

ЛУНЕВ

Виктор Иванович

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЛИЦ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ В АМБУЛАТОРНЫХ
УСЛОВИЯХ**

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена на кафедре поликлинической терапии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Ларина Вера Николаевна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Якушин Сергей Степанович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, заведующий кафедрой

Доктор медицинских наук, профессор

Васюк Юрий Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 20__ г. в _____ часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.01 при ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1) и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 г.

**Ученый секретарь
диссертационного совета
д.м.н., профессор**



Духанин Александр Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – клинический синдром, характеризующийся значительным уровнем заболеваемости и смертности, низким качеством жизни пациентов и высокими финансовыми затратами. Глобальная распространенность ХСН увеличивается и составляет 1–3%, заболеваемость относительно стабильна в пределах 1–20 случаев на 1000 человек [Savarese G. et al., 2022].

В структуре кардиальной патологии среди лиц старшего возраста преобладают госпитализированные пациенты с ХСН. Средний уровень госпитализации (на 1 млн человек в год) составляет 2671 (1771; 4317) случаев. В течение 4-5 недель после выписки из стационара регоспитализируются около 30% пациентов, в течение года после установления диагноза – около 50%. Среди лиц с клинически выраженной ХСН 30-дневная летальность составляет 2–3%, 5-летняя – 50-75% [Patel, J., et al., 2021; Seferović, P.M. et al., 2021; Savarese G. et al., 2022].

Некоторые симптомы и признаки ХСН неспецифичны, встречаются при ряде других состояний, не регистрируются в покое и проявляются только на высоте физической нагрузки, что значительно затрудняет диагностику, особенно у пожилых пациентов в силу мультиморбидности. Разработка алгоритмов и поиск дополнительных доступных и легко воспроизводимых в амбулаторных условиях маркеров декомпенсации клинического состояния могут улучшить диагностику. Кроме того, необходимы детальные исследования для лучшего понимания клинического профиля и выделения фенотипов амбулаторных пациентов старшего возраста с ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (ХСНсФВ) для персонализированного прогнозирования неблагоприятных исходов заболевания [Ageev Ф.Т. и др., 2022; Воронина Л.П. и др., 2020; Цыганкова О.В. и др., 2021; Cohen J.B. et al., 2020; Dunlay S. et al., 2017; Shah S.J. et al., 2015].

Индекс глобальной функции левого желудочка (ИГФ ЛЖ) – маркер, объединяющий функциональные и структурные характеристики ЛЖ. ИГФ ЛЖ отражает ремоделирование и производительность ЛЖ, учитывая изменения и объема, и массы миокарда, что обуславливает его преимущество по сравнению с ФВ ЛЖ, нечувствительной к изменениям массы ЛЖ. С 2013 года ИГФ ЛЖ рассчитывался по данным магнитно–резонансной томографии сердца [Mewton N. et al., 2013]. В последние годы появился ряд публикаций, где ИГФ ЛЖ рассчитывался по данным эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) и была показана его превосходящая прогностическая роль по сравнению с ФВ ЛЖ [Ларина В.Н. и др., 2020; Nwabuo C. et al., 2019].

Степень разработанности темы. В литературе представлено ограниченное количество работ по изучению ИГФ ЛЖ, отражающих, преимущественно, его прогностическую роль в отношении развития ХСН и сердечно–сосудистых заболеваний (ССЗ) у лиц без патологии

сердца [Mewton N. et al., 2013; Nwabuo C. et al., 2019] и неблагоприятных сердечно–сосудистых событий (НССС) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [Eitel I. et al., 2015; Reinstadler S.J. et al., 2016; Pezel T. et al., 2020; Канустина А.Ю. и др., 2021]. Имеются исследования, оценивающие роль ИГФ ЛЖ в прогнозировании неблагоприятного исхода у лиц с дилатационной кардиомиопатией [Liu T. et al., 2021], имплантированным кардиовертером–дефибриллятором [Schober A.L. et al., 2021], а также изучающие использование ИГФ ЛЖ для дифференциации сердечного амилоидоза от гипертрофической кардиомиопатии [Huang S. et al., 2020]. Количество работ, где ИГФ ЛЖ рассчитывался по данным ЭхоКГ и использовался в широкой клинической практике, ограничено [Nwabuo C. et al., 2019; Канустина А.Ю. и др., 2021]. В доступной научной литературе анализ вероятности неблагоприятного исхода в феногруппах пациентов с ХСНсФВ в зависимости от величины ИГФ ЛЖ не проводился.

Цель исследования: оценить клиническую и прогностическую значимость индекса глобальной функции левого желудочка у пациентов в возрасте 60 лет и старше с хронической сердечной недостаточностью, наблюдающихся в амбулаторных условиях.

Задачи исследования:

- 1) Определить клиническую и прогностическую значимость ИГФ ЛЖ у амбулаторных пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН.
- 2) Определить отрезное значение ИГФ ЛЖ для предсказания неблагоприятного прогноза (госпитализация по причине декомпенсации ХСН и/или ССЗ; летальный исход) у амбулаторных пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.
- 3) Оценить взаимосвязь и прогностическую роль ИГФ ЛЖ и бендопноэ у амбулаторных пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН.
- 4) На основании иерархического кластерного анализа выделить клинические феногруппы амбулаторных пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, имеющих неблагоприятный прогноз.
- 5) Разработать алгоритм для определения риска прогрессирования ХСН и вероятности неблагоприятного исхода с учетом величины ИГФ ЛЖ и наличия бендопноэ у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.

Научная новизна. Впервые на амбулаторном этапе проведена оценка клинической и прогностической значимости ИГФ ЛЖ с помощью ЭхоКГ исследования у амбулаторных пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН и разной ФВ ЛЖ.

Определено отрезное значение ИГФ ЛЖ для предсказания летального исхода у пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, которое составило 20,4% и менее по данным ретроспективного этапа, для предсказания госпитализации по причине декомпенсации ХСН и/или ССЗ – 23,2% и ниже по данным проспективного этапа.

Впервые показана связь ИГФ ЛЖ с бендопноэ, которое наиболее вероятно при ИГФ ЛЖ $\leq 21,5\%$. Установлено, что наличие бендопноэ при значении ИГФ ЛЖ $\leq 18,6\%$ свидетельствует о высоком риске летального исхода в группе пожилых пациентов с ХСН.

На основании результатов иерархического кластерного анализа определены клинические феногруппы амбулаторных пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСНсФВ, на основании которых впервые выделены группы риска неблагоприятного прогноза с учетом ИГФ ЛЖ.

Разработан научно обоснованный алгоритм стратификации риска прогрессирования ХСНсФВ и летального исхода с учетом значений ИГФ ЛЖ и наличия бендопноэ.

Теоретическая и практическая значимость работы. В работе доказана возможность определения ИГФ ЛЖ на основании данных рутинного ЭхоКГ, что позволяет использовать данный показатель в широкой клинической амбулаторной практике без увеличения материальных и временных затрат.

Результаты комплексного обследования и наблюдения пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН с разной ФВ ЛЖ свидетельствуют о тесной связи ИГФ ЛЖ с тяжестью клинического состояния, определяемого более высоким функциональным классом ХСН, и уровнем N-концевого-проМНУП.

Подтвержденная связь ИГФ ЛЖ с бендопноэ, а последнего – с ФВ ЛЖ, позволяет рассматривать ИГФ ЛЖ и бендопноэ в качестве дополнительных маркеров, отражающих тяжесть клинического состояния, высокую степень ремоделирования миокарда ЛЖ и неблагоприятный прогноз у амбулаторных пациентов старшего возраста с ХСН.

Простота расчета ИГФ ЛЖ позволяет рекомендовать определение данного индекса врачами амбулаторного звена (врачами общей практики и функциональной диагностики, терапевтами, кардиологами) у пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН.

Возможно использование результатов исследования в разработке учебных материалов для студентов, ординаторов, аспирантов медицинских вузов и врачей и образовательных целях.

Методология и методы исследования. Диссертационное исследование выполнено на кафедре поликлинической терапии лечебного факультета (ЛФ) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России на базе ГБУЗ «ДКЦ № 1 ДЗМ». Проведение и дизайн диссертационного исследования, форма информированного согласия для пациента были одобрены 27 января 2020 г. этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол №192). Для достижения поставленной цели проведено открытое сравнительное наблюдательное исследование, состоящее из ретроспективного и проспективного этапов, в соответствии с принципами доказательной медицины и этическими положениями Хельсинкской декларации. В ретроспективном этапе исследования оценивалась

роль ИГФ ЛЖ в прогнозировании неблагоприятного исхода у 136 амбулаторных пациентов с ХСН в возрасте 60 лет и старше, выделены факторы, влияющие на риск неблагоприятного исхода, и сформированы кластеры (феногруппы) пациентов с ХСНсФВ. В рамках проспективного этапа исследования проведено обследование 79 амбулаторных пациентов, которое включало физикальный осмотр с оценкой жалоб, анамнеза, клинического состояния с использованием «Шкалы оценки клинического состояния пациента с ХСН», интерпретацию результатов инструментально-лабораторных методов обследования, расчет ИГФ ЛЖ, определение симптома бендопноэ. Основные методы, используемые в работе: ЭхоКГ, количественное определение N-концевого-проМНУП иммунохемилюминесцентным методом. На окончательном этапе проведена комплексная статистическая обработка сформированной базы данных с использованием программы IBM SPSS Statistics V23.0, сформулированы выводы и практические рекомендации для врачей амбулаторного звена.

