

На правах рукописи

ПАНКОВА ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И МЕХАНИЗМОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ
ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

3.1.20. Кардиология

3.3.3. Патологическая физиология

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Казань - 2026

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

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор **Маянская Светлана Дмитриевна**

Доктор медицинских наук, доцент **Шилов Сергей Николаевич**

Официальные оппоненты:

Загидуллин Науфаль Шамилевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Шаповалов Константин Геннадьевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «18» сентября 2026 года в 9.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.012.01 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (420012, Казань, ул. Бутлерова, 49Б) и на сайте организации (<https://kazangmu.ru>).

Автореферат разослан «___» _____ 2026 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Г.Р. Хасанова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Активные меры по устранению или снижению воздействия факторов риска, а также внедрение эффективных методов лечения способствовали уменьшению смертности от ишемической болезни сердца (ИБС). Тем не менее, у всё большего числа пациентов с ИБС со временем развивается хроническая сердечная недостаточность (ХСН), что приводит к возрастанию частоты преждевременной смерти (Бойцов С.А. и соавт., 2023; Галявич А.С. и соавт., 2024; Фомин И.В. и соавт., 2024).

С современных позиций понимания патогенеза ХСН предложена концепция участия в инициации и прогрессировании сердечной недостаточности системного воспаления и иммунной активации, определяющих неблагоприятный прогноз и высокий кардиоваскулярный риск (Витт К.Н. и соавт., 2024; Kang M. et al., 2024). В настоящее время в литературе обсуждается вопрос роли провоспалительных цитокинов в развитии и прогрессировании ХСН, их влияния на интенсивность процессов ремоделирования миокарда и сосудов (Коротаяева А.А. и соавт., 2021; Boulet J. et al., 2024).

Субклиническое воспаление и иммунный ответ, вызванные цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией, могут являться одним из важных факторов развития и прогрессирования ХСН. Так, по данным некоторых исследований, ЦМВ инфекция может индуцировать синтез провоспалительных цитокинов, таких как фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин- 1β (ИЛ- 1β) и др. (Cristescu C.V. et al., 2022).

Результаты научных исследований показали, что ЦМВ инфекция связана с прогрессированием атеросклероза и развитием острого коронарного синдрома (Nikitskaya E. et al., 2016). Учитывая, что атеросклероз и ИБС являются звеньями сердечно-сосудистого континуума, в результате прогрессирования которых развивается ХСН, становится очевидной необходимость оценки влияния ЦМВ на механизмы развития и течение сердечной недостаточности.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время достаточно хорошо изучено влияние ЦМВ на сосудистую стенку. Показано, что ЦМВ может вызывать хроническую иммунную воспалительную реакцию (Forte E. et al., 2020), а периодическая реактивация латентной ЦМВ инфекции приводит к хроническому иммунному ответу и воспалительной реакции, повреждающей эндотелий сосудов и их внутреннюю

мембрану. Это, в свою очередь, стимулирует пролиферацию и мутацию гладкомышечных клеток (Мальцева С.В и соавт., 2021). Периодическая активация ЦМВ в гладкомышечных клетках артерий, вызванная локальными иммунными реакциями и воспалением, приводит к их дегенерации и апоптозу, что способствует нестабильности бляшек и развитию острого коронарного синдрома (Izadi M. et al., 2012).

В ограниченном числе исследований при проведении оценки синтеза рибонуклеиновой кислоты и выделения ДНК ЦМВ из плазмы крови, наблюдалось преобладание активной ЦМВ-инфекции у пациентов с острым коронарным синдромом по сравнению с хроническими формами ИБС и контрольной группой здоровых добровольцев (Никитская Е.А. и соавт. 2016; Лебедева А.М. и соавт. 2018). При этом оценка прогностического значения наличия и активности ЦМВ инфекции у пациентов с ХСН ранее не проводилась. Исходя из вышеизложенного, оценка активности процессов воспаления и фиброза у пациентов с ХСН на фоне ЦМВ инфекции, является актуальной задачей.

Цель исследования: определить прогностическое значение цитомегаловирусной инфекции при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза и оценить ее влияние на механизмы прогрессирования заболевания для оптимизации ведения данных пациентов.

Задачи исследования:

1. Оценить динамику клинических, функциональных и лабораторных показателей, параметров ремоделирования миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза в процессе 24-месячного проспективного наблюдения в зависимости от активности хронической ЦМВ инфекции.
2. Оценить значимость клинических показателей, маркеров активности цитомегаловирусной инфекции, воспалительного процесса и фиброза (предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), растворимого ST2, фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1 β , матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9)), для прогноза неблагоприятного течения ХСН ишемического генеза и развития сердечно-сосудистых событий в течение 24 месяцев наблюдения.
3. Определить выраженность иммунных реакций, воспалительного процесса и фиброза по уровню соответствующих биомаркеров в зависимости от течения

хронической сердечной недостаточности ишемического генеза в течение 24 месяцев наблюдения.

4. Оценить патогенетическую связь цитомегаловирусной инфекции с активностью воспалительного процесса и повышенным риском неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности ишемического генеза.

5. Определить наличие возможной корреляции активности ЦМВ инфекции с особенностями течения ХСН ишемического генеза у пациентов после перенесенного COVID-19.

Научная новизна

Впервые на основании проведенного анализа роли плазменных биомаркеров (ФНО- α , ИЛ-1 β , растворимого ST2, ММП-9, иммуноглобулинов класса G (IgG) к ЦМВ, ДНК ЦМВ) в прогрессировании ХСН и развитии сердечно-сосудистых событий в течение 24 месяцев проспективного наблюдения, установлено, что ЦМВ инфекция является этиопатогенетическим фактором, участвующим в реализации воспалительного механизма неблагоприятного течения ХСН ишемического генеза. Получены новые данные о роли ЦМВ инфекции в прогрессировании ХСН, что подтверждается повышенным уровнем его вирусной нагрузки и титра IgG к ЦМВ при неблагоприятном течении патологии.

Впервые установлено, что высокая вирусная нагрузка ЦМВ способствует активации иммунных реакций, реализации воспалительного генеза ХСН и процессов фиброза, коррелируя с повышенным риском неблагоприятного течения заболевания, что подтверждается прямой зависимостью титра маркера иммунных реакций IgG к ЦМВ и уровня ДНК ЦМВ с уровнями показателей воспаления и фиброза - ФНО- α , ИЛ-1 β , растворимым ST2, ММП-9, а также с уровнем параметра гемодинамической перегрузки миокарда – NT-proBNP. Также впервые показано, что у серопозитивных к ЦМВ пациентов с ХСН уровни маркеров воспаления (ФНО- α и ИЛ-1 β) существенно повышены по сравнению с серонегативными пациентами. Выявлен более высокий функциональный класс (ФК) ХСН у серопозитивных к ЦМВ пациентов.

Проведена оценка динамики активности маркеров иммунных реакций (IgG к ЦМВ) и процесса фиброза (ММП-9) у пациентов с ХСН ишемического генеза в течение 24 месяцев; впервые выявлено значительное увеличение ММП-9 в динамике проспективного наблюдения, коррелирующее с неблагоприятным

течением заболевания, и, напротив, существенное уменьшение титра IgG к ЦМВ при благоприятном течении патологии.

