

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

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук,
профессор Маянская С.Д.

доктор медицинских наук,
доцент Шилов С.Н.

Новосибирск – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 Роль воспаления в прогрессировании хронической сердечной недостаточности	15
1.2 Роль вирусов в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний.....	27
1.3 Взаимосвязь цитомегаловируса с развитием и особенностями течения сердечно-сосудистых заболеваний.....	34
ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	44
2.1 Клиническая характеристика обследованных больных.....	44
2.2 Этапы клинического исследования.....	46
2.3 Функциональные и лабораторные методы исследования	50
2.4 Статистический анализ.....	52
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	55
3.1 Клинико-функциональные особенности исследованных больных в зависимости от течения ХСН.....	55
3.2 Клинико-функциональные особенности исследованных больных в зависимости от наличия ЦМВ	63
3.3 Связь цитомегаловирусной инфекции с особенностями течения ХСН	71
3.4 Зависимость содержания IgG ЦМВ с особенностями течения ХСН.....	76
3.5 Зависимость концентрации цитокинов с наличием ДНК цитомегаловируса и их прогностическая значимость в оценке риска неблагоприятного течения ХСН	80

3.6 Динамика уровня ММП-9 в зависимости от особенностей течения ХСН и его прогностическая значимость в оценке риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий	87
3.7 Связь концентрации NT-proBNP с особенностями течения ХСН	91
3.8 Корреляционная взаимосвязь биомаркеров в зависимости от особенностей течения ХСН	94
3.9 Одно- и многофакторный анализ оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ХСН	96
3.10 Течение хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших COVID-19, на фоне активной цитомегаловирусной инфекции	98
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	128
ВЫВОДЫ	131
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	133
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	134
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	135
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	138
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	166

ВВЕДЕНИЕ

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 [20, 33, 40]. Эти факты подчеркивают важность проведения исследований, направленных на изучение патогенетических механизмов возникновения и прогрессирования ХСН, с целью создания новых методов своевременной и персонализированной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в целом и ХСН в частности. Особое внимание уделяется идентификации биомаркеров и молекулярных мишеней, играющих ключевую роль в развитии ХСН, что открывает перспективы для разработки инновационных терапевтических стратегий.

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 [18, 68]. В настоящее время в литературе обсуждается вопрос роли провоспалительных цитокинов в развитии и прогрессировании ХСН, их влияния на интенсивность процессов ремоделирования миокарда и сосудов [23, 148]. 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. [83].

Хотя эпидемиологические исследования показали, что классические факторы риска, такие как дислипидемия, повышенное артериальное давление, курение, ожирение и сахарный диабет приводят к ИБС [175] и в дальнейшем к

развитию и прогрессированию ХСН [3, 193], этиология заболевания до конца не выяснена. Несмотря на относительно успешную коррекцию этих традиционных факторов риска в последние годы, встречаемость заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, все еще высока. А у 30–50% пациентов с атеросклерозом эти классические факторы риска отсутствуют, что указывает на участие других неизвестных триггеров в его патогенезе.

Дальнейшие исследования показали, что инфекционные агенты тесно связаны с развитием ИБС. Такие патогены, как хламидиоз [154], цитомегаловирус [83] и *Helicobacter pylori* [16, 122] участвуют в возникновении и развитии атеросклероза.

В настоящее время была выдвинута концепция прогрессирования ХСН, основанная на идее, что иммунная активация и системное воспаление служат маркерами неблагоприятного прогноза и высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1, 70]. Согласно данной теории, неспецифическая активация мононуклеарных клеток и моноцитов, возникающая при серьёзных нарушениях микроциркуляции, способствует выработке провоспалительных цитокинов, которые играют ключевую роль в развитии и усугублении дисфункции левого желудочка сердца [23, 28, 250].

Данные механизмы формируют основу целого каскада патологических изменений, включающего эндотелиальную дисфункцию, нарушенный гомеостаз сосудистого тонуса, а также повышение оксидативного стресса и активацию нейроэндокринных систем. Всё это в совокупности приводит к прогрессирующему ремоделированию миокарда с постепенной потерей сократительной функции и увеличением объёма левого желудочка. Ключевую роль при этом играет хроническое поддержание воспалительной среды, способствующее фиброзу, апоптозу кардиомиоцитов и ухудшению метаболических процессов в тканях сердца [1, 70]. Поэтому является важным поиск возможных антигенов, которые способны поддерживать хроническое воспаление в миокарде у больных ХСН.

Результаты научных исследований, включающие данные эксперимента с использованием животных моделей, эпидемиологии, молекулярной биологии

показали, что ЦМВ инфекция связана с прогрессированием атеросклероза и развитием острого коронарного синдрома [133]. 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

Цитомегаловирус человека – повсеместно распространенный ДНК-вирус семейства *Herpesviridae*, обладающий способностью длительное время оставаться латентным, реактивироваться и вызывать тяжелые осложнения. Если ЦМВ выходит из-под иммунологического контроля и реактивируется из латентного периода, это может привести к тяжелому течению заболевания и повышенной смертности, как это наблюдалось среди тяжелобольных и лиц с ослабленным иммунитетом [17, 225].

ЦМВ также связывают с развитием ряда хронических заболеваний и гериатрических синдромов, ассоциированных с неблагоприятными исходами, таких как сердечно-сосудистые заболевания [129], функциональные нарушения [87], снижение когнитивных способностей [32, 123], длительная госпитализация [96]. Снижение иммунологической реактивности на фоне хронических заболеваний и у пожилых может способствовать реактивации ЦМВ и с развитием системного воспаления [118].

В настоящее время достаточно хорошо изучено влияние ЦМВ на сосудистую стенку. Показано, что ЦМВ может вызывать хроническую иммунную воспалительную реакцию [90], 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 [15]. Образование иммунных комплексов, состоящих из антител к антигену ЦМВ, отложившихся в сосудистой стенке при атеросклерозе, индуцирует экспрессию моноцитарных хемокинов CCL-2, 3, 4 и 5, а также фактора, стимулирующего рост

макрофагов, в эндотелиоцитах, макрофагах, пенистых клетках, гладкомышечных клетках и Т-лимфоцитах [58, 128]. Эти хемокины, в свою очередь, стимулируют макрофаги к продукции и высвобождению провоспалительных цитокинов: интерлейкинов 1, 6, 8, 10 и 12, ФНО- α и других медиаторов воспаления. Это запускает каскад воспалительных реакций, клеточного и гуморального иммунного ответа, усиливая высвобождение С-реактивного белка. Активация мононуклеарных клеток крови приводит к их миграции в интиму сосудов [150]. Еще одно важное наблюдение: 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 [91].

Вариабельность сероэпидемиологических данных и результаты полимеразной цепной реакции (ПЦР), полученных в различных исследованиях, обусловлена отсутствием корреляции положительного иммунного ответа и прямого измерения активности инфекции в период декомпенсации ХСН. 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 [36, 37]. При этом оценка прогностического значения 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 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 фибрилляции предсердий 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).

Внедрение результатов исследования

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).

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.

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.).

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 41 отечественных и 218 зарубежных источников. Диссертация содержит 22 таблицы и 32 рисунка.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Роль воспаления в прогрессировании хронической сердечной недостаточности

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются глобальной проблемой номер один, уносящей миллионы жизней ежегодно. Статистика, приведенная в работе Roth G.A. et al. (2020), наглядно демонстрирует неизменно высокую смертность от ССЗ и постоянно меняющуюся картину заболеваемости [117]. Успехи в лечении острых сердечно-сосудистых катастроф привели к тому, что на первый план вышла сердечная недостаточность (СН) – следующая, часто фатальная, стадия кардиологического континуума. Все больше людей, переживших инфаркты, инсульты и другие критические состояния, возвращаются к жизни, но с поврежденным сердцем, что неизбежно приводит к развитию СН [40].

Сердечная недостаточность проявляется в двух основных формах: сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) и сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ). В лечении СНнФВ достигнут значительный прогресс, благодаря появлению новых эффективных препаратов. Однако СНсФВ, к сожалению, остается сложной проблемой, для которой эффективные методы терапии пока разработаны недостаточно. Учитывая, что СНсФВ – наиболее распространенная форма сердечной недостаточности, и характеризуется высокой смертностью [25, 141], глубокое понимание молекулярных механизмов ее развития является критически важным для создания новых, более эффективных методов лечения.

Ранние исследования [99] установили связь между повышенным уровнем провоспалительных цитокинов в крови и неблагоприятным прогнозом как при СНнФВ, так и при СНсФВ. Это подчеркивает важную роль воспаления в развитии и прогрессировании СН. Большинство пациентов с ХСН страдают от целого ряда сопутствующих заболеваний, таких как ожирение, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, которые

могут влиять на ремоделирование миокарда, в том числе через модуляцию воспаления в миокарде.

Клеточные и молекулярные различия в механизмах СНнФВ и СНсФВ продолжают выявляться в недавних исследованиях, которые показывают, что воспаление может играть более важную роль при СНсФВ. Используя данные программы BIOSTAT-CHF, сетевой анализ, дополненный данными о белково-белковых взаимодействиях, показал, что пути, связанные с воспалением и ремоделированием внеклеточного матрикса (ВКМ), более выражены при СНсФВ по сравнению с СНнФВ [137]. Однако доказательства остаются неубедительными, поскольку другое исследование, в котором использовались данные транскриптомики, выявило схожую важность фиброза, воспаления, гипертрофии и окислительного стресса при СНсФВ и СНнФВ, в то время как гомеостаз белка, стресс эндоплазматического ретикулума и ангиогенез были определены как уникальные для СНсФВ [182].

Миокард - это плотно упакованная ткань, в которой точное расположение и функциональная связь кардиомиоцитов и нескольких различных популяций немиоцитов в каркасе ВКМ обеспечивают согласованное сокращение сердца. Кардиомиоциты составляют наибольшую объёмную долю сердца, но их меньше, чем суммарное количество немиоцитов, к которым относятся эндотелиальные клетки и фибробласты, а также все основные типы иммунных клеток: макрофаги, моноциты, нейтрофилы, тучные клетки, дендритные клетки, Т-регуляторные клетки и В-клетки. По данным Litvinuková M. et al. в тканях здоровых предсердий содержится 30,1% кардиомиоцитов, 24,3% фибробластов, 17,1% перицитов и гладкомышечных клеток, 12,2% эндотелиальных клеток и 10,4% иммунных клеток (миелоидных и лимфоидных). Напротив, в желудочковых областях (апикальной части, межжелудочковой перегородке, левом и правом желудочках) здорового сердца содержится 49,2% кардиомиоцитов, 21,2% перицитов и гладкомышечных клеток, 15,5% фибробластов, 7,8% эндотелиальных клеток и 5,3% иммунных клеток [73]. При воспалении в сердце происходит увеличение доли иммунных клеток, что усиливает повреждение миокарда с последующим увеличением доли

фибробластов в рамках развития репаративных процессов, что сопровождается развитием дезадаптивного варианта ремоделирования миокарда с развитием диффузного фиброза, что приводит к прогрессированию ХСН [68].

Неблагоприятное ремоделирование миокарда является общей чертой различных типов сердечной недостаточности. Как правило, сочетание гипертрофии кардиомиоцитов и интерстициального или периваскулярного фиброза приводит к ухудшению систолической функции сердца и/или диастолического наполнения сердца. На оба этих процесса существенно влияют воспаление и межклеточные взаимодействия между иммунными клетками, кардиомиоцитами, эндотелиальными клетками и сердечными фибробластами. Таким образом, глубокое понимание того, как меняется относительное количество различных иммунных и неиммунных клеток в сердце и как они взаимодействуют друг с другом во время поддержания сердечного гомеостаза и ремоделирования сердца в ответ на стресс, может помочь разработать новые стратегии целенаправленного вмешательства в развитие сердечной недостаточности.

При СНнФВ сердечный выброс снижается из-за нарушения сократительной способности миокарда: во время диастолы желудочек наполняется тем же или большим объёмом крови, но в кровотоки перекачивается менее 40–50% этого объёма, что приводит к снижению фракции выброса. При СНсФВ нарушается расслабление миокарда и податливость желудочка, что приводит к снижению скорости наполнения желудочка и повышению давления наполнения. Таким образом, несмотря на сохранение фракции выброса (>50%), диастолическое давление повышено, а общий сердечный выброс может быть снижен. СНнФВ и СНсФВ имеют некоторые общие сопутствующие заболевания и аспекты ремоделирования миокарда, однако это разные синдромы, которые редко переходят один в другой [101]. Это подтверждается тем фактом, что некоторые одобренные методы лечения СНнФВ неэффективны при СНсФВ. Следовательно, изучение клеточных и молекулярных различий имеет ключевое значение для разработки эффективных методов лечения.

СННФВ развивается по принципу "изнутри наружу". Изначальным пусковым механизмом выступает прямое повреждение сердечной мышцы – миокарда. Это может быть вызвано различными факторами, такими как инфаркт миокарда, инфекционные заболевания, токсического действия лекарственных препаратов. В результате этого повреждения кардиомиоциты (клетки сердечной мышцы) погибают. Эта гибель имеет катастрофические последствия как для самого сердца, так и для организма в целом. Во-первых, гибель кардиомиоцитов приводит к увеличению нагрузки на оставшиеся клетки. Сердце пытается компенсировать потерю функции, что вызывает механическое ремоделирование миокарда – изменения его структуры и формы. Увеличение нагрузки запускает каскад биохимических и физиологических изменений в сердечной мышце. В результате изменяются размер и форма клеток, а также структура межклеточного пространства [111]. Во-вторых, погибшие кардиомиоциты высвобождают молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMP) – сигнальные молекулы, которые запускают воспалительную реакцию. Это асептическое воспаление, то есть не вызванное инфекцией, привлекает иммунные клетки в зону повреждения, что может в долгосрочной перспективе усугубить повреждение сердечной мышцы [227].

В ответ на повышенную механическую нагрузку и повреждение, миокард пытается адаптироваться. Это происходит двумя основными путями: гипертрофией оставшихся кардиомиоцитов и фиброзом. Гипертрофия компенсирует потерю сократительной способности, позволяя сердцу поддерживать необходимый уровень кровотока. Однако, эта гипертрофия у пациентов с СННФВ, как правило, является эксцентрической (увеличение длины кардиомиоцитов), что приводит к расширению желудочков сердца (дилатация) [177]. Фиброз, с другой стороны, заключается в увеличении количества внеклеточного матрикса (ВКМ), преимущественно коллагена. Это создает более жесткую, менее эластичную сердечную мышцу. Новые методы неинвазивной визуализации показали, что фиброз при СННФВ характеризуется образованием толстых коллагеновых волокон, которые могут быть расположены как диффузно по всей сердечной мышце, так и

концентрироваться вокруг кровеносных сосудов. Хотя фиброз первоначально защищает сердце от разрыва, он также увеличивает жесткость миокарда, что повышает нагрузку на кардиомиоциты и ухудшает их функцию, способствуя дальнейшей гипертрофии. Этот порочный круг приводит к прогрессирующему ухудшению функции сердца на протяжении месяцев и лет [59, 171].

Системное воспаление, запускаемое в результате повреждения миокарда, дополнительно усугубляет ситуацию. В отличие от СНнФВ, СНсФВ развивается по принципу "снаружи внутрь". В этом случае причиной заболевания являются не прямые повреждения миокарда, а многочисленные экстракардиальные (внесердечные) факторы. Эти факторы – сопутствующие заболевания, такие как диабет, артериальная гипертензия, ожирение, хронические заболевания почек и аутоиммунные заболевания – вызывают хроническое системное воспаление, которое негативно влияет на функцию сердца. Артериальная гипертензия является наиболее частым сопутствующим заболеванием у пациентов с СНсФВ (диагностируется примерно у 75% пациентов), однако, чаще всего наблюдается сочетание нескольких факторов риска [186]. Вместо прямого повреждения кардиомиоцитов, эти внешние раздражители приводят к изменениям в сердечной функции, вызывая диастолическую дисфункцию.

В отличие от СНнФВ, эти внешние раздражители приводят к концентрической гипертрофии у большинства пациентов с СНсФВ [6, 100]. Фиброз при СНсФВ, как правило, более диффузный, и, помимо обилия белков внеклеточного матрикса, более важную роль играет точный состав внеклеточного матрикса. Например, при биопсии левого желудочка у пациентов с СНсФВ был обнаружен переход от более мягких коллагеновых волокон типа III к более жестким коллагеновым волокнам типа I, имеющего большее количество сшивок, что приводит к общему уплотнению миокарда [113]. При отсутствии повышенного напряжения в стенке желудочка глобальное уплотнение миокарда препятствует расслаблению тканей во время диастолы и в конечном итоге способствует дальнейшему уменьшению объема наполнения желудочка. Важность фиброза и концентрической гипертрофии подчеркивается тем, что эти факторы являются

наиболее значимыми предикторами смертности от всех причин у пациентов с СНсФВ [14, 159]. Как и при СНнФВ, СНсФВ связана с привлечением иммунных клеток в сердце и последующими изменениями в межклеточных взаимодействиях, которые способствуют развитию гипертрофии и фиброза, что, в свою очередь, приводит к прогрессированию заболевания [43]. Однако сигнатуры иммунных клеток и механизмы их активации существенно различаются в зависимости от этиологии, и это различие может быть одной из причин того, что пациенты с СНнФВ и СНсФВ по-разному реагируют на современные методы лечения СН.

Таким образом, СНнФВ и СНсФВ – это два различных патологических процесса, которые имеют разные этиологические факторы и приводят к сердечной недостаточности, но через разные механизмы. Понимание этих различий важно для разработки индивидуальных стратегий лечения и профилактики этих заболеваний. Для эффективного лечения необходимо учитывать все аспекты патофизиологии и индивидуализировать терапевтический подход в зависимости от фенотипа и сочетания сопутствующих заболеваний каждого конкретного пациента [239].

Воспаление в основе патофизиологии ХСН

Исследование роли воспаления в развитии СН началось с работы Levine B. et al. (1990), где впервые была установлена связь между повышенным уровнем циркулирующего фактора некроза опухоли и СНнФВ [107]. Это открытие стало отправной точкой для многочисленных последующих исследований, подтвердивших тесную корреляцию между различными провоспалительными цитокинами в сыворотке крови и неблагоприятными прогнозами для пациентов с СН [23, 103]. Данные результаты привели к признанию воспаления как ключевого патофизиологического механизма, определяющего течение и тяжесть СН.

Воспаление при ХСН носит хронический, но относительно слабовыраженный характер, затрагивая как системный уровень, так и непосредственно миокард. Исследования на животных моделях и данные эндомиокардиальной биопсии у пациентов указывают на увеличение числа иммунных клеток, в частности, макрофагов, как в кровотоке, так и непосредственно в ткани миокарда [70]. Этот повышенный уровень миграции лейкоцитов

объясняется усилением экспрессии и активации молекул адгезии, таких как E-селектин и молекула межклеточной адгезии 1-го типа [198]. Эти молекулы, расположенные на эндотелиальных клетках сосудов, обеспечивают прикрепление лейкоцитов к стенке сосуда и их последующую миграцию в ткани миокарда. Процесс миграции представляет собой сложный каскад событий, включающий активацию хемокинов и адгезионных молекул, которые опосредуют взаимодействие между лейкоцитами и эндотелием. Нарушение этого процесса, приводящее к избыточной миграции лейкоцитов, значительно усугубляет воспалительный процесс в сердце.

Показано, что у больных ХСН существует дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными популяциями иммунокомпетентных клеток [114]. Если популяция Th17-клеток является мощным источником провоспалительных цитокинов, то Treg-клетки, напротив, обладают супрессорной активностью, подавляя активность воспалительного ответа. Нарушение баланса между этими популяциями может привести к активации воспаления и усилению повреждения миокарда [114]. Повышенная активность иммунокомпетентных клеток в сердце приводит к значительному увеличению уровня провоспалительных цитокинов, что усугубляет повреждение миокарда и прогрессирование сердечной дисфункции. Такие провоспалительные цитокины, как ФНО- α , ИЛ-1 β и интерлейкин-6, индуцируют апоптоз кардиомиоцитов, способствуют фиброзу миокарда и нарушают сердечную проводимость [76].

Активность воспалительного процесса в миокарде может изменяться в зависимости от стадии ХСН и наличия коморбидных состояний. Например, в отношении СНсФВ существует парадигма коморбидности воспаления, согласно которой воспаление в значительной степени обусловлено сопутствующими заболеваниями [121]. Такие заболевания, как артериальная гипертензия, сахарный диабет и ожирение, потенцируют развитие эндотелиальной дисфункции, приводя к коронарной недостаточности на уровне микроциркуляторного русла. Эндотелиальная дисфункция приводит к снижению биодоступности оксида азота (NO), который играет ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса и релаксации

миокарда. Снижение уровня NO вызывает вазоконстрикцию, повышает периферическое сосудистое сопротивление, что способствует развитию гипертрофии кардиомиоцитов и снижению растяжимости миокарда, что на фоне повышенной активности миофибробластов приводит к фиброзу желудочков. Данные процессы, протекающие параллельно, приводят к развитию диастолической дисфункции миокарда [121]. В исследовании PROMIS-HFrEF показана взаимосвязь увеличения уровня различных провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с СНсФВ, с тяжестью сердечной недостаточности и высоким риском неблагоприятных клинических исходов [209].

Проводимые ранее исследования, направленные на снижение активности провоспалительных цитокинов с использованием различных противовоспалительных препаратов, не продемонстрировали значимого влияния на частоту госпитализаций и смертность [234]. Но ряд препаратов, применяемых для лечения ХСН различных фенотипов в зависимости от фракции выброса левого желудочка, в частности ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2), за счет своих плеiotропных эффектов оказывают положительное влияние на воспалительные процессы в миокарде [172].

В острой фазе воспаления после ИМ преобладает инфильтрация врожденными иммунными клетками. Нейтрофилы являются первым типом клеток, реагирующих на повреждение миокарда, которые мигрируют в зону инфаркта в течение нескольких часов после окклюзии коронарной артерии. Важная роль нейтрофилов заключается в фагоцитозе погибших клеток и клеточного детрита, способствуя очищению поврежденной ткани. Также нейтрофилы способствуют поляризации макрофагов в репаративный фенотип (M2), которые ускоряют процесс разрешения воспаления. Тем не менее нейтрофилы также могут оказывать и негативное воздействие на сердечную ткань за счет высвобождения избыточного количества цитотоксических медиаторов воспаления, таких как лизосомальные протеазы и активные формы кислорода (АФК), которые повреждают кардиомиоциты. Также нейтрофилы могут формировать внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs) - сети ДНК, гистонов и ферментов, которые улавливают

бактерии и другие патогены. Но при ИМ NETs могут являться дополнительным фактором развития тромбоза и пролонгации воспаления, усиливая повреждение миокарда и способствуя развитию хронической ишемической кардиомиопатии [187].

После инфильтрации нейтрофилами происходит постепенная их замена на макрофаги, которые становятся преобладающими эффекторными клетками воспаления в поврежденном инфарктом сердце [7, 156, 248]. Макрофаги играют ключевую роль в санации очага некроза, фагоцитируя погибшие клетки. Также макрофаги вырабатывают цитокины и хемокины, которые стимулируют процессы ангиогенеза и фиброза в участке некротизированного миокарда. После ИМ происходит уменьшение резидентных макрофагов CCR2 и замещение их инфильтрирующими макрофагами CCR2+ [222]. Этот процесс является ключевым компонентом последующей реакции воспаления и ремоделирования сердца. Макрофаги CCR2+ преимущественно трансформируются в провоспалительный фенотип (M1) и способствуют усилению воспаления и фиброза. Таким образом, длительная ишемия миокарда, возникающая при инфаркте миокарда, запускает сложный каскад патофизиологических и иммунных реакций, которые определяют исход заболевания, развитие и прогрессирование постинфарктной сердечной недостаточности.

После перенесенного ИМ в сердце запускается процесс ремоделирования, направленный на восстановление поврежденной ткани и поддержание функции органа. Одним из важнейших этапов ремоделирования сердца после ИМ является привлечение моноцитов, которые играют двоякую роль в этом процессе. С одной стороны, привлечение моноцитов необходимо для правильного заживления ран. Исследование Norckmans M. et al. показало, что истощение нейтрофилов приводит к ухудшению репаративных процессов и нарушению функции левого желудочка [188]. Макрофаги компенсируют эту функцию, способствуя удалению поврежденных клеток и тканей, а также стимулируя образование новой соединительной ткани, необходимой для формирования рубца. С другой стороны, в долгосрочной перспективе различные типы макрофагов оказывают

противоположное воздействие на ремоделирование сердца. Резидентные макрофаги, изначально присутствующие в сердце, оказывают протективное воздействие, способствуя поддержанию структуры миокарда, регулируя воспалительные процессы и стимулируя ангиогенез. В отличие от резидентных макрофагов, макрофаги, трансформирующиеся из моноцитов в клетки CCR2+, оказывают негативное воздействие на ремоделирование сердца, способствуя избыточному образованию рубцовой ткани, которая может снижать эластичность левого желудочка, что приводит к развитию дисфункции миокарда [215, 222].

Помимо нейтрофилов на начальных этапах после ИМ и в дальнейшем - макрофагов, в процесс ремоделирования после ИМ вовлечены и другие типы клеток, такие как дендритные клетки (DC) и Т-клетки [156]. Дендритные клетки являются антигенпрезентирующими клетками, которые активируют Т-клетки и играют важную роль в регуляции иммунного ответа. Они инфильтрируют сердце после ИМ, особенно во время фазы репарации. На ранних стадиях после ИМ DC способствуют репарации в зоне некроза, благоприятно влияя на транспорт и дифференцировку моноцитов/макрофагов, а также способствуя формированию внеклеточного матрикса и ангиогенезу [156]. Но в некоторых случаях, DC могут усугублять постишемическое ремоделирование и дисфункцию левого желудочка за счет активации цитотоксических CD8+ Т-клеток (Т-киллеров) [84]. Базофилы также могут улучшают заживление после ИМ за счет стимуляции перехода воспалительного процесса от провоспалительной реакции к профибротической стадии [61].

Благоприятный восстановительный эффект некоторых иммунокомпетентных клеток, активирующихся в ответ на развившийся ИМ, дополнительно поддерживается высвобождением фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и последующим ангиогенезом [204]. Дифференцировка миофибробластов, опосредованная трансформирующим фактором роста бета TGF- β и фактором роста фибробластов-2 (FGF-2), также играет важную роль в заживлении ран и

формировании рубцовой ткани [170]. Также данные биомолекулы могут играть значимую роль в патогенезе ХСН, влияя на фиброз миокарда [228].

При неишемическом повреждении сердца, вызванного гемодинамической перегрузкой, в частности у больных с артериальной гипертензией, наблюдается отсутствие выраженного острого некроза клеток, что приводит к менее заметной активации воспалительных процессов на ранних стадиях. В экспериментальных работах было показано, гемодинамический стресс, возникающий в результате перегрузки давлением, инициирует активацию воспалительных путей в кардиомиоцитах, фибробластах и эндотелиальных клетках. Это также вызывает увеличение экспрессии различных хемокинов и цитокинов, включая ИЛ-6, ФНО- α , интерлейкин-18 и интерлейкин-33 [74, 190].

Исследования СНсФВ выявили сложную роль иммунной системы в патогенезе этого заболевания. Накопленные данные указывают на ключевую роль CD4⁺ Т-лимфоцитов в прогрессировании заболевания. Экспериментальные исследования, включающие генетическую абляцию CD4⁺ Т-клеток, демонстрируют значительное уменьшение таких признаков СН, как дилатация, гипертрофия и фиброз левого желудочка [160, 233]. Хотя точные антигены, запускающие Т-клеточный ответ при СНсФВ, еще не определены, исследования показывают, что окислительный стресс, часто встречающийся при СН, приводит к образованию неоантигенов, которые способствуют клональной экспансии и активации Т-клеток, усугубляя течение заболевания, особенно при СНсФВ, вызванной гипертензией [57].

Сложность изучения иммунных реакций при СНсФВ связана с наличием у пациентов множества сопутствующих заболеваний, что затрудняет выделение специфического вклада иммунной системы. Для лучшего понимания клинической картины, СНсФВ классифицируется на различные фенотипы. Наиболее распространенным считается кардиометаболический фенотип, развивающийся на фоне метаболических и механических нарушений, вызванных сочетанием ожирения и артериальной гипертензии. Другими фенотипами являются аутоиммунный СНсФВ, ассоциированный с хроническими аутоиммунными

заболеваниями (псориаз, воспалительные заболевания кишечника, ревматоидный артрит), и кардиоренальный СНсФВ, связанный с хронической болезнью почек [140].

Ключевым патогенетическим фактором СНсФВ, что подтверждается повышением уровней циркулирующих провоспалительных цитокинов и увеличением количества провоспалительных Т-клеток у пациентов с данным фенотипом сердечной недостаточности [120]. Хотя признаки воспаления наблюдаются и при СНнФВ, выявлены существенные различия в роли иммунокомпетентных клеток между этими двумя фенотипами ХСН [182]. Поэтому при изучении механизмов сердечной дисфункции необходимо четко разделять пациентов с СНнФВ и СНсФВ, что является основой практических подходов к дифференцированной диагностике и лечению [104].

Одним из возможных факторов, который влияет на особенности течения различных фенотипов ХСН является белок титин, который играет важную роль в растяжимости кардиомиоцитов, определяя пассивные механические свойства миокарда. Нарушение функции титина может приводить к снижению растяжимости ЛЖ и развитию диастолической дисфункции. Воспаление эндотелия коронарных артерий, приводящее к нарушению регуляции оси эндотелиальная NO-синтаза (eNOS) - циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) - PKG с последующим гипофосфорилированием титина кардиомиоцитов, является одним из предполагаемых механизмов снижения пассивной эластичности кардиомиоцитов при СНсФВ [249]. eNOS способствует образованию оксида азота (NO), который активирует растворимую гуанилатциклазу, увеличивая уровень цГМФ, который, в свою очередь, активирует PKG, которая фосфорилирует титин, увеличивая его растяжимость. Нарушение регуляции оси eNOS-цГМФ-PKG приводит к снижению фосфорилирования титина и снижению растяжимости миокарда. Фосфорилирование сегмента N2B титина приводит к изменению его конформации и увеличению растяжимости, что улучшает диастолическую функцию ЛЖ [208].

Митохондриальная дисфункция при ХСН является важным звеном патогенеза, сопровождаясь нарушением метаболизма кардиомиоцитов, что

приводит к снижению их способности переключаться между различными источниками энергии, такими как жирные кислоты и глюкоза, в зависимости от потребностей организма. При СНсФВ наблюдается нарушение окисления жирных кислот и глюкозы, а также повышенное поглощение жирных кислот, сопровождающееся накоплением жировой ткани в миокарде, что усиливает митохондриальную дисфункцию и способствует развитию диастолической дисфункции [24, 258].

1.2 Роль вирусов в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний

Персистенция вирусных агентов в миокарде и эндотелии является следствием неполной элиминации инфекции иммунной системой хозяина. Персистирующие вирусные инфекции определяются как латентные, характеризующиеся пожизненным присутствием вируса с чередующимися периодами покоя и реактивации, или хронические, при которых вирус перманентно присутствует, но потенциально может быть элиминирован из клеток хозяина. Клинические наблюдения пациентов с симптомами кардиомиопатии демонстрируют ассоциацию между наличием парвовируса В19, аденовируса, энтеровирусов, вируса Эпштейна-Барр, цитомегаловируса человека и вируса герпеса человека 6-го типа и патологическими изменениями в миокарде [164]. Исследование Bowles N.E. et al. образцов миокарда от 624 пациентов с миокардитом выявило вирусный геном у 38% пациентов, причем 93% из них имели в анамнезе вирусную инфекцию. Контрольная группа показала лишь незначительное число положительных результатов (3 из 215) [98]. Аналогично, у 46,4% пациентов с клинически диагностированной СН в Канаде была обнаружена вирусная РНК [50]. У пациентов с дилатационной кардиомиопатией вирусные геномы были обнаружены в 20% случаев, при этом у 7% из них был подтвержден предшествующий анамнез вирусной инфекции [98]. Соответственно, неполная элиминация вирусных агентов может приводить к субклиническому воспалению, активации иммунного ответа или развитию патологических состояний. Обнаружение вирусов в миокарде у

пациентов без анамнеза сердечных заболеваний определяю важность изучения их роли в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Важно определить являются ли вирусные агенты основными этиологическими факторами или дополнительными факторами риска, усугубляющими течение кардиоваскулярной патологии, либо просто находками, которые не оказывают влияние на в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний.

Парвовирус В19

Парвовирус В19 (В19V) – это миниатюрный вирус, геном которого представлен одноцепочечной ДНК. Этот вирус принадлежит к обширному семейству Parvoviridae, известному своими небольшими размерами и широким распространением в природе. Его присутствие часто обнаруживается в образцах тканей сердца пациентов, страдающих различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, независимо от стадии прогрессирования этих заболеваний [254]. Высокая частота обнаружения В19V в образцах миокарда определяет важность определения его роли в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Может ли он быть просто «случайным попутчиком», не оказывающим существенного влияния на функцию сердца, или же он играет активную роль в развитии и прогрессировании кардиоваскулярной патологии?

Широкая распространённость В19V в популяции подтверждается высоким уровнем серопозитивности к этому вирусу среди взрослого населения; к 50 годам более чем у 50% людей обнаруживаются антитела к В19V, что свидетельствует о перенесённой в прошлом инфекции. Высокий уровень серопозитивности подчёркивает важность изучения долгосрочных последствий инфекции В19V в отношении сердечно-сосудистой системы [196].

Ранее проведенные исследования выявили связь между В19V и развитием острого миокардита [185, 197]. Данный вирус является одним из наиболее часто выявляемых вирусов в образцах тканей сердца пациентов с миокардитом, что предполагает его значимую роль в патогенезе этого заболевания [185, 197]. Однако механизмы, с помощью которых вирус вызывает повреждение миокарда, до конца не изучены. Исследования показывают, что В19V не поражает непосредственно

кардиомиоциты. Вместо этого, вирус оказывает воздействие на эндотелий сосудов миокарда, что приводит к их дисфункции и активации воспалительного ответа [197]. Последующее привлечение воспалительных клеток, таких как лимфоциты и макрофаги, в очаг воспаления сопровождается повреждением окружающих кардиомиоцитов. Эффекторныe клетки воспаления высвобождают различные медиаторы воспаления, такие как цитокины и хемокины, которые приводят к нарушению сократительной функции сердца [197].

В случае острой сердечной недостаточности, вызванной B19V, наблюдается лимфоцитарная инфильтрация, сопровождающаяся вакуолизацией кардиомиоцитов и фиброзом миокарда [167], что свидетельствует о повреждении миокарда, которое может приводить к нарушению её функции и развитию сердечной недостаточности.

Помимо острых случаев миокардита, B19V также был обнаружен у пациентов, страдающих хроническими заболеваниями сердца, такими как кардиомиопатия и сердечная недостаточность [178]. Результаты ранее проведенного исследования показали, что у 31 из 37 (84%) пациентов с ХСН, сопровождающейся диастолической дисфункцией, в образцах эндотелиальных клеток был обнаружен геном B19V. В то же время, геном B19V был обнаружен только у 7 из 33 (21%) пациентов с ХСН без диастолической дисфункции [185]. Эти данные позволяют предположить, что B19V может играть важную роль в развитии диастолической дисфункции и прогрессировании ХСН.

Вирусы Коксаки

Вирусы Коксаки В (ВК) – распространенные представители энтеровирусов, часто вызывающие развитие миокардита [257]. Инфекция ВК обычно проявляется симптомами, напоминающими грипп, такими как лихорадка, сыпь, боли в суставах и расстройства пищеварения. По данным исследований, ВК являются причиной 25-40% случаев миокардита и кардиомиопатии у детей и лиц молодого возраста [161].

Вирус Коксаки повреждают миокард двумя путями: непосредственно, разрушая клетки сердца, и косвенно, через иммунный ответ организма. Для проникновения в клетки ВК используют белки рецептора коксакивируса и

аденовируса. Эксперименты на мышах с миокардитом, вызванным ВК, показали, что отсутствие данных рецепторов предотвращает заражение и развитие миокардита [64].

После проникновения в клетку вирусный РНК-геном ВК транслируется в большой белок, который затем расщепляется на отдельные белки, необходимые для размножения вируса, упаковки генетического материала и выхода из клетки путем ее лизиса. Вирусные протеазы также воздействуют на белки клетки-хозяина, чтобы облегчить репликацию вируса и подавить иммунный ответ [238]. Вирус Коксаки нарушают работу иммунной системы и усиливают высвобождение вирионов, расщепляя факторы инициации трансляции, подавляя выработку интерферона и нарушая передачу сигналов кальция, функцию эндоплазматического ретикулума и другие важные процессы в клетках-хозяевах. Все эти нарушения напрямую влияют на нормальную работу и физиологию сердца [174].

Косвенное повреждение миокарда при действии ВК происходит и из-за чрезмерной иммунной реакции, что приводит к выработке провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и интерферон- γ (ИФН- γ). Этот «цитокиновый шторм» может усугублять повреждение как инфицированных, так и здоровые кардиомиоцитов, а также спровоцировать выработку аутоантител к антигенами миокарда [169]. В результате может развиваться хроническое воспаление сердца, поддерживаемое как цитокиновой реакцией, так и аутоиммунной атакой на антигены миокарда [174].

Вирусы герпеса

Среди наиболее часто упоминаемых вирусов, ассоциированных с развитием с миокардита, выделяются представители семейства Herpesviridae, которым относятся вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), вирус герпеса человека 6-го типа (HHV-6) и цитомегаловирус человека (ЦМВ) [255]. Семейство Herpesviridae объединяет группу ДНК-содержащих вирусов, характеризующихся высокой распространенностью среди населения и способностью вызывать как острые, так и хронические инфекции. Общей чертой этих вирусов является их способность к латентности, длительное время персистируя в организме человека в неактивном

состоянии, а затем реактивироваться при определенных условиях, например, при развитии иммуносупрессивного состояния [255].

Вирус Эпштейна-Барр является одним из самых распространенных вирусов в мире; более 90% взрослого населения инфицировано ВЭБ. Первичная инфекция ВЭБ часто протекает бессимптомно или проявляется в виде инфекционного мононуклеоза, характеризующегося лихорадкой, фарингитом и лимфаденопатией. После первичной инфекции ВЭБ переходит в латентное состояние и может реактивироваться при снижении иммунологической реактивности.

HHV-6 также широко распространен, и более 50% населения инфицировано этим вирусом к возрасту пяти лет. Первичная инфекция HHV-6 часто проявляется в виде внезапной экзантемы (розеолы), характеризующейся высокой температурой и кожной сыпью. Как и другие герпесвирусы, HHV-6 способен к латентности и реактивации. Цитомегаловирус человека также является распространенным вирусом, инфицирующим более 50% населения [230]. Первичная инфекция ЦМВ часто протекает бессимптомно или вызывает легкие гриппоподобные симптомы. Однако у лиц с ослабленным иммунитетом, таких как реципиенты трансплантатов и ВИЧ-инфицированные, ЦМВ может вызывать серьезные заболевания, включая пневмонию, гепатит и энцефалит. ЦМВ также может передаваться от матери к плоду во время беременности, что может привести к врожденной цитомегаловирусной инфекции, характеризующейся различными врожденными дефектами [155].

Механизмы, посредством которых ВЭБ, HHV-6 и ЦМВ могут вызывать миокардит, до конца не изучены, но предполагается, что в развитии этого заболевания играют роль как прямые, так и косвенные механизмы. В некоторых случаях вирус может непосредственно инфицировать кардиомиоциты, что приводит к их повреждению и воспалению [44]. Однако, в случае ВЭБ и ЦМВ, прямое инфицирование кардиомиоцитов маловероятно из-за отсутствия специфических рецепторов на поверхности этих клеток [195]. HHV-6 обладает способностью инфицировать различные типы клеток, включая эндотелиоциты

коронарных сосудов, что может приводить к эндотелиальной дисфункции и способствовать развитию миокардита [132].

Более распространенным механизмом развития вирусного миокардита на фоне герпетических инфекционных агентов является иммуноопосредованное повреждение, когда в ответ на вирусную инфекцию иммунная система активируется и запускает каскад воспалительных реакций, направленных на элиминацию вируса. Однако, в некоторых случаях иммунный ответ может быть чрезмерным или неадекватным, что приводит к повреждению собственных тканей организма, включая миокард. В случае ВЭБ и ЦМВ, вирусы могут инфицировать иммунные клетки, такие как Т-лимфоциты, В-лимфоциты и макрофаги, которые затем инфильтрируют миокард и высвобождают воспалительные медиаторы, вызывающие повреждение кардиомиоцитов [195].

Еще одним возможным механизмом развития вирусного миокардита является молекулярная мимикрия. Этот механизм предполагает, что вирусные антигены имеют структурное сходство с антигенами, присутствующими на поверхности кардиомиоцитов. В результате иммунная система может ошибочно атаковать кардиомиоциты, вызывая аутоиммунное воспаление и повреждение кардиомиоцитов [54].

Таким образом, ВЭБ, HHV-6 и ЦМВ являются распространенными вирусами, которые могут быть связаны с развитием миокардита. В развитии данного заболевания играют роль как прямые, так и косвенные механизмы, включая прямое вирусное поражение, иммуноопосредованное повреждение и молекулярную мимикрию.

Герпесвирусы могут играть роль в развитии и прогрессировании различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, включая миокардит, дилатационную кардиомиопатию и СН. Однако, связь между этими вирусами и сердечно-сосудистой патологией является многофакторной, и для полного понимания механизмов, посредством которых герпесвирусы влияют на сердце и сосуды, необходимы дальнейшие исследования.

SARS-CoV-2

Хотя вирус SARS-CoV-2 известен своим поражением легких, его влияние на сердечно-сосудистую систему является серьезной и до сих пор недостаточно изученной проблемой [200]. Многочисленные исследования четко указывают на широкий спектр сердечных осложнений у пациентов, переболевших COVID-19, оказывающий влияние на качество жизни и развитие сердечно-сосудистых событий. Одним из наиболее распространенных и опасных осложнений является миокардит [72]. Миокардит, вызванный COVID-19, зачастую протекает тяжело, осложняясь развитием сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца, и может приводить к летальному исходу [67].