Положения, выносимые на защиту:

1. ИГФ ЛЖ обладает клинической и прогностической значимостью у амбулаторных пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН.
2. Низкие значения ИГФ ЛЖ ассоциируются с более высоким функциональным классом ХСН, частыми госпитализациями и высокой вероятностью летального исхода у пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН.
3. Значение ИГФ ЛЖ 18,6% и менее с учетом наличия симптома бендопноэ свидетельствует о неблагоприятном прогнозе и требует интенсификации наблюдения пациентов и усиления медикаментозной терапии.
4. Амбулаторные пациенты с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и ишемической болезнью сердца, ИМ в анамнезе, умеренным увеличением массы миокарда ЛЖ и наличием бендопноэ формируют клиническую феногруппу высокого риска госпитализации по причине декомпенсации ХСН и/или ССЗ и летального исхода.
5. Разработанный комплексный алгоритм, учитывающий значение ИГФ ЛЖ и наличие бендопноэ, позволяет определить риск прогрессирования ХСН и вероятность летального исхода у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ на амбулаторном этапе.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Достоверность результатов, полученных в ходе исследования, подтверждена репрезентативностью выборки, соответствием этапов и методов исследования дизайну, применением принципов доказательной медицины и высоким уровнем статистической значимости. В частности, отрезные значения ИГФ ЛЖ получены в результате корреляционно–регрессионного и ROC–анализа, а клинические феногруппы определены методом иерархического кластерного анализа.

Полученные результаты были представлены на XVI Национальном конгрессе терапевтов с международным участием (Москва, 2021), 19th European Congress of Internal Medicine (ECIM 2021), XII междисциплинарной научно–практической конференции МГНОТ «Актуальные вопросы терапии внутренних болезней» (Москва, 2021), XIII междисциплинарной научно–практической конференции МГНОТ «Актуальные вопросы терапии внутренних болезней» (Москва, 2022) Международной научно–практической конференции «Актуальные проблемы диагностики и лечения заболевания внутренних органов» (Ташкент, 2022), V Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» / Всероссийской конференции молодых терапевтов (Санкт–Петербург, 2022), Национальный конгресс с международным участием «Сердечная недостаточность 2022» (Москва, 2022). Апробация диссертации состоялась на совместном заседании сотрудников кафедры поликлинической терапии ЛФ и сотрудников кафедры факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России 25 января 2023 года (протокол заседания №8).

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 14 печатных работ, из них 6 статей представлены в изданиях, включенных в утвержденный ВАК «Перечень периодических изданий» (4 – по специальности «Внутренние болезни», 2 – в изданиях, входящих в международные базы цитирования – Scopus, Web of Science).

Личный вклад автора. Автором определены цель и задачи, разработан дизайн исследования, изучены современные источники литературы по ХСН и степень разработанности проблемы. Автором лично проведены анализ медицинской документации, отбор, скрининг, динамическое наблюдение и коррекция медикаментозной терапии пациентов, оценка результатов лабораторно–инструментального обследования, расчет ИГФ ЛЖ, забор, подготовка, хранение и транспортировка биологического материала. Автором самостоятельно проведен статистический анализ с интерпретацией полученных результатов и разработан алгоритм определения кластерной принадлежности лиц с ХСНсФВ и вероятности летального исхода. Полученные данные изложены и представлены автором в виде статей, тезисов, устных и постерных докладов на конференциях и конгрессах, внедрены в клиническую практику.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику терапевтического отделения №2 ГБУЗ «ДКЦ № 1 ДЗМ», терапевтического отделения №9 ГБУЗ «ДКЦ № 1 ДЗМ» Филиал №4, практическую деятельность врачей общей практики, терапевтов и кардиологов сети медицинских центров ООО «Эконом-Здоровье» г. Москвы. Основные положения исследования используются в научно–педагогическом процессе со студентами, ординаторами и аспирантами кафедры поликлинической терапии ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Соответствие диссертационного исследования паспорту научной специальности. Научные положения диссертационного исследования соответствуют научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни, области науки «Медицинские науки». Полученные результаты соответствуют пунктам 2, 3 и 5 паспорта научной специальности «Внутренние болезни».

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 166 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав - обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, а также обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, ограничений исследования, списка сокращений и списка литературы, включающего 64 отечественных и 99 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 23 таблицами, 27 рисунками, 1 приложением.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общий дизайн и материал исследования. Открытое сравнительное наблюдательное исследование, состоящее из ретроспективной и проспективной частей (Рисунок 1).

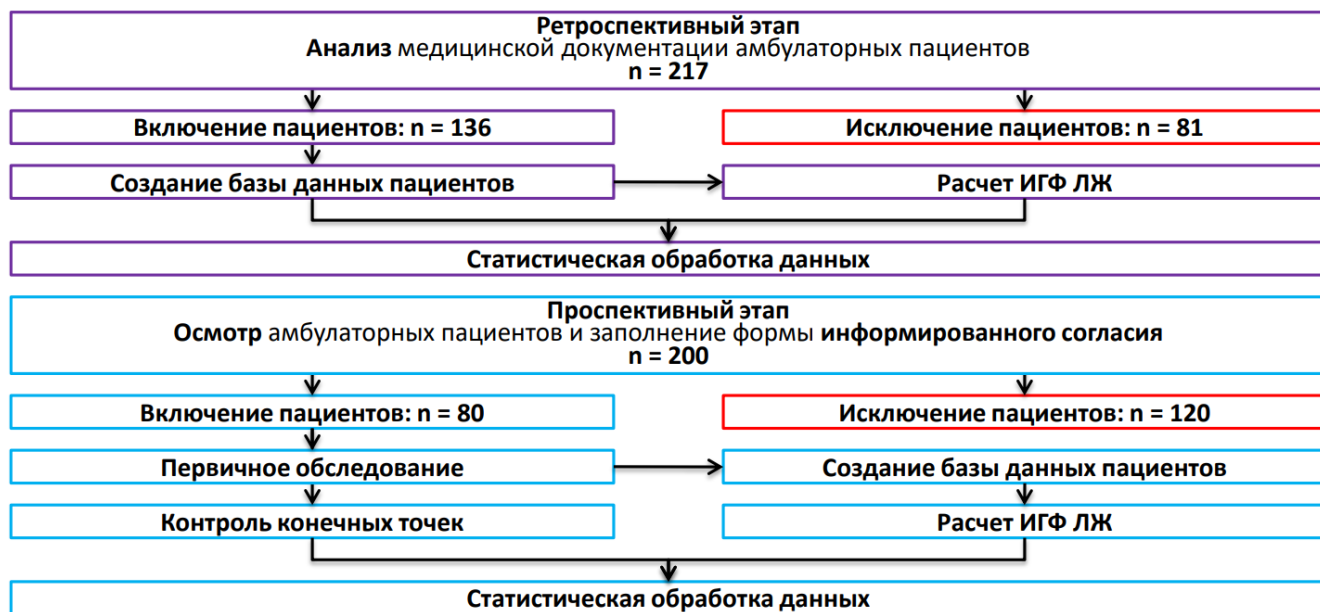


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения: амбулаторные пациенты (мужчины и женщины); возраст 60 лет и старше; ХСН IIa–III стадии, II–IV ФК по классификации ХСН ОССН (2002 г.), диагностированная не менее трех месяцев до включения в исследование; причина ХСН: ИБС и/или АГ; отсутствие госпитализаций по причине декомпенсации ХСН в течение 3 месяцев до включения в исследование; стабильное, оптимальное фармакологическое лечение ХСН; оптимальная визуализация сердца при двухмерном ЭхоКГ исследовании; заполненная форма информированного согласия пациента на добровольное участие в исследовании.

Критерии не включения: НССС в течение 3 месяцев до включения в исследование: ИМ, ОНМК, ТИА; недостаточность митрального и/или аортального клапана с регургитацией III–IV степени; гипертрофическая кардиомиопатия; ассиметричная гипертрофия ЛЖ; апикальная гипертрофия; ФП с частотой желудочковых сокращений более 130 в минуту; значительное расхождение КДО ЛЖ и КСО ЛЖ при проведении ЭхоКГ (биплановый метод); цирроз печени класс С по Чайлд-Пью, хроническая болезнь почек стадии С5 (СКФ <15 мл/мин/1,73 м²); неполные клинические данные; невозможность пациента подписать информированное согласие для участия в исследовании, следовать рекомендациям врача и/или плану обследования.

Дизайн ретроспективного этапа исследования. Анализ 217 амбулаторных карт пациентов с подтвержденным диагнозом ХСН II–IV ФК с формированием электронной базы данных. Отбор пациентов согласно критериям включения. Контроль конечных событий (декомпенсация ХСН и/или ССЗ с последующей госпитализацией; летальный исход) на визитах и посредством телефонного звонка при невозможности посещения пациентом поликлиники.

Дизайн проспективного этапа исследования. Осмотр 200 амбулаторных пациентов в ГБУЗ «ДКЦ № 1 ДЗМ» в период с 01.2020 г. по 11.2022 г. Отбор пациентов согласно критериям включения/не включения с заполнением формы информированного добровольного согласия на участие в исследовании. Внесение данных обследования в карту пациента и сформированную в Microsoft Excel 2007 электронную базу данных. Контроль конечных событий (госпитализация по причине декомпенсации ХСН, ССЗ или их комбинации – комбинированная конечная точка; летальный исход) на повторных визитах через 3, 6, 12 месяцев после включения в исследование и далее каждые полгода, а также посредством телефонного звонка при невозможности посещения пациентом поликлиники вследствие неблагоприятной эпидемиологической обстановки, обусловленной COVID–19.

Общая клиническая характеристика пациентов

В ретроспективный этап исследования включены 136 амбулаторных пациентов: 72 (53%) мужчины и 64 (47%) женщины в возрасте 60–88 лет с ХСН IIa–III стадии II–IV ФК. Причина ХСН: верифицированная ранее ИБС у 104 (76,5%), АГ без клинических и ЭхоКГ признаков ИБС – у 32 (23,5%) пациентов. ХСНсФВ выявлена у 78 (57,4%), ХСНусФВ – у 15 (11,0%), ХСНнФВ – у 43 (31,6%) пациентов. Период наблюдения – 36 (15; 43,5) мес.

В проспективный этап исследования включены 79 амбулаторных пациентов: 38 (48%) мужчины и 41 (52%) женщины в возрасте 60–89 лет с ХСН IIa–III стадии II–IV ФК. Причина ХСН: верифицированная ранее ИБС у 62 (78,5%), АГ без клинических и ЭхоКГ признаков ИБС – у 17 (21,5%) пациентов. ХСНсФВ выявлена у 61 (77,2%), ХСНусФВ – у 13 (16,5%), ХСНнФВ – у 5 (6,3%) пациентов (Таблица 1). Период наблюдения – 26 (21; 35) мес.

Таблица 1 – Характеристика пациентов

Показатель	РЭ	ПЭ
Пол, % муж/жен	52,94/47,06	48,1/51,9
Возраст, лет*	73 (67; 77)	72 (67; 80)
Табакокурение, n (%)	24 (17,6)	9 (11,4)
II функциональный класс ХСН, n (%)	66 (48,5)	62 (78,5)
III функциональный класс ХСН, n (%)	54 (39,7)	17 (21,5)
IV функциональный класс ХСН, n (%)	16 (11,8)	0 (0)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ² *	26,9 (23,8; 30,4)	30,1 (27,1; 33,3)
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.*	130 (120; 140)	130 (115; 143)
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.*	80 (70; 88)	73 (70; 80)
Частота сердечных сокращений (ЧСС), ударов в мин*	71 (64; 80)	70 (66; 74)
Бендопноэ, n (%)	22 (40)**	40 (50,6)
Артериальная гипертензия, n (%)	136 (100)	78 (98,7)
Хроническая болезнь почек, n (%)	92 (67,6)	16 (20,3)
Фибрилляция предсердий, n (%)	33 (24,3)	29 (36,7)
Сахарный диабет, n (%)	33 (24,3)	35 (44,3)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м ² *	54 (47; 62)	71 (63; 85)
N-концевой-проМНУП, пг/мл*	723 (201; 1853)	565 (81; 1577)
Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), %*	50 (35; 60)	58 (51; 64)
Индекс глобальной функции ЛЖ (ИГФ ЛЖ), %*	19,6 (16,2; 22,3)	22,3 (18,4; 25,7)
Конечно-диастолический размер (КДР), см*	5,4 (4,8; 6,2)	4,9 (4,4; 5,2)
Конечно-систолический размер (КСР), см*	3,9 (3,5; 4,6)	3,3 (2,9; 3,8)
Конечно-диастолический объем (КДО), мл*	126(98; 185)	109 (88; 135)
Конечно-систолический объем (КСО), мл*	58 (40; 112)	43 (35; 58)
Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), см*	1,2 (1,1; 1,3)	1,2 (1,1; 1,4)
Толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), см*	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (1,0; 1,2)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, n (%)	107 (78,7)	34 (43,0)
Сартаны, n (%)	25 (18,4)	30 (38,0)
Диуретики, n (%)	105 (77,2)	30 (38,0)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	26 (19,1)	30 (38,0)
β-адреноблокаторы, n (%)	103 (75,0)	58 (73,4)
Статины, n (%)	40 (29,4)	56 (70,9)
Дигоксин, n (%)	18 (13,2)	3 (3,8)
Антиагреганты, n (%)	59 (43,4)	32 (43,4)
Ингибитор рецепторов ангиотензина/неприлизина, n (%)	0 (0)	6 (7,6)
Глифлозины, n (%)	0 (0)	3 (3,8)
Примечание – Здесь и далее: РЭ – ретроспективный этап; ПЭ – проспективный этап. * – данные представлены в виде Ме (Q1; Q3) ** – n=55 Предсердный НУП определялся у одного пациента, результат составил 357 пг/мл.		

Клинические методы исследования

Обследование пациентов включало физикальный осмотр с оценкой жалоб, анамнеза, тяжести клинического состояния, определение стадии и ФК ХСН, интерпретацию результатов инструментально-лабораторных методов обследования, расчет ИГФ ЛЖ. Наличие бендопноэ отмечали при возникновении одышки при наклоне корпуса вперед в течение первых 30 секунд.

Комплексное лабораторное обследование проводилось на базе клинко-диагностической лаборатории ГБУЗ «ДКЦ № 1 ДЗМ». Уровень N-концевого-проМНУП (NT-proBNP) в сыворотке крови определялся иммунохемилюминесцентным методом. Расчет скорости клубочковой фильтрации проводился с использованием формулы СКД–ЕРІ (2021).

Электрокардиографическое исследование проводилось на аппарате Schiller CARDIOVIT AT-2 (Швейцария) или электрокардиографе ЭКЗТ-12-01 «ГЕОЛИНК».

Эхокардиографическое исследование проводилось в двухмерном (В-режиме) на аппарате General Electric Vivid 3 согласно рекомендациям Американской Ассоциации эхокардиографии и Европейского общества сердечнососудистой визуализации.

ИГФ ЛЖ (в %) рассчитывался с использованием двухмерного режима ЭхоКГ по формуле: $\text{ИГФ ЛЖ} = (\text{КДО ЛЖ} - \text{КСО ЛЖ}) / [0,5 \times (\text{КДО ЛЖ} + \text{КСО ЛЖ}) + (\text{ММЛЖ} / 1,05)] \times 100$.

Статистическая обработка данных проведена в программе IBM SPSS Statistics V23.0. Качественные переменные представлены абсолютными значениями (n) и процентами (%); количественные – средним значением \pm стандартным отклонением (M \pm SD) при р-значениях критерия Шапиро-Уилка ($r_{\text{ШУ}}$) более 0,05; медианой (Me) и межквартильным размахом (Q1; Q3) – в остальных случаях. При сравнении количественных признаков независимых выборок при $r_{\text{ШУ}} \geq 0,05$ и равенстве дисперсий (критерий Ливиня) использовался двухвыборочный Т-критерий (2 выборки) или ANOVA и апостериорный тест GT2 Гохберга (≥ 3 выборки), в остальных случаях – U-критерий Манна-Уитни (2 выборки) или критерий Краскела-Уоллиса и апостериорный U-критерий Манна-Уитни (≥ 3 выборки); при сравнении качественных – анализ таблиц сопряженности (критерий χ^2 , поправка Йетса, точный критерий Фишера). Взаимосвязь количественной (при $r_{\text{ШУ}} \geq 0,05$) и дихотомической переменных оценивалась с помощью точно-бисериального коэффициента корреляции; двух дихотомических – критерия Фи (ф); в остальных случаях - коэффициента ранговой корреляции Спирмена с оценкой силы связи по шкале Чеддока и определением ОШ и 95% ДИ в регрессионном анализе. Прогностическая роль ИГФ ЛЖ оценивалась в ROC-анализе. Дожитие оценивалось методом Каплана-Мейера с критерием Log-rank. Исследовательский факторный анализ (ФА) (метод вращения: Варимакс с нормализацией Кайзера; критерий Кайзера-Мейера-Олкина более 0,5; критерий сферичности Бартлетта: $p < 0,05$; определение количества факторов: критерии Кайзера и Кеттела; оценка межфакторных корреляций: коэффициент корреляции Пирсона) проводился после оцифровки переменных категориальным методом главных компонент (CatPCA). Результаты кластерного анализа (метод кластеризации - Ward's Method; мера подобия - квадрат евклидова расстояния) в виде тепловых карт (Clustered Heatmaps) отображают различия z-стандартизованных медиан признаков. Различия считались статистически значимыми при значениях двустороннего $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ ЭТАП

ИГФ ЛЖ в целом по группе пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН составил 19,6 (16,2; 22,3)%. Наиболее высокие значения ИГФ ЛЖ отмечены у пациентов с ХСНсФВ (21,7 [19,3; 23,0]%) и II ФК ХСН (21,6 [19,7; 23,0]%), наиболее низкие – с ХСНнФВ (15,4 [13,4; 16,7]%) ($p < 0,001$) и IV ФК (14,2 [12,9; 16,4]%) ($p < 0,001$). В корреляционно-регрессионном анализе установлена и подтверждена связь ИГФ ЛЖ с ИБС ($p = 0,003$), ФВ ЛЖ ($p < 0,001$), ММЛЖ ($p < 0,001$) и интегральным показателем, объединяющим КДО и КСО ($p = 0,015$).

ИГФ ЛЖ в роли предиктора госпитализации и летального исхода. В течение 36 (15; 43,5) месяцев наблюдения госпитализировано 97 (71,3%) пациентов, летальный исход зарегистрирован у 43 (32,4%). Отрезное значение ИГФ ЛЖ для предсказания декомпенсации ХСН и/или ССЗ с последующей госпитализацией у пациентов в возрасте 60 лет и старше составило $\leq 20,4\%$ (ППК $0,684 \pm 0,047$, $p = 0,001$; чувствительность 64,9%, специфичность 64,1%) (Рисунок 2); для предсказания летального исхода – $\leq 18,6\%$ (ППК $0,744 \pm 0,042$, $p < 0,001$; чувствительность 72,1%, специфичность 69,9%) (Рисунок 3). Более низкие значения ИГФ ЛЖ связаны с большей вероятностью неблагоприятного исхода: среди пациентов с ИГФ ЛЖ $\leq 20,4\%$ госпитализировано 80,8%, более 20,4% – 62,1% (ОШ 2,97, $p < 0,05$); среди пациентов с ИГФ ЛЖ $\leq 18,6\%$ умерло 52,5%, более 18,6% – 15,6% (ОШ 6,00, $p < 0,05$).

Учитывая преобладающее количество лиц с ХСНсФВ (57,4%), проведена оценка прогностической роли ИГФ ЛЖ в данной группе пациентов. Отрезное значение ИГФ ЛЖ для предсказания летального исхода составило $\leq 20,4\%$ (ППК $0,826 \pm 0,054$, $p < 0,001$; чувствительность 75,0%, специфичность 77,4%) (Рисунок 4): среди лиц с ХСНсФВ и ИГФ ЛЖ $\leq 20,4\%$ умерло 46,2%, более 20,4% – 7,7% (ОШ 10,29, $p = 0,005$).

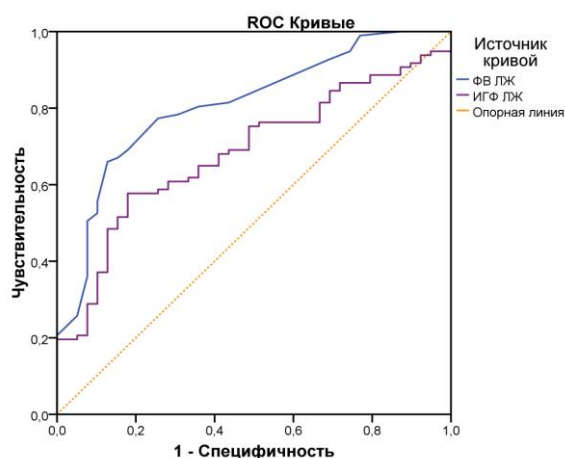


Рисунок 2 – ROC-кривые для определения отрезного значения для предсказания госпитализации по причине декомпенсации ХСН и/или ССЗ у пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН для ИГФ ЛЖ и ФВ ЛЖ

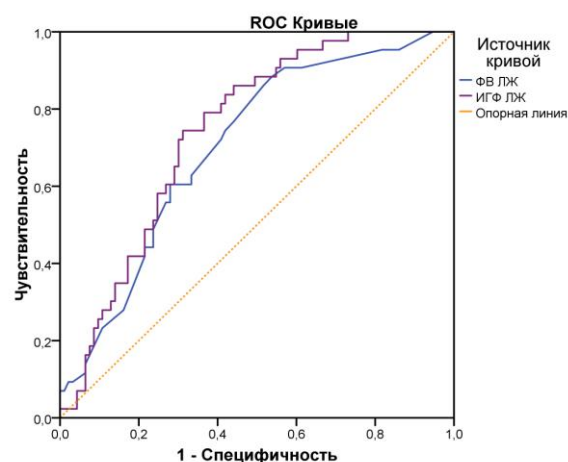


Рисунок 3 – ROC-кривые для определения отрезного значения для предсказания летального исхода у пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН для ИГФ ЛЖ и ФВ ЛЖ

Среднее время выживания у пациентов с ХСНсФВ и ИГФ ЛЖ более 20,4% было значительно выше, чем в группе пациентов с ХСНсФВ и ИГФ ЛЖ $\leq 20,4\%$ ($p < 0,001$), и составило 93,4 месяца (95% ДИ 84,2–102,7); с ХСНсФВ и ИГФ ЛЖ $\leq 20,4\%$ – 55,0 месяцев (95% ДИ 37,3–72,7) (Рисунок 5). Медиана ожидаемого времени жизни пациентов с ХСНсФВ и ИГФ ЛЖ $\leq 20,4\%$ составляет 46,0 месяцев (95% ДИ 34,4–57,7).

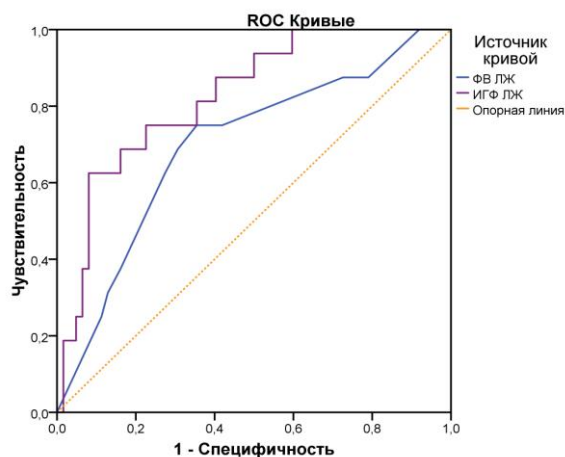


Рисунок 4 – ROC-кривые для определения отрезного значения для предсказания летального исхода у пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСНсФВ для ИГФ ЛЖ и ФВ ЛЖ

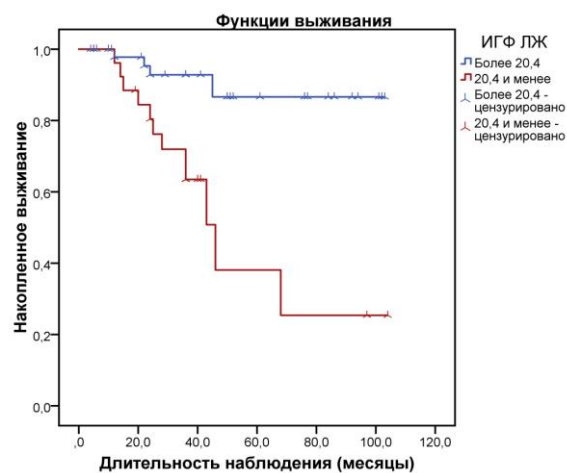


Рисунок 5 – Кривые выживаемости Каплана-Мейера у пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСНсФВ для ИГФ ЛЖ

ИГФ ЛЖ и бендопноэ. Данные о наличии бендопноэ имелись у 55 пациентов. В зависимости от наличия или отсутствия бендопноэ сформированы две группы: 22 пациента с бендопноэ (группа 1); 33 – без бендопноэ (группа 2) (Таблица 2). Пациенты 2-х групп были сопоставимы по основным параметрам и отличались по полу ($p < 0,001$), тяжести состояния (ФК ХСН) ($p < 0,001$), наличию ИБС ($p < 0,001$), ИМ в анамнезе ($p < 0,001$), ХБП ($p < 0,001$), основным ЭхоКГ параметрам за исключением толщины МЖП и ЗСЛЖ ($p < 0,05$). ИГФ ЛЖ был выше в группе 2 – 20,4 (16,6; 22,8)%, по сравнению с группой 1 – 19,0 (16,1; 21,7)% ($p < 0,001$).

Таблица 2 – Сравнение пациентов групп 1 и 2

Показатель	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=33)	p
Пол (% муж/жен)	73/27	21/79	<0,001
Возраст, лет*	75 (67; 80)	76 (72; 79)	0,660
II ФК ХСН (NYHA), n (%)	2 (9)	33 (100)	<0,001
III ФК ХСН (NYHA), n (%)	18 (82)	0 (0)	
IV ФК ХСН (NYHA), n (%)	2 (9)	0 (0)	
Индекс массы тела, кг/м ² *	27,9 (25,3; 30,3)	29,1 (24,3; 31,8)	0,465
Табакокурение, n (%)	5 (23)	3 (9)	0,164
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	21 (96)	15 (46)	<0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	18 (82)	9 (27)	<0,001
Сахарный диабет, n (%)	8 (36)	9 (27)	0,479
Фибрилляция предсердий, n (%)	11 (50)	12 (36)	0,320

Продолжение таблицы 2

Показатель	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=33)	p
Хроническая болезнь почек, n (%)	20 (91)	15 (46)	0,001
САД, мм рт. ст.*	130 (120; 143)	140 (120; 149)	0,206
ДАД, мм рт. ст.*	80 (70; 89)	80 (70; 90)	0,481
ЧСС, ударов в минуту*	72 (60; 79)	66 (63; 80)	0,993
ИГФ ЛЖ, %	19,0 (16,1; 21,7)	20,4 (16,6; 22,8)	<0,001
ФВ ЛЖ, %	50 (35; 60)	56 (41; 60)	<0,001
КДР, см	5,6 (4,8; 6,2)	5,0 (4,7; 5,8)	<0,001
КСР, см	4,0 (3,6; 4,7)	3,7 (3,4; 4,4)	<0,001
КДО, см	129 (98; 192)	119 (98; 167)	<0,001
КСО, см	65 (42; 118)	53 (39; 106)	<0,001
МЖП, см	1,1 (1,1; 1,3)	1,2 (1,1; 1,3)	0,564
ЗСЛЖ, см	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (1,1; 1,2)	0,314
ММЛЖ, г	242 (211; 294)	236 (198; 293)	0,004
Примечание – * – данные представлены в виде Me (Q1; Q3)			

В корреляционно-регрессионном анализе установлена и подтверждена связь бендопноэ с ИГФ ЛЖ ($p=0,025$) и интегральным показателем, объединяющим наличие ИБС, ИМ в анамнезе, ХБП и ФК ХСН ($p=0,018$). Бендопноэ характерно для пациентов с ИБС, ИМ в анамнезе, нарушением функции почек (ХБП), IV ФК ХСН и значениями ИГФ ЛЖ $\leq 18,8\%$ (ППК $0,813 \pm 0,062$, $p < 0,001$; чувствительность 68,2%, специфичность 90,9%) (Рисунок 8): среди лиц с ИГФ ЛЖ $\leq 18,8\%$ бендопноэ выявлено у 83,3%, $>20,5\%$ – у 18,9% пациентов (ОШ 21,43, $p < 0,05$).

Отмечена большая частота госпитализации (ОШ 9,74, $p=0,05$) и летальности (ОШ 7,25, $p=0,05$) у пациентов с бендопноэ: в группе 1 госпитализировано 86,4%, умерло 50,0%; в группе 2 – 39,4% и 12,1%, соответственно. В зависимости от наличия бендопноэ и величины ИГФ ЛЖ сформировано 4 группы (Таблица 3), проанализированных методом Каплана-Мейера с построением кривых выживаемости (Рисунок 9) и проведением попарных сравнений ($p < 0,001$).

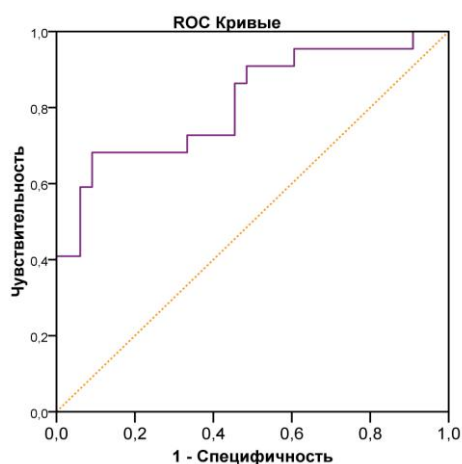


Рисунок 8 – ROC-кривая для определения отрезного значения ИГФ ЛЖ для предсказания наличия симптома бендопноэ у пациентов 60 лет и старше с ХСН

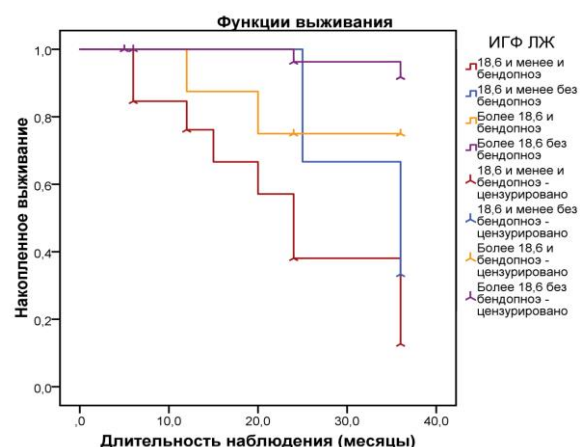


Рисунок 9 – Кривые выживаемости Каплана-Мейера у пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН в зависимости от значений ИГФ ЛЖ и наличия бендопноэ

Таблица 3 – Группы пациентов в анализе выживания Каплана-Мейера

Группа	n	Бендопноэ	ИГФ ЛЖ	Средняя выживаемость (95% ДИ), месяцы	Медиана выживания (95% ДИ), месяцы
1А	14	Да	≤18,6%*	23,6 (16,7–30,4)	24,0 (17,9–30,1)
2А	3	Нет	≤18,6%*	32,3 (24,0–40,6)	36,0 (18,4–53,6)
1Б	8	Да	>18,6%*	31,0 (24,8–37,2)	–
2Б	30	Нет	>18,6%*	35,6 (29,4–34,2)	–

Примечание – n – количество пациентов, * – значение для предсказания летального исхода

Среднее время выживания и накопленная доля выживших были выше в группе 2Б, по сравнению с группой 1А ($p<0,001$) и 2А ($p=0,004$), и в группе 1Б, по сравнению с группой 1А ($p=0,039$). Вероятность летального исхода у пациентов с бендопноэ и ИГФ ЛЖ ≤18,6 в 25,2 раза выше, по сравнению с пациентами без бендопноэ и ИГФ ЛЖ более 18,6 (ОШ 25,2, $p=0,05$).

Факторный анализ и интерпретация факторов

Оптимальное количество факторов, объясняющих 74,34% дисперсии, составило 5:

- Фактор 1, объединивший КДР, КСР, КДО, КСО;
- Фактор 2, объединивший МЖП, ЗСЛЖ, ММЛЖ;
- Фактор 3, объединивший наличие ИБС, ИМ в анамнезе и ФК ХСН;
- Фактор 4, объединивший наличие ожирения ($ИМТ>30 \text{ кг/м}^2$) и СД;
- Фактор 5, объединивший наличие ФП и ХБП.

Выявлена обратная связь фактора 3 с уровнем госпитализации по причине декомпенсации ХСН и/или ССЗ ($r=-0,47$; $p<0,001$); факторов 3 ($r=-0,48$; $p<0,001$), 1 ($r=-0,34$; $p=0,003$) и 2 ($r=0,27$; $p=0,019$) – с уровнем летальности. Множественная логистическая регрессия подтвердила связь фактора 3 с госпитализацией по причине декомпенсации ХСН и/или ССЗ у пациентов с ХСН в возрасте 60 лет и старше ($R^2=0,372$, чувствительность модели – 80,0%, специфичность – 74,4%) и с вероятностью летального исхода ($R^2=0,371$, чувствительность – 95,2%, специфичность – 43,8%). При наличии у пациента ИБС, ИМ в анамнезе и/или III–IV ФК ХСН вероятность госпитализации была в 3,4 раза выше ($p<0,001$; 95% ДИ 0,161–0,526), летального исхода – в 3,8 раза выше ($p=0,002$; 95% ДИ 0,113–0,604), чем у пациентов без ишемического поражения миокарда.

Кластерный анализ и характеристики клинических феногрупп (кластеров)

Для выявления групп риска (клинических феногрупп) с высокой вероятностью госпитализации по причине декомпенсации ХСН и/или ССЗ и летального исхода среди пациентов с ХСНсФВ проведен иерархический кластерный анализ при помощи факторов, выделенных в исследовательском ФА. Оптимальное количество кластеров (клинических феногрупп) составило 2: 45 (57,7%) наблюдений в кластере 1, 33 (42,3%) – в кластере 2.

Пациенты 2-х клинических феногрупп отличались по факторам 1 (p=0,007), 2 (p=0,036), 3 (p<0,001); полу (p<0,001); уровню табакокурения (p<0,001); частоте госпитализации по причине декомпенсации ХСН и/или ССЗ (p<0,001) и летального исхода (p<0,001) (Рисунок 10).

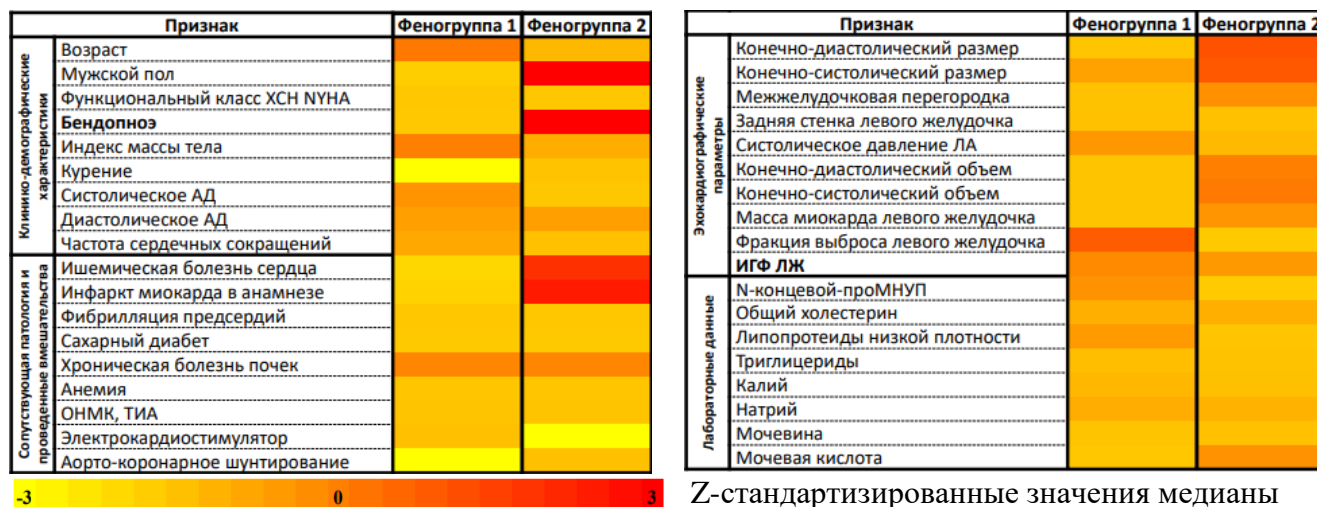


Рисунок 10 – Тепловая карта кластеров/клинических феногрупп (Clustered Heatmap)

В кластер 1 вошли некурящие пациенты, преимущественно женского пола, с ХСН II ФК (93%) неишемического генеза (60%), концентрической гипертрофией (89%) и выраженным увеличением ММ ЛЖ, без бендопноэ.

В кластер 2 вошли пациенты, преимущественно мужского пола, с ХСН II ФК (58%) с ИБС и ИМ в анамнезе, концентрической гипертрофией (52%) и ремоделированием (30%) и умеренным увеличением ММ ЛЖ, наличием бендопноэ и статусом курения (Таблица 4).

Таблица 4 – Характеристики клинических феногрупп

ФГ	Характеристики	ЖП	II ФК ХСН	КГ ЛЖ и ММЛЖ	БП	ЭхоКГ параметры	N-концевой-проМНУП
1	АГ	++	++	++	-	+	++*
2	ИБС + ИМ + курение ФП и СД реже, чем в ФГ 1	+	+	+	+	++ ↑ КДО ↓ ИГФ ЛЖ	+*

Примечание – ФГ – феногруппа; ЖП – женский пол; КГ – концентрическая гипертрофия; БП – бендопноэ; * – более высокий уровень натрийуретических пептидов в феногруппе 1 обусловлен более низкой частотой встречаемости ФП в феногруппе 2.

Отмечена более высокая частота госпитализации у пациентов феногруппы 2: в феногруппе 2 госпитализировано 81,8% пациентов, в феногруппе 1 – 35,6% (ОШ 8,16, p<0,05).

В зависимости от принадлежности к кластеру и величины ИГФ ЛЖ сформировано 4 группы, проанализированных методом Каплана–Мейера: K1 – 31 пациент кластера 1 с ИГФ ЛЖ >20,4% (пороговое значение для предсказания летального исхода у лиц с ХСНсФВ); K2 – 14 пациентов кластера 1 с ИГФ ЛЖ ≤20,4%; K3 – 21 пациент кластера 2 с ИГФ ЛЖ >20,4%; K4 –

12 пациентов кластера 2 с ИГФ ЛЖ $\leq 20,4\%$. В попарных сравнениях накопленная доля выживших была выше в группе К1 (100%), по сравнению с группой К2 (78,6%) ($p=0,005$), группой К3 (81,0%) ($p=0,010$) и группой К4 (25%) ($p<0,001$). Отмечены различия в выживаемости между группами К2 и К4 ($p=0,040$) и группами К3 и К4 ($p=0,026$).

У пациентов феногруппы 2 вероятность летального исхода в 9,1 раза выше, чем у пациентов феногруппы 1 (ОШ 9,1, $p=0,05$); внутри феногруппы 2 – в 12,8 раза выше при ИГФ ЛЖ $\leq 20,4\%$, чем при ИГФ ЛЖ более 20,4% (ОШ 12,8, $p=0,05$).

На основании кластерной принадлежности и величины ИГФ ЛЖ выделены три группы риска летального исхода у пациентов с ХСНсФВ. В группу относительно низкого риска вошли пациенты кластера 1 с ИГФ ЛЖ более 20,4%; умеренного риска – кластера 1 с ИГФ ЛЖ $\leq 20,4\%$ и кластера 2 с ИГФ ЛЖ $>20,4\%$; очень высокого риска – кластера 2 с ИГФ ЛЖ $\leq 20,4\%$.

Пациенты группы очень высокого риска летального исхода требуют интенсификации медикаментозной терапии и увеличения частоты наблюдения врачом терапевтом и кардиологом с целью снижения риска неблагоприятного прогноза.

В модели множественной логистической регрессии ($R^2=0,796$, чувствительность модели – 93,3%, специфичность – 84,8%) значимое влияние на принадлежность пациентов с ХСНсФВ к кластерам оказывали ФП ($p=0,030$), СД ($p=0,023$), перенесенный ранее ИМ ($p=0,001$).

В зависимости от наличия бендопноэ и величины ИГФ ЛЖ сформировано 4 группы (Таблица 5), проанализированных методом Каплана-Мейера.

Таблица 5 – Группы пациентов в анализе выживания Каплана-Мейера

Группа	n	Бендопноэ	ИГФ ЛЖ	Средняя выживаемость (95% ДИ), месяцы	Медиана выживания (95% ДИ), месяцы
БП1	22	Нет	$>20,4\%*$	35,4 (34,2–36,6)	–
БП2	3	Нет	$\leq 20,4\%*$	28,0 (15,2–40,8)	–
БП3	10	Да	$>20,4\%*$	34,9 (32,4–37,4)	–
БП4	6	Да	$\leq 20,4\%*$	23,8 (16,3–31,4)	20,0 (9,2–30,8)

Примечание – n – количество пациентов
* – пороговое значение для предсказания летального исхода у пациентов с ХСНсФВ

Среднее время выживания и накопленная доля выживших были достоверно ниже в группе БП4 (33,3%), по сравнению с группой БП1 (95,5%) ($p<0,001$) и БП3 (70%) ($p=0,017$).

Вероятность летального исхода у пациентов с бендопноэ и ИГФ ЛЖ $\leq 20,4\%$ в 42,0 раза выше, по сравнению с пациентами без бендопноэ и ИГФ ЛЖ более 20,4% (ОШ 42,0, $p<0,05$).

На основании полученных данных был разработан алгоритм для определения риска прогрессирования заболевания и вероятности летального исхода у пациентов с ХСНсФВ в зависимости от величины ИГФ ЛЖ и наличия бендопноэ (Рисунок 11).

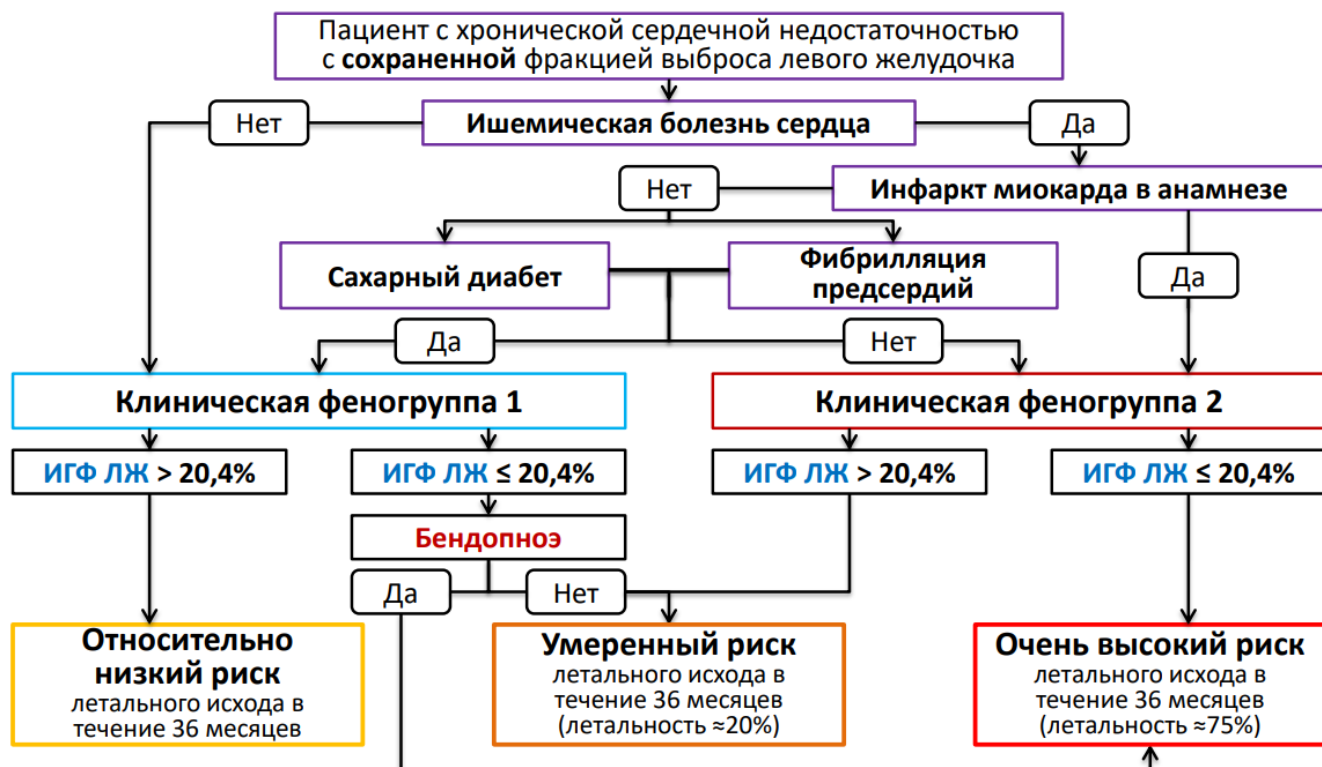


Рисунок 11 – Алгоритм определения вероятности летального исхода у пациентов с ХСНсФВ в зависимости от величины ИГФ ЛЖ и принадлежности к феногруппе

ПРОСПЕКТИВНЫЙ ЭТАП

ИГФ ЛЖ в целом по группе пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН составил 22,3 (18,4; 25,7)%. Наиболее высокие значения ИГФ ЛЖ отмечены у пациентов с ХСНсФВ (23,6 [19,6; 26,1]%) и II ФК ХСН (23,7 [20,7; 26,2]%), наиболее низкие – с ХСНнФВ (14,6 [11,6; 21,3]%) и III ФК (17,3 [13,5; 20,2]%) ($p < 0,001$).

В корреляционно-регрессионном анализе установлена и подтверждена связь ИГФ ЛЖ с бендопноэ ($p = 0,001$), МЖП ($p < 0,001$) и КСР ($p = 0,016$).

ИГФ ЛЖ как предиктор госпитализации. В течение 26 (21; 35) месяцев по причине декомпенсации ХСН госпитализировано 6 (7,6%) пациентов; по причине декомпенсации ССЗ – 25 (31,6%); по причине декомпенсации ХСН и/или ССЗ – 28 (35,4%).

Отрезное значение ИГФ ЛЖ для предсказания декомпенсации ХСН с госпитализацией у пациентов в возрасте 60 лет и старше составило $\leq 20,9\%$ (ППК $0,753 \pm 0,106$, $p = 0,040$; чувствительность 66,7%, специфичность 65,8%) (Рисунок 12); для предсказания декомпенсации ССЗ – $\leq 21,5\%$ (ППК $0,644 \pm 0,064$, $p = 0,040$; чувствительность 60,0%, специфичность 63,0%) (Рисунок 13); для предсказания декомпенсации ХСН и/или ССЗ – $\leq 21,5\%$ (ППК $0,655 \pm 0,062$, $p = 0,023$; чувствительность 57,1%, специфичность 62,7%) (Рисунок 14).

Учитывая преобладающее количество пациентов с ХСНсФВ (77,2%), была проведена оценка прогностической ценности ИГФ ЛЖ в данной группе пациентов.

Отрезное значение ИГФ ЛЖ для предсказания декомпенсации ХСН с последующей госпитализацией у пациентов с ХСНсФВ в возрасте 60 лет и старше составило $\leq 22,8\%$ (ППК $0,695 \pm 0,068$, $p=0,013$; чувствительность 61,9%, специфичность 65,0%) (Рисунок 15): среди лиц с ХСНсФВ и ИГФ ЛЖ $\leq 22,8\%$ госпитализировано 48,1%, более 22,8% – 23,5% (ОШ 3,02, 95% ДИ 1,01–9,02, $p<0,05$). Отрезное значение ИГФ ЛЖ для предсказания декомпенсации ХСН и/или ССЗ с последующей госпитализацией у пациентов с ХСНсФВ в возрасте 60 лет и старше составило $\leq 23,2\%$ (ППК $0,689 \pm 0,067$, $p=0,014$; чувствительность 60,9%, специфичность 63,2%) (Рисунок 16).

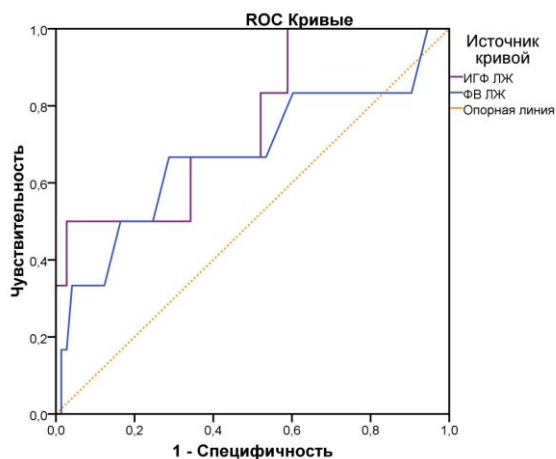


Рисунок 12 – ROC-кривые для определения отрезного значения для предсказания госпитализации по причине декомпенсации ХСН у пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН для ИГФ ЛЖ и ФВ ЛЖ

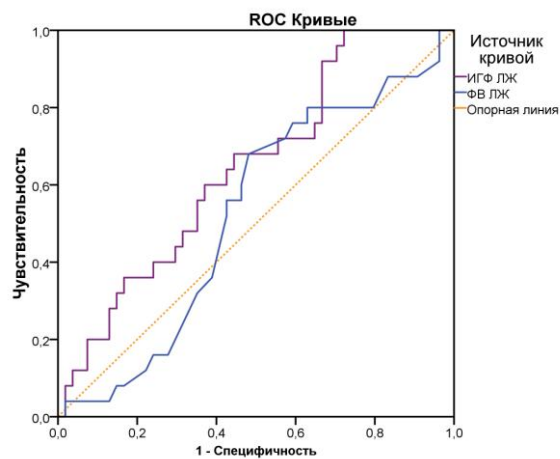


Рисунок 13 – ROC-кривые для определения отрезного значения для предсказания госпитализации по причине декомпенсации ССЗ у пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН для ИГФ ЛЖ и ФВ ЛЖ

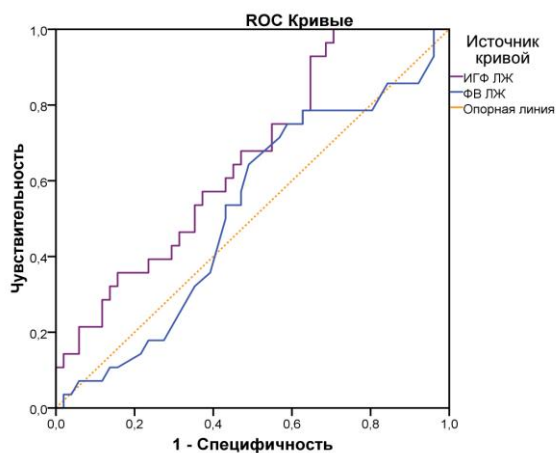


Рисунок 14 – ROC-кривые для определения отрезного значения для предсказания госпитализации по причине декомпенсации ХСН и/или ССЗ у пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН для ИГФ ЛЖ и ФВ ЛЖ

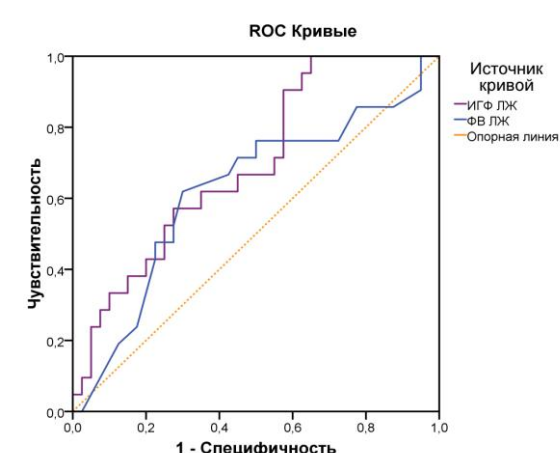


Рисунок 15 – ROC-кривые для определения отрезного значения для предсказания госпитализации по причине декомпенсации ССЗ у пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ для ИГФ ЛЖ и ФВ ЛЖ

ИГФ ЛЖ и бендопноэ. Одышка при наклоне туловища вперед (бендопноэ) выявлена у 40 (50,6%) пациентов. В зависимости от наличия или отсутствия бендопноэ сформированы две группы: 40 пациентов с бендопноэ (группа Б1); 39 – без бендопноэ (группа Б2) (Таблица 6).

Установлена связь бендопноэ с ИГФ ЛЖ ($r=-0,57$, $p<0,001$), ФК ХСН ($r=0,39$, $p<0,001$), ФВ ЛЖ ($r=-0,30$; $p=0,008$) и ММЛЖ ($r=0,33$; $p=0,003$). Связь симптома бендопноэ с избыточной массой тела и ожирением отсутствовала ($r=0,08$, $p=0,503$). В дисперсионном анализе различия между группами пациентов с разным ИМТ отсутствовали как в целом по группе ($p=0,726$), так и у лиц с ХСНсФВ ($p=0,803$). В множественном логистическом регрессионном анализе отмечена ассоциация ИГФ ЛЖ ($p=0,001$) и симптома бендопноэ ($R^2=0,443$, чувствительность модели – 82,1%, специфичность – 75,0%).

Таблица 6 – Сравнительная характеристика пациентов группы Б1 и группы Б2

Показатель	Группа Б1 (n=40)	Группа Б2 (n=39)	p
Пол (% муж/жен)	60/40	36/64	0,033
Возраст, лет*	74 (68; 82)	70 (68; 75)	0,660
II ФК ХСН (NYHA), n (%)	25 (62,5)	37 (94,9)	0,001
III ФК ХСН (NYHA), n (%)	15 (37,5)	2 (5,1)	
Индекс массы тела, кг/м ² *	30,6 (26,3; 35,0)	28,7 (25,0; 32,2)	0,561
Табакокурение, n (%)	8 (20)	1 (2,6)	0,029
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	32 (80)	30 (76,9)	0,741
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	20 (50)	13 (33,3)	0,136
Сахарный диабет, n (%)	18 (45)	17 (43,6)	0,981
Фибрилляция предсердий, n (%)	18 (45)	11 (28,2)	0,124
Хроническая болезнь почек, n (%)	11 (27,5)	5 (12,8)	0,149
САД, мм рт. ст.*	130 (115; 148)	130 (119; 145)	0,711
ДАД, мм рт. ст.*	80 (70; 84)	70 (70; 80)	0,605
ЧСС, ударов в минуту*	70 (66; 79)	68 (63; 73)	0,918
КДР, см	5,0 (4,6; 5,3)	4,8 (4,4; 5,2)	0,230
КСР, см	3,5 (3,1; 4,1)	3,2 (2,7; 3,5)	0,023
КДО, см	105,7 (91,0; 128,1)	110,0 (87,7; 135,3)	0,852
КСО, см	43,5 (38,0; 65,6)	41,0 (32,0; 58,1)	0,141
ММЛЖ, г	244,1 (197,9; 283,3)	194,4 (161,4; 241,3)	0,004
МЖП, см	1,3 (1,1; 1,4)	1,2 (1,1; 1,3)	0,023
ЗСЛЖ, см	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (1,0; 1,2)	0,100
ИГФ ЛЖ, %	20,5 (16,3; 23,5)	27,1 (23,1; 30,2)	<0,001
ФВ ЛЖ, %	55 (48; 61)	61 (54; 66)	0,009
Примечание – * – данные представлены в виде Me (Q1; Q3)			

Бендопноэ характерно для пациентов с III ФК ХСН, низкими значениями ФВ ЛЖ, более высокой ММЛЖ и ИГФ ЛЖ $\leq 21,5\%$ (ППК $0,829 \pm 0,046$, $p<0,001$; чувствительность 72,5%, специфичность 84,6%) (Рисунок 17): среди лиц с ИГФ ЛЖ $\leq 21,5\%$ бендопноэ выявлено у 82,9%, более 21,5% – у 25,0% пациентов (ОШ 14,50, $p<0,05$).

Отмечена большая частота госпитализации по причине декомпенсации ХСН и/или ССЗ (ОШ 5,05, $p=0,05$) в группе пациентов с бендопноэ: в группе Б1 госпитализировано 52,5%; в группе Б2 – 17,9%.

В корреляционно-регрессионном анализе установлена и подтверждена ассоциация ИГФ ЛЖ со временем появления одышки при наклоне туловища вперед у пациентов с бендопноэ ($r=0,54$, $p<0,001$; 95% ДИ 0,284; 0,969, $p=0,001$). При ИГФ ЛЖ $\leq 21,5\%$ время от начала пробы до появления бендопноэ составило 8 (5; 10) сек, при ИГФ ЛЖ более 21,5% – 15 (13; 18) сек.

В рамках проспективного этапа не удалось оценить роль ИГФ ЛЖ в прогнозировании летального исхода вследствие низкой частоты летальности ($n=3$; 3,8%), малого срока наблюдения, умеренной тяжести клинического состояния пациентов (II ФК, $n=62$; 78%) и высокой эффективности доказательных методов лечения, положительно влияющих на прогноз.

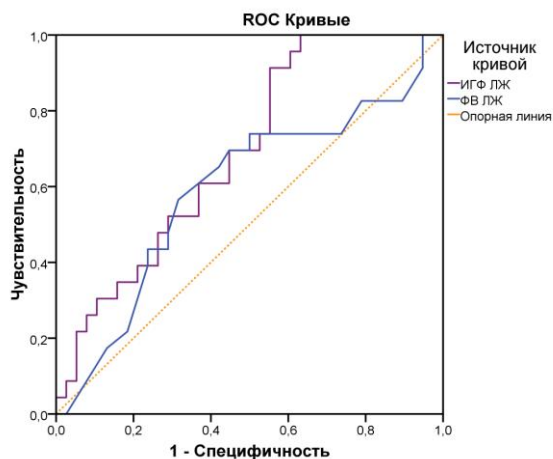


Рисунок 16 – ROC-кривые для определения отрезного значения для предсказания госпитализации по причине декомпенсации ХСН и/или ССЗ у пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ для ИГФ ЛЖ и ФВ ЛЖ

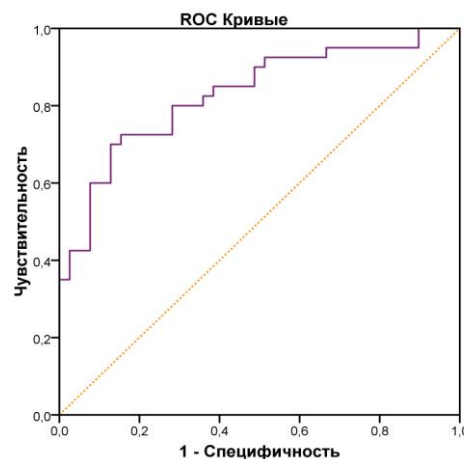


Рисунок 17 – ROC-кривая для определения отрезного значения ИГФ ЛЖ для предсказания наличия симптома бендопноэ у пациентов 60 лет и старше с ХСН

ВЫВОДЫ

1. Подтверждена связь ИГФ ЛЖ с тяжестью клинического состояния, уровнем N-концевого-проМНУП и неблагоприятным прогнозом у пациентов в возрасте 60 лет и старше, наблюдающихся в амбулаторно-поликлинических условиях. Отрезное значение ИГФ ЛЖ, полученное в рамках ретроспективного этапа, для предсказания декомпенсации ХСН и/или ССЗ с последующей госпитализацией составило $\leq 20,4\%$, летального исхода – $\leq 18,6\%$; отрезное значение ИГФ ЛЖ, полученное в рамках проспективного анализа данных, для предсказания декомпенсации ХСН и/или ССЗ с последующей госпитализацией составило $\leq 21,5\%$.
2. Сохраненная ФВ ЛЖ встречалась у 57,4% пациентов ретроспективного этапа и у 77,2% – проспективного этапа. Отрезное значение ИГФ ЛЖ по данным ретроспективного анализа данных для предсказания летального исхода составило $\leq 20,4\%$; отрезное значение ИГФ ЛЖ по данным проспективного анализа данных для предсказания декомпенсации ХСН и/или ССЗ с последующей госпитализацией составило $\leq 23,2\%$.

3. Бендопноэ выявлено у 50,6% пациентов и наиболее вероятно у лиц с III ФК, низкими значениями ФВ ЛЖ, увеличением массы миокарда ЛЖ и ИГФ ЛЖ $\leq 21,5\%$, при котором медиана времени появления одышки составляет 8 сек. Установлено, что низкие значения ИГФ ЛЖ связаны с бендопноэ ($R^2=0,902$, чувствительность модели – 93,9%, специфичность – 95,5%, $p=0,025$). Наличие бендопноэ при ИГФ ЛЖ $\leq 18,6\%$ с высокой вероятностью предсказывало летальный исход в группе пожилых пациентов.
4. На основании результатов иерархического кластерного анализа впервые выделены клинические феногруппы амбулаторных пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ с неблагоприятным прогнозом. Пациенты феногруппы 1 характеризовались, в большинстве случаев, наличием ХСН II ФК неишемического генеза, выраженным увеличением массы миокарда ЛЖ и отсутствием бендопноэ; феногруппы 2 – ХСН II-III ФК с ИБС и ИМ в анамнезе, умеренным увеличением массы миокарда ЛЖ и бендопноэ. Вероятность наступления неблагоприятного исхода в феногруппе 2 была выше, по сравнению с феногруппой 1 (ОШ 9,1).
5. Разработан научно обоснованный алгоритм стратификации риска прогрессирования ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и летального исхода с учетом значений ИГФ ЛЖ и наличия бендопноэ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для улучшения ведения пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН следует определять ИГФ ЛЖ, низкие значения которого отражают тяжесть клинического состояния.

При определении тактики ведения амбулаторных пациентов с ХСН целесообразно рассчитывать ИГФ ЛЖ, низкие значения которого (18,6% и менее для пациентов вне зависимости от ФВ ЛЖ; 20,4% и менее для пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ), наряду с бендопноэ, подтверждают факт неблагоприятного течения заболевания.

Пациенты мужского пола с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ III-IV ФК ишемического генеза, с инфарктом миокарда в анамнезе, концентрической гипертрофией и умеренным увеличением массы миокарда ЛЖ, наличием бендопноэ и статусом курения характеризуются высоким риском неблагоприятного прогноза в течение ближайших трех лет.

Применение алгоритма стратификации риска прогрессирования ХСН и неблагоприятного исхода с учетом значений ИГФ ЛЖ и наличия бендопноэ позволит улучшить ведение пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, упростив своевременное принятие решений о необходимости усиления контроля над клиническим состоянием пациента со стороны врача и коррекции терапии на амбулаторном этапе.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в изучении динамики ИГФ ЛЖ на фоне лечения пациентов в течение пятилетнего периода наблюдения с оценкой частоты госпитализации и летального исхода. Актуальным является вопрос изучения прогностической роли ИГФ ЛЖ у пациентов с ХСН с промежуточной (умеренно сниженной) ФВ ЛЖ и идентификации отрезных значений ИГФ ЛЖ для предсказания летального исхода и госпитализации с целью разработки дополнительных мероприятий по снижению смертности пациентов с данным фенотипом ХСН. Специального изучения заслуживает оценка эффектов терапии и контроля динамики лечения на ИГФ ЛЖ у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. Желательно включение в исследование большего количества участников для оценки ассоциации гипертрофии миокарда ЛЖ и вероятности неблагоприятного исхода у пациентов с ХСН. Увеличение объема выборки пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ позволит детальнее изучить факторы риска неблагоприятного исхода, глубже исследовать кластерную структуру и прогностическую ценность ИГФ ЛЖ внутри клинических феногрупп, что позволит усовершенствовать алгоритм стратификации риска неблагоприятного прогноза в зависимости от величины ИГФ ЛЖ. Необходимым этапом дальнейших исследований является определение роли ИГФ ЛЖ у пациентов разных возрастных групп с ХСН, а также у лиц, наблюдающихся на госпитальном этапе.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Лунев, В.И. Индекс глобальной функции левого желудочка: прогностическое значение у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в возрасте 60 лет и старше. / В.Н. Ларина, В.И. Лунев, М.Н.Алехин. // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. – 2020. – Т. 19. – № 5. – С. 20-26
2. Лунев, В.И. Значение биомаркеров в диагностике и прогнозировании сердечной недостаточности в старшем возрасте. / В.Н. Ларина, В.И. Лунев. // **Архивъ внутренней медицины**. – 2021. – Т. 11. – № 2. – С. 98-110
3. Лунев, В.И. Прогнозирование течения сердечной недостаточности у пациентов старшего возраста с хронической болезнью почек. / В.Н. Ларина, В.И. Лунев, В.Г. Ларин, М.Г. Головкин, В.П. Сидорова. // **Терапия**. – 2021. – Т. 7. – № 9. – С. 85-94
4. Лунев, В.И. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: возможности диагностики и стратификации риска у пожилых пациентов. / В.Н. Ларина, В.И. Лунев, Д.Г. Карпенко, В.П. Сидорова. // **Лечебное дело**. – 2021. – № 4. – С. 148-154
5. Lunev, V.I. The new clinical tool of severity assessment in elderly patients with heart failure. / V.N. Larina, M.I. Zacharova, V.I. Lunev, M.P. Mikhailusova. // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Volume 21. – Suppl. S1. – P. 532
6. Lunev, V.I. The Left Ventricular Global Function Index in older patients with chronic heart failure: optimal cut-off for admission prediction. / V.N. Larina, V.I. Lunev, M.N. Alekhin. // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – Volume 22. – Suppl. S1. – P. 66
7. Лунев, В.И. Индекс глобальной функции левого желудочка: прогнозирование неблагоприятного исхода у пациентов старшего возраста с хронической сердечной

- недостаточностью. / В.Н. Ларина, В.И. Лунев, М.П. Михайлузова, В.П. Сидорова. // XV Национальный конгресс терапевтов с международным участием. – Москва. – 2020. – С. 45
8. Lunev, V.I. The Left Ventricular Global Function Index: Optimal Cut-off for Predicting Mortality in Patients Aged 60 Years and Older with Heart Failure. / V.N. Larina, V.I. Lunev. // European Journal of Case Reports in Internal Medicine. – 2021. – Volume 8. – Suppl. S1. – P. 27
9. Лунев, В.И. Индекс глобальной функции левого желудочка: прогнозирование неблагоприятного исхода у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек в возрасте 60 лет и старше. / В.И. Лунев, В.Н. Ларина // Кардиология. – 2021. – Т. 61. – № 2. – С. 150-151
10. Лунев, В.И. Прогнозирование госпитализаций у пациентов с хронической сердечной недостаточностью старшего возраста. / В.И. Лунев, В.Н. Ларина // XVI Национальный конгресс терапевтов с международным участием. – Москва. – 2021. – С. 112-113
11. Лунев, В.И. Индекс глобальной функции левого желудочка и бендопноэ в роли маркеров тяжести клинического состояния у пациентов старшего возраста с сердечной недостаточностью. / В.И. Лунев, В.Н. Ларина, О.М. Кульбачинская. // Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы диагностики и лечения заболевания внутренних органов». – Ташкент. – 2022. – С. 80
12. Лунев, В.И. Взаимосвязь индекса глобальной функции левого желудочка и бендопноэ у пациентов старшего возраста с хронической сердечной недостаточностью. / В.И. Лунев, Д.Г. Карпенко, В.Н. Ларина. // V Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной». Всероссийская конференция молодых терапевтов. – Санкт-Петербург. – 2022. – С. 39-40
13. Лунев, В.И. Бендопноэ и индекс глобальной функции левого желудочка как возможные факторы прогнозирования летальности пациентов с хронической сердечной недостаточностью. / В.Н. Ларина, В.И. Лунев. // **Терапия**. – 2022. – Т. 8. – № 9. – С. 60-67
14. Лунев, В.И. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: комплексный фенотип-ориентированный подход к диагностике и коррекции. / В.Н. Ларина, О.Ш. Ойноткинова, В.Г. Ларин, В.И. Лунев, С.Т. Мацкеплишвили, С.А. Гусаренко. // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия**. – 2022. – Т. 15. – № 6. – С. 627-636

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия	ОШ – отношение шансов
ДИ – доверительный интервал	ППК – площадь под кривой
ЗС – задняя стенка	СД – сахарный диабет
ИБС – ишемическая болезнь сердца	СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
ИГФ – индекс глобальной функции	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ИМ – инфаркт миокарда	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ИМТ – индекс массы тела	ТИА – транзиторная ишемическая атака
КДО – конечно-диастолический объем	ФА – факторный анализ
КДР – конечно-диастолический	ФВ – фракция выброса ЛЖ
КСО – конечно-систолический объем	ФК – функциональный класс
КСР – конечно-систолический размер	ФП – фибрилляция предсердий
МЖП – межжелудочковая перегородка	ХБП – хроническая болезнь почек
ЛЖ – левый желудочек	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ММ – масса миокарда	ХСНнФВ – ХСН с низкой ФВ ЛЖ
НССС – неблагоприятные сердечно-сосудистые события	ХСНсФВ – ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения	ХСНусФВ – ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ
	ЭхоКГ – эхокардиографическое исследование