Получены оригинальные данные, подтверждающие, что серопозитивный статус ЦМВ инфекции и уровень ее активности являются лучшими прогностическими критериями прогрессирования ХСН и развития сердечно-сосудистых событий в течение 24 месяцев по сравнению с такими критериями, как пол, возраст, наличие фибрилляции предсердий (ФП) и IV ФК ХСН, а также уровнями NT-proBNP, ФНО- α , ИЛ-1 β , растворимого ST2 и ММП-9. У пациентов с ХСН серопозитивных к ЦМВ риск сердечно-сосудистой смерти увеличивается в 8,57 раз ($p=0,004$), вероятность наступления события по комбинированной конечной точке, включающей сердечно-сосудистую смерть, госпитализацию в связи с декомпенсацией ХСН, развитие нефатального инфаркта миокарда (ИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), возрастает в 3,17 раз ($p<0,001$). При увеличении на каждые 100 копий/мл ДНК ЦМВ повышается риск развития сердечно-сосудистой смерти в 1,24 раза ($p<0,001$) и наступления события по комбинированной конечной точке в 1,12 раза ($p<0,001$) в течение 24 месяцев.

Впервые установлены пороговые значения титра IgG к ЦМВ и уровня ДНК ЦМВ в качестве предикторов развития неблагоприятных клинических событий. Количество ДНК ЦМВ более 1687 копий/мл и повышение титра IgG ЦМВ более 1495,5 ед/мл в крови прогнозируют неблагоприятные сердечно-сосудистые события и сердечно-сосудистую смерть у пациентов с ХСН в течение 24 месяцев.

Получены оригинальные данные, что у больных с ХСН после перенесенного заболевания COVID-19 в легкой и среднетяжелой формах повышен риск госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН в 5,9 раз ($p=0,033$) и развития пароксизмов ФП в 3,8 раз ($p=0,014$), в течение 6 месяцев после получения отрицательного теста полимеразной цепной реакции (ПЦР) на коронавирус Sars-CoV-2.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основе анализа патогенетических факторов прогрессирования ХСН и развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, определена роль повышенной активности ЦМВ в воспалительном генезе ХСН, что открывает перспективы для разработки и реализации профилактических мероприятий, направленных на снижение неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ХСН. Возможным перспективным направлением лечения, нацеленного на

блокирование или уменьшение влияния ЦМВ на реализацию воспаления в миокарде, является внедрение в клиническую практику противовоспалительной и противовирусной терапии, у больных с высоким уровнем ДНК ЦМВ.

Практическая значимость работы заключается в выявлении возможности прогнозирования летального исхода от сердечно-сосудистых причин и наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН, нефатальный ИМ, ОНМК или ТЭЛА, в течение 24 месяцев путем тестирования на наличие активной ЦМВ инфекции. С этой целью целесообразно измерение количество вирусной ДНК и уровня IgG к ЦМВ. При повышении уровня ДНК ЦМВ в мл крови более 1687 копий или титра IgG ЦМВ более 1495,5 ед/мл увеличивается риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Определение уровня ДНК ЦМВ пациентам с ХСН со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), которые перенесли COVID-19 в легкой или средней форме, после выздоровления, подтвержденного отрицательным ПЦР-тестом на COVID-19, позволяет прогнозировать высокий риск ухудшения ХСН в течение следующих шести месяцев.

Методология и методы исследования

Исследование выполнено в соответствии со стандартами «Надлежащей клинической практики».

Для достижения поставленной цели проведено исследование, включающее три этапа. На 1 этапе осуществилось тщательное изучение с анализом результатов исследований литературы, касающейся настоящей тематики.

На 2 этапе исследования осуществлялся отбор пациентов согласно критериям включения и исключения во время госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН и дальнейшее проспективное наблюдение за пациентами в течение 24 месяцев с оценкой особенностей течения ХСН и развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Конечная точка являлась комбинированной и определялась как госпитализация по поводу декомпенсации ХСН, наступление неблагоприятных клинических событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, ОНМК, ТЭЛА) в течение 24 месяцев проспективного наблюдения. В рамках данного этапа проводился динамический мониторинг вирусной нагрузки на основании определения уровня ДНК ЦМВ, определение уровней IgG-антител к ЦМВ, NT-proBNP, ФНО- α , ИЛ-1 β , растворимого ST2 и ММП-9.

На 3 этапе исследования проведена сравнительная оценка значимости исследованных маркеров в оценке прогноза особенностей течения ХСН и развития сердечно-сосудистых событий, ассоциированных с ЦМВ инфекцией.

Положения, выносимые на защиту

1. Неблагоприятное течение ХСН ишемического генеза ассоциируется с наличием в крови ДНК цитомегаловируса, при этом у серопозитивных пациентов отмечен высокий риск вероятности наступления сердечно-сосудистых событий и летального исхода.
2. Показатели активности ЦМВ имеют высокую прогностическую значимость при оценке риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов ХСН ишемического генеза в течение 24 месяцев наблюдения.
3. Высокая активность хронической ЦМВ инфекции является патогенетическим фактором прогрессирования ХСН, коррелируя с активностью иммунных реакций, воспаления, фиброза и ремоделированием миокарда.
4. Дополнительным патогенетическим фактором, повышающим риск неблагоприятного течения ХСН у больных после перенесенного заболевания COVID-19, является высокая вирусная нагрузка цитомегаловируса в крови.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертации подтверждены достаточным клиническим материалом, применением современных и релевантных методов обследования, а также корректной статистической обработкой данных.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на конгрессах с международным участием «Сердечная недостаточность» (Москва, 2020, 2022); Российском национальном конгрессе кардиологов, 2020 (Казань, 2020); Российском национальном конгрессе кардиологов, 2021 (Санкт-Петербург, 2021); Третьем Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2022); Четвертом Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2023); Российском национальном конгрессе кардиологов, 2023 (Москва, 2023); X съезде кардиологов Сибирского федерального округа (Иркутск, 2023), Российском национальном конгрессе кардиологов, 2024 (Санкт-Петербург, 2024); Пятом Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2024); Российском национальном конгрессе кардиологов, 2025 (Казань, 2025).

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в учебный процесс кафедр патологической физиологии и клинической патофизиологии, поликлинической терапии и общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (г. Новосибирск).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 3 статьи в научных журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 патент на изобретение (Патент РФ № RU2756391 от 30.09.2021 г.).

Личный вклад автора

Личное участие автора в исследовании включало в себя: разработку методологии и плана исследования; проведение литературного обзора; осуществление отбора пациентов в соответствии с установленными критериями включения/исключения и последующее клиническое наблюдение; формирование базы данных, проведение статистической обработки и анализа полученных результатов; подготовку научных публикаций и патента Российской Федерации; представление результатов исследования в формате устных и стендовых докладов на ведущих российских научных конгрессах.

Объем и структура диссертации

Текст диссертации изложен на 170 страницах, состоит из введения, обзора литературы, методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 39 отечественных и 218 зарубежных источников. Диссертация содержит 22 таблицы и 32 рисунка.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование было проведено в соответствии с положением Хельсинкской декларации и одобрено локальным Этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница №1 (протокол №200 от 31.01.2019 г.).