Механизмы повреждения миокарда при COVID-19 на сегодняшний день не до конца изучены. Одним из ключевых механизмов является прямое воздействие вируса на кардиомиоциты. Вирус SARS-CoV-2 использует рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), расположенный на поверхности кардиомиоцитов, как «ключ» для проникновения внутрь клетки [221]. На фоне инфицирования кардиомиоцитов SARS-CoV-2 наблюдается уменьшение количества ACE2 на поверхности клеток миокарда [177]. Это снижение, как показали исследования, само по себе увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая СН, т.к. ACE2 играет важную роль в регуляции работы сердечно-сосудистой системы [216].

Помимо прямого воздействия на кардиомиоциты, вирус SARS-CoV-2 также способен поражать эндотелиальные клетки, что сопровождается развитием различных сердечно-сосудистых осложнений, таких как тромбозы, атеросклероз, артериальная и легочная гипертензия [147].

Результаты посмертных исследований тканей сердца у пациентов с COVID-19 и миокардитом выявили наличие некроза кардиомиоцитов и наличие в них вирусных нуклеокапсидных белков, подтверждая гипотезу о прямом воздействии вируса [220]. Также SARS-CoV-2 может вызывать развитие не только типичного миокардита, но и других повреждений, ассоциированных с некрозом кардиомиоцитов и развитием миокардиального фиброз [67, 119].

Механизм повреждения сердца при COVID-19 не ограничивается только прямым воздействием вируса. Значительная роль отводится и системному воспалительному ответу, известному как «цитокиновый шторм» [71]. Это состояние характеризуется чрезмерной реакцией иммунной системы, которая приводит к массивному высвобождению провоспалительных цитокинов. У пациентов с COVID-19 на фоне цитокинового шторма, наблюдается значительное повышение уровня таких маркеров воспаления и повреждения кардиомиоцитов, как тропонин, миоглобин, С-реактивный белок и ИЛ-6 [81]. «Цитокиновый шторм» на фоне SARS-CoV-2 может вызывать повреждение сердца опосредованно и без прямого инфицирования кардиомиоцитов, что приводит к развитию воспалительных и дегенеративных процессов в сердце [81].

Последствия COVID-19 для сердечно-сосудистой системы могут быть связаны не только с развитием осложнений во время активного заболевания, но и отсроченными [259]. Синдром «длительного COVID-19» или «постковидный синдром» включает в себя различные сердечно-сосудистые осложнения, которые могут проявляться через несколько недель или даже месяцев после острого периода заболевания. Риск развития миокардита, перикардита и ишемической кардиомиопатии остается повышенным даже через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 [165].

1.3 Взаимосвязь цитомегаловируса с развитием и особенностями течения сердечно-сосудистых заболеваний

Еще в 40-х годах XX века отмечали тесную связь между заражением вирусом герпеса и атеросклерозом (АС), а в 1983 году Melnick J.L. et al. исследовали возможные вирусы, связанные с поражениями АС у людей. Авторы исследования удаляли бляшки и окружающие их ткани, культивировали их и использовали иммунологические методы для обнаружения антигена ЦМВ. Они обнаружили, что 52% образцов атеросклеротических бляшек были положительными на антиген ЦМВ, в то время как в тканях без АС положительный результат был только в 29% случаев, что позволило авторам предположить, что ЦМВ является иницирующим

фактором развития АС [86]. Результаты Horvath R. et al. показали, что ЦМВ и вирус Эпштейна-Барр присутствуют в стенке артерии, которая, таким образом, является потенциальным местом сохранения этих вирусов. Они также обнаружили значительную связь между наличием ДНК ЦМВ в стенке аорты и развитием АС [244].

В 1987 году исследователь Adam E. et al. выдвинули гипотезу о связи ЦМВ с АС. Их исследование показало, что у пациентов с АС значительно чаще обнаруживается инфекция ЦМВ, а также более высокий титр антител к этому вирусу по сравнению с контрольной группой без АС. Примечательно, что уровень антител не коррелировал с уровнем холестерина в крови [124]. Этот факт указывает на то, что ЦМВ-инфекция может играть непосредственную роль в развитии АС и ИБС, а не является просто следствием уже существующего атеросклероза или изменения липидного обмена.

Дальнейшие исследования подтвердили эту связь. Eryol N.K. et al. в 2005 году провели анализ наличия IgG-антител к ЦМВ у 179 пациентов с подозрением на ИБС. После проведения коронароангиографии у 123 пациентов ИБС была подтверждена. Заслуживает внимания тот факт, что лишь у 6 пациентов отсутствовали IgG-антитела к ЦМВ, тогда как у 87 пациентов наблюдался высокий титр антител. Даже после исключения традиционных факторов риска развития ИБС (таких как курение, гипертония, повышенный уровень холестерина и др.), высокий титр антител к ЦМВ оставался значимым предиктором заболевания [58]. В этом же исследовании была проанализирована обширная когорта из 14153 человек, которым проводилась сердечно-лёгочная реанимация. Результаты показали, что у пациентов с положительным тестом на антитела к ЦМВ наблюдался повышенный уровень С-реактивного белка. Более того, смертность в этой группе была на 30,1% выше, а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний – на 29,5% выше, чем у пациентов с отрицательным результатом на ЦМВ и низким уровнем СРБ [58]. Это ещё раз подчеркивает существенную роль ЦМВ-инфекции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, усугубляя их тяжесть и повышая риск летального исхода.

Связь между ЦМВ и ИБС была также подтверждена в исследованиях, проведенных среди реципиентов органов. Трансплантация органов создаёт условия для развития или реактивации латентных вирусных инфекций, в том числе ЦМВ, что может привести к развитию ИБС. В исследовании Gkrania-Klotsas E. et al. 2012 года, проведённом в рамках масштабного популяционного исследования EPIC-Norfolk, была показана корреляция между уровнем IgG-антител к ЦМВ и риском развития ИБС. Более высокий уровень антител ассоциировался с повышенным риском заболевания [125]. Ещё одно проспективное исследование риска развития ИБС рассматривало связь ЦМВ, и ИБС, результаты которого подтвердили значимую связь между высоким уровнем антител к ЦМВ и развитием ИБС. Важно отметить, что влияние ЦМВ может быть особенно значимым у пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет. Исследование Sorlie P.D. et al. установило умеренную связь между ЦМВ-инфекцией и бессимптомным утолщением стенок сонных артерий, что является ранним признаком атеросклероза [93].

Одним из ключевых методов, позволивших обнаружить связь между ЦМВ и АС, стала полимеразная цепная реакция (ПЦР). Этот высокочувствительный метод позволяет выявлять даже незначительные количества вирусной ДНК в биологических образцах. Исследования с использованием ПЦР были направлены на обнаружение ранних (IE) и поздних (L) генов ЦМВ, что свидетельствует о присутствии вируса и, возможно, его активной репликации. Xenaki E. et al. провели исследование, в котором с помощью ПЦР была исследована периферическая кровь 40 пациентов с ИБС. Результаты показали, что частота обнаружения ЦМВ в группе пациентов с ИБС была значительно выше, чем в контрольной группе здоровых людей [97]. Это стало одним из первых прямых свидетельств ассоциации между ЦМВ и ИБС.

Chen R. et al. использовали ПЦР и гибридизацию *in situ* для обнаружения генов ЦМВ IE и фрагментов гена L. Было обнаружено, что процент положительных результатов на ЦМВ был значительно выше в группе пациентов с атеросклерозом по сравнению с группой без атеросклероза [245], что подтверждает взаимосвязь

ЦМВ-инфекции с развитием данного процесса. Reinhardt В. et al. провели эксперименты с культивированными клетками почечных артерий человека, инфицированными ЦМВ. Используя иммуногистохимию и гибридизацию *in situ*, они обнаружили постепенную инфильтрацию ЦМВ в эндотелиотциты, инициируя воспалительный процесс [130].

Ряд эпидемиологических исследований продемонстрировали противоречивые результаты относительно связи между ЦМВ-инфекцией и риском развития ИБС. В исследовании Adler S.P. et al. было показано, что у 900 пациентов с коронарным атеросклерозом частота выявления IgG-антител к ЦМВ и их титр не коррелировали с наличием и степенью атеросклероза [49]. Также Ridker P.M. et al. после поправки на традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как курение, высокое артериальное давление и гиперхолестеринемия, не выявили взаимосвязи между ЦМВ-инфекцией и риском ИМ и инсульта [207].

Несмотря на противоречия, полученные в разных исследованиях, биологические характеристики ЦМВ подтверждают возможную роль данного агента в патогенезе атеросклероза. Системная персистенция ЦМВ может приводить к субклиническому воспалению в сосудистой стенке, развитию и прогрессированию атеросклероза. ЦМВ может индуцировать экспрессию адгезивных молекул на эндотелиоцитах, что облегчает адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке с последующим развитием воспалительного процесса. Также ЦМВ может нарушать функцию эндотелиоцитов, сопровождающееся снижением выработки NO и развитием эндотелиальной дисфункции [210].

Кроме эндотелиоцитов ЦМВ поражает гладкомышечные клетки сосудистой стенки, что приводит к их пролиферации и накоплению холестерина и эфиров холестерина. В случаях низкой иммунологической реактивности латентная инфекция многократно активизируется, что сопровождается дальнейшим повреждением артериальной стенки, приводя к апоптозу эндотелиоцитов [110].

ЦМВ-инфекция оказывает прямое воздействие на эндотелиоциты, приводя к их дисфункции и апоптозу. Репликация вируса в эндотелиальных клетках является

ключевым фактором персистенции инфекции, распространения вируса и развития заболеваний [127]. Исследования показывают, что белковые комплексы ЦМВ, в частности кодируемые генами UL128, UL130 и UL131, играют ключевую роль в проникновении вируса в эндотелиальные клетки. Эти гены кодируют гликопротеин вирусной оболочки gH/gL, который обеспечивает прикрепление и проникновение вируса в клетку [77]. Взаимодействие этих трех белков необходимо для образования функционального комплекса, способного эффективно инфицировать и эндотелиальные клетки. Вирусная инфекция нарушает метаболизм и функции эндотелиоцитов, что приводит к различным патологическим изменениям.

Способность ЦМВ проникать в различные типы клеток, включая эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, фибробласты и моноциты/макрофаги, существенно повышает риск развития АС. ЦМВ-инфекция стимулирует иммунный ответ организма, в том числе выработку специфических антител, которые связываются с антигенами на поверхности инфицированных эндотелиоцитов, активируя систему комплемента. Это приводит к прямому повреждению клеток или усиливает хемотаксис моноцитов и нейтрофилов, усугубляя воспаление и повреждение эндотелия. Также антитела могут способствовать опосредованной антителами клеточной цитотоксичности, усиливая повреждение эндотелиоцитов [213].

Таким образом, что ЦМВ способен вызывать каскад событий, приводящих к воспалению, дисфункции эндотелия и изменениям в метаболизме липидов, тем самым способствуя формированию и прогрессированию атеросклеротических бляшек.

В работе Bason C. et al. было обнаружено, что антитела IgG, вырабатываемые в ответ на вирусную инфекцию, обладают способностью перекрестно реагировать с белками теплового шока (БТШ), присутствующими в сыворотке крови. БТШ – это группа белков, экспрессия которых усиливается в клетках в ответ на стресс, такой как воздействие высоких температур, окислительного стресса или инфекции. Взаимодействие антител IgG с БТШ может запускать метаболические изменения в

неинфицированных эндотелиоцитах, нарушая их нормальное функционирование [152].

Дисфункция эндотелия является одним из ранних событий в развитии АС. Исследования показали, что экспрессия VEGF и молекул адгезии на эндотелиоцитах у пациентов с отрицательным результатом теста на ЦМВ значительно ниже, чем у пациентов с положительным результатом. Более того, было установлено, что экспрессия VEGF и молекул адгезии пропорциональна уровню СРБ [231].

Инфекция ЦМВ может вызывать значительные изменения в липидном профиле организма. У носителей ЦМВ часто наблюдается повышение уровня холестерина и триглицеридов, которые накапливаются в стенках артерий независимо от рациона питания. Исследования на мышах показали, что ЦМВ-инфекция повышает уровень триглицеридов в плазме крови, но не влияет на уровень и функциональную активность липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [92].

ЦМВ-инфекция вызывает выработку провоспалительного цитокина ИЛ-6, который затем активизирует эндотелиальные клетки на высвобождение ССЛ-2, хемокин, привлекающий в стенку сосуда больше моноцитов и Т-клеток [139]. Это усиливает локальное воспаление и, следовательно, атерогенез.

Синтез холестерина в основном происходит в результате ряда ферментативных реакций с участием гидроксиметилглутарил-кофермента А (ГМГ-КоА) синтетазы и ГМГ-КоА-редуктазы. ГМГ-КоА-редуктаза является ключевым ферментом в синтезе холестерина и является мишенью для статинов, препаратов, снижающих уровень холестерина. ЦМВ может инфицировать гладкомышечные клетки сосудов, и эта инфекция влияет на экспрессию генов, связанных с клеточным липидным метаболизмом, что приводит к возникновению и развитию АС [162]. Это подчеркивает прямое влияние ЦМВ на клетки, составляющие сосудистую стенку, и его способность изменять их функцию и метаболизм, тем самым способствуя развитию атеросклероза.

Инфицированные ЦМВ гладкомышечные клетки значительно увеличивают экспрессию рецептора ЛПВП, а также внутриклеточную экспрессию генов ГМГ-КоА-синтазы и ГМГ-КоА-редуктазы. Интересно отметить, что в то же время снижается экспрессия генов аполипопротеина А1 (апоА1) и аполипопротеина М (апоМ), которые тесно связаны с антиатеросклеротической активностью. [162].

Помимо воздействия на клетки сосудистой стенки, ЦМВ также может влиять на метаболизм холестерина в печени. Во время воспаления и инфекции активация гена ГМГ-КоА-редуктазы или воздействие на клеточные факторы, которые снижают метаболизм холестерина 7 α -гидроксилазы холестерина (CYP7A1), может приводить к повышению уровня триглицеридов и холестерина в сыворотке крови [229]. CYP7A1 – это фермент, который катализирует начальную стадию превращения холестерина в желчные кислоты, которые выводятся из организма. Снижение активности CYP7A1 приводит к уменьшению выведения холестерина и повышению его уровня в крови. Исследования показали, что ЦМВ-инфекция влияет на метаболизм холестерина, воздействуя на активность промотора CYP7A1 в печени [229].

Одновременно ЦМВ-инфекция влияет на внутриклеточный переносчик липидов, а именно, АТФ-связывающий кассетный транспортер А1 (ABCA1) [95]. ABCA1 - это переносчик липидов, который очень важен для выработки ЛПВП, и в печени активно экспрессируется ABCA1, что указывает на его важную роль в балансе ЛПВП. ABCA1 играет ключевую роль в транспорте холестерина из клеток на апоА1, что является начальной стадией образования ЛПВП. Продемонстрировано снижение экспрессии белка ABCA1 на ранней стадии заражения ЦМВ [95]. Эти результаты подтверждают, что заражение ЦМВ негативно влияет на переносчик ABCA1, что приводит к снижению образования ЛПВП и повышает риск развития атеросклероза [226].

ЦМВ обладает характеристиками вируса, вызывающего опухолевые заболевания [85]. Латентный вирус может активироваться и периодически рецидивировать при таких состояниях, как гипертония и гиперлипидемия,

способствуя пролиферации гладкомышечных клеток сосудов. Пролиферация гладкомышечных клеток очень важна в процессе образования бляшек АС [201].

Таким образом, ЦМВ может влиять на развитие атеросклероза посредством нескольких механизмов, включая: активацию синтеза холестерина в гладкомышечных клетках сосудов, снижение экспрессии генов аполипопротеинов А1 и М, обладающих антиатеросклеротическим действием, нарушение метаболизма холестерина в печени, Снижение экспрессии переносчика липидов ABCA1, необходимого для образования липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), стимуляцию пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов. Все эти эффекты в совокупности могут способствовать накоплению холестерина в артериях, образованию пенистых клеток и прогрессированию атеросклеротических бляшек, повышая риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Следовательно, инфекция ЦМВ оказывает многогранное воздействие на сосудистую систему, затрагивая регуляцию клеточного цикла, метаболизм липидов, воспалительные процессы и функцию эндотелия. Эти изменения способствуют развитию атеросклероза, ангиостеноза и тромбоза, что подтверждает потенциальную роль ЦМВ в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, воспаление является важнейшим фактором патогенеза ХСН, определяя ее развитие и прогрессирование. Дисфункция кардиомиоцитов и патологическое ремоделирование внеклеточного матрикса возникают как вторичные эффекты хронического вялотекущего воспаления, приводящего к повышению жёсткости миокарда и снижению податливости желудочков. Выявление новых этиопатогенетических факторов инициации воспалительных механизмов, влияющих на ключевые патофизиологические процессы при ХСН, является актуальной научно-практической задачей для лучшего понимания развития и прогрессирования синдрома, а также для разработки новых терапевтических стратегий.

Генетические, экологические и другие патогенные факторы могут способствовать развитию и/или прогрессированию сердечно-сосудистых

заболеваний, а вирусная инфекция за счет стимуляции воспалительных процессов может привести к поражению миокарда. С одной стороны, острая форма заболевания, проявляющаяся миокардитом, может быть напрямую связана с вирусной инфекцией. С другой, может ли длительное присутствие вирусных геномов, в частности ЦМВ, в миокарде также вызвать аналогичный эффект, в настоящее время не изучено. Актуальность данного направления исследований подтверждается тем, что вирусные геномы регулярно обнаруживаются в образцах сердца здоровых людей при отсутствии клинических симптомов. Потенциальное присутствие вирусных белков в миокарде может способствовать хроническому воспалению, что, в свою очередь, может приводить к прогрессированию сердечной дисфункции.

Продолжительность жизни вируса в организме зависит от состояния иммунной системы хозяина. Даже если вирус не уничтожается во время первичного инфицирования, хорошо функционирующая иммунная система предотвращает активацию вируса, который может находиться в латентном состоянии, что подтверждается высоким уровнем бессимптомного носительства различных типов герпесвирусов. Однако ситуация меняется, когда иммунная система ослаблена или нарушен её баланс, когда может происходить реактивация вирусных агентов с развитием воспаления от субклинического до манифестного. Это подтверждается на примере SARS-CoV-2, который приводит к реактивации ВЭБ [247] и других герпесвирусов [134]. Ученые выдвинули гипотезу о том, что такие события могут быть связаны с нарушением регуляции реакции организма на интерферон, который играет ключевую роль в борьбе с инфекционными патогенами [164]. Вопрос о том, может ли аналогичный молекулярный механизм быть причиной реактивации персистирующих вирусов в сердечной ткани, остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Таким образом, при оценке воспалительных процессов в миокарде необходимо учитывать, что множество вирусов, как тех, что были ранее, так и тех, что вызывают текущие инфекции, могут быть ответственны за повреждение сердечной ткани. Это подчеркивает необходимость комплексного подхода к

изучению вирусных инфекций и их влияния на сердечно-сосудистую систему, что может привести к более эффективным методам диагностики и лечения.

ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика обследованных больных

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 больной ХСН ишемической этиологии, госпитализированных в кардиологическое отделение «Городской клинической больницы № 1» г. Новосибирска по поводу декомпенсации сердечной недостаточности. Больные были включены в исследование после стабилизации декомпенсации ХСН перед выпиской из стационара. В дальнейшем осуществлялось проспективное наблюдение за пациентами в течение 24 месяцев.

Критерии включения в исследование. Критерием включения пациента в исследование являлось наличие признаков ХСН II-IV ФК по NYHA и возраст 50-70 лет. При определении диагноза ХСН использовались клинические критерии согласно Национальным рекомендациям Российского кардиологического общества (2020 г.), по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. Разделение пациентов на функциональные классы сердечной недостаточности проводилось согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA).

Критерии исключения: 1) недавние сердечно-сосудистые события (менее 6 месяцев); 2) активный миокардит; 3) наличие гемодинамически значимых поражений клапанного аппарата сердца: митральной регургитации более II степени, аортального стеноза с трансортальным градиентом давления более 25 мм рт. ст., аортальной недостаточности более I степени, трикуспидальной регургитации более II степени; 4) возраст <50 лет и более >70 лет; 5) положительный ПЦР-тест и/или положительный титр антител класса G к SARS-CoV-25; 6) острые или хронические заболевания печени; 7) скорость клубочковой

фильтрации (СКФ) (<30 мл/мин/1,73 м² по СКД-ЕПІ); 8) тяжелое течение бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких; 9) аутоиммунные заболевания; 10) беременность; 11) наличие клинических признаков активных бактериальных, микоплазменных инфекций; 12) наличие клинических признаков активности заболевания других герпесвирусов, кроме цитомегаловируса; 13) положительные тесты на другие вирусы (гепатит С, вирус иммунодефицита человека, герпесвирусы), кроме цитомегаловируса, исключая вирусные микст-инфекции; 14) злокачественные новообразования; 15) невозможность подписать информированную форму согласия.

Острый коронарный синдром и его развитие, как причина госпитализации больных, исключался на основании отсутствия клинико-лабораторных и инструментальных данных (отсутствия болевого синдрома, лабораторной значимой активности маркеров некроза, характерных ЭКГ-признаков, появления новых зон гипо-, акинеза по данным эхокардиографии (ЭхоКГ)) в течение 6 месяцев до включения больного в исследование.

Активный миокардит исключался на основании отсутствия клинико-анамнестических данных о болевом синдроме, перенесённой респираторной или гастроинтестинальной инфекции, ускорения скорости оседания эритроцитов и роста уровня С-реактивного белка. Наличие тяжести клапанной патологии регистрировали по данным ЭхоКГ.

Первичная конечная точка являлась комбинированной и определялась как госпитализация по поводу декомпенсации ХСН, наступление неблагоприятных клинических событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии) в течение 24 месяцев проспективного наблюдения. Отдельно проведен анализ по вторичной конечной точке, которая включала наступление сердечно-сосудистой смерти в течение 24-месячного наблюдения.

Зарегистрированные течение 2-х лет проспективного наблюдения неблагоприятные сердечно-сосудистые события представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Сердечно-сосудистые события в течение 24 месяцев наблюдения

Сердечно-сосудистое событие	n (%)
Декомпенсация ХСН	42 (27,8)
Инфаркт миокарда	25 (16,6)
Тромбоэмболия легочной артерии	5 (3,3)
Острое нарушение мозгового кровообращения	6 (4,0)
Сердечно-сосудистая смерть	18 (11,9)

2.2 Этапы клинического исследования

Скрининг. Отбор пациентов в исследование проводился на основе оценки соответствия данных при госпитализации пациентов в профильный стационар с декомпенсацией ХСН и установленным критериям включения/исключения. Дизайн данного блока исследования приведен на рисунке 1.

1 контрольная точка: на момент включения в исследование проводились следующие исследования:

1. ЭКГ по стандартной методике.
2. ЭхоКГ.
3. Тест 6-минутной ходьбы (ТШХ).
4. Общий холестерин, триглицериды (ТГ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), ЛПВП, количественный С-реактивный белок.
5. NT-proBNP, ИЛ-1, ФНО- α , ST2, ММП-9.
6. Качественный и количественный анализ на ДНК цитомегаловируса.
7. Определение титра антител IgG к ЦМВ.

В зависимости от результатов анализа на ДНК ЦМВ и IgG к ЦМВ пациенты на данном этапе 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). Субклиническая форма активной ЦМВ инфекции определялась на основании обнаружения ДНК ЦМВ в крови и IgG к ЦМВ в крови при отсутствии клинической симптоматики согласно критериям клинических рекомендаций «Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) у взрослых» [9, 10].

2 контрольная точка: через 12 месяцев наблюдения проводились следующие исследования:

1. ЭКГ по стандартной методике.
2. ЭхоКГ.
3. Общий холестерин, ТГ, ЛПНП, ЛПВП.
4. NT-proBNP.
5. Тест 6-минутной ходьбы
6. Количественный анализ ДНК цитомегаловируса.

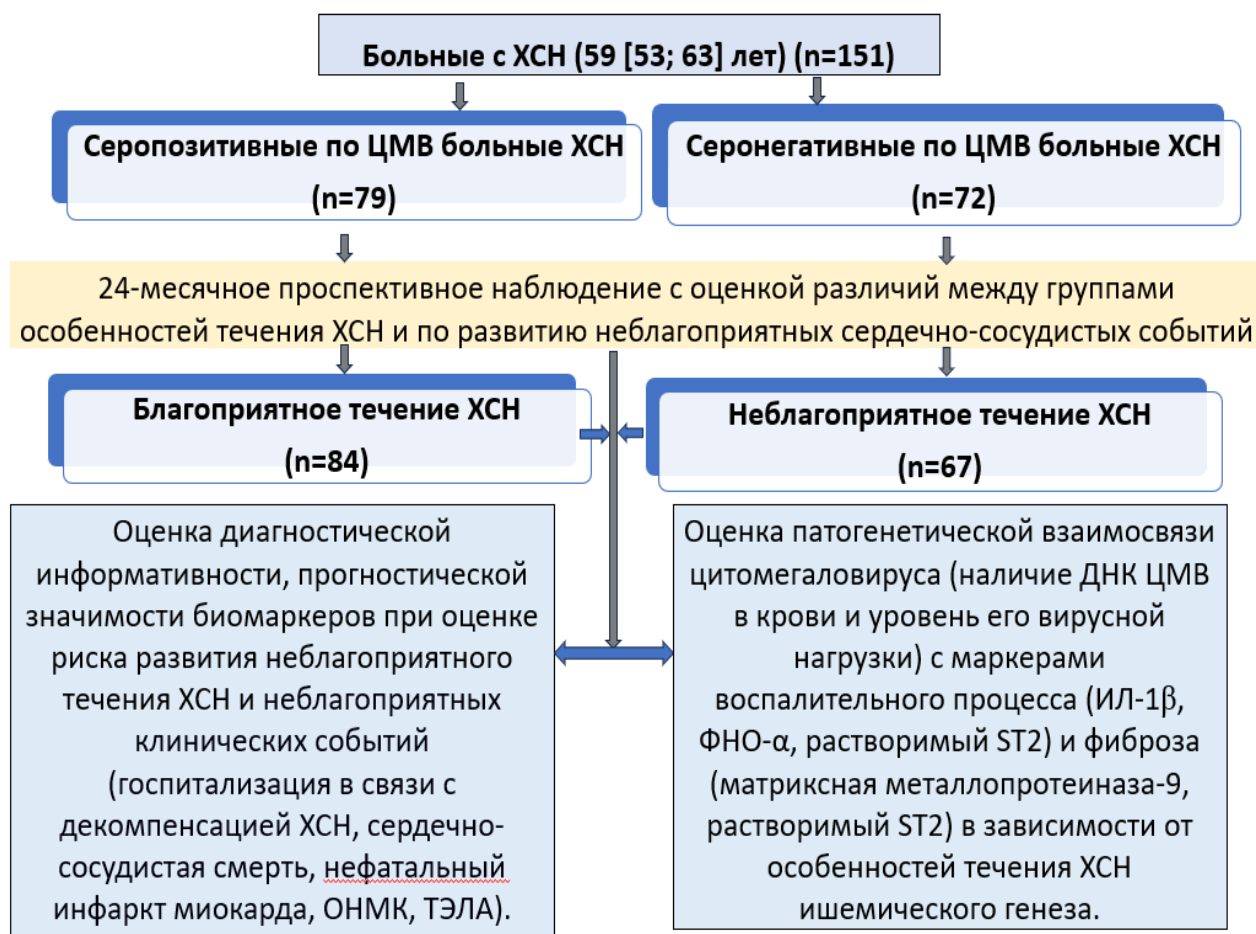


Рисунок 1 – Дизайн проведения исследования

3 контрольная точка: через 24 месяца наблюдения проводились следующие исследования:

1. ЭКГ по стандартной методике.
2. ЭхоКГ.
3. Тест 6-минутной ходьбы.
4. Общий холестерин, ТГ, ЛПНП, ЛПВП.
5. NT-proBNP, ММП-9.
6. Количественный анализ ДНК цитомегаловируса.
7. Определение титра антител IgG к ЦМВ.

Помимо основных точек наблюдения с активными визитами пациентов в кардиологическое отделение «Городской клинической больницы № 1» с проведением обследования, в том числе и эхокардиографического на одном и том же аппарате, осуществлялся ежеквартальный контроль динамики состояния и соблюдения рекомендаций по лечению по телефонной связи. Также пациенты находились на диспансерном наблюдении по месту жительства кардиологом, который осуществлял динамическое наблюдение в рамках специализированных кабинетов для больных с ХСН.

Одной из задач исследования являлось изучение особенностей течения ХСН у пациентов после перенесенного COVID-19 на фоне активной цитомегаловирусной инфекции. В данный блок исследования включено 102 пациента, перенесших COVID-19 в легкой ($n=61$, 59,8%) и среднетяжелой ($n=41$, 40,2%) формах шестимесячной давности (группа 1). Новая коронавирусная инфекция была перенесена пациентами впервые, что подтверждалось отсутствием в анамнезе информации о предшествующем положительном ПЦР-тесте и/или положительном титре антител класса G к SARS-CoV-2. До перенесенной коронавирусной инфекции у всех пациентов была выявлена ХСН ишемической этиологии со сниженной (ХСНнФВ) и умеренно сниженной (ХСНунФВ) фракциями выброса левого желудочка. Группу контроля составили 61 пациент с ХСНнФВ и ХСНунФВ (группа 2), у которых в анамнезе с начала периода пандемии не было выявлено коронавирусной инфекции COVID-19. По клинико-

демографическим характеристикам и проводимой терапии ХСН группы наблюдения были сопоставимы. Критериями исключения в данном блоке исследования были те же, что и в ранее представленном блоке исследования.

В процессе когортного проспективного 6-месячного наблюдения оценивалась динамика симптомов и признаков ХСН, эхокардиографических параметров. Во 2-й группе наблюдения оценивались аналогичные показатели исходно и через 6 месяцев наблюдения. ФК ХСН оценивался на основании данных ТШХ.

Конечная точка являлась комбинированной и определялась как увеличение на 1 и более функционального класса (ФК) ХСН (по NYHA), госпитализации по причине декомпенсации ХСН, регистрация пароксизмальной фибрилляции предсердий (ФП), желудочковых эктопий высоких градаций (III-V классы по Ryan) по данным суточного мониторирования ЭКГ, которое проводилось при выявлении клинических и/или ЭКГ-признаков возникновения аритмий, в течение 6 месяцев после перенесенной инфекции COVID-19.

Дизайн данного блока исследования приведен на рисунке 2.

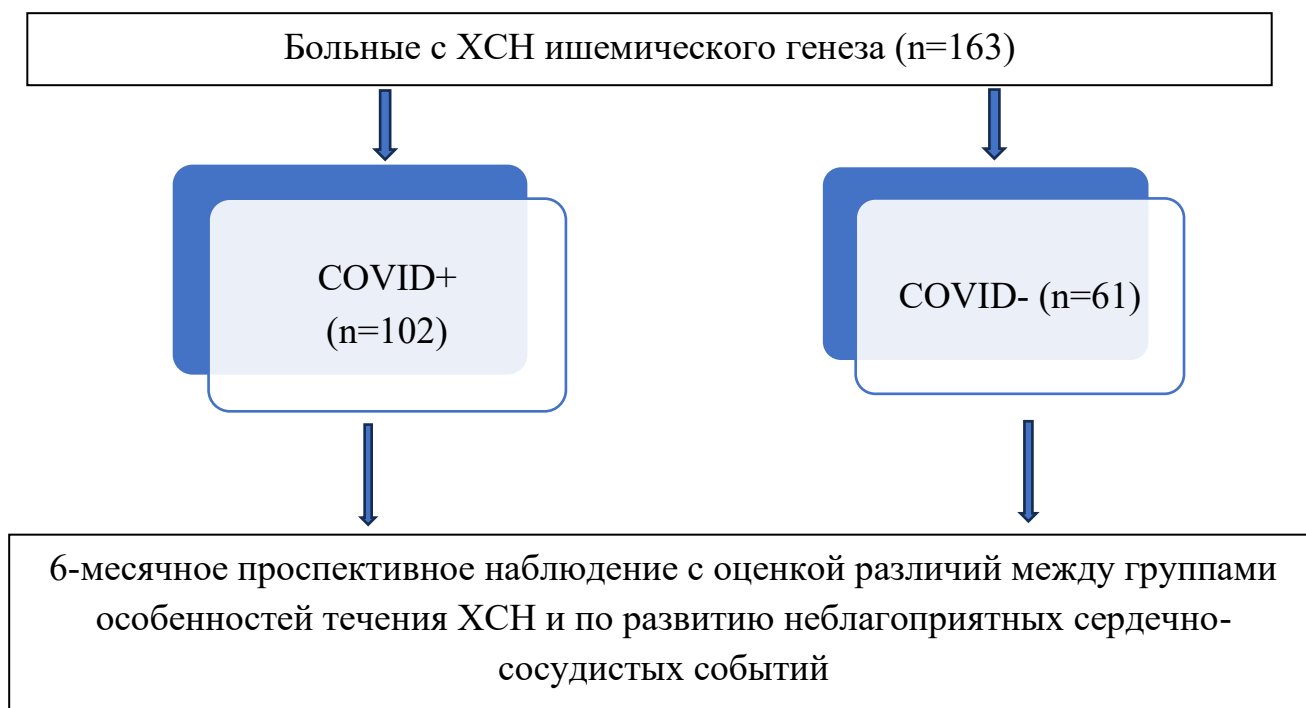


Рисунок 2 – Дизайн проведения исследования по влиянию цитомегаловирусной инфекции на течение ХСН после перенесенной инфекции SARS-CoV-2

2.3 Функциональные и лабораторные методы исследования

Пациентов с ХСН делили на функциональные классы согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) 1964 года, используя тест на 6-минутной ходьбы [33]. Те, кто прошел от 426 до 550 метров за 6 минут, относились к I функциональному классу (I ФК ХСН по NYHA), расстояние от 301 до 425 метров относилось ко II ФК, от 151 до 300 метров – к III ФК, а менее 150 метров – к IV ФК. Разделение пациентов по стадии ХСН осуществлялось согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества 2024 года [33].

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}. \quad (1)$$

Электрокардиограмма выполнялась по стандартному методу на 12-канальном компьютерном электрокардиографе.

Эхокардиография проводилась с помощью ультразвукового аппарата «Philips Affiniti 50». Для получения изображений использовались режимы В- и М-сканирования, применялась стандартная методика. Для оценки размеров и функции ЛЖ изображения получали с верхушечного доступа, в плоскости четырехкамерного сечения сердца, на уровне створок митрального клапана, с визуализацией выносящего тракта ЛЖ. Объемы ЛЖ в систолу (сокращение) и диастолу (расслабление) рассчитывались по формуле «площадь-длина». Фракция выброса ЛЖ определялась по методу Симпсона. Также измерялись конечно-диастолический размер (КДР) и конечно-систолический размер (КСР) левого желудочка.

В рамках данного исследования проводился анализ уровней следующих биомаркеров: NT-proBNP, ФНО- α , ИЛ-1 β , ST2, ММП-9, а также показателей липидного профиля (общий холестерин, ТГ, ЛПНП, ЛПВП). Забор крови для анализа осуществлялся у пациентов после включения в исследование. Образцы крови получали путем венопункции в период с 08:00 до 09:00. Сыворотка крови, полученная после центрифугирования, хранилась при температуре -24°C , с одним циклом замораживания-оттаивания, до момента проведения анализов.

Для определения показателей липидного профиля (общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП) использовался иммунохимический анализатор Mindray CL-2000 (КНР).

Методики определения

Общий холестерин. Эфиры холестерина расщеплялись ферментативно. Свободный холестерин окислялся, образуя пероксид водорода. Пероксид водорода вступал в реакцию с реагентами, образуя окрашенное вещество, количество которого измерялось фотометрически (при длине волны 500-550 нм).

Триглицериды. Триглицериды расщеплялись липазой. Образовавшийся глицерин вступал в серию реакций, приводящих к образованию окрашенного вещества, измеряемого при 510 нм.

ЛПВП и ЛПНП. Концентрация холестерина в ЛПВП и ЛПНП определялась с помощью гомогенного ферментного колориметрического анализа.

Уровень NTproBNP определялся на иммунохемилюминесцентном анализаторе MAGLUMI X3 (КНР).

Определение уровня ДНК цитомегаловируса в плазме крови проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме «реального времени» (Real-time), используя амплификатор «Rotor-Gene Q Qiagen» (Германия) и набор реагентов «АмплиСенс CMV-скрин/монитор-FL» (Россия).

Выявление ЦМВ методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией включает в себя три этапа: экстракцию ДНК из образцов клинического материала, амплификацию участка ДНК данного микроорганизма и гибридизационно-флуоресцентную детекцию, которая производится непосредственно в ходе ПЦР.

1) Экстракция ДНК из плазмы периферической крови проводится в присутствии внутреннего контрольного образца, который позволяет контролировать выполнение процедуры исследования для каждого образца.

2) Затем с полученными пробами ДНК проводится реакция амплификации участка ДНК ЦМВ при помощи специфичных к этому участку ДНК-

праймеров и фермента Таq-полимеразы. В составе реакционной смеси присутствуют флуоресцентно-меченые олигонуклеотидные зонды, которые гибридизуются с комплементарным участком амплифицированной ДНК-мишени, в результате чего происходит нарастание интенсивности флуоресценции. Это позволяет регистрировать накопление специфического продукта амплификации путем измерения интенсивности флуоресцентного сигнала.

3) Детекция флуоресцентного сигнала осуществляется непосредственно в ходе ПЦР с помощью амплификатора с системой детекции флуоресцентного сигнала в режиме «реального времени».

Для количественного теста расчет концентрации ДНК ЦМВ на 1 мл образца плазмы периферической крови проводится по формуле:

$$\text{КП ДНК ЦМВ} = [\text{КДНК ЦМВ} / \text{KSTI-87}] \times \text{коэффициент ВКО (копий/мл)}, \quad (2)$$

где

- К ДНК ЦМВ – количество копий ДНК ЦМВ в пробе ДНК;
- KSTI-87 – количество копий ДНК STI-87 в пробе ДНК;
- коэффициент внутреннего контрольного образца (ВКО) – соответствует числу копий ВКО ДНК STI-87 в пробе ДНК и указан во вкладыше к каждой серии наборов реагентов и специфичен для каждого лота.

Титр IgG к ЦМВ (ед/мл) измеряли исходно и через 24 месяца наблюдения у участников исследования с использованием иммуноферментного анализа CMV IgG (EIA) Genway Biotech. Процедуру ELISA проводили в соответствии с инструкциями производителя с двухкратной проверкой образцов.

2.4 Статистический анализ

Сравнение отдаленных исходов (смерть и комбинированная конечная точка) между группами (благоприятного и неблагоприятного течения) проводилось с помощью многофакторных моделей регрессии Кокса с объясняющими переменными: группа сравнения, ДНК ЦМВ, NT-proBNP, ФНО- α , ИЛ-1 β , пол, возраст, ФП, IV ФК ХСН. Также эти исходы сравнивались между этими группами

с помощью однофакторных моделей регрессии Кокса. На графиках представлены оценки выживаемости Каплана-Мейера с р-значением, рассчитанным с помощью логрангового критерия.

Поскольку минимальное время наблюдения за пациентами было немногим меньше 2 лет, а все неблагоприятные события случились до 2 лет после вмешательства, построение ROC-кривых для оценки корреляции концентраций маркеров (ДНК ЦМВ, NTproBNP, IgG, ФНО- α , ИЛ-1 β , ММП-9 и ST2) и рассматриваемых отдаленных исходов было допустимым. На этих графиках отмечены точки с наибольшей суммой чувствительности и специфичности. Р-значения на этих графиках вычислены с помощью критерия Манна-Уитни.

Анализ выживаемости проводился методом Каплана-Мейера с оценкой межгрупповых различий по логранговому критерию. Группировка осуществлялась по медианным значениям NTproBNP, IgG, ФНО- α , ИЛ-1 β , ММП-9, ST2, а также по наличию ЦМВ на момент начала наблюдения. Дополнительно построены однофакторные и многофакторные модели пропорциональных рисков Кокса.

Для оценки различий показателей ДНК ЦМВ, NTproBNP, IgG и ММП-9 в зависимости от течения заболевания использовались модели квантильной регрессии со смешанными эффектами. Данный подход был выбран потому, что распределения этих исходов существенно не соответствовали нормальному. Случайным эффектом был пациент. В качестве фиксированных эффектов в модели включались: время (в годах, оценки коэффициентов для этой переменной не приводятся, как и оценки свободных коэффициентов), течение болезни, возраст, пол, наличие фибрилляции предсердий, функциональный класс ХСН IV, а также изменения за 1 год, соответствующие каждой из этих переменных (течение болезни, возраст, пол, наличие фибрилляции предсердий, функциональный класс ХСН IV). Для этого учета изменения за 1 год в модель вводились произведения соответствующей переменной и времени, например, индикатор мужского пола \times время, или возраст \times время. Изменение по времени для группы сравнения (благоприятное / неблагоприятное течение) соответствует изменению за 1 год различий медианного исхода между группами. Оценка коэффициента для группы

сравнения соответствует различию медианных исходов между группами в начальный момент времени. В модели квантильной регрессии для ЦМВ были исключены пациенты с отрицательным результатом на ДНК ЦМВ до вмешательства.

Дополнительно представлены графики корреляций показателей ДНК ЦМВ, NTproBNP, IgG, ФНО- α , ИЛ-1 β , ММП-9 и ST2 в зависимости от течения заболевания. Коэффициенты корреляции рассчитывались методом Спирмена.

Во всех статистических тестах уровень значимости (ошибка первого рода) установлен на уровне 0,05. Все статистические расчёты выполнялись с использованием программного обеспечения R (версия 4.4.3; R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) и Microsoft Excel 2019 MSO (версия 2508 16.0.19127.20302).

