонтальном велоэргометре ограничено у пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата и низкой ТФН, что является распространенными состояниями у пациентов пожилого возраста.

Таким образом, по результатам проведенного анализа, диагноз ХСН был установлен у 84,2% госпитализированных пациентов, при этом фенотип ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ диагностировался у большинства больных: частота наличия СНсФВ достигала 80,1% случаев. Вместе с тем, у 18% пациентов, согласно алгоритму диагностики СНсФВ по данным клинических рекомендаций по ХСН, диагностировалась диастолическая дисфункция 1 степени. Согласно протоколам проведенных ЭхоКГ-исследований, только у каждого десятого пациента ($n=13$) были выявлены два критерия диастолической дисфункции из трех. Одними из частых проявлений ХСН у пациентов с СНсФВ были одышка и слабость, которые диагностировались статистически значимо реже, чем у пациентов с СНнФВ. Вместе с тем, среди пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ таких симптомов, как анасарка, асцит, застойные хрипы в легких и ортопноэ выявлено не было. Согласно данным литературы, тяжелые симптомы ХСН все реже наблюдаются в реальной практике.

Что касается медикаментозной терапии, следует отметить, что пациентам с СНсФВ блокаторы РААС назначались статистически значимо реже (75,9%), по сравнению с пациентами с СНнФВ (100%).

По данным исследования PARAGON-HF, частота назначения иАПФ/БРА у пациентов с СНсФВ достигала 86%. Бета-адреноблокаторы назначались в 80% случаев, 24% пациентов принимали АМКР [15].

Для более точной оценки наличия СНсФВ проанализированы шкалы, используемые для скрининга данного фенотипа ХСН. Низкая вероятность наличия СНсФВ определялась у 18% пациентов и у 5,7% пациентов по шкале

H2FPEF и HFA-PEFF, соответственно, что позволяет исключить данный диагноз. В ходе проведенного анализа было установлено, что пациенты с высокой вероятностью наличия СНсФВ по шкале H2FPEF были старше, чаще страдали ожирением и имели более выраженные изменения структурно-функциональных показателей миокарда, что в основном согласуется с компонентами анализируемого алгоритма. Вместе с тем, у пациентов с промежуточной вероятностью наличия СНсФВ по шкале H2FPEF отмечались более высокие уровни глюкозы крови, по сравнению с пациентами с низкой вероятностью наличия СНсФВ. Пациентам с низкой вероятностью наличия СНсФВ не назначались петлевые диуретики.

По результатам проведенного анализа, пациенты с высокой вероятностью наличия СНсФВ по шкале HFA-PEFF были статистически значимо старше, имели более длительный стаж АГ, чаще имели такой фактор риска ССЗ, как курение, имели более выраженные структурно-функциональные изменения миокарда, по сравнению с пациентами с низкой вероятностью наличия СНсФВ.

Гипертрофия левого желудочка диагностировалась статистически значимо чаще среди пациентов с высокой вероятностью наличия СНсФВ, по сравнению с пациентами с промежуточной вероятностью наличия СНсФВ ($p < 0,001$). При этом, согласно шкалам H2FPEF и HFA-PEFF, проведение диастолического стресс-теста было необходимо в 68% и 48,4% случаев, соответственно, для пациентов с промежуточной вероятностью наличия СНсФВ. Необходимо отметить, что анализируемые группы пациентов по тяжести ХСН, пройденной дистанции ТШХ не различались вне зависимости от используемого алгоритма диагностики.

Преимуществом использования алгоритма H2FPEF является возможность оценить вероятность наличия СНсФВ с помощью общедоступных клинических и эхокардиографических характеристик. Обращает на себя внимание, что в алгоритме H2FPEF представлены показатели, связанные с коморбидными патологиями (ожирение, пожилой возраст и ФП), антигипертензивной терапией. В результате, у пациента с нормальным давлением заполнения ЛЖ, может быть сумма баллов, свидетельствующая о наличии СНсФВ. Вместе с тем, оба

алгоритма характеризуются высокой точностью в исключении СНсФВ при малом количестве баллов (≤ 1 балла) и высокой диагностической точностью в подтверждении СНсФВ при большом количестве баллов (≥ 5 баллов). По данным литературы, количество баллов 6 и более по шкале H2FPEF позволяет с вероятностью 90% и более диагностировать данный фенотип ХСН [116].

В исследовании Reddy Y.N.V. (2018 г.) анализировались факторы, связанные с СНсФВ. По результатам исследования, пациенты с СНсФВ чаще страдали ФП, НТГ и имели более высокий ИМТ, NT-proBNP и нарушенную функцию почек, по сравнению с пациентами с одышкой некардиального генеза [116].

Кроме того, необходимо учитывать, что применение алгоритма HFA-PEFF подразумевает использование NT-proBNP, а также GLS ЛЖ, которые не распространены в повседневной клинической практике. Согласно данным литературы, существуют сложности оценки GLS ЛЖ, так как частота измерения данного показателя в реальной клинической практике составляет всего 16,1%. При этом частота рутинного определения составляющих алгоритма HFA-PEFF, таких как ИММЛЖ, ОТС ЛЖ, иОЛП, СДПЖ, GLS ЛЖ, $E/e'_{ср}$, составляет лишь 11% [182]. По результатам проведенного анализа, основные параметры диастолической функции с применением доплер-ЭхоКГ были исследованы у 86,5% больных с СНсФВ. При этом большинство пациентов, у которых не были оценены показатели E , A , $E/e'_{ср}$, страдали ФП (92,9%). Обращает на себя внимание тот факт, что из 141 пациента с установленным диагнозом СНсФВ только 29,8% пациентов нуждались в применении диуретических препаратов для поддержания состояния эуволемии ($n=42$) и только у 6 пациентов применялась комбинированная терапия диуретическими препаратами.

Диагностика СНсФВ основывается на анализе совокупности клинических, инструментальных и лабораторных показателей. Однако имеются определенные различия в диагностике данного фенотипа ХСН в РФ и за рубежом. В компетенции врача-кардиолога за рубежом также входит проведение ЭхоКГ и при необходимости диастолического стресс-теста.

Таким образом, можно сделать вывод, что в настоящее время имеет место высокая вероятность гипердиагностики СНсФВ, что требует более широкого внедрения в рутинную клиническую практику диастолического стресс-теста и исследования уровня NT-proBNP.

Однако по данным ряда источников, в то же время существует вероятность гиподиагностики СНсФВ. У 1/5 пациентов, получавших первичную медицинскую помощь с заболеваниями органов дыхательной системы, позже, после тщательного обследования, была диагностирована СН. Мета-анализ показал, что у женщин с более высокой ФВ ЛЖ и более низким уровнем NT-proBNP были более выраженные симптомы и более низкие показатели КЖ [204]. При этом примерно у 50% была диагностирована СНсФВ, причем у пожилых женщин диагноз часто ставился неправильно [205]. Совпадение симптомов между СНсФВ и другими состояниями способствует некорректной классификации заболевания [205]. При этом скрининговые исследования показали, что у пожилых людей данный фенотип СН часто остается незамеченным [206]. В связи с этим, диагностика СН остается сложной задачей, особенно у женщин [207, 208].

Согласно проведенному анализу медицинской документации когорты пациентов ретроспективного этапа исследования, женщины с СНсФВ были статистически значимо старше мужчин ($p=0,004$). Основные симптомы и признаки ХСН между мужчинами и женщинами существенно не различались. Однако по данным некоторых исследований, у женщин с СНсФВ чаще выявляется такой симптом, как одышка, по сравнению с мужчинами [209, 210]. Частота АГ, ИБС не различалась у мужчин и женщин. По данным исследований, несмотря на более частое выявление АГ у мужчин, по сравнению с женщинами в возрасте до 59 лет, на шестом десятке лет АГ диагностируется у женщин чаще, чем у мужчин [211, 212]. По результатам настоящего исследования, у женщин был выявлен более длительный стаж АГ и более высокие показатели иОЛП. Подобные гендерные различия определяются и в отношении ИБС, однако, согласно литературным данным, у женщин чаще выявляется микрососудистая дисфункция коронарных артерий, по сравнению с мужчинами [212, 213].

По данным клинических рекомендаций по ХСН от 2020 года [14], ключевыми факторами развития СНсФВ являются женский пол и пожилой возраст. Результаты ранее проведенных исследований свидетельствуют о более высокой концентрации АПФ и более выраженной активации РААС у женщин, по сравнению с мужчинами. Данные изменения предрасполагают к более выраженному развитию ремоделирования ЛЖ и диастолической дисфункции, и, как следствие, к более частому развитию СНсФВ [210, 214, 215].

По результатам проведенного исследования, блокаторы РААС значительно чаще применялись у женщин, преимущественно за счет группы БРА. Более частое назначение блокаторов РААС, вероятно, обусловлено их необходимостью назначения для достижения целевых уровней АД. Установлено, что женщины в 2 раза чаще нуждались в назначении петлевых и/или тиазидных диуретиков ($p=0,055$). Однако по данным литературы, гендерных различий в тяжести клинических проявлений ХСН выявлено не было. Основные причины развития ХСН существенно не различались между мужчинами и женщинами: у большинства пациентов диагностировано сочетание АГ и ИБС, которые привели к развитию сердечной недостаточности.

Таким образом, пациенты с СНсФВ представляют уязвимую группу, и является особо актуальным выявление предикторов неблагоприятного клинического течения данных пациентов при проспективном наблюдении. Учитывая гетерогенность этиологии СНсФВ, для дальнейшего анализа и проспективного наблюдения была выделена селективная выборка больных с верифицированным диагнозом СНсФВ на фоне АГ и ИБС с необструктивным поражением коронарных артерий.

Проведенный анализ показал, что большинство пациентов (74,5%) на момент включения в исследование имели II ФК ИБС. Реже пациентам был выставлен I и III ФК ИБС – в 18,2% и 7,3% случаях, соответственно. По результатам статистического анализа, различий в тяжести стенокардии напряжения среди исследуемой когорты пациентов выявлено не было. У всех пациентов (100%) была диагностирована АГ. Длительность анамнеза ИБС

составляла 3 [1; 6] года, в то время как продолжительность АГ достигала 10 [5; 20] лет.

По результатам настоящего исследования, частота развития комбинированной конечной точки при годичном проспективном наблюдении составляла 41,8%. По данным рандомизированных клинических исследований, частота развития комбинированной конечной точки (смертность от всех причин и госпитализация по поводу декомпенсации ХСН) у пациентов с СНсФВ в течение 1 года наблюдения составляет от 20,4% до 25,1% [18–20]. По данным исследования Solomon S.D. (2019 г.), частота развития первичной конечной точки в виде смертности от ССЗ и госпитализации по поводу декомпенсации ХСН достигала 26,7% [15]. Однако необходимо отметить, что критерием включения в исследования была ФВ ЛЖ 45% и выше (в исследовании PEP-CHF 40% и более), что не соответствует актуальным клиническим рекомендациям. Кроме того, недостатком проведенных эпидемиологических исследований является отсутствие стандартизированных критериев СНсФВ [216, 217].

Пациенты с неблагоприятным течением заболевания характеризовались более старшим возрастом и длительным анамнезом АГ, чаще имели нарушения углеводного обмена. Согласно данным литературы, длительный анамнез АГ – значимый фактор развития СНсФВ [218–220]. При этом к одному из механизмов ремоделирования миокарда при АГ вследствие перегрузки давлением относят системное воспаление [221–224].

Коморбидные патологии, связанные с неблагоприятным клиническим течением СНсФВ в настоящем исследовании, по данным ряда источников, оказывали значимое влияние на прогноз пациентов с данным фенотипом ХСН. При наличии СД риск развития СНсФВ возрастает в 2 раза у мужчин и в 5 раз у женщин [190]. Согласно ранее проведенным исследованиям, СД – независимый фактор неблагоприятного клинического течения СНсФВ [225–227]. Последние данные указывают на участие системного воспаления в патогенезе СНсФВ [38] и предполагают, что оно опосредует его связь между сопутствующими заболеваниями, такими как ожирение, СД и АГ.

Обращает на себя внимание, что отдельное значение в развитии комбинированной конечной точки при годичном наблюдении имела низкая приверженность пациентов к лечению, достигавшая 41,8% случаев. По результатам оценки амбулаторного приема, доля пациентов с ССЗ и низкой приверженностью к лечению составляет 32,4% [229]. При этом по данным литературы, низкая приверженность к лечению представляет собой значимую проблему у пациентов с ХСН. Согласно данным исследования Омаровой Ю.В. и соавт. (2022 г.), доля коморбидных пациентов с ХСН, не приверженных к лечению, достигает 54,3% [230]. В исследовании Штагмана О.А. и др. (2013 г.) было установлено, что через год более половины амбулаторных пациентов (51,3%) с ХСН оказались не приверженными к лечению по данным опросника Мориски-Грина [231].

Отдельной задачей проводимой медикаментозной терапии при ХСН вне зависимости от ФВ ЛЖ является назначение диуретической терапии при наличии признаков застоя [14]. Согласно полученной кривой Каплана-Майера, оценивающей время до наступления события, факт приема тиазидного/петлевого диуретика был связан с развитием комбинированной конечной точки исследования. При этом по данным литературы, применение петлевых диуретиков у пациентов с СНсФВ связано с повышенным риском госпитализации от всех причин [232].

По данным литературы, на ранних стадиях СНсФВ признаки перегрузки объемом, выявляемые при объективном исследовании пациента, такие как повышенное давление в яремных венах, периферические отеки и крепитация легких, могут быть неочевидны [233]. В связи с этим целесообразно выявление ранних симптомов и признаков застоя. По результатам проведенного исследования, симптом бендопноэ диагностировался чаще у больных с признаками застоя, что позволяет с большой долей вероятности говорить о том, что бендопноэ является симптомом застоя с высокой специфичностью. Согласно полученным данным, специфичность данного признака составляет 94,4%, чувствительность – 32,4%. Среди пациентов с признаками застоя жидкости в

организме наблюдалось более частое наличие симптома бендопноэ ($p=0,041$), который был ассоциирован с низким КЖ по данным опросника SF-36 и Миннесотского опросника. Связь данного симптома с низкими показателями КЖ широко отражена в литературе [233–236]. По результатам проспективного этапа исследования было установлено, что совокупный учет наличия одышки и снижения SpO_2 повышает прогностическое значение симптома бендопноэ у пациентов с СНсФВ.

По результатам проведенного анализа, снижение КЖ в течение года регистрировалось у 49,1% пациентов и ассоциировалось с наличием более высоких значений ВИР и более низкими показателями ИС в систолу. Кроме того, в этой когорте пациентов отмечалась тенденция к более частому наличию симптома бендопноэ и НТГ.

По результатам проведенной оценки, общеклинические лабораторные и инструментальные параметры между пациентами с благоприятным и неблагоприятным клиническим течением заболевания не различались. При этом среди пациентов, у которых развилось неблагоприятное клиническое течение заболевания, отмечались более высокие уровни GDF-15, по сравнению с пациентами с благоприятным клиническим течением. Системное провоспалительное состояние может быть вызвано АГ вместе с другими коморбидными состояниями, что способствует развитию СНсФВ [12]. К одному из механизмов ремоделирования миокарда при СНсФВ относят нарушение регуляции интенсивности апоптоза. Согласно литературным данным, существует ассоциация GDF-15 с коморбидными состояниями, характерными для СНсФВ: СД 2 типа, ожирение, дислипидемия [11]. Такие коморбидные состояния, как ожирение и СД могут быть объединены в воспалительно-метаболический фенотип СНсФВ [17]. По данным исследования Izumiya Y. et al. (2014 г.), концентрация GDF-15 была статистически значимо выше у пациентов с СНсФВ, по сравнению с контрольной группой [155]. При этом была выявлена связь между уровнем данного биомаркера и NT-proBNP среди пациентов с СНсФВ [155].

Таким образом, исходя из данных литературы, сопутствующая патология (СД, ожирение, АГ и др.) играет центральную роль в патогенезе СНсФВ путем развития системного воспаления и коронарной микрососудистой дисфункции, что приводит к фиброзу миокарда и диастолической дисфункции [12, 98, 237].

По результатам проведенного анализа, отдельные ROC-кривые для биомаркеров инфламмасом-опосредованного воспаления не имели статистической значимости ($p > 0,05$) в прогнозировании неблагоприятного клинического течения СНсФВ. Однако добавление этих маркеров в логистический регрессионный анализ, наряду с GDF-15, привело к существенному повышению прогностической значимости модели. Данный факт свидетельствует о том, что инфламмасом-ассоциированное воспаление может оказывать самостоятельное влияние на неблагоприятное клиническое течение СНсФВ, что однако требует подтверждения в специально спланированных экспериментальных и клинических исследованиях.

С учетом полученных данных, был разработан алгоритм стратификации пациентов с ИБС и СНсФВ. Применение данного алгоритма является удобным инструментом стратификации риска неблагоприятного течения заболевания у пациентов с СНсФВ и ИБС с необструктивным атеросклерозом коронарных артерий в реальной клинической практике. Для пациентов с нарушениями углеводного обмена алгоритм доступен на сегодняшний день к широкому применению, поскольку уровень GDF-15, который не определяется в настоящее время в реальной клинической практике, значимо не влиял на стратификацию таких больных по уровню риска. Тогда как у пациентов без нарушений углеводного обмена уровень GDF-15, отражающий степень субклинического воспаления, явился вторым фактором, стратифицирующим пациентов на группы риска, т.е. продемонстрировал высокую прогностическую значимость в данной когорте пациентов. Таким образом, применение данного алгоритма доступно для проведения в реальной клинической практике.

Согласно результатам настоящего исследования, правожелудочковая дисфункция на момент включения имела место у 43,6% пациентов. У пациентов с

признаками ПЖ дисфункции отмечались более низкие показатели КЖ, более низкие показатели SpO_2 при проведении пробы на наличие симптома бендопноэ и ТШХ. Были проанализированы факторы, ассоциированные с ПЖ дисфункцией. Согласно полученным данным, независимыми факторами, связанными с дисфункцией ПЖ в исследуемой когорте являлись: иОЛП ($p=0,042$), ΔSpO_2 ($p=0,014$), соотношение Е/А ($p=0,038$), возраст ($p=0,056$), общее состояние здоровья по данным опросника SF-36 ($p=0,07$) и ИММЛЖ ($p=0,192$). Однако по результатам наблюдения показатели правых отделов сердца у пациентов с благоприятным и неблагоприятным клиническим течением заболевания не различались. Как было представлено ранее, пациенты с ФП, ХОБЛ и др. коморбидными патологиями в исследование включены не были. Согласно литературным данным, ХОБЛ связана с развитием ПЖ дисфункции, отмечается связь нарушений вентиляционной функции с выраженностью ПЖ дисфункции [238–240]. Кроме того, ПЖ дисфункция может диагностироваться и при ХОБЛ средней степени тяжести [241, 242]. При этом наличие ХОБЛ у пациентов с ХСН увеличивает риск смертности от ССЗ [243]. Пациенты с ФП также не были включены в проспективный этап исследования, при этом данный вид аритмии – значимый фактор госпитализации при ХСН и связанный с увеличением смертности в 2-3 раза [244, 245]. Отсутствие влияния ПЖ дисфункции на развитие комбинированной конечной точки, вероятно, обусловлено селективностью группы пациентов, небольшим объемом выборки, а также ограниченной продолжительностью проспективного наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ представляет собой актуальную проблему здравоохранения. В настоящее время СНсФВ – преобладающий фенотип СН. По данным эпидемиологических прогнозов, ожидается увеличение продолжительности жизни и распространенности факторов, связанных с развитием и прогрессированием данной формы СН. Согласно утвержденным клиническим рекомендациям, прогноз-модифицирующая терапия пациентов с СНсФВ отсутствует, в связи с этим пациенты с данным фенотипом СН представляют собой уязвимую группу больных. С учетом вышесказанного, является крайне актуальным исследование факторов, ассоциированных с неблагоприятным клиническим течением СНсФВ.

По результатам ретроспективного этапа исследования СНсФВ является самым распространенным фенотипом в структуре ХСН. При этом у пациентов с СНсФВ основные симптомы и признаки ХСН имеют меньшую выраженность по сравнению с пациентами со СНнФВ. Необходимо отметить, что в связи с неспецифичными клиническими проявлениями ХСН и отягощенным коморбидным фоном у пациентов имеется высокая вероятность гипердиагностики данного фенотипа СН. Таким образом, большинству пациентов для подтверждения диагноза СНсФВ необходимо проведение дополнительных методов исследования.

Дисфункция правых отделов сердца была диагностирована у 43,6% пациентов. По результатам анализа клинико-анамнестической характеристики, у пациентов с ПЖ дисфункцией отмечались более низкие показатели КЖ. При проведении пробы на наличие симптома бендопноэ, а также при проведении ТШХ у пациентов с ПЖ дисфункцией зарегистрированы более низкие показатели SpO_2 . Однако по результатам проведенного проспективного наблюдения, ПЖ дисфункция не оказывала влияния на годичный прогноз.

По результатам проведенного анализа клинико-анамнестической характеристики пациентов, предикторами неблагоприятного клинического

течения СНсФВ были такие факторы, как наличие нарушений углеводного обмена, низкая приверженность к лечению, определенная по данным опросника Мориски-Грина, длительность анамнеза АГ. Преимуществом данного исследования является разработка алгоритма стратификации пациентов с СНсФВ на основе полученных данных. Применение алгоритма стратификации пациентов с СНсФВ позволяет выявить пациентов с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами при годичном наблюдении. При этом в большинстве случаев применены методы, доступные для повсеместного использования в реальной клинической практике. Врачу-клиницисту необходимо провести анализ клинико-анамнестической характеристики и приверженности к лечению пациентов, пробу на наличие симптома бендпноэ и ТШХ, дополненные измерением SpO_2 , что не требует специального оборудования и может быть использовано в рамках первичной медико-санитарной медицинской помощи.

ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар, преобладает фенотип СНсФВ, частота которого достигает 80,1% в структуре сердечной недостаточности. При этом только в 10,7% случаев диагноз СНсФВ, выставленный в рутинной клинической практике, подтверждается наличием эхокардиографических критериев диастолической дисфункции, согласно современным клиническим рекомендациям. В остальных случаях для верификации диагноза СНсФВ требуется проведение дополнительных методов исследования.

2. Симптом бендопноэ обладает высокой специфичностью в диагностике застоя у больных с СНсФВ, достигающей 94,4%. У пациентов с наличием эхокардиографических признаков дисфункции правых отделов сердца регистрируются более низкие показатели SpO_2 при проведении пробы на бендопноэ. Положительный симптом бендопноэ, в том числе с учетом динамики SpO_2 при проведении пробы, ассоциирован с ранним развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при СНсФВ при проспективном годичном наблюдении.

3. Дисфункция правых отделов сердца диагностируется в 43,6% случаев у пациентов с СНсФВ и ассоциирована с низкими показателями качества жизни, снижением SpO_2 при проведении пробы на наличие симптома бендопноэ, при этом не оказывает влияния на клиническое течение СНсФВ при годичном проспективном наблюдении.

4. Частота развития неблагоприятного клинического течения СНсФВ при проспективном наблюдении в течение 12 месяцев составила 41,8%. Основными факторами, ассоциированными с развитием неблагоприятного клинического течения СНсФВ при годичном наблюдении, являются нарушения углеводного обмена, длительный анамнез артериальной гипертензии, низкая приверженность пациентов к лечению и повышенная концентрация GDF-15.

5. Оптимальная последовательность оценки предикторов неблагоприятного клинического течения СНсФВ различается между пациентами с наличием и отсутствием нарушений углеводного обмена и позволяет стратифицировать больных на группы с высоким ($>40\%$), средним (20-40%) и низким (10-20%) риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при годичном наблюдении.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При оценке статуса волеии пациентов с СНсФВ целесообразно проведение пробы на наличие симптома бендопноэ, которая обладает высокой специфичностью (94,4%) в диагностике застоя в данной когорте больных. Определение сатурации крови кислородом при проведении пробы на бендопноэ рекомендуется для выявления пациентов с прогнозируемым неблагоприятным клиническим течением СНсФВ при проспективном годичном наблюдении.

2. Предложенный алгоритм стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с СНсФВ при проспективном годичном наблюдении рекомендуется использовать в рутинной клинической практике с целью определения групп риска и оптимизации медицинской помощи при СНсФВ.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ограничениями ретроспективного этапа исследования является отсутствие определения NT-proBNP и GLS ЛЖ, являющихся компонентами шкалы HFA-PEFF. Кроме того, NT-proBNP необходим для подтверждения диагноза СНсФВ. Основным ограничением проспективного этапа исследования является небольшой объем выборки ввиду высокой селективности исследуемой популяции (наличие СНсФВ на фоне ИБС с необструктивным поражением коронарных артерий, исключение комплекса коморбидных заболеваний). Вместе с тем, полученные результаты могут служить основой для обоснования дальнейших более крупных исследований в данной когорте больных.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АГ – артериальная гипертензия

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов

БА – бронхиальная астма

ББК – блокаторы кальциевых каналов

БРА – блокаторы рецептора ангиотензина II

ВЭМ – велоэргометрия

ГБ – гипертоническая болезнь

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ЖТ – желудочковая тахикардия

ЖЭС – желудочковая экстрасистолия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

иОЛП – индексированный объем левого предсердия

КАГ – коронароангиография

КЖ – качество жизни

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МЖП – межжелудочковая перегородка

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НРС – нарушение ритма сердца

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

ОХ – общий холестерин

ОЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПЖ – правый желудочек

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СД – сахарный диабет

СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке

ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание

СН – сердечная недостаточность

СНС – симпатическая нервная система

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

СНунФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса

СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса

ТГ – триглицериды

ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВ – фракция выброса

ФП – фибрилляция предсердий

ФК – функциональный класс

ХМЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

BNP – мозговой натрийуретический пептид

GDF-15 – ростовой фактор дифференцировки-15

IL-1 β – интерлейкин-1 β

IL-18 – интерлейкин-18

NLRP3 – криопирин

NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида

NYHA – Нью-Йоркская Кардиологическая Ассоциация

RIMP – индекс Tei правого желудочка

RV S' – скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана в систолу

TAPSE – амплитуда движения фиброзного кольца трикуспидального клапана в систолу

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кардиология: национальное руководство / под ред. акад. Е. В. Шляхто. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – С. 800.
2. McDonagh, T.A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / T.A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // Eur. Heart J. – 2021. – Vol. 42, № 36. – P. 3599–3726. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
3. Steinberg, B.A. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes / B.A. Steinberg, X. Zhao, P.A. Heidenreich [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 126, № 1. – P. 65–75. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770.
4. Jones, N.R. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis / N.R. Jones, A.K. Roalfe, I. Adoki [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2019. – Vol. 21, № 11. – P. 1306–1325. – DOI: 10.1002/ejhf.1594.
5. Shah, K.S. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes / K.S. Shah, H. Xu, R.A. Matsouaka [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2017. – Vol. 70, № 20. – P. 2476–2486. – DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.074.
6. Bhatia, R.S. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study / R.S. Bhatia, J.V. Tu, D.S. Lee [et al.] // N Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355, №3. – P. 260–269. – DOI: 10.1056/NEJMoa051530.
7. Bursi, F. Systolic and diastolic heart failure in the community / F. Bursi, S.A. Weston, M.M. Redfield [et al.] // JAMA. – 2006. – Vol. 296, № 18. – P. 2209–2216. – DOI: 10.1001/jama.296.18.2209.

8. Owan, T.E. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction / T.E. Owan, D.O. Hodge, R.M. Herges [et al.] // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol. 355, №3. – P. 251–259. – DOI: 10.1056/NEJMoa052256.
9. Сережина, Е. К. Особенности фенотипирования пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / Е. К. Сережина, А. Г. Обрезан // *Российский кардиологический журнал* – 2023. – Т. 28, № 3. – С. 77–82. – DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5348.
10. Lin, S. Risk prediction models and novel prognostic factors for heart failure with preserved ejection fraction: A Systematic and Comprehensive Review / S. Lin, Z. Yang, Y. Liu [et al.] // *Curr Pharm Des.* – 2023. – Vol. 29, № 25. – P. 1992–2008. – DOI: 10.2174/1381612829666230830105740.
11. Oktay, A.A. The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction. / A.A. Oktay, J.D. Rich, S.J. Shah // *Curr Heart Fail Rep.* – 2013. – Vol. 10, № 4. – P. 401–410. – DOI: 10.1007/s11897-013-0155-7.
12. Hamo, C.E. Heart failure with preserved ejection fraction / C.E. Hamo, C. DeJong, N. Hartshorne-Evans [et al.] // *Nat Rev Dis Primers.* – 2024. – Vol. 10, № 1. – P. 55. – DOI: 10.1038/s41572-024-00540-y.
13. Pugliese, N.R. Inflammatory pathways in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: implications for future interventions / N.R. Pugliese, P. Pellicori, F. Filidei [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2023. – Vol. 118, № 18. – P. 3536–3555. – DOI: 10.1093/cvr/cvac133.
14. Агеев, Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов, Ю.Л. Беграмбекова [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – Т. 25. – № 11. – С. 311–374. – DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
15. Solomon, S.D. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / S.D. Solomon, J.J.V. McMurray, I.S. Anand [et al.] // *N Engl J Med.* – 2019. – Vol. 381, № 17. – P. 1609–1620. – DOI: 10.1056/NEJMoa1908655.

16. Anker, S.D. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. / S.D. Anker, J. Butler, G. Filippatos [et al.] // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 385, № 16. – P. 1451–1461. – DOI: 10.1056/NEJMoa2107038.
17. Solomon, S.D. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction / S.D. Solomon, J.J.V. McMurray, B. Claggett [et al.] // *N Engl J Med.* – 2022. – Vol. 387, № 12. – P. 1089–1098. – DOI: 10.1056/NEJMoa2206286.
18. Cleland, J.G. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study / J.G. Cleland, M. Tendera, J. Adamus [et al.] // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol. 27, № 19. – P. 2338–2345. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehl250.
19. Pitt, B. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction / B. Pitt, M.A. Pfeffer, S.F. Assmann [et al.] // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 370, № 15. – P. 1383–1392. – DOI: 10.1056/NEJMoa1313731.
20. Yusuf, S. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial / S. Yusuf, M.A. Pfeffer, K. Swedberg [et al.] // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362, № 9386. – P. 777–781. – DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7.
21. Shahim, A. Predictors of long-term outcome in heart failure with preserved ejection fraction: a follow-up from the KaRen study / A. Shahim, M. Hourqueig, E. Donal [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2021. – Vol. 8, № 5. – P. 4243–4254. – DOI: 10.1002/ehf2.13533.
22. Ghafoor, A. Novel risk stratification score for HFpEF and AFIB: HAD-AFIB / A. Ghafoor, R. Pedersen, V. Zlochiver [et al.] // *J Card Fail.* – 2020. – Vol. 26, № 10. – P. S40. – DOI: 10.1016/j.cardfail.2020.09.120.
23. Abajobir, A.A. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016 / A.A. Abajobir, K. H. Abate, C. Abbafati [et al.] // *Lancet.* – 2017. – Vol. 390, № 10100– P. 1211–1259. – DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.

24. Поляков, Д.С. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61. – № 4. – С. 4–14. – DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628.
25. Paulus, W.J. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology / W.J. Paulus, C. Tschope, J.E. Sanderson [et al.] // Eur Heart J. – 2007. – Vol. 28, № 20. – P. 2539–2550.
26. Tanai, E. Pathophysiology of heart failure / E. Tanai, S. Frantz // Compr Physiol. – 2015. – Vol. 6, № 1. – P. 187–214. – DOI: 10.1002/cphy.c140055.
27. Groenewegen, A. Epidemiology of heart failure. / A. Groenewegen, F.H. Rutten, A. Mosterd [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2020. – Vol. 22, № 8. – P. 1342–1356. – DOI: 10.1002/ejhf.1858.
28. Loai, S. Heart failure with preserved ejection fraction: the missing pieces in diagnostic imaging / S. Loai, H.M. Cheng // Heart Fail Rev. – 2020. – Vol. 25, № 2. – P.305–319. – DOI: 10.1007/s10741-019-09836-8.
29. Owan, T.E. Epidemiology of diastolic heart failure / T.E. Owan, M.M. Redfield // Prog Cardiovasc Dis. – 2005. – Vol. 47, № 5. – P. 320–332. – DOI: 10.1016/j.pcad.2005.02.010.
30. Heidenreich, P.A. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association / P.A. Heidenreich, N.M. Albert, L.A. Allen [et al.] // Circ Heart Fail. – 2013. – Vol. 6, № 3. – P. 606–619. – DOI: 10.1161/HNF.0b013e318291329a.
31. Ощепкова, Е.В. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности / Е.В. Ощепкова, Н.В. Лазарева, Д.Ф. Сатлыкова [и др.] // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 5. – С. 22–28. – DOI: 10.18565/cardio.2015.5.22-28.
32. Tsuchihashi-Makaya, M. Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction. Report from the

japanese cardiac registry of heart failure in cardiology (JCARE-CARD) / M. Tsuchihashi-Makaya, S. Hamaguchi, S. Kinugawa [et al.] // *Circ J.* – 2009. – Vol. 73, № 10. – P. 1893–1900. – DOI: 10.1253/circj.cj-09-0254.

33. Fonarow, G.C. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry / G.C. Fonarow, W.G. Stough, W.T. Abraham [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – Vol. 50, № 8. – P. 768–777. – DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.064.

34. Смирнова, Е.А. Острая декомпенсация сердечной недостаточности: актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, терапии / Е.А. Смирнова, Е.В. Седых // *Наука молодых.* – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 289–300. – DOI: 10.23888/HMJ202192289-300.

35. Душина, А.Г. Особенности хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка / А.Г. Душина, Е.А. Лопина, Р.А. Либис // *Российский кардиологический журнал.* – 2019. – № 2. – С. 7–11. – DOI: 10.15829/1560-4071-2019-2-7-11.

36. Deichl, A. Comorbidities in heart failure with preserved ejection fraction / A. Deichl, R. Wachter, F. Edelmann // *Herz.* – 2022. – Vol. 47, № 4. – P. 301–307. – DOI: 10.1007/s00059-022-05123-9.

37. Кужелева, Е.А. Паттерны иммунологических реакций в патогенезе хронической сердечной недостаточности: обзор литературы / Е.А. Кужелева, В.А. Федюнина, А.А. Гарганеева // *Кардиология.* – 2021. – Т. 6, № 12. – С. 94–104. – DOI: 10.18087/cardio.2021.12.n1598.

38. Samson, R. Therapeutic stalemate in heart failure with preserved ejection fraction / R. Samson, T. Le Jemtel // *J. Am. Heart Assoc.* – 2021. – Vol. 10, № 12. – P.1–10. – DOI: 10.1161/jaha.121.021120.

39. Коротаева, А.А. Провоспалительные цитокины при хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы / А.А. Коротаева, Е.В. Самойлова, Д.Р. Миндзаев [и др.] // *Терапевтический архив.* – 2021. – Т. 93, № 11. – С. 1389–1394. – DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201170.

40. Paulus, W.J. From systemic inflammation to myocardial fibrosis: the heart failure with preserved ejection fraction paradigm revisited / W.J. Paulus, M.R. Zile // *Circ Res.* – 2021. – Vol. 128, № 10. – P. 1451–1467. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318159.
41. Ho, J.E. Predicting heart failure with preserved and reduced ejection fraction: the international collaboration on heart failure subtypes / J.E. Ho, D. Enserro, F.P. Brouwers [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2016. – Vol. 9, № 6. – P. e003116. – DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.003116.
42. Ситникова, М. Ю. Результаты Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности в 3 субъектах Российской Федерации / М.Ю. Ситникова, А.В. Юрченко, Е.А. Лясникова [и др.] // *Кардиология.* – 2015. – Т. 55, № 10. – С.13 – 21. – DOI: 10.18565/cardio.2015.10.5-13.
43. Liorens, P. Time trends in characteristics, clinical course, and outcomes of patients with acute heart failure / P. Liorens, P. Javaloyes, F.J. Martín-Sánchez [et al.] // *Clinical Research in Cardiology.* – 2018. – № 107. – P. 897–913. – DOI: 10.1007/s00392-018-1261-z.
44. Upadhyia, B. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: scope of the problem / B. Upadhyia, G.E. Taffet, C.P. Cheng [et al.] // *J Mol Cell Cardiol.* – 2015. – № 83. – P. 73–87. – DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.02.025.
45. Nanayakkara, S. Hospitalisation in Patients with heart failure with preserved ejection fraction / S. Nanayakkara, H.C. Patel, D.M. Kaye // *Clin Med Insights Cardiol.* – 2018. – Vol. 8, № 12. – P. 1179546817751609. – DOI: 1179546817751609.
46. Краием, Н. Динамика распространенности хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета в Нижегородской области с 2000 по 2017 год / Н. Краием, Д.С. Поляков, И.В. Фомин [и др.] // *Кардиология.* – 2018. – Т. 58. – № 2. – С. 25–32. – DOI:10.18087/cardio.2439.
47. Ponikowski, P. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the

special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2016. – Vol. 18, № 8. – P. 891–975. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehw383.

48. Savarese, G. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology / G. Savarese, P.M. Becher, L.H. Lund [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2023. – Vol. 118, № 17. – P. 3272–3287. – DOI: 10.1093/cvr/cvac013.

49. Howden, L.M. Age and sex composition: 2010 / L.M. Howden, J.A. Meyer // *Census Briefs.* United States Census Bureau. – 2011. – P. 15.

50. Roger, V.L. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association / V.L. Roger, A.S. Go, D.M. Lloyd-Jones [et al.] // *Circulation.* – 2010. – Vol. 24, № 16. – P. 18–209 – DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182009701.

51. Фомин, И.В. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН / И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев [и др.] // *Журнал Сердечная Недостаточность.* – 2006. – Т. 7, № 3. – С.112–115.

52. Беленков, Ю. Н. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации данные ЭПОХА-ХСН (часть 2) / Ю.Н. Беленков, И.В. Фомин, В.Ю. Мареев [и др.] // *Журнал Сердечная Недостаточность.* – 2006. – Т. 7. – № 3. – С. 3–7.

53. Фомин, И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И. В. Фомин // *Российский кардиологический журнал.* – 2016. – № 8. – С. 7–13. – DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.

54. Акашева, Д. У. Сердце и возраст (часть I): теории старения, морфологические изменения / Д. У. Акашева, И. Д. Стражеско, Е.Н. Дудинская [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 88–94. – DOI: 10.15829/1728-8800-2013-1-88-94.

55. Shah, S.J. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction: a multiorgan roadmap / S.J. Shah, D.W. Kitzman, B.A. Borlaug [et al.]

// Circulation. – 2016. – Vol. 134, № 1 – P. 73–90. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884.

56. Björklund, J. Factors affecting hospitalization and mortality in a retrospective study of elderly patients with heart failure / J. Björklund, L. Pettersson, B. Agvall // BMC Cardiovasc Disord. – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 227. – DOI: 10.1186/s12872-024-03871-6.

57. Tromp, J. Heart failure with preserved ejection fraction in Asia / J. Tromp, T.H. Teng, W.T. Tay [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2019. – Vol. 21, № 1. – P. 23–36. – DOI: 10.1002/ejhf.1227.

58. Tromp, J. Age-related characteristics and outcomes of patients with heart failure with preserved ejection fraction / J. Tromp, L. Shen, P.S. Jhund [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2019. – Vol. 74, № 5. – P. 601–612. – DOI: 10.1016/j.jacc.2019.05.052.

59. Liu, K. Healthy lifestyle through young adulthood and low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study / K. Liu, M.L. Daviglius, C.M. Loria [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 125, № 8. – P. 996–1004. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.060681.

60. Matsis, K. Differing Clinical Characteristics Between Young and Older Patients Presenting with Myocardial Infarction / K. Matsis, A. Holley, A. Al-Sinan [et al.] // Heart Lung Circ. – 2017. – Vol. 26, № 6. – P. 566–571. – DOI: 10.1016/j.hlc.2016.09.007.

61. Teramoto, K. Epidemiology and Clinical Features of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / K. Teramoto, T.K. Teng, C. Chandramouli [et al.] // Card Fail Rev. – 2022. – № 8. – P. 8–27. – DOI: 10.15420/cfr.2022.06.

62. Cilia, L. Heart failure with preserved ejection fraction: prevention and management / L. Cilia, A. Saeed, H.V. Ganga [et al.] // Am J Lifestyle Med. – 2017. – Vol. 13, № 2. – P. 182–189. – DOI: 10.1177/1559827617695219.

63. Galderisi, M. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European

Association of Cardiovascular Imaging / M. Galderisi, B. Cosyns, T. Edvardsen [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2017. – Vol. 18, № 12. – P. 1301–1310. – DOI: 10.1093/ehjci/jex244.

64. Benjamin, E.J. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association / E.J. Benjamin, S.S. Virani, C.W. Callaway [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137, № 12. – P. 67–492. – DOI: 10.1161/CIR.0000000000000573.

65. Tadic, M. Sex and heart failure with preserved ejection fraction: from pathophysiology to clinical studies / M. Tadic, C. Cuspidi, S. Plein [et al.] // *J Clin Med*. – 2019. – Vol. 8, № 6. – P. 1–14. – DOI: 10.3390/jcm8060792.

66. Pedersen, L.R. Risk Factors for Myocardial Infarction in Women and Men: A Review of the Current Literature / L.R. Pedersen, D. Frestad, M.M. Michelsen [et al.] // *Curr Pharm Des*. – 2016. – Vol. 22, № 25. – P. 3835–3852. – DOI: 10.2174/1381612822666160309115318.

67. Lavie, C.J. Update on obesity and obesity paradox in heart failure / C.J. Lavie, A. Sharma, M.A. Alpert [et al.] // *Prog Cardiovasc Dis*. – 2016. – Vol. 58, № 4. – P. 393–400. – DOI: 10.1016/j.pcad.2015.12.003.

68. Alpert, M.A. Impact of obesity and weight loss on cardiac performance and morphology in adults / M.A. Alpert, J. Omran, A. Mehra [et al.] // *Prog Cardiovasc Dis*. – 2014. – Vol. 56, № 4. – P. 391–400. – DOI: 10.1016/j.pcad.2013.09.003.

69. Alpert, M.A. Obesity and heart failure: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations and management / M.A. Alpert, C.J. Lavie, H. Agrawal [et al.] // *Transl Res*. – 2014. – № 164. – P. 345–356. – DOI: 10.1016/j.trsl.2014.04.010.

70. Sung, J.K. Obesity and preclinical changes of cardiac geometry and function / J.K. Sung, J.Y. Kim // *Korean Circ J*. – 2010. – Vol. 40, № 2. – P. 55–61. – DOI: 10.4070/kcj.2010.40.2.55.

71. Aurigemma, G.P. Cardiac remodeling in obesity / G.P. Aurigemma, G. de Simone, T.P. Fitzgibbons // *Circ Cardiovasc Imaging*. – 2013. – Vol. 6, № 1. – P. 142–152. – DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.111.964627.

72. Woodwiss, A.J. Obesity promotes left ventricular concentric rather than eccentric geometric remodeling and hypertrophy independent of blood pressure / A.J. Woodwiss, C.D. Libhaber, O.H. Majane [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2008. – № 21. – P. 1144–1151. – DOI: 10.1038/ajh.2008.252.
73. Shufelt, C.L. Sex-Specific Physiology and Cardiovascular Disease / C.L. Shufelt, C. Pacheco, M.S. Tweet [et al.] // *Adv Exp Med Biol.* – 2018. – Vol. 10, № 65. – P. 433–454. – DOI: 10.1007/978-3-319-77932-4_27.
74. Kitzman, D.W. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial / D.W. Kitzman, P. Brubaker, T. Morgan [et al.] // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315, № 1. – P. 36–46. – DOI: 10.1001/jama.2015.17346.
75. Bozkurt, B. Contributory risk and management of comorbidities of hypertension, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and metabolic syndrome in chronic heart failure. A scientific statement from the American Heart Association / B. Bozkurt, D. Aguilar, A. Deswal [et al.] // *Circulation.* – 2016. – Vol. 134, № 23. – P. 535–578. – DOI:10.1161/CIR.0000000000000450.
76. Madamanchi, C. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure / C. Madamanchi, H. Alhosaini, A. Sumida [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2014. – Vol. 176, № 3. – P. 611–617. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.08.007.
77. Magliano, D.J. IDF diabetes atlas [Internet] / D.J. Magliano, E.J. Boyko, IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee // 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation. – 2021.
78. Дедова, И. И. Эндокринология. Национальное руководство. / И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 832 – ISBN 978-5-9704-4496-2.
79. Zimmet, P.Z. Diabetes and its drivers: the largest epidemic in human history? / P.Z. Zimmet // *Clin Diabetes Endocrinol.* – 2017. – Vol. 3, № 1. – P. 1–8. – DOI: 10.1186/s40842-016-0039-3.

80. Xu, G. Prevalence of diagnosed type 1 and type 2 diabetes among US adults in 2016 and 2017: population based study / G. Xu, B. Liu, Y. Sun [et al.] // *BMJ*. – 2018. – P. 1–7. – DOI:10.1136/bmj.k1497.
81. Ворожцова, И.Н. Влияние сахарного диабета 2-го типа на миокард пациентов с ишемической болезнью сердца / И.Н. Ворожцова, О.В. Будникова, С.А. Афанасьев [и др.] // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. – 2018. – Т. 33, № 1. – С. 14–20. – DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-1-14-20.
82. Afanasiev, S. A. The impact of type 2 diabetes mellitus on long-term prognosis in patients of different ages with myocardial infarction / S. A. Afanasiev, A. A. Garganeeva, E. A. Kuzheleva [et al.] // *Journal of Diabetes Research*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 1780683. – DOI: 10.1155/2018/1780683.
83. van Melle, J.P. Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease: data from the heart and soul study / J.P. van Melle, M. Bot, P. de Jonge [et al.] // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33, № 9. – P. 2084–2089. – DOI: 10.2337/dc10-0286.
84. Elendu, C. Heart failure and diabetes: understanding the bidirectional relationship / C. Elendu, D.C. Amaechi, T.C. Elendu [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2023. – Vol. 102, № 37. – P. 1–7. – DOI: 10.1097/MD.00000000000034906.
85. Wang, J. Causes and characteristics of diabetic cardiomyopathy / J. Wang, Y. Song, Q. Wang [et al.] // *Rev Diabet Stud*. – 2006. – Vol. 3, № 3. – P. 108–117. – DOI: 10.1900/RDS.2006.3.108.
86. Petrie, M.C. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes / M.C. Petrie, S. Verma, K.F. Docherty [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323. – P. 1353–1368. – DOI: 10.1001/jama.2021.2802.
87. Park, J.J. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of heart failure in diabetes / J.J. Park // *Diabetes Metab J*. – 2021. – Vol. 45, № 2. – P. 146–157. – DOI: 10.4093/dmj.2020.0282.

88. Pazin-Filho A. HbA 1c as a risk factor for heart failure in persons with diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study / A. Pazin-Filho, A. Kottgen, A.G. Bertoni [et al.] // *Diabetologia*. – 2008. – Vol. 51, № 12. – P. 2197–2204.
89. Echouffo-Tcheugui, J.B. Duration of diabetes and incident heart failure: the ARIC (atherosclerosis risk in communities) Study / J.B. Echouffo-Tcheugui, S. Zhang, R. Florido // *JACC Heart Fail.* – 2021. – Vol. 9, № 8. – P. 594–603. – DOI: 10.1016/j.jchf.2021.06.005.
90. Rawshani, A. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes / A. Rawshani, S. Rawshani A Franzén [et al.] // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 379. – P. 633–644. – DOI: 10.1056/NEJMoa1800256.
91. Lam, C.S. Diabetic cardiomyopathy: an expression of stage B heart failure with preserved ejection fraction. / C.S. Lam // *Diab Vasc Dis Res.* – 2015. – Vol. 12, № 4. – P. 234–238. – DOI: 10.1177/1479164115579006.
92. Kristensen, S.L. Prevalence of prediabetes and undiagnosed diabetes in patients with HFpEF and HFrEF and associated clinical outcomes / S.L. Kristensen, P.S. Jhund, M.M.Y. Lee [et al.] // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2017. – Vol. 31, № 5–6. – P. 545–9. – DOI: 10.1007/s10557-017-6754-x.
93. Шляхто, Е. В. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации «ПРИОРИТЕТ-ХСН»: исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов / Е. В. Шляхто, Ю. Н. Беленков, С. А. Бойцов [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2023. – № 10. – С. 55–93. – DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5593.
94. Mgbemena, O. Role of diabetes mellitus in heart failure with preserved ejection fraction: a review article / O. Mgbemena, Y. Zhang, G. Velarde // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13, № 11. – P. 193–198. – DOI: 10.7759/cureus.19398.
95. Драпкина, О.М. Хроническая сердечная недостаточность при ишемических болезнях сердца: анализ медицинских свидетельств о смерти / О.М. Драпкина, И.В. Самородская, Т.К. Чернявская [и др.] // *Кардиоваскулярная*

терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 7. – С. 30–39. – DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3039.

96. Kaski, J.C. Reappraisal of ischemic heart disease / J.C. Kaski, F. Crea, B.J. Gersh [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138, № 14. – P. 1463–1480. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031373.

97. D'Amario, D. Microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction / D. D'Amario, S. Migliaro, J.A. Borovac [et al.] // *Front Physiol*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1347. – DOI: 10.3389/fphys.2019.01347.

98. Shah, S.J. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF / S.J. Shah, C.S.P. Lam, S. Svedlund [et al.] // *Eur Heart J*. – 2018. – Vol. 39, № 37. – P. 3439–3450. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehy804.

99. Surkova, E. Relative prognostic importance of left and right ventricular ejection fraction in patients with cardiac diseases / E. Surkova, D. Muraru, D. Genovese [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. – 2019. – Vol. 32, № 11. – P. 1407–1415. – DOI: 10.1016/j.echo.2019.06.009.

100. Puwanant, S. Right ventricular function in patients with preserved and reduced ejection fraction heart failure / S. Puwanant, T.C. Priester, F. Mookadam [et al.] // *Eur J Echocardiogr*. – 2009. – Vol. 10, № 6. – P. 733–737.

101. Gorter, T.M. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / T.M. Gorter, D.J. van Veldhuisen, J. Bauersachs [et al.] // *Eur J Heart Fail*. – 2018. – Vol. 20, № 1. – P. 16–37. – DOI: 10.1002/ejhf.1029.

102. Alpert, C.M. Symptom burden in heart failure: assessment, impact on outcomes, and management / C.M. Alpert, M.A. Smith, S.L. Hummel [et al.] // *Heart Fail Rev*. – 2017. – Vol. 22. – P. 25–39. – DOI: 10.1007/s10741-016-9581-4.

103. Zimbarra Cabrita, I. Right ventricular function in patients with pulmonary hypertension; the value of myocardial performance index measured by tissue Doppler

imaging / I. Zimbarra Cabrita, C. Ruisanchez, D. Dawson [et al.] // Eur J Echocardiogr. – 2010. – Vol. 11, № 8. – P. 719–724. – DOI: 10.1093/ejehocardiography/jeq051.

104. Мареев, В.Ю. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев // Кардиология. – 2018. – № 58. – С. 1–164. – DOI: 10.18087/cardio.2475.

105. Браунвальд, Е. Болезни сердца по Браунвальду. В 4 т. Т. 4: руководство по сердечно-сосудистой медицине / Е. Браунвальд, П. Либби, Р.О. Боноу [и др.] - М.: Логосфера, 2015. – С. 808. – ISBN 9785986570488.

106. Stehouwer, C.D.A. Microvascular dysfunction and hyperglycemia: a vicious cycle with widespread consequences / C.D.A. Stehouwer // Diabetes. – 2018. – Vol. 67, № 9. – P. 1729. – DOI: 10.2337/dbi17-0044.

107. Juni, R.P. Cardiac microvascular endothelial enhancement of cardiomyocyte function is impaired by inflammation and restored by empagliflozin / R.P. Juni, D.W.D. Kuster, M. Goebel [et al.] // JACC Basic Transl. Sci. – 2019. – Vol. 4, № 5. – P. 575–591. – DOI: 10.1016/j.jacbts.2019.04.003.

108. Adingupu, D.D. SGLT2 inhibition with empagliflozin improves coronary microvascular function and cardiac contractility in prediabetic ob/ob(-/-) mice / D.D. Adingupu, S.O. Gopel, J. Gronros [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 16. – DOI: 10.1186/s12933-019-0820-6.

109. Xue, M. Empagliflozin prevents cardiomyopathy via sGC-cGMP-PKG pathway in type 2 diabetes mice / M. Xue, T. Li, Y. Wang [et al.] // Clin. Sci. – 2019. – Vol. 133, № 15. – P. 1705–1720. – DOI: 10.1042/CS20190585.

110. Heidenreich, P.A. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines / P.A. Heidenreich, B. Bozkurt, D. Aguilar [et al.] // Circulation. – 2022. – Vol. 145, № 18. – P. 895–1032. – DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063.

111. Mert, G.Ö. Comparing the diagnostic performance of HFA-PEFF and H2FPEF scoring systems in heart failure with preserved ejection fraction patients:

insights from the APOLLON registry. – G.Ö. Mert, B. Özlek, E. Özlek [et al.] // *Anatol J Cardiol.* – 2023. – Vol. 27, № 9. – P. 539–548. – DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2023.3345.

112. Amanai, S. The H2FPEF and HFA-PEFF algorithms for predicting exercise intolerance and abnormal hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction / S. Amanai, T. Harada, K. Kagami [et al.] // *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12, №1. – P. 13. – DOI: 10.1038/s41598-021-03974-6.

113. Barandiaran Aizpurua, A. validation of the HFA-PEFF score for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction / A. Barandiaran Aizpurua, S. Sanders-van Wijk, H.P. Brunner-La Rocca [et al.] – *Eur J Heart Fail.* – 2020. – Vol. 22, № 3. – P. 413–421. – DOI: 10.1002/ejhf.1614.

114. Ho, J.E. Differential clinical profiles, exercise responses, and outcomes associated with existing HFpEF definitions / J.E. Ho, E.K. Zern, L. Wooster [et al.] // *Circulation.* – 2019. – Vol. 140, № 5. – P. 353–365. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039136.

115. Eisman, A.S. Pulmonary capillary wedge pressure patterns during exercise predict exercise capacity and incident heart failure / A.S. Eisman, R.V. Shah, B.P. Dhakal [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2018. – Vol. 11, № 5. – P. 47–50. – DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004750.

116. Reddy, Y.N.V. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction / Y.N.V. Reddy, R.E. Carter, M. Obokata [et al.] // *Circulation.* – 2018. – Vol. 138, № 9. – P. 861–870. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.

117. Anjan, V.Y. Prevalence, clinical phenotype, and outcomes associated with normal B-type natriuretic peptide levels in heart failure with preserved ejection fraction / V.Y. Anjan, T.M. Loftus, M.A. Burke [et al.] // *The American Journal of Cardiology.* – 2012. – Vol. 110, № 6. – P. 870–876. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.05.014.

118. Гарганеева, А.А. Изменения характеристик и лечения больных с хронической сердечной недостаточностью, поступивших в кардиологический стационар в 2002 и 2016 годах / А.А. Гарганеева, Е.А. Кужелева, М.А.

Кузьмичкина [и др.] // Кардиология. – 2018. – № 58. – С. 18–26. – DOI: 10.18087/cardio.2605.

119. Зарудский, А.А. Эпидемиология хронической систолической сердечной недостаточности на современном этапе / А.А. Зарудский, Е.В. Шелякина, И.Ю. Шкилева [и др.] // Health and Education Millennium. – 2017. – Т. 19, № 12. – С. 19–21.

120. Meng, W. Prognosis of early-stage HFpEF in the community-dwelling elderly: The Northern Shanghai Study / W. Meng, H. Yang, Z. Ren [et al.] // ESC Heart Fail. – 2025. – Vol. 12, № 1. – P. 229–238. – DOI: 10.1002/ehf2.15060.

121. Thibodeau, J.T. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea / J.T. Thibodeau, A.T. Turer, S.K. Gualano [et al.] // JACC Heart Fail 2014. – Vol. 2, № 1. – P. 24–31. – DOI: 10.1016/j.jchf.2013.07.009.

122. Baeza-Trinidad, R. Assessment of bendopnea impact on decompensated heart failure / R. Baeza-Trinidad, J.D. Mosquera-Lozano, L. El Bikri // Eur J Heart Fail. – 2017. – Vol. 19, № 1. – P. 111–115. – DOI: 10.1002/ejhf.610.

123. Thibodeau, J.T. Bendopnea and risk of adverse clinical outcomes in ambulatory patients with systolic heart failure / J. T. Thibodeau, B.E. Jenny, J.O. Maduka [et al.] // Am Heart J. – 2017. – № 183. – P. 102–107. – DOI: 10.1016/j.ahj.2016.09.011.

124. Dominguez-Rodriguez, A. Association between bendopnea and key parameters of cardiopulmonary exercise testing in patients with advanced heart failure / A. Dominguez-Rodriguez, J.T. Thibodeau, P. Abreu-Gonzalez [et al.] // Journal of Cardiac Failure. – 2016. – Vol. 22, № 2. – P. 163–165. – DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.12.013.

125. Гасанова, А.Д. Оценка риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса при наличии симптома бендопноэ / А.Д. Гасанова, Д.О. Драгунов, А.В. Соколова [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 4. – P. 48–53. – DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n1043.

126. Драгунов, Д.О. Выраженность бендопноэ как прогностический маркер декомпенсации хронической сердечной недостаточности / Д.О. Драгунов, А.В. Соколова, Г.П. Арутюнов [и др.] // Клин фармакол тер. – 2018. – Т. 27, № 5. – С. 52–56. – DOI: 10.32756/0869-5490-2018-5-52-56.
127. Baeza-Trinidad, R. Prevalence of bendopnea in general population without heart failure / R. Baeza-Trinidad, O. Isaula-Jimenez, C. Peinado-Adiego [et al.] // Eur J Intern Med. – 2018. – № 50. – P. 21–22. – DOI: 10.1016/j.ejim.2017.11.007.
128. Pranata, R. Clinical significance of bendopnea in heart failure — Systematic review and meta-analysis / R. Pranata, E. Yonas, V. Chintya [et al.] // Indian Heart Journal. – 2019. – Vol. 71, № 3. — P. 277–283. – ISSN 0019-4832. – DOI: 10.1016/j.ihj.2019.05.001.
129. McDonnell, M.J. Bendopnoea in exercise limited patients with COPD / M.J. McDonnell, N. Duignan, C.D. Campbell [et al.] // Respir Med. – 2019. – Vol. 154. – P. 141–143. – DOI: 10.1016/j.rmed.2019.05.011.
130. de la Espriella, R. Bending oxygen saturation index and risk of worsening heart failure events in chronic heart failure / R. de la Espriella, M. Amiguet, G. Minana [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2022. – Vol. 24, № 11. – P. 2108–2117. – DOI: 10.1002/ejhf.2651.
131. Berezin, A.E. Prognostication in different heart failure phenotypes: the role of circulating biomarkers / A.E. Berezin // J Circ Biomark. – 2016. – Vol. 5, № 6. – P. 1–6. – DOI: 10.5772/62797.
132. Yuen, T. Do heart failure biomarkers influence heart failure treatment response? / T. Yuen, P. Gouda, R. Margaryan [et al.] // Curr Heart Fail Rep. – 2023. – Vol. 20. – №5. – P. 358–373. – DOI: 10.1007/s11897-023-00625-x.
133. Remmelzwaal, S. Natriuretic peptides for the detection of diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction—a systematic review and meta-analysis / S. Remmelzwaal, A. van Ballegooijen J., L. J. Schoonmade // BMC Medicine. – 2020. – Vol. 18, № 1. – DOI:10.1186/s12916-020-01764-x.

134. Ларина, В.Н. Хроническая сердечная недостаточность. В помощь врачу амбулаторного звена: монография / В.Н. Ларина / М.: Издательство РАМН. 2019; С.168.

135. Мареев, Ю. В. Сложности в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в реальной клинической практике: диссонанс между клиникой, эхокардиографическими изменениями, величиной натрийуретических пептидов и шкалой H2FPEF / Ю. В. Мареев, А. А. Гарганеева, О. В. Тукиш [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 12. – С. 37–45 – DOI: 10.18087/cardio.n695.

136. Vaishnav, J. Highest obesity category associated with largest decrease in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients hospitalized with heart failure with preserved ejection fraction / J. Vaishnav, J.E. Chasler, Y.J. Lee [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2020. – Vol. 9, № 15 – P. 13 – DOI: 10.1161/JAHA.119.015738.

137. Kristensen, S.L. Relative importance of history of heart failure hospitalization and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level as predictors of outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction / S.L. Kristensen, P.S. Jhund, L. Kober [et al.] // JACC Heart Fail. – 2015. – Vol. 3, № 6. – P. 478–486. – DOI: 10.1016/j.jchf.2015.01.014.

138. Redfield, M.M. Plasma brain natriuretic peptide concentration: Impact of age and gender / M.M. Redfield, R.J. Rodeheffer, S.J. Jacobsen [et al.] // Jr. J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 40, № 5. – P. 976–982. – DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02059-4.

139. Xiao, H. IL-18 cleavage triggers cardiac inflammation and fibrosis upon β -adrenergic insult / H.Xiao, H. Li, J-J Wang [et al.] // Eur Heart J. – 2018. – Vol. 39, № 1. – P. 60–69. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehx261.

140. Sekiguchi, K. Cross-regulation between the renin–angiotensin system and inflammatory mediators in cardiac hypertrophy and failure / K. Sekiguchi, X. Li, M. Coker [et al.] // Cardiovasc Res Oxford Acad. – 2004. – Vol. 63, № 3. – P. 433–442. – DOI: 10.1016/j.cardiores.2004.02.005.

141. Daou, D. Inflammatory mechanisms in heart failure with preserved ejection fraction / D. Daou, T.G. Gillette, J.A. Hill // *Physiology (Bethesda)*. – 2023. – Vol. 38, № 5. – P. 217–230. – DOI: 10.1152/physiol.00004.2023.

142. Fu, Z. Association of systemic inflammatory markers with clinical adverse prognosis and outcomes in HFpEF: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / Z. Fu, P. Liu, X. Gao [et al.] // *Front Cardiovasc Med*. – 2024. – Vol. 11. – P. 10. – DOI: 10.3389/fcvm.2024.1461073.

143. Meijers, W.C. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association (HFA), European Society of Cardiology (ESC) / W.C. Meijers, A. Bayes-Genis, A. Mebazaa [et al.] // *Eur J Heart Fail*. – 2021. – Vol. 23, № 10. – P. 1610–1632. – DOI: 10.1002/ejhf.2346.

144. Houben, A.J.H.M. Microvascular dysfunction: determinants and treatment, with a focus on hyperglycemia / A.J.H.M. Houben, C.D.A. Stehouwer // *Endocr. Metab. Sci*. 2021. – Vol. 2, № 100073. – P. 9. – DOI: 10.1016/j.endmts.2020.100073.

145. Ларина, В.Н. Хроническая сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий: обновления и перспективы / В.Н. Ларина, И.К. Скиба, А.С. Скиба [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2022. – Т. 27, № 7. – С. 183–190. – DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5018.

146. Бокерия, Л.А. Фибрилляция предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью: выбор стратегии и оптимального лечения / Л.А. Бокерия, З.Ю. Бжикшиев, Ф.С. Гафуров // *Анналы аритмологии*. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 194–203. – DOI: 10.15275/annaritm.2020.3.5.

147. Sara, J.D. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease / J.D. Sara, R.J. Widmer, Y. Matsuzawa [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv*. – 2015. – Vol. 8, № 11. – P. 1445–1453. – DOI: 10.1016/j.jcin.2015.06.017.

148. Toya, T. Risk stratification of patients with NonObstructive coronary artery disease using resistive reserve ratio / T. Toya, A. Ahmad, M.T. Corban [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2021. – Vol. 10, № 11. – P. 19. – DOI: 10.1161/JAHA.120.020464.

149. Toya, T. Prognostic impact and clinical outcomes of coronary flow reserve and hyperaemic microvascular resistance / T. Toya, M.T. Corban, J.Y. Park [et al.] // *EuroIntervention*. – 2021. – Vol. 17, № 7. – P. 569–575. – DOI: 10.4244/EIJ-D-20-00853.

150. Sinha, A. Untangling the pathophysiologic link between coronary microvascular dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction / A. Sinha, H. Rahman, A. Webb [et al.] // *Eur Heart J*. – 2021. – Vol. 42, № 43. – P. 4431–4441. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehab653.

151. Копьева, К.В. Прогностическая роль резерва миокардиального кровотока у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракции выброса / К.В. Копьева, А.Н. Мальцева, Е.В. Гракова [и др.] – *Бюллетень сибирской медицины*. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 41–50. – DOI: 10.20538/1682-0363-2023-1-41-50.

152. Сережина, Е.К. Биомаркеры повреждения и ремоделирования миокарда в диагностике сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса / Е.К. Сережина, А.Г. Обрезан // *РМЖ. Медицинское обозрение*. – 2019. – Т. 3. – № 10. – С. 23–26.

153. Kempf, T. Prognostic Utility of Growth Differentiation Factor-15 in Patients with Chronic Heart Failure / T. Kempf, S. von Haehling, T. Peter [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 50, № 11. – P. 1054–1060. – DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.091.

154. Mendez Fernandez, A.B. Growth differentiation factor 15 as mortality predictor in heart failure patients with non-reduced ejection fraction / A.B. Mendez Fernandez, A. Ferrero-Gregori, A. Garcia-Osuna [et al.] // *ESC Heart Failure*. – 2020. – Vol. 7, № 5. – P. 2223–2229. – DOI: 10.1002/ehf2.12621.

155. Izumiya, Y. Growth differentiation factor-15 is a useful prognostic marker in patients with heart failure with preserved ejection fraction / Y. Izumiya, S. Hanatani, Y. Kimura [et al.] // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 30, № 3. – P. 338–344. – DOI: 10.1016/j.cjca.2013.12.010.

156. Wang, J. Growth differentiation factor 15 predicts cardiovascular events in stable coronary artery disease / J. Wang, L.N. Han, D.S. Ai [et al.] // J Geriatr Cardiol. – 2023. – Т. 20, № 7. – P. 527–537. – DOI: 10.26599/1671-5411.2023.07.007.

157. Кривошеева, Е.Н. Ростовый фактор дифференцировки-15 и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий после планового чрескожного коронарного вмешательства / Е. Н. Кривошеева, Е. С. Кропачева, А. Б. Добровольский [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 7. – С. 44–57. – DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4457.

158. Bonaterra, G.A. Growth differentiation factor-15 deficiency inhibits atherosclerosis progression by regulating interleukin-6-dependent inflammatory response to vascular injury / G.A. Bonaterra, S. Zügel, J. Thogersen [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2012. – Vol. 1, № 6. – P. 14 – DOI: 10.1161/JAHA.112.002550.

159. Кужелева, Е.А. Ассоциации ростового фактора дифференцировки 15 с клиническими особенностями хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса в зависимости от анамнеза инфаркта миокарда / Е.А. Кужелева, А.А. Гарганеева, В.А. Александренко [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 5. – С. 59–64. – DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1449.

160. Li, J. Additional diagnostic value of growth differentiation factor-15 (GDF-15) to N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with different stages of heart failure / J. Li, Y. Cui, A. Huang [et al.] // Med Sci Monit. – 2018. – Vol. 18, № 24. – P. 4992–4999. – DOI: 10.12659/MSM.910671.

161. Chan, M.M. Growth differentiation factor 15 in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction / M.M. Chan, R. Santhanakrishnan, J.P. Chong [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2016. – Vol. 18, №1. – P. 81–88. – DOI: 10.1002/ehhf.431.

162. An, N. Regulatory mechanisms of the NLRP3 inflammasome, a novel immune-inflammatory marker in cardiovascular diseases / N. An, Y. Gao, Z. Si [et al.] // Front Immunol. – 2019. – Vol. 10, № 1592. – P. 11. – DOI: 10.3389/fimmu.2019.01592.

163. Martinon, F. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta / F. Martinon, K. Burns, J. Tschopp // *Molecular Cell*. – 2002. – Vol. 10, № 2. – P. 417–426. – DOI: 10.1016/s1097-2765(02)00599-3.

164. Yin, Y. Inflammasomes are differentially expressed in cardiovascular and other tissues / Y. Yin., Y. Yan, X. Jiang [et al.] // *International journal of immunopathology and pharmacology*. – 2009. – Vol. 22, № 2. – P. 311–322. – DOI: 10.1177/039463200902200208.

165. Furman, D. Apoptosis and other immune biomarkers predict influenza vaccine responsiveness / D. Furman, V. Jojic, B. Kidd [et al.] // *Molecular Systems Biology*. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 659–659. – DOI: 10.1038/msb.2013.15.

166. Duewell, P. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals / P. Duewell, H. Kono, K. Rayner [et al.] // *Nature*. – 2010. – Vol. 464, № 7293. – P. 1357–1361. – DOI: 10.1038/nature08938.

167. Woldbaek, P.R. Daily administration of interleukin-18 causes myocardial dysfunction in healthy mice / P.R. Woldbaek, J.B. Sande, T.A. Stromme [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2005. – Vol. 289, № 2 – P. 708–714. – DOI: 10.1152/ajpheart.01179.2004.

168. Toldo, S. Formation of the inflammasome in acute myocarditis / S. Toldo, H. Kannan, R. Bussani [et al.] // – *Int J Cardiol*. – Elsevier. – 2014. – Vol. 171, № 3. – P. 119–121. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.12.137.

169. Коваленко, В.Н. Проблема качества жизни при хронической сердечной недостаточности / В.Н. Коваленко, Л.Г. Воронков // *Евразийский Кардиологический Журнал*. – 2012. – № 1. – С.49–56. – DOI: 10.38109/2225-1685-2012-1-49-56.

170. Ryazanov, A.S. The Effect of angiotensin receptor and neprilysin Inhibitors on quality of life in patients with heart failure with reduced ejection fraction and functional mitral regurgitation / A.S. Ryazanov, E.V. Shikh, O.V. Kechina [et al.] // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2022. – Vol. 18, № 6. – P. 662–668. – DOI: 10.20996/1819-6446-2022-12-05.

171. Testa, M.A. Assessment of quality of life outcomes / M.A. Testa, D.S. Simonson // *N Engl J Med.* – 1996. – № 334. – P. 835–840.
172. Juenger, J. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables / J. Juenger, D. Schellberg, S. Kraemer [et al.] // *Heart.* – 2002. – Vol. 87, № 3. – P. 235–24. – DOI: 10.1136/heart.87.3.235.
173. Нестеров, В.С. Хроническая сердечная недостаточность: современные проблемы и пути их решения / В.С. Нестеров, И.А. Урванцева, А.С. Воробьев // *ЛВ.* – 2018. – № 7. – С.4.
174. Ahmeti, A. Quality of life questionnaire predicts poor exercise capacity only in HFpEF and not in HFrEF / A. Ahmeti, M.Y. Henein, P. Ibrahim [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 268. – DOI:10.1186/s12872-017-0705-0.
175. Барбараш О.Л. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 / О.Л. Барбараш, Ю.А. Карпов, В.В. Кашталап [и др.] // *Российский кардиологический журнал.* – 2020. – Т. 25. – № 11. – С. 201–251. – DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076.
176. Недошивин, А.О. Исследование качества жизни и психологического статуса больных с хронической сердечной недостаточностью / А.О. Недошивин, А.Э. Кутузова, Н.Н. Петрова [и др.] // *Сердечная недостаточность.* – 2000. – Т. 1, № 4. – С. 148–159.
177. Полякова, В.В. Основы теории статистики: учебное пособие / В. В. Полякова, Н. В. Шаброва. – 2-е изд., испр. и доп. – Екатеринбург: Изд-во Уральского университета, 2015. – С. 148 – ISBN 978-5-7996-1520-8.
178. Selvaraj, S. Application of diagnostic algorithms for heart failure with preserved ejection fraction to the community / S. Selvaraj, P.L. Myhre, M. Vaduganathan [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2020. – Vol. 8, № 8. – P. 640–653. – DOI: 10.1016/j.jchf.2020.03.013.
179. Агеев, Ф.Т. К вопросу о возможности использования европейского (HFA-PEFF) и американского (H2FPEF) алгоритмов диагностики сердечной

недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в условиях реальной российской клинической практики / Ф.Т. Агеев, Е.Б. Яровая, А.Г. Овчинников // Кардиология. – 2022. – Т. 62. – № 12, С. 4–10. – DOI: 10.18087/cardio.2022.12.n2280.

180. Paulus, W.J. H2FPEF Score. At last, a properly validated diagnostic algorithm for heart failure with preserved ejection fraction / W. J. Paulus // Circulation. – 2018. – № 138. – P. 871–873. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035711.

181. Pieske, B. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Pieske, C. Tschöpe, R.A. de Boer [et al.] // Eur Heart J. – 2019. – Vol. 40, № 40. – P. 3297–3317 – DOI: 10.1093/eurheartj/ehz641.

182. Иванова, А. А. Сложные вопросы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на эхокардиографические исследования / А. А. Иванова, О. Н. Джигоева, Е. А. Лавренова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 5. – С. 79–85. – DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3565.

183. Mullens, W. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / W. Mullens, K. Damman, V. Harjola [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2019. – Vol. 21, № 21. – P. 137–155. – DOI: 10.1002/ejhf.1369.

184. Lassen, M. Heart Failure with Preserved vs. Reduced Ejection Fraction: Patient Characteristics, In-hospital Treatment and Mortality-DanAHF, a Nationwide Prospective Study / M. Lassen, E. Seisen, H. Soholm [et al.] // J Cardiovasc Transl Res. – 2024. – Vol. 17, № 2. – P. 265–274. – DOI: 10.1007/s12265-023-10385-7.

185. John, J.E. Coronary artery disease and heart failure with preserved ejection fraction: the ARIC study / J.E. John, B. Claggett, H. Skali [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2022. – Vol. 11, № 17. – P. 27. – DOI: 10.1161/JAHA.121.021660.

186. Anker, S.D. Patient phenotype profiling in heart failure with preserved ejection fraction to guide therapeutic decision making. A scientific statement of the

Heart Failure Association, the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology, and the European Society of Hypertension / S.D. Anker, M.S. Usman, M.S. Anker [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2023. – Vol. 25, № 7. – P. 936–955. – DOI: 10.1002/ejhf.2894.

187. Logeart, D. Heart failure with preserved ejection fraction: New challenges and new hopes / D. Logeart // *Presse Med.* – 2024. – Vol. 53, № 1. – P. 104–185. – DOI: 10.1016/j.lpm.2023.104185.

188. Marechaux, S. Prognostic importance of comorbidities in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction / S. Marechaux, M.M. Six-Carpentier, N. Bouabdallaoui [et al.] // *Heart Vessels.* – 2011. – Vol. 26, № 3. – P. 313–320. – DOI: 10.1007/s00380-010-0057-5.

189. Mentz, R.J. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction / R.J. Mentz, J.P. Kelly, T.G. Von Lueder [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 64, № 21. – P. 2281–2293. – DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.036.

190. Stratton, I.M. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study / I.M. Stratton, A.I. Adler, H.A. Neil [et al.] // *BMJ.* – 2000. – Vol. 321, № 7258. – P. 405–412. – DOI: 10.1136/bmj.321.7258.405.

191. Solomon, S.D. Baseline characteristics of patients with heart failure and preserved ejection fraction in the PARAGON-HF trial / S.D. Solomon, A.R. Rizkala, M.P. Lefkowitz [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2018. – Vol. 11, № 7. – P. 49–62. – DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.004962.

192. Shah, S.J. Evolving approaches to the management of heart failure with preserved ejection fraction in patients with coronary artery disease / S.J. Shah // *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* – 2010. – Vol. 12, № 1. – P. 58–75.

193. Silverman, M.G. Impact of race, ethnicity, and multimodality biomarkers on the incidence of new onset heart failure with preserved ejection fraction (from the multi ethnic study of atherosclerosis) / M.G. Silverman, B. Patel, R. Blankstein [et al.] //

Am J Cardiol. – 2016. – Vol. 117, № 9. – P. 1474–1481. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.02.017.

194. Gerber, Y. Atherosclerotic burden and heart failure after myocardial infarction / Y. Gerber, S.A. Weston, M. Enriquez-Sarano [et al.] // JAMA Cardiology. – 2016. – Vol. 1, № 2. – P. 156–162. – DOI: 10.1001/jamacardio.2016.0074.

195. Velagaleti, R.S. Heart failure in the twenty-first century: is it a coronary artery disease or hypertension problem? / R.S. Velagaleti, R.S. Vasan // Cardiol Clin. – 2007. – Vol. 25, № 4. – P. 487–495. – DOI: 10.1016/j.ccl.2007.08.010.

196. Ishii, K. Abnormal regional left ventricular systolic and diastolic function in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: clinical significance of post-ischemic diastolic stunning / K. Ishii, T. Suyama, M. Imai [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2009. – Vol. 54, № 17. – P. 1589–1597. – DOI: 10.1016/j.jacc.2009.06.030.

197. Diller, G.P. Evidence of improved regional myocardial function in patients with chronic stable angina and apparent normal ventricular function—a tissue Doppler study before and after percutaneous coronary intervention / G.P. Diller, B.S. Wasan, S.A. Thom [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. – 2009. – Vol. 22, № 2. – P. 177–182. – DOI: 10.1016/j.echo.2008.10.018.

198. Goldstein, D. Diastolic heart failure: a review of current and future treatment options / D. Goldstein, W.H. Frishman // Cardiol Rev. – 2021. – Vol. 29, № 2. – P. 82–88. – DOI: 10.1097/CRD.0000000000000303.

199. Gerber, Y. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010 / JAMA Intern Med // Y. Gerber, S.A. Weston, M.M. Redfield [et al.] – 2015. – Vol. 175, № 6. – P. 996–1004. – DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.0924.

200. Zile, M.R. Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: results from the irbesartan in heart failure with preserved ejection fraction study (I-Preserve) trial / M.R. Zile, W.H. Gaasch, I.S. Anand [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 121, № 12. – P. 1393–1405. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.909614.

201. Ahmed, A. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial / A. Ahmed, M.W. Rich, J.L. Fleg [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114, № 5. – P. 397–403. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628347.

202. Massie, B.M. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction / B.M. Massie, P.E. Carson, J.J. McMurray [et al.] // *N Engl J Med*. – 2008. – № 359. – P. 2456–2467. – DOI:10.1056/NEJMoa0805450.

203. Павлюкова, Е.Н. Сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса левого желудочка: роль диастолического стресс-теста в алгоритмах диагностики / Е.Н. Павлюкова, Д.А. Кужель // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 41–47. – DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4147.

204. Dewan, P. Sex-related differences in heart failure with preserved ejection fraction / P. Dewan, R. Rorth, V. Raparelli [et al.] // *Circ Heart Fail*. – 2019. – Vol. 12, № 12. – P. e000036. – DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006539.

205. Marwick, T.H. Ejection fraction pros and cons: JACC state-of-the-art review / T.H. Marwick // *J Am Coll Cardiol*. – 2018. – Vol. 72, № 19. – P. 2360–2379. – DOI: 10.1016/J.JACC.2018.08.2162.

206. Boonman-De Winter, L.J.M. Efficiently screening heart failure in patients with type 2 diabetes / L.J.M. Boonman-De Winter, F.H. Rutten, M.J. Cramer [et al.] // *Eur J Heart Fail*. – 2015. – Vol. 17, № 2. – P. 187–195. – DOI: 10.1002/EJHF.216.

207. Abubakar, M. Sex-specific differences in risk factors, comorbidities, diagnostic challenges, optimal management, and prognostic outcomes of heart failure with preserved ejection fraction: A comprehensive literature review / M. Abubakar, A. Saleem, M. Hajjaj [et al.] // *Heart Fail Rev*. – 2024. – Vol. 29, № 1. – P. 235–256. – DOI: 10.1007/s10741-023-10369-4.

208. Olofsson, M. Are elderly patients with suspected HF misdiagnosed? A primary health care center study / M. Olofsson, D. Edebro, K. Boman // *Cardiology*. – 2007. – Vol. 107, №4. – P. 226–232. – DOI: 10.1159/000095422.

209. van Ommen, A.M.L.N. Diastolic dysfunction and sex-specific progression to HFpEF: current gaps in knowledge and future directions / A.M.L.N. van Ommen,

E.D. Canto, M.J. Cramer [et al.] // BMC Medicine. – 2022. – Vol. 20, № 1. – P. 1–16. – DOI: 10.1186/S12916-022-02650-4.

210. Ofir, D. Sex differences in the perceived intensity of breathlessness during exercise with advancing age / D. Ofir, P. Laveneziana, K.A. Webb [et al.] // J Appl Physiol. – 2008. – Vol. 104, № 6. – P. 1583–1593. – DOI: 10.1152/japplphysiol.00079.2008.

211. Ostchega, Y. Hypertension prevalence among adults aged 18 and over: United States, 2017–2018 / Y. Ostchega, C.D. Fryar, T. Nwankwo [et al.] // In: NCHS Data Brief. – 2020. – № 364. – P. 1–8.

212. Kaur, G. Sex differences in heart failure with preserved ejection fraction: from traditional risk factors to sex-specific risk factors / G. Kaur, E. Lau // Women's Health. – 2022. – № 18. – DOI: 10.1177/17455057221140209.

213. Pravda, N.S. Coronary artery disease in women: a comprehensive appraisal / N.S. Pravda, O. Karny-Rahkovich, A. Shiyovich [et al.] // J Clin Med. – 2021. – Vol. 10. – P. 46–64. – DOI: 10.3390/JCM10204664.

214. Fernandez-Atucha, A. Sex differences in the aging pattern of renin–angiotensin system serum peptidases / A. Fernandez-Atucha, A. Izagirre, A.B. Fraile-Bermúdez [et al.] // Biol Sex Differ. – 2017. – Vol. 8, № 5. – P. 8. – DOI: 10.1186/S13293-017-0128-8.

215. Toering, T.J. Sex differences in renin-angiotensin-aldosterone system affect extracellular volume in healthy subjects / T.J. Toering, C.M. Gant, F.W. Visser [et al.] // Am J Physiol Renal Physiol. – 2018. – Vol. 314, № 5. – P. 873–878. – DOI: 10.1152/AJPRENAL.00109.2017.

216. Caruana, L. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from “diastolic heart failure” or from misdiagnosis? A prospective descriptive study / L. Caruana, M.C. Petrie, A.P. Davie [et al.] // BMJ. – 2000. – Vol. 321, № 7255. – P. 215–218. – DOI: 10.1136/bmj.321.7255.215.

217. Lam, C.S. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction / C.S. Lam, E. Donal, E. Kraigher-Krainer [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2011. – Vol. 13, № 1. – P. 18–22. – DOI: 10.1093/eurjhf/hfq121.

218. Messerli, F.H. The transition from hypertension to heart failure: contemporary update / F.H. Messerli, S.F. Rimoldi, S. Bangalore // *JACC Heart Fail.* – 2017. – Vol. 5, № 8. – P. 543–551. – DOI: 10.1016/j.jchf.2017.04.012.

219. Lloyd-Jones, D.M. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study / D.M. Lloyd-Jones, M.G. Larson, E.P. Leip [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 3068–3072.

220. Joury, A. New concepts in heart failure with preserved ejection fraction and hypertension / A. Joury, T. Gupta, S.R. Krim // *Curr Opin Cardiol.* – 2022. – Vol. 37, № 5. – P. 424–430. – DOI: 10.1097/HCO.0000000000000981.

221. Borlaug, B.A. Effects of sildenafil on ventricular and vascular function in heart failure with preserved ejection fraction / B.A. Borlaug, G.D. Lewis, S.E. McNulty [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2015. – Vol. 8, № 3. – P. 533–541. – DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001915.

222. Rodriguez-Iturbe, B. The immunological basis of hypertension / B. Rodriguez-Iturbe, H. Pons, Y. Quiroz [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2014. – Vol. 27, № 11. – P. 1327–1337. – DOI: 10.1093/ajh/hpu142.

223. Myhre, P.L. Management of hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: is there a blood pressure goal? / P.L. Myhre, S. Selvaraj, S.D. Solomon // *Curr Opin Cardiol.* – 2021. – Vol. 36. – P. 413–419. – DOI: 10.1097/HCO.0000000000000852.

224. Myhre, P.L. Diagnosing heart failure with preserved ejection fraction in 2019: the search for a gold standard / P.L. Myhre, M. Vaduganathan, S.J. Greene // *Eur J Heart Fail.* – 2020. – Vol. 22. – P. 422–424. – DOI: 10.1002/ejhf.1638.

225. McHugh, K. Heart failure with preserved ejection fraction and diabetes: JACC state-of-the-art review / K. McHugh, A.D. DeVore, J. Wu [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2019. – Vol. 73, № 5. – P. 602–611. – DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.033.

226. Jackson, A.M. Diabetes and pre-diabetes in patients with heart failure and preserved ejection fraction / A.M. Jackson, R. Rorth, J. Liu [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2022. – Vol. 24, № 3. – P. 497–509. – DOI: 10.1002/ejhf.2403.

227. Tribouilloy, C. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a prospective five-year study / C. Tribouilloy, D. Rusinaru, H. Mahjoub [et al.] // *Heart*. – 2008. – Vol. 94, № 11. – P. 1450–1455. – DOI: 10.1136/hrt.2007.128769.

228. Lejeune, S. Diabetic phenotype and prognosis of patients with heart failure and preserved ejection fraction in a real life cohort / S. Lejeune, C. Roy, A. Slimani [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 48. – DOI: 10.1186/s12933-021-01242-5.

229. Кужелева, Е.А. Приверженность лечению и качество жизни больных сердечно-сосудистыми заболеваниями на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи / Е.А. Кужелева, В.А. Федюнина, А.А. Гарганеева // *Евразийский Кардиологический Журнал*. – 2020. – № 2. – С. 34–40. – DOI: 10.38109/2225-1685-2020-2-34-40.

230. Омарова, Ю. В. Приверженность к терапии полиморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Ю. В. Омарова, Е. И. Тарловская, А. А. Мордвинов // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. – 2022. – Т. 10, № 1. – С. 45–52. – DOI: 10.23888/HMJ202210145-52.

231. Штегман, О.А. Приверженность к лечению амбулаторных больных хронической сердечной недостаточностью / О.А. Штегман, Л.С. Поликарпов, О.М. Новиков // *Сибирский медицинский журнал*. – 2013. – Т. 28, № 2. – С. 78–82.

232. Rao, V.N. Loop diuretic use and outcomes in chronic stable heart failure with preserved ejection fraction-reply / V.N. Rao, A. Pandey, L. Zhong [et al.] // *Mayo Clin Proc*. – 2021. – Vol. 96, № 2. – P. 503–506. – DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.11.006.

233. Jasinska-Piadlo, A. Management of patients with heart failure and preserved ejection fraction / A. Jasinska-Piadlo, P. Campbell // *Heart*. – 2023. – Vol. 109, № 11. – P. 874–883. – DOI: 10.1136/heartjnl-2022-321097.

234. Абдуллаева, К.Х. Качество жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса и симптомом бендопноэ / К.Х. Абдуллаева, Н.Р. Узбекова // *Экономика и социум*. – 2022. – Т. 95, № 4. – С. 577–581. – DOI: 10.18087/cardio.2507.

235. Dragunov, D.O. Quality of life in patients with heart failure with preserved ejection fraction and the bendopnea symptom / D.O. Dragunov, A.V. Sokolova, G.P. Arutyunov // *Kardiologiia*. – 2019. – Vol. 59. – P. 24 – 32. – DOI: 10.18087/cardio.2507.

236. Ларина, В.Н. Клиническая и прогностическая значимость бендопноэ у больных пожилого возраста, наблюдающихся в амбулаторных условиях / В.Н. Ларина, М.Г. Головкин, М.И. Захарова [и др.] // *КВТиП*. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 45–50. – DOI: 10.15829/1728-8800-2019-6-45-50.

237. Paulus, W.J. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation / W.J. Paulus, C. Tschöpe // *J Am Coll Cardiol*. – 2013. – Vol. 62. – P. 263–271. – DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.

238. Kohama, A. Pathologic involvement of the left ventricle in chronic cor pulmonale / A. Kohama, J. Tanouchi, H. Masatsugu [et al.] // *Chest*. – 1990. – Vol. 98, № 4. – P. 794–800. – DOI: 10.1378/chest.98.4.794.

239. Celeski, M. Traditional and advanced echocardiographic evaluation in chronic obstructive pulmonary disease: the forgotten relation / M. Celeski, A. Segreti, D. Polito [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2024. – Vol. 15, № 217. – P. 102–118. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2024.02.022.

240. Mooney, L. Impact of chronic obstructive pulmonary disease in patients with heart failure with preserved ejection fraction: insights from PARAGON-HF / L. Mooney, N.M. Hawkins, P.S. Jhund [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2021. – Vol. 10, № 23. – P. e021494. – DOI: 10.1161/JAHA.121.021494.

241. Малявин, А.Г. Диагностика и лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью: национальные клинические рекомендации / А. Г. Малявин, А. И. Мартынов, Т. В. Адашева [и др.]. – М., 2018. – 61 с.

242. Karatasakis, G.T. Prognostic significance of echocardiographically estimated right ventricular shortening in advanced heart failure / G.T. Karatasakis, L.A.

Karagounis, P.A. Kalyvas [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 82, № 3. – P. 329–334.

243. Кароли, Н.А. Факторы риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью / Н.А. Кароли, А.В. Бородкин, Н.А. Кошелева [и др.] // *Кардиология.* – 2018. – Т. 58. – № 9. – С. 39–47. – DOI: 10.18087/cardio.2485.

244. Hindricks, G. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres [et al.] // *Eur Heart J.* – 2021. – Vol. 42, № 5. – P. 373–498. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

245. Javed, S. Catheter ablation for atrial fibrillation in heart failure: untying the Gordian knot / S. Javed, I. Koniari, D. Fox [et al.] // *J Geriatr Cardiol.* – 2021. – Vol. 18, № 4. – P. 297–306. – DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2021.04.002.