В исследование включен 151 пациент в возрасте 50-70 лет с ХСН II-IV ФК ишемической этиологии. При включении пациентов в исследование проводили

электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭХО-КГ), тест 6-минутной ходьбы (ТШХ); определяли уровни общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой и высокой плотности, NT-proBNP, ИЛ-1, ФНО- α , ST2, ММП-9, титр IgG к ЦМВ в крови и количественно С-реактивный белок, а также уровень вирусной нагрузки количественным анализом ДНК ЦМВ. Через 12 месяцев наблюдения проводили ЭКГ, ЭХО-КГ, ТШХ; определяли уровни NT-proBNP, ДНК ЦМВ. Через 24 месяца наблюдения проводили ЭКГ, ЭХО-КГ, ТШХ; определяли уровни NT-proBNP, ММП-9, ДНК ЦМВ, титр IgG к ЦМВ.

В зависимости от результатов анализа на ДНК ЦМВ и IgG к ЦМВ пациенты были разделены на группы серопозитивных (ЦМВ+) ($n=79$) и серонегативных (ЦМВ-) ($n=72$). В группу ЦМВ+ включались пациенты с субклинической формой активной ЦМВ инфекции на основании обнаружения в крови ДНК ЦМВ и IgG к ЦМВ. Группа ЦМВ- включала пациентов с ХСН без лабораторных маркеров активной ЦМВ инфекции (отрицательный ПЦР на ДНК ЦМВ и отсутствие антител всех типов к ЦМВ в крови). Дизайн данного блока исследования приведен на рисунке 1.

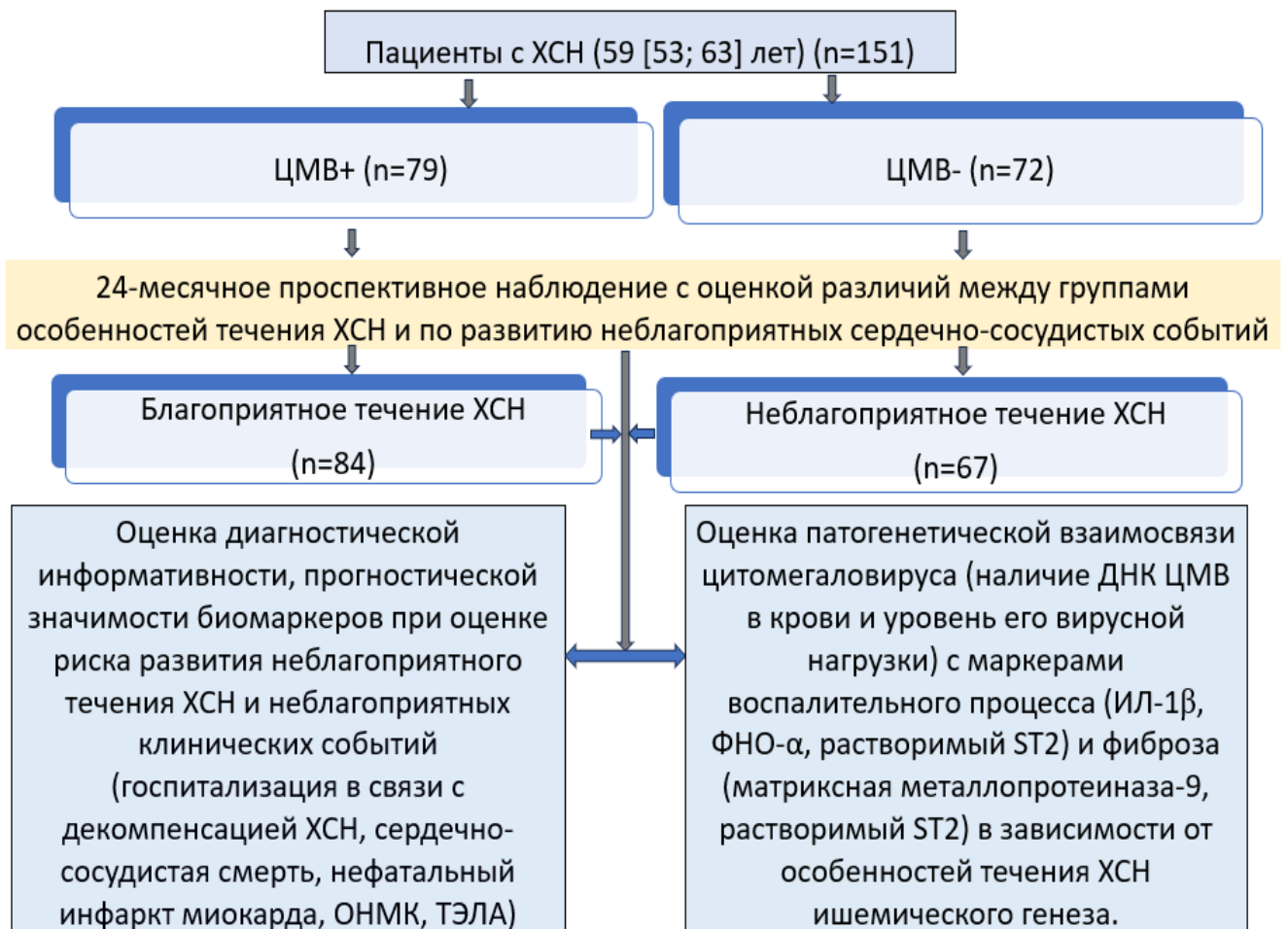


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Первичная конечная точка являлась комбинированной и определялась как госпитализация по поводу декомпенсации ХСН, наступление неблагоприятных клинических событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, ОНМК, ТЭЛА) в течение 24 месяцев проспективного наблюдения. Отдельно проведен анализ по вторичной конечной точке, которая включала наступление сердечно-сосудистой смерти в течение 24-месячного наблюдения.

Одной из задач исследования являлось изучение особенностей течения ХСН у пациентов после перенесенного COVID-19 на фоне активной ЦМВ инфекции. В данный блок исследования были включены 102 пациента, перенесших COVID-19 в легкой и среднетяжелой формах шестимесячной давности. До перенесенной коронавирусной инфекции у всех пациентов была выявлена ХСН ишемической этиологии со сниженной (ХСНнФВ) и умеренно сниженной (ХСНунФВ) фракциями выброса левого желудочка. Группу сравнения составил 61 пациент с ХСНнФВ и ХСНунФВ, у которых в анамнезе с начала периода пандемии не было выявлено коронавирусной инфекции COVID-19.

Определение уровней NT-proBNP, ФНО- α , ИЛ-1 β , растворимого ST2, ММП-9, титра IgG к ЦМВ в крови проводили методом иммуноферментного анализа. Определение уровня ДНК ЦМВ в плазме крови проводили методом ПЦР.