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клинико-функциональные особенности исследованных больных в зависимости от течения ХСН

По результатам 24 месяцев наблюдения пациенты были разделены на две группы с благоприятным и неблагоприятным течением ХСН. В группу неблагоприятного течения ХСН вошли пациенты, у которых в течение периода наблюдения были зарегистрированы хотя бы одно из указанных событий: 1) госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, 2) наступление неблагоприятных клинических событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии).

По большинству зарегистрированных параметров исследованные группы пациентов в зависимости от особенностей течения ХСН были сопоставимы: по полу, возрасту, ИМТ, количеству перенесенных ранее ИМ и давности последнего перенесенного ИМ, наличию постинфарктного кардиосклероза, фибрилляции предсердий, реваскуляризации в анамнезе (таблица 2). Также количество пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и нарушениями углеводного обмена в исследованных группах было сопоставимо. У всех пациентов зарегистрировано наличие ИБС; у 85,4% выявлена артериальная гипертензия. При этом по наличию АГ исследованные группы были сопоставимы. ФК стенокардии на момент включения в исследование также значимо не различался в группах наблюдения ($p=0,068$). Однако, 4 ФК стенокардии напряжения чаще регистрировался у пациентов с неблагоприятным течением ХСН по сравнению с больными с благоприятным течением патологии (38,8% и 21,4%, соответственно).

Также группы были сопоставимы по ФК ХСН и фенотипу ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ. Однако у пациентов с неблагоприятным вариантом течения ХСН значимо чаще регистрировалась 2 стадия по сравнению с больными с благоприятным течением патологии (44,8% против 25%, $p=0,038$).

Пройденная дистанция в тесте 6-минутной ходьбы на момент включения в исследование у больных с неблагоприятным течением патологии была существенно ниже по сравнению с пациентами с благоприятным течением ХСН ($p=0,041$), что согласуется с тем, что количество пациентов с III-IV ФК ХСН было больше среди больных с неблагоприятным течением патологии (68,7% против 53,5%).

Количество пациентов, серопозитивных по ЦМВ, в группе с неблагоприятным течением ХСН было значимо больше по сравнению с группой благоприятного течения ХСН ($p=0,024$).

Таблица 2 – Клинико-демографическая характеристика исследованных групп

Характеристика	Все пациенты (n = 151)	Благоприятное течение (n = 84)	Неблагоприятное течение (n = 67)	P
Пол, мужчины, n (%)	94 (62,3)	55 (65,5)	39 (58,2)	0,455
ИМТ, кг/м ² , (Ме [Q25; Q75])	29,2 [24,9; 32,7]	30,1 [25,1; 33]	27,7 [24,5; 32,4]	0,146
Возраст, лет, (Ме [Q25; Q75])	59 [53; 63]	57 [52; 63]	59 [55; 63]	0,187
ПИКС, n (%)	96 (63,6)	52 (61,9)	44 (65,7)	0,758
Количество ИМ в анамнезе, n (%)				
0	55 (36,4)	32 (38,1)	23 (34,3)	0,214
1	67 (44,4)	40 (47,6)	27 (40,3)	
2	22 (14,6)	10 (11,9)	12 (17,9)	
3	4 (2,6)	2 (2,4)	2 (3,0)	
4	3 (2,0)	0 (0)	3 (4,5)	
Давность ИМ, лет, (Ме [Q25; Q75])	3,0 [2,0; 4,0]	3,0 [1,5; 4,0]	2,5 [2,0; 4,0]	0,363
Фибрилляция предсердий, n (%)	55 (36,4)	28 (33,3)	27 (40,3)	0,476
ФК стенокардии напряжения, n (%)				
2	49 (32,5)	30 (35,7)	19 (28,4)	0,068
3	58 (38,4)	36 (42,9)	22 (32,8)	
4	44 (29,1)	18 (21,4)	26 (38,8)	
Реваскуляризация в анамнезе, n (%)	109 (72,2)	59 (70,2)	50 (74,6)	0,678
АКШ, n (%)	26 (17,2)	19 (22,6)	7 (10,4)	0,080

Продолжение таблицы 2

Характеристика	Все пациенты (n = 151)	Благоприятное течение (n = 84)	Неблагоприятное течение (n = 67)	P
Стентирование, n (%)	85 (56,3)	41 (48,8)	44 (65,7)	0,056
Стадия ХСН, n (%)				
1	100 (66,2)	63 (75)	37 (55,2)	0,038
2	51 (33,8)	21 (25)	30 (44,8)	
ФК ХСН, n (%)				
ФК II	60 (39,7)	39 (46,4)	21 (31,3)	0,146
ФК III	54 (35,8)	28 (33,3)	26 (38,8)	
ФК IV	37 (24,5)	17 (20,2)	20 (29,9)	
ХСНунФВ, n (%)	98 (64,9)	60 (71,4)	38 (56,7)	0,065
ХСНнФВ, n (%)	53 (35,1)	24 (28,6)	29 (43,3)	
ТШХ, м, (Ме [Q25; Q75])	261,0 [173,5; 348,5]	289,5 [188,0; 362,0]	233,0 [139,0; 331,5]	0,041
Артериальная гипертензия, n (%)	129 (85,4)	69 (82,1)	60 (89,6)	0,432
ХОБЛ, n (%)	28 (18,5)	12 (14,3)	16 (23,9)	0,195
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , (Ме [Q25; Q75])	50,0 [40,0; 57,0]	47,0 [39,0; 56,0]	52,0 [42,0-61,0]	0,102
Нарушение углеводного обмена, n (%)	20 (13,2)	12 (14,3)	8 (11,9)	0,857
Серопозитивные пациенты по ЦМВ, n (%)	79 (52,3)	34 (40,5)	45 (67,2)	0,024

Примечание - ИМТ – индекс массы тела, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

По проводимой терапии исследованные больные по большинству классов кардиологических препаратов также сопоставимы кроме ингибиторов SLTG-2 (таблица 3). Данные препараты существенно чаще ($p=0,039$) применялись у пациентов с неблагоприятным течением ХСН, что согласуется с тем, что среди данных больных было исходно больше пациентов с более низкой ФВ ЛЖ, в том числе и с ФВ ЛЖ менее 40%, при которой было необходимо назначать ингибиторы SLTG-2 независимо от наличия сахарного диабета 2 типа согласно действующим

на момент включения в исследование отечественным клиническим рекомендациям по сердечной недостаточности (2020 год) [34].

Таблица 3 – Проводимая терапия в исследованных группах, n (%)

Группа препаратов	Все пациенты (n = 151)	Благоприятное течение (n = 84)	Неблагоприятное течение (n = 67)	P
иАПФ	95 (62,9)	49 (58,3)	46 (68,7)	0,342
Валсартан сакубитрил +	56 (37,1)	35 (41,7)	21 (31,3)	0,353
β-адреноблокатор	142 (94,0)	80 (95,2)	62 (92,5)	0,872
Ивабрадин	14 ((9,3)	7 (8,3)	7 (10,4)	0,865
АМКР	118 (78,1)	65 (77,4)	53 (79,1)	0,892
Ингибиторы SLTG-2	93 (61,6)	44 (52,4)	49 (73,1)	0,039
Диуретики	108 (71,5)	56 (66,7)	52 (77,6)	0,359
Дигоксин	10 (6,6)	3 (3,6)	7 (10,4)	0,292
Антиаритмики	21 (13,9)	11 (13,1)	10 (14,9)	0,915
Антикоагулянты	56 (37,1)	28 (33,3)	28 (41,8)	0,285
Дезагреганты	111 (73,5)	63 (75,0)	48 (71,6)	0,828
Статины	151 (100)	84 (100)	67 (100)	1,0

Примечание – иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Данные лабораторных исследований представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Данные лабораторных диагностических исследований, (Me [Q25; Q75])

Параметр	Все пациенты (n = 151)	Благоприятное течение (n = 84)	Неблагоприятное течение (n = 67)	P
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 [4,6; 5,7]	5,3 [4,6; 5,7]	5,0 [4,5; 5,6]	0,296
ЛПНП, ммоль/л	2,7 [2,2; 3,2]	2,9 [2,3; 3,3]	2,5 [2,1; 3,1]	0,226
ЛПВП, ммоль/л	1,7 [1,6; 2,1]	1,6 [1,5; 2,0]	1,7 [1,6; 2,2]	0,474
ТГ, ммоль/л	2,0 [1,5; 2,5]	2,1 [1,6; 3,3]	1,8 [1,4; 2,2]	0,273
NT-proBNP, пг/мл	416,0 [312,0; 670,0]	350,0 [284,0; 526,0]	607,0 [378,5; 920,5]	0,001

По уровню общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП и триглицеридов исследованные группы были сопоставимы. Однако, содержание NT-proBNP было существенно выше у больных с неблагоприятным течением ХСН ($p=0,001$), что соотносится с тем, что на момент включения в исследование стадия и ФК ХСН были выше у данной когорты наблюдения.

Данные ЭхоКГ-показателей представлены в таблице 5. Из представленных в таблице параметров ЭхоКГ значимо различался КДР, который был выше у больных с неблагоприятным течением ХСН (57,0 мм [54,0; 61,6] и 52,0 мм [49,0; 59,0], соответственно, $p=0,042$).

Таблица 5 – Данные ЭхоКГ-показателей в исследованных группах, (Me [Q25; Q75])

Параметр	Все пациенты (n = 151)	Благоприятное течение (n = 84)	Неблагоприятное течение (n = 67)	P
ФВ ЛЖ, %	42,0 [37,0; 46,0]	44,0 [39,0; 47,0]	41,0 [36,0; 45,0]	0,116
КДР, мм	55,0 [50,0; 60,0]	52,0 [49,0; 59,0]	57,0 [54,0; 61,6]	0,042
КСР, мм	43,0 [38,0; 48,0]	41,0 [35,8; 47,0]	45,0 [40,0; 49,0]	0,059
МЖП, мм	12,5 [12,0; 13,5]	12,2 [11,8; 13,4]	12,8 [12,0; 14,0]	0,692
ЗСЛЖ, мм	13,5 [13,0; 14,0]	13,5 [12,9; 14,0]	13,4 [12,9; 14,0]	0,863

Примечание - ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка.

Динамика исследованных показателей в течение 24-месячного проспективного наблюдения представлена на рисунках 3-7. У пациентов с неблагоприятным течением ХСН зарегистрировано уменьшение пациентов с II ФК с 31,3% в начале исследования до 10,6% к 24-му месяцу наблюдения (рисунок 3). При этом количество больных с III ФК, напротив, увеличилось (с 38,8% до 48,9%). Количество больных с IV ФК ХСН значительно не изменялось. У пациентов с благоприятным течением патологии к 12 месяцу наблюдения наблюдалось улучшение ФК ХСН: у 20,2% больных зарегистрирован I ФК, тогда как в начале периода наблюдения пациентов с I ФК не было. Также при благоприятном течении ХСН через 12 месяцев наблюдения уменьшилось количество больных с III ФК (с 33,3% до 21,4%) и IV ФК (с 20,2% до 9,5%). В течение последующих 12 месяцев

наблюдения в данной когорте больных не зарегистрировано значительных изменений в ФК ХСН.

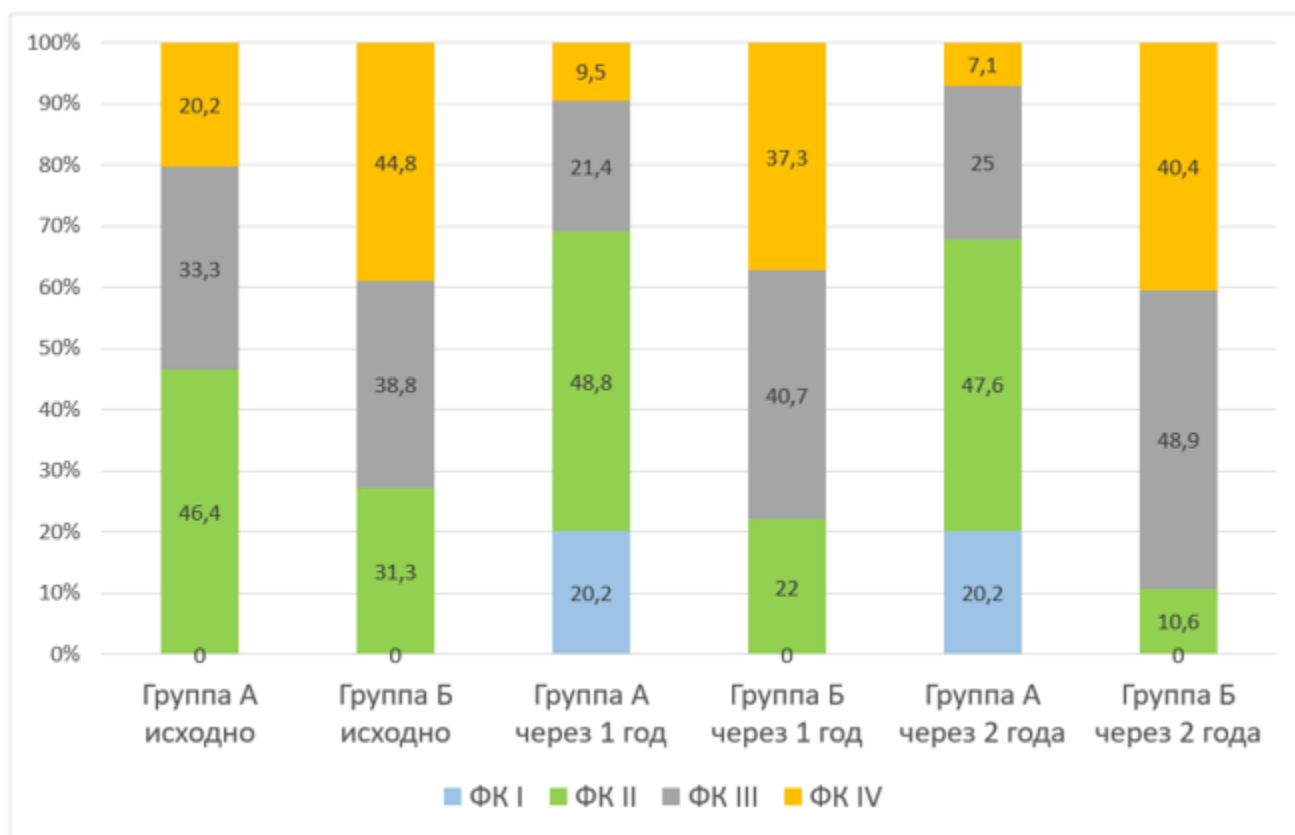


Рисунок 3 – Динамика функционального класса ХСН в исследованных группах

Примечание - Группа А – благоприятное течение ХСН, группа Б – неблагоприятное течение ХСН.

У больных с благоприятным течением ХСН зарегистрирована значимая положительная динамика в дистанции ТШХ в течение 24-месячного наблюдения с 289,5 м [188,0; 362,0] до 356,0 м [295,0; 390,3] ($p=0,022$), тогда как в группе с неблагоприятным течением патологии зарегистрировано значимое снижение дистанции в тесте ТШХ к 24-му месяцу проспективного наблюдения с 233,0 м [139,0; 331,5] до 181 м [112,5; 262] ($p=0,025$) (рисунок 4).

ФВ ЛЖ у больных с благоприятным течением патологии существенно не изменилась в течение периода проспективного наблюдения ($p=0,143$), тогда как в группе с неблагоприятным течением патологии ФВ ЛЖ значимо снизилась с 41,0% [36,0; 45,0] до 35,0% [34,0; 39,5] ($p=0,036$) (рисунок 5).

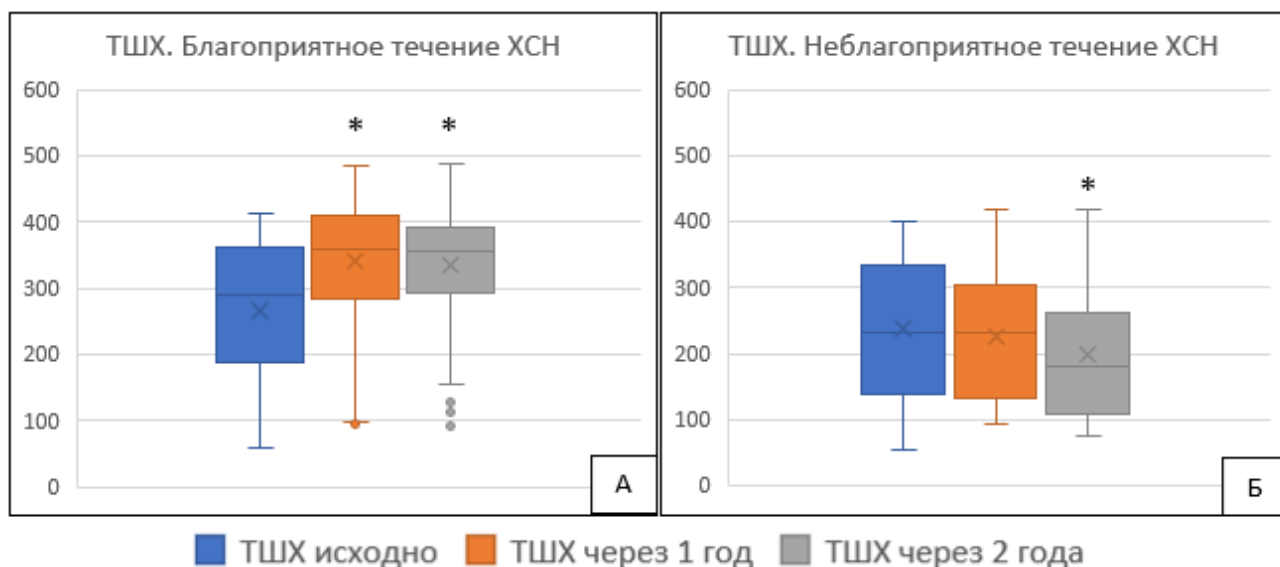


Рисунок 4 – Динамика дистанции (метры) теста 6-минутной ходьбы у пациентов с благоприятным (А) и неблагоприятным (Б) течением ХСН

Примечание - * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем.

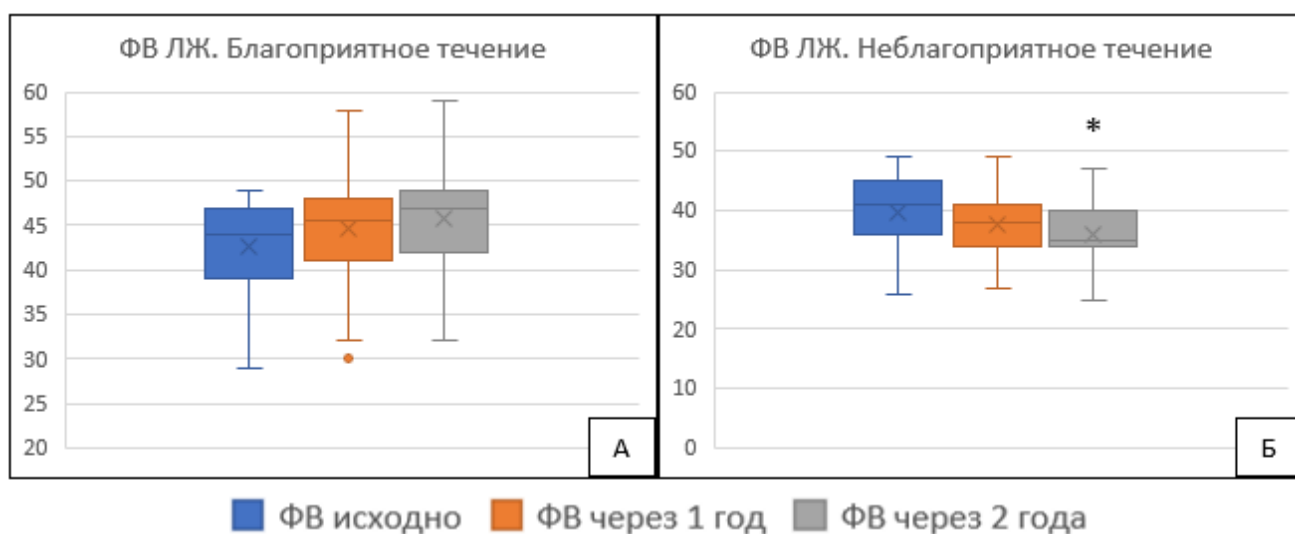


Рисунок 5 – Динамика фракции выброса левого желудочка (%) у пациентов с благоприятным (А) и неблагоприятным (Б) течением ХСН

Примечание - * - $p = 0,036$ по сравнению с исходным показателем.

Конечно-диастолический размер ЛЖ у больных с благоприятным течением патологии имел тенденцию к уменьшению в течение периода проспективного наблюдения ($p = 0,572$), тогда как в группе с неблагоприятным течением патологии, напротив, к увеличению ($p = 0,497$) (рисунок 6).

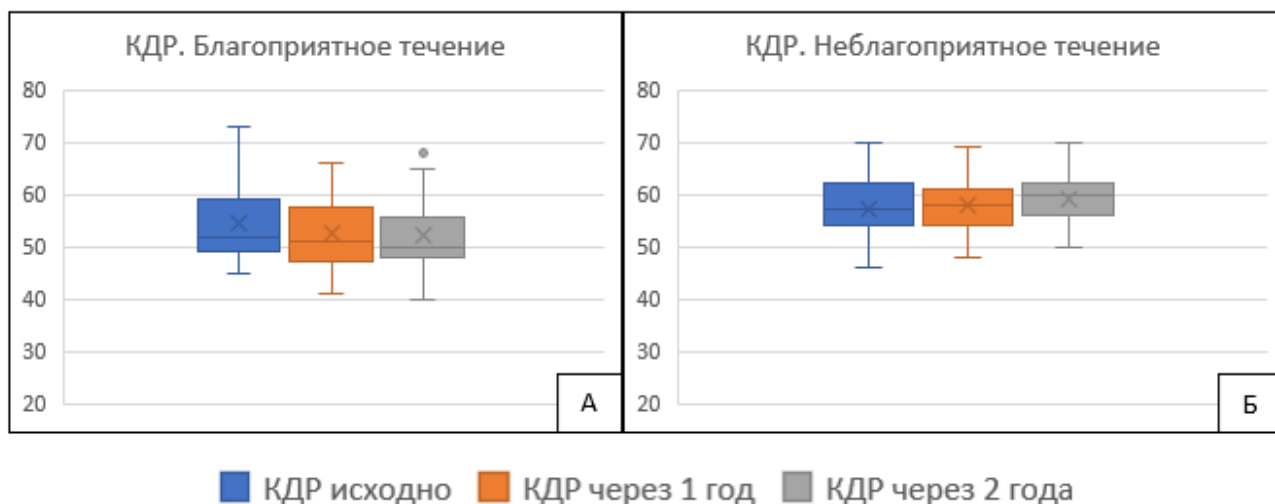


Рисунок 6 – Динамика конечного диастолического размера левого желудочка (мм) у пациентов с благоприятным (А) и неблагоприятным (Б) течением ХСН

Конечно-систолический размер ЛЖ у больных с благоприятным течением патологии не изменился в течение периода проспективного наблюдения ($p=0,817$), тогда как в группе с благоприятным течением патологии КДР продемонстрировал тенденцию к увеличению ($p=0,772$) (рисунок 7).

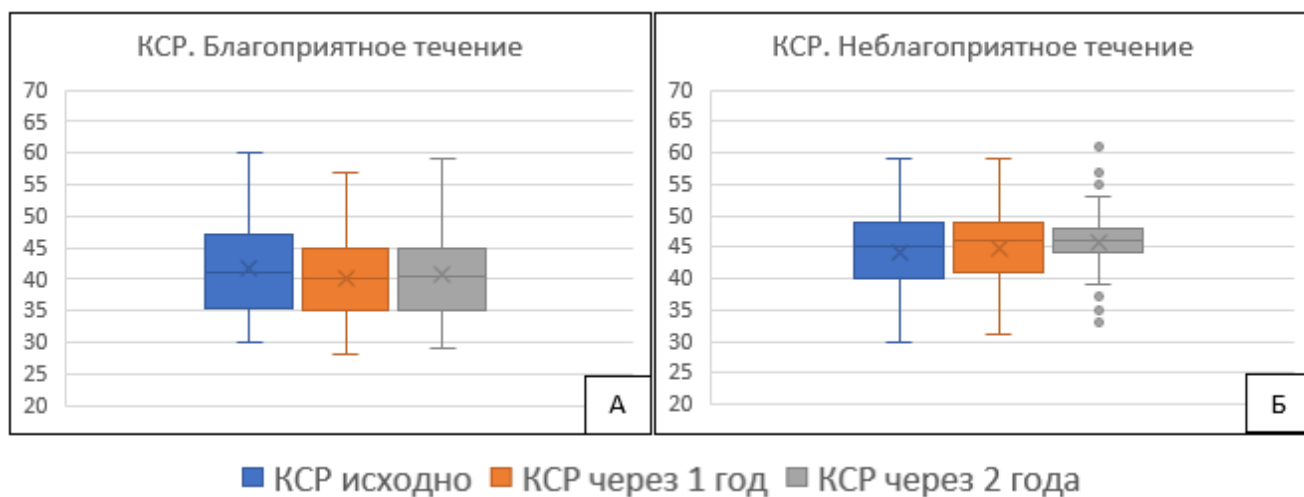


Рисунок 7 – Динамика конечного систолического размера левого желудочка (мм) у пациентов с благоприятным (А) и неблагоприятным (Б) течением ХСН

Таким образом, у пациентов с неблагоприятным течением ХСН в течение 24 месяцев проспективного наблюдения зарегистрировано ухудшение ФК ХСН, уменьшение проходимой дистанции в тесте 6-минутной ходьбы, уменьшение ФВ

ЛЖ. При этом исходно в группе с неблагоприятным течением ХСН значимо чаще регистрировалась 2 стадия ХСН по сравнению с пациентами с благоприятным течением патологии. При этом количество серопозитивных по ЦМВ больных в группе с неблагоприятным течением ХСН было значимо больше ($p=0,024$), что указывает на потенциальную взаимосвязь цитомегаловируса с особенностями течения ХСН. Поэтому были проанализированы клинико-демографические параметры, представленные в данной разделе, в группах серопозитивных и серонегативных по ЦМВ на момент включения в исследование.

3.2 Клинико-функциональные особенности исследованных больных в зависимости от наличия ЦМВ

Анализ демографических и клинических параметров показал высокую степень сопоставимости между исследованными группами пациентов, стратифицированными по наличию ДНК ЦМВ. Были учтены такие показатели, как пол, возраст, индекс массы тела, количество и давность перенесенных инфарктов миокарда, наличие постинфарктного кардиосклероза, фибрилляции предсердий, а также анамнез реваскуляризации (таблица 6). Распространенность хронической обструктивной болезни легких и нарушений углеводного обмена также не выявила статистически значимых различий между группами. Функциональный класс стенокардии на момент включения в исследование не показал значимых различий ($p=0,081$). По наличию АГ существенных различий между группами выявлено не было.

Таблица 6 – Клинико-демографическая характеристика исследованных групп в зависимости от серопозитивного к ЦМВ статуса больных ХСН

Характеристика	Все пациенты (n = 151)	ЦМВ – (n = 72)	ЦМВ + (n = 79)	P
Пол, мужчины, n (%)	94 (62,3)	43 (59,7)	51 (64,6)	0,395
ИМТ, кг/м ² (Me [Q25; Q75])	29,2 [24,9; 32,7]	30,3 [25,6; 34,4]	27,7 [24,5; 31,9]	0,132
Возраст, лет, (Me [Q25; Q75])	59 [53; 63]	57,5 [53; 63]	59 [53; 63]	0,262
ПИКС, n (%)	96 (63,6)	45 (62,5)	51 (64,6)	0,911

Продолжение таблицы 6

Характеристика	Все пациенты (n = 151)	ЦМВ – (n = 72)	ЦМВ + (n = 79)	P
Давность ИМ, лет, (Ме [Q25; Q75])	3,0 [2,0; 4,0]	2,5 [2,0; 4,0]	3,0 [2,0; 4,0]	0,489
Реваскуляризация в анамнезе, n (%)	109 (72,2)	52 (72,2)	57 (72,2)	1,0
Количество ИМ в анамнезе, n (%)				
0	55 (36,4)	27 (37,5)	28 (35,4)	0,518
1	67 (44,4)	32 (44,4)	35 (44,3)	
2	22 (14,6)	10 (13,9)	12 (15,2)	
3	4 (2,6)	1 (1,4)	3 (3,8)	
4	3 (2,0)	2 (2,7)	1 (1,3)	
Фибрилляция предсердий, n (%)	55 (36,4)	21 (29,2)	34 (43,0)	0,098
ФК стенокардии напряжения, n (%)				
2	49 (32,5)	27 (37,5)	22 (27,8)	0,081
3	58 (38,4)	28 (38,9)	30 (38,0)	
4	44 (29,1)	17 (23,6)	27 (34,2)	
Стадия ХСН, n (%)				
1	100 (66,2)	54 (75)	46 (58,2)	0,043
2	51 (33,8)	18 (25)	33 (41,8)	
ФК ХСН, n (%)				
ФК II	60 (39,7)	37 (51,4)	23 (29,1)	0,042
ФК III	54 (35,8)	23 (31,9)	31 (39,2)	
ФК IV	37 (24,5)	12 (16,7)	25 (31,6)	
ХСНунФВ, n (%)	98 (64,9)	53 (73,6)	45 (57,0)	0,058
ХСНнФВ, n (%)	53 (35,1)	19 (26,4)	34 (43,0)	
ТШХ, м, (Ме [Q25; Q75])	261,0 [173,5; 348,5]	325,5 [208,5; 364,0]	230,0 [136,5; 324,0]	0,031
Артериальная гипертензия, n (%)	129 (85,4)	61 (84,7)	68 (86,1)	0,814
ХОБЛ, n (%)	28 (18,5)	13 (18,1)	15 (19,0)	0,948
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , (Ме [Q25; Q75])	50,0 [40,0; 57,0]	48,5 [39,0; 57,0]	52,0 [41,0; 57,5]	0,188
Нарушение углеводного обмена, n (%)	20 (13,2)	10 (13,9)	10 (12,7)	0,868

При сравнении серопозитивных и серонегативных по ЦМВ пациентов были выявлены статистически значимые различия в функциональных классах и стадии

ХСН (таблица 6). Так, у серопозитивных пациентов чаще регистрировались IV ФК ХСН (31,6% против 16,7%, $p=0,042$) и 2 стадия ХСН (41,8% против 25,0%, $p=0,043$). При этом по фенотипу ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ группы значимо не различались. Результаты теста 6-минутной ходьбы также демонстрировали существенные различия: серопозитивные по ЦМВ пациенты проходили меньшую дистанцию ($p=0,031$). Данный факт согласуется с более высокой долей пациентов с III-IV ФК ХСН среди больных с неблагоприятным течением патологии (70,8% против 48,6%).

По проводимой терапии исследованные больные по всем классам препаратов были сопоставимы (таблица 7). Тем не менее у серопозитивных по ЦМВ пациентов валсартан+сакубитрил (44,3% против 29,2%, $p=0,091$) и ингибиторы SLTG-2 (68,4% против 52,2%, $p=0,079$) применялись чаще по сравнению с серонегативными пациентами, что согласуется с тем, что среди серопозитивных больных было исходно больше пациентов с более низкой ФВ ЛЖ, в том числе и с ФВ ЛЖ менее 40%.

Таблица 7 – Проводимая терапия в исследованных группах в зависимости от серопозитивного к ЦМВ статуса больных ХСН, n (%)

Группа препаратов	Все пациенты (n = 151)	ЦМВ – (n = 72)	ЦМВ + (n = 79)	P
иАПФ	95 (62,9)	51 (70,8)	44 (55,7)	0,091
Валсартан + сакубитрил	56 (37,1)	21 (29,2)	35 (44,3)	0,091
β -адреноблокатор	142 (94,0)	69 (95,8)	73 (92,4)	0,814
Ивабрадин	14 (9,3)	6 (8,3)	8 (10,1)	0,882
АМКР	118 (78,1)	54 (75,0)	64 (81,1)	0,687
Ингибиторы SLTG-2	93 (61,6)	39 (52,2)	54 (68,4)	0,079
Диуретики	108 (71,5)	49 (68,1)	59 (74,7)	0,402
Дигоксин	10 (6,6)	4 (5,6)	6 (7,6)	0,881
Антиаритмики	21 (13,9)	8 (11,1)	13 (16,5)	0,475
Антикоагулянты	56 (37,1)	22 (30,6)	34 (43,0)	0,114
Дезагреганты	111 (73,5)	55 (76,4)	56 (70,9)	0,47
Статины	151 (100)	72 (100)	79 (100)	1,0

Результаты лабораторных исследований, представленные в таблице 8, показывают, что по уровню общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП и триглицеридов исследованные группы не имели существенных различий. В то же время, у пациентов, серопозитивных к ЦМВ, был выявлен значимо более высокий уровень NT-proBNP ($p=0,001$). Данное наблюдение коррелирует с более тяжелым течением ХСН, проявляющимся более высокой стадией и функциональным классом на момент начала исследования в этой когорте.

Таблица 8 – Данные лабораторных исследований в группах сравнения в зависимости от серопозитивного к ЦМВ статуса больных ХСН, (Ме [Q25; Q75])

Параметр	Все пациенты (n = 151)	ЦМВ – (n = 72)	ЦМВ + (n = 79)	P
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 [4,6; 5,7]	5,2 [4,7; 5,8]	5,0 [4,5; 5,6]	0,267
ЛПНП, ммоль/л	2,7 [2,2; 3,2]	2,9 [2,4; 3,3]	2,4 [2,1; 3,2]	0,187
ЛПВП, ммоль/л	1,7 [1,6; 2,1]	1,7 [1,5; 2,1]	1,7 [1,6; 2,0]	0,876
ТГ, ммоль/л	2,0 [1,5; 2,5]	2,1 [1,5; 2,6]	1,9 [1,5; 2,4]	0,418
NT-proBNP, пг/мл	416,0 [312,0; 670,0]	350,0 [281,0; 449,0]	580,0 [378,0; 735,5]	0,001

Данные ЭхоКГ-показателей представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Данные ЭхоКГ-показателей в группах сравнения в зависимости от серопозитивного к ЦМВ статуса больных ХСН, (Ме [Q25; Q75])

Параметр	Все пациенты (n = 151)	ЦМВ – (n = 72)	ЦМВ + (n = 79)	P
ФВ ЛЖ, %	42,0 [37,0; 46,0]	44,0 [38,8; 47,0]	41,0 [37,0; 46,0]	0,095
КДР, мм	55,0 [50,0; 60,0]	54,0 [50,0; 59,0]	56,0 [50,5; 61,5]	0,365
КСР, мм	43,0 [38,0; 48,0]	41,0 [36,8; 47,0]	45,0 [38,5; 49,0]	0,07
МЖП, мм	12,5 [12,0; 13,5]	12,2 [11,9; 13,2]	12,9 [12,0; 13,9]	0,721
ЗСЛЖ, мм	13,5 [13,0; 14,0]	13,4 [12,8; 14,0]	13,0 [12,0; 14,0]	0,837

По всем параметрам исследованные группы в зависимости от наличия ДНК ЦМВ были сопоставимы. Тем не менее, у серопозитивных по ЦМВ больных ХСН ФВ ЛЖ имела тенденцию к более низким значениям по сравнению с серонегативными пациентами (41,0% [37,0; 46,0] и 44,0% [38,8; 57,0], соответственно, $p=0,095$).

Динамика исследованных показателей в течение 24-месячного проспективного наблюдения представлена на рисунках 8-12. У серонегативных по ЦМВ пациентов зарегистрирована лучшая положительная динамика ФК ХСН по сравнению с серопозитивными больными (рисунок 8). У серонегативных по ЦМВ больных через год наблюдения I ФК ХСН зарегистрирован у 18,3% больных (против 5,6% у серопозитивных пациентов) и у 17,1% - через 2 года наблюдения (против 8,2% у серопозитивных пациентов).

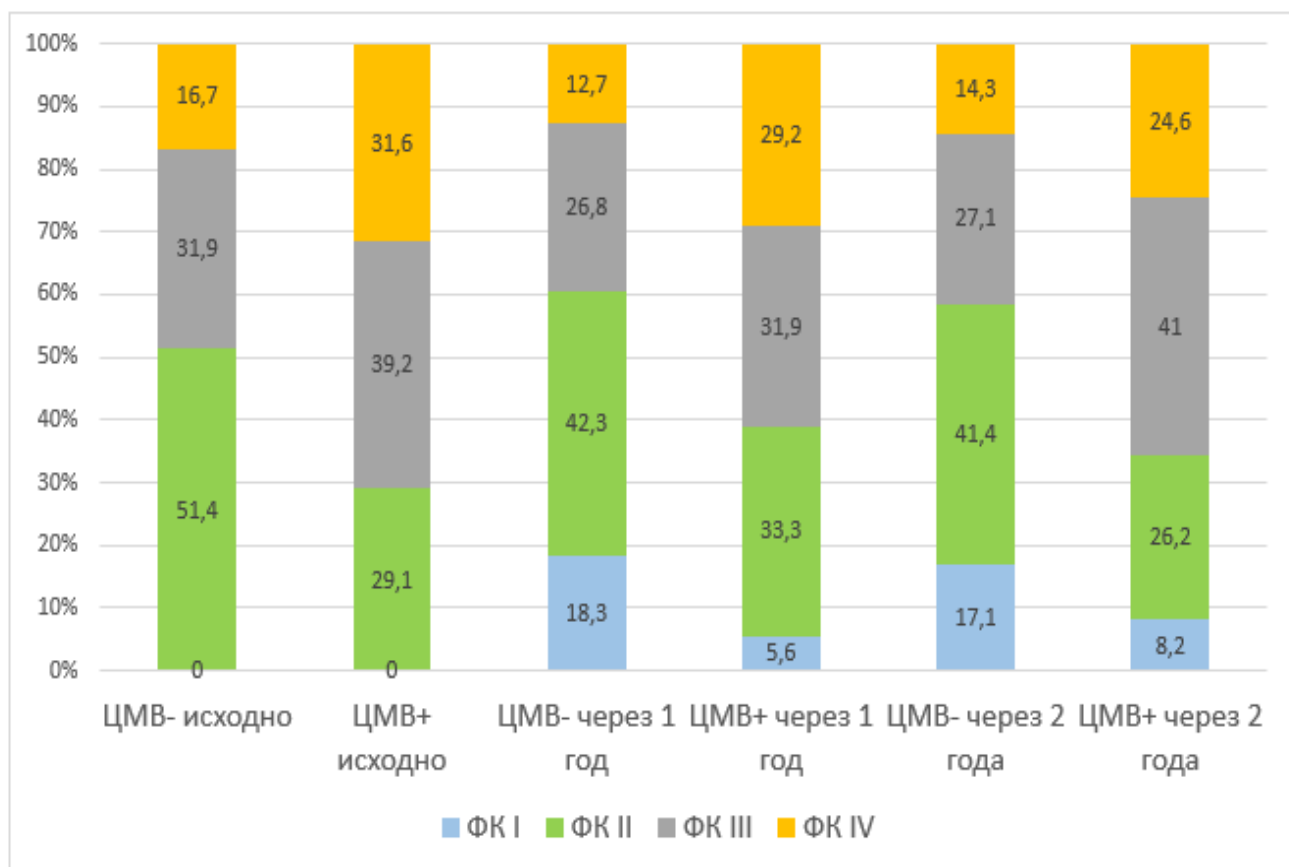


Рисунок 8 – Динамика ФК ХСН в группах сравнения в зависимости от серопозитивного к ЦМВ статуса больных ХСН

Также у серонегативных по ЦМВ больных ХСН наблюдалось уменьшение количества пациентов с III-IV ФК: при исходном 48,6% больных (против 70,8% у серопозитивных пациентов) через год количество больных с III-IV ФК уменьшилось до 39,5% (против 61,1% у серопозитивных пациентов), а через два года наблюдения – составило 41,4% (против 65,6% у серопозитивных пациентов) (рисунок 8).

У серонегативных и серопозитивных по ЦМВ больных зарегистрировано не существенное ($p > 0,05$) увеличение проходимой дистанции в тесте 6-минутной ходьбы в течение 24 месяцев наблюдения (рисунок 9).

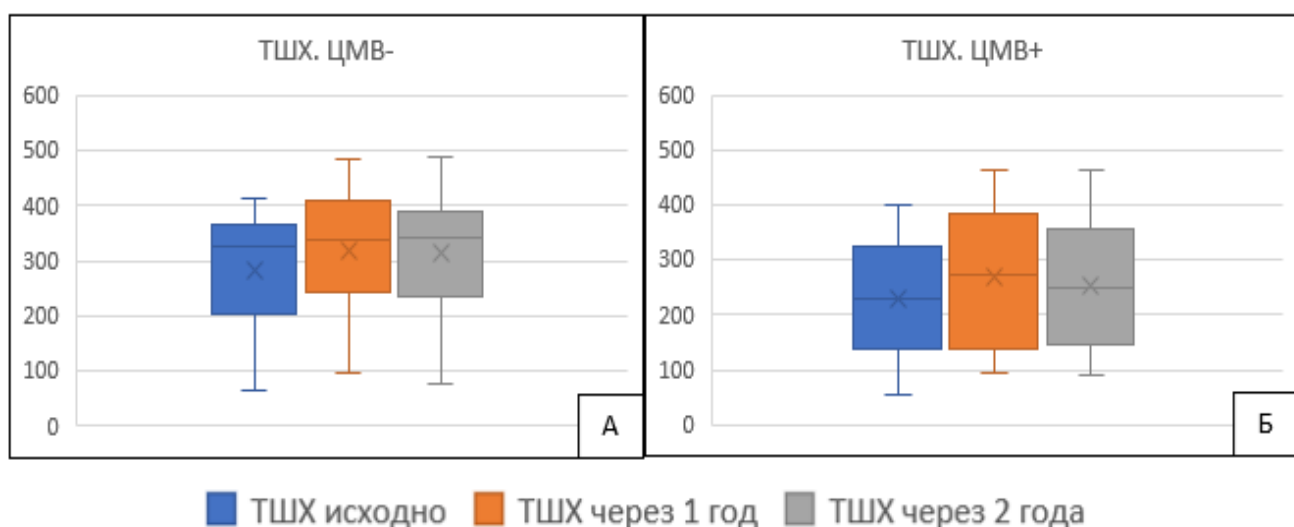


Рисунок 9 – Динамика дистанции (метры) теста 6-минутной ходьбы у серонегативных (А) и серопозитивных (Б) к ЦМВ больных ХСН

ФВ ЛЖ у больных у серонегативных больных показала тенденцию к увеличению в течение периода проспективного наблюдения: при исходном значении 44,0% [38,8; 47,0]) через 2 года увеличилась до 47,0% [39,0; 49,8] ($p=0,108$) (рисунок 10). В группе серопозитивных по ЦМВ больных, напротив, ФВ ЛЖ показала тенденцию к уменьшению: при исходном значении 41,0% [37,0; 46,0] через 2 года уменьшилась до 40,0% [35,0; 44,0]) ($p=0,823$) (рисунок 10). При этом у серонегативных пациентов через 24 месяца наблюдения ФВ ЛЖ была значимо выше по сравнению с серопозитивными по ЦМВ больными ХСН ($p=0,001$).

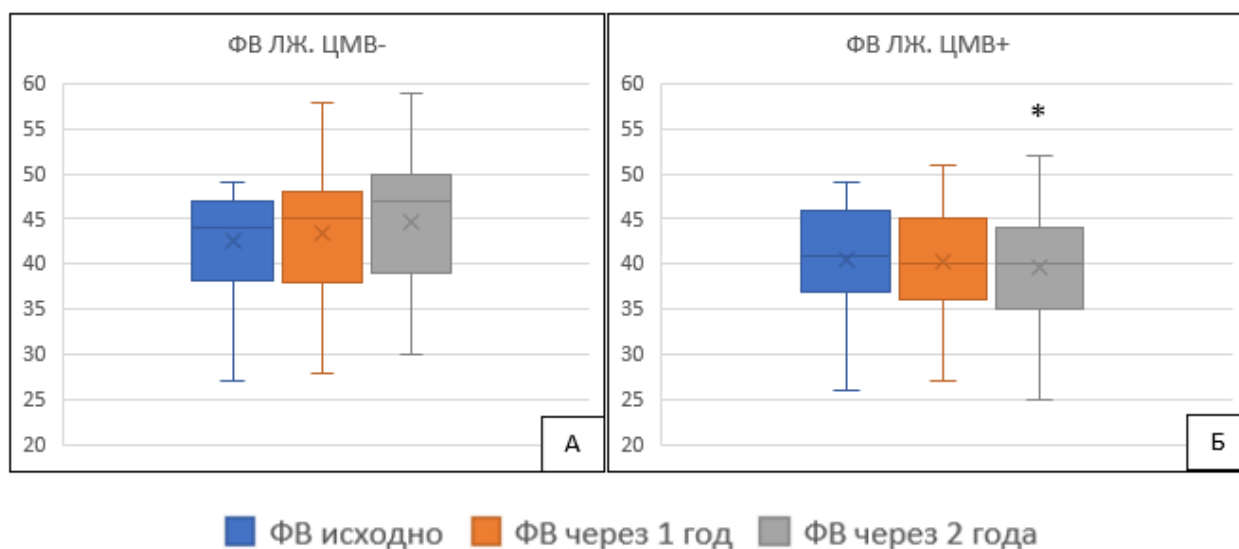


Рисунок 10 – Динамика фракции выброса левого желудочка (%) у серонегативных (А) и серопозитивных (Б) к ЦМВ больных ХСН

Примечание - * - $p=0,001$ по сравнению с ЦМВ- пациентами через 24 месяца.

КДР ЛЖ и КСР ЛЖ как серонегативных, так и серопозитивных по ЦМВ больных ХСН (рисунки 11, 12) существенно не изменились как через 1 год наблюдения, так и через 2 года проспективного наблюдения ($p>0,05$). Также не зарегистрировано существенных различий по данным ЭхоКГ показателям между серопозитивными и серонегативными по ЦМВ больными исходно, через 12 и через 24 месяца наблюдения ($p>0,05$).

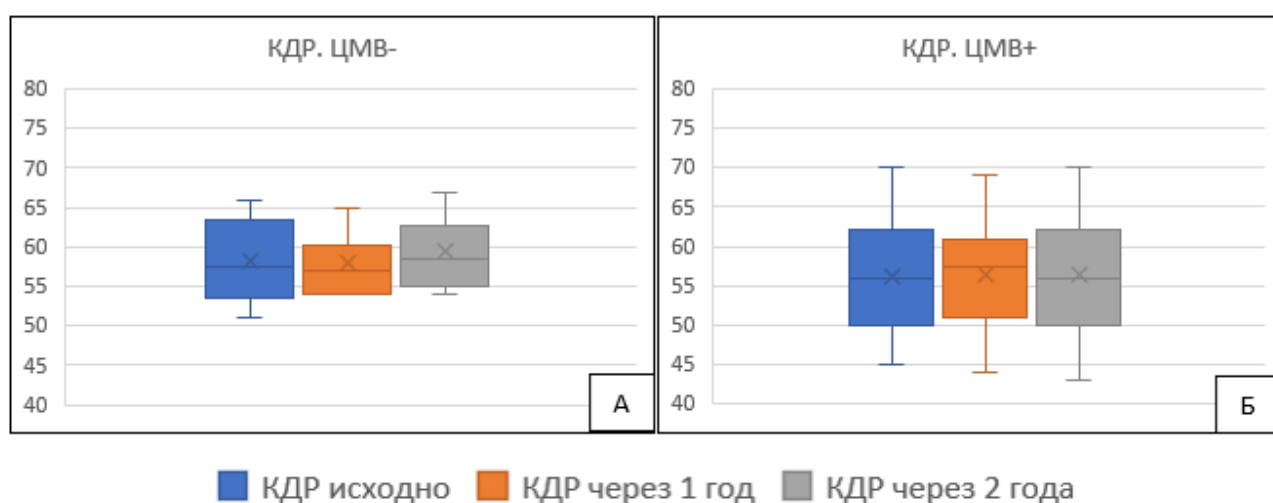


Рисунок 11– Динамика конечного диастолического размера левого желудочка (мм) у серонегативных (А) и серопозитивных (Б) к ЦМВ больных ХСН

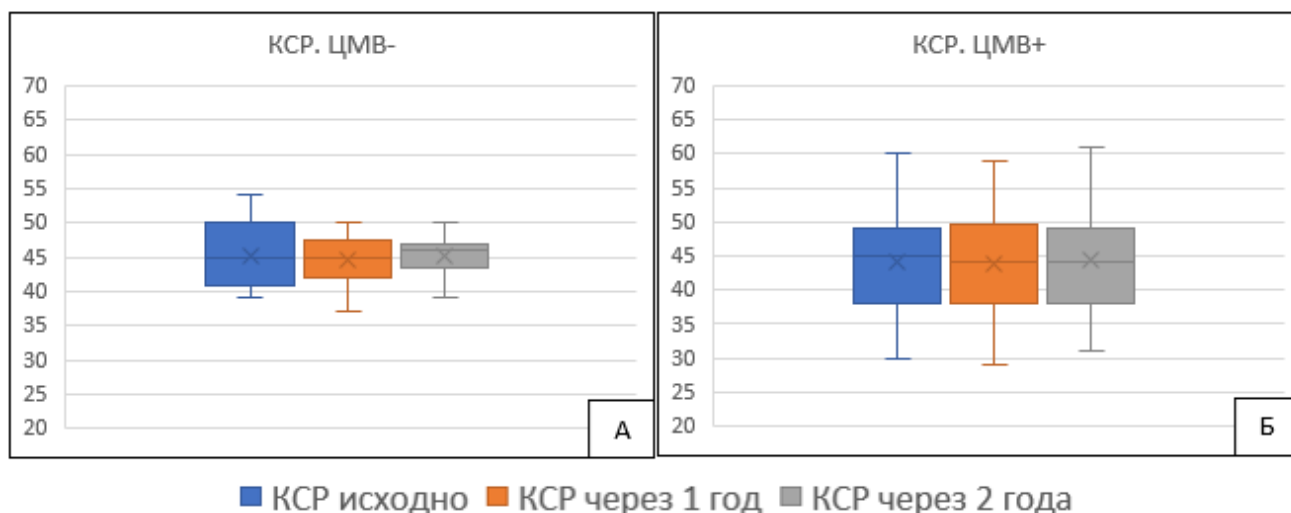


Рисунок 12 – Динамика конечного систолического размера левого желудочка (мм) у серонегативных (А) и серопозитивных (Б) к ЦМВ больных ХСН

Таким образом, серопозитивность по ЦМВ ассоциируется с более выраженными проявлениями СН, что подтверждается более частым выявлением IV ФК и 2 стадия СН ($p=0,042$ и $p=0,043$). Также серопозитивные пациенты проходили меньшее расстояние в тесте 6-минутной ходьбы ($p=0,031$), и у них чаще регистрировался III-IV ФК СН (70,8% против 48,6%). Серонегативные по ЦМВ пациенты демонстрировали позитивную динамику в отношении ФК СН в течение 24 месяцев наблюдения.

У серонегативных пациентов за 2 года наблюдения отмечалась тенденция к увеличению ФВ ЛЖ. У серопозитивных пациентов наблюдалась противоположная тенденция. Важно отметить, что через 24 месяца ФВ ЛЖ у серонегативных пациентов была достоверно выше, чем у серопозитивных ($p=0,001$), несмотря на отсутствие существенных различий в начале исследования.

Данные наблюдения указывают на потенциальную связь между наличием ДНК ЦМВ и ухудшением ХСН в течение проспективного наблюдения. Поэтому далее было проведено исследование взаимосвязи наличия ЦМВ и уровня вирусной нагрузки у серопозитивных больных с риском развития неблагоприятного течения ХСН и развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 24 месяцев наблюдения.

3.3 Связь цитомегаловирусной инфекции с особенностями течения ХСН

У серопозитивных по ЦМВ пациентов, у которых в течение 24 месяцев наблюдения регистрировалось прогрессирование ХСН, содержание ДНК ЦМВ на момент включения в исследование было существенно выше по сравнению с больными, у которых была положительная динамика в клинико-инструментальных критериях ХСН (2232,0 копий/мл [1687,0; 2765,0] и 1245 копий/мл [991,3; 1592,0], соответственно, $p < 0,001$) (рисунок 13).

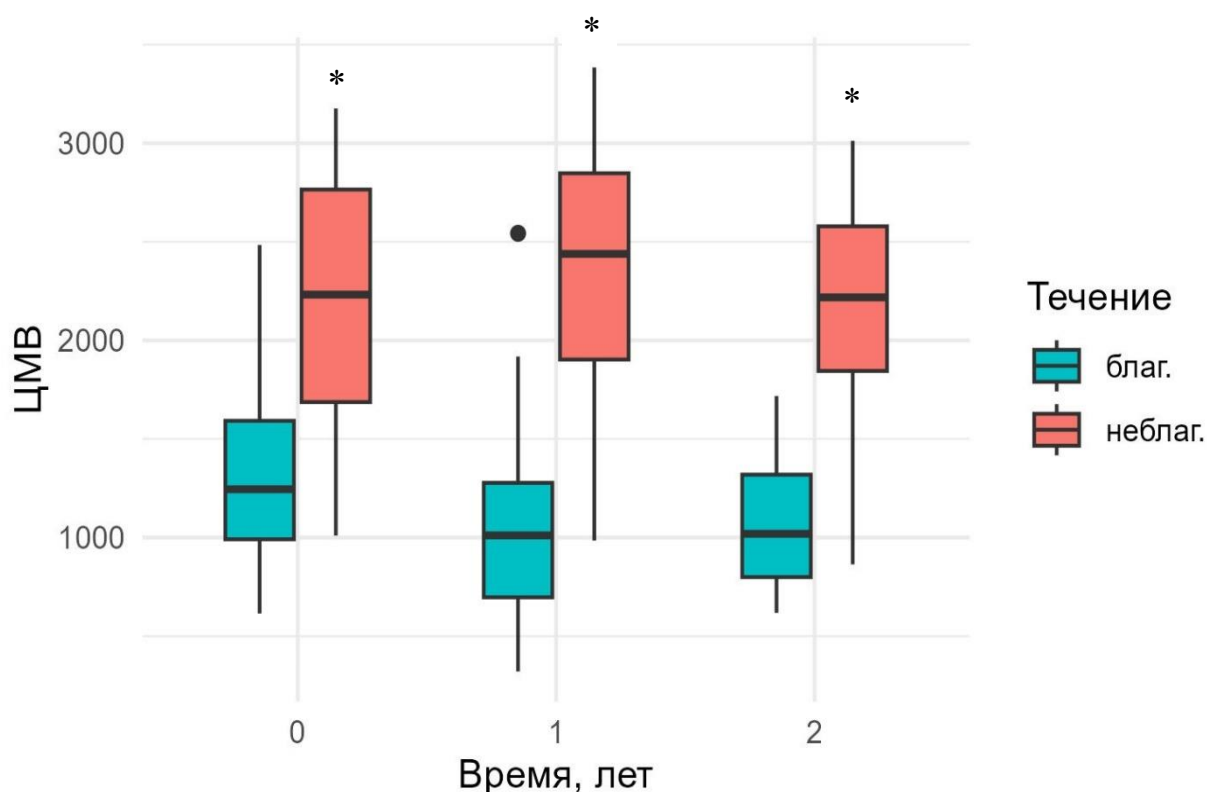


Рисунок 13 – Динамика содержания (копий/мл) ДНК ЦМВ в плазме крови пациентов с благоприятным (благ.) и неблагоприятным (неблаг.) течением ХСН: «ящик с усами» отображает пять ключевых статистических показателей – минимальное значение (нижний «ус»), первый квартиль – нижняя граница ящика, медиана – линия внутри ящика, третий квартиль – верхняя граница ящика, максимальное значение (верхний «ус»)

Примечание - * - $p < 0,001$ по сравнению с благоприятным течением ХСН.

При неблагоприятном течении ХСН содержание ДНК ЦМВ существенно не изменялось, составив 2438,0 копий/мл [1902,8; 2847,5] через 1 год наблюдения ($p = 0,115$) и 2218,0 копий/мл [1845,0; 2578,5] через 2 года наблюдения ($p = 0,811$)

(рисунок 13). У пациентов с благоприятным течением патологии наблюдалось незначительное снижение ДНК ЦМВ через год наблюдения до 1011,0 копий/мл [697,0; 1275,5] ($p=0,137$), оставаясь на прежнем уровне через следующий год наблюдения (1019,0 копий/мл [799,5; 1319,0]).

ROC-анализ по комбинированной конечной точке в зависимости от медианы ДНК ЦМВ показал, что у серопозитивных пациентов содержание ДНК ЦМВ более 1687 копий/мл прогнозирует с чувствительностью 67% и специфичностью 81% неблагоприятные сердечно-сосудистые события у больных ХСН в течение 2 лет ($AUC=0,763$, $p<0,001$) (рисунок 14А). Также содержание ДНК ЦМВ более 1687 копий/мл с чувствительностью 68% и специфичностью 92% прогнозирует наступление летального исхода от сердечно-сосудистых причин в течение 24-х месяцев ($AUC=0,844$, $p<0,001$) (рисунок 14Б).

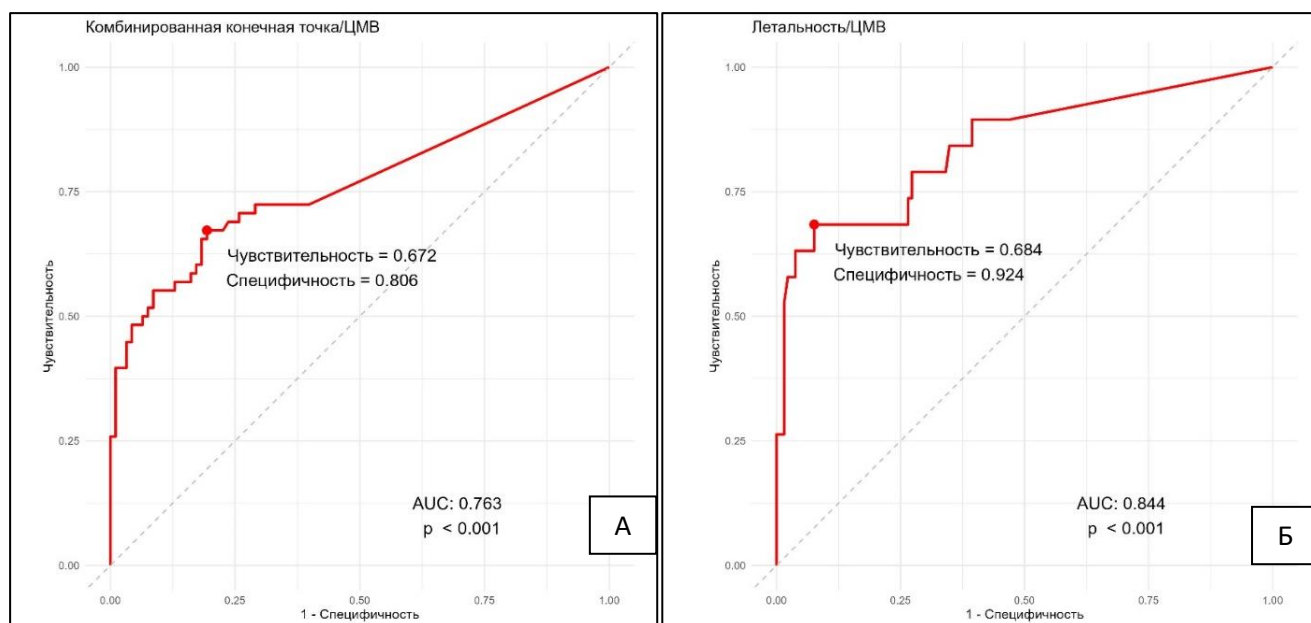


Рисунок 14 – ROC-кривые чувствительности (доля единицы) и специфичности (доля единицы) уровня ДНК ЦМВ в плазме крови в прогнозе развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (А) и смерти от сердечно-сосудистых причин (Б) у больных ХСН в течение 24 месяцев: значение площади под кривой (AUC) представлено вместе с оценкой уровня значимости (p)

Анализ вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по комбинированной конечной точке анализировался между

серопозитивными и серонегативными по ЦМВ пациентами с ХСН на основании построения кривых Каплана-Майера. Неблагоприятные сердечно-сосудистые события (рисунок 15А) и летальные исходы от сердечно-сосудистых причин (рисунок 15Б) в течение 24-х месяцев у серопозитивных по ЦМВ пациентов регистрировались значимо ($p < 0,001$) чаще, чем у серонегативных больных.

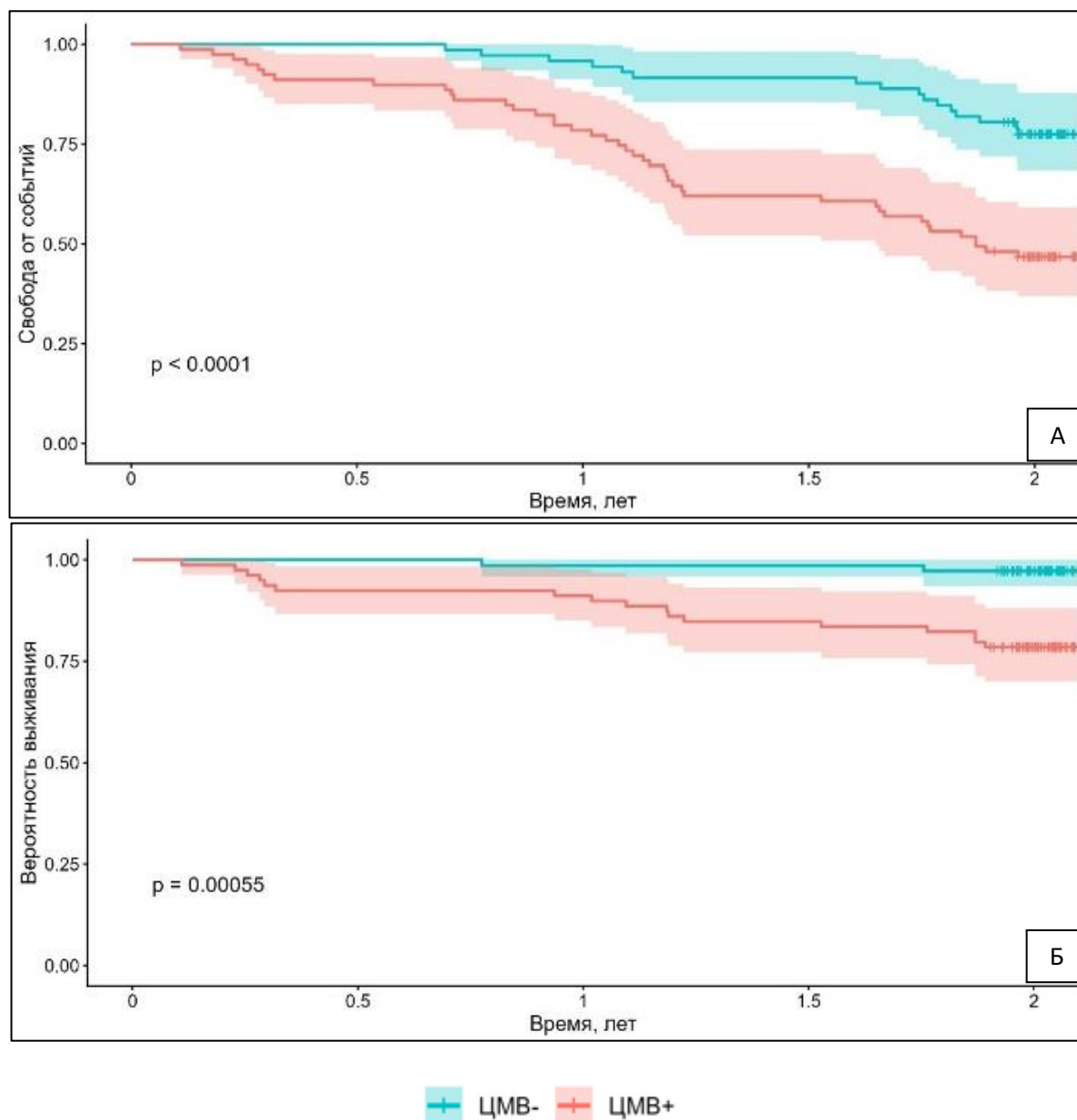


Рисунок 15 – Кривые Каплана-Майера вероятности наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (А) и смерти от сердечно-сосудистых причин (Б) в течение 24-х месяцев в зависимости от наличия ДНК ЦМВ

В таблице 10 показано изменение значения медианы количества ДНК ЦМВ при наличии признака (неблагополучное течение ХСН, мужской пол, наличие

фибрилляции предсердий, наличие IV ФК ХСН), а также влияние наличия признака на изменение медианы количества ДНК ЦМВ за 1 год. Количество ДНК ЦМВ в начале наблюдения ассоциировалось с неблагоприятным течением ХСН ($p < 0,001$) и наличием у пациентов IV ФК ХСН ($p < 0,001$), а изменение медианы ДНК ЦМВ в течение года показало зависимость с неблагоприятным течением патологии ($p = 0,006$).

Таблица 10 – Коэффициенты многофакторной квантильной регрессии для зависимой переменной ДНК ЦМВ

Критерий	Коэффициент	ДИ	P
Неблагоприятное течение ХСН	903,434	691,137; 1115,731	< 0,001
Неблагоприятное течение ХСН, изменение за 1 год	179,036	54,686; 303,387	0,006
Возраст, лет	12,141	-12,194; 36,476	0,321
Возраст, изменение за 1 год	-6,531	-21,186; 8,124	0,375
Пол (м)	176,523	-100,955; 454	0,207
Пол (м), изменение за 1 год	-67,731	-227,944; 92,482	0,400
ФП	-0,898	-189,13; 187,333	0,992
ФП, изменение за 1 год	-13,873	-118,451; 90,705	0,791
IV ФК ХСН	754,379	504,277; 1004,48	< 0,001
IV ФК ХСН, изменение за 1 год	-121,568	-249,425; 6,289	0,062

Количество ДНК ЦМВ умеренно прямо коррелировало с ФК ХСН ($r = 0,66$, $p = 0,001$) и с КДР ($r = 0,53$, $p = 0,01$), и, напротив, показало умеренную обратную зависимость с дистанцией в ТШХ ($r = -0,63$, $p = 0,001$) и ФВ ЛЖ ($r = -0,49$, $p = 0,01$) (таблица 11).

Таблица 11 – Корреляционный анализ зависимости содержания ДНК ЦМВ с клиническими, инструментальными и лабораторными параметрами

Параметр	R Spearman's	p
ФК ХСН	0,66	0,001

Продолжение таблицы 11

Параметр	R Spearman's	p
ТШХ	-0,63	0,001
ФВ ЛЖ	-0,49	0,01
КДР	0,53	0,01
СКФ	0,08	0,73
Общий холестерин	-0,15	0,62
ЛПНП	-0,18	0,6

Таким образом, исследование показало, что у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН, наличие ЦМВ является фактором риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и летального исхода по сравнению с теми, у кого ЦМВ не обнаруживался. Важно отметить, что у пациентов с благоприятным течением заболевания исходно вирусная нагрузка ЦМВ была ниже. Высокая концентрация ДНК ЦМВ в начале наблюдения ассоциировалась с прогрессированием ХСН ($p < 0,001$) и более тяжелым функциональным состоянием (IV ФК ХСН, $p < 0,001$).

Анализ данных выявил прямую корреляцию между уровнем вирусной нагрузки ЦМВ и тяжестью ХСН (по функциональному классу), и размерами левого желудочка (КДР). В то же время, чем выше была вирусная нагрузка, тем меньше пациенты проходили в тесте шестиминутной ходьбы и ниже была ФВ ЛЖ. Это указывает на прямое влияние вирусной активности на структуру и функцию сердечной мышцы, а также на общую работоспособность пациента.

На следующем этапе исследования была изучена взаимосвязь титра антител IgG к ЦМВ с клиническими проявлениями ХСН и риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

3.4 Зависимость содержания IgG ЦМВ с особенностями течения ХСН

Динамика титра IgG к ЦМВ в зависимости от особенностей течения ХСН показана на рисунке 16.

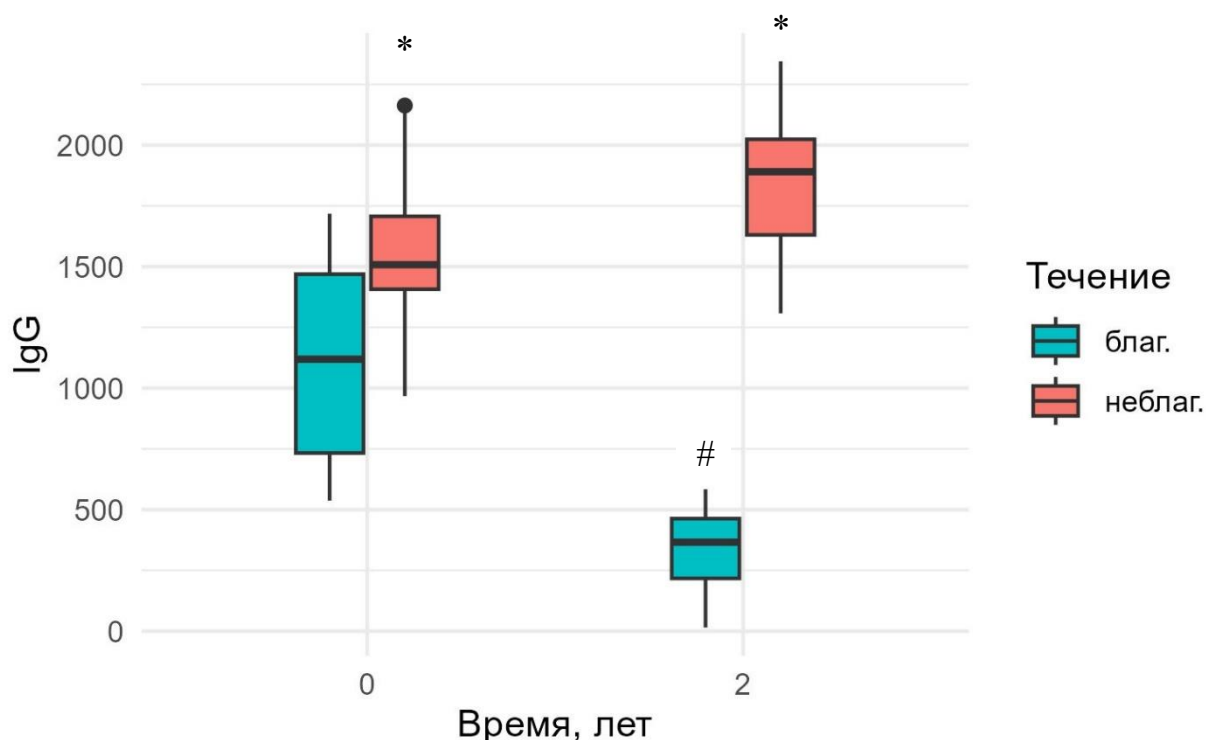


Рисунок 16 – Динамика содержания титра (ед/мл) IgG ЦМВ в плазме крови пациентов с благоприятным (благ.) и неблагоприятным (неблаг.) течением ХСН: «ящик с усами» отображает пять ключевых статистических показателей – минимальное значение (нижний «ус»), первый квартиль – нижняя граница ящика, медиана – линия внутри ящика, третий квартиль – верхняя граница ящика, максимальное значение (верхний «ус»)

Примечание - * - $p < 0,001$ по сравнению с благоприятным течением ХСН, # - $p < 0,001$ по сравнению с исходным значением.

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, $p < 0,001$). У пациентов с ухудшением клинико-инструментальных параметров ХСН сохранялся высокий титр IgG к ЦМВ через 24 месяца наблюдения (1921,0 ед/мл [733,0; 1459,0]), превысив несущественно исходные значения ($p = 0,131$), тогда как у больных со стабильным течением ХСН зарегистрировано значимое снижение

титра антител ($p < 0,001$) до 367,0 ед/мл [229,0; 465,0]. Также как исходно, так и через 24 месяца проспективного наблюдения титр антител был существенно ($p < 0,001$) выше у пациентов с неблагоприятным течением ХСН по сравнению с больными благоприятного течения патологии.

ROC-анализ по комбинированной конечной точке в зависимости от медианы IgG ЦМВ показал, что у пациентов с ХСН титр IgG ЦМВ более 1495,5 ед/мл прогнозирует с чувствительностью 86% и специфичностью 68% неблагоприятные сердечно-сосудистые события у больных ХСН в течение 2 лет ($AUC=0,840$, $p < 0,001$) (рисунок 17А). Также содержание титр IgG ЦМВ более 1495,5 ед/мл с чувствительностью 100% и специфичностью 86% прогнозирует наступление летального исхода от сердечно-сосудистых причин в течение 24-х месяцев ($AUC=0,947$, $p < 0,001$) (рисунок 17Б).

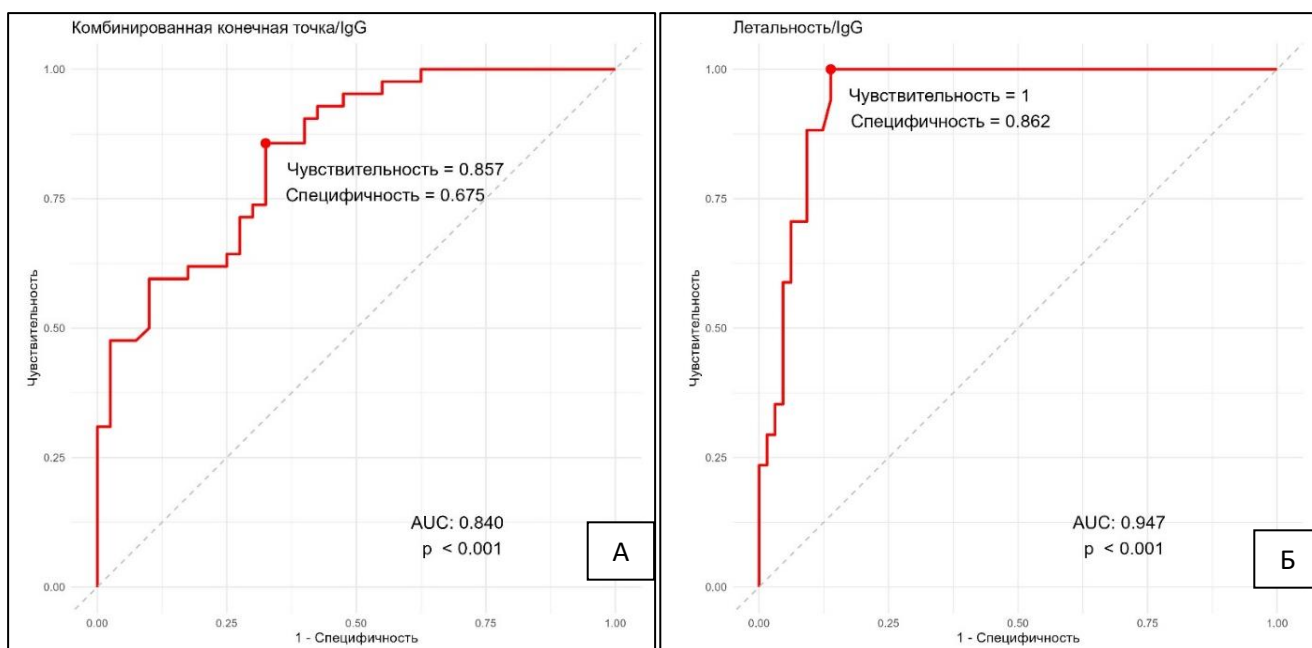


Рисунок 17 – ROC-кривые чувствительности (доля единицы) и специфичности (доля единицы) титра IgG ЦМВ в плазме крови в прогнозе развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (А) и смерти от сердечно-сосудистых причин (Б) у больных ХСН в течение 24 месяцев: значение площади под кривой (AUC) представлено вместе с оценкой уровня значимости (p)

При оценке вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 24 месяцев наблюдения пациенты в зависимости от титра IgG

ЦМВ в начале периода наблюдения были разделены на группы в зависимости от медианы данного показателя: 41 человек – с титром IgG ЦМВ $\leq 1495,5$ ед/мл, 41 человек – с титром IgG ЦМВ $> 1495,5$ ед/мл. Неблагоприятные сердечно-сосудистые события (рисунок 18А) и летальные исходы от сердечно-сосудистых причин (рисунок 18Б) в течение 24-х месяцев после госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у больных с титром IgG ЦМВ $> 1495,5$ ед/мл регистрировались значительно чаще ($p < 0,001$).

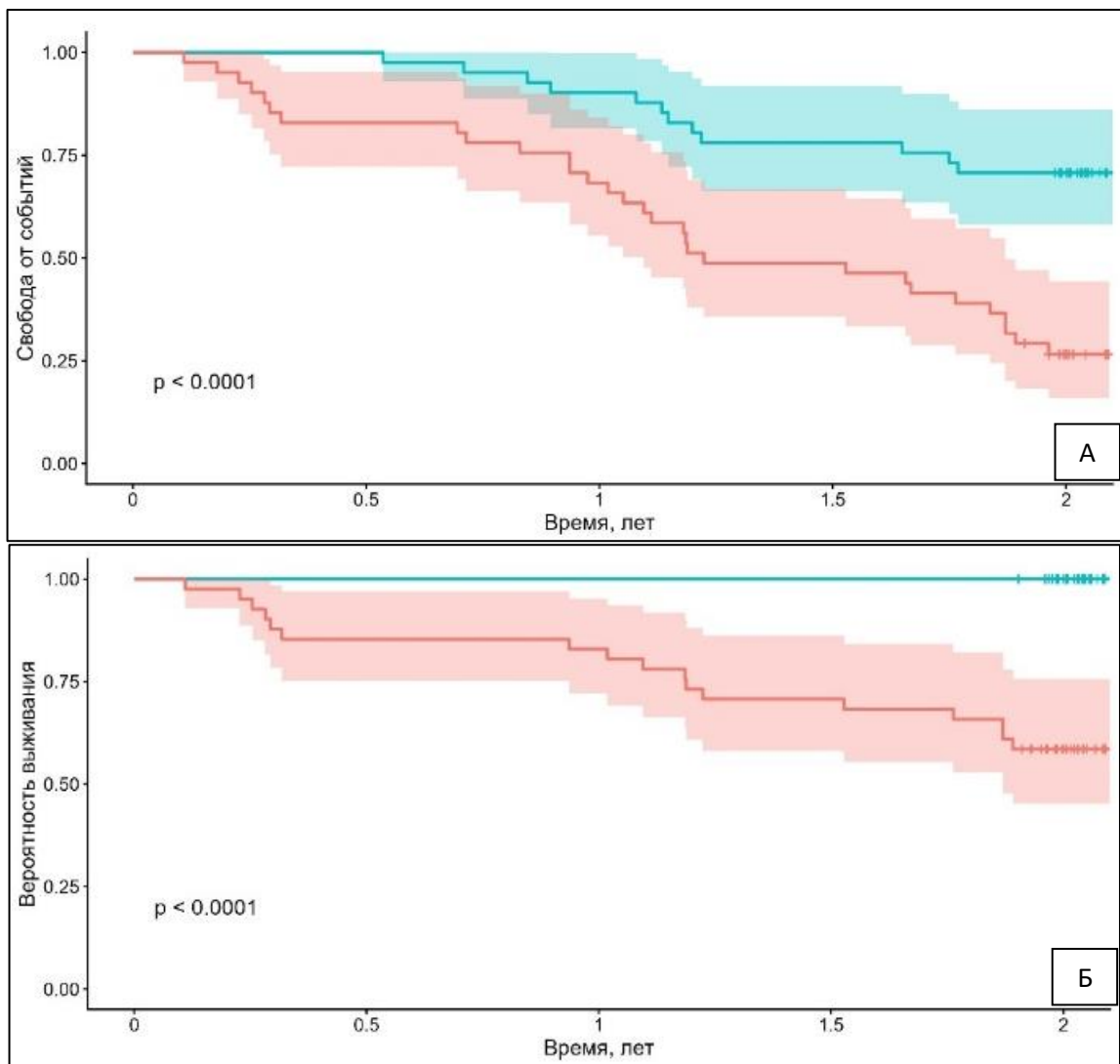


Рисунок 18 – Кривые Каплана-Майера вероятности наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (А) и смерти от сердечно-сосудистых причин (Б) в течение 24-х месяцев в зависимости от медианы титра IgG ЦМВ

В таблице 12 показано изменение значения медианы титра IgG ЦМВ при наличии признака (неблагополучное течение ХСН, мужской пол, наличие фибрилляции предсердий, наличие ФК ХСН IV), а также влияние наличия признака на изменение медианы количества ДНК ЦМВ за 1 год. Титр IgG ЦМВ в начале наблюдения ассоциировалось с неблагоприятным течением ХСН ($p < 0,001$) и наличием у пациентов IV ФК ХСН ($p = 0,031$), а изменение медианы титра IgG ЦМВ в течение года показало зависимость от неблагоприятного течения патологии ($p < 0,001$).

Таблица 12 – Коэффициенты многофакторной квантильной регрессии для зависимой переменной IgG ЦМВ

Критерий	Коэффициент	ДИ	P
Неблагоприятное течение ХСН	438,793	304,958;572,628	< 0,001
Неблагоприятное течение ХСН, изменение за 1 год	533,417	450,539;616,295	< 0,001
Возраст, лет	0,787	-17,392;18,966	0,931
Возраст, изменение за 1 год	3,709	-5,996;13,414	0,446
Пол (м)	77,264	-170,009;324,537	0,533
Пол (м), изменение за 1 год	-32,507	-160,904;95,89	0,613
ФП	-23,663	-221,752;174,425	0,811
ФП, изменение за 1 год	5,310	-89,892;100,513	0,911
IV ФК ХСН	-185,921	-354,233;-17,61	0,031
IV ФК ХСН, изменение за 1 год	77,655	-10,084;165,394	0,082

Таким образом, исходно у пациентов с благоприятным течением ХСН титр IgG к ЦМВ был существенно ниже по сравнению с группой неблагоприятного течения ($p < 0,001$), продемонстрировав значимое снижение через 12 месяцев наблюдения. У пациентов с неблагоприятным течением ХСН сохранялся высокий титр IgG к ЦМВ через 2 года наблюдения. Также высокий титр IgG к ЦМВ является фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и летальных

исходов в течение 24-х месяцев после госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН.

Результаты, полученные в данном и предыдущих разделах указывают на взаимосвязь ЦМВ с особенностями течения ХСН и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Поэтому на следующем этапе анализа была оценена взаимосвязь маркеров воспаления и фиброза с особенностями течения ХСН и с уровнем вирусной нагрузки и титром IgG к ЦМВ в исследуемой когорте больных для выявления возможных механизмов, через которые цитомегаловирус реализует негативное влияние на функционирование сердечно-сосудистой системы.

3.5 Зависимость концентрации цитокинов с наличием ДНК цитомегаловируса и их прогностическая значимость в оценке риска неблагоприятного течения ХСН

Концентрация цитокинов в крови определялась только при включении пациентов в исследование во время госпитализации. У пациентов, у которых в течение последующих 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 были существенно выше по сравнению с больными с благоприятным течением ХСН (таблица 13).

Таблица 13 – Уровни цитокинов в зависимости от особенностей течения ХСН, (Ме [Q25; Q75])

Цитокин	Все пациенты	Благоприятное течение (n = 84)	Неблагоприятное течение (n = 67)	P
ST2, пг/мл	26,7 [23,6; 29,0]	23,2 [22,3; 26,1]	27,8 [26,5; 31,3]	0,035
ФНО- α , пг/мл	7,4 [5,4; 10,4]	6,1 [4,7; 9,1]	9,4 [6,8; 11,8]	0,02
Интерлейкин-1 β , пг/мл	17,1 [14,7; 21,6]	16,1 [14,2; 19,0]	19,7 [15,3; 23,6]	0,039

Также у серопозитивных по ЦМВ больных зарегистрированы значимо более высокие уровни ФНО- α ($p=0,001$) и ИЛ-1 β ($p=0,03$) по сравнению с серонегативными по ЦМВ пациентами (таблица 14).

Таблица 14 – Уровни цитокинов в зависимости от наличия ДНК ЦМВ, (Me [Q25; Q75])

Цитокин	Все пациенты	ЦМВ - (n = 72)	ЦМВ + (n = 79)	P
ФНО- α , пг/мл	7,4 [5,4; 10,4]	5,5 [4,3; 7,5]	9,1 [6,6; 11,4]	0,001
Интерлейкин-1 β , пг/мл	17,1 [14,7; 21,6]	15,2 [12,4; 17,5]	19,5 [16,2; 23,7]	0,03

ROC-анализ по комбинированной конечной точке в зависимости от медианы ST2 показал, что у пациентов с ХСН содержание в крови данного биомаркера более 26,7 пг/мл позволяет с чувствительностью 89% и специфичностью 68% прогнозировать неблагоприятные сердечно-сосудистые события у больных ХСН в течение 2 лет (AUC=0,844, $p < 0,001$) (рисунок 19А). Также содержание ST2 более 26,7 пг/мл с чувствительностью 63% и специфичностью 90% прогнозирует наступление летального исхода от сердечно-сосудистых причин в течение 24-х месяцев (AUC=0,809, $p < 0,001$) (рисунок 19Б).

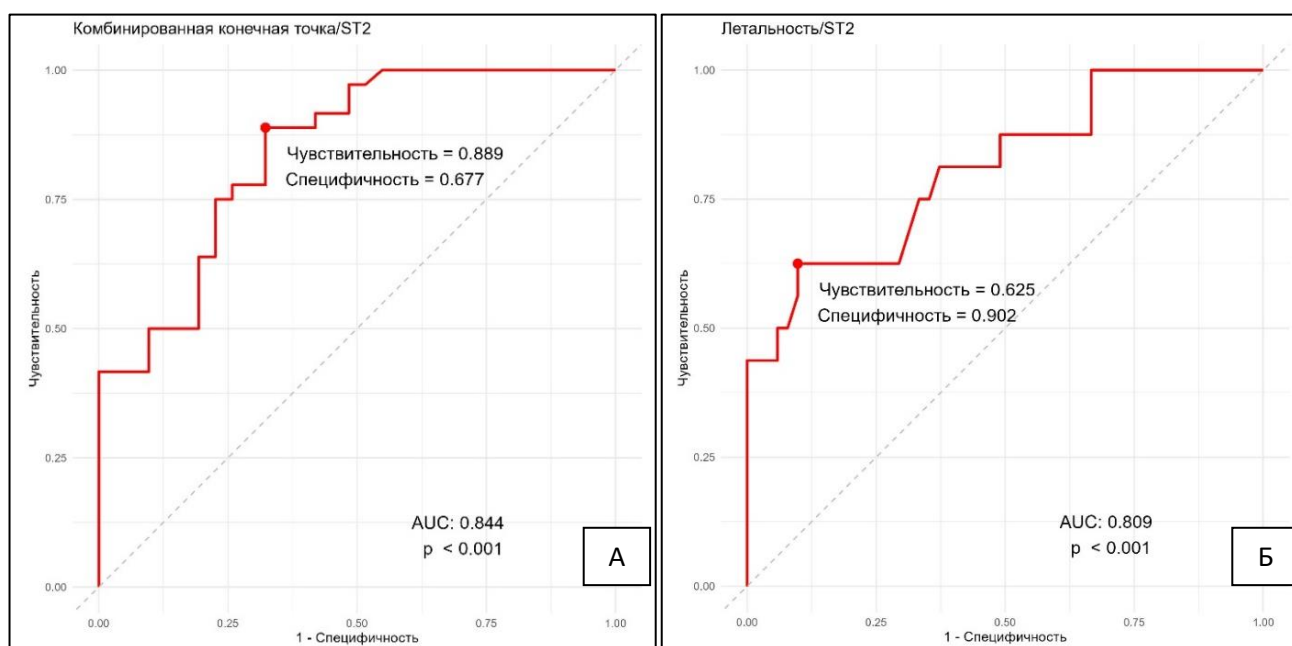


Рисунок 19 – ROC-кривые чувствительности (доля единицы) и специфичности (доля единицы) уровня ST2 в плазме крови в прогнозе развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (А) и смерти от сердечно-сосудистых причин (Б) у больных ХСН в течение 24 месяцев: значение площади под кривой (AUC) представлено вместе с оценкой уровня значимости (p)

Неблагоприятные сердечно-сосудистые события ($p < 0,001$) (рисунок 20А) и летальные исходы от сердечно-сосудистых причин ($p = 0,002$) (рисунок 20Б) в течение 24-х месяцев после госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у пациентов с уровнем ST2 $> 26,7$ пг/мл регистрировались значительно чаще.

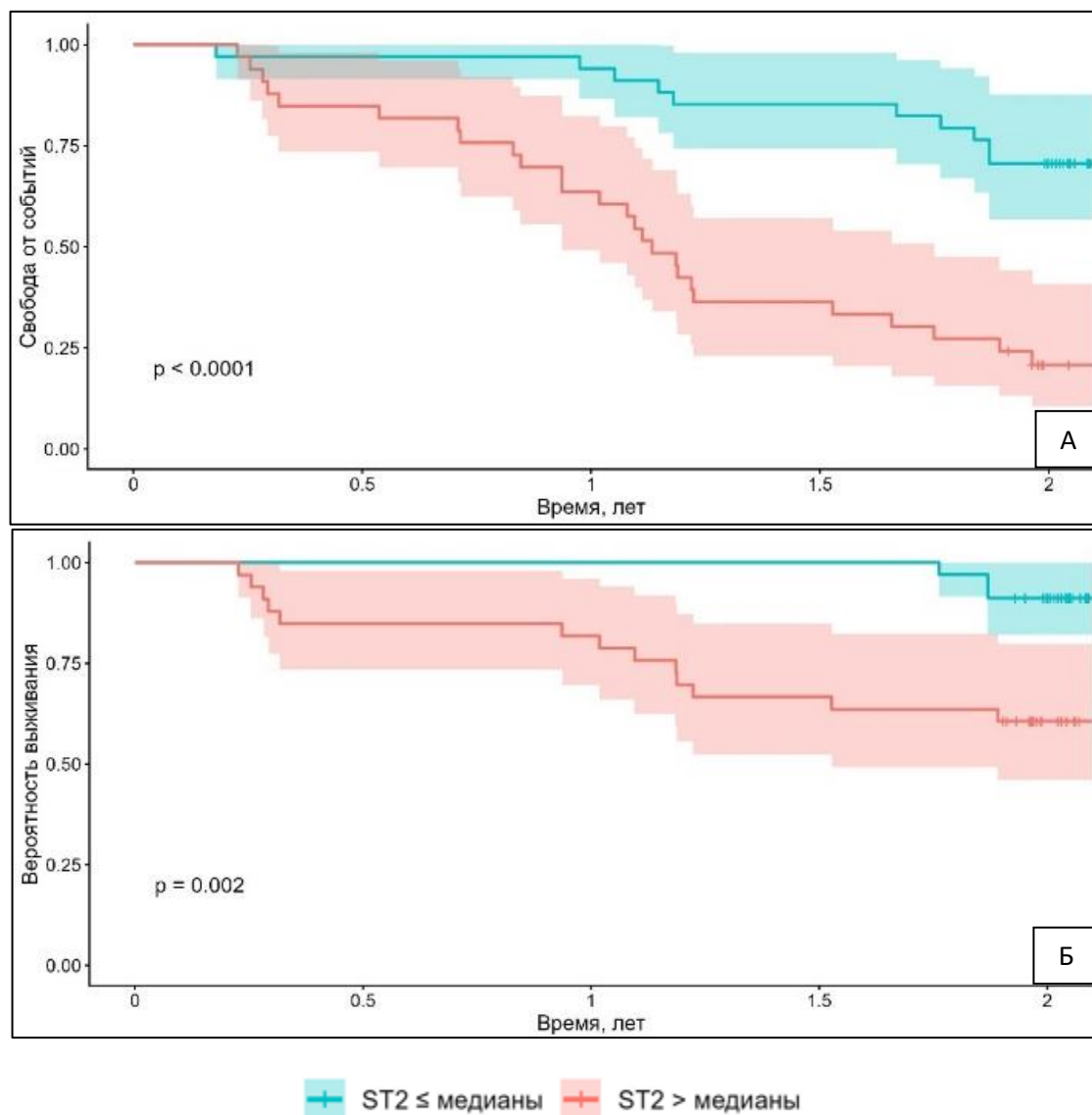


Рисунок 20 – Кривые Каплана-Майера вероятности наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (А) и смерти от сердечно-сосудистых причин (Б) в течение 24-х месяцев в зависимости от медианы уровня ST2 в крови

ROC-анализ по комбинированной конечной точке в зависимости от медианы ИЛ-1 β показал, что у пациентов с ХСН содержание в крови данного биомаркера более 17,1 пг/мл позволяет с чувствительностью 57% и специфичностью 77% прогнозировать неблагоприятные сердечно-сосудистые события у больных ХСН в течение ближайших 2 лет ($AUC = 0,669$, $p < 0,001$) (рисунок 21А). Также содержание

ИЛ-1 β более 17,1 пг/мл с чувствительностью 63% и специфичностью 72% прогнозирует наступление летального исхода от сердечно-сосудистых причин в течение 24-х месяцев (AUC=0,716, p=0,003) (рисунок 21Б).

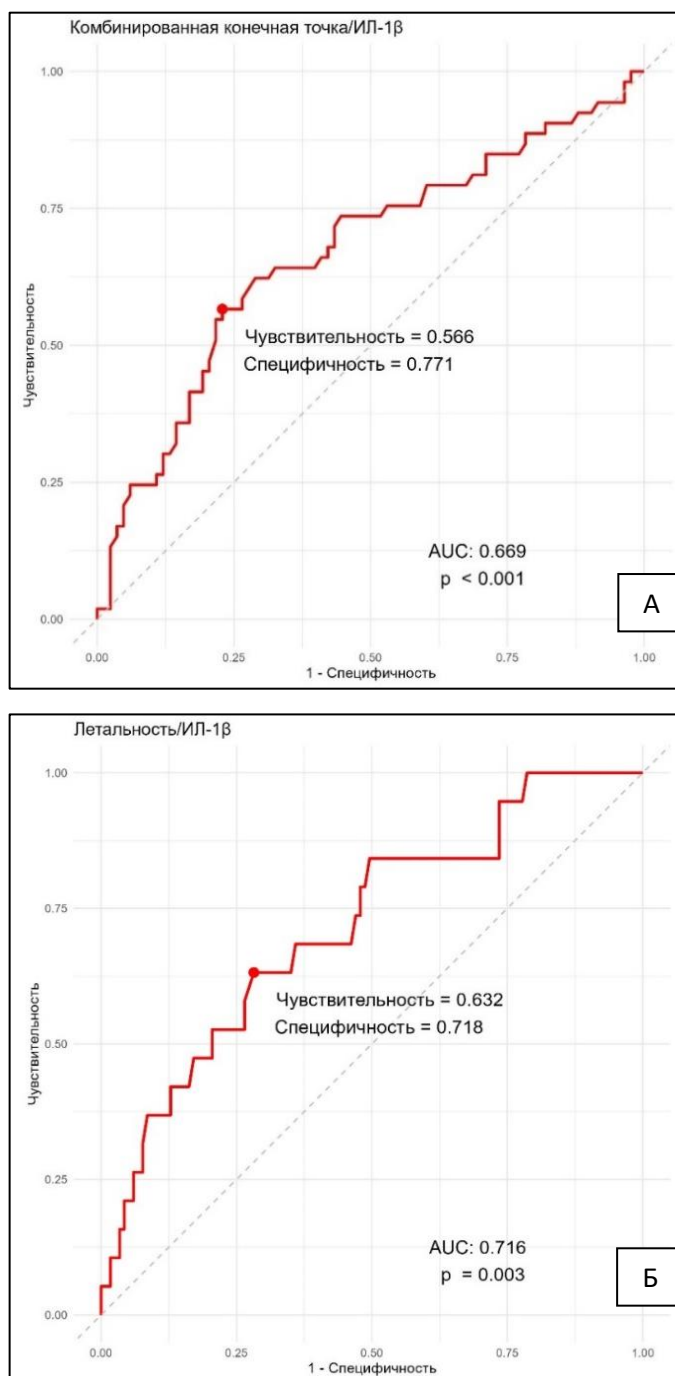


Рисунок 21 – ROC-кривые чувствительности (доля единицы) и специфичности (доля единицы) уровня ИЛ-1 β в плазме крови в прогнозе развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (А) и смерти от сердечно-сосудистых причин (Б) у больных ХСН в течение 24 месяцев: значение площади под кривой (AUC) представлено вместе с оценкой уровня значимости (p)

Неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение 24-х месяцев после госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у пациентов с уровнем ИЛ-1 β > 17,1 пг/мл регистрировались значительно чаще ($p=0,002$) (рисунок 22А). При медиане ИЛ-1 β > 17,1 пг/мл летальные исходы от сердечно-сосудистых причин регистрировались несущественно чаще ($p=0,061$) по сравнению с уровнем ИЛ-1 β \leq 17,1 пг/мл (рисунок 22Б).

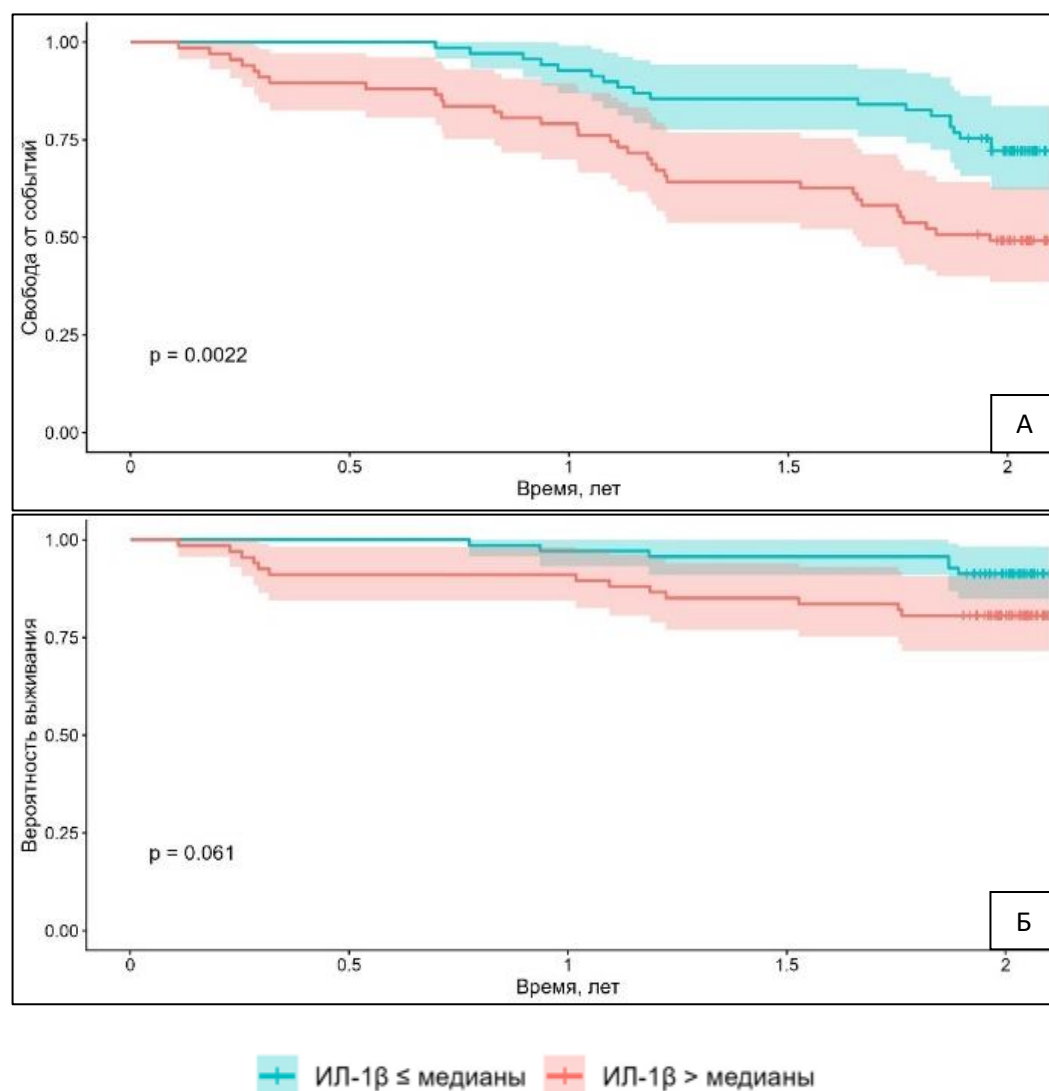


Рисунок 22 – Кривые Каплана-Майера вероятности наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (А) и смерти от сердечно-сосудистых причин (Б) в течение 24-х месяцев в зависимости от медианы уровня ИЛ-1 β в крови

ROC-анализ по комбинированной конечной точке в зависимости от медианы ФНО- α показал, что у пациентов с ХСН содержание в крови данного биомаркера более 7,4 пг/мл позволяет с чувствительностью 91% и специфичностью 43%

прогнозировать неблагоприятные сердечно-сосудистые события у больных ХСН в течение 2 лет ($AUC=0,73$, $p<0,001$) (рисунок 23А).

Также содержание ФНО- α более 7,4 пг/мл с чувствительностью 68% и специфичностью 71% прогнозирует наступление летального исхода от сердечно-сосудистых причин в течение последующих 24-х месяцев ($AUC=0,72$, $p=0,002$) (рисунок 23Б).

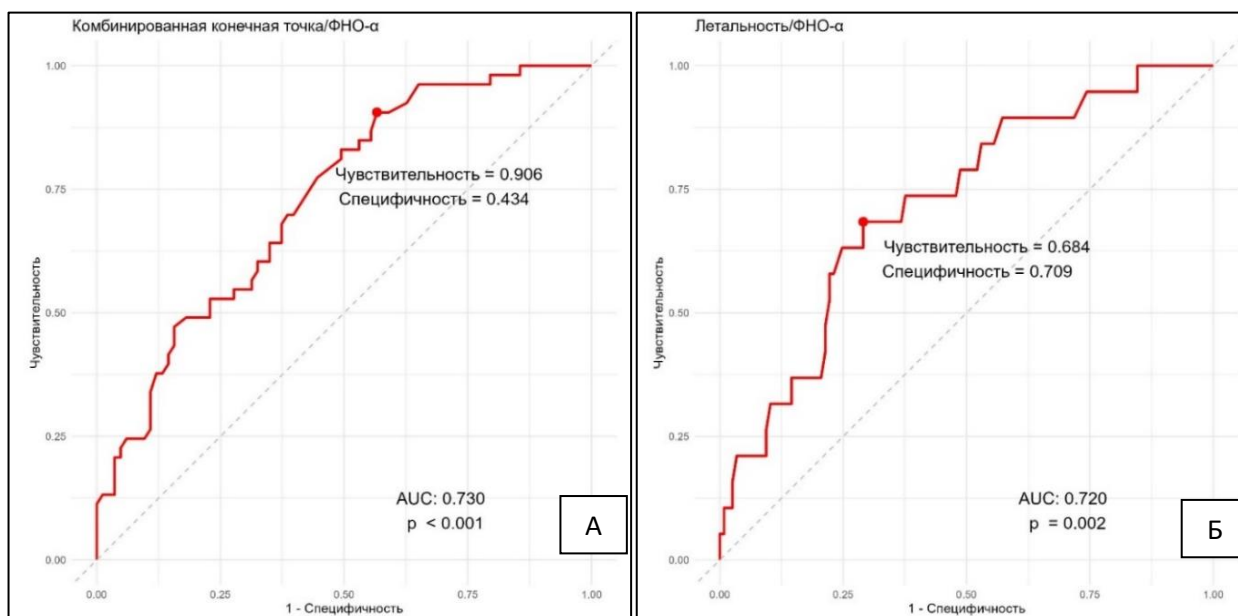


Рисунок 23 – ROC-кривые чувствительности (доля единицы) и специфичности (доля единицы) уровня ФНО- α в плазме крови в прогнозе развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (А) и смерти от сердечно-сосудистых причин (Б) у больных ХСН в течение 24 месяцев: значение площади под кривой (AUC) представлено вместе с оценкой уровня значимости (p)

Неблагоприятные сердечно-сосудистые события ($p<0,001$) (рисунок 24А) и летальные исходы от сердечно-сосудистых причин ($p=0,018$) (рисунок 24Б) в течение 24-х месяцев после госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у пациентов с уровнем ФНО- $\alpha > 7,4$ пг/мл регистрировались значительно чаще.

Таким образом, у больных с неблагоприятным течением ХСН исходно зарегистрированы повышенные уровни ST2, ФНО- α и ИЛ-1 β . Также у серопозитивных по ЦМВ больных зарегистрированы значительно более высокие уровни ФНО- α и ИЛ-1 β по сравнению с серонегативными по ЦМВ пациентами. Неблагоприятные сердечно-сосудистые события и летальные исходы в течение 24-

х месяцев после госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у пациентов с уровнями исследованных биомаркеров воспаления выше медианы регистрировались значимо чаще. Это указывает на возможную роль активной цитомегаловирусной инфекции в патогенезе ХСН через активацию воспаления в миокарде.

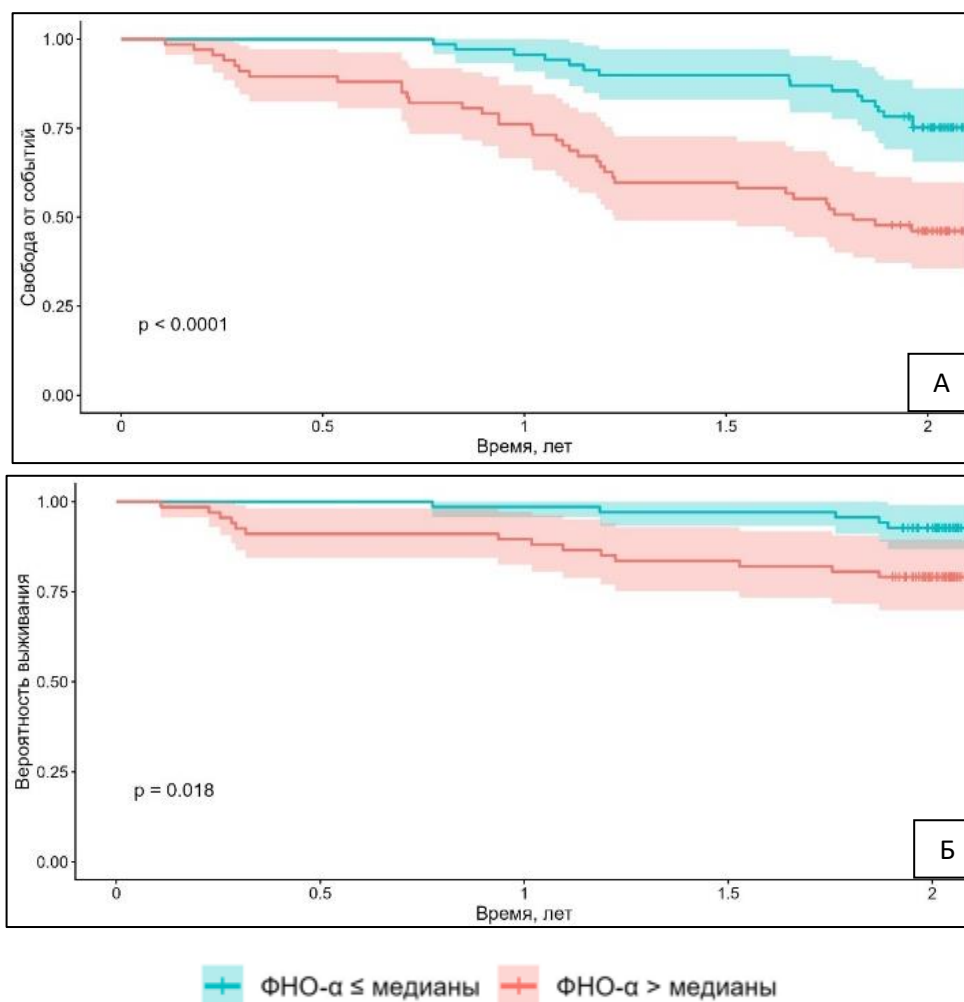


Рисунок 24 – Кривые Каплана-Майера вероятности наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (А) и смерти от сердечно-сосудистых причин (Б) в течение 24-х месяцев в зависимости от медианы уровня ФНО-α в крови

Важным звеном патогенеза ХСН является развитие дезадаптивного ремоделирования с диффузным фиброзом миокарда. Поэтому на следующем этапе анализа была оценена динамика уровня ММП-9 в исследуемой когорте пациентов.

3.6 Динамика уровня ММП-9 в зависимости от особенностей течения ХСН и его прогностическая значимость в оценке риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Динамика уровня ММП-9 в зависимости от особенностей течения ХСН показана на рисунке 25.

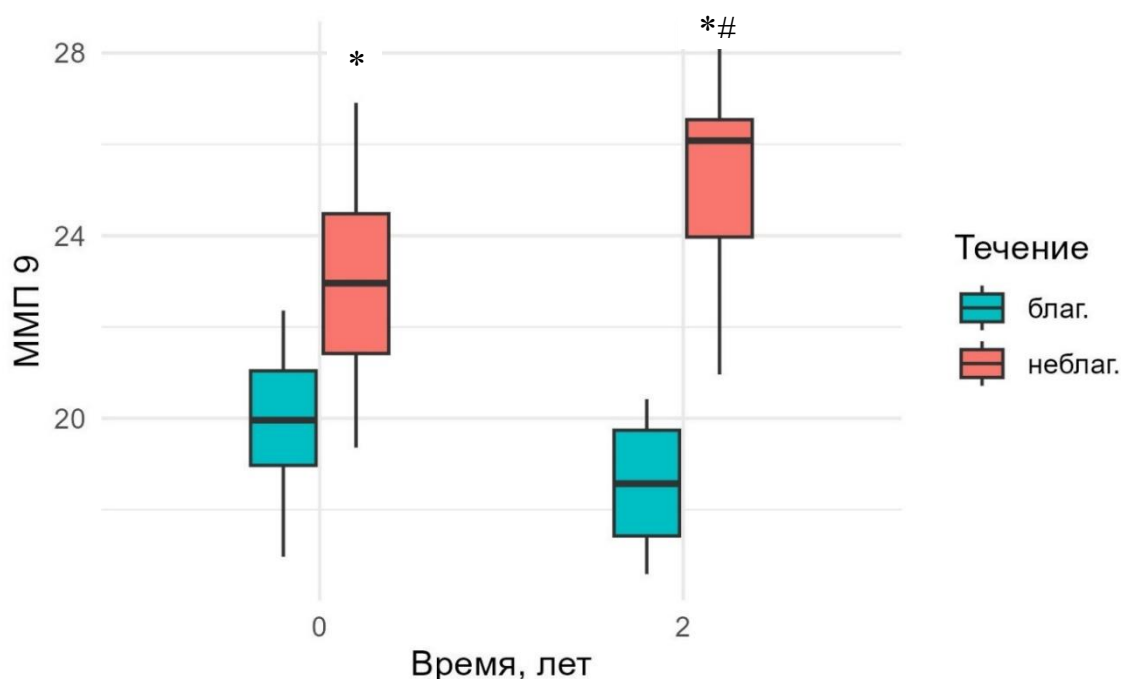


Рисунок 25 – Динамика содержания (пг/мл) ММП-9 в плазме крови пациентов с благоприятным (благ.) и неблагоприятным (неблаг.) течением ХСН: «ящик с усами» отображает пять ключевых статистических показателей - минимальное значение (нижний "ус"), первый квартиль – нижняя граница ящика, медиана – линия внутри ящика, третий квартиль – верхняя граница ящика, максимальное значение (верхний "ус")

Примечание - * - $p < 0,001$ по сравнению с благоприятным течением ХСН, # - $p = 0,042$ по сравнению с исходным значением.

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, $p < 0,001$). У пациентов с ухудшением клинико-инструментальных параметров ХСН сохранялась высокая концентрация ММП-9 через 24 месяца наблюдения (26,1 нг/мл [24,0; 26,5]), превысив существенно исходные значения ($p = 0,042$), тогда как у больных со

стабильным течением ХСН зарегистрировано незначимое снижение уровня данного биомаркера ($p=0,351$) до 18,6 нг/мл [17,4; 19,7,0]. Также как исходно, так и через 24 месяца проспективного наблюдения содержание ММП-9 было существенно ($p<0,001$) выше у пациентов с неблагоприятным течением ХСН по сравнению с больными благоприятного течения патологии.

ROC-анализ по комбинированной конечной точке в зависимости от медианы ММП-9 показал, что у пациентов с ХСН содержание в крови данного биомаркера более 21,4 нг/мл позволяет с чувствительностью 90% и специфичностью 87% прогнозировать неблагоприятные сердечно-сосудистые события у больных ХСН в течение 2 лет ($AUC=0,942$, $p<0,001$) (рисунок 26А). Также содержание ММП-9 более 21,4 нг/мл с чувствительностью 94% и специфичностью 66% прогнозирует наступление летального исхода от сердечно-сосудистых причин в течение 24-х месяцев ($AUC=0,855$, $p=0,002$) (рисунок 26Б).

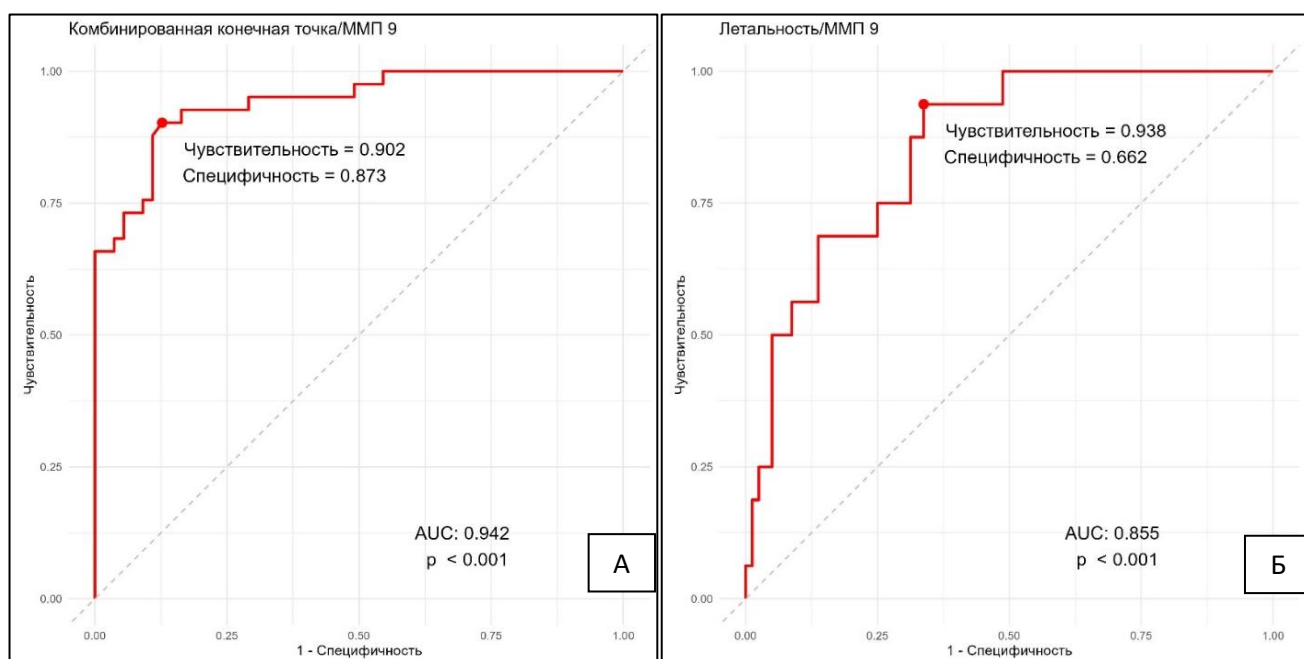


Рисунок 26 – ROC-кривые чувствительности (доля единицы) и специфичности (доля единицы) уровня ММП-9 в плазме крови в прогнозе развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (А) и смерти от сердечно-сосудистых причин (Б) у больных ХСН в течение 24 месяцев: значение площади под кривой (AUC) представлено вместе с оценкой уровня значимости (p)

Неблагоприятные сердечно-сосудистые события (рисунок 27А) и летальные исходы от сердечно-сосудистых причин (рисунок 27Б) в течение 24-х месяцев после госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у пациентов с уровнем ММП-9 > 21,4 нг/мл регистрировались значительно чаще ($p < 0,001$).

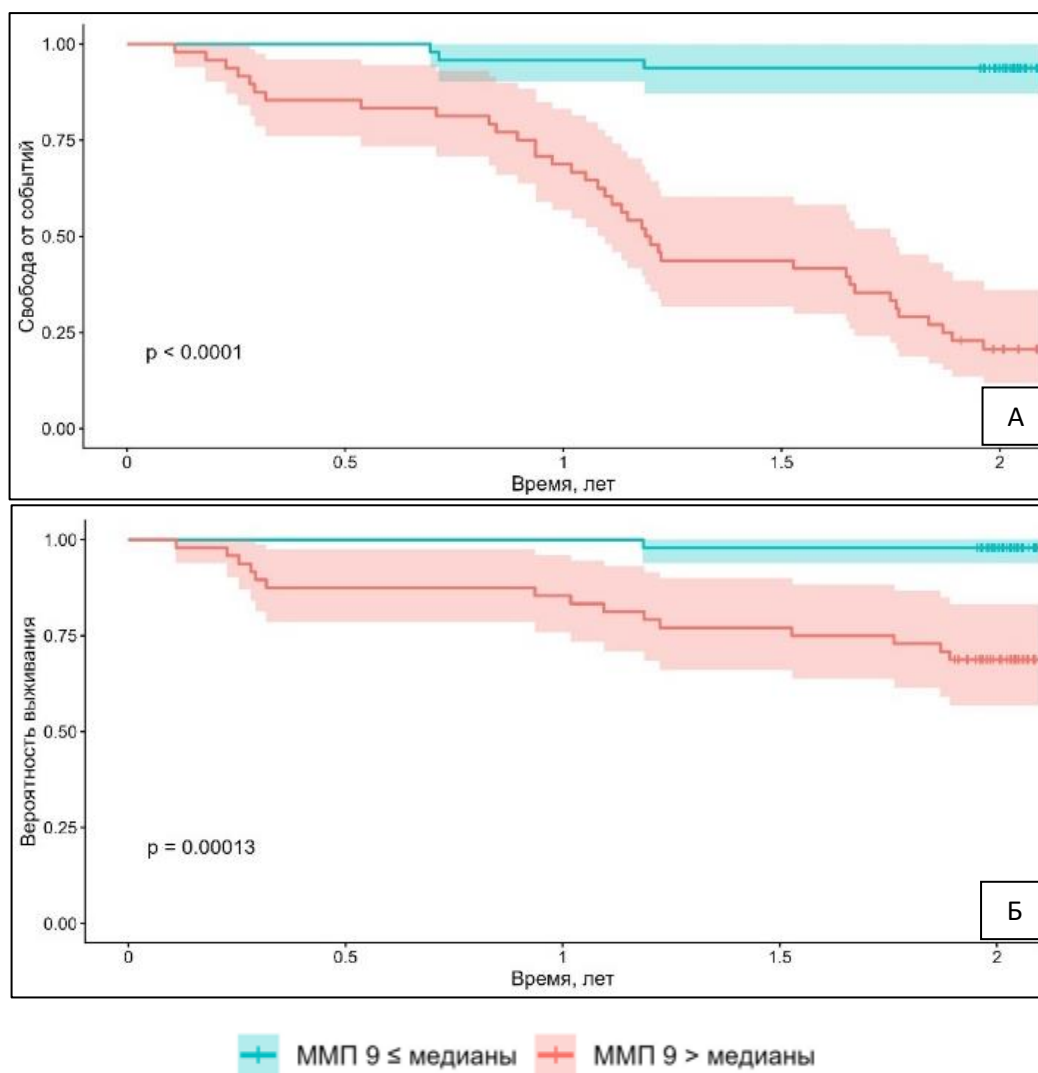


Рисунок 27 – Кривые Каплана-Майера вероятности наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (А) и смерти от сердечно-сосудистых причин (Б) в течение 24-х месяцев в зависимости от медианы уровня ММП-9 в крови

В таблице 15 показано изменение значения медианы уровня ММП-9 при наличии признака (неблагополучное течение ХСН, мужской пол, наличие фибрилляции предсердий, наличие IV ФК ХСН 4), а также влияние наличия признака на изменение медианы уровня ММП-9. Содержание ММП-9 в начале

наблюдения и изменение медианы маркера в течение года ассоциировалось с неблагоприятным течением ХСН ($p < 0,001$).

Таблица 15 – Коэффициенты многофакторной квантильной регрессии для зависимой переменной ММП-9

Критерий	Коэффициент	ДИ	P
Неблагоприятное течение ХСН	3,342	2,32;4,363	< 0,001
Неблагоприятное течение ХСН, изменение за 1 год	1,658	1,033;2,283	< 0,001
Возраст, лет	-0,047	-0,152;0,058	0,373
Возраст, изменение за 1 год	0,025	-0,049;0,099	0,501
Пол (м)	-0,880	-2,222;0,462	0,194
Пол (м), изменение за 1 год	0,150	-0,742;1,042	0,737
ФП	0,327	-0,631;1,286	0,496
ФП, изменение за 1 год	-0,065	-0,744;0,614	0,849
IV ФК ХС	-0,156	-1,229;0,918	0,772
IV ФК ХСН, изменение за 1 год	0,200	-0,627;1,026	0,629

Уровень ММП-9 прямо коррелировал с ФК ХСН ($r=0,69$, $p=0,001$) и с КДР ($r=0,62$, $p=0,002$), и, напротив, показал умеренную обратную зависимость с дистанцией в ТШХ ($r=-0,59$, $p=0,001$) и ФВ ЛЖ ($r=-0,52$, $p=0,001$)

Таким образом, исследование показало, что на начальном этапе у пациентов с благоприятным прогнозом ХСН уровень ММП-9 был существенно ниже, чем у пациентов с неблагоприятным течением ($p < 0,001$). У пациентов, чьи клинические и инструментальные показатели ХСН ухудшились, наблюдалось сохранение высокой концентрации ММП-9 даже через 24 месяца, что значительно превышало их первоначальные значения ($p=0,042$). Более того, в течение двух лет наблюдения, наличие уровня ММП-9 выше медианы ассоциировалось со статистически значимым увеличением частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и летальных исходов ($p < 0,001$).

3.7 Связь концентрации NT-proBNP с особенностями течения ХСН

Динамика уровня NT-proBNP в зависимости от особенностей течения ХСН показана на рисунке 28. Исходно содержание NT-proBNP было существенно выше у больных с неблагоприятным течением ХСН ($p=0,001$). Однако, через 1 год наблюдения содержание NT-proBNP значимо ($p<0,001$) снизилось по сравнению с исходными значениями как у пациентов с благоприятным течением ХСН, так и с неблагоприятным течением патологии. При этом в обеих группах наблюдения уровень данного биомаркера существенно не различался. В следующей точке наблюдения (24 месяца) уровни NT-proBNP существенно не изменились по сравнению с предыдущим значением (12 месяцев) в обеих группах наблюдения.

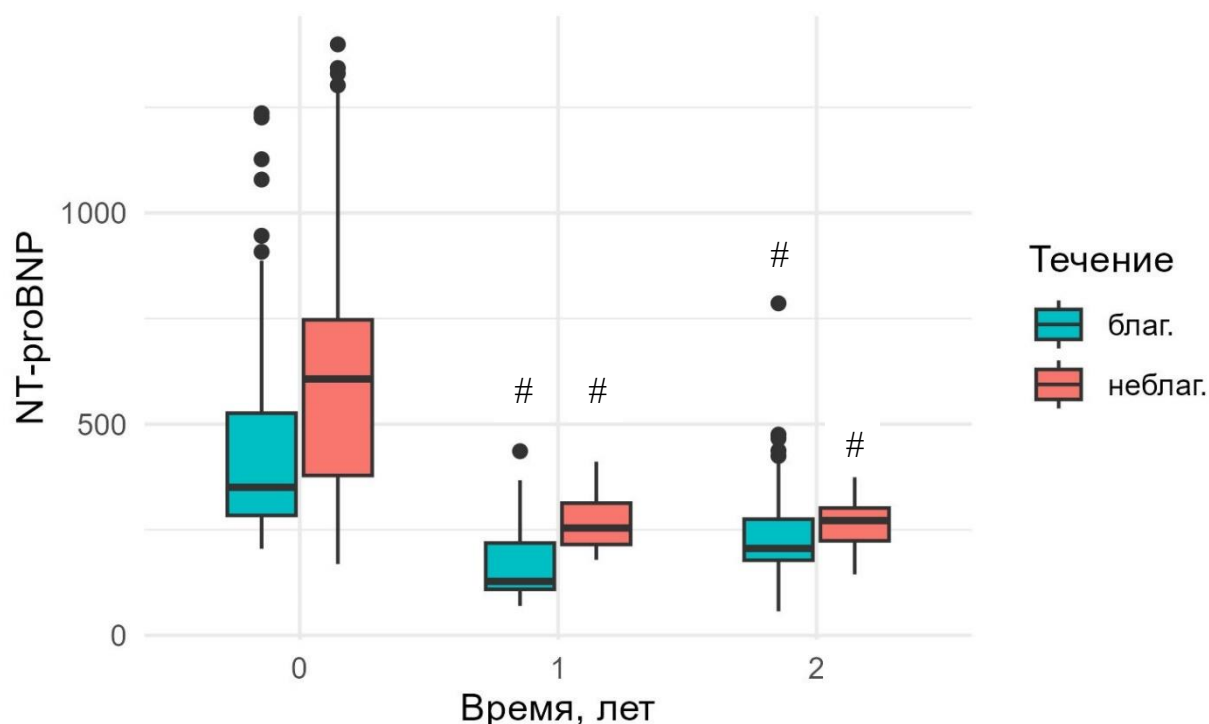


Рисунок 28 – Динамика содержания (пг/мл) NT-proBNP в плазме крови пациентов с благоприятным (благ.) и неблагоприятным (неблаг.) течением ХСН: «ящик с усами» отображает пять ключевых статистических показателей - минимальное значение (нижний "ус"), первый квартиль – нижняя граница ящика, медиана - линия внутри ящика, третий квартиль – верхняя граница ящика, максимальное значение (верхний "ус")

Примечание - * - $p<0,001$ по сравнению с исходным значением.

ROC-анализ по комбинированной конечной точке в зависимости от медианы NT-proBNP установлено, что у пациентов с ХСН содержание в крови данного биомаркера более 416 пг/мл позволяет с чувствительностью 66% и специфичностью 71% прогнозировать неблагоприятные сердечно-сосудистые события у больных ХСН в течение 2 лет (AUC=0,722, $p < 0,001$) (рисунок 29А). Также содержание NT-proBNP более 416 пг/мл с чувствительностью 63% и специфичностью 64% прогнозирует наступление летального исхода от сердечно-сосудистых причин в течение 24-х месяцев (AUC=0,679, $p = 0,017$) (рисунок 29Б).

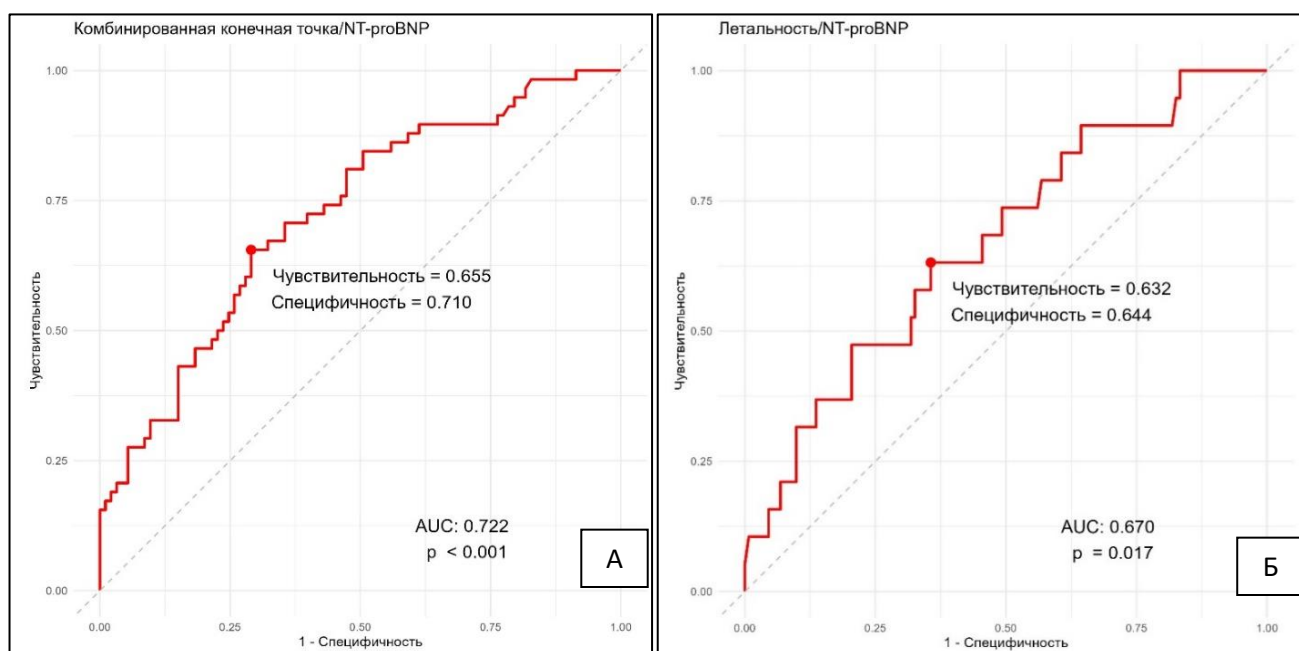


Рисунок 29 – ROC-кривые чувствительности (доля единицы) и специфичности (доля единицы) уровня NT-proBNP в крови в прогнозе развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (А) и смерти от сердечно-сосудистых причин (Б) у больных ХСН в течение 24 месяцев: значение площади под кривой (AUC) представлено вместе с оценкой уровня значимости (p)

Неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение 24-х месяцев после госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у пациентов с уровнем NT-proBNP > 416 пг/мл регистрировались значительно чаще ($p < 0,001$) (рисунок 30А). При медиане NT-proBNP > 416 пг/мл летальные исходы от сердечно-сосудистых причин регистрировались несущественно чаще ($p = 0,068$) по сравнению с уровнем NT-proBNP \leq 416 пг/мл (рисунок 30Б).

В таблице 16 показано изменение значения медианы уровня NT-proBNP при наличии признака (неблагополучное течение ХСН, мужской пол, наличие фибрилляции предсердий, наличие ФК ХСН IV), а также влияние наличия признака на изменение медианы уровня NT-proBNP за 1 год. Содержание NT-proBNP в начале наблюдения ассоциировалось с неблагоприятным течением ХСН ($p < 0,001$) и наличием у пациентов IV ФК ХСН ($p < 0,001$), а изменение медианы титра NT-proBNP в течение года показало отрицательную зависимость от неблагоприятного течения патологии ($p < 0,001$) и наличия IV ФК ХСН ($p < 0,001$).

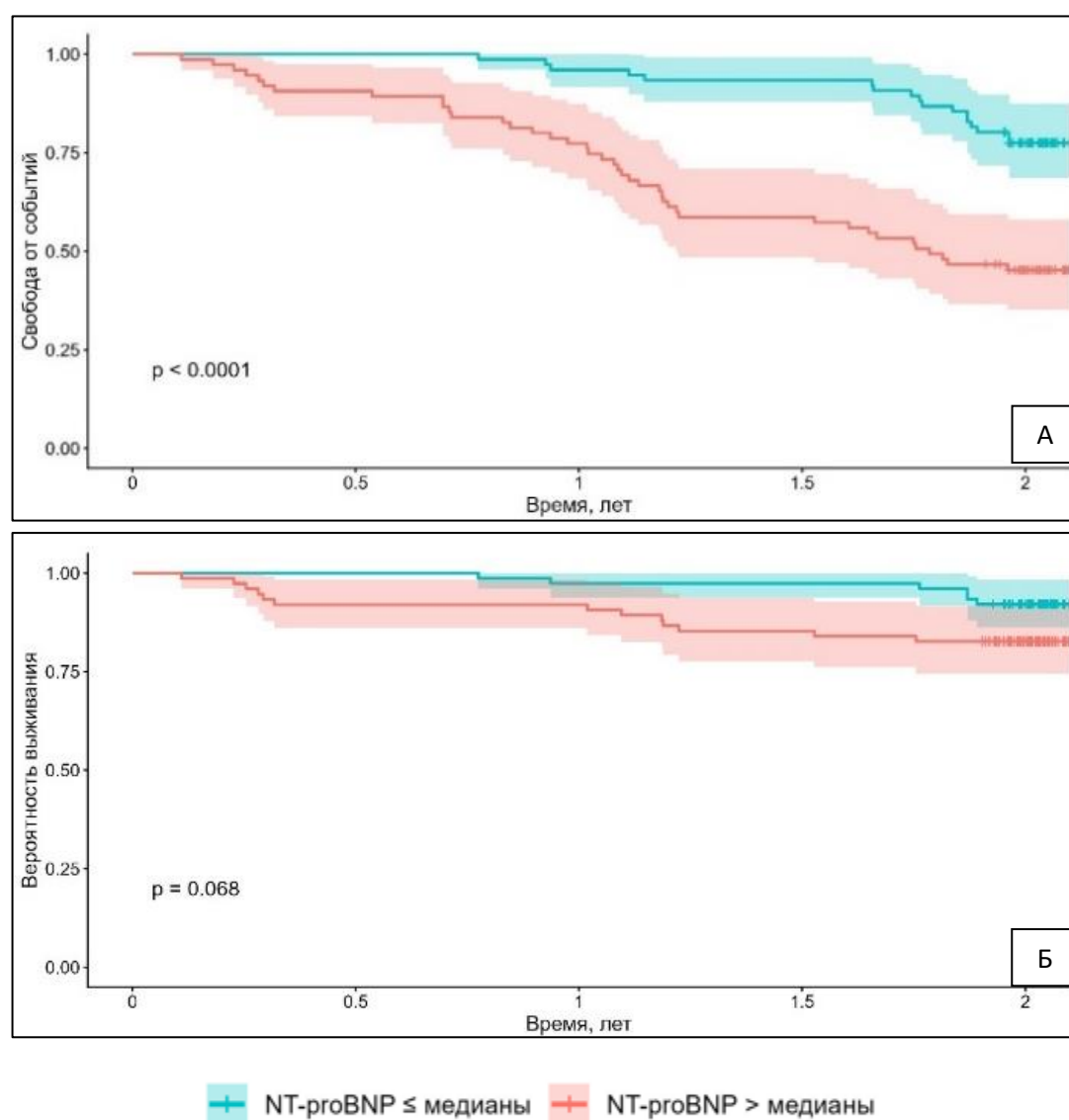


Рисунок 30 – Кривые Каплана-Майера вероятности наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (А) и смерти от сердечно-сосудистых причин (Б) в течение 24-х месяцев в зависимости от медианы уровня NT-proBNP в крови

Таблица 16 – Коэффициенты многофакторной квантильной регрессии для зависимой переменной NT-proBNP в крови

Критерий	Коэффициент	ДИ	P
Неблагоприятное течение ХСН	202,406	153,657;251,155	< 0,001
Неблагоприятное течение ХСН, изменение за 1 год	-88,391	-119,166;-57,615	< 0,001
Возраст, лет	-4,552	-14,801;5,698	0,377
Возраст, изменение за 1 год	4,501	-1,278;10,281	0,124
Пол (м)	-49,982	-170,588;70,623	0,409
Пол (м), изменение за 1 год	46,084	-16,795;108,964	0,147
ФП	16,848	-40,538;74,234	0,558
ФП, изменение за 1 год	-17,935	-54,084;18,214	0,324
IV ФК ХСН	474,494	388,677;560,312	< 0,001
IV ФК ХСН, изменение за 1 год	-264,383	-318,534;-210,232	< 0,001

3.8 Корреляционная взаимосвязь биомаркеров в зависимости от особенностей течения ХСН

На рисунке 31 представлена корреляционная зависимость исследованных биомаркеров в зависимости от особенностей течения ХСН.

Количество копий ДНК ЦМВ в 1 мл крови продемонстрировало умеренную корреляционную взаимосвязь с уровнями NT-proBNP ($r=0,52$), ФНО- α ($r=0,65$), ИЛ-1 β ($r=0,57$), титром IgG к ЦМВ ($r=0,44$) и сильную зависимость с уровнями ST2 ($r=0,78$) и ММП-9 ($r=0,74$). При этом количество копий ДНК ЦМВ умеренно положительно коррелировало с NT-proBNP, ФНО- α , ИЛ-1 β и ST2 как у пациентов с благоприятным течением ХСН, так и у больных с неблагоприятным течением патологии.

Титр IgG к ЦМВ умеренно прямо коррелировал с уровнями ST2 ($r=0,46$) и ММП-9 ($r=0,51$) во всей когорте пациентов. Уровни цитокины ФНО- α , ИЛ-1 β и ST2

прямо коррелировали между собой как в общей когорте пациентов, так и у больных с благоприятным и неблагоприятным течением ХСН.



Рисунок 31 – Корреляционная зависимость исследованных биомаркеров в зависимости от течения ХСН

Примечание - **p=0,01; ***p=0,001.

Таким образом, корреляционный анализ продемонстрировал прямую зависимость уровня вирусной нагрузки с маркерами воспаления и фиброза, что подтверждает возможную патогенетическую роль ЦМВ в реализации воспалительного генеза ХСН и формировании фиброза миокарда с повышением

риска прогрессирования ХСН и развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

3.9 Одно- и многофакторный анализ оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ХСН

При проведении однофакторного анализа риска развития летального исхода и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по комбинированной конечной точке в течение 24-х месяцев наблюдения выявлены высокие риски развития указанных событий по всем исследованным показателям (таблица 17).

Таблица 17 – Относительный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (однофакторный анализ)

Показатель	Смерть от сердечно-сосудистых причин			Комбинированная конечная точка		
	ОР	95% ДИ	Р	ОР	95% ДИ	Р
ЦМВ+	8,57	1,98, 37,1	0,004	3,17	1,78, 5,64	<0,001
ЦМВ, на 100 копий/мл	1,17	1,10, 1,24	<0,001	1,11	1,08, 1,14	<0,001
NT-proBNP, на 100 пг/мл	1,17	1,04, 1,31	0,009	1,20	1,12, 1,28	<0,001
ФНО- α , пг/мл	1,22	1,09, 1,38	<0,001	1,21	1,12, 1,30	<0,001
ИЛ-1 β , пг/мл	1,14	1,06, 1,24	<0,001	1,10	1,05, 1,15	<0,001
ST2, пг/мл	1,42	1,21, 1,66	<0,001	1,30	1,18, 1,42	<0,001
ММП-9, нг/мл	1,50	1,23, 1,82	<0,001	1,46	1,31, 1,63	<0,001
IgG ЦМВ, на 100 ед/мл	1,62	1,33, 1,99	<0,001	1,23	1,13, 1,33	<0,001

Примечание - ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

При этом наибольший риск летального исхода (ОР=8,57; 95%ДИ=1,98-37,1; $p=0,004$) и наступления события по комбинированной конечной точке (ОР=3,17; 95%ДИ=1,78-5,64; $p<0,001$) зарегистрирован у серопозитивных по ЦМВ пациентов. Другие маркеры продемонстрировали отношение рисков развития летального исхода в течение 2-х лет от 1,14 для ИЛ-1 β до 1,62 для титра IgG к ЦМВ на 100 ед/мл.

В таблице 18 представлены результаты сравнения отдаленных исходов (смерть и комбинированная конечная точка) между группами (благоприятного и неблагоприятного течения) с помощью многофакторных моделей регрессии Кокса с переменными: наличие ЦМВ, уровень вирусной нагрузки, содержание в крови NT-proBNP, ФНО- α и ИЛ-1 β , а также пол, возраст, наличие ФП, IV ФК ХСН.

Таблица 18 – Относительный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (многофакторный анализ)

Показатель	Смерть от сердечно-сосудистых причин			Комбинированная конечная точка		
	ОР	95% ДИ	P	ОР	95% ДИ	P
ЦМВ, на 100 копий/мл	1,24	1,12, 1,38	<0,001	1,12	1,07, 1,18	<0,001
NT-proBNP, на 100 пг/мл	0,89	0,66, 1,20	0,449	1,20	1,01, 1,43	0,041
ФНО- α , пг/мл	0,83	0,61, 1,11	0,211	1,00	0,85, 1,18	0,976
ИЛ-1 β , пг/мл	1,00	0,85, 1,16	0,952	0,93	0,86, 1,02	0,124
Пол, мужской	0,63	0,14, 2,83	0,547	0,79	0,36, 1,73	0,553
Возраст, лет	1,09	0,93, 1,27	0,313	1,02	0,94, 1,10	0,703
ФП	1,72	0,59, 5,00	0,318	1,15	0,63, 2,09	0,656
IV ФК ХСН	2,42	0,38, 15,3	0,348	0,46	0,15, 1,47	0,192

По результатам данного анализа выявлен повышенный риск развития летального исхода ($OR=1,24$; $95\%ДИ=1,12-1,38$; $p<0,001$) и наступления события по комбинированной конечной точке ($OR=1,12$; $95\%ДИ=1,07-1,18$; $p<0,001$) при увеличении на каждые 100 копий/мл ДНК ЦМВ. Из остальных переменных показано значимое повышение риска неблагоприятного сердечно-сосудистого события по комбинированной конечной точке в течение 24-х месяцев только для NT-proBNP ($OR=1,20$; $95\%ДИ=1,01-1,43$; $p=0,041$).

Таким образом, при однофакторном анализе наибольший риск летального исхода и наступления события по комбинированной конечной точке зарегистрирован у серопозитивных по ЦМВ пациентов, тогда при многофакторном анализе повышенный риск указанных событий показал зависимость с уровнем вирусной нагрузки.

3.10 Течение хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших COVID-19, на фоне активной цитомегаловирусной инфекции

В данный блок исследования включено 102 пациента, перенесших COVID-19 в легкой ($n=61$, $59,8\%$) и среднетяжелой ($n=41$, $40,2\%$) формах шестимесячной давности (группа 1). Новая коронавирусная инфекция была перенесена пациентами впервые, что подтверждалось отсутствием в анамнезе информации о предшествующем положительном ПЦР-тесте и/или положительном титре антител класса G к SARS-CoV-2. До перенесенной коронавирусной инфекции у всех пациентов была выявлена ХСН ишемической этиологии со сниженной (ХСНнФВ) и умеренно сниженной (ХСНунФВ) фракциями выброса левого желудочка. Группу контроля составили 61 пациент с ХСНнФВ и ХСНунФВ (группа 2), у которых в анамнезе с начала периода пандемии не было выявлено коронавирусной инфекции COVID-19 (таблица 19). По клинико-демографическим характеристикам и проводимой терапии ХСН группы наблюдения были сопоставимы.

Таблица 19 – Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов в зависимости от перенесенного COVID-19 в анамнезе

Показатель	Группа 1 Перенесшие COVID-19 (n=102)	Группа 2 Без COVID-19 в анамнезе (n=61)	p-value
Возраст, лет, (Ме [Q25; Q75])	58,0 [51; 65]	59,0 [52; 65]	0,311
Мужчины/Женщины, n (%)	56 (54,9)/ 46 (45,1)	35 (57,4)/ 26 (42,6)	0,191
Индекс массы тела, кг/м ² , (Ме [Q25; Q75])	28,1 [25,2; 31,6]	26,4 [24,6; 30,5]	0,426
Постинфарктный кардиосклероз (n, %)	49 (48,0)	26 (42,6)	0,089
ФК ХСН (n, %)			
I ФК	42 (41,2)	26 (42,6)	0,512
II ФК	35 (34,3)	19 (31,2)	0,214
III ФК	25 (24,5)	16 (26,2)	0,298
Постинфарктный кардиосклероз (n, %)	49 (48,0)	26 (42,6)	0,089
Фибрилляция предсердий, n (%)	23 (22,5)	17 (27,9)	0,091
Артериальная гипертония, n (%)	89 (87,3)	57 (93,4)	0,072
Курение, n (%)	23 (22,5)	21 (34,4)	0,043
ХОБЛ, n (%)	14 (13,7)	12 (19,7)	0,198
Общий холестерин, ммоль/л, (Ме [Q25; Q75])	5,1 [4,4; 5,5]	5,0 [4,5; 5,6]	0,529
ЛПНП, ммоль/л, (Ме [Q25; Q75])	2,9 [2,3; 3,6]	2,8 [2,4; 3,2]	0,122
ЛПВП, ммоль/л, (Ме [Q25; Q75])	1,6 [1,5; 1,75]	1,6 [1,46; 1,7]	0,791
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , (Ме [Q25; Q75])	52 [42; 58]	51 [42; 57]	0,314
Лечение (n, %)			
ингибиторы АПФ	69 (67,6)	44 (72,1)	0,119
валсартан/сакубитрил	33 (32,4)	17 (27,9)	0,119
β-адреноблокаторы	79 (77,5)	47 (77,0)	0,854
АМКР	64 (62,7)	35 (57,4)	0,086
Диуретики	44 (43,1)	28 (45,9)	0,219

В процессе когортного проспективного 6-месячного наблюдения оценивалась динамика симптомов и признаков ХСН, эхокардиографических параметров. Во 2-й группе наблюдения оценивались аналогичные показатели исходно и через 6 месяцев наблюдения (таблица 20).

По основным клинико-демографическим характеристикам исследованные группы 1 и 2 исходно не различались (таблицы 19, 20). Через 6 месяцев наблюдения в группе 1 выявлено снижение пройденной дистанции при проведении ТШХ и фракции ФВ ЛЖ, а также увеличение конечного диастолического и конечного систолического размеров левого желудочка. В группе 2 отрицательной динамики данных показателей выявлено не было (таблица 20).

Таблица 20 – Динамика ЭхоКГ-показателей и теста 6-минутной ходьбы в исследованных группах в процессе проспективного наблюдения, (Ме [Q25; Q75])

Показатель	Исходно			Через 6 месяцев наблюдения		
	Группа 1 (n=102)	Группа 2 (n=61)	Р	Группа 1 (n=102)	Группа 2 (n=61)	Р
Тест 6-минутной ходьбы, м	407 [371; 447]	400 [369; 439]	0,829	371 [340; 408]	412 [372; 445]	0,041
ФВ ЛЖ, %	44 [40; 47]	43 [39; 47]	0,632	42 [39; 45]	46 [42; 50]	0,017
КДР, мм	48 [45; 52]	49 [45; 52]	0,562	50 [46; 54]	50 [47; 53]	0,229
КСР, мм	36 [33; 38]	36 [34; 38]	0,759	37 [34; 40]	36 [34; 39]	0,115
ЗСЛЖ, мм	11 [10; 12]	11 [10; 12]	0,995	11 [10; 12]	11 [10; 12]	0,943
МЖП, мм	11 [11;12]	11 [11;12]	0,832	12 [11; 13]	11 [11;12]	0,038

У 59 больных (57,8%), перенесших COVID-19, в течение 6 месяцев была достигнута первичная конечная точка исследования (таблица 21). В контрольной группе неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение 6 месяцев наблюдения зарегистрированы у 11 пациентов (18,0%).

Таким образом, у больных с ХСНнФВ и ХСНунФВ после перенесенного заболевания COVID-19 в легкой и среднетяжелой формах в течение 6 месяцев после получения отрицательного ПЦР-теста на коронавирус Sars-CoV-2 существенно повышается риск неблагоприятного течения ХСН (ОР=6,237; 95%ДИ=2,911-13,362; p=0,001). Из основных сердечно-сосудистых событий значимо повышается риск госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН (ОР=5,9; 95%ДИ=1,313-26,504; p=0,033), увеличение ФК ХСН на 1 и более (ОР=4,19;

95%ДИ=1,636-10,736; $p=0,009$), развитие пароксизмов фибрилляции предсердий (ОР=3,832; 95%ДИ=1,385-10,599; $p=0,014$).

Таблица 21 – Характеристика неблагоприятного течения ХСН на протяжении 6 месяцев после перенесенного заболевания COVID-19, (n, %)

Событие	Группа 1 Перенесшие COVID-19 (n=102)	Группа 2 Без COVID-19 в анамнезе (n=61)	p
Неблагоприятное течение ХСН	59 (57,8)	11 (18,0)	0,001
Декомпенсация ХСН	17 (16,7)	2 (3,3)	0,014
Увеличение ФК ХСН на 1 более	32 (31,4)	6 (9,8)	0,001
Пароксизмальная фибрилляция предсердий	26 (25,5)	5 (8,2)	0,001
Желудочковые эктопии высоких градаций	4 (3,9)	1 (1,6)	0,421

Определение вирусной нагрузки ЦМВ в 1 мл плазмы крови в исследованных группах показал, что концентрация ДНК ЦМВ у пациентов через 6 месяцев после перенесённой инфекции COVID-19 была выше по сравнению с больными ХСН, у которых не было в анамнезе перенесенной новой коронавирусной инфекции (таблица 22).

Таблица 22 – Вирусная нагрузка ЦМВ в исследованных группах, (Me [Q25; Q75])

Показатель	Группа 1 Перенесшие COVID-19 (n=102)		Группа 2 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 2, # $p<0,001$ по сравнению с группой благоприятного течения, перенесших COVID-19

Количество копий ДНК ЦМВ у пациентов, перенесших COVID-19, было значимо выше в группе больных с неблагоприятным течением ХСН ($p < 0,001$), в сравнении с аналогичной группой больных ХСН, которые не болели COVID-19. Также обращает на себя внимание, что в группе 1 при неблагоприятном течении ХСН концентрация копий ДНК ЦМВ значимо выше по сравнению с благоприятным течением патологии ($p < 0,001$). В группе 2 не обнаружено ($p = 0,329$) существенных различий в количестве копий ДНК ЦМВ в зависимости от характера течения ХСН.

Таким образом, у больных с ХСНнФВ и ХСНунФВ после перенесенного заболевания COVID-19 в легкой и среднетяжелой формах в течение 6 месяцев после получения отрицательного ПЦР-теста на коронавирус Sars-CoV-2 существенно повышается риск неблагоприятного течения ХСН, проявляющегося ростом числа госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН, повышением ФК ХСН, развитием пароксизмов фибрилляции предсердий, а также повышенной активностью ЦМВ.

Возможным фактором, оказывающим негативное влияние на течение ХСН после перенесенной коронавирусной инфекции, является активация ЦМВ инфекции, которая коррелирует с параметрами структурно-функционального состояния сердца, ФК ХСН и дистанцией, проходимой пациентами при проведении ТШХ.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сердечная недостаточность является одной из основных причин смертности во всем мире. По оценкам, выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью после постановки диагноза составляет 87%, 73%, 57% и всего 35% через 1, 2, 5 и 10 лет соответственно [194]. Поэтому необходимы надежные маркеры, посредством которых врач сможет определить прогноз течения ХСН в течение определенных временных интервалов наблюдения за пациентами.

Биомаркеры играют ключевую роль в современной медицине, выступая в качестве молекулярных индикаторов физиологических состояний, патологических процессов и эффективности фармакологического вмешательства. Для того чтобы биомаркер был признан клинически значимым, он должен соответствовать строгим требованиям: высокая чувствительность и специфичность, а также наличие быстрых, точных, воспроизводимых, стандартизированных и экономически эффективных методов его количественного определения [180]. В контексте сердечной недостаточности, ряд биомаркеров, включая NT-proBNP, тропонин, растворимый ST2 и галектин-3, уже доказали свою надежность в прогнозировании частоты возникновения, тяжести и исходов заболевания [180].

Чтобы новый биомаркер можно было считать полезным для ведения пациентов с сердечной недостаточностью, он должен демонстрировать клиническую ценность в одной или нескольких из следующих областей: диагностика, прогностическая оценка посредством стратификации риска, мониторинг терапевтического ответа или раннее выявление серьезных сердечно-сосудистых событий, таких как смерть или острый инфаркт миокарда [151].

В соответствии с текущими клиническими руководствами, натрийуретические пептиды, такие как мозговой натрийуретический пептид (BNP) или его N-концевой предшественник (NT-proBNP), являются признанными эталонными биомаркерами для оценки сердечной недостаточности. Однако интерпретация их уровней может быть затруднена из-за влияния множества клинических факторов, включая возрастные изменения, половые различия, степень

нарушения функции почек, индекс массы тела (особенно при наличии ожирения), статус щитовидной железы, наличие сопутствующих заболеваний легких и анемии [33]. Следовательно, для более глубокого понимания патофизиологических процессов, лежащих в основе сердечной недостаточности, целесообразно проводить дополнительное исследование других биомаркеров, основанных на понимании этиологии и патогенеза заболевания.

Поэтому одной из задач исследования являлось сравнение прогностической значимости показателей активности цитомегаловируса и молекулярных биомаркеров (NT-proBNP, растворимого ST2, ФНО- α , ИЛ-1 β , ММП-9) в оценке риска неблагоприятного течения СН и развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с ишемической болезнью сердца в течение 24 месяцев наблюдения.

С одной стороны, предыдущие клинические исследования показали, что сердечная недостаточность связана с повышением биомаркеров воспалительного процесса, такими как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), ФНО- α , растворимый ST2 [47]. С другой, стороны, ЦМВ-инфекция, будучи системным заболеванием, способна вызывать скрытое, субклиническое воспаление. Одним из ключевых маркеров этого воспаления является С-реактивный белок, который, как показали многочисленные исследования, отражает интенсивность воспалительного процесса и чувствительно реагирует на повреждение тканей. Его уровень напрямую коррелирует с тяжестью СН [212]. Уровень СРБ в сыворотке крови повышается при различных формах ишемической болезни сердца: стабильной и нестабильной стенокардии, а также при ОИМ [140]. Проспективные исследования подтвердили, что высокочувствительный СРБ является независимым предиктором инфаркта миокарда. Более того, устойчиво высокий уровень СРБ указывает на повышенный риск развития коронарных событий [246]. В исследовании Viasucci L.M. et al. была продемонстрирована четкая связь между уровнем СРБ и частотой ишемических событий у пациентов со стабильной стенокардией. Авторы обнаружили, что у пациентов с частотой ишемических событий в коронарной артерии 13%, 42% и 67% концентрация СРБ

составляла менее 2,6 мг/л, 2,6–8,6 мг/л и более 8,6 мг/л соответственно [108]. Примечательно, что уровень СРБ тесно связан с титром антител IgM к ЦМВ [126], подтверждая нашу гипотезу об участии ЦМВ инфекции в развитии воспалительного процесса при ХСН.

Исследования, проведенные Tang-Feldman Y.J. et al., пролили свет на механизм, с помощью которого ЦМВ провоцирует воспалительные процессы [181]. Ключевым звеном в этом процессе является высвобождение арахидоновой кислоты после заражения клеток ЦМВ. Эта кислота, в свою очередь, запускает каскад реакций, катализируемый циклооксигеназой (ЦОГ). ЦОГ, активируясь ранними вирусными белками IE-72/IE-86, приводит к увеличению продукции АФК. Повышенная концентрация АФК играет решающую роль в активации фактора транскрипции NF-κB, который в неактивном состоянии находится в цитоплазме клетки. Активация NF-κB запускает экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИЛ-8.

Дальнейшие исследования Prochnau D. et al. подтвердили значительное повышение уровня ряда воспалительных факторов, включая ИЛ-6, ИЛ-8 и фактор роста тромбоцитов (PDGF), в гладкомышечных клетках сосудов через 24 и 72 часа после инфицирования ЦМВ [231]. ИЛ-6, помимо прямого повреждающего действия, также стимулирует эндотелиоциты к высвобождению моноцитарного хемоаттрактантного белка-2 (CCL-2). CCL-2 привлекает в интиму дополнительные моноциты и лимфоциты, усиливая воспаление в пораженной области. ИЛ-8, в свою очередь, активирует нейтрофилы, которые в процессе так называемого «окислительного взрыва» выделяют огромное количество АФК. Этот поток АФК создает порочный круг, дальнейшим стимулируя выработку NF-κB и, следовательно, ещё большего количества воспалительных факторов. В итоге, взаимодействие всех этих факторов образует сложную сеть взаимосвязанных процессов, где каждый фактор влияет на другие, усугубляя воспаление и способствуя развитию и прогрессированию сердечно-сосудистой патологии. ЦМВ, через свое влияние на продукцию АФК и активацию NF-κB, играет ключевую роль в этом патологическом каскаде [231], подчеркивая важность исследования

взаимосвязи вирусной инфекции и развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также сравнения значимости маркеров ЦМВ инфекции (качественных и количественных) с ранее исследованными биомаркерами воспаления, такими как ФНО- α , ИЛ-1 β , растворимым ST2, фиброза миокарда, таким как ММП-9, и «золотым» диагностическим и прогностическим маркером при ХСН - предшественником мозгового натрийуретического пептида - в прогнозировании особенностей течения ХСН и развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Результаты проведенного исследования показали, что у серопозитивных пациентов содержание ДНК ЦМВ более 1687 копий/мл позволяет с чувствительностью 67% и специфичностью 81% прогнозировать неблагоприятные сердечно-сосудистые события у больных ХСН в течение ближайших 2 лет после госпитализации по поводу декомпенсации ХСН (AUC=0,763, $p < 0,001$). Также содержание ДНК ЦМВ более 1687 копий/мл с чувствительностью 68% и специфичностью 92% прогнозирует наступление летального исхода в течение последующих 24-х месяцев (AUC=0,844, $p < 0,001$).

Из других исследованных биомаркеров только растворимый ST2 и ММП-9 показали сопоставимую диагностическую значимость в отношении прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по комбинированной конечной точке (для растворимого ST2 - AUC=0,844, $p < 0,001$; для ММП-9 - AUC=0,942, $p < 0,001$) и сердечно-сосудистой смерти (для растворимого ST2 - AUC=0,809, $p < 0,001$; для ММП-9 - AUC=0,855, $p = 0,002$).

ИЛ-1 β , ФНО- α и NT-proBNP уступали титру ДНК ЦМВ и уровням растворимого ST2 и ММП-9 в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Диагностическая значимость прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по комбинированной конечной точке согласно ROC-анализу составила: для ИЛ-1 β - AUC=0,669, $p < 0,001$; для ФНО- α - AUC=0,73, $p < 0,001$; для NT-proBNP - AUC=0,722, $p < 0,001$. Диагностическая значимость прогнозирования сердечно-сосудистой смерти

согласно ROC-анализу составила: для ИЛ-1 β - AUC=0,716, p=0,003; для ФНО- α - AUC=0,72, p=0,002; для NT-proBNP - (AUC=0,679, p=0,017).

Предыдущие исследования также продемонстрировали высокую значимость уровней растворимого ST2 и ММП-9 в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ХСН. Так было доказано, что концентрация sST2 имеет важное прогностическое значение как при острой, так и при хронической сердечной недостаточности. Использование мультимаркерного подхода с применением sST2 и NT-proBNP улучшает стратификацию риска и позволяет более точно выявлять пациентов с повышенным риском неблагоприятных исходов, включая смертность. В отличие от NT-proBNP, на прогностическую эффективность sST2 не оказывают существенного влияния такие распространённые сопутствующие факторы, как ожирение, пожилой возраст, фибрилляция предсердий или нарушение функции почек [205].

Недавние исследования показали, что при остром ИМ повышенные уровни ММП-3 и TIMP-1 прогнозируют снижение ФВ ЛЖ и, наряду с ММП-9, связаны с неблагоприятным прогнозом. Повышенные концентрации ММП-2 также были связаны с нарушением гемодинамики и могут иметь прогностическое значение при СН [51].

В рамках проведенного исследования на основании данных однофакторного регрессионного анализа уровень вирусной нагрузки ЦМВ не продемонстрировал существенного преимущества по сравнению с другими биомаркерами в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Но качественный анализ на ЦМВ показал высокую прогностическую значимость при оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ХСН в течение 24 месяцев: у серопозитивных по ЦМВ пациентов риск летального исхода увеличивался в 8,57 раз (ОР=8,57; 95%ДИ=1,98-37,1; p=0,004) и вероятность наступления события по комбинированной конечной точке возрастала в 3,17 раз (ОР=3,17; 95%ДИ=1,78-5,64; p<0,001) по сравнению с серонегативными больными. Данные риски были существенно выше по сравнению с такими биомаркерами как уровни NT-proBNP, ФНО- α , ИЛ-1 β , ST2, ММП-9, ДНК ЦМВ и титр IgG ЦМВ. Так

риск наступления сердечно-сосудистого события по комбинированной конечной точке в рамках проведенного однофакторного анализа возрастал минимум в 1,1 раза для ИЛ-1 β (OR=1,1; 95%ДИ=1,05-1,15; p<0,001), максимум в 1,42 раза для ММП-9 (OR=1,42; 95%ДИ=1,31-1,63; p<0,001). Риск летального исхода в течение 24 месяцев увеличивался минимум в 1,14 раза для ИЛ-1 β (OR=1,1; 95%ДИ=1,06-1,24; p<0,001), максимум в 1,62 раза для титра IgG к ЦМВ на 100 ед/мл (OR=1,62; 95%ДИ=1,33-1,99; p<0,001).

При этом при многофакторном анализе уровень вирусной нагрузки продемонстрировал высокую прогностическую значимость по сравнению с другими анализируемыми показателями: при увеличении на 100 копий/мл ДНК ЦМВ риск развития летального исхода повышался в 1,24 раза (OR=1,24; 95%ДИ=1,12-1,38; p<0,001) и наступления события по комбинированной конечной точке в 1,12 раза (OR=1,12; 95%ДИ=1,07-1,18; p<0,001). Данные риски были существенно выше по сравнению с такими переменными как пол и возраст пациента, наличие фибрилляции предсердий, IV ФК ХСН, уровни ФНО- α , ИЛ-1 β на момент включения в исследование. Из остальных переменных показано значимое повышение риска неблагоприятного сердечно-сосудистого события по комбинированной конечной точке в течение 24-х месяцев только для NT-proBNP (OR=1,20; 95%ДИ=1,01-1,43; p=0,041). Но данный биомаркер не продемонстрировал значимости в прогнозировании сердечно-сосудистой смерти в течение 24 месяцев наблюдения (OR=0,89; 95%ДИ=0,66-1,20; p=0,449).

Следовательно, для прогноза развития сердечно-сосудистой смерти и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по комбинированной конечной точке, включающей госпитализацию в связи с декомпенсацией ХСН, нефатальный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и тромбоэмболию легочной артерии, в течение 24 месяцев у пациентов ХСН ишемического генеза целесообразно проводить качественный анализ на наличие ЦМВ инфекции, у серопозитивных больных ХСН можно считать риск развития указанных событий повышенным. Также для прогноза сердечно-сосудистой смерти и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по комбинированной

конечной точке в течение 24 месяцев целесообразно у серопозитивных к ЦМВ больных ХСН определять количество ДНК ЦМВ.

Поскольку антитела к ЦМВ часто обнаруживаются в сыворотке крови иммуносупрессированных пожилых людей и потенциально могут коррелировать с кумулятивной вирусной нагрузкой [88], было сделано предположение, что повышенные уровни антител к ЦМВ будут связаны с более высокими показателями краткосрочной и долгосрочной смертности, даже после учета традиционных факторов риска и сопутствующих заболеваний у пациентов с ХСН.

В представленном проспективном исследовании пациенты, имевшие высокий титр антител IgG к ЦМВ, имели более высокий риск декомпенсации ХСН, ухудшения функционального класса заболевания и смерти от сердечно-сосудистых причин в течение 24 месяцев после выписки из стационара, в сравнении с пациентами с более низким титром IgG к ЦМВ. Сохраняющийся высокий титр антител через 24 месяца наблюдения у больных с прогрессированием ХСН также свидетельствует о возможном участии цитомегаловирусной инфекции в прогрессировании дисфункции миокарда.

Учитывая высокую распространенность ЦМВ-инфекции во всем мире, лучшее понимание ее краткосрочного и долгосрочного клинического эффекта у больных ХСН имеет важное значение для здравоохранения. Представленное нами исследование является первым, в котором показана взаимосвязь между уровнем антител IgG к ЦМВ и сердечно-сосудистым прогнозом в течение 24 месяцев у больных ХСН ишемического генеза. Эти результаты согласуются с немногими доступными исследованиями, изучающими серопозитивность ЦМВ и смертность от всех причин у пожилых людей. В шведском исследовании OTO Immune Study смертность была связана с характерными изменениями иммунной системы, вызванными ЦМВ [52]. Аналогичные результаты были воспроизведены в шведском исследовании NONA Immune Study [241]. В этих двух работах изучались относительно небольшие выборки (102 и 138 участников, соответственно), в них включались стабильные по сердечно-сосудистой патологии пациенты, и изучалась

серопозитивность, а не уровни антител. Серостатус ЦМВ ассоциировался с почти двукратным увеличением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как увеличения смертности от других причин не наблюдалось у 511 лиц в возрасте старше 65 лет [89]. Тем не менее, серопозитивность ЦМВ не ассоциировалась с повышенным риском смертности от всех причин у 549 лиц в возрасте 80 лет и старше в бельгийской популяции. При этом серопозитивные субъекты с высоким уровнем антител к ЦМВ были подвержены более высокому риску смертности от всех причин в этом исследовании [191]. В нашей работе в отличие от представленного выше исследования изучался прогноз у более молодых пациентов, средний возраст которых составил 59 [53; 63] лет.

Ранее в популяционном когортном исследовании, включавшем 13 090 участников (в возрасте 40–79 лет), серопозитивность ЦМВ ассоциировалась со смертностью от всех причин (ОР 1,16, 95% ДИ 1,07–1,26), а показатели смертности увеличивались по мере повышения уровня антител IgG к ЦМВ [223]. Тем не менее, как в этом, так и в предыдущих исследованиях и фокусировалось внимание на изучении долгосрочной смертности.

Проведенное исследование расширяет более ранние результаты, показывая взаимосвязь уровня антител у пациентов с ХСН с прогнозом течения сердечно-сосудистой патологии в течение последующих 24 месяцев. Учитывая, что примерно от 80% до 97% людей в возрасте 50 лет и старше являются серопозитивными на ЦМВ [46], маловероятно, что серостатус инфекции сам по себе может объяснить исходы смертности. С другой стороны, измерение ответа антител может выявить субклиническую реактивацию ЦМВ и, следовательно, может быть более актуальным для изучения дисфункции иммунной системы и ее последствий, чем только серопозитивность [88]. Таким образом, наши новые результаты, особенностей течения ХСН, подтверждают более ранние работы, показывающие, что воспалительный ответ на ЦМВ, ассоциируется с прогрессированием хронических неинфекционных заболеваний [15, 87, 123, 129].

Несколько механизмов могут объяснить, почему более высокий уровень антител к ЦМВ связан с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности и

прогрессированием ХСН. Реактивация ЦМВ, вероятно, способствует повреждению клеток через воспалительные пути и/или прямую патогенность [90]. Специфические механизмы, ответственные за эти ассоциации, до конца не выяснены, но, вероятно, имеют иммунный и воспалительный компонент. Действительно, серопозитивность ЦМВ относится к кластеру иммунных факторов, составляющих «профиль иммунного риска» (ПИР), ассоциированный со смертностью от всех причин при 2, 4 и 6-летнем наблюдении у пожилых шведов в исследованиях ОСТО/NONA [52, 241]. ПИР и другие факторы риска, такие как снижение когнитивных функций, могут накапливаться и усиливать влияние на смертность, как было продемонстрировано на 138 пожилых шведах, за которыми наблюдали в течение 4 лет [241]. Воспалительные изменения, входящие в состав ПИР (повышение провоспалительных цитокинов), могут быть вовлечены в этот эффект [235, 241].

Представленное исследование вносит свой вклад в растущее количество доказательств того, что иммунный ответ на ЦМВ взаимосвязан с процессами, связанными со старением, способствующими преждевременной смертности. Необходимы дальнейшие исследования, выясняющие патофизиологические и биологические механизмы, лежащие в основе связи между ЦМВ-инфекцией, сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью. Эти результаты дают убедительное обоснование для хорошо спланированных популяционных исследований, изучающих клинические эффекты и патогенетические механизмы персистирующей ЦМВ-инфекции, результаты которых могут направлять усилия здравоохранения по потенциальным профилактическим и терапевтическим стратегиям этой широко распространенной инфекции. Учитывая улучшение клинической эффективности, которое уже продемонстрировали вакцины у пожилых людей [142], представляется целесообразным разработку эффективных вакцин против ЦМВ-инфекции, которые можно применять у серонегативных субъектов любого возраста [145].

Таким образом, высокие уровни провоспалительных цитокинов, обнаруженные в рамках исследования у пациентов с ХСН с неблагоприятным

течением патологии, а также серопозитивных к ЦМВ больных, коррелируют с титром антител к ЦМВ инфекции. Также при повышенном уровне IgG к ЦМВ отмечается высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 24 месяцев после эпизода декомпенсации ХСН по сравнению с пациентами, имеющими более низкие уровни антител. Активность воспалительного процесса, на который оказывает влияние ЦМВ инфекция, на фоне иммуносупрессии у пациентов с ХСН, вероятно, является важным триггером прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и смертности.

Следовательно, серопозитивный к ЦМВ статус больных, уровень вирусной нагрузки ЦМВ и титр IgG к ЦМВ ассоциируются с неблагоприятным течением ХСН. Через какие потенциальные механизмы ЦМВ может оказывать влияние на течение ХСН и развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий?

Как нами было обнаружено, что значения показателей воспаления варьируют в зависимости от серопозитивного по ЦМВ статуса больных ХСН: у серопозитивных по ЦМВ больных зарегистрированы значимо более высокие уровни ФНО- α (9,1 пг/мл [6,6; 11,4] против 5,5 пг/мл [4,3; 7,5], $p=0,001$) и ИЛ-1 β (19,5 пг/мл [16,2; 23,7] против 15,2 пг/мл [12,4; 17,5], $p=0,03$) по сравнению с серонегативными по ЦМВ пациентами. Также количество копий ДНК ЦМВ в 1 мл крови прямо коррелирует с маркерами воспалительного процесса (ФНО- α ($r=0,65$), ИЛ-1 β ($r=0,57$), ST2 ($r=0,78$)) и фиброза (ММП-9 ($r=0,74$)), что указывает на возможную патогенетическую роль ЦМВ в реализации воспалительного генеза ХСН и формировании фиброза миокарда с повышением риска прогрессирования ХСН и развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

ХСН является состоянием с высокой заболеваемостью и смертностью, несмотря на появившиеся в последние годы методы терапии, что, по-видимому, указывает на то, что патогенетические механизмы не полностью контролируются этими методами лечения. Хроническое воспаление может быть одним из этих основных механизмов, на которое не влияют современные подходы к терапии ХСН [28, 148]. После обнаружения повышенных уровней ФНО- α в сыворотках крови у пациентов с ХСН было замечено, что и другие провоспалительные цитокины также

повышены у данной когорты больных. С тех пор многочисленные данные указывали на активацию воспалительных путей, как на важное патологическое событие в возникновении и прогрессировании синдрома ХСН [2, 31]. Повышенная концентрация провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с ХСН по сравнению со здоровой контрольной группой является обстоятельством, которое может быть вызвано некоторыми сопутствующими процессами в контексте течения ХСН, среди прочего: старением организма, метаболическим синдромом, хронической обструктивной болезнью легких, хронической болезнью почек, фибрилляцией предсердий и нейрогормональной теорией патогенеза ХСН [18]. Наши результаты показали, что хроническая ЦМВ-инфекция является важным фактором, связанным с этим воспалительным статусом, что подтверждается положительной корреляцией количественных и качественных показателей ЦМВ с уровнями маркеров активности воспалительного процесса - ФНО- α , ИЛ-1 β и ST2 в крови.

Точная роль иммунной системы в формировании хронической ишемической СН остается предметом активных исследований и не имеет однозначного ответа. Несмотря на то, что данные о восстановлении после острого ИМ проливают свет на механизмы врожденного и адаптивного иммунитета, их конкретный вклад в патогенез ХСН до сих пор не определен. Ключевым моментом является взаимосвязь между острой и хронической фазами иммунного ответа. Острая фаза, вызванная острым ишемическим событием, запускает каскад реакций, которые оказывают долгосрочное влияние на сердце. Исследования, включая транскриптомное секвенирование, проливают свет на динамику иммунных клеток в поврежденном сердце [35, 222]. Например, установлено, что кардиоспецифические макрофаги после ИМ частично восстанавливают свою популяцию за счет местной пролиферации в самом сердце. Однако рекрутированные из крови макрофаги демонстрируют пластичность, изменяя свой фенотип и функции в зависимости от микроокружения поврежденной сердечной ткани. Они приобретают как общие, так и специфические свойства, участвуя в

процессе заживления или, наоборот, способствуя развитию патологических изменений, характерных для ХСН [102, 250].

Участие в патогенезе ХСН не ограничивается только моноцитами/макрофагами и CD4⁺ Т-клетками. Цитотоксические Т-клетки CD8⁺ также играют важную, зачастую негативную, роль. Их активация, опосредованная процессом перекрестной презентации антигенов, приводит к высвобождению гранзима В, вызывающего гибель кардиомиоцитов и усиление фиброза [84]. Исследования показали, что истощение CD8⁺ Т-клеток уменьшает размер фиброзного рубца и улучшает функцию сердца [94]. Наконец, В-клетки, хотя и менее изучены в контексте ХСН, также, по-видимому, оказывают негативное влияние на долгосрочный прогноз после ИМ [103].

Длительное или чрезмерно интенсивное воспаление, например, при ИМ, сопровождающееся активацией нейрогуморальных систем и значительным механическим стрессом, может привести к развитию субклинического воспаления, еще называемым паравоспалением [141]. Паравоспаление - это состояние длительного, низкоинтенсивного воспаления, которое, несмотря на свою "приглушенность", оказывает неблагоприятное влияние на миокард. Это состояние не позволяет восстановительным процессам завершиться должным образом, что приводит к прогрессирующему ремоделированию миокарда и развитию дисфункции левого желудочка. Исследования долгосрочного ремоделирования сердца после инфаркта показывают постоянное присутствие и даже увеличение количества различных клеток иммунной системы, таких как нейтрофилы [187], макрофаги [206], дендритные клетки [214] и Т-клетки [250] в зоне поражения в течение длительного времени после инфаркта. Например, нейтрофилы, которые первоначально выполняют защитную функцию, с течением времени могут приобретать патогенные свойства, способствуя ухудшению состояния сердца. Так, блокирование активности нейтрофилов сопровождается улучшением функции миокарда даже через 8 недель после инфаркта [187]. Постоянное привлечение и повышенная пролиферация клеток врожденного и адаптивного иммунитета в

значительной степени способствуют развитию хронической сердечной недостаточности [250].

Таким образом, иммунный ответ при ишемической ХСН представляет собой сложную и многогранную систему, включающую различные типы иммунных клеток, взаимодействие которых определяет как восстановительные, так и деструктивные процессы в сердце. В данном контексте понимание роли различных антигенов в развитии воспалительной реакции в миокарде необходимо и для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на модуляцию иммунного ответа для улучшения исходов у пациентов с ХСН.

Понимание антигенов, запускающих активацию воспаления при ХСН, постоянно расширяется. Среди них - тяжёлая цепь миозина α (Myh3a) и пептидные фрагменты бета-1-адренорецептора. Эти молекулы, высвобождающиеся из поврежденных кардиомиоцитов, распознаются Т-клетками, вызывая их активацию и дальнейшее развитие воспаления. Эти открытия были подтверждены исследованиями как на животных моделях [183], так и на людях [136]. Результаты нашего исследования указывают, что возможным антигеном, влияющим на активность воспалительного процесса при ХСН, является ЦМВ. Показано что в возрасте старше 50 лет распространенность ЦМВ достигает 90%, однако большинство людей являются бессимптомными носителями инфекционного агента, а активация происходит при наличии дополнительных факторов, ассоциированных с иммуносупрессией, таких как ВИЧ-инфекция, состояние после трансплантации на фоне иммуносупрессивной терапии [8, 39]. Также иммуносупрессия отмечается у больных ХСН, что может способствовать активации ЦМВ инфекции. Иммуносупрессия у больных ХСН может быть обусловлена состоянием хронической циркуляторной гипоксии, а также возрастным снижением иммунологической реактивности.

Процесс, известный как старение иммунной системы (иммуностарение), ассоциируемое со снижением иммунологической реактивности, может поражать как пожилых людей, так и людей всех возрастов с хроническими неинфекционными и/или инфекционными заболеваниями. Изменения, вызванные

старением иммунной системы, обнаруживаются у пациентов с ХСН. Снижение иммунной защиты пациентов с ХСН, связано не только с самой патологией, но и с ухудшением функционального состояния больных. Старение иммунной системы ассоциировано с наличием хронических и стойких антигенов, а также с воспалительным состоянием вялотекущего уровня, сохраняющимся в течение значительного периода времени [143]. Таким образом, по результатам проведенного исследования можно предположить, что запускается своеобразный «порочный круг» патогенеза в рамках которого у пациентов с ХСН происходит снижение иммунологической реактивности, что способствует активации латентной ЦМВ инфекции, которая, в свою очередь усиливает активность воспалительного процесса в миокарде, приводя к дальнейшему прогрессированию ХСН.

Воспаление, обнаруженное у пациентов с ХСН, может быть следствием увеличения экспрессии провоспалительных цитокинов в ответ на повреждение кардиомиоцитов, а также быстрой адаптации к стрессу, испытываемому этими клетками [146]. С другой стороны, увеличение провоспалительных цитокинов приводит к прогрессу сердечной патологии из-за их повреждающего воздействия на клетки сердца и на системный кровоток. Соответственно, повышение концентрации провоспалительных цитокинов при физиологическом старении и при некоторых хронических заболеваниях являются событиями, происходящими одновременно [232].

В настоящее время мало известно об антигенах, участвующих в дифференцировке Т-лимфоцитов в процессе старения иммунной системы в контексте течения ХСН. Т-лимфоциты могут многократно и непрерывно активироваться с течением времени антигенами хронических инфекций, и эта непрерывная активация может быть причиной прогрессирования воспаления и вероятного повреждения тканей. На сегодняшний день одним из основным известных индукторов дифференцировки Т-клеток является ЦМВ. Активация этого вируса происходит на фоне старения иммунной системы, а также титр антител против ЦМВ ассоциирован с иммунокомпетентностью и степенью дифференцировки лимфоцитов у пожилых людей [179].

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что серопозитивный по ЦМВ-инфекции фон и концентрация ЦМВ ДНК в плазме крови пациентов ХСН тесно взаимосвязаны с ремоделированием левого желудочка и тяжестью течения ХСН. При этом концентрация ЦМВ ДНК в плазме крови повышается по мере прогрессирования заболевания. Полученные результаты демонстрируют закономерность воспалительного процесса при хронической сердечной недостаточности у больных ИБС. Показано, что при ХСН у пациентов с ИБС при прогрессировании заболевания повышается уровень провоспалительных цитокинов, коррелируя с количеством копий ЦМВ в 1 мл плазмы крови. Выявлены взаимосвязи между параметрами структурно-функционального состояния сердца, развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и содержанием ЦМВ, что указывает на влияние инфекционного агента на прогрессирование ремоделирования миокарда у больных ИБС с ХСН. У пациентов с ХСН может наблюдаться снижение иммунологической реактивности, что приводит к неспособности контролировать вирусные реактивации, когда ЦМВ может повышать активность провоспалительных цитокинов.

Понимание иммуновоспалительных механизмов ХСН ишемического генеза имеет исключительное фундаментальное значение для разработки новых подходов к изучению патогенеза СН, а также формирования новой более эффективной стратегии лечения и вторичной профилактики СН, например, с использованием иммуномодуляторов, а также расшифровки механизмов действия уже применяемых фармакологических препаратов.

Отношения между ЦМВ и иммунной системой хозяина очень тесные и вызывают множественные изменения в функциональных свойствах лимфоцитов. Этот вирус использует воспалительную реакцию хозяина, чтобы защитить себя от уничтожения иммунокомпетентными клетками. У людей с нормальным иммунологическим статусом ЦМВ является бессимптомной латентной инфекцией с периодическими реактивациями, тогда как у пациентов с ослабленным иммунитетом он обычно вызывает острую патологию [118]. Воспалительная реакция хозяина имеет существенное значение для реактивации ЦМВ и очень

важна для стимуляции экспрессии генов вируса [118]. В свою очередь, некоторые продукты генов вируса активируют выработку хозяином широкого спектра провоспалительных медиаторов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) [15, 176]. Кроме того, высокодифференцированные Т-лимфоциты могут активироваться агентами, участвующими в хронических инфекциях, и эта активация приведет к увеличению продукции цитокинов и возможному повреждению тканей. Реактивация ЦМВ может вызывать эту непрерывную активацию высокодифференцированных Т-лимфоцитов, усугубляя сердечную патологию. Люди с ослабленным иммунитетом, как известно, могут страдать от тяжелых последствий в условиях реактивации ЦМВ. Также известно, что реактивация ЦМВ у пожилых пациентов с ХСН может не иметь клинической симптоматики и оставаться незамеченной, несмотря на то, что она встречается довольно часто [79].

Таким образом, высокие уровни провоспалительных цитокинов, обнаруженные у пациентов с ХСН, коррелируют с активностью ЦМВ инфекции. Также у носителей ЦМВ инфекции отмечается повышенный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с серонегативными больными ХСН. Воспаление и иммуносупрессия, вероятно, являются основными триггерами появления ЦМВ. При этом повышение концентрации ИЛ-1 β и ФНО- α у пациентов с более высоким ФК ХСН, возможно, обусловлено хроническим воспалением, активность которого выше у серопозитивных по ЦМВ пациентов.

Взаимосвязь между тяжестью ХСН и уровнем провоспалительных цитокинов уже была продемонстрирована в других исследованиях [13]. Эта связь даже коррелировала с повышенной смертностью [203], но она никогда не была прослежена во взаимосвязи с цитомегаловирусной инфекцией при ХСН, хотя роль ЦМВ инфекции как маркера тяжести заболевания при острой сердечной недостаточности, и ее возможное участие в развитии и ухудшении других сердечных патологий была продемонстрирована ранее [131, 252]. Учитывая наши результаты, снижение активности провоспалительных цитокинов при ХСН может улучшить качество жизни, что и было продемонстрировано в исследовании, в котором при введении метотрексата, обладающего противовоспалительным

действием, наблюдалось снижение ФК ХСН [243]. Учитывая наши результаты, возможная вакцинация против ЦМВ в раннем возрасте или после постановки диагноза заболевания также может быть стратегией улучшения функционального состояния пациентов с ХСН [78].

Одной из ключевых патофизиологических особенностей ХСН является так называемый "реактивный" фиброз миокарда, который представляет собой чрезмерное накопление внеклеточного матрикса (ВКМ) в сердечной мышце [199]. Центральную роль в ремоделировании ВКМ играют фибробласты миокарда. Эти клетки являются основными производителями компонентов ВКМ, включая фибриллярные белки, такие как коллаген I и III типов, фибронектин и ламинин. Кроме того, фибробласты секретируют ферменты, ответственные за деградацию ВКМ, в частности, матриксные металлопротеиназы. Баланс между синтезом и деградацией ВКМ тщательно регулируется, и в норме он обеспечивает поддержание структурной целостности и функциональности миокарда. Однако при ХСН этот баланс нарушается. Факторы, такие как воспаление, оксидативный стресс и нейрогормональная активация, стимулируют фибробласты к чрезмерному синтезу белков ВКМ. В то же время, подавляется активность ММП, что приводит к снижению деградации ВКМ и, как следствие, к его накоплению в миокарде. Этот процесс усугубляется регуляторами сшивания коллагена, такими как SPARC (секретируемый белок, богатый цистеином), остеопонтин и лизилоксидаза, которые стабилизируют коллагеновые волокна, делая их более устойчивыми к деградации [63]. В результате происходит увеличение общей массы ВКМ, изменяется его состав и структура, что приводит к повышению жесткости миокарда и нарушению его диастолической функции.

В настоящее время уделяется значительное внимание изучению роли иммунной системы в развитии фиброза миокарда при ХСН. Перекрёстное взаимодействие между иммунными клетками и фибробластами является ключевым фактором, определяющим дифференцировку покоящихся фибробластов в активированные миофибробласты, которые проявляют свойства повышенной синтетической активностью компонентов соединительной ткани. Различные типы

иммунных клеток, включая макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки, а также В- и Т-клетки, вовлечены в активацию фибробластов и фиброзное ремоделирование миокарда. Так, у пациентов с СНсФВ наблюдается четкая связь между отложением коллагена, инфильтрацией иммунных клеток и степенью диастолической дисфункции [66].

Макрофаги, в частности, могут поляризоваться в различные фенотипы, обладающие различными функциями. М1-макрофаги, также известные как "классически активированные" макрофаги, характеризуются провоспалительной активностью и способностью секретировать цитокины, такие как ФНО- α и ИЛ-1 β , которые способствуют активации фибробластов и синтезу коллагена. С другой стороны, М2-макрофаги, или "альтернативно активированные" макрофаги, участвуют в разрешении воспаления и репарации тканей. Однако при ХСН наблюдается дисбаланс в сторону преобладания М1-макрофагов, что способствует поддержанию хронического воспаления и фиброза. Интересно, что специфический для макрофагов нокаут профибротической молекулы интерлейкина-10 улучшил диастолическую дисфункцию и уменьшил фиброз в доклинических моделях СНсФВ [69].

Учитывая ключевую роль иммунных клеток в активации фибробластов и развитии фиброза миокарда, подавление инфильтрации миокарда иммунными клетками рассматривается как перспективная стратегия для предотвращения активации фибробластов и фиброза миокарда. Действительно, ингибирование миграции макрофагов в миокард с помощью моноклональных антител против ICAM-1 (межклеточная молекула адгезии-1 -белок, участвующий в адгезии и миграции лейкоцитов) уменьшало фиброз миокарда, подавляя экспрессию TGF- β и пролиферацию фибробластов [217]. Аналогичным образом, лечение мышей, которым вводили ангиотензин II, моноклональными антителами к MCP-1 (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 - хемокин, привлекающий моноциты и макрофаги) уменьшало накопление макрофагов в миокарде и улучшало диастолическую дисфункцию [135]. Эти результаты подтверждают концепцию о том, что блокирование миграции иммунных клеток в миокард может быть

эффективным способом уменьшения воспаления и фиброза, и, следовательно, улучшения диастолической функции сердца.

По мере того как иммунные клетки проникают в миокард, наличие провоспалительной среды вызывает дальнейшую активацию воспаления. Различные провоспалительные цитокины, в том числе ИЛ-6, ИЛ-1 и ИЛ-18, могут вызывать активацию фибробластов. Некоторые из них действуют, сходясь на сигнальном пути TGF- β , который является центральным механизмом, регулирующим активацию фибробластов [242]. TGF- β , играет ключевую роль в подавлении ММП, повышении уровня тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИМР) и повышении уровня экспрессии белков внеклеточного матрикса, смещая баланс в сторону увеличения ВКМ [65].

Таким образом, «реактивный» фиброз миокарда, вызванный ремоделированием ВКМ, является ключевым фактором в патогенезе ХСН. Иммунные клетки, посредством сложного взаимодействия с фибробластами и секреции провоспалительных цитокинов, играют важную роль в активации фибробластов и стимуляции фиброза [53].

В представленном исследовании установлена прямая корреляционная зависимость между титром IgG к ЦМВ, количеством ДНК ЦМВ и содержанием ММП-9 в крови. При этом исходно, у пациентов с благоприятным течением ХСН уровень ММП-9 был существенно ниже по сравнению с группой неблагоприятного течения ($p < 0,001$). У пациентов с ухудшением клинико-инструментальных параметров ХСН сохранялась высокая концентрация ММП-9 через 24 месяца наблюдения ($p = 0,042$), тогда как у больных со стабильным течением ХСН зарегистрировано незначимое снижение уровня данного биомаркера ($p = 0,351$). Также как исходно, так и через 24 месяца проспективного наблюдения содержание ММП-9 было существенно ($p < 0,001$) выше у пациентов с неблагоприятным течением ХСН по сравнению с больными благоприятного течения патологии.

Титр IgG к ЦМВ показал аналогичную тенденцию. Исходно, у пациентов с благоприятным течением ХСН титр IgG к ЦМВ был существенно ниже по сравнению с группой неблагоприятного течения ($< 0,001$). У пациентов с

ухудшением клинико-инструментальных параметров ХСН сохранялся высокий титр IgG к ЦМВ через 24 месяца наблюдения, тогда как у больных со стабильным течением ХСН зарегистрировано значимое снижение титра антител ($p < 0,001$). Также как исходно, так и через 24 месяца проспективного наблюдения титр антител был существенно ($p < 0,001$) выше у пациентов с неблагоприятным течением ХСН по сравнению с больными благоприятного течения патологии.

Таким образом, на основании результатов проведенного исследования можно предположить, что ЦМВ инфекция играет значимую роль в патогенезе ХСН, способствуя активации воспалительных процессов и развитию дезадаптивного ремоделирования миокарда с активацией процессов фиброза в нем. Однако, скорее всего, ЦМВ не является этиологическим фактором развития ХСН. Но у больных с уже имеющейся ХСН, развившейся на фоне других этиологических факторов (ИБС, АГ), происходит снижение иммунологической реактивности [13, 141], обусловленное возрастным фактором и развитием системной циркуляторной гипоксии на фоне ХСН [80]. Это, в свою очередь, приводит к активации латентной ЦМВ инфекции, которая способствует дополнительной активации воспаления и фиброза в миокарде и прогрессированию ХСН с повышением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Патогенетическая роль ЦМВ в прогрессировании ХСН и развитии сердечно-сосудистых событий представлена на рисунке 32.

ЦМВ выступает не просто маркером коморбидности, а активным участником патогенеза ХСН, вероятно, стимулируя активацию иммунных реакций (что подтверждается исходно повышенным титром IgG к ЦМВ у пациентов с высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также значимым снижением титра через 24 месяца у пациентов с благоприятным течением патологии) воспаление в сердце (что подтверждается исходным повышенным уровнем ФНО- α , ИЛ-1 β и ST2 у пациентов с неблагоприятным течением ХСН и корреляцией с наличием ЦМВ и уровнем его вирусной нагрузки) и прогрессирование фиброза миокарда (что подтверждается исходным повышенным

уровнем ST2 и ММП-9 и прогрессирующим увеличением ММП-9 у пациентов с неблагоприятным течением ХСН и корреляцией с уровнем вирусной нагрузки ЦМВ). Воспаление и фиброз способствуют прогрессированию дезадаптивного ремоделирования миокарда (снижение ФВ ЛЖ, увеличение КДР), увеличивая риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

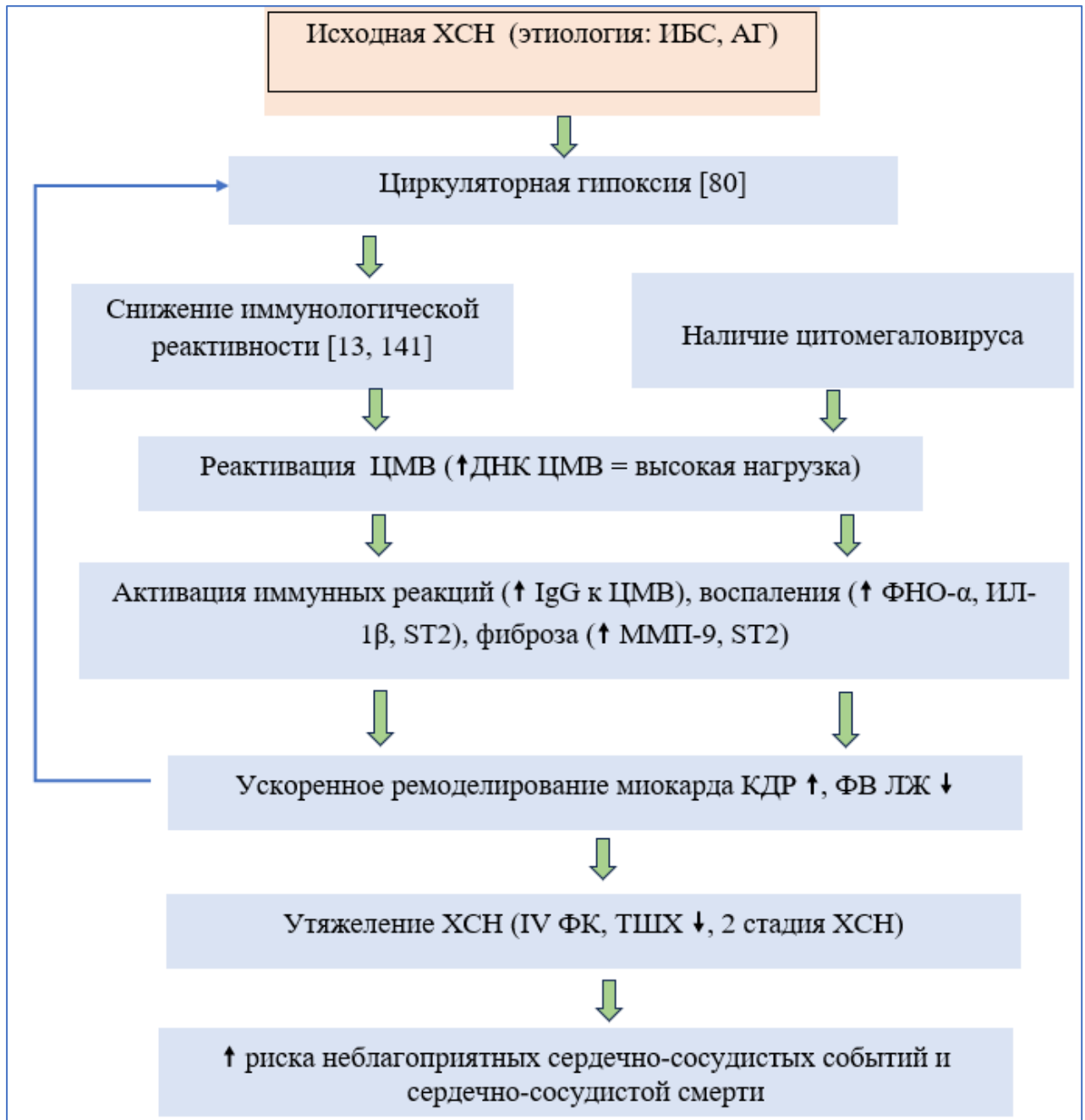


Рисунок 32 – Схема роли цитомегаловируса в патогенезе ХСН

Примечание - Схема составлена на основании результатов собственных исследований, дополнена данными литературы: Nauta J.F. et al., 2020 [80]; Ларина В.Н. и др. 2024 [13]; Andreadou I. et al., 2025 [141].

Одной из задач представленного исследования являлось изучение особенностей течения ХСН у пациентов после перенесенного COVID-19 на фоне активной цитомегаловирусной инфекции. Пациенты с ХСНнФВ и ХСНунФВ после перенесенного заболевания COVID-19 по результатам исследования имели в 3,2 раза более высокую вероятность серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, проявившихся ростом числа госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН, повышением ФК ХСН, развитием пароксизмов фибрилляции предсердий, в течение 6 месяцев после выписки по сравнению больными ХСН без перенесенной новой коронавирусной инфекции в анамнезе.

Механизмы развития сердечно-сосудистых осложнений после острого вирусного заболевания все еще плохо изучены. Одним из возможных механизмов является хроническая воспалительная реакция, вызванная вирусными частицами в сердце после острой инфекции, которая, в свою очередь, может усиливаться секретлируемыми хемокинами, которые усугубляют эндотелиальную дисфункцию через нарушение работы эндотелиальной синтазы оксида азота и выработку активных форм кислорода [30]. Последствием таких процессов может быть необратимое повреждение тканей, за которым следует хронический фиброз миокарда, приводящий к нарушению перфузии сердца, увеличению жесткости миокарда, снижению сократимости и потенциальным аритмиям.

Уроки, извлеченные из предыдущих эпидемий коронавируса и гриппа, свидетельствуют о том, что вирусные инфекции могут усугубить течение ранее существовавшей ХСН, причем многочисленные исследования показывают увеличение риска повторных госпитализаций во время сезона гриппоподобных заболеваний [60]. При более агрессивной инфекции COVID-19 пациенты с СН подвергаются значительно более высокому риску развития осложнений, и несколько механизмов могут быть ответственны за запуск и усугубление этого процесса [21, 41].

До трети пациентов, госпитализированных с COVID-19, имеют в анамнезе хронические ССЗ. Наличие этих состояний обычно связано с более высокой внутрибольничной смертностью, тромбоэмболическим риском и частотой

септического шока. Даже после острого периода новой коронавирусной инфекции пациенты с СН в анамнезе подвергаются двух-четырёхкратному риску декомпенсации и смерти [240]. Общий кардиометаболический профиль COVID-19 и ССЗ предполагает, что новая коронавирусная инфекция может играть роль в дестабилизации хронических клинических состояний (например, ИБС и СН) [12, 21, 41].

Роль рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 в вовлечении SARS-CoV-2 в поражении сердца в настоящее время хорошо известна [30]. Было предложено несколько механизмов, способствующих повреждению миокарда, включая прямое цитотоксическое действие, дисрегуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эндотелиит, воспаление и дисрегуляторный иммунный ответ с высвобождением цитокинов [4, 30].

Уровень сердечного тропонина часто повышен у пациентов с COVID-19, что указывает на повреждение миокарда и/или ишемию [11]. Fox S.E. et al. (2021) концептуализировали массив патофизиологических механизмов, лежащих в основе повреждения миокарда при COVID-19. Авторы предположили, что гипоксия и легочное микрососудистое повреждение могут привести к стрессорному поражению сердца и некрозу кардиомиоцитов [116]. Последнее может быть дополнительно усилено за счет локализованных микрососудистых эффектов, эндотелиита [26], ассоциированного с микротромбозом, и нарушенным ренин-ангиотензиновым гомеостазом [5]. Повышение цитокинов (например, интерлейкинов-1, 16, 17, 22, ИФН- γ , фактора некроза опухоли- α) также может способствовать поражению миокарда, за счет эндотелиальной дисфункции, активации тромбоцитов и нейтрофилов, что, в конечном итоге, вызывает гиперкоагуляционное состояние [251].

В представленном исследовании показан возможный фактор, оказывающий негативное влияние на миокард, обусловленный активацией ЦМВ на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции. В постковидном периоде может наблюдаться состояние иммуносупрессии [158], что может приводить, к активации ЦМВ, который может вызывать хроническую иммунную воспалительную

реакцию. В частности, показано, что латентная инфекция периодически реактивируется, приводя, тем самым, к стимуляции хронического иммунного или воспалительного ответа, в результате чего происходит повреждение эндотелия сосудов и внутренней мембраны эндотелиоцитов [56]. Причем, образование иммунных комплексов антител с антигеном ЦМВ может стимулировать макрофаги к выработке и высвобождению интерлейкинов-1, -6, -8, -10 и -12, фактора некроза опухоли- α и других воспалительных факторов, которые вызывают клеточные и гуморальные иммунные ответы в миокарде, вызывая воспалительную цепную реакцию [56]. В одном из исследований показано, что из-за периодической активации ЦМВ происходит увеличение белка p53 с последующей активацией апоптоза клеток – процесса, являющегося одним из важных звеньев патогенеза ХСН [253].

Выявленные в ходе представленного исследования взаимосвязи между параметрами структурно-функционального состояния сердца (с ФВ ЛЖ, конечным систолическим и конечным диастолическими размерами левого желудочка), ФК ХСН, дистанцией ТШХ и содержанием ДНК ЦМВ, указывают на возможное влияние данного инфекционного агента на течение ХСН в постковидном периоде. Активация латентной ЦМВ у пациентов с ХСН после перенесенной коронавирусной инфекции может, как показано на рисунке 32, пролонгировать системное воспаление и способствовать прогрессированию ХСН с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Возможной причиной активации ЦМВ после перенесенного заболевания COVID-19 является дисбаланс иммунной защиты, что может сопровождаться развитием иммунодефицитного состояния [158].

Одной из причин роста числа случаев декомпенсации СН после выписки является отмена медикаментозной терапии, направленной на лечение ХСН, во время острой фазы COVID-19 [75]. Поэтому успешное возобновление и оптимизация методов лечения сердечной недостаточности может иметь важное значение для профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после острого периода COVID-19 [22].

СН может развиваться *de novo* как вариант клинического течения COVID-19, особенно при тяжелых формах патологии, либо данное инфекционное заболевание может протекать у больных с уже имеющейся дисфункцией миокарда [19, 240]. Таким образом, крайне важно понимать влияние Sars-CoV-2 и ЦМВ на течение ХСН, чтобы оптимизировать ведение пациентов. Междисциплинарный подход, в котором участвуют члены команды по сердечной недостаточности с привлечением инфекционистов, может привести к оптимальному пониманию и ведению пациентов с данной патологией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования предоставляют доказательства того, что наличие антител к ЦМВ и уровень его ДНК в плазме крови пациентов с ХСН имеют тесную связь с процессами ремоделирования левого желудочка и тяжестью заболевания. В ходе исследования было обнаружено, что у пациентов с ИБС, осложненной ХСН, при ухудшении их состояния наблюдается рост уровня провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β , ФНО- α и ST2, которые коррелируют с количеством копий ДНК ЦМВ в 1 мл плазмы крови. Также были выявлены значимые связи между структурно-функциональными параметрами сердца, развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и уровнем ДНК ЦМВ, что подтверждает роль данного инфекционного агента в патогенезе ремоделирования миокарда у пациентов с ХСН.

Таким образом, результаты проведенного исследования подчеркивают важность определения уровня ЦМВ в плазме крови для объективной оценки прогноза течения сердечной недостаточности, что, в свою очередь, позволит оптимизировать диагностику и лечение данных пациентов. Понимание иммуновоспалительных механизмов, лежащих в основе ХСН ишемического генеза, создает основу для разработки новых подходов к изучению патогенеза сердечной недостаточности. Это может способствовать формированию более эффективных стратегий лечения и вторичной профилактики данного состояния, включая использование иммуномодуляторов.

В рамках проведенного проспективного исследования также проводилось изучение взаимосвязи уровня вирусной нагрузки и титра антител класса IgG к ЦМВ с особенностями течения ХСН. Было обнаружено, что у пациентов с высоким уровнем вирусной нагрузки и титром IgG к ЦМВ наблюдался значительно более высокий риск повторной декомпенсации ХСН, ухудшения функционального состояния и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в течение двух лет. Соответственно, уровень вирусной нагрузки и титр антител IgG к ЦМВ может служить важным прогностическим маркером в клинической практике.

Практическая значимость исследования заключается в том, что для прогнозирования наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как госпитализация в связи декомпенсацией ХСН, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт или тромбоэмболия легочной артерии, в течение 24 месяцев после стационарного лечения по поводу декомпенсации ХСН, целесообразно тестирование на наличие цитомегаловирусной инфекции во время пребывания в стационаре. Для уточнения прогноза у серопозитивных пациентов с ХСН, во время госпитализации необходимо измерять количество вирусной ДНК или уровень иммуноглобулинов класса G к цитомегаловирусу.

В проведенном исследовании качественный анализ на ЦМВ показал преимущественную прогностическую значимость при оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ХСН в течение 24 месяцев по сравнению с такими биомаркерами как уровни ФНО- α , ИЛ-1 β , ST2, ММП-9, ДНК ЦМВ, титр IgG ЦМВ и, что особенно важно, по сравнению с диагностическим и прогностическим стандартом у больных ХСН - NT-proBNP. Данный факт позволяет рекомендовать проведение качественного анализа на ЦМВ у больных ХСН ишемического генеза.

Кроме того, пациентам с сердечной недостаточностью со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса, которые перенесли COVID-19 в легкой или средней форме, после выздоровления, подтвержденного отрицательным ПЦР-тестом на COVID-19, рекомендуется измерять уровень ДНК цитомегаловируса, что позволит прогнозировать риск ухудшения сердечной недостаточности в течение следующих шести месяцев.

В ходе исследования была выявлена прямая корреляция между уровнем IgG к ЦМВ и количеством ДНК этого вируса в крови, а также с уровнем маркера фиброза ММП-9. Эти данные позволяют предположить, что активная инфекция ЦМВ может способствовать развитию диффузного кардиосклероза, что, в свою очередь, является частью патогенеза ХСН.

По-видимому, ЦМВ не является основным этиологическим фактором, приводящим к развитию ХСН. У пациентов, у которых уже имеется ХСН,

возникшая на фоне других причин, таких как ИБС или АГ, наблюдается снижение иммунной реактивности, которое может быть связано с возрастом и развитием системной циркуляторной гипоксии, что также является следствием ХСН. В результате этого процесса происходит активация латентной инфекции ЦМВ, что, в свою очередь, может приводить к дополнительной активации воспалительных процессов в миокарде. Таким образом, наличие инфекции ЦМВ у пациентов с уже существующей ХСН может усугублять течение заболевания и повышать риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В практическом отношении важно, чтобы клиницисты учитывали эти факторы при оценке состояния пациентов с ХСН и принимали во внимание возможные вирусные инфекции, которые могут влиять на течение основного заболевания.

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- 1β ($p=0,03$)) 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- 1β ($r=0,57$, $p=0,001$), 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 фракции выброса левого желудочка, 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 неишемического генеза. Практически важным является исследование влияния противовоспалительной терапии у пациентов с высоким уровнем вирусной нагрузки на исходы у больных с ХСН.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АРНИ - ангиотензина рецепторов и неприлизина ингибитора

АС - атеросклероз

АФК – активные формы кислорода

БТШ - белки теплового шока

ВК - вирус Коксаки

ВКМ – внеклеточный матрикс

ВЭБ - вирус Эпштейна-Барр

ГМГ-КоА - гидроксиметилглутарил-кофермент А

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ-1 β – интерлейкин-1 β

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИРППМ - ишемически-реперфузионное повреждение миокарда

ИФН- γ - интерферон- γ

КДР – конечный диастолический размер

КСР – конечный систолический размер

ЛЖ – левый желудочек

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

Me – медиана

МЖП – межжелудочковая перегородка

ММП – матриксная металлопротеиназа

НУП – натрийуретический пептид

ОР – относительный риск

ОХС – общий холестерин

ПИР - профиль иммунного риска»

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РФ – Российская Федерация

САД – систолическое артериальное давление

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

СНнФВ - сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса

СНсФВ - сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

СНунФВ - - сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ - триглицериды

ТШХ – тест 6-минутной ходьбы

ФВ ЛЖ– фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФНО- α – фактор некроза опухоли- α

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХСНнФВ - сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса

ХСНунФВ - сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦМВ+ - серопозитивные по ЦМВ пациенты

ЦМВ- - серонегативные по ЦМВ пациенты

ЦОГ - циклооксигеназа

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография

ABCA1 - АТФ-связывающий кассетный транспортер А1

ACE2 - рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2

AUC – площадь под кривой

B19V - парвовирус В19

CaMKII δ - дельта-субъединица кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II

CCL - моноцитарный хемоаттрактантный белок

CYP7A1 - 7 α -гидроксилаза холестерина

DAMPs - молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением

DC - дендритные клетки

eNOS - эндотелиальная NO-синтаза

HHV-6 - вирус герпеса человека 6-го типа

ICAM-1 - межклеточная молекула адгезии-1

IgG – иммуноглобулины класса G

iNOS - индуцибельная синтаза оксида азота

NETs - внеклеточные ловушки нейтрофилов

NF- κ B - ядерный фактор каппа-би

NO – оксид азота

NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида

NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация

PKG - протеинкиназа G

PRR - рецепторы распознавания паттернов

SGLT2 - натрий-глюкозный котранспортер 2

TGF- β - трансформирующий фактор роста бета

VEGF - фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев, Ф. Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 20 лет спустя. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ / Ф. Т. Агеев, А. Г. Овчинников // Кардиология. – 2023. – Т. 63, № 3. – С. 3-12.
2. Биомаркеры воспаления в прогнозировании исходов хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии: результаты факторного анализа / А. А. Гарганеева, Е. А. Кужелева, О. В. Тукиш [и др.] // Кардиология. – 2024. – Т. 64, № 2. – С. 18-26.
3. Бойцов, С. А. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет / С. А. Бойцов // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, №3. – С. 5–8.
4. Бутырская, И. Д. К вопросу о патогенезе поражений сердца при COVID-19 / И. Д. Бутырская, А. С. Нечаев // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2025. – Т. 52, № 1. – С. 37-41.
5. Взаимосвязь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы с артериальной жесткостью у пациентов с COVID-19 / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина, Е. С. Огибенина [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2024. – Т. 20, № 5. – С. 525–531.
6. Взгляд на гипертрофию миокарда с позиции транскриптомики и метаболомики / Г. А. Шакарьянц, М. В. Кожевникова, В. Ю. Каплунова [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 4. – С. 120–129.
7. Воропаева, О. Ф. Численное моделирование инфаркта миокарда. II. Анализ механизма поляризации макрофагов как терапевтической мишени / О. Ф. Воропаева, Ч. А. Цгоев // Математическая биология и биоинформатика. – 2023. – Т. 18, № 2. – С. 367-404.
8. Исследование уровня цитокинов: ИФН- γ , ИЛ-29, ИЛ-28в, ФНО- α , ИЛ-10 в сыворотке крови у ВИЧ-положительных пациентов с цитомегаловирусной

- инфекцией / А. С. Кузнецов, М. А. Савичева, К. Д. Хон [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 6-2.
9. Клинические рекомендации. Цитомегаловирусная болезнь (ЦМВБ) у взрослых. Год утверждения 2019. – URL: https://edu.nmrc.ru/wp-content/uploads/2019/12/kr_cmv.pdf (дата обращения: 12.12.2025).
10. Клинические рекомендации. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) у взрослых. Год утверждения 2025. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-st/1009_1 (дата обращения: 14.01.2026).
11. Ключевые аспекты лабораторной диагностики поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 / С. Я. Тазина, И. Ю. Антипова, Т. А. Федорова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2024. – № 20. – С. 26-32.
12. Кумулятивная частота и прогностическое значение повторных госпитализаций у пациентов с сердечной недостаточностью: данные крупного когортного исследования реальной клинической практики Санкт-Петербурга / А. Е. Соловьева, Т. В. Горбачева, А. Е. Соловьев [и др.] // Кардиология. – 2024. – Т. 64, № 11. – С. 96-105.
13. Ларина, В. Н. Роль воспалительного старения в развитии хронической сердечной недостаточности и остеопороза: обзор литературы / В. Н. Ларина, Е. С. Щербина // CardioСоматика. – 2024. – Т. 15, № 3. – С. 231-242.
14. Ларина, В. Н. Фенотипирование амбулаторных пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и неблагоприятным прогнозом / В. Н. Ларина, В. И. Лунев // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 3. – С. 105-112.
15. Мальцева, С. В. Роль цитомегаловируса и интерлейкина-8 в дестабилизации атеросклеротических поражений у человека / С. В. Мальцева, П. В. Пигаревский, Н. Г. Давыдова, В. А. Снегова // Медицинский академический журнал. – 2021. – Т. 21, № 1. – С. 11-17.
16. Мартусевич, А. К. *Helicobacter pylori* и патология сердечно-сосудистой системы: действительно ли путь к сердцу лежит через желудок? / А. К.

- Мартусевич, Ж. Г. Симонова, Е. И. Тарловская // Российский кардиологический журнал. – 2012. - №3. - С. 91-101.
17. Михайлова, К. О. Герпесвирусы: групповая характеристика / К. О. Михайлова, А. А. Ничога, В. В. Карпунина // Биология и интегративная медицина. – 2025. – № S1(73). – С. 664-674.
18. Низкоинтенсивное воспаление как проявление коморбидности и фактор неблагоприятного клинического течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / К. Н. Витт, Е. А. Кужелева, О. В. Тукиш [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, №2. – С. 3847.
19. Особенности течения ишемической болезни сердца в постковидном периоде: одномоментное исследование / Д. А. Яхонтов, Д. А. Деришева, Л. Д. Хидирова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2025. – Т. 106, №5. – С. 707-716
20. Первые результаты мероприятий по совершенствованию оказания медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью в разных регионах Российской Федерации. Часть I. Организация помощи при хронической сердечной недостаточности и распространенность заболевания с низкой и сохраненной фракцией выброса левого желудочка / С. А. Бойцов, З. Н. Бланкова, О. Н. Свирида [и др.] // Кардиологический вестник. – 2023. – Т.18, № 2. – С. 19-28.
21. Поражение сердечно-сосудистой системы у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию: современное состояние проблемы / В. А. Козик, И. С. Шпагин, Л. А. Шпагина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 4. – С. 135.
22. Приверженность лекарственной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, перенесших COVID-19 (6 месяцев наблюдения) / А. Р. Тяпаева, Е. А. Наумова, О. Н. Семенова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № S1. – С. 32-39.
23. Провоспалительные цитокины при хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы / А. А. Коротаева, Е. В. Самойлова, Д. Р. Миндзаев [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 11. – С. 1389-1394.

24. Сердечная недостаточность и митохондриальная дисфункция: методы исследования в эксперименте и клинической практике / А. А. Гарганеева, О. В. Тукиш, Е. А. Кужелева [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2025. – Т. 10, № 1. – С. 103-114.
25. Сережина, Е. К. Особенности фенотипирования пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / Е. К. Сережина, А. Г. Обрезан // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, №3S. – С. 5348.
26. Сидорович, Э. К. Общие патогенетические механизмы развития ишемического инсульта и COVID-19: роль фокального и системного воспаления / Э. К. Сидорович // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2022. – Т. 12, № 1. – С. 48-68.
27. Течение хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенёсших 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.
28. Токмачев, Р. Е. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности / Р. Е. Токмачев, А. В. Будневский, А. Я. Кравченко // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, №9. – С. 106-110.
29. Уровень антител к цитомегаловирусу и прогрессирование хронической сердечной недостаточности / С.Н. Шилов, Е.Н. Березикова, С.Д. Маянская [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2024. – Т. 44, №3. – С. 183–190.
30. Филатова, Д. А. Поражение сердца при COVID-19: вопросы патогенеза и диагностики / Д. А. Филатова, Е. А. Мершина, В. Е. Синицын // Digital Diagnostics. – 2023. – Т. 4, № 2. – С. 156-169.
31. 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.

32. Хакимова, С. З. Исследование влияния этиопатологических факторов на когнитивные функции при хронической церебральной ишемии / С. З. Хакимова // Коморбидная неврология. – 2024. – Т. 1, № 4. – С. 25-31.
33. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 / А. С. Галявич, С. Н. Терещенко, Т. М. Ускач [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 11. – С. 6162.
34. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 4083.
35. Цитокины в механизмах регуляции моноцитопоза при ишемической болезни сердца / С. П. Чумакова, О. И. Уразова, О. А. Денисенко [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67, № 4. – С. 511-524.
36. Цитомегаловирус в плазме больных острым коронарным синдромом / Е. А. Никитская, Ж. Ш. Гривель, Е. В. Марюхнич [и др.] // ACTA NATURAE. – 2016. – Т. 8, № 2 (29). – С. 114–119.
37. Цитомегаловирусная инфекция и функция эндотелия у пациентов с острым инфарктом миокарда / А. М. Лебедева, Е. В. Марюхнич, Ж. Ш. Гривель [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 7. – С. 41–52.
38. 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 др.] // Практическая медицина. 2023. - Т. 21, №5. - С. 18-24.
39. Цитомегаловирусная инфекция при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: основное клиническое значение и определения / А. А. Дмитрова, М. Ю. Дроков, Т. А. Туполева [и др.] // Трансплантология. – 2022. – Т. 14, № 2. – С. 210–225.
40. ЭПОХА-ХСН - зеркало проблем лечения сердечно-сосудистых заболеваний в реальной клинической практике / И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев [и др.] // Кардиология. – 2024. – Т. 64, № 11. – С. 48-61.
41. Яхонтов, Д. А. Системное воспаление у больных со стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде в зависимости от тяжести

- перенесенной COVID-19 / Д. А. Яхонтов, Д. А. Деришева, В. Л. Лукинов // Бюллетень медицинской науки. – 2024. – № 3(35). – С. 47-55.
42. A fatal case of human herpesvirus 6 chronic myocarditis in an immunocompetent adult / N. Leveque, C. Boulagnon, C. Brasselet [et al.] // Journal of Clinical Virology. – 2011. – Vol. 52. – P. 142–145.
43. A human cell atlas of the pressure-induced hypertrophic heart / L. Nicin, S. M. Schroeter, S. F. Glaser [et al.] // Nature Cardiovascular Research. – 2022. – Vol. 1. – P. 174–185.
44. A rare case of Epstein-Barr virus-induced dilated cardiomyopathy / H. Mutlu, M. Alam, O. F. Ozbilgin [et al.] // Heart & Lung. – 2011. – Vol. 40. – P. 81–87.
45. A sequential interferon gamma directed chemotactic cellular immune response determines survival and cardiac function post-myocardial infarction / S. Finger, M. Knorr, M. Molitor [et al.] // Cardiovascular Research. – 2019. – Vol. 115. – P. 1907–1917.
46. A systematic literature review of the global seroprevalence of cytomegalovirus: possible implications for treatment, screening, and vaccine development / K. Fowler, J. Mucha, M. Neumann [et al.] // BioMed Central Public Health. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 1659.
47. A systematic review and meta-analysis of advanced biomarkers for predicting incident cardiovascular disease among asymptomatic middle-aged adults / J.L. Romero-Cabrera, J. Ankeny, A. Fernández-Montero [et al.] // Int J Mol Sci. - 2022 - Vol. 23. – P. 13540.
48. Activation of Natural Killer T Cells Ameliorates Postinfarct Cardiac Remodeling and Failure in Mice / M. A. Sobirin, S. Kinugawa, M. Takahashi [et al.] // Circulation Research. – 2012. – Vol. 111. – P. 1037–1047.
49. Adler, S. P. Prior infection with cytomegalovirus is not a major risk factor for angiographically demonstrated coronary artery atherosclerosis / S. P. Adler, J. K. Hur, J. B. Wang, G. W. Vetovec // Journal of Infectious Diseases. – 1998. – Vol. 177. – P. 209–212.

50. Advanced detection strategies for cardiotropic virus infection in a cohort study of heart failure patients / P. J. Hanson, F. Liu-Fei, T. A. Minato [et al.] // *Laboratory Investigation*. – 2022. – Vol. 102. – P. 14–24.
51. Advances in congestive heart failure biomarkers / I.K. Mohan, K.S. Baba, R. Iyyapu [et al.] // *Adv Clin Chem*. - 2023 - Vol. 112. – P. 205–248.
52. Age-related change in peripheral blood T-lymphocyte subpopulations and cytomegalovirus infection in the very old: the Swedish Longitudinal OCTO Immune Study / J. Olsson, A. Wikby, B. Johansson [et al.] // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 2000. – Vol. 121, № 1–3. – P. 187–201.
53. Alvandi, Z. Endothelial-mesenchymal transition in cardiovascular disease / Z. Alvandi, J. Bischoff // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2021. – Vol. 41. – P. 2357–2369.
54. An unusual presentation of a common infection / J. Richter, L. Quintanilla-Martinez, K. Bienemann [et al.] // *Infection*. – 2013. – Vol. 41. – P. 565–569.
55. Antibodies aggravate the development of ischemic heart failure / L. Keppner, M. Heinrichs, M. Rieckmann [et al.] // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2018. – Vol. 315. – P. H1358–H1367.
56. Anti-cytomegalovirus antibody levels are associated with carotid atherosclerosis and inflammatory cytokine production in elderly Koreans / S. J. Jeong, N. S. Ku, S. H. Han [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2015. – Vol. 445. – P. 65–69.
57. Antigen presentation by cardiac fibroblasts promotes cardiac dysfunction / N. Ngwenyama, K. Kaur, D. Bugg [et al.] // *Nature Cardiovascular Research*. – 2022. – Vol. 1. – P. 761–774.
58. Are the high levels of cytomegalovirus antibodies a determinant in the development of coronary artery disease? / N. K. Eryol, H. Kilic, A. Gul [et al.] // *International Heart Journal*. – 2005. – Vol. 46. – P. 205–209.
59. Assessment of Myocardial Fibrosis Using Two-Dimensional and Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Dilated Cardiomyopathy With Advanced Heart Failure / J. Wang, Y. Zhang, L. Zhang [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2021. – Vol. 27. – P. 651–661.

60. Association of influenza-like illness activity with hospitalizations for heart failure: the atherosclerosis risk in communities study / S. Kytömaa, S. Hegde, B. Claggett [et al.] // *Journal of the American Medical Association Cardiology*. – 2019. – Vol. 4, № 4. – P. 363–369.
61. Basophils balance healing after myocardial infarction via IL-4/IL-13 / F. Sicklinger, I. S. Meyer, X. Li [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2021. – Vol. 131. – P. e136778.
62. BET inhibition blocks inflammation-induced cardiac dysfunction and SARS-CoV-2 infection / R. J. Mills, S. J. Humphrey, P. R. Fortuna [et al.] // *Cell*. – 2021. – Vol. 184. – P. 2167–2182.e22.
63. Bowers, S. L. Fibroblasts orchestrate cellular crosstalk in the heart through the ECM / S. L. Bowers, Q. Meng, J. D. Molkentin // *Nature Cardiovascular Research*. – 2022. – Vol. 1. – P. 312–321.
64. Cardiac deletion of the Coxsackievirus-adenovirus receptor abolishes Coxsackievirus B3 infection and prevents myocarditis in vivo / Y. Shi, C. Chen, U. Lisewski [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 53. – P. 1219–1226.
65. Cardiac Fibrosis in Proteotoxic Cardiac Disease is Dependent Upon Myofibroblast TGF- β Signaling / B. Bhandary, Q. Meng, J. James [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – Vol. 7, № 20. – P. e010013.
66. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction / D. Westermann, D. Lindner, M. Kasner [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2011. – Vol. 4. – P. 44–52.
67. Cardiac macrophage density in Covid-19 infection: relationship to myocyte necrosis and acute lung injury / H. Jumah, S. Kundrapu, A. Jabri [et al.] // *Cardiovascular Pathology*. – 2022. – Vol. 60. – P. 107447.
68. Cardiac macrophages in maintaining heart homeostasis and regulating ventricular remodeling of heart diseases / M. Kang, H. Jia, M. Feng [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2024. – Vol. 15. – P. 1467089.
69. Cardiac macrophages promote diastolic dysfunction / M. Hulsmans, H. B. Sager, J. D. Roh [et al.] // *Journal of Experimental Medicine*. – 2018. – Vol. 215. – P. 423–440.

70. Cardiac resident macrophages in cardiovascular disease: from physiology to pathology / J. Chen, Z. Zhu, Y. Wang [et al.] // *Heart*. – 2025. – Vol. 111, № 9. – P. 391–400.
71. Cardiovascular disturbances in COVID-19: an updated review of the pathophysiology and clinical evidence of cardiovascular damage induced by SARS-CoV-2 / I. O. Lawal, M. M. Kgatle, K. Mokoala [et al.] // *BioMed Central Cardiovascular Disorders*. – 2022. – Vol. 22. – P. 93.
72. Cardiovascular outcomes in long COVID-19: a systematic review and meta-analysis / T. Zhang, Z. Li, Q. Mei [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2025. – Vol. 12. – P. 1450470.
73. Cells of the adult human heart / M. Litviňuková, C. Talavera-López, H. Maatz [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 588. – P. 466–472.
74. Chalise, U. Fibroblasts under pressure: cardiac fibroblast responses to hypertension and antihypertensive therapies / U. Chalise, T. M. Hale // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2024. – Vol. 326. – P. H223–H237.
75. Changes in heart failure healthcare in general practice during the COVID-19 pandemic: a survey / R. Rothenberger, T. Blakeman, C. A. Chew-Graham [et al.] // *British Journal of General Practice Open* – 2025. Vol. 9, 3. – P. BJGPO.2024.0138.
76. Characterization of cardiac sympathetic nervous system and inflammatory activation in HFpEF patients / D. M. Kaye, S. Nanayakkara, B. Wang [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology: Basic to Translational Science*. – 2022. – Vol. 7. – P. 116–127.
77. Characterization of the human cytomegalovirus gH/gL/UL128-131 complex that mediates entry into epithelial and endothelial cells / B.J. Ryckman, B.L. Rainish, M. C. Chase [et al.] // *Journal of Virology*. – 2008. – Vol. 82. – P. 60–70.
78. Choi, K. Y. T cell inducing vaccine against cytomegalovirus immediate early 1 (IE1) protein provides high level cross strain protection against congenital CMV / K. Y. Choi, N. El-Hamdi, A. McGregor // *Vaccine*. – 2024. – Vol. 42, № 26. – P. 126357.
79. Chronic herpesvirus reactivation occurs in aging / R. P. Stowe, E. V. Kozlova, D. L. Yetman [et al.] // *Experimental Gerontology*. – 2007. – Vol. 42, № 6. – P. 563–570.

80. Concentric vs. Eccentric Remodelling in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Clinical Characteristics, Pathophysiology and Response to Treatment / J. F. Nauta, Y. M. Hummel, J. Tromp [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – Vol. 22. – P. 1147–1155.
81. Correction to: clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan, K. Yang, W. Wang [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2020. – Vol. 46. – P. 1294–1297.
82. Cotter, G. C-reactive protein, inflammation and short-term mortality in acute heart failure / G. Cotter, M. Pagnesi, B. Davison // *European Journal of Heart Failure*. – 2024. – Vol. 26, № 8. – P. 1759–1761.
83. Cristescu, C. V. The Role of CMV Infection in Primary Lesions, Development and Clinical Expression of Atherosclerosis / C. V. Cristescu, S. Alain, S. M. Ruță // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11, № 13. – P. 3832.
84. Cross-priming dendritic cells exacerbate immunopathology after ischemic tissue damage in the heart / E. Forte, B. Perkins, A. Sintou [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143. – P. 821–836.
85. Current management of CMV infection in cancer patients (solid tumors). Epidemiology and therapeutic strategies / V. García-Bustos, M. Salavert, R. Blanes [et al.] // *Revista Española de Quimioterapia*. – 2022. – Vol. 35, №3. – P. 74–79.
86. Cytomegalovirus antigen within human arterial smooth muscle cells / J. L. Melnick, B. L. Petrie, G. R. Dreesman [et al.] // *Lancet*. – 1983. – Vol. 2. – P. 644–647.
87. Cytomegalovirus Diseases of the Gastrointestinal Tract / P. J. Yeh, R. C. Wu, C. T. Chiu [et al.] // *Viruses*. – 2022. – Vol. 14, № 2. – P. 352.
88. Cytomegalovirus DNA detection in pregnant women with a high IgG avidity index: a valuable tool for diagnosing non-primary infections? / I. Karageorgou, A. Kossyvakis, J. Jiménez [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2022. – Vol. 35, № 25. – P. 9399–9405.
89. Cytomegalovirus infection is associated with increased mortality in the older population / G. M. Savva, A. Pachnio, B. Kaul [et al.] // *Aging Cell*. – 2013. – Vol. 12, № 3. – P. 381–387.

90. Cytomegalovirus Latency and Reactivation: An Intricate Interplay With the Host Immune Response / E. Forte, Z. Zhang, E. B. Thorp [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2020. – Vol. 10. – P. 130.
91. Cytomegalovirus localization in atherosclerotic plaques is associated with acute coronary syndromes: report of 105 patients / M. Izadi, M. Fazel, S. H. Saadat [et al.] // *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. – 2012. – Vol. 8, № 2. – P. 42–46.
92. Cytomegalovirus restructures lipid rafts via a US28/CDC42-mediated pathway, enhancing cholesterol efflux from host cells / H. Low, N. Mukhamedova, H. L. Cui [et al.] // *Cell Reports*. – 2016. – Vol. 16. – P. 186–200.
93. Cytomegalovirus/herpesvirus and carotid atherosclerosis: the ARIC study / P. D. Sorlie, E. Adam, S. L. Melnick [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 1994. – Vol. 42. – P. 33–37.
94. Cytotoxic CD8⁺ T cells promote granzyme B-dependent adverse post-ischemic cardiac remodeling / I. Santos-Zas, J. Lemarié, I. Zlatanova [et al.] // *Nature Communications*. – 2021. – Vol. 12. – P. 1483.
95. De Geest, B. Impact of High-Density Lipoproteins on Sepsis / B. De Geest, M. Mishra // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, № 21. – P. 12965.
96. Definitions of Resistant and Refractory Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients for Use in Clinical Trials / R. F. Chemaly, S. Chou, H. Einsele [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2019. – Vol. 68, № 8. – P. 1420–1426.
97. Detection of cytomegalovirus in atherosclerotic plaques and nonatherosclerotic arteries / E. Xenaki, J. Hassoulas, S. Apostolakis [et al.] // *Angiology*. – 2009. – Vol. 60. – P. 504–508.
98. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults / N. E. Bowles, J. Ni, D. L. Kearney [et al.] // *The Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – Vol. 42, № 3. – P. 466–472.
99. Dick, S. A. Chronic heart failure and inflammation: what do we really know? / S. A. Dick, S. Epelman // *Circulation Research*. – 2016. – Vol. 119. – P. 159–176.

100. Discrepancy in Myocardial Responses to Pressure Overload versus Volume Load Lesions / A. F. AbdelMassih, F. A. M. Gomaa, N. Mouhareb [et al.] // *Journal of Cardiovascular Echography*. – 2025. – Vol. 35, №1. – P. 50-54.
101. Dynamic Trajectories of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure / J. Lupón, G. Gavidia-Bovadilla, E. Ferrer [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 72. – P. 591–601.
102. Dysfunctional and Proinflammatory Regulatory T-Lymphocytes Are Essential for Adverse Cardiac Remodeling in Ischemic Cardiomyopathy / S. S. Bansal, M. A. Ismahil, M. Goel [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139. – P. 206–221.
103. Early Protective Role of Inflammation in Cardiac Remodeling and Heart Failure: Focus on TNF α and Resident Macrophages / S. Besse, S. Nadaud, E. Balse [et al.] // *Cells*. – 2022. – Vol. 11, № 7. – P. 1249.
104. Effect of IL-6 and TNF-alpha on fatty acid uptake in cultured human primary trophoblast cells / S. Lager, N. Jansson, A. L. Olsson [et al.] // *Placenta*. – 2011. – Vol. 32. – P. 121–127.
105. Effect of Oxidative Stress on Mitochondrial Damage and Repair in Heart Disease and Ischemic Events / P. Kowalczyk, S. Krych, K. Kramkowski [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25, № 22. – P. 12467.
106. Effect of sacubitril/valsartan on biomarkers of extracellular matrix regulation in patients with HFpEF / J. W. Cunningham, B. L. Claggett, E. O'Meara [et al.] // *The Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 76. – P. 503–514.
107. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure / B. Levine, J. Kalman, L. Mayer [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1990. – Vol. 323. – P. 236–241.
108. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability / L. M. Biasucci, G. Liuzzo, R. L. Grillo [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – P. 855–860.
109. Enterovirus persistence in cardiac cells of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy is linked to 5' terminal genomic RNA-deleted viral populations with

- viral-encoded proteinase activities / A. Bouin, P. A. Gretteau, M. Wehbe [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139. – P. 2326–2338.
110. Entry of human cytomegalovirus into porcine endothelial cells depends on both the cellular vascular origin and the viral strain / A. Taveira, N. Ponroy, N. J. Mueller [et al.] // *Xenotransplantation*. – 2014. – Vol. 21. – P. 324–340.
111. Etiology-Dependent Impairment of Diastolic Cardiomyocyte Calcium Homeostasis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / M. Frisk, C. Le, X. Shen [et al.] // *The Journal of the American College of Cardiology*. – 2021. – Vol. 77. – P. 405–419.
112. Evaluation of C-reactive protein as predictor of adverse prognosis in acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis from 18,715 individuals / S. Liu, H. Jiang, M. Dhuromsingh [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 1013501.
113. Evolving role of myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction / M. K. Malik, M. Kinno, M. Liebo [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2025. – Vol. 12. – P. 1573346.
114. Exosomal TIMP4 from Myocardial Cell Relieves Heart Failure by Influencing Th17/Treg Balance / D. Wu, C. Li, H. Li [et al.] // *Cardiology*. – 2025 – P. 1–12.
115. First evidence of the presence of adenovirus type 8 in myocardium of patients with severe idiopathic dilated cardiomyopathy / S. M. J. Hosseini, S. M. Mirhosseini, M. Taghian [et al.] // *Archives of Virology*. – 2018. – Vol. 163. – P. 2895–2897.
116. Fox, S. E. COVID-19: the heart of the matter-pathological changes and a proposed mechanism / S. E. Fox, R. S. Vander Heide // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. – 2021. – Vol. 26. – P. 217–224.
117. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study / G. A. Roth, G. A. Mensah, C. O. Johnson [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 76. – P. 2982–3021.
118. Griffiths, P. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host / P. Griffiths, M. Reeves // *Nature Reviews Microbiology*. – 2021. – Vol. 19, № 12. – P. 759–773.

119. Halushka, M. K. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations / M. K. Halushka, R. S. Vander Heide // *Cardiovascular Pathology*. – 2021. – Vol. 50. – P. 107300.
120. Hanna, A. Inflammatory Cytokines and Chemokines as Therapeutic Targets in Heart Failure / A. Hanna, N. G. Frangogiannis // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. – 2020. – Vol. 34. – P. 849–863.
121. Heart failure with preserved ejection fraction / C. E. Hamo, C. DeJong, N. Hartshorne-Evans [et al.] // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2024. – Vol. 10, № 1. – P. 55.
122. Helicobacter pylori, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease: A Narrative Review / A. Saviano, M. R. Morabito Loprete, G. Pignataro [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2025. – Vol. 61, № 2. – P. 346.
123. Hesson, J. Cytomegalovirus Immunity, Inflammation and Cognitive Abilities in the Elderly / J. Hesson, N. Fudge, M. Grant // *Viruses*. – 2021. – Vol. 13, № 11. – P. 2321.
124. High levels of cytomegalovirus antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis / E. Adam, J. L. Melnick, J. L. Probstfield [et al.] // *Lancet*. – 1987. – Vol. 2. – P. 291–293.
125. Higher immunoglobulin G antibody levels against cytomegalovirus are associated with incident ischemic heart disease in the population-based EPIC-Norfolk cohort / E. Gkrania-Klotsas, C. Langenberg, S. J. Sharp [et al.] // *Journal of Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 206. – P. 1897–1903.
126. Higher monomeric C-reactive protein levels are associated with premature coronary artery disease / I. Melnikov, S. Kozlov, S. Okhota [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2025. – Vol. 15. – P. 1501125.
127. Human cytomegalovirus glycoprotein variants governing viral tropism and syncytium formation in epithelial cells and macrophages / G. Cimato, X. Zhou, W. Brune [et al.] // *Journal of Virology*. – 2024. – Vol. 98, № 7. – P. e0029324.
128. Human cytomegalovirus infection and atherothrombosis / M. Popovic, K. Smiljanic, B. Dobutovic [et al.] // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2012. – Vol. 33. – P. 160–172.

129. Human Cytomegalovirus Infection and Cardiovascular Disease: Current Perspectives / S. Lee, J. Affandi, S. Waters [et al.] // *Viral Immunology*. – 2023. – Vol. 36, № 1. – P. 13–24.
130. Human cytomegalovirus infection in human renal arteries in vitro / B. Reinhardt, B. Vaida, R. Voisard [et al.] // *Journal of Virological Methods*. – 2003. – Vol. 109. – P. 1–9.
131. Human cytomegalovirus infection is correlated with atherosclerotic plaque vulnerability in carotid artery / D. Li, B. Li, L. Yang [et al.] // *Journal of Gene Medicine*. – 2020. – Vol. 22, № 10. – P. e3236.
132. Human herpesvirus 6-induced inflammatory cardiomyopathy in immunocompetent children / S. Reddy, E. Eliassen, G. Krueger [et al.] // *Annals of Pediatric Cardiology*. – 2017. – Vol. 10. – P. 259.
133. Human herpesvirus activation in patients with acute coronary syndrome / E. Nikitskaya, O. Ivanova, E. Maryukhnich [et al.] // *Atherosclerosis Journal*. – 2016. – Vol. 251. – P. e180.
134. Human herpesvirus-6, -7, and Epstein-Barr virus reactivation in pityriasis rosea during COVID-19 / F. Drago, G. Ciccarese, A. Rebora [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2021. – Vol. 93. – P. 1850–1851.
135. Hypertensive myocardial fibrosis and diastolic dysfunction: another model of inflammation? / F. Kuwahara, H. Kai, K. Tokuda [et al.] // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 43. – P. 739–745.
136. Identification of a novel cardiac epitope triggering T-cell responses in patients with myocardial infarction / N. Hapke, M. Heinrichs, D. Ashour [et al.] // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2022. – Vol. 173. – P. 25–29.
137. Identifying pathophysiological mechanisms in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction / J. Tromp, B. D. Westenbrink, W. Ouwerkerk [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 72. – P. 1081–1090.
138. IL-1 blockade in patients with heart failure with preserved ejection fraction / B. W. Van Tassel, C. R. Trankle, J. M. Canada [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2018. – Vol. 11. – P. e005036.

139. IL-6 is produced by splenocytes derived from CMV-infected mice in response to CMV antigens, and induces MCP-1 production by endothelial cells: a new mechanistic paradigm for infection-induced atherogenesis / D. Rott, J. Zhu, Y. F. Zhou [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2003. – Vol. 170. – P. 223–228.
140. Immunometabolic mechanisms of heart failure with preserved ejection fraction / G. G. Schiattarella, P. Alcaide, G. Condorelli [et al.] // *Nature Cardiovascular Research*. – 2022. – Vol. 1. – P. 211–222.
141. Immunometabolism in heart failure / I. Andreadou, A. Ghigo, P. E. Nikolaou [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. – 2025. – Vol. 22. – P. 751–772.
142. Immunosenescence and human vaccine immune responses / S. N. Crooke, I. G. Ovsyannikova, G. A. Poland [et al.] // *Immunity & Ageing*. – 2019. – Vol. 16. – P. 25.
143. Immunosenescence and inflammation characterize chronic heart failure patients with more advanced disease / M. A. Moro-García, A. Echeverría, M. C. Galán-Artímez [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 174. – P. 590–599.
144. Impact of new cyclooxygenase 2 inhibitors on human cytomegalovirus replication in vitro / D. Andouard, R. Gueye, S. Hantz [et al.] // *Antiviral Therapy*. – 2021. – Vol. 26, № 6-8. – P. 117–125.
145. Indirect effects of cytomegalovirus infection: implications for vaccine development / P. Moseley, P. Klenerman, S. Kadambari [et al.] // *Reviews in Medical Virology*. – 2023. – Vol. 33, № 1. – P. e2405.
146. Inflammation and remodeling pathways and risk of cardiovascular events in patients with ischemic heart failure and reduced ejection fraction / N. Girerd, J. Cleland, S. D. Anker [et al.] // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 8574.
147. Inflammation and vascular remodeling in COVID-19 hearts / C. Werlein, M. Ackermann, H. Stark [et al.] // *Angiogenesis*. – 2023. – Vol. 26, № 2. – P. 233–248.
148. Inflammation in heart failure: pathophysiology and therapeutic strategies / J. Boulet, V. S. Sridhar, N. Bouabdallaoui [et al.] // *Inflammation Research*. – 2024. – Vol. 73, № 5. – P. 709–723.

149. Inflammatory macrophage interleukin-1 β mediates high-fat diet-induced heart failure with preserved ejection fraction / H. Liu, Y. Huang, Y. Zhao [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology: Basic to Translational Science*. – 2022. – Vol. 8. – P. 174–185.
150. Inflammatory monocytes promote perineural invasion via CCL2-mediated recruitment and cathepsin B expression / R. L. Bakst, H. Xiong, C. H. Chen [et al.] // *Cancer Research*. – 2017. – Vol. 72. – P. 6400.
151. Integrative bioinformatic analysis of prognostic biomarkers in heart failure: Insights from clinical trials / J.M. Bastos, N. Scala, L. Perpétuo [et al.] // *Eur J Clin Invest*. - 2025 - Vol. 55, № 4. – P. e70010.
152. Interaction of antibodies against cytomegalovirus with heat-shock protein 60 in pathogenesis of atherosclerosis / C. Bason, R. Corrocher, C. Lunardi [et al.] // *The Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 1971–1977.
153. Interferon response and profiling of interferon response genes in peripheral blood of vaccine-naive COVID-19 patients / B. Huang, J. Huang, N. H. Chiang [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2024. – Vol. 14. – P. 1315602.
154. Jalili, M. Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae as Two Emerging Risk Factors in Atherosclerosis: Meta-Analysis Study and Systematic Review / M. Jalili, H. Nourmohammadi, K. Sayehmiri // *Infectious Disorders Drug Targets*. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. e210921196697.
155. Kerr, J. R. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation and therapeutic inhibitors / J. R. Kerr // *Journal of Clinical Pathology*. – 2019. – Vol. 72, № 10. – P. 651–658.
156. Kumar, V. CD4+ T-lymphocytes exhibit biphasic kinetics post-myocardial infarction / V. Kumar, S. D. Prabhu, S. S. Bansal // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 992653.
157. Lamabadusuriya, D. High-sensitivity C-reactive protein and its role in coronary atherosclerotic disease: a review of current literature / D. Lamabadusuriya, P. Jayawardene, F. A. Cader, U. Wickramarachchi // *Postgraduate Medical Journal*. – 2025. – P. qgaf093.

158. Left and right ventricular dysfunction in patients with COVID-19-associated myocardial injury / S. Bieber, A. Kraechan, J. C. Hellmuth [et al.] // *Infection*. – 2021. – Vol. 49, № 3. – P. 491–500.
159. Left ventricular fibrosis and hypertrophy are associated with mortality in heart failure with preserved ejection fraction / P. Garg, H. Assadi, R. Jones [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – P. 617.
160. Left Ventricular T-Cell Recruitment Contributes to the Pathogenesis of Heart Failure / T. Nevers, A. M. Salvador, A. Grodecki-Pena [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2015. – Vol. 8. – P. 776–787.
161. Leonard, E. G. Viral myocarditis / E. G. Leonard // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2004. – Vol. 23. – P. 665–666.
162. Lipid metabolism in vascular smooth muscle cells influenced by HCMV infection / L. Li, Y. Li, Z. Dai [et al.] // *Cellular Physiology and Biochemistry*. – 2016. – Vol. 39. – P. 1804–1812.
163. Liu, R. M. Reciprocal regulation of TGF-beta and reactive oxygen species: a perverse cycle for fibrosis / R. M. Liu, L. P. Desai // *Redox Biology*. – 2015. – Vol. 6. – P. 565–577.
164. Liu-Fei, F. Viral Heart Disease: Diagnosis, Management, and Mechanisms / F. Liu-Fei, J. McKinney, B. M. McManus // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2023. – Vol. 39, № 6. – P. 829–838.
165. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19 / Y. Xie, E. Xu, B. Bowe [et al.] // *Nature Medicine*. – 2022. – Vol. 28. – P. 583–590.
166. Lymphatic and Immune Cell Cross-Talk Regulates Cardiac Recovery After Experimental Myocardial Infarction / M. Houssari, A. Dumesnil, V. Tardif [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2020. – Vol. 40. – P. 1722–1737.
167. Lymphocytic Myocarditis in Children with Parvovirus B19 Infection: Pathological and Molecular Insights / L. Pelzl, S. Mantino, M. Sauter [et al.] // *Biomedicines*. – 2024. – Vol. 12, № 8. – P. 1909.

168. Macrophage microRNA-155 promotes cardiac hypertrophy and failure / S. Heymans, M. F. Corsten, W. Verheesen [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128. – P. 1420–1432.
169. Macrophages can transmit coxsackievirus B4 to pancreatic cells and can impair these cells / I. Vergez, M. P. Nekoua, G. Arbrandt [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2024. – Vol. 96, № 10. – P. e70009.
170. Mapping macrophage polarization over the myocardial infarction time continuum / A. J. Mouton, K. Y. DeLeon-Pennell, O. J. Rivera González [et al.] // *Basic Research in Cardiology*. – 2018. – Vol. 113. – P. 26.
171. Markers of Focal and Diffuse Nonischemic Myocardial Fibrosis Are Associated With Adverse Cardiac Remodeling and Prognosis in Patients With Hypertension: The REMODEL Study / N. R. Iyer, T.-T. Le, M. S. L. Kui [et al.] // *Hypertension*. – 2022. – Vol. 79. – P. 1804–1813.
172. Mechanisms of benefits of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction / A. K. Pandey, D. L. Bhatt, A. Pandey [et al.] // *European Heart Journal*. – 2023. – Vol. 44. – P. 3640–3651.
173. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart disease / J. N. Peoples, A. Saraf, N. Ghazal [et al.] // *Experimental & Molecular Medicine*. – 2019. – Vol. 51. – P. 1–13.
174. Mitochondrial injury and complement dysregulation are drivers of pathological inflammation in viral myocarditis / Y. Mohamud, A. Bahreyni, S.W. Hwang [et al.] // *Journal of Virology*. – 2025. – Vol. 99, № 2. – P. e0180424.
175. Modifiable and Non-Modifiable Risk Factors for Premature Coronary Heart Disease (PCHD): Systematic Review and Meta-Analysis / A. Khoja, P. H. Andraweera, Z. S. Lassi [et al.] // *Heart, Lung and Circulation*. – 2024. – Vol. 33, № 3. – P. 265–280.
176. Mogensen, T. H. Molecular pathways in virus-induced cytokine production / T. H. Mogensen, S. R. Paludan // *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. – 2001. – Vol. 65, № 1. – P. 131–150.

177. Molecular and cellular mechanisms involved in tissue-specific metabolic modulation by SARS-CoV-2 / A. A. C. Dos Santos, L. E. Rodrigues, A. L. Alecrim-Zeza [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1037467.
178. Molecular Mechanisms behind Persistent Presence of Parvovirus B19 in Human Dilated Myocardium / D. Bironaitė, I. Kažukauskienė, J. Bogomolovas [et al.] // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2022. – Vol. 1376. – P. 181–202.
179. More intensive CMV-infection in chronic heart failure patients contributes to higher T-lymphocyte differentiation degree / M. A. Moro-García, F. López-Iglesias, R. Marcos-Fernández [et al.] // *Clinical Immunology*. – 2018. – Vol. 192. – P. 20–29.
180. Multiple plasma biomarkers for risk stratification in patients with heart failure and preserved ejection fraction / J.A. Chirinos, A. Orlenko, L. Zhao [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. - 2020 - Vol. 75. – P. 1281–1295.
181. Murine cytomegalovirus (MCMV) infection upregulates P38 MAP kinase in aortas of Apo E KO mice: a molecular mechanism for MCMV-induced acceleration of atherosclerosis / Y. J. Tang-Feldman, S. R. Lochhead, G. R. Lochhead [et al.] // *Journal of Cardiovascular Translational Research*. – 2013. – Vol. 6. – P. 54–64.
182. Myocardial Gene Expression Signatures in Human Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / V. S. Hahn, H. Knutsdottir, X. Luo [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143. – P. 120–134.
183. Myocardial infarction triggers cardioprotective antigen-specific T helper cell responses / M. Rieckmann, M. Delgobo, C. Gaal [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2019. – Vol. 129. – P. 4922–4936.
184. Myocardial Metabolomics of Human Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / V. S. Hahn, C. Petucci, M.-S. Kim [et al.] // *Circulation*. – 2023. – Vol. 147. – P. 1147–1161.
185. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions / C. Tschöpe, E. Ammirati, B. Bozkurt [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. – 2021. – Vol. 18, № 3. – P. 169–193.

186. Network Medicine Approach to Study Comorbidities in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / J. D. Lanzer, A. Valdeolivas, M. Pepin [et al.] // *BioMed Central Medicine*. – 2023. – Vol. 21. – P. 267.
187. Neutrophils are indispensable for adverse cardiac remodeling in heart failure / S. Antipenko, N. Mayfield, M. Jinno [et al.] // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2024. – Vol. 189. – P. 1–11.
188. Neutrophils orchestrate post-myocardial infarction healing by polarizing macrophages towards a reparative phenotype / M. Horckmans, L. Ring, J. Duchene [et al.] // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38. – P. 187–197.
189. NF-kappaB activation in cardiac fibroblasts results in the recruitment of inflammatory Ly6C(hi) monocytes in pressure-overloaded hearts / H. Abe, Y. Tanada, S. Omiya [et al.] // *Science Signaling*. – 2021. – Vol. 14. – P. eabe4932.
190. Ninh, V. K. The contribution of the cardiomyocyte to tissue inflammation in cardiomyopathies / V. K. Ninh, J. H. Brown // *Current Opinion in Physiology*. – 2021. – Vol. 19. – P. 129–134.
191. No relation between CMV infection and mortality in the oldest old: results from the Belfrail study / C. Matheï, W. Adriaensen, B. Vaes [et al.] // *Age and Ageing*. – 2015. – Vol. 44, № 1. – P. 130–135.
192. Obese-inflammatory phenotypes in heart failure with preserved ejection fraction / M. S. Sabbah, A. U. Fayyaz, S. de Denus [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2020. – Vol. 13. – P. e006414.
193. Ono, R. Coronary Artery Disease in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / R. Ono, L. M. Falcão // *American Journal of Cardiology*. – 2025. – Vol. 258. – P. 12–18.
194. Oxymatrine attenuated isoproterenol-induced heart failure via the TLR4/NF-κB and MAPK pathways in vivo and in vitro / H. Sun, J. Bai, Y. Sun [et al.] // *Eur J Pharmacol*. – 2023. – Vol. 941. – P. 175500.

195. Pankuweit, S. Viral myocarditis: from experimental models to molecular diagnosis in patients / S. Pankuweit, K. Klingel // *Heart Failure Reviews*. – 2013. – Vol. 18. – P. 683–702.
196. Parvovirus B19 Rebound / S. Ranno, C. Russo, L. Colagrossi [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2025. – Vol. 97, № 5. – P. e70380.
197. Parvovirus B19-induced angiogenesis in fulminant myocarditis / M. Ackermann, W. L. Wagner, P. Rellecke [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41. – P. 1309.
198. Pathophysiological insights into HFpEF from studies of human cardiac tissue / A. U. Fayyaz, M. Eltony, L. J. Prokop [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. – 2025. – Vol. 22, № 2. – P. 90–104.
199. Paulus, W. J. From systemic inflammation to myocardial fibrosis: the heart failure with preserved ejