

На правах рукописи

Хазова Елена Владимировна

**ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И
СОПУТСТВУЮЩАЯ ПАТОЛОГИЯ: СТРАТИФИКАЦИЯ ТРАЕКТОРИЙ
РИСКА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
(КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Казань – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Булашова Ольга Васильевна – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Арутюнов Григорий Павлович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней №1 Института клинической медицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Тыренко Вадим Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры факультетской терапии им. С.П. Боткина федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Шапошник Игорь Иосифович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Защита диссертации состоится «__» _____ 2025г. в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.2.012.01 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49 и на сайте организации: <https://kazan-gmu.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2025 года.

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Г.Р. Хасанова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности проблемы

Пациент-ориентированный подход управления сердечно-сосудистыми рисками пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) представляет приоритетную задачу (Шляхто Е.В. и др., 2019). Внимание исследователей фокусируется на изучении роли наследственности в сочетании с генотипической адаптацией в возникновении и прогрессировании мультифакториальной патологии, к чему относят атеросклероз, ишемическую болезнь сердца (ИБС), синдром ХСН. Согласно современным представлениям, реальный облик пациента формируется вследствие глубоких функциональных и структурных изменений организма, развивающихся за счёт наслоения и тесного переплетения исходных генетических и приобретённых черт между собой (Пузырёв В.П., 2023).

Анализ исследований полиморфизмов (rs1800795 гена интерлейкин 6 (*IL-6*), rs1800629 гена фактора некроза опухоли- α (*TNF*), rs1143634 гена интерлейкин 1- β (*IL-1\beta*), rs247616 гена белка переносчика эфира холестерина (*CE1P*), rs10927875 гена *ZBTB17*) свидетельствует об их потенциальном вкладе в патогенез атеросклероза, ремоделирование миокарда, кардиальные апоптоз и фиброз, опосредуя развитие и прогрессирование сердечной недостаточности. В то же время, несмотря на высокую активность исследований по идентификации общей генетической компоненты ХСН, остаётся множество вопросов, затрагивающих ландшафт взаимодействующих признаков и заболеваний, а также молекулярные механизмы формирования фенотипических связей.

Наряду с генетической детерминированностью, многогранно и индивидуально влияние коморбидной патологии на клинический фенотип, лечение и прогноз пациентов с ХСН (Шапошник И.И. и др., 2020; Тыренко В.В., 2023; Whitty C.J.M. et al., 2018). Продолжаются изыскания независимых факторов кардиоваскулярного риска, значимым из которых признаётся воспаление, объединяющее ХСН с такими хроническими неинфекционными заболеваниями как хроническая болезнь почек (ХБП), хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), сахарный диабет (СД), вероятность присоединения которых к ХСН прогрессивно возрастает с увеличением продолжительности жизни пациентов (Ridker P.M., 2018; Арутюнов Г.П. и др., 2023).

Фенотипическая и патофизиологическая гетерогенность пациентов с ХСН и сопутствующей патологией приводит к увеличению объёма клинических данных, методов их идентификации, что рано или поздно потребует широкого внедрения в реальную клиническую практику машинного обучения и искусственного интеллекта для разработки оптимальных программ ведения

пациентов и управления медицинскими ресурсами (Shah S.J. et al., 2015, Полунина Е.А. и др. 2019; Kyodo A. et al., 2023). Вектор исследования направлен на определение значимых характеристик пациента с ХСН, в т.ч. с коморбидными состояниями, в интеграции с различными формами существования генов, имеющих значение в стратификации кардиоваскулярного риска в 5-летнем периоде наблюдения.

Цель исследования

Разработать стратегию эндотипирования пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и сопутствующей патологией по клинико-генетическим характеристикам для стратификации сердечно-сосудистого риска.

Задачи исследования

1. Оценить ассоциацию полиморфизмов генов *IL-6* rs1800795, *TNF* rs1800629, *IL-1 β* rs1143634, *ZBTB17* rs10927875, *CETP* rs247616 с ХСН, в т. ч. при сочетании с ХБП, ХОБЛ, СД.

2. Определить генетически детерминированные особенности клинического портрета пациента с ХСН, в т. ч. при сочетании с ХБП, ХОБЛ, СД.

3. Изучить особенности структурно-геометрического ремоделирования миокарда пациентов с ХСН, в т. ч. при сочетании с ХБП, ХОБЛ, СД в ассоциации с генотипами: *ZBTB17* rs10927875, *TNF* rs1800629, *IL-6* rs1800795, *CETP* rs247616, *IL-1 β* rs1143634.

4. Исследовать уровень высокочувствительного С-реактивного белка у пациентов с ХСН, в т. ч. при сочетании с ХБП, ХОБЛ, СД и оценить его ассоциацию с носительством генотипов изучаемых генов (*IL-6* rs1800795, *TNF* rs1800629, *IL-1 β* rs1143634, *ZBTB17* rs10927875, *CETP* rs247616).

5. Изучить отдалённый прогноз сердечно-сосудистых событий пациентов с ХСН, в т.ч. при сочетании с ХБП, ХОБЛ и СД с учётом генотипов изучаемых генов.

6. Определить пороговое значение высокочувствительного С-реактивного белка для прогнозирования сердечно-сосудистых событий в течение 5 лет при ХСН, в т.ч. при её сочетании с ХБП, ХОБЛ, СД.

7. Провести эндотипирование пациентов с ХСН на основе интеграции клинических и генетических компонентов для идентификации групп, различных по прогнозу.

Научная новизна. Получены новые данные о распределении аллелей и генотипов полиморфизмов провоспалительных генов (rs1800795 гена *IL-6*, rs1800629 гена *TNF*, rs1143634 гена *IL-1 β*), гена белка-переносчика эфира холестерина (rs247616 гена *CETP*), гена-кандидата развития ремоделирования сердца (rs10927875 гена *ZBTB17*) пациентов с ХСН с учётом пола и

коморбидности. Выявлена высокая частота генотипа ТТ и аллеля Т гена *CETP*, аллеля С гена *IL-6* у мужчин с ХСН в сравнении с группой генетического контроля. При ХСН с ХБП установлена большая частота генотипа СТ vs. СС гена *CETP*; при ХСН с ХОБЛ – аллеля Т vs. С гена *CETP*; при ХСН с СД – аллеля А vs. G гена *TNF*, аллеля Т vs. С гена *CETP*.

Впервые показано, что риск ХСН выше при носительстве аллеля Т vs. С гена *CETP* – в 1,5 раза; у мужчин аллеля С vs. G гена *IL-6* – в 1,6 раза. Риск ХСН с ХБП выше при генотипе СТ vs. СС гена *CETP* в 1,8 раза; ХСН с ХОБЛ у носителей аллеля Т vs. С гена *CETP* – в 1,7 раза; ХСН с СД – аллеля А vs. G гена *TNF* в 1,97 раза; аллеля Т vs. С гена *CETP* – в 1,7 раза.

Установлена генетическая детерминированность определённого фенотипа ХСН – меньший уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) при генотипе СС гена *CETP* (vs. СТ, $p=0,035$ и vs. СТ+ТТ, $p=0,012$); относительного высокого воспалительного риска сердечно-сосудистых событий – аллеля Т и генотипа ТТ гена *IL-1 β* ($p=0,019$).

Впервые идентифицированы генетические детерминанты структурно-геометрического ремоделирования миокарда при ХСН на фоне ИБС в коморбидности с ХБП, ХОБЛ, СД.

Исследованы и установлены ассоциации полиморфизмов исследуемых генов с 5-летним прогнозом пациентов с ХСН: при генотипе ТТ гена *IL-1 β* выше риск смерти от всех причин в 2,85, достижение комбинированной конечной точки (ККТ) – в 3,3, смертельного инсульта – в 17,1 (ТТ>СС) и в 14,9 раза (ТТ>СТ). Смертность от инфаркта миокарда (ИМ) пациентов генотипа GG vs. CG, гена *IL-6* в 4,7 раз больше. При ХСН генотипа СС vs. СТ гена *ZBTB17* выше риск несмертельных событий в 3,4 раза, госпитализации по причине декомпенсации ХСН – в 5,8 раз.

Выявлена связь достижения конечных точек пациентами с сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ) с генотипами: при ХБП смерть от всех причин ассоциирована с ТТ гена *IL-1 β* (vs. СС и СТ, $p=0,043$), при ХОБЛ – ККТ с GG гена *IL-6* (vs. СС и CG, $p=0,023$), сердечно-сосудистая смерть – с ТТ гена *IL-1 β* (vs. СС и СТ, $p=0,037$), смерть от любой причины – с СТ гена *ZBTB17* (vs. СС, $p=0,033$).

Впервые при проспективном наблюдении глубиной 5 лет получены данные о пороговом уровне высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), позволяющем прогнозировать при ХСН смертельный исход от всех причин, от сердечно-сосудистого события при уровне вчСРБ $\geq 3,07$ мг/л, достижения ККТ – при вчСРБ $\geq 2,69$ мг/л, при ХСН в сочетании с ХБП – вчСРБ $\geq 2,5$ мг/л, при ХСН с ХОБЛ – вчСРБ $\geq 1,47$ мг/л.

На основе изученных клинико-генетических параметров выделены 2 прогностических кластера пациентов с ХСН ишемической этиологии.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость работы заключается в расширении и углублении знаний о генетическом ландшафте и особенностях клинического течения ХСН ишемического генеза, в т.ч. при сочетании с ХБП, ХОБЛ, СД. Выявленные ассоциации липидного профиля с полиморфизмом rs247616 гена *CETP* и относительного воспалительного риска с полиморфизмом rs1143634 гена *IL-1 β* позволяют идентифицировать группы повышенного риска развития атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ). Установленная связь параметров ремоделирования сердца с генетическим статусом пациента с ХСН дополняет представления о функциональной значимости полиморфизмов rs1800795 гена *IL-6* , rs1800629 гена *TNF* , rs1143634 гена *IL-1 β* , rs247616 гена *CETP* , rs10927875 гена *ZBTB17* .

Определены факторы, включая генетические, ассоциированные с неблагоприятным 5-летним прогнозом пациентов с ХСН и сопутствующими ХБП и ХОБЛ в реальной клинической практике с последующей разработкой прогностических моделей. Полученные данные о пороговом уровне вчСРБ у пациентов с ХСН в сочетании с ХБП и ХОБЛ дополняют научные представления о его прогностическом значении и открывают перспективы для пациент-ориентированного подхода.

Результаты исследования представляют теоретическую основу для совершенствования интегрального клинико-генетического подхода в определении отдалённого прогноза неблагоприятных кардиоваскулярных событий для последующей оптимизации терапевтической тактики в выделенных кластерах.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование базировалось на применении общенаучных и отраслевых подходах, в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики. Методологическую основу исследования составляет последовательное применение методов научного познания с использованием системного многоуровневого подхода стратификации пациентов с ХСН, используя клинические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту:

1. Хроническая сердечная недостаточность ишемического генеза ассоциирована с носительством аллеля Т гена *CETP* , у мужчин – аллеля С гена *IL-6* ; хроническая сердечная недостаточность в сочетании с хронической болезнью почек – с генотипом СТ гена *CETP* ; хроническая сердечная

недостаточность с хронической обструктивной болезнью лёгких – аллеля Т гена *СЕТР*; хроническая сердечная недостаточность с сахарным диабетом – аллеля А *TNF*, аллеля Т гена *СЕТР*. Низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ассоциирован с носительством генотипа СС гена *СЕТР*, высокий уровень высокочувствительного С-реактивного белка – генотипа ТТ гена *IL-1β*.

2. Носительство генотипа ТТ гена *IL-1β* у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ассоциировано с повышением риска смерти от всех причин, смертельных и несмертельных сердечно-сосудистых событий, в т.ч. с риском смертельного инсульта при сопутствующей хронической болезни почек и острой декомпенсации сердечной недостаточности при сочетании с сахарным диабетом.

3. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в т.ч. при сочетании с хронической болезнью почек и хронической обструктивной болезнью лёгких вчСРБ $\geq 3,07$ мг/л может рассматриваться как прогностический маркер смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смерти. Прогностически неблагоприятный уровень вчСРБ в отношении кардиоваскулярных событий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сопутствующей хронической болезнью почек – $\geq 2,5$ мг/л, с хронической обструктивной болезнью лёгких – $\geq 1,47$ мг/л.

4. Интегративная оценка клинико-генетических переменных позволяет выделить кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью с определённым прогнозом.

Степень достоверности и апробация результатов

Обоснованность выводов и рекомендаций обеспечены комплексным подходом, многолетним характером наблюдения, соблюдением этических требований, репрезентативностью выборки (517 пациентов с ХСН ишемической этиологии), обширностью материалов исследования (154 клинических, молекулярно-генетических (5 полиморфизмов генов), инструментальных параметров), направленных на поиск информативных предикторов неблагоприятного исхода пациентов с ХСН в течение 5 лет. Результаты подвергнуты статистическому анализу (вариационная статистика и анализ зависимостей с использованием лицензионного программного обеспечения) и сопоставлены с имеющимися в литературе данными.

Результаты исследования представлены на Всероссийской научно-практической конференции медико-санитарных частей МВД с участием врачей Республики Татарстан «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики в общемедицинской практике» (Казань, 2016, 2020, 2023), Конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность» (Москва,

2019, 2021, 2023, 2024), Европейском конгрессе по сердечной недостаточности (Барселона, 2020), Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2021, 2024; Казань, 2022, Москва, 2023), XIV Всероссийском научно-практическом виртуальном форуме HUMAN HEALTH 2022 QUALITY OF LIFE (Казань, 2022), Евразийском конгрессе кардиологов (Москва, 2022, 2023), Образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2022), научно-практической конференции «От контроля факторов сердечно-сосудистого риска к улучшению прогноза пациентов» (Казань, 2023), Ежегодной всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше 2023» и 63-й сессии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (Москва, 2023), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Генетические аспекты мультифакториальной патологии» (Курск, 2024).

Апробация диссертации проведена на научно-проблемной комиссии «Внутренние болезни» ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России 13.11.2024 г. протокол №4.

Публикации результатов исследования: 38 работ, в т.ч. 17 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, из них 13 – в журналах ВАК К1-2, 11 – в журналах, индексируемых в Scopus; 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных, 1 патент на изобретение.

Личное участие в исследовании. Диссертантом проанализирована актуальность и степень изученности проблемы, определены цель, задачи и методологические подходы, разработан дизайн исследования, самостоятельно проведён сбор первичных данных, зарегистрирована база данных (№ 2022623080 от 24.11.2022 г.). Автор выполнил статистическую обработку, интерпретацию, обобщение данных, подготовил к печати научные публикации. На защиту вынесены положения, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Результаты диссертационного исследования и основные рекомендации внедрены в практическую деятельность ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 имени М.Н. Садыкова» г. Казани, ГАУЗ «Клиническая больница №2» г. Казани, ГАУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» г. Казани, лечебно-диагностический процесс Клиник Медицинского университета «Реавиз» (Самара); используются в учебном процессе кафедр: пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; пропедевтики внутренних болезней и гериатрии им. К.Г. Никулина ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н.Новгород); факультетской и госпитальной терапии ФГБОУ ВО ЧГУ им. И.Н. Ульянова (Чебоксары); внутренних болезней и на факультете дополнительного

профессионального образования Медицинского университета «Реавиз» (Самара).

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа изложена на 332 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, главу материал и методы исследований, 6 глав собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы. Список литературы содержит 354 источника (115 отечественных и 237 зарубежных). Работа иллюстрирована 149 таблицами, 60 рисунками, 3 приложениями.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика пациентов и методы исследования. Диссертационное исследование проведено по плану научных исследований, утверждено Учёным советом, протокол №9 от 28.04.2023 г., одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Набор и клиническое обследование пациентов осуществлялись на клинической базе кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России в ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 имени М.Н. Садыкова» г. Казани.

Исследование было открытым, проспективным, наблюдательным и включало следующие этапы (рисунок 1).

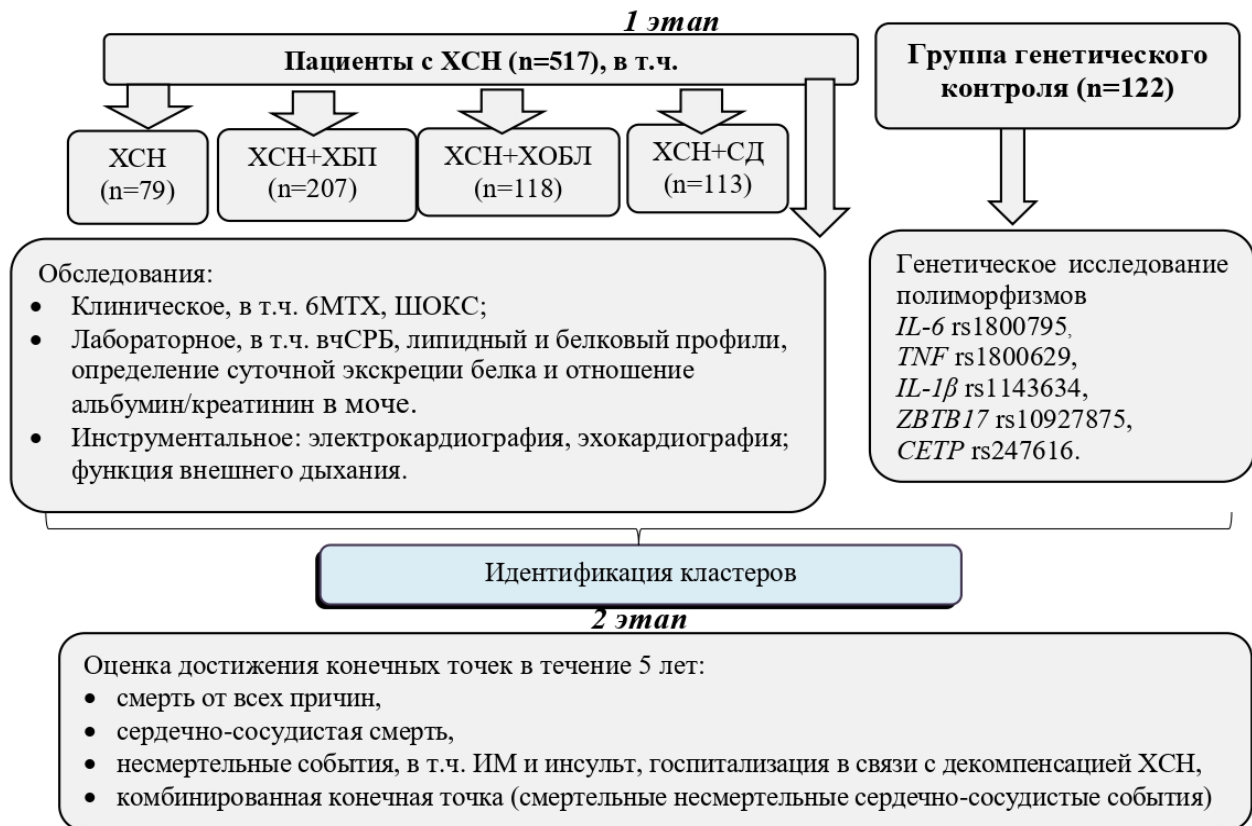


Рисунок 1 – Дизайн исследования. Примечание – 6МТХ – 6 минутный текст ходьбы, ШОКС – шкала оценки клинического состояния

Этап I. Формирование выборочной совокупности по критериям включения: пациенты с ИБС с диагностированной ХСН стабильного течения¹, в т.ч. с сопутствующей ХОБЛ в стадии ремиссии, ХБП вне обострения, в возрасте ≥ 18 лет, при отсутствии критериев невключения: предшествующие в течение 3-х месяцев до включения в исследование ИМ, коронарное вмешательство, инсульт; декомпенсация ХСН; гемодинамически значимые врождённые/приобретённые пороки сердца; острые воспалительные заболевания; бронхиальная астма; декомпенсация СД, анемия, пациенты с ХБП на гемодиализе/в периоде острого повреждения почек, обострение ХОБЛ, дыхательная недостаточность III степени, в т.ч. с систематической кислородной поддержкой; наличие какого-либо заболевания, ограничивающего возможность участия в исследовании, в т.ч. выраженные когнитивные нарушения, наличие психического заболевания, девиации в поведении, включая связанные с употреблением психоактивных веществ, алкогольной/наркотической зависимостью; беременность и лактация; наличие заболевания с ожидаемой продолжительностью жизни менее одного года.

В соответствии с дизайном работы проводилось клиническое исследование, электрокардиография и эхокардиография (ЭхоКГ). Определялся вчСРБ с ранжированием относительного риска возникновения/прогрессирования кардиоваскулярных событий: низкий (< 1 мг/л), средний (1-3 мг/л) и высокий (> 3 мг/л) (Kramer F. et al., 2020).

Молекулярно-генетический анализ проводился в центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Группа генетического контроля² – 122 условно здоровых человек (59 мужчин и 63 женщин), соответствующих этнически пациентам с ХСН. ДНК из лимфоцитов венозной крови выделяли сорбентным методом, согласно инструкции производителя «ДНК-Сорб-В» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Полимеразную цепную реакцию проводили в режиме реального времени по полиморфным вариантам генов *IL-1 β* (rs1143634), *СЕТР* (rs247616), *ZBTB17* (rs10927875) в соответствии с инструкцией «ТестГен» (Ульяновск); *IL-6* (rs1800795) и *TNF* (rs1800629) – «Синтол» (Москва). Генотипирование полиморфных сайтов геномной ДНК осуществлялось на амплификаторе CFX96 (БиоРад, США).

Этап II. Оценка 5-летнего прогноза у пациентов с ХСН осуществлялась методом телефонного опроса по конечным точкам: смерть от всех причин, кардиоваскулярная смерть, нефатальные ИМ и инсульт, тромбоэмболии,

¹ Российские рекомендации по диагностике и лечению ХСН.

² Предоставлена ЦНИЛ ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН. В ходе анализа прогноза сформирована ККТ – смертельные и несмертельные сердечно-сосудистые события.

После подписания формы информированного согласия, в исследование включены 517 пациентов с ХСН (270 мужчин и 247 женщин), в возрасте $66,4 \pm 10,4$ лет (таблица 1). У всех пациентов причиной формирования ХСН была ИБС, в т.ч. у 91% – в сочетании с артериальной гипертензией (АГ). Длительность ХСН составила 6,5 [5;10] лет. До включения в исследование ИМ перенесли 45,1%, коронарное вмешательство – 13,5%, инсульт – 8,1% пациентов. Отягощённая по ССЗ наследственность выявлена у 37,3%, табакокурение – у 16,6%, фибрилляция предсердий (ФП) – у 26,7% пациентов. Обращает внимание высокая (40%) коморбидность ХСН с ХБП³ (С2 – 28,6%, С3а – 45,8%, С3б – 20%, С4-С5 – 5,5%). У 22,8% пациентов ХСН сочеталась с ХОБЛ⁴ (лёгкая степень тяжести – 33,8%, средняя – 36,4%, тяжёлая – 29,9%). СД 2 типа диагностирован до начала исследования у 21,8% пациентов с ХСН.

Анализ сократительной способности миокарда свидетельствует о превалировании СНсФВ (67%), у 19% пациентов наблюдалось умеренное снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), у 14% – ФВ ЛЖ не превышала 40%. Приём лекарств по поводу ИБС, АГ и ХСН на момент включения в исследование: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) – 49,6%, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – 17,4%, β-адреноблокаторы (БАБ) – 48,7%, антагонисты минералокортикоидных рецепторов – 13,9%, антагонисты кальция – 22,7%, антиагреганты – 35%, диуретики – 34,6%, сердечные гликозиды – 8,9%, нитраты – 15,7% пациентов. На липидснижающей терапии статинами не менее 1 года находились 28,8% пациентов. Отрицали приём препаратов 19,1% пациентов.

Методы статистической обработки

Статистическая обработка и визуализация данных проводилась в программах Jamovi (Version 1.2.2, 2020), R 4.3.1 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Количественные переменные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) либо медианы, 25 и 75 перцентиля ($Me [25;75\%]$); 2 независимые выборки сравнивались двухсторонним критерием Стьюдента, либо Манна-Уитни, 3 группы – однофакторным дисперсионным

³ Согласно национальным рекомендациям «Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции» 2013 г.

⁴ На основании «Глобальной стратегии диагностики, ведения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких» (2014), с определением объёма форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) < 80%, соотношения $ОФВ_1$ и форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ) < 70% в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями.

Таблица 1 – Характеристика пациентов с ХСН

Параметр	ХСН (n=517)	ХСН+ХБП (n=207)	ХСН без ХБП (n=310)	p	ХСН+ХОБЛ (n=118)	ХСН без ХОБЛ (n=399)	p	ХСН+СД (n=113)	ХСН без СД (n=404)	p
Мужчины женщины, n (%)	270 (52,3%) 247 (47,7%)	81 (39,1%) 126 (60,9%)	189 (61,1%) 121 (38,9%)	<0,001	81 (68,6%) 37 (31,4%)	189 (47,5%) 210 (52,5%)	<0,001	42 (37,2%) 71 (62,8%)	228 (56,5%) 176 (43,5%)	<0,001
Возраст, г. М±SD	66,4±10,4	69,2±10,1	64,6±10,2	<0,001	68,6±8,96	65,8±10,7	0,011	69,2±8,84	65,9±10,6	0,001
Длительность ХСН, г. Ме [25;75%]	6,5 [5,0;10,0]	7,0 [5;10]	6,0 [5;10]	0,066	7 [5; 10]	6 [5; 10]	0,077	8 [5; 10]	6 [5; 10]	0,1
III-IV ФК ХСН, n (%)	309 (59,8%)	141 (68,1%)	168 (54,2%)	0,001	73 (61,9%)	236 (59,1%)	0,59	81 (68,6%)	228 (56,4%)	0,003
ИМ в анамнезе, n (%)	233 (45,1%)	109 (52,9%)	124 (39,9%)	0,004	40 (33,9%)	193 (48,4%)	0,006	67 (59,3%)	166 (41,1%)	<0,001
ФП, n (%)	139 (26,9%)	55 (26,8%)	84 (27%)	0,964	27 (22,9%)	112 (28,1%)	0,258	32 (28,6%)	107 (26,5%)	0,66
Инсульт в анамнезе, n (%)	42 (8,1%)	19 (9,2%)	23 (7,4%)	0,466	22 (9,3%)	31 (7,8%)	0,582	10 (8,8%)	32 (7,9%)	0,744
Отягощённая по ССЗ наследственность, n (%)	193 (37,3%)	87 (42%)	106 (34,1%)	0,067	45 (38,1%)	148 (37%)	0,823	56 (49,6%)	137 (33,8%)	0,002
Табакокурение, n (%)	86 (16,6%)	28 (13,5%)	58 (18,6%)	0,125	45 (38,1%)	41 (10,3%)	<0,001	12 (10,6%)	74 (18,3%)	0,053
Коронарное вмешательство в анамнезе, n (%)	71 (13,7%)	36 (17,4%)	35 (11,3%)	0,047	19 (16,1%)	52 (13%)	0,389	15 (13,3%)	56 (13,8%)	0,88
ФВ ЛЖ, %, М±SD	52,3±10,1	52,5±9,21	52,3±10,7	0,809	52,8±8,01	52,2±10,6	0,845	51,1±9,46	52,7±10,3	0,150
6 минутный тест ходьбы, м., М±SD	259±110	242±111	271±108	0,003	236±94,7	266±113	0,009	228±110	268±108	<0,001
Метаболический индекс, Ме [25;75%]	7,38 [4,11;13,3]	7,53 [4,03;15,7]	7,36 [4,39;12,3]	0,523	6,63 [4,48; 10,6]	8,08 [4,12; 13,9]	0,308	11,1 [5,44; 11,5]	7,05 [4,07; 11,5]	0,005
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м ² , М±SD	69,7±19,9	54,6±16,6	81,2±13,4	<0,001	70,1±18,9	69,5±20,2	0,782	64,9±20,1	71,0±19,6	0,008
ШОКС, б., Ме [25;75%]	5 [3;7]	6,0 [4;7]	4,0 [3;6]	<0,001	5 [3; 7]	5 [3; 7]	0,671	6 [4;8]	5 [3;7]	<0,001

Примечание – жирным шрифтом отмечены значимые различия между группами. ФК – функциональный класс.

анализом (ANOVA), при отклонении от нулевой гипотезы *post hoc* по HSD-критерию Тьюки. Категориальные переменные приведены в виде абсолютного и процента, сравнивались критерием χ^2 Пирсона. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании исхода применялся ROC-анализ с расчётом площади под кривой (AUC), определением пороговой величины в точке *cut-off* по наибольшему индексу Юдена. Иерархическая кластеризация с полной агломерацией проводилась, используя матрицу расстояний Говера, количественные переменные включались в анализ после стандартизации.

Соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга оценивалось тестом Фишера в Excel. Ассоциации выявлялись по отношению шансов (ОШ) с определением 95% доверительного интервала (ДИ). Однофакторный анализ количественных прогностических предикторов проводился по модели пропорциональных рисков Кокса и 95% ДИ; сравнительный анализ и визуализация времени до наступления события – методом Каплана-Майера и лог-ранг тестом. С помощью бинарной логистической регрессии разрабатывались прогностические модели. Для всех видов анализа отличия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХСН

Распределение генотипов (rs1800795 гена *IL-6*, rs1800629 гена *TNF*, rs1143634 гена *IL-1 β* , rs247616 гена *SETP*, rs10927875 гена *ZBTB17*) у пациентов с ХСН и группы генетического контроля соответствовало теоретически ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга. При ХСН в сравнении с группой генетического контроля определена высокая частота встречаемости генотипа ТТ и аллеля Т гена *SETP* (таблица 2). Риск ХСН выше при наличии аллеля Т гена *SETP* (ОШ=1,49; 95%ДИ: 1,087-2,06). Частота встречаемости генотипов полиморфизмов (rs1800795 *IL-6*, rs1800629 *TNF*, rs1143634 *IL-1 β* , rs10927875 *ZBTB17*) у пациентов с ХСН не отличалась от группы генетического контроля. У мужчин с ХСН частота встречаемости аллеля С гена *IL-6* выше, чем в группе генетического контроля (42% и 31%, $p=0,04$), риск ХСН при наличии аллеля С гена *IL-6* выше (ОШ=1,59; 95%ДИ: 1,003-2,55).

При ХСН с ХБП выше встречаемость генотипа СТ гена *SETP* ($\chi^2=6,6$, $p=0,04$), ассоциируясь с большим риском ХСН в сочетании с ХБП (ОШ=1,84; 95%ДИ: 1,14-2,98). При ХСН и ХОБЛ частота аллеля Т гена *SETP* превышала таковую группы генетического контроля (38,1% и 26,7%, $\chi^2=6,32$, $p=0,011$), ассоциируясь с риском сочетания ХСН с ХОБЛ (ОШ=1,69; 95%ДИ: 1,12-2,57). При ХСН с СД выявлена большая частота встречаемости аллеля А гена

Таблица 2 – Частота встречаемости аллелей и генотипов у пациентов с ХСН и группы генетического контроля

Ген	Гено-тип	Группа контроля (1)	Все пациенты с ХСН (2)	P ₁₋₂	ХСН+ХБП (3)	P ₁₋₃	ХСН+ХОБЛ (4)	P ₁₋₄	ХСН+СД (5)	P ₁₋₅
<i>IL-6</i> rs1800795	CC	16 (15,1%)	66 (15%)	0,22	25 (13,5%)	0,27	15 (16,3%)	0,47	17 (17,7%)	0,35
	CG	43(40,6%)	216 (49,2%)		93 (50,3%)		44 (47,8%)		46 (47,9%)	
	GG	47 (44,3%)	157 (35,8%)		67 (36,2%)		33 (35,9%)		33 (34,4%)	
	C	75 (35,4%)	348 (39,6%)	0,25	143 (38,6%)	0,43	74 (40,2%)	0,32	80 (41,7%)	0,19
	G	137 (64,6%)	530 (60,4%)		227 (61,4%)		110 (59,8%)		112 (58,3%)	
<i>TNF</i> rs1800629	AA	1 (0,9%)	6 (1,3%)	0,86	5 (2,7%)	0,53	1 (1,1%)	0,35	0 (%)	0,51
	AG	24 (20,5%)	97 (21,8%)		39 (20,9%)		27 (29%)		24 (24,7%)	
	GG	92 (78,6%)	342 (76,9%)		143 (76,4%)		65 (69,9%)		73 (75,3%)	
	A	26 (11,2%)	109 (12,2%)	0,63	49 (13,1%)	0,47	29 (15,6%)	0,18	24 (19,8%)	0,025
	G	208 (88,8%)	781 (87,8%)		325 (86,9%)		157 (84,4%)		97 (80,2%)	
<i>IL-1β</i> rs1143634	CC	72 (61%)	261 (58,6%)	0,85	108 (57,7%)	0,75	53 (57%)	0,83	53 (54,1%)	0,56
	CT	41 (34,8%)	161 (36,2%)		68 (36,4%)		36 (38,7%)		41 (41,8%)	
	TT	5 (4,2%)	23 (5,2%)		11 (5,9%)		4 (4,3%)		4 (4,1%)	
	C	185 (78,4%)	683 (76,7%)	0,59	284 (75,9%)	0,48	142 (76,3%)	0,62	147 (75%)	0,41
	T	51 (21,6%)	207 (23,3%)		90 (24,1%)		44 (23,7%)		49 (25%)	
<i>ZBTB17</i> rs10927875	CC	47 (49,5%)	177 (46%)	0,22	79 (47,6%)	0,3	36 (41,9%)	0,18	38 (45,8%)	0,78
	CT	33 (34,7%)	166 (43,1%)		70 (42,2%)		41 (47,7%)		33 (39,8%)	
	TT	15 (15,8%)	42 (10,9%)		17 (10,2%)		9 (10,4%)		12 (14,4%)	
	C	127 (66,8%)	520 (67,5%)	0,8	228 (68,7%)	0,66	113 (65,7%)	0,81	109 (65,6%)	0,81
	T	63 (33,2%)	250 (32,5%)		104 (31,3%)		59 (34,3%)		57 (34,4%)	
<i>СЕТР</i> rs247616	CC	67 (56,8%)	191 (42,8%)	0,026	80 (42,8%)	0,04	38 (39,9%)	0,058	39 (40,2%)	0,05
	CT	39 (33%)	196 (43,9%)		89 (47,6%)		39 (41,9%)		43 (44,3%)	
	TT	12 (10,2%)	59 (13,3%)		18 (9,6%)		16 (17,2%)		15 (15,5%)	
	C	173 (73,3%)	578 (64,8%)	0,013	249 (66,6%)	0,08	115 (61,8%)	0,011	121 (62,4%)	0,015
	T	63 (26,7%)	314 (35,2%)		125 (33,4%)		71 (38,2%)		73 (37,6%)	

Примечание – жирным шрифтом отмечены значимые различия между группами

TNF ($\chi^2=5,01$, $p=0,025$), что сопряжено с фенотипом сочетания ХСН и СД (ОШ=1,97; 95%ДИ: 1,07-3,64), и аллеля Г гена *SETP* ($\chi^2=5,88$, $p=0,015$, ОШ=1,65; 95%ДИ: 1,09-2,49). Различий в частоте аллелей и генотипов полиморфизмов rs1800795 гена *IL-6*, rs1143634 гена *IL-1 β* , rs10927875 гена *ZBTB17* и их связи с риском ХСН в сочетании с ХБП, ХОБЛ, СД не найдено.

Изучение полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* выявило: ассоциацию СС генотипа с ФП (vs. СG: ОШ=1,99; 95%ДИ: 1,13-3,5; vs. GG: ОШ=2,36; 95%ДИ: 1,45-4,49); при СG генотипе – выше уровень общего холестерина (ОХ) ($5,31\pm 1,42$ vs. GG: $4,95\pm 1,23$ ммоль/л, $p=0,028$), холестерина, не содержащего липопротеиды высокой плотности ($4,3\pm 1,5$ vs. GG: $3,86\pm 1,2$ ммоль/л, $p=0,045$). Носители СС (vs. GG) генотипа чаще были III ФК ХСН при сопутствующей ХБП (64% и 38,8%, $\chi^2=4,66$, $p=0,039$) и СД (76,5% и 42,2%, $\chi^2=5,24$, $p=0,04$). Пациенты с ХСН и ХОБЛ СС генотипа были старше ($73,9\pm 8,3$ vs. GG: $65,6\pm 8,9$ г., $p=0,012$).

Исследование полиморфизма rs1800629 гена *TNF* определило у пациентов с ХСН генотипа АА ранний дебют ИМ ($46,3\pm 6,4$ vs. АG: $63,9\pm 9,8$ г., $p=0,028$; vs. GG: $62,1\pm 11,5$ г., $p=0,045$), в т.ч. при сопутствующей ХБП ($45,0\pm 8,49$ vs. АG: $66,2\pm 9,56$ г., $p=0,025$; vs. GG: $62,8\pm 10,3$ г. $p=0,045$). У пациентов с ХСН и ХБП генотипа АА чаще определялась ФП (60% vs. АG: 39,5%; vs. GG: 23,2%, $p=0,036$), АG>GG чаще указывали на перенесённый инсульт (20,5% и 7,7%, $\chi^2=5,38$, $p=0,02$), имели большую суточную протеинурию (400 [166;527] и 165 [86;275] мг/сут, $p=0,008$).

При ТТ генотипе полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* ИМ развивался в молодом возрасте ($53,1\pm 13,9$ vs. СТ: $64,0\pm 11,0$ г, $p=0,044$), уровень α_1 -глобулина был выше ($3,75\pm 0,65$ vs. СС: $3,15\pm 0,63$ г/л, $p=0,006$; vs. СТ: $3,24\pm 0,71$ г/л, $p=0,027$). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) пациентов с ХСН и ХБП ТТ генотипа ниже ($43,5\pm 14,1$ vs. СС: $56,6\pm 15,5$ мл/мин/1,73м², $p=0,031$).

Пациентам с ХСН СТ генотипа полиморфизма rs10927875 гена *ZBTB17* чаще сопутствовала АГ (96,4% vs. СС: 89,2%, $\chi^2=6,5$, $p=0,01$). При ТТ генотипе определялся больший уровень калия ($5,13\pm 1,82$ vs. СТ: $4,56\pm 0,74$ ммоль/л, $p=0,031$), в т.ч. при сопутствующей ХОБЛ ($6,49\pm 1,7$ и vs. СС: $4,56\pm 0,57$ ммоль/л, $p=0,022$; vs. СТ: $4,53\pm 0,92$ ммоль/л, $p=0,02$). У пациентов с ХСН и ХБП ТТ генотипа уровень общего белка крови ниже ($64,2\pm 15,4$ vs. СТ: $70,1\pm 7,18$ г/л, $p=0,047$). У пациентов с ХСН и ХОБЛ СС генотипа ниже максимальная объёмная скорость после выдоха 75% форсированной жизненной ёмкости лёгких (27 [22,8;37,0] vs. ТТ: 61 [34,5;63,0]%, $p=0,039$), альбумин/глобулин ($1,25\pm 0,23$ vs. СТ: $1,41\pm 0,23$, $p=0,009$). У пациентов с ХСН и СД СС генотипа длительность ХСН превышала ТТ генотип (10 [5,25;15,0] и 6,5 [5,0;10,0] г., $p=0,047$).

Носители СТ генотипа полиморфизма rs247616 гена *SETP* переносили ИМ в более молодом возрасте ($59,3\pm 12,0$ vs. СС: $64,4\pm 10,4$ г., $p=0,037$). Уровень

ХС-ЛВП ниже при генотипе СС ($1,13 \pm 0,37$ vs. СТ: $1,25 \pm 0,38$ ммоль/л, $p=0,035$; vs. СТ+ТТ: $1,25 \pm 0,37$ ммоль/л, $p=0,012$). При ТТ генотипе концентрация β_1 -глобулина выше ($5,86 \pm 0,74$ vs. СС: $4,53 \pm 0,72$ г/л, $p=0,023$; vs. СТ: $4,5 \pm 0,71$ г/л, $p=0,017$). У пациентов с ХСН и ХБП СТ>ТТ генотипа чаще отягощена наследственность в отношении ССЗ (48,3% и 16,7%, $\chi^2=6,31$, $p=0,012$), уровень α_2 -глобулина ниже ($7,13 \pm 1,29$ и $8,5 \pm 1,39$ г/л, $p=0,009$). У пациентов с ХСН и сопутствующей ХОБЛ СТ>СС генотипа чаще наследственность по ССЗ отягощена (51,3% и 26,3%, $\chi^2=4,67$, $p=0,03$), выше уровень ОХ ($5,47 \pm 1,27$ и $4,82 \pm 0,91$ ммоль/л, $p=0,033$); при СС генотипе снижен альбумин/глобулин ($1,21 \pm 0,22$, vs. СТ: $1,37 \pm 0,26$, vs. ТТ: $1,41 \pm 0,2$, $p=0,035$).

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ХСН И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) диагностирована у 62,8% пациентов с ХСН, чаще характеризуя женщин (72,1% и 54,7%, $\chi^2=15,4$, $p < 0,001$). Нормальная геометрия ЛЖ определялась у 20,3%, эксцентрическая и концентрическая ГЛЖ – у 23,2% и 39,7%, концентрическое ремоделирование – у 16,9% пациентов с ХСН. У мужчин чаще определялся нормальный паттерн ЛЖ (26,5% и 13,1%, $\chi^2=13,24$, $p=0,0003$), у женщин – концентрическая ГЛЖ (50,9% и 30% $\chi^2=21,82$, $p < 0,001$).

При ХСН в сочетании с ХБП следующие параметры ЭхоКГ были ниже, чем при ХСН без ХБП: конечный систолический размер (КСР) ($3,67 \pm 0,75$ и $3,83 \pm 0,8$ см, $p=0,038$), конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ ($5,06 \pm 0,7$ и $5,25 \pm 0,82$ см, $p=0,008$), размер правого желудочка (РПЖ) ($2,73 \pm 0,4$ и $2,83 \pm 0,49$ см, $p=0,027$). Масса миокарда (ММ) ЛЖ и индекс ММЛЖ не отличались вариабельностью у пациентов с ХСН с сопутствующей ХБП и без ХБП, однако превышали референсные значения, подтверждая ГЛЖ. У пациентов ХСН с почечной дисфункцией ГЛЖ выявлялась чаще, чем без ХБП (68,7% и 58,5%, $\chi^2=5,0$, $p=0,025$, в т.ч. чаще у женщин: 75,6% и 57,9%, $\chi^2=6,78$, $p=0,009$). При ХСН в коморбидности с ХБП чаще, чем у пациентов с ХСН без дисфункции почек, выявлялась концентрическая ГЛЖ (49,2% и 33,1%, $\chi^2=12,57$, $p=0,0003$), реже нормальная геометрия ЛЖ (23,9% и 14,9%, $\chi^2=5,89$, $p=0,015$). При ХСН и ХБП в сравнении с ХСН без ХБП концентрическая ГЛЖ чаще определялась при генотипах: GG гена *IL-6* (52,5% и 29,8%, $\chi^2=7,63$, $p=0,005$), GG гена *TNF* (51,5% и 35,3%, $\chi^2=8,31$, $p=0,004$), СС гена *IL-1\beta* (50,5% и 37,6%, $\chi^2=4,0$, $p=0,045$), СТ гена *ZBTB17* (53% и 36,7%, $\chi^2=4,14$, $p=0,04$), СС гена *CETP* (50% и 30,5%, $\chi^2=6,88$, $p=0,008$).

Следующие ЭхоКГ-параметры различались у пациентов с ХСН в коморбидности с ХОБЛ и без ХОБЛ: КСР ($3,63 \pm 0,68$ и $3,81 \pm 0,88$ см, $p=0,048$), КДР ($4,94 \pm 0,69$ и $5,24 \pm 0,8$ см, $p < 0,001$), размер левого предсердия (РЛП)

($3,84 \pm 0,61$ и $4,0 \pm 0,64$ см, $p=0,018$). Гипертрофия ЛЖ выявлена у 65,2% пациентов с ХСН без ХОБЛ и 49,2% – с ХОБЛ ($p=0,003$). Мужчин с ГЛЖ больше при ХСН без ХОБЛ, чем с ХОБЛ (59% и 40,8%, $p=0,002$), что подтверждалось большим индексом ММЛЖ ($128 \pm 41,7$ и $105 \pm 40,1$ г/м², $p < 0,001$). При ХСН в сочетании с ХОБЛ чаще, чем без ХОБЛ развивалось концентрическое ремоделирование (23,4% и 14,9%, $\chi^2=4,36$, $p=0,036$) при генотипах GG гена *TNF* (23,8% и 13,7%, $\chi^2=3,88$, $p=0,048$) и СТ гена *IL-1 β* (30,6% и 15,8%, $\chi^2=3,86$, $p=0,049$), реже – эксцентрическая ГЛЖ (15,3% и 25,5%, $\chi^2=5,01$, $p=0,025$).

При ХСН с сопутствующим СД РПЖ был меньше, чем без СД ($2,71 \pm 0,4$ и $2,81 \pm 0,47$ см, $p=0,045$). ММЛЖ женщин с ХСН и СД выше, чем без СД ($237 \pm 78,2$ и $212 \pm 65,7$ г, $p=0,015$). При ХСН с СД, чаще чем без СД выявлялась ГЛЖ (72,4% и 58,5%, $p=0,01$) по концентрическому типу (53,4% и 35,9%, $\chi^2=10,34$, $p=0,001$), ассоциированная с генотипами: CG гена *IL-6* (59,5% и 40,4%, $\chi^2=4,95$, $p=0,026$), GG гена *TNF* (54,5% и 38,9%, $\chi^2=5,26$, $p=0,022$), CC гена *IL-1 β* (65,2% и 38,1%, $\chi^2=9,3$, $p=0,002$), TT гена *ZBTB17* (72,7% и 31%, $\chi^2=5,67$, $p=0,017$), CC гена *SETP* (57,1% и 33,8%, $\chi^2=6,46$, $p=0,011$).

ОЦЕНКА ОТНОСИТЕЛЬНОГО РИСКА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХСН

Медиана вчСРБ у пациентов с ХСН – 3,21 [1,48;7,59] мг/л, выше у лиц, перенёсших инсульт (5,88 [2,69;8,94] и 3,1 [1,31;7,15] мг/л, $p=0,018$), ИМ (3,73 [1,8;7,75] и 2,76 [1,12;6,68] мг/л, $p=0,042$), при сопутствующих ХБП (3,22 [2,09;7,07] и 2,29 [1,13;4,94] мг/л, $p=0,005$), ХОБЛ (4,61 [1,99;8,5] и 2,66 [1,38;5,72] мг/л, $p=0,012$), СД (4,54 [0,97;4,25] и 2,12 [1,63;7,0] мг/л, $p=0,045$), чем без таковых. У 16,8% пациентов с ХСН определён низкий относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений (вчСРБ <1 мг/л), у 31,1% – средний (вчСРБ 1-3 мг/л), у 52,1% – высокий (вчСРБ >3 мг/л). Структура пациентов с ХСН с учётом вчСРБ и коморбидности приведена на рисунке 1.

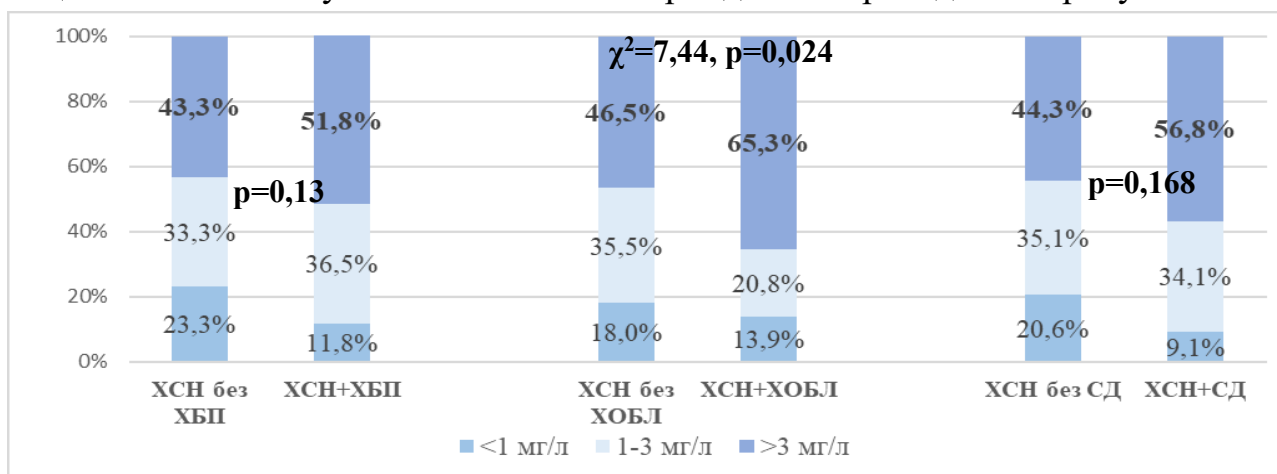


Рисунок 1 – Распределение пациентов с ХСН с учётом коморбидного статуса и уровня вчСРБ

Встречаемость генотипов изучаемых генов у пациентов с ХСН, в т.ч. в сочетании с ХБП, ХОБЛ, СД низкого, среднего и высокого риска, значимо не различалась, однако у всех носителей ТТ генотипа гена *IL-1β* вчСРБ превышал 3 мг/л (vs. СС: 44,6% и vs. СТ: 53,4%, $\chi^2=11,7$, $p=0,019$).

ОТДАЛЁННЫЕ ИСХОДЫ ПАЦИЕНТОВ С ХСН

Через 5 лет после включения в исследование посредством телефонного опроса собрана информация о конечных точках у 313 пациентов с ХСН, сопоставимых с исходной выборкой по клинико-демографическим параметрам, распределению генотипов, терапии ХСН.

В течение 5 лет смертность от всех причин составила 28,1%, в т.ч. сердечно-сосудистая смертность – 24,6%, достижение ККТ – 47,6%. Ведущей причиной смерти была декомпенсация ХСН (67%), с равной частотой – инсульт и ИМ (9%), тромбозы (2,3%), онкологические заболевания (8%).

Пятилетний прогноз пациентов с ХСН в сочетании с ХБП

У пациентов с ХСН и ХБП чаще в 1,13 раза регистрировались смерть от всех причин и по причине сердечно-сосудистого события, в 1,06 раза – достижение ККТ. Частота смертельных событий и ККТ увеличивались с прогрессированием стадии ХБП (С4-5 vs. С2: ОШ=5,12, 95%ДИ: 1,006-28,8, $p=0,049$).

Установлены неблагоприятные для пациентов с ХСН и ХБП в отношении смертельного сердечно-сосудистого события факторы: возраст ($p=0,036$), значение 6МТХ ($p=0,017$), уровень диастолического артериального давления ($p=0,03$), общего белка ($p=0,025$), триглицеридов ($p=0,037$), ХС-ЛВП ($p=0,049$), альбумина ($p=0,002$), натрия ($p=0,007$), кальция ($p=0,01$), мочевины ($p<0,001$), креатинина крови ($p=0,004$), СКФ ($p=0,004$), альбумин/глобулин ($p=0,005$). Для определения вероятности смерти от всех причин при сочетании ХСН с ХБП разработана модель ($p=0,002$, чувствительность (Se) – 66,7%, специфичность (Sp) – 71,4%): $P = 1 / (1 + e^{-2,629 - 0,007 \times 6МТХ - 0,036 \times СКФ}) \times 100\%$, (1)

где P – вероятность смерти, 6МТХ – 6 минутный тест ходьбы (метр), СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по СКД EPI (мл/мин/1,73м²).

Вероятность смерти от всех причин у пациентов с ХСН и ХБП ниже при увеличении на 50 метров дистанции 6МТХ в 1,007 (ОШ=0,093; 95%ДИ: 0,993-0,987, $p=0,013$), при повышении СКФ на 10 мл/мин/1,73м² – в 1,037 раза (ОШ=0,964; 95%ДИ: 0,931-0,999, $p=0,043$). Смерть прогнозировалась при $P \geq 0,326$ (AUC=0,737±0,065, 95%ДИ: 0,61-0,864, $p<0,001$).

Факторы достижения ККТ: данные 6МТХ ($p=0,029$), величина систолического и диастолического артериального давления ($p=0,044$ и $p=0,021$),

уровень вчСРБ ($p=0,02$), α_2 -глобулина ($p=0,013$), мочевины ($p=0,033$), креатинина ($p=0,002$), СКФ ($p=0,009$), натрия ($p=0,004$), кальция ($p=0,017$), альбумин/глобулин ($p=0,04$), альбумин/креатинин мочи ($p=0,005$), отсутствие статина ($p=0,004$).

Достижение ККТ может прогнозироваться посредством модели ($p < 0,001$, Se – 73,2%, Sp – 63,6%): $P = 1 / (1 + e^{-29,246 - 0,045 \times \text{СКФ} - 0,192 \times \text{Na}}) \times 100\%$, (2)

где P – вероятность достижения ККТ, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по СКД EPI (мл/мин/1,73м²), Na – уровень натрия в крови (ммоль/л).

Вероятность достижения ККТ снижалась в 1,05 раза при увеличении СКФ на 10 мл/мин/1,73м² (ОШ=0,956; 95%ДИ: 0,926-0,986, $p=0,005$), в 1,21 раза – при повышении натрия крови на 1 ммоль/л (ОШ=0,825; 95%ДИ: 0,705-0,967, $p=0,017$). Достижение ККТ прогнозировалось при $P \geq 0,443$ (AUC=0,739±0,054, 95%ДИ: 0,633-0,845, $p < 0,001$).

Пациенты с ХСН в коморбидности с ХБП, чаще чем без ХБП, принимали иАПФ/БРА (75,6% и 61,8%, $\chi^2=10,2$, $p=0,001$), диуретики (29,5% и 17,4%, $\chi^2=10,4$, $p=0,001$), статины (36,2% и 23,9%, $\chi^2=9,3$, $p=0,002$), нитраты (25,1% и 12,2%, $\chi^2=14,3$, $p < 0,001$) и антиагреганты (46,4% и 27,7%, $\chi^2=18,9$, $p < 0,001$). Применение БАБ пациентами с ХСН в сочетании с ХБП снижало вероятность смерти от всех причин в 3,3 раза (ОШ=0,304; 95%ДИ: 0,131-0,703, $p=0,004$), сердечно-сосудистой смерти в 2,6 раза (ОШ=0,383; 95%ДИ: 0,163-0,896, $p=0,024$). Приём статина снижал риск смерти от всех причин в 15 раз (ОШ=0,067; 95%ДИ: 0,019-0,235, $p < 0,001$), сердечно-сосудистой смерти в 12,5 раз (ОШ=0,08; 95%ДИ: 0,023-0,283, $p < 0,001$), достижения ККТ в 2,9 раза (ОШ=0,34; 95%ДИ: 0,162-0,714, $p=0,004$).

При наличии ХОБЛ у пациента с ХСН выше риск смерти от всех причин (HR=2,07; 95%ДИ: 1,25-3,41) и кардиоваскулярной смерти (HR=2,24; 95%ДИ: 1,32-3,82), госпитализации, не связанной с ССЗ (ОШ=7,41; 95%ДИ: 1,72-31,92); ниже в 2,25 раза несмертельного сердечно-сосудистого события (ОШ=0,44; 95%ДИ: 1,018-4,99). У пациентов с ХСН и ХОБЛ кардиоваскулярная смерть ассоциирована с мужским полом ($p=0,02$), снижение риска – с перенесённым коронарным вмешательством ($p=0,042$), приёмом статина ($p < 0,001$). Предикторами достижения ККТ были мужской пол ($p=0,011$), ФВ ЛЖ ($p=0,02$), отсутствие в лечении статина ($p < 0,001$).

Вероятность смерти от всех причин при ХСН в коморбидности с ХОБЛ может прогнозироваться по модели ($p < 0,001$, Se – 91,3%, Sp – 63,2%):

$$P = 1 / (1 + e^{-(7,067 - 2,374 \times (\text{КВ}) + 1,973 \times (\text{пол}) + 0,08 \times (\text{возраст}))}) \times 100\%, \quad (3)$$

где P – вероятность смерти, КВ – коронарное вмешательство (0 – не было, 1 – было), пол (мужской – 1, женский – 0).

Принадлежность к мужскому полу связана с увеличением риска смерти от всех причин в 7,19 раза (ОШ=7,19; 95%ДИ: 1,67-31, $p=0,008$). Перенесённое коронарное вмешательство снижало риск смерти от всех причин в 10,74 раза (ОШ=0,093; 95%ДИ: 0,011-0,825, $p=0,033$). Вероятность смерти повышается в 1,48 раза на 1 год возраста пациента (ОШ=1,48; 95%ДИ: 1,005-1,169, $p=0,036$). Пороговое значение для смерти от всех причин – $P \geq 0,295$ (AUC=0,797±0,063, 95%ДИ: 0,674-0,919, $p < 0,001$).

Вероятность смерти от сердечно-сосудистого события при ХСН в сочетании с ХОБЛ может определяться по модели ($p=0,003$, Se – 84,6%, Sp – 87,5%): $P = 1 / (1 + e^{(-16,303 + 3,522 \times (\text{пол}) + 0,164 \times (\text{возраст}) + 0,378 \times (\text{вчСРБ}))}) \times 100\%$, (4)

где P – вероятность сердечно-сосудистой смерти, пол (мужской – 1, женский – 0), вчСРБ – уровень высокочувствительного С-реактивного белка.

Вероятность достижения кардиоваскулярной смерти выше у мужчин (ОШ=33,85; 95%ДИ: 2,19-523,22, $p=0,012$), с увеличением возраста в 1,18 раза/год (ОШ=1,18; 95%ДИ: 1,029-1,35, $p=0,018$) и вчСРБ в 1,46 раза/1 мг/л (ОШ=1,46; 95%ДИ: 1,011-2,106, $p=0,043$). Пороговое значение $P \geq 0,451$ (AUC=0,853±0,073, 95%ДИ: 0,710-0,995, $p < 0,001$).

В группе пациентов с ХСН в коморбидности с ХОБЛ был меньший охват терапией иАПФ/БРА (55,1% и 70,9%, $\chi^2=10,4$, $p=0,001$), БАБ (27,1% и 55%, $\chi^2=28,6$, $p < 0,001$), диуретиками (13,6% и 24,8%, $\chi^2=6,7$, $p=0,01$), нитратами (5,1% и 21%, $\chi^2=16,2$, $p < 0,001$), статинами (21,4% и 31%, $\chi^2=18,4$, $p=0,043$), антиагрегантами (18,6% и 40%, $\chi^2=4,3$, $p < 0,001$). Риск смертельного исхода от всех причин и по причине сердечно-сосудистого события при приёме статина ниже в 57,4 (ОШ=0,017; 95%ДИ: 0,001-0,308, $p < 0,001$) и в 47,3 раза (ОШ=0,021; 95%ДИ: 0,001-0,373, $p < 0,001$), ККТ – в 10,93 раза (ОШ=0,092; 95%ДИ: 0,023-0,366, $p < 0,001$).

Пятилетний прогноз пациентов с ХСН в сочетании с СД

При сочетании ХСН и СД в сравнении с ХСН без СД, смерть от всех причин регистрировалась чаще в 1,1 раза; сердечно-сосудистая смерть – в 1,23 раза, достижение ККТ – в 1,02 раза. Пациенты с ХСН и СД чаще переносили нефатальный инсульт (ОШ=7,44; 95%ДИ: 1,33-41,55). Меньший уровень кальция крови определялся в группе умерших от всех причин при ХСН в сочетании с СД (2,24±0,15 и 2,35±0,31 ммоль/л, $p=0,032$) и по причине сердечно-сосудистого события (2,22±0,15 и 2,36±0,31 ммоль/л, $p=0,019$), достигших ККТ (2,27±0,14 и 2,36±0,35 ммоль/л, $p=0,047$).

В когорте пациентов с ХСН и СД отмечался частый, в сравнении с ХСН без СД, приём нитратов (24,9% и 15,3%, $\chi^2=5,5$, $p=0,019$), антиагрегантов (46,9% и 31,9%, $\chi^2=9,7$, $p=0,003$), статинов (36,3% и 26,7%, $\chi^2=3,9$, $p=0,048$). Приём

статина снижал риск смерти от всех причин в 3,69 раза (ОШ=0,271; 95%ДИ: 0,086-0,852, $p=0,021$). Значимых прогностических моделей разработано не было.

АССОЦИАЦИЯ ДОСТИЖЕНИЯ КОНЕЧНЫХ ТОЧЕК С ГЕНОТИПАМИ ГЕНОВ *IL-6* rs1800795, *TNF* rs1800629, *IL-1 β* rs1143634, *ZBTB17* rs10927875, *CETP* rs247616

При носительстве GG генотипа rs1800795 гена *IL-6* причиной смерти в 4,69 раза чаще был ИМ (9,8% vs. CG: 2,3%, $\chi^2=6,1$, $p=0,039$, ОШ=4,69; 95%ДИ: 1,23-17,86). Частота достижения конечных точек в течение 5 лет не различалась в генотипах полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* у пациентов с ХСН с сопутствующими ХБП, ХОБЛ, СД.

Анализ структуры исходов не выявил различий в генотипах полиморфизма rs1800629 гена *TNF*, в т.ч. при наличии ХБП, ХОБЛ, СД.

Умершие и пациенты с нефатальными событиями чаще были ТТ генотипа rs1143634 гена *IL-1 β* в сравнении с лицами без событий (7,8% и 0,8%, $\chi^2=6,96$, $p=0,026$; 7% и 0,8%, $\chi^2=5,94$, $p=0,048$). При носительстве генотипа ТТ гена *IL-1 β* выше риск смерти от всех причин (HR=2,85; 95%ДИ: 1,2-6,76), достижения ККТ – (HR=3,3; 95%ДИ: 1,62-6,71, рисунок 2), смертельного инсульта (vs. СС: ОШ=17,11; 95%ДИ: 2,62-112,7; vs. СТ: ОШ=14,99; 95%ДИ: 1,99-140).

Смертельный инсульт чаще регистрировался у пациентов с ХСН в коморбидности с ХБП генотипа ТТ гена *IL-1 β* (vs. СС: 50% и 2,8%, ОШ=29,33; 95%ДИ: 1,48-642,6, $\chi^2=16,47$, $p=0,025$; vs. СТ: 50% и 2,6%, ОШ=29,12; 95%ДИ: 1,13-2235, $\chi^2=11,95$, $p=0,04$). Частота достижения конечных точек в течение 5 лет у пациентов с ХСН в коморбидности с ХОБЛ не различалась при носительстве генотипов СС, СТ, ТТ гена *IL-1 β* . В течение 5 летнего наблюдения все пациенты с сопутствующим СД генотипа ТТ гена *IL-1 β* были госпитализированы в связи с декомпенсацией ХСН (vs. СС: 15,6% и СТ: 10,3%, $\chi^2=6,33$, $p=0,042$).

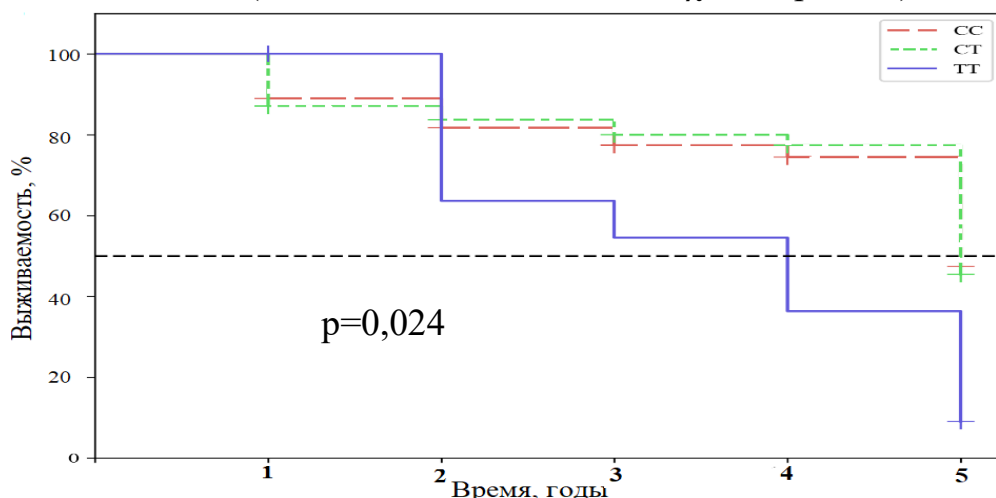


Рисунок 2 – Достижение ККТ пациентами с ХСН с учётом генотипа полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β*

При генотипе СС (>СТ) гена *ZBTB17* определён больший риск госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН (ОШ=5,77; 95%ДИ: 1,78-25,3, $\chi^2=9,3$, $p=0,003$). Частота достижения конечных точек не зависела от генотипа полиморфизма rs10927875 гена *ZBTB17* пациентов с ХСН и ХБП. При ХСН с СД чаще развивались несмертельные события, в т.ч. сердечно-сосудистые при генотипе СС>СТ гена *ZBTB17* (ОШ=6,87; 95%ДИ: 1,19-74,49, $\chi^2=6,12$, $p=0,026$).

У пациентов с ХСН и СД генотипа СС гена *SETP* чаще регистрировались смерть в связи с декомпенсацией ХСН (39,1% vs. СТ: 11,1%, ОШ=4,97; 95%ДИ: 1,19-26,12, $\chi^2=5,24$, $p=0,046$), достижение ККТ (vs. СТ+ТТ: ОШ=3,67; 95%ДИ: 1,19-11,3, $\chi^2=5,28$, $p=0,02$). Исходы пациентов с ХСН при сопутствующих ХБП, ХОБЛ не различались в генотипах полиморфизма rs247616 гена *SETP*.

АНАЛИЗ ДОСТИЖЕНИЯ КОНЕЧНЫХ ТОЧЕК ПАЦИЕНТАМИ С ХСН В ТЕЧЕНИЕ 5 ЛЕТ ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С ВЕЛИЧИНОЙ ФВ ЛЖ

У пациентов с ХСН с низкой ФВ ЛЖ (СНнФВ) в сравнении с СНсФВ выше риск смерти от всех причин (51,2% и 23%, ОШ=3,49; 95%ДИ: 1,74-7,04, $\chi^2=13,71$, $p=0,0002$), по причине сердечно-сосудистого события (46,3% и 20,2%, ОШ=3,39; 95%ДИ: 1,67-6,87, $\chi^2=12,75$, $p=0,0003$), в т.ч. от ИМ (7,3% и 0,9%, $\chi^2=7,24$, $p=0,007$), декомпенсации ХСН (34,1% и 15%, $\chi^2=8,47$, $p=0,004$), достижения ККТ (70,7% и 43,7%, ОШ=3,1; 95%ДИ: 1,52-6,62, $\chi^2=10,09$, $p=0,001$). При СНнФВ в сравнении с ХСН с умеренно сниженной ФВ (СНунФВ) выше риск сердечно-сосудистой смерти (46,3% и 26%, ОШ=2,43; 95%ДИ: 1,007-6,013, $\chi^2=4,09$, $p=0,043$), достижения ККТ (70,7% и 44%, ОШ=3,04; 95%ДИ: 1,27-7,49, $\chi^2=6,35$, $p=0,01$).

Частота достижения конечных точек с учётом величины ФВ ЛЖ значимо не различалась у пациентов с ХСН с сопутствующими ХБП, ХОБЛ, СД. При СНсФВ при сопутствующей ХОБЛ чаще регистрировалась смерть от всех причин (ОШ=2,46; 95%ДИ: 1,19-5,03, $\chi^2=6,45$, $p=0,011$) и по причине сердечно-сосудистого события (ОШ=2,75; 95%ДИ: 1,3-5,75, $\chi^2=7,76$, $p=0,005$).

АНАЛИЗ ИСХОДОВ ПАЦИЕНТОВ С СНсФВ С УЧЁТОМ КОМОРБИДНОГО СОСТОЯНИЯ И ГЕНОТИПА

У пациентов с СНсФВ и ХБП чаще регистрировались смерть от всех причин при генотипе ТТ гена *IL-1 β* (75% vs. СС: 20%; vs. СТ: 22,2%, $p=0,043$).

При СНсФВ в сочетании с ХОБЛ достижение ККТ сопряжено с генотипом GG гена *IL-6* (78,6% vs. СС: 57,1%; vs. CG: 29,4%, $p=0,023$), кардиоваскулярная смерть – ТТ гена *IL-1 β* (100% vs. СС: 42,9%; vs. СТ: 21,4%, $p=0,037$), смерть от всех причин – СТ гена *ZBTB17* (64,7% vs. СС: 29,4%, $p=0,033$).

Исходы пациентов с СНунФВ и СНнФВ при сопутствующих ХБП, ХОБЛ, СД значимо не различались в изучаемых генотипах.

АНАЛИЗ ДОСТИЖЕНИЯ КОНЕЧНЫХ ТОЧЕК ПАЦИЕНТАМИ С ХСН В ТЕЧЕНИЕ 5 ЛЕТ С УЧЁТОМ УРОВНЯ ВЧСРБ

В течение 5 лет умерло от любой причины 37,7% пациентов с ХСН с вчСРБ >3 мг/л, 23,2% – с вчСРБ 1-3 мг/л и 15% – с вчСРБ <1 мг/л ($p=0,07$); по причине сердечно-сосудистого события – у 35,1%, 20,9% и 1% соответственно ($p=0,044$); ККТ достигли – 49,4%, 37,2% и 20% ($p=0,048$). У пациентов с ХСН при вчСРБ ≥ 3 мг/л vs. <3 мг/л и <1 мг/л выше 5-летний риск смерти от всех причин (HR=1,44; 95%ДИ: 1,038-1,998, $p=0,029$ и HR=4,37; 95%ДИ: 1,04-18,43, $p=0,044$), по причине сердечно-сосудистого события (HR=1,51; 95%ДИ: 1,065-2,148, $p=0,021$ и HR=4,46; 95%ДИ: 1,06-18,78, $p=0,041$), ККТ (HR=1,39; 95%ДИ: 1,060-1,839, $p=0,018$ и HR=4,6; 95%ДИ: 1,42-14,93, $p=0,011$). Повышение вчСРБ ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти (HR=1,11 на 1 мг/л; 95%ДИ: 1,01-1,23, $p=0,039$). Кривые выживаемости, учитывающие уровень вчСРБ, значительно расходились для конечных точек смерть от всех причин ($p=0,03$), сердечно-сосудистая смерть ($p=0,024$), ККТ ($p=0,006$), рисунок 3.

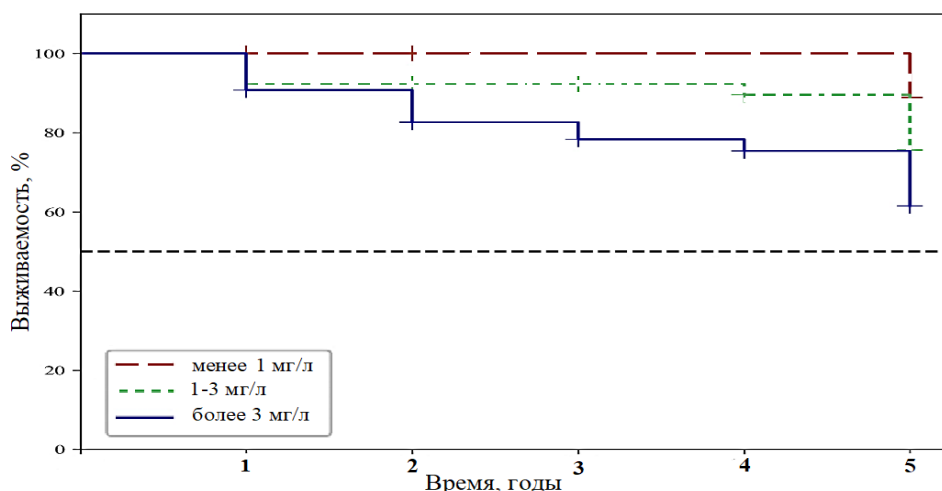


Рисунок 3 – Кривая Каплана-Майера в зависимости от уровня вчСРБ

Уровень вчСРБ у умерших от любой причины и от сердечно-сосудистого события превышал таковой пациентов с ХСН, не достигших данных конечных точек (4,65 [2,38;8,64] и 2,92 [1,51;6,68] мг/л, $p=0,058$ и 5,02 [2,48;8,99] и 2,92 [1,48;6,4] мг/л, $p=0,017$ соответственно). Проведённый ROC-анализ установил пороговое значение вчСРБ в точке cut-off $\geq 3,07$ мг/л, позволяя рассматривать его в качестве маркера смерти от всех причин и от сердечно-сосудистого события (рисунок 4). Уровень вчСРБ пациентов, достигших ККТ, превышал таковой лиц, не достигших ККТ (4,79 [2,34;8,52] и 2,6 [1,35;5,72] мг/л, $p=0,011$). Достижение ККТ прогнозировалось вчСРБ $\geq 2,69$ мг/л (AUC=0,627 \pm 0,049, 95%ДИ: 0,532-0,722, Se – 70,2%; Sp – 50,6%).

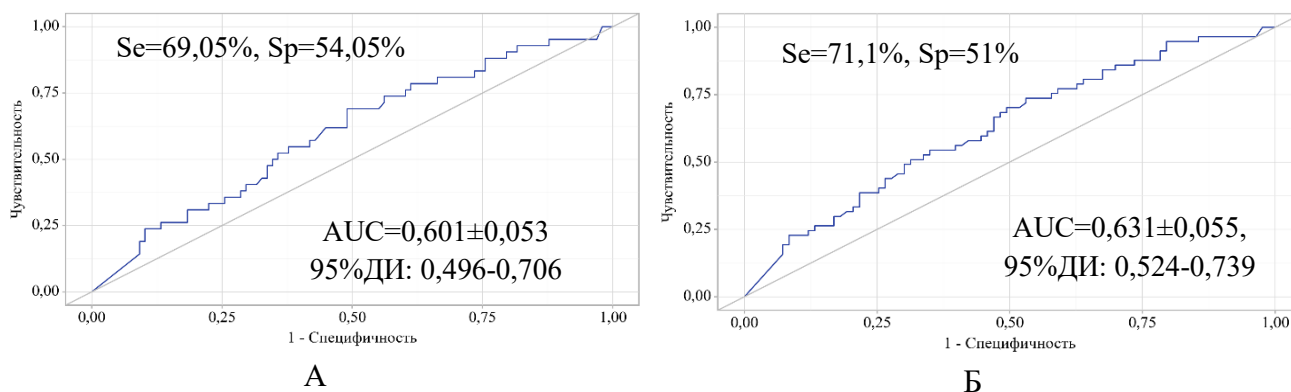


Рисунок 4 – ROC-кривая, характеризующая вероятность смерти от всех причин (А), сердечно-сосудистой смерти (Б) у пациентов с ХСН в зависимости от уровня вчСРБ

В течение 5 лет при сочетании ХСН и ХБП смертельный исход (все по причине сердечно-сосудистого события) произошел у 38,2% пациентов с вчСРБ >3 мг/л и 18,2% с вчСРБ 1-3 мг/л ($p=0,19$); достижение ККТ (52,9% и 31,8%, $p=0,2$) при отсутствии событий при вчСРБ <1 мг/л. Уровень вчСРБ в группе пациентов с ХСН в коморбидности с ХБП, умерших от сердечно-сосудистого события и достигших ККТ, выше в сравнении с лицами, не достигшими данных конечных точек (4,79 [3,07;8,82] и 2,69 [1,7;6,55] мг/л, $p=0,114$; 4,79 [2,69;9,1] и 2,47 [1,3;5,88] мг/л, $p=0,02$). Пороговое значение вчСРБ, позволяющее прогнозировать смерть от всех причин, – 3,07 мг/л (AUC=0,631±0,082, 95%ДИ: 0,469-0,792, Se – 76,5%, Sp – 53,3%); достижение ККТ – $\geq 2,5$ мг/л (AUC=0,676±0,071; 95%ДИ: 0,536-0,815, рисунок 5А).

В течение 5 лет смертельный исход (все по причине сердечно-сосудистого события) произошел у 44% пациентов с ХСН в сочетании ХОБЛ с вчСРБ >3 мг/л и 28,6% – с вчСРБ 1-3 мг/л ($p=0,16$) при отсутствии событий с вчСРБ <1 мг/л; ККТ – 48%, 42,9%, 20% соответственно ($p=0,512$). Уровень вчСРБ при ХСН в сочетании с ХОБЛ, умерших от любой причины и достигших ККТ, был выше, чем у лиц, не достигших данных конечных точек (5,03 [3,1;9,68] и 3,86 [1,56;8,25] мг/л, $p=0,203$ и 5,03 [3,09;9,1] и 3,86 [1,38;8,1] мг/л, $p=0,193$). Смерть от всех причин и сердечно-сосудистая смерть прогнозировались при вчСРБ $\geq 3,07$ мг/л (AUC=0,628±0,099, 95%ДИ: 0,434-0,822, Se – 84,6%, Sp – 41,7%), ККТ – при вчСРБ $\geq 1,47$ мг/л (рисунок 5Б).

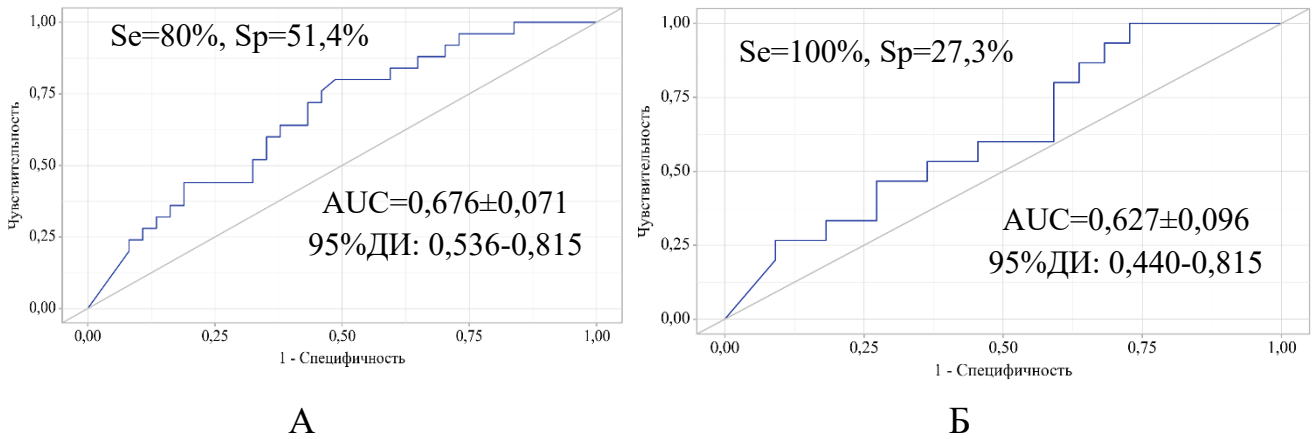


Рисунок 5 – ROC-кривая, характеризующая вероятность достижения ККТ пациентами с ХСН в сочетании с ХБП (А) и ХОБЛ (Б) в зависимости от уровня вчСРБ

В течение 5 лет смертельный исход (все по причине сердечно-сосудистого события) произошел у 27,8% пациентов с ХСН в сочетании СД с вчСРБ >3мг/л и 27,3% – с вчСРБ 1-3 мг/л ($p=0,99$) при отсутствии событий при вчСРБ <1 мг/л; ККТ – 50%, 45,5%, 33,3% соответственно ($p=0,861$). Уровень вчСРБ в группе пациентов с ХСН в сочетании с СД умерших от любой причины и достигших ККТ был несколько выше (5,31 [2,12;7,15] и 3,32 [2,06;5,86] мг/л, $p=0,64$ и 5,31 [2,4;6,96] и 3,04 [1,91;5,53] мг/л, $p=0,44$) в сравнении с лицами, не достигшими данных конечных точек. Частота смертельных и несмертельных событий у пациентов с ХСН в коморбидности с СД не различалась.

КЛАСТЕРНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПАЦИЕНТОВ С ХСН

Для осуществления фенотип-ориентированного подхода применена иерархическая кластеризация пациентов с ХСН по 44 переменным, включая возраст, пол, сопутствующие заболевания (ХБП, ХОБЛ, СД), клинические данные, в т. ч. лабораторные и генетические (полиморфизм генов *IL-6* rs1800795, *TNF* rs1800629, *IL-1 β* rs1143634, *ZBTB17* rs10927875, *SETP* rs247616), ЭхоКГ, лечение. Наиболее дискриминационными переменными для фенотипов были пол, возраст, полиморфизм генов (*IL-6* rs1800795, *SETP* rs247616), данные анамнеза (перенесенный ИМ, коронарное вмешательство, курение), ФК ХСН, частота сердечных сокращений, уровень ХС-ЛВП, креатинина, КДР, индекс КДР к площади поверхности тела, КСР, РЛП, ФВ ЛЖ, РПЖ, ММ ЛЖ, наличие ГЛЖ, приём статинов.

Проведено межкластерное сравнение параметров пациентов с ХСН. Кластер 1 «Кластер с низкой выживаемостью» представлен в равном соотношении мужчинами и женщинами, с меньшей долей лиц моложе 60 лет (21,8% и 35,5%, $\chi^2=10,57$, $p=0,001$, возраст $68\pm 9,4$ и $64,3\pm 11,5$ г., $p < 0,001$), III–

IV ФК ХСН (68,6% и 51,1%, $\chi^2=14,71$, $p < 0,001$), частой ФП (31,6% и 20,4%, $\chi^2=7,02$, $p=0,008$), большей частотой сердечных сокращений ($81,9 \pm 16,1$ и $77,8 \pm 14,6$ уд/мин, $p=0,024$).

Кластер 2 «Женский дислипидемический с высокой выживаемостью» характеризовался молодым возрастом, большей долей женщин (65,6% и 46,1%, $\chi^2=17,1$, $p < 0,001$), I–II ФК ХСН (48,9% и 31,5%; $\chi^2=14,71$, $p < 0,001$), курящих (21,5% и 13,4%, $\chi^2=5,36$, $p=0,021$), с перенесёнными ИМ (51,6% и 42%, $\chi^2=4,13$, $p=0,042$) и коронарным вмешательством (25,3% и 7,7%, $\chi^2=27,5$, $p < 0,001$), большим метаболическим индексом ($8,38 [4,73;16,1]$ и $6,34 [3,39;11,9]$, $p=0,026$).

В кластере 1 установлена высокая частота генотипа GG гена *IL-6* (40,5% и 27,6%, $p=0,018$), низкая TT гена *SETP* (10,3% и 17,6%, $p=0,019$), находясь в состоянии равновесия по сцеплению ($\chi^2=2,02$, $p=0,73$).

По большинству факторов риска, распространённости АГ, ХБП, ХОБЛ, СД межкластерных различий не выявлено. Пациенты в выделенных кластерах не различались по степени тяжести ХБП (С4–5: 4% и 2,2%, $p=0,88$) и ХОБЛ (тяжёлая: 29,9% и 26,2%, $p=0,68$), форме ФП (постоянная: 57,3% и 44,7%, $p=0,17$, пароксизмальная: 40,5% и 50%, $p=0,34$, персистирующая: 2,2% и 5,3%, $p=0,7$).

У пациентов кластера 1 определялись меньший уровень гемоглобина ($135 \pm 21,2$ и $140 \pm 18,6$ г/л, $p=0,015$), больший – глюкозы крови ($6,62 \pm 2,51$ и $6,14 \pm 1,65$ ммоль/л, $p=0,023$), ХС-ЛВП ($1,26 \pm 0,39$ и $1,12 \pm 0,31$ ммоль/л, $p < 0,001$); кластера 2 – высокие концентрации триглицеридов ($1,67 [1,2;2,23]$ и $1,45 [1,02;2,09]$ ммоль/л, $p=0,047$), креатинина ($93,5 [81,9;110]$ и $90,0 [77,0;104]$ мкмоль/л, $p=0,021$), мочевой кислоты (428 ± 138 и 378 ± 108 мкмоль/л, $p=0,001$), глобулинов α_1 - ($3,33 \pm 0,67$ и $3,17 \pm 0,66$ г/л, $p=0,028$) и β_2 - ($4,41 \pm 1,01$ и $4,23 \pm 1,45$ г/л, $p=0,035$). ВчСРБ значимо не различался в выделенных кластерах (<1 мг/л: 18,4% и 13,5%, $p=0,31$; 1-3 мг/л: 31,6% и 31,7%, $p=0,98$; >3 мг/л: 50% и 54,8%, $p=0,46$).

Пациенты кластера 1 характеризовались большими КСР ($3,9 \pm 0,97$ и $3,59 \pm 0,58$ см, $p=0,017$), КДР ($5,27 \pm 0,89$ и $5,01 \pm 0,54$ см, $p=0,044$) и его отношением к площади поверхности тела ($2,87 \pm 0,47$ и $2,62 \pm 0,32$ см/м², $p < 0,001$), РПЖ ($2,85 \pm 0,48$ и $2,69 \pm 0,41$ см, $p < 0,001$), РЛП ($4,05 \pm 0,73$ и $3,85 \pm 0,48$ см, $p=0,032$) и его отношением к площади поверхности тела ($2,2 \pm 0,39$ и $2,01 \pm 0,27$ см/м², $p < 0,001$). Величина систолического давления в лёгочной артерии (СД в ЛА) пациентов кластера 1 выше кластера 2 ($38,6 \pm 14,9$ и $32,9 \pm 13,9$ мм рт.ст., $p < 0,001$); ФВ ЛЖ – ниже ($51 \pm 10,6$ и $53,8 \pm 9,0$ %, $p=0,005$). Доля пациентов с СНнФВ выше в кластере 1 (17,3% и 9,1%; $\chi^2=6,2$, $p=0,013$), СНсФВ – в кластере 2 (73,7% и 62,5%; $\chi^2=6,26$, $p=0,012$). ГЛЖ чаще определялась в кластере 1 (69,6% и 53,3%; $\chi^2=12,94$; $p < 0,001$), при этом больший вклад в различие внесли мужчины (65,1% и 43,3%, $p < 0,001$), у женщин ГЛЖ выявлена с равной частотой в

кластерах 1 и 2. У мужчин кластера 1 определялись бóльшие ММЛЖ ($265 \pm 94,4$ и $224 \pm 64,5$ г, $p < 0,001$) и индекс ММЛЖ ($131 [106;164]$ и $111 [93,3;127]$ г/м², $p < 0,001$). В кластере 1 превалировала эксцентрическая ГЛЖ (30,3% и 11,3%, $\chi^2=23,05$, $p < 0,001$), в кластере 2 – концентрическое ремоделирование (23,1% и 13,4%, $\chi^2=7,47$, $p=0,006$). Концентрическая ГЛЖ и нормальная геометрия ЛЖ с равной частотой встречались в кластерах 1 и 2 (39,4% и 41,9%, $p=0,59$ и 16,9% и 23,7%, $p=0,07$).

Пациенты кластера 1 чаще принимали сердечные гликозиды (13% и 5,4%, $\chi^2=7,31$, $p=0,007$), кластера 2 – статины (48,6% и 16,9%, $\chi^2=54,4$, $p < 0,001$), нитраты (24,7% и 13,4%, $\chi^2=9,87$, $p=0,002$).

В течение 5 лет умерло 31,6% пациентов кластера 1 и 22,5% кластера 2 ($p=0,096$), ККТ достигли соответственно 42,5% и 49,5% ($p=0,24$). Несмертельные события, в т.ч. сердечно-сосудистые, происходили чаще в кластере 2 (32,4% и 19%; ОШ=2,05; 95%ДИ: 1,18-3,56; $\chi^2=6,69$, $p=0,009$; 28,8% и 15,5%; ОШ=2,2; 95%ДИ: 1,23-3,96; $\chi^2=7,32$, $p=0,006$). Определён риск смерти от всех причин (HR=1,71; 95%ДИ 1,02-2,89; $p=0,041$, рисунок 6), сердечно-сосудистой смерти (HR=1,53; 95%ДИ 0,89-2,64, $p=0,12$) в кластере 1.

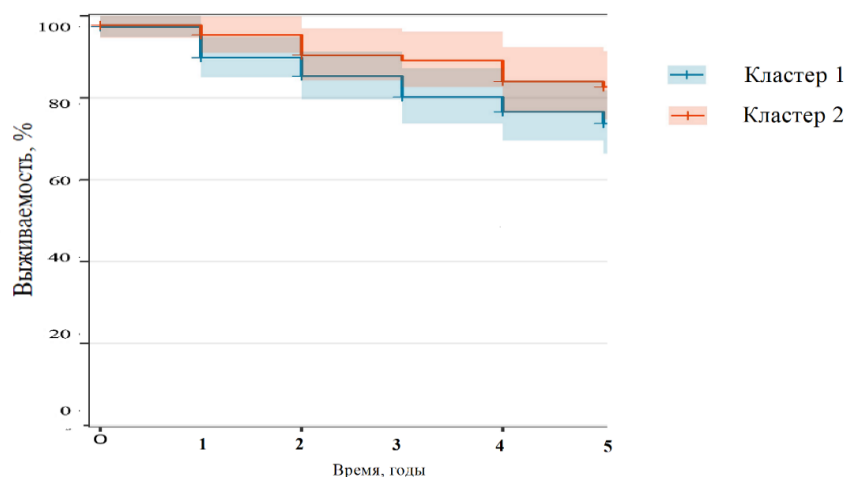


Рисунок 6 – Выживаемость пациентов в выделенных кластерах

Прогностическая модель для смерти от всех причин в кластере 1 ($p < 0,001$, Se – 66,7%, Sp – 90,9%):

$$P = 1 / (1 + e^{-(-6,915 + 0,193 \times \text{длит. ХСН} + 0,072 \times \text{СД в ЛА} + 0,775 \times \text{ХС-ЛНП})}) \times 100\%, \quad (5)$$

где P – вероятность смерти, длит. ХСН – длительность ХСН, СД в ЛА – систолическое давление в лёгочной артерии, ХС-ЛНП – уровень холестерина липопротеидов низкой плотности.

Вероятность смерти от любой причины повышалась в 1,21 раза при увеличении продолжительности ХСН на 1 год (ОШ=1,21; 95%ДИ: 1,03-1,43, $p=0,02$), в 1,08 раза – при повышении СД в ЛА на 1 мм рт. ст. (ОШ=1,08; 95%ДИ: 1,02-1,13, $p=0,006$), в 2,17 раза – при увеличении ХС-ЛНП на 1 ммоль/л

(ОШ=2,17; 95%ДИ: 1,17-4,01, $p=0,041$). Смерть от всех причин в кластере 1 прогнозировалась при $P \geq 0,567$ (AUC=0,812±0,061, 95%ДИ: 0,693-0,93, $p<0,001$).

Вероятность смерти от всех причин в кластере 2 можно прогнозировать по модели ($p=0,004$, Se – 91,7%, Sp – 57,7%):

$$P = 1 / (1 + e^{-(6,370 + 0,344 \times \text{вчСРБ} + 0,280 \times \gamma\text{-глоб})}) \times 100\%, \quad (6)$$

где P – вероятность смерти от любой причины, вчСРБ – уровень высокочувствительного С-реактивного белка, γ -глоб – уровень γ -глобулина.

Вероятность смертельного исхода от любой причины возрастала при повышении на 1 мг/л вчСРБ (ОШ=1,41; 95%ДИ: 1,07-1,86, $p=0,016$) и γ -глобулина (ОШ=1,32; 95%ДИ: 1,01-1,74, $p=0,042$). Смерть от всех причин в кластере 2 прогнозировалась при $P \geq 0,248$ (AUC=0,792±0,086; 95%ДИ: 0,62-0,96).

Стратифицировать кардиоваскулярный риск возможно, используя алгоритм эндотипирования пациентов с ХСН, в т. ч. с сопутствующими ХБП, ХОБЛ, СД, по клиничко-генетическим характеристикам (рисунок 7).

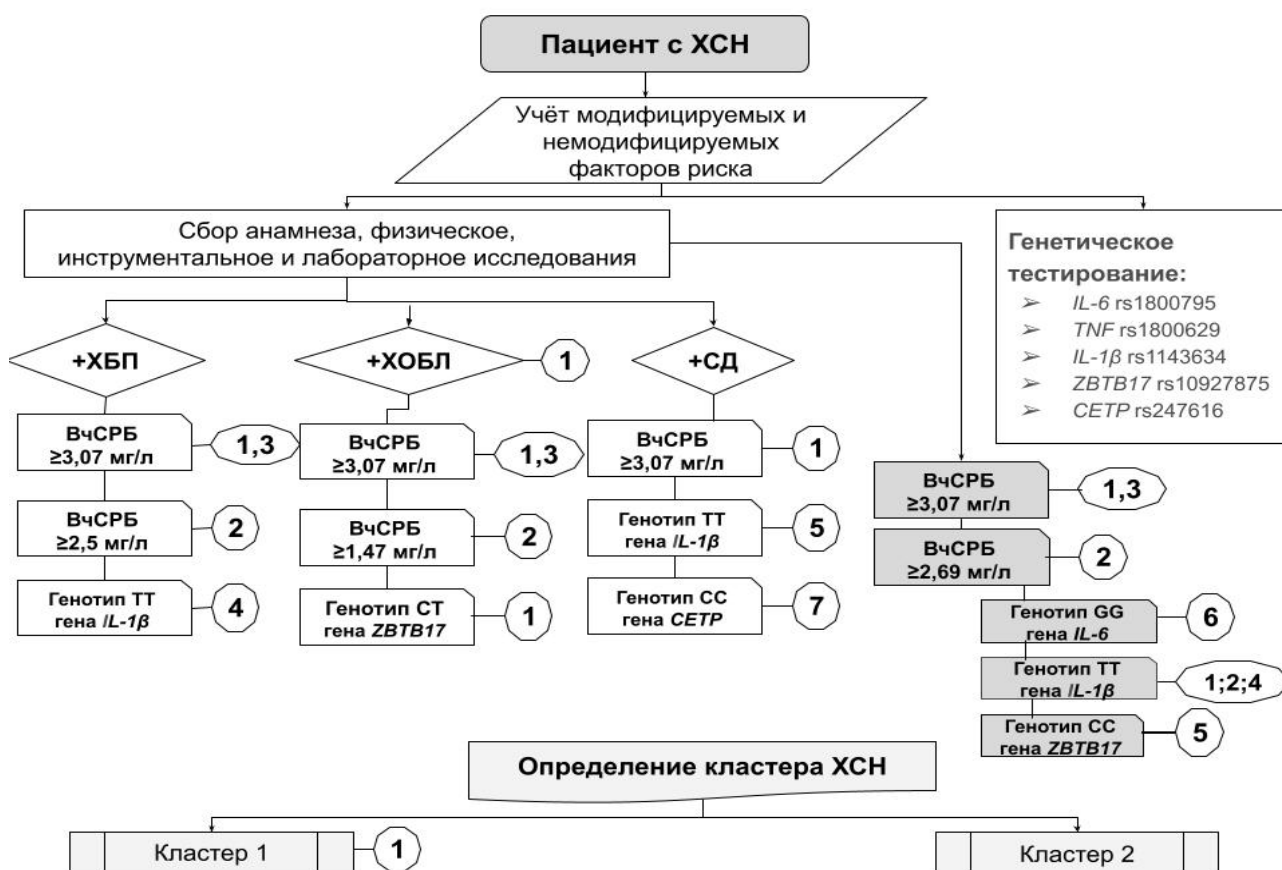


Рисунок 7 – Алгоритм эндотипирования пациентов с ХСН по клиничко-генетическим параметрам для стратификации кардиоваскулярного риска.

1. Высокая вероятность смерти от всех причин в течение 5 лет; 2. Высокая вероятность кардиоваскулярного события (смертельное и несмертельное); 3. Высокая вероятность наступления смерти от сердечно-сосудистых осложнений; 4. Высокая вероятность смерти от инсульта; 5. Высокая

вероятность госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН; 6. Высокая вероятность смерти от ИМ; 7. Высокая вероятность смерти от декомпенсации ХСН.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены аллели и генотипы, ассоциированные с хронической сердечной недостаточностью: аллель Т гена *CETP* (ОШ=1,49; 95%ДИ: 1,087-2,06); у мужчин – аллель С гена *IL-6* (ОШ=1,589; 95%ДИ: 1,003-2,551), при сочетании хронической сердечной недостаточности с хронической болезнью почек – генотип СТ гена *CETP* (ОШ=1,84; 95%ДИ: 1,14-2,98), при хронической сердечной недостаточности с хронической обструктивной болезнью лёгких – аллель Т гена *CETP* (ОШ=1,69; 95%ДИ: 1,12-2,57), при хронической сердечной недостаточности с сахарным диабетом – аллели Т гена *CETP* (ОШ=1,65; 95%ДИ: 1,09-2,49), А гена *TNF* (ОШ=1,97; 95%ДИ: 1,07-3,64).

2. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью генотип СС гена *IL-6* ассоциирован с фибрилляцией предсердий (vs. СG, $p=0,014$ и GG, $p=0,007$); генотип СТ гена *ZBTB17* – с артериальной гипертензией (vs. СС, $p=0,01$); генотип СG гена *IL-6* – с высоким уровнем общего холестерина и холестерина, не содержащего липопротеиды высокой плотности (vs. GG $p=0,028$ и $p=0,045$); генотип СС гена *CETP* – с низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (vs. СТ, $p=0,035$, vs. СТ+ТТ, $p=0,012$). У пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек генотип АА гена *TNF* ассоциирован с фибрилляцией предсердий ($p=0,036$); АG – с перенесённым в прошлом инсультом (vs. GG, $p=0,02$), большей протеинурией (vs. GG, $p=0,008$); ТТ гена *IL-1 β* – со снижением скорости клубочковой фильтрации (vs. СС, $p=0,031$).

3. Концентрическая гипертрофия левого желудочка выявляется у 49,2% пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек и ассоциирована с генотипами: GG гена *IL-6* ($p=0,005$), GG гена *TNF* ($p=0,004$), СС гена *IL-1 β* ($p=0,045$), СТ гена *ZBTB17* ($p=0,04$), СС гена *CETP* ($p=0,008$). Для пациентов с хронической сердечной недостаточностью и с хронической обструктивной болезнью лёгких в 23,8% случаев характерно концентрическое ремоделирование левого желудочка, связанное с генотипами GG гена *TNF* ($p=0,048$), СТ гена *IL-1 β* ($p=0,049$). У 53,4% пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом определяется концентрическая гипертрофия левого желудочка, ассоциированная с генотипами: СG гена *IL-6* ($p=0,026$), GG гена *TNF* ($p=0,022$), СС гена *IL-1 β* ($p=0,002$), ТТ гена *ZBTB17* ($p=0,017$), СС гена *CETP* ($p=0,011$).

4. Высокий относительный риск сердечно-сосудистых осложнений (по высокочувствительному С-реактивному белку ≥ 3 мг/л) определяется у 52,1% пациентов с хронической сердечной недостаточностью, у 50,6% – с сопутствующей хронической болезнью почек, у 65,3% – с хронической обструктивной болезнью лёгких, 55% – с сахарным диабетом; ассоциирован с генотипом ТТ гена *IL-1 β* ($p=0,019$).

5. Носительство генотипа ТТ гена *IL-1 β* у пациентов с хронической сердечной недостаточностью связано с риском смерти от всех причин (HR=2,85; 95%ДИ: 1,2-6,76), достижения комбинированной конечной точки (HR=3,3; 95%ДИ: 1,62-6,71), смертельного инсульта (vs. СС: ОШ=17,11; 95%ДИ: 2,62-112,7 и vs. СТ: ОШ=14,99; 95%ДИ: 1,99-140), в т.ч. при сочетании хронической сердечной недостаточности с хронической болезнью почек (vs. СС: ОШ=29,33; 95%ДИ: 1,48-642,6, vs. СТ: ОШ=29,12; 95%ДИ: 1,13-2235). При хронической сердечной недостаточности с сахарным диабетом генотип ТТ гена *IL-1 β* ассоциирован с госпитализацией в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (vs. СС и СТ, $p=0,042$). Генотип ТТ (vs. СС и СТ) гена *IL-1 β* при сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса в сочетании с хронической болезнью почек ассоциирован со смертью от всех причин ($p=0,043$), при сопутствующей хронической обструктивной болезни лёгких – с кардиоваскулярной смертью ($p=0,037$).

Генотип GG гена *IL-6* при хронической сердечной недостаточности ассоциирован с фатальным инфарктом миокарда (vs. СG: ОШ=4,69; 95%ДИ: 1,23-17,86); при сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса и хронической обструктивной болезни лёгких – с достижением комбинированной конечной точки (vs. СС и СG, $p=0,023$).

Генотип СС гена *ZBTB17* у пациентов хронической сердечной недостаточностью ассоциирован с риском госпитализации в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОШ=5,77; 95%ДИ: 1,78-25,3); генотип СТ гена *ZBTB17* при сочетании сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса и хронической обструктивной болезни лёгких – со смертью от любой причины (vs. СС, $p=0,033$).

Генотип СС гена *SETP* у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом ассоциирован со смертью от декомпенсации сердечной недостаточности (vs. СТ, $p=0,046$).

6. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью с уровнем высокочувствительного С-реактивного белка ≥ 3 мг/л vs. < 3 мг/л в течение 5 лет выше риск смерти от всех причин в 1,44 раза, сердечно-сосудистой смерти – в 1,51 раза, любого сердечно-сосудистого события – в 1,39 раза; vs. < 1 мг/л – в 4,37, 4,46 и 4,6 раза соответственно. При уровне высокочувствительного С-

реактивного белка $\geq 3,07$ мг/л повышается риск смерти от всех причин и сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в т.ч. при сочетании с хронической болезнью почек, хронической обструктивной болезнью лёгких. Пороговое значение высокочувствительного С-реактивного белка для прогнозирования сердечно-сосудистого события при сочетании хронической сердечной недостаточности с хронической болезнью почек – $\geq 2,5$ мг/л, с хронической обструктивной болезнью лёгких – $\geq 1,47$ мг/л.

7. Идентифицировано 2 кластера, отражающих фенотипическую и генотипическую гетерогенность пациентов с хронической сердечной недостаточностью: «кластер с низкой выживаемостью» и «женский дислипидемический кластер с высокой выживаемостью»; они характеризуются разным набором детерминант, влияющих на прогноз.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для формирования группы повышенного риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН целесообразно проводить генотипирование полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* и при наличии ТТ генотипа проводить углубленное диспансерное наблюдение («Способ прогнозирования течения хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца», патент № 2828974).

2. Для стратификации кардиоваскулярного риска у пациентов с ХСН следует учитывать полученные пороговые значения вчСРБ: риск смерти от всех причин и от сердечно-сосудистого события повышается при 3,07 мг/л; достижение ККТ при сочетании ХСН с ХБП – при 2,5 мг/л, с ХОБЛ – при 1,47 мг/л.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективное направление – полногеномные исследования с последующей разработкой и оценкой потенциала полезности полигенной шкалы риска сердечно-сосудистых событий у пациентов ХСН ишемического генеза для профилактики осложнений.

Целесообразным представляется разработка программы динамического наблюдения пациентов с ХСН, включающей комплекс реабилитационных мероприятий для сохранения высокого качества и продолжительности жизни. Приоритетами дальнейших исследований можно считать изучение остаточного воспалительного и липидного риска у пациентов с ХСН для оптимизации терапевтических тактик. Перспективным представляется фармакогенетическое исследование ингибиторов *IL-1 β* с учётом генотипа полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* .

Публикации по теме диссертации

1. Влияние сахарного диабета II типа на течение и прогноз хронической сердечной недостаточности у пациентов госпитального регистра / **Е. В. Хазова**, О. В. Булашова, В. Н. Ослопов, М. И. Малкова // **Вестник современной клинической медицины**. – 2018. – Т. 11, № 5. – С. 124-129. (*Scopus, BAK K2*).
2. Polymorphism rs10927875 of *ZBTB17* gene and different types of left ventricular hypertrophy in patient with heart failure / **E. V. Khazova**, O. V. Bulashova, A. A. Galiullina [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – № S1. – P. 213.
3. Клинические фенотипы хронической сердечной недостаточности в зависимости от полиморфизма гена *ZBTB17* / А. А. Галиуллина, **Е. В. Хазова**, О. В. Булашова [и др.] // *Кардиология*. – 2020. – Т. 60, № 1. – С. 116.
4. **Хазова, Е. В.** Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа с позиции полиморфизма rs10927875 гена *ZBTB17* / Е. В. Хазова, О. В. Булашова – *Кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения: материалы конгресса*. – Казань, 2020. – С. 769.
5. **Хазова, Е. В.** Клинико-генетические детерминанты полиморфизма гена *ZBTB17* у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Е. В. Хазова, О. В. Булашова // *Вестник современной клинической медицины*. – 2020. – Т. 13, № 6. – С. 104.
6. **Хазова, Е. В.** Фенотипы хронической сердечной недостаточности: гендерные и возрастные особенности / Е. В. Хазова, О. В. Булашова, В. М. Газизянова // *Российский национальный конгресс кардиологов 2021: материалы конгресса*. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 671.
7. **Хазова, Е. В.** Роль системного воспаления при сердечной недостаточности / Е. В. Хазова, О. В. Булашова // **Казанский медицинский журнал**. – 2021. – Т. 102, № 4. – С. 510-517. (*Scopus, BAK K1*)
8. **Khazova, E. V.** Gender and age aspects of chronic heart failure: clinical and genetic study / E. V. Khazova, O. V. Bulashova, V. M. Gazizyanova // **Opera Medica et Physiologica**. – 2021. – Vol. 8, № 4. – P. 33-40. (*Scopus*)
9. Значение определения полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью / **Е. В. Хазова**, Р. В. Валиахметов, А. Р. Мурзакова, О. В. Булашова // **Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова**. – 2022. – Т. 14, № 2. – С. 59-66. (*BAK K2*)
10. **Хазова, Е. В.** Исследование полиморфизма rs1800795 гена *IL6* для верификации клинического портрета пациента с хронической сердечной недостаточностью: гендерные аспекты / Е. В. Хазова, О. В. Булашова, Е. В. Валеева // **Consilium medicum**. – 2022. – № 10. – С. 741-746. (*BAK K2*)
11. **Хазова, Е. В.** Нужно ли определять высокочувствительный С-реактивный белок у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: клинические и прогностические аспекты / Е. В. Хазова, О. В. Булашова, Н. Б. Амиров // **Вестник современной клинической медицины**. – 2022. – Т. 15, № 4. – С. 54-59. (*Scopus, BAK K2*)
12. **Хазова, Е. В.** Полиморфизм гена *ZBTB17* у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа /

Е. В. Хазова, О. В. Булашова // **Медицинский вестник Северного Кавказа.** – 2022. – Т. 17, №3. – С. 228-232. (*Scopus*).

13. Хазова, Е. В. Влияют ли возраст и пол на фенотип хронической сердечной недостаточности? / Е. В. Хазова, О. В. Булашова // **Практическая медицина.** – 2022. – Т. 20, № 7. – С. 85-95. (*ВАК К1*)

14. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022623080 Российская Федерация. База данных «База клинических данных пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии для определения риска возникновения неблагоприятного исхода в течение 5 лет» : № 2022623018: заявл. 15.11.2022 : опубл. 24.11.2022 / **Е. В. Хазова, О. В. Булашова**; заявитель ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

15. Гендерные и возрастные особенности хронической сердечной недостаточности с позиции полиморфизма гена *ZBTB17* / **Е. В. Хазова, О. В. Булашова, Е. В. Валеева, В. Н. Ослопов** // Кардиология. – 2022. – Т. 62, №2. – С. 67-68.

16. Прогностическое значение определения полиморфизма гена *ZBTB17* у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Р. В. Валиахметов, А. Р. Мурзакова, **Е. В. Хазова** [и др.] // Кардиология. – 2022. – Т. 62, №2. – С. 101-102.

17. Хазова, Е. В. Клинико-прогностические аспекты определения высокочувствительного С-реактивного белка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Е. В. Хазова, О. В. Булашова // IX Евразийский конгресс кардиологов: сборник тезисов. – Москва, 2022. – С. 37.

18. Предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: генетические аспекты / Р. В. Валиахметов, А. Р. Мурзакова, **Е. В. Хазова** [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 7S. – С. 18.

19. Ассоциация полиморфизма rs1800795 гена *IL6* с ремоделированием миокарда левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Р. В. Валиахметов, А. Р. Мурзакова, Е. В. Хазова [и др.] // Российские дни сердца : Материалы девятого Международного образовательного форума: сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 2022. – С. 26.

20. Значение исследования полиморфизма rs1800795 гена *IL6* в определении прогноза пациента с хронической сердечной недостаточностью / А. Р. Мурзакова, Р. В. Валиахметов, **Е. В. Хазова** [и др.] // Российский национальный конгресс кардиологов Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности – открытость, единство, суверенитет: тезисы. – Казань, 2022. – С. 554.

21. Хазова, Е. В. Фенотип сердечной недостаточности в аспекте полиморфизма rs1800795 гена *IL6*: гендерные варианты / Е. В. Хазова, О. В. Булашова, Е. В. Валеева // Российский национальный конгресс кардиологов Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности – открытость, единство, суверенитет: тезисы. – Казань, 2022. – С. 606.

22. Хазова, Е. В. Остаточный риск у пациентов с атеросклеротическими кардиоваскулярными заболеваниями / Е. В. Хазова, О. В. Булашова // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 94-104. (*Scopus, ВАК К1*)

23. **Хазова, Е. В.** Полиморфизм гена фактора некроза опухоли rs1800629 у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями / Е. В. Хазова, О. В. Булашова, Е. В. Валеева // **Consilium Medicum.** – 2023. – Т. 25, № 10. – С. 674-678. (ВАК К2)
24. **Хазова, Е. В.** Полиморфизм rs1143634 гена интерлейкина-1 β и кардиоваскулярные осложнения у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий / Е. В. Хазова, О. В. Булашова, Е. В. Валеева // **Евразийский кардиологический журнал.** – 2023. – № 4. – С. 64-68. (ВАК К3)
25. **Хазова, Е. В.** Исходы хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца: проспективное 5-летнее исследование / Е. В. Хазова, О. В. Булашова, Н. Б. Амиров // **Вестник современной клинической медицины.** – 2023. – Т. 16, № 5. – С. 42-52. (Scopus, ВАК К2)
26. **Хазова, Е. В.** Структурно-геометрическое ремоделирование сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при наличии коморбидного состояния: гендерные особенности / Е. В. Хазова, О. В. Булашова // **Практическая медицина.** – 2023. – Т. 21, № 5. – С. 5-17. (ВАК К1)
27. Полиморфизм rs247616 гена *СЕТР* у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца: особенности липидного обмена и эффективности терапии статинами / **Е. В. Хазова**, О. В. Булашова, Е. В. Валеева, М. И. Малкова // **Вестник современной клинической медицины.** – 2023. – Т. 16, № 6. – С. 67-77. (Scopus, ВАК К2)
28. Гендерные особенности структурных изменений миокарда при хронической сердечной недостаточности: значение полиморфизма rs10927875 гена *ZBTB17* / **Е. В. Хазова**, Р. В. Валиахметов, М. И. Малкова, О. В. Булашова // **Кардиологический вестник.** – 2023. – Т. 18, № 2-2. – С. 31.
29. **Хазова, Е. В.** Ремоделирование миокарда левого желудочка при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза в сочетании с хронической болезнью почек: генетические аспекты / Е. В. Хазова, О. В. Булашова, М. И. Малкова // **XI Евразийский конгресс кардиологов: сборник тезисов.** – Москва, 2023. – С. 78.
30. Липиды крови и полиморфизм rs247616 гена *СЕТР* у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: есть ли взаимосвязь? / **Е. В. Хазова**, О. В. Булашова, Е. В. Валеева [и др.] // **Российский национальный конгресс кардиологов : тезисы.** – Москва, 2023. – С. 648.
31. **Хазова, Е. В.** Клинико-генотипические кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Е. В. Хазова, О. В. Булашова // **Кардиология.** – 2024. – Т. 64, № 5. – С. 40.
32. **Хазова, Е. В.** Кластерный подход к идентификации 5-летнего прогноза пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / Е. В. Хазова // **Казанский медицинский журнал.** – 2024. – Т. 105, № 3. – С. 396–406. (Scopus, ВАК К1)
33. Коморбидность хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии и хронической обструктивной болезни лёгких: 5 летнее наблюдение / **Е. В. Хазова**, О. В. Булашова, В. М. Якубова, М. И. Малкова // **Казанский медицинский журнал.** – 2024. – Т. 105, № 4. – С. 567-577. (Scopus, ВАК К1)

- 34. Хазова, Е. В.** Прогнозирование исходов сердечной недостаточности при сопутствующей хронической болезни почек по уровню высокочувствительного С-реактивного белка / Е. В. Хазова, О. В. Булашова, М. И. Малкова // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 8S. – С. 303.
35. Гендерные особенности ремоделирования миокарда при хронической сердечной недостаточности: значение полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* / Р. Р. Савзиханова, **Е. В. Хазова**, Е. В. Валеева, О. В. Булашова // Генетические аспекты мультифакториальной патологии: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, приуроченной к 80-летнему юбилею и памяти профессора Иванова Владимира Петровича. – Курск : КГМУ, 2024. – С. 170.
36. Полиморфизм rs10927875 гена *ZBTB17* и его связь с фенотипом и прогнозом пациентов с хронической сердечной недостаточностью / **Е. В. Хазова**, Е. В. Валеева, О. В. Булашова, И. Х. Валеева // Генетические аспекты мультифакториальной патологии: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, приуроченной к 80-летнему юбилею и памяти профессора Иванова Владимира Петровича. – Курск : КГМУ, 2024. – С. 173.
- 37. Патент RU № 2828974 С1.** Способ прогнозирования течения хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца: № 2024113835 : заявл. 22.05.2024; опубл. 21.10.2024 / **Е. В. Хазова**; заявитель, патентообладатель ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.
- 38. Хазова, Е. В.** Отдаленный прогноз неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от полиморфизма rs1143634 гена интерлейкина-1 β / Е. В. Хазова // **Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.** – 2024. – № 4. – С. 142-149. (*Scopus, ВАР К1*)

Список сокращений

- 6МТХ – шестиминутный тест ходьбы
 АГ – артериальная гипертензия
 БАБ – β -адреноблокаторы
 БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
 вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок
 ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
 ДИ – доверительный интервал
 иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИМ – инфаркт миокарда
 КДР – конечный диастолический размер
 ККТ – комбинированная конечная точка
 КСР – конечный систолический размер
 ЛЖ – левый желудочек
 ММ – масса миокарда
 ОХ – общий холестерин
 ОШ – отношение шансов

РПЖ – размер правого желудочка
СД – сахарный диабет
СД в ЛА – систолическое давление в лёгочной артерии
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранённой ФВ ЛЖ
СНунФВ – сердечная недостаточность с умеренно-сниженной ФВ ЛЖ
СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой ФВ ЛЖ
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ФП – фибрилляция предсердий
ХБП – хроническая болезнь почек
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХС-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ЦНИЛ – центральная научно-исследовательская лаборатория
ШОКС – шкала оценки клинического состояния
ЭхоКГ – эхокардиография
AUC – площадь под ROC-кривой
IL-6 – ген интерлейкина 6
TNF – ген фактора некроза опухоли α
IL-1\beta – ген интерлейкина 1β
CEPT – ген белка переносчика эфира холестерина
HR – отношение рисков
Se – чувствительность
Sp – специфичность