Статистическая обработка

Количественные переменные определяли в виде медианы (Me), а также 25-й и 75-й квартилей (25Q и 75Q). Проводилось построение ROC-кривых для оценки корреляции концентраций маркеров (ДНК ЦМВ, NTproBNP, IgG, ФНО- α , ИЛ-1 β , ММП-9 и ST2) и отдаленных исходов. Анализ выживаемости проводился методом Каплана-Мейера. Группировка осуществлялась по медианным значениям биомаркеров, а также по наличию активной ЦМВ на момент начала наблюдения. Дополнительно построены однофакторные и многофакторные модели пропорциональных рисков Кокса. Для оценки различий в зависимости от течения заболевания использовались модели квантильной регрессии со смешанными эффектами. Коэффициенты корреляции рассчитывались методом Спирмана. Во всех статистических тестах уровень значимости установлен на уровне 0,05. Статистические расчёты выполнялись с использованием программного обеспечения R (версия 4.4.3; R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) и Microsoft Excel 2019 MSO.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Связь ЦМВ с особенностями течения ХСН

Через 24 месяца наблюдения пациенты были разделены на группы: первая (n=84) – с благоприятным течением ХСН, вторая (n=67) – с неблагоприятным течением ХСН с развитием сердечно-сосудистых событий в течение 24 месяцев. Количество пациентов ЦМВ+ во 2-й группе (n=45 (67,2%)) было значительно больше (p=0,024), чем в 1-й группе (n=34 (40,5%)). У ЦМВ+ пациентов чаще регистрировались III ФК ХСН (70,9% vs. 48,6%, p=0,042) и 2 стадия ХСН (41,8% vs. 25,0%, p=0,043), также данные пациенты проходили меньшую дистанцию в ТШХ (p=0,031), и у них был выявлен значительно более высокий уровень NT-proBNP (p=0,001) по сравнению с ЦМВ- пациентами.

В группе ЦМВ- через год наблюдения I ФК ХСН зарегистрирован у 18,3% человек (vs. 5,6% у ЦМВ+) и у 17,1% – через 2 года наблюдения (vs. 8,2% ЦМВ+) (рисунок 2). Также в группе ЦМВ- наблюдалось уменьшение количества пациентов с III-IV ФК ХСН: при исходном 48,6% человек (vs. 70,8% у ЦМВ+) через год количество пациентов с III-IV ФК уменьшилось до 39,5% (vs. 61,1% у ЦМВ+), а через два года наблюдения – составило 41,4% (vs. 65,6% у ЦМВ+).

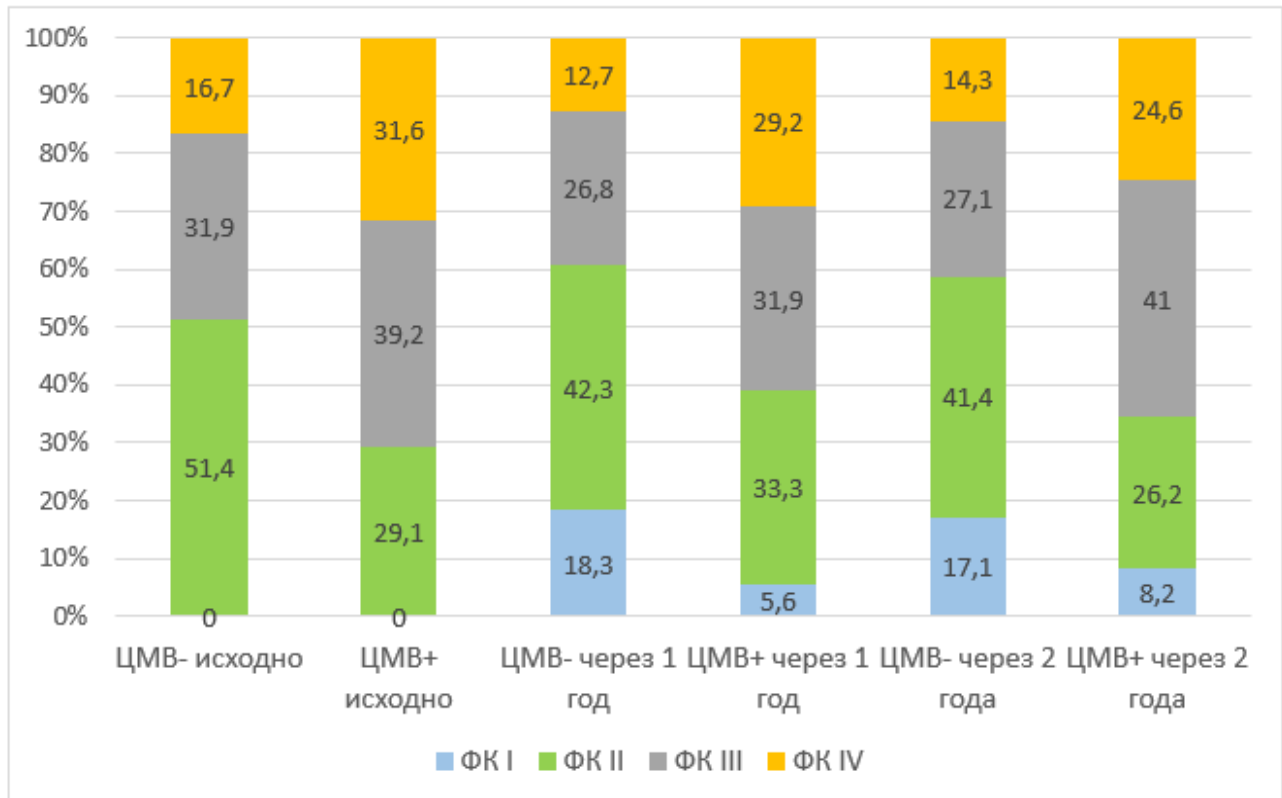


Рисунок 2 – Динамика ФК ХСН в зависимости от наличия активной ЦМВ инфекции у пациентов с ХСН

Показатель ФВ ЛЖ у ЦМВ- пациентов с ХСН продемонстрировал тенденцию к росту: при исходном значении 44,0% [38,8; 47,0]) через 2 года увеличившись до 47,0% [39,0; 49,8] ($p=0,108$). В группе ЦМВ+ пациентов, напротив, определялась тенденция к уменьшению ФВ ЛЖ: при исходном значении 41,0% [37,0; 46,0] через 2 года отмечалось снижение до 40,0% [35,0; 44,0]) ($p=0,823$). При этом у ЦМВ-пациентов через 24 месяца наблюдения ФВ ЛЖ была значимо выше по сравнению с ЦМВ+ пациентами ХСН ($p=0,001$) при отсутствии существенных различий исходно.

У пациентов с неблагоприятным течением ХСН содержание ДНК ЦМВ на момент включения в исследование было существенно выше по сравнению с группой благоприятного течения патологии (2232,0 [1687,0; 2765,0] копий/мл и 1245 [991,3; 1592,0] копий/мл, соответственно; $p<0,001$) (рисунок 3).

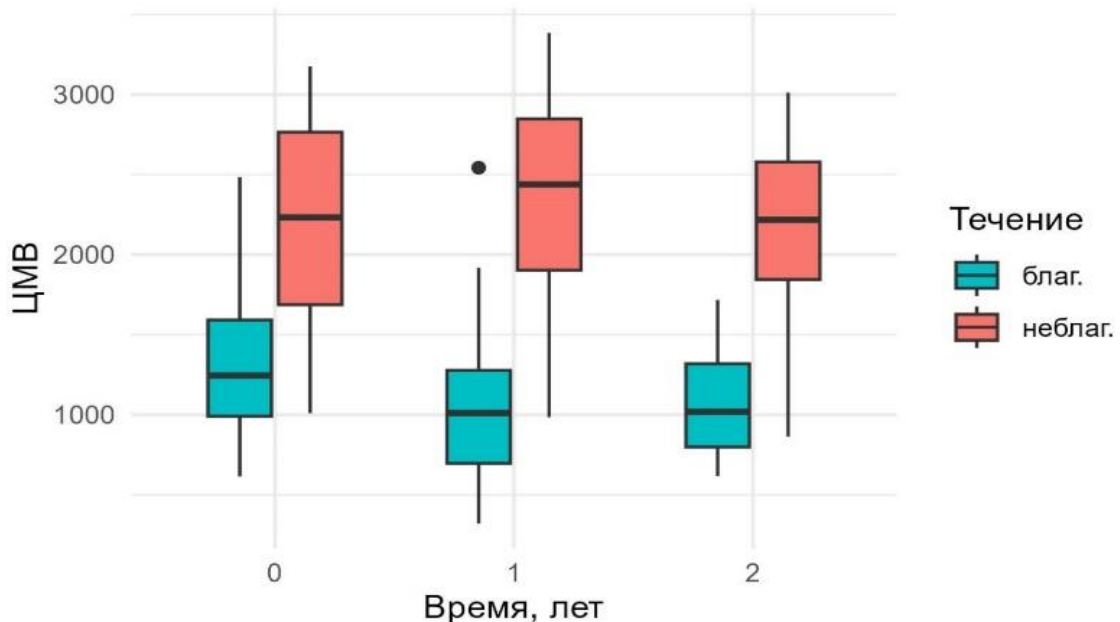


Рисунок 3 – Динамика содержания ДНК ЦМВ (копий/мл) в крови пациентов с благоприятным (благ.) и неблагоприятным (неблаг.) течением ХСН

Исходно, у пациентов с благоприятным течением ХСН титр IgG к ЦМВ был существенно ниже по сравнению с группой неблагоприятного течения (1119,0 ед/мл [733,0; 1459,0] и 1713,0 ед/мл [1487,0; 1967,0], соответственно, $p<0,001$) (рисунок 4). У пациентов с неблагоприятным течением ХСН сохранялся высокий титр IgG к ЦМВ через 24 месяца наблюдения, несущественно превысив исходные значения ($p=0,131$), тогда как у пациентов с благоприятным течением ХСН зарегистрировано значимое снижение титра антител ($p<0,001$) до 367,0 ед/мл [229,0; 465,0].

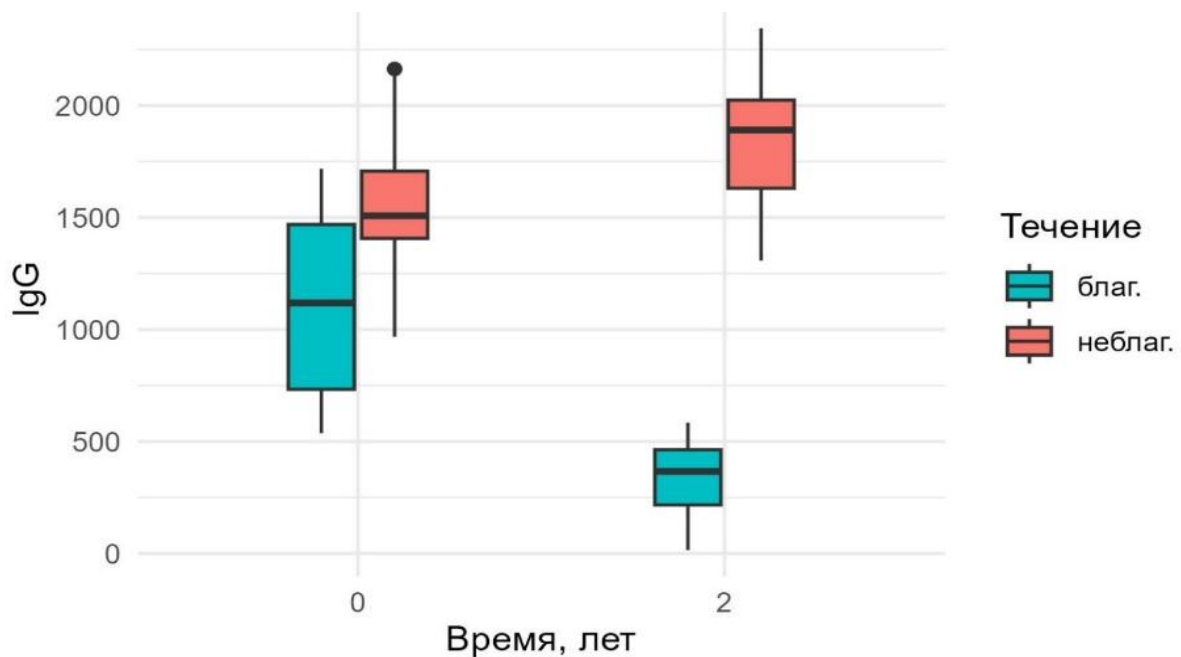


Рисунок 4 - Динамика титра IgG ЦМВ (ед/мл) в крови пациентов с благоприятным (благ.) и неблагоприятным (неблаг.) течением ХСН

По данным ROC-анализа количество ДНК ЦМВ более 1687 копий/мл в крови (чувствительность 67%, специфичность 81%, площадь под кривой (AUC) = 0,763, $p < 0,001$) и повышение титра IgG ЦМВ более 1495,5 ед/мл в крови (чувствительность 86%, специфичность 68%, AUC=0,840, $p < 0,001$) прогнозирует неблагоприятные сердечно-сосудистые события, а также сердечно-сосудистую смерть (для уровня ДНК ЦМВ – чувствительность 68%, специфичность 92%, AUC=0,844, $p < 0,001$; для титра IgG ЦМВ – чувствительность 100%, специфичность 86%, AUC=0,947, $p < 0,001$) у пациентов с ХСН в течение двухлетнего периода.

Связь биомаркеров воспаления и фиброза с активностью цитомегаловируса и особенностями течения ХСН

У пациентов, у которых в течение 24 месяцев наблюдения зарегистрировано неблагоприятное течение ХСН, содержание ST2 ($p=0,035$), ФНО- α ($p=0,02$) и ИЛ-1 β ($p=0,039$) исходно было существенно выше по сравнению с группой благоприятного течения ХСН (таблица 1).

Таблица 1 – Уровни цитокинов в зависимости от течения ХСН (Me [Q25; Q75])

Цитокин	Благоприятное течение (n = 84)	Неблагоприятное течение (n = 67)	P
ST2, пг/мл	23,2 [22,3; 26,1]	27,8 [26,5; 31,3]	0,035
ФНО- α , пг/мл	6,1 [4,7; 9,1]	9,4 [6,8; 11,8]	0,02
ИЛ-1 β , пг/мл	16,1 [14,2; 19,0]	19,7 [15,3; 23,6]	0,039

У ЦМВ+ пациентов зарегистрированы значимо более высокие уровни ФНО- α ($p=0,001$) и ИЛ-1 β ($p=0,03$) по сравнению с группой ЦМВ- (таблица 2).

Таблица 2 – Уровни цитокинов в зависимости от наличия ДНК ЦМВ в крови

Цитокин	ЦМВ - (n = 72)	ЦМВ + (n = 79)	P
ФНО- α , пг/мл, Ме [Q25; Q75]	5,5 [4,3; 7,5]	9,1 [6,6; 11,4]	0,001
ИЛ-1 β , пг/мл, Ме [Q25; Q75]	15,2 [12,4; 17,5]	19,5 [16,2; 23,7]	0,03

Количество ДНК ЦМВ в 1 мл крови умеренно прямо коррелировало с ФК ХСН ($r=0,66$, $p=0,001$), КДР ($r=0,53$, $p=0,01$), уровнями NT-proBNP ($r=0,52$, $p=0,001$), ФНО- α ($r=0,65$, $p=0,001$), ИЛ-1 β ($r=0,57$, $p=0,001$), титром IgG к ЦМВ ($r=0,44$, $p=0,001$), сильно прямо – с уровнями ST2 ($r=0,78$, $p=0,001$) и ММП-9 ($r=0,74$, $p=0,001$), напротив, обратно умеренно – с дистанцией в ТШХ ($r=-0,63$, $p=0,001$) и ФВ ЛЖ ($r=-0,49$, $p=0,01$).

Исходно у пациентов с благоприятным течением ХСН уровень ММП-9 был существенно ниже по сравнению с группой неблагоприятного течения (19,0 нг/мл [12,0; 20,3] и 23,7 нг/мл [21,4; 25,8], соответственно, $p<0,001$) (рисунок 5). У пациентов с неблагоприятным течением ХСН сохранялось высокое содержание ММП-9 через 24 месяца наблюдения (26,1 нг/мл [24,0; 26,5]), превысив существенно исходные значения ($p=0,042$), тогда как у пациентов с благоприятным течением ХСН зарегистрировано незначимое снижение уровня данного биомаркера ($p=0,351$) до 18,6 нг/мл [17,4; 19,7,0].

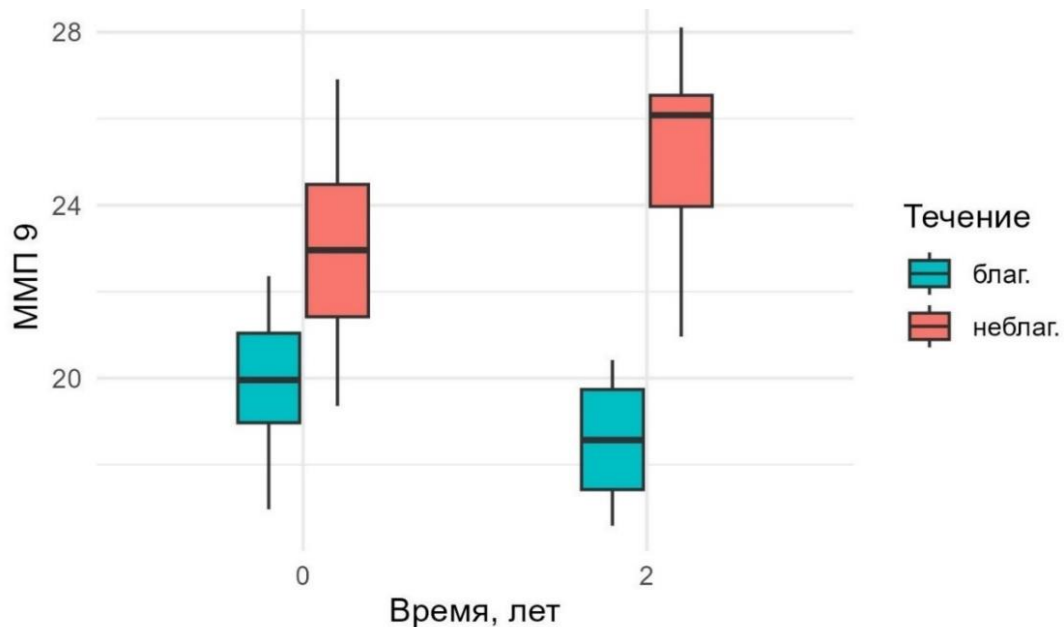


Рисунок 5 - Динамика содержания (пг/мл) ММП-9 в крови пациентов с благоприятным (благ.) и неблагоприятным (неблаг.) течением ХСН

Одно- и многофакторный анализ оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН

При однофакторном анализе наибольший риск сердечно-сосудистой смерти (отношение рисков (ОР) = 8,57; 95% доверительный интервал (ДИ) = 1,98-37,1; $p=0,004$) и развитие событий по комбинированной конечной точке (ОР=3,17; 95%ДИ=1,78-5,64; $p<0,001$) зарегистрированы у ЦМВ+ пациентов.

При многофакторном анализе выявлен повышенный риск развития сердечно-сосудистой смерти (ОР=1,24; 95%ДИ=1,12-1,38; $p<0,001$) и наступления события по комбинированной конечной точке (ОР=1,12; 95%ДИ=1,07-1,18; $p<0,001$) в течение 24 месяцев при увеличении на каждые 100 копий/мл ДНК ЦМВ.

Течение ХСН у пациентов, перенесших COVID-19, на фоне ЦМВ инфекции

У пациентов с ХСНнФВ и ХСНунФВ после перенесенного COVID-19 в течение 6 месяцев после получения отрицательного ПЦР-теста на Sars-CoV-2 существенно повышается риск неблагоприятного течения ХСН (ОР=6,237; 95%ДИ=2,911-13,362; $p=0,001$), госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН (ОР=5,9; 95%ДИ=1,313-26,504; $p=0,033$), увеличения ФК ХСН на 1 и более (ОР=4,19; 95%ДИ=1,636-10,736; $p=0,009$), развития пароксизмов ФП (ОР=3,832; 95%ДИ=1,385-10,599; $p=0,014$).

Количество ДНК ЦМВ у пациентов, перенесших COVID-19, было значимо выше в группе с неблагоприятным течением ХСН ($p<0,001$) в сравнении с аналогичной группой без COVID-19. У пациентов, перенесших COVID-19, при неблагоприятном течении ХСН количество ДНК ЦМВ было значимо выше по сравнению с группой благоприятного течения патологии ($p<0,001$) (таблица 3).

Таблица 3 – Вирусная нагрузка ЦМВ в исследованных группах (Ме [Q25; Q75])

Показатель	Перенесшие COVID-19 (n=102)		Без COVID-19 в анамнезе (n=61)	
	Благоприятное течение ХСН	Неблагоприятное течение ХСН	Благоприятное течение ХСН	Неблагоприятное течение ХСН
ДНК ЦМВ, копий/мл	1574 [1228; 1726]	2238,5*# (1888,5; 2647,5]	1243 [1012; 1489]	1411,5 [1112,5; 1684,5]

Примечание - * $p<0,001$ по сравнению с группой без COVID-19 в анамнезе, # $p<0,001$ по сравнению с группой благоприятного течения ХСН, перенесших COVID-19

Таким образом, на основании результатов проведенного исследования можно предположить, что активная ЦМВ инфекция играет значимую роль в патогенезе ХСН, способствуя активации иммунных реакций, процессов воспаления и фиброза, что приводит к прогрессированию ХСН с повышением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (рисунок 6).

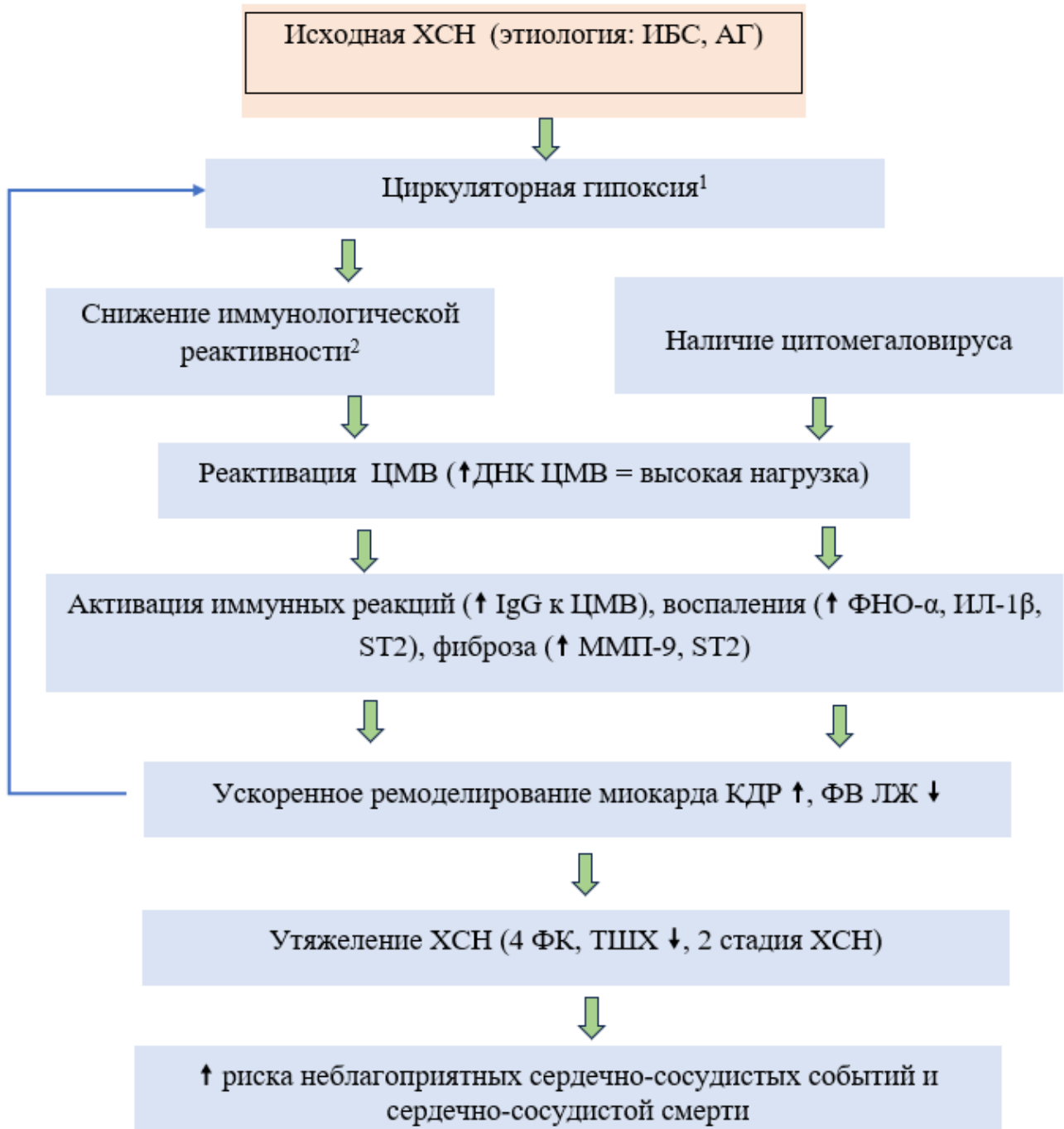


Рисунок 6 – Схема роли ЦМВ в патогенезе ХСН

Примечание – Схема составлена на основании результатов собственных исследований, дополнена данными литературы: 1 – Nauta J.F. et al., 2020; 2 – Ларина В.Н. и др. 2024; Andreadou I. et al., 2025.

ВЫВОДЫ

1. Функциональный класс IV ($p=0,042$) и 2 стадия ХСН ($p=0,043$), меньшая дистанция в тесте 6-минутной ходьбы ($p=0,031$), высокий уровень NT-proBNP ($p=0,001$), отрицательная динамика ФВ ЛЖ в течение 24 месяцев ассоциируются с серопозитивным статусом по ЦМВ инфекции больных ХСН ишемического генеза.
2. Прогностическая значимость показателей активности ЦМВ инфекции у больных ХСН превосходит прогностическую значимость таких показателей как пол, возраст, наличие фибрилляции предсердий и IV ФК ХСН, а также уровни NT-proBNP, ФНО- α , ИЛ-1 β , растворимого ST2 и ММП-9, при оценке риска сердечно-сосудистых событий в течение 24 месяцев наблюдения. У серопозитивных по ЦМВ пациентов риск сердечно-сосудистой смерти увеличивается в 8,57 раз ($p=0,004$) и вероятность наступления события по комбинированной конечной точке возрастает в 3,17 раз ($p<0,001$) по сравнению с серонегативными пациентами. При увеличении уровня вирусной нагрузки на каждые 100 копий/мл риск развития летального исхода от сердечно-сосудистых причин повышается в 1,24 раза ($p<0,001$), риск наступления события по комбинированной конечной точке возрастает в 1,12 раза ($p<0,001$).
3. Патогенетическими факторами неблагоприятного течения ХСН являются активация иммунных реакций, выраженность процессов воспаления, фиброза, что подтверждается исходными повышенными уровнями маркеров реакций иммунитета (титр IgG к ЦМВ), воспаления (ФНО- α , ИЛ-1 β , растворимого ST2) и фиброза (растворимого ST2, ММП-9), а также значимым увеличением содержания ММП-9 через 24 месяца по сравнению с исходными показателями у больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий, и, напротив, уменьшением титра IgG к ЦМВ при благоприятном течении ХСН.
4. Активация ЦМВ инфекции является фактором риска повышенной активности воспалительного процесса у больных ХСН и ремоделирования миокарда: у серопозитивных к ЦМВ регистрируются значимо повышенные уровни провоспалительных цитокинов (ФНО- α ($p=0,001$) и ИЛ-1 β ($p=0,03$)) по сравнению с серонегативными пациентами. При этом, уровень вирусной нагрузки ЦМВ (количество ДНК ЦМВ) имеет прямую корреляцию средней силы с маркерами воспалительного процесса (ФНО- α ($r=0,65$, $p=0,001$), ИЛ-1 β ($r=0,57$, $p=0,001$), ФК ХСН ($r=0,66$, $p=0,001$), КДР ($r=0,53$, $p=0,01$), NT-proBNP ($r=0,52$, $p=0,001$)), прямую сильную корреляцию с маркерами фиброза (растворимым ST2 ($r=0,78$, $p=0,001$)), ММП-9 ($r=0,74$, $p=0,001$)) и умеренную обратную – с дистанцией в ТШХ ($r=-0,63$,

$p=0,001$) и ФВ ЛЖ ($r=-0,49$, $p=0,01$), что указывает на возможную патогенетическую роль ЦМВ инфекции в реализации воспалительного генеза ХСН и формировании фиброза миокарда с повышением риска прогрессирования ХСН и развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

5. Высокая вирусная нагрузка ЦМВ у больных ХСН после перенесенного заболевания COVID-19 в легкой и среднетяжелой формах в течение 6 месяцев после получения отрицательного ПЦР-теста на коронавирус Sars-CoV-2 является дополнительным фактором риска неблагоприятного течения ХСН, проявляющегося ростом числа госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН, повышением ФК ХСН, развитием пароксизмов фибрилляции предсердий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогноза развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включающих сердечно-сосудистую-смерть, госпитализацию в связи с декомпенсацией ХСН, развитие нефатального ИМ, ОНМК и ТЭЛА, рекомендуется проводить качественное молекулярно-генетическое исследование на наличие ЦМВ в крови.
2. Для прогноза развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включающих сердечно-сосудистую-смерть, госпитализацию в связи с декомпенсацией ХСН, развитие нефатального ИМ, ОНМК и ТЭЛА, у серопозитивных к ЦМВ больных ХСН рекомендуется определять количественные критерии активности ЦМВ: при уровне ДНК ЦМВ в крови больше 1687 копий/мл и титра IgG ЦМВ в крови выше 1495,5 ед/мл считать риск развития указанных событий в течение 24 месяцев повышенным.
3. У больных с ХСНнФВ и ХСНунФВ, перенесших COVID-19 в легкой и среднетяжелой формах, после получения отрицательного ПЦР-теста на коронавирус Sars-CoV-2 рекомендуется определять количество ДНК ЦМВ для прогноза повышенного риска неблагоприятного течения ХСН в течение последующих 6 месяцев наблюдения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейших исследований в данной области связаны с определением роли ЦМВ в патогенезе различных фенотипов ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ, с совершенствованием прогностических моделей для стратификации сердечно-сосудистых рисков у пациентов различных фенотипов ХСН во

взаимосвязи с наличием ЦМВ и уровнем вирусной нагрузки. Представляется перспективным изучение влияния ЦМВ на течение ХСН неинфекционного генеза. Практически важным является исследование влияния противовоспалительной терапии у пациентов с высоким уровнем вирусной нагрузки на исходы у больных с ХСН.

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. The role of cytomegalovirus infection in the development of adverse cardiac events in ischemic heart failure patients / K.V. Kopeva, S.N. Shilov, E.N. Berezikova [et. al.] // European Journal of Heart Failure. – 2020. – Essentials Abstract Supplement to the European journal of heart failure. – 22 (Suppl. S1). – P. 337.
2. Роль цитомегаловирусной инфекции в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца / Е.Н. Березикова, С.Н. Шилов, А.А. Попова [и др.] // Российский национальный конгресс кардиологов. Сборник тезисов. – Казань, 2020. – С. 759.
3. Влияние активности цитомегаловируса на течение хронической сердечной недостаточности у больных с ишемической болезнью сердца / Е.Н. Березикова, С.Н. Шилов, Е.В. Гракова [и др.] // Национальный Онлайн-Конгресс с международным участием «Сердечная недостаточность 2020». Сборник тезисов. Кардиология. – 2021. – Т. 61, №2. – С. 124-125.
4. The role of cytomegalovirus infection in ischemic heart failure progression / E.V. Grakova, S.N. Shilov, E.N. Berezikova [et. al.] // European Heart Journal. 2021 – Vol. 42, Issue Supplement_1. – ehab724.0862.
5. Цитомегаловирусная инфекция как фактор неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности ишемического генеза / Е.Н. Березикова, С.Н. Шилов, А.А. Попова [и др.] // Российский национальный конгресс кардиологов. Сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 673.
6. **Патент № 2756391 С1 Российская Федерация, МПК С12Q 1/68, С12N 15/00. Способ прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца в течение 12 месяцев после декомпенсации хронической сердечной недостаточности: № 2020141512: заявл. 16.12.2020: опубл. 30.09.2021 / А. Т. Тепляков, Е. В. Гракова, С. Н. Шилов [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».**

7. Взаимосвязь течения хронической сердечной недостаточности с цитомегаловирусной инфекцией / Е.Н. Березикова, С.Н. Шилов, А.А. Попова [и др.] // IX съезд кардиологов Сибирского федерального округа. Сборник тезисов. Атеросклероз. – 2021. – Т. 17, №3. – С. 6-7.
8. Хроническая сердечная недостаточность: роль цитомегаловирусной инфекции в развитии сердечно-сосудистых событий / Е.Н. Березикова, С.Н. Шилов, И.В. Панкова [и др.] // Третий всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал». Сборник тезисов. – Томск, 2022. – С. 93.
9. Течение сердечно-сосудистых заболеваний после перенесенной инфекции COVID-19 / Е.Н. Березикова, С.Н. Шилов, А.А. Попова [и др.] // Российский национальный конгресс кардиологов. Сборник тезисов. – Казань, 2022. – С. 421.
10. Комплексный подход в лечении хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса / Е.Н. Березикова, С.Н. Шилов, А.А. Попова [и др.] // Российский национальный конгресс кардиологов. Сборник тезисов. – Казань, 2022. – С. 560.
11. Цитомегаловирусная инфекция как фактор риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.Н. Березикова, С.Н. Шилов, И.В. Панкова [и др.] // Национальный конгресс с международным участием «Сердечная недостаточность 2022». Сборник тезисов. Кардиология. – 2023. – Т. 63, № 4. – С. 36.
12. Влияние активной цитомегаловирусной инфекции у больных, перенесших COVID-19, на течение хронической сердечной недостаточности / Е.Н. Березикова, С.Н. Шилов, И.В. Панкова [и др.] // Российский национальный конгресс кардиологов. Сборник тезисов. – Москва, 2023. – С. 615.
13. Течение хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенёвших COVID-19, на фоне активной цитомегаловирусной инфекции / С.Н. Шилов, С.Д. Маянская, И.В. Панкова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2023. – Т. 104, №3. – С. 332–340.
14. Цитомегаловирусная инфекция как фактор риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с хронической сердечной недостаточностью / С.Н. Шилов, Е.Н. Березикова, С.Д. Маянская, И.В. Панкова [и др.] // Практическая медицина. – 2023. – Т. 21, №5. – С. 18-24.
15. Уровень антител к цитомегаловирусу и прогрессирование хронической сердечной недостаточности / С.Н. Шилов, Е.Н. Березикова, С.Д. Маянская,

И.В. Панкова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2024. – Т. 44, №3. – С. 183–190.

16. Серопозитивный статус цитомегаловирусной инфекции как фактор риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.Н. Березикова, С.Н. Шилов, И.В. Панкова [и др.] // Пятый всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал». Сборник тезисов. – Томск, 2024. – С. 69.

17. Взаимосвязь уровня антител к цитомегаловирусу с течением хронической сердечной недостаточности / Е.Н. Березикова, С.Н. Шилов, И.В. Панкова [и др.] // Российский национальный конгресс кардиологов 2024. Сборник тезисов. Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, №8S. – С. 279-280.

18. Цитомегаловирусная инфекция и хроническая сердечная недостаточность: есть ли взаимосвязь? / Е.Н. Березикова, С.Н. Шилов, И.В. Панкова [и др.] // Российский национальный конгресс кардиологов 2025. Сборник тезисов. Российский кардиологический журнал. – 2025 – Т. 30, №8S. – С. 266-267.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ-1 β – интерлейкин-1 β

ИМ – инфаркт миокарда

КДР – конечный диастолический размер

Me – медиана

ММП – матриксная металлопротеиназа

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – относительный риск

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТШХ – тест 6-минутной ходьбы

ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФНО- α – фактор некроза опухоли- α

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХСН_{унФВ} – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса

ХСН_{сФВ} – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦМВ⁺ – серопозитивные к цитомегаловирусу пациенты

ЦМВ⁻ – серонегативные к цитомегаловирусу пациенты

ЭКГ – электрокардиограмма

Эхо-КГ – эхокардиография

AUC – площадь под кривой

IgG – иммуноглобулины класса G

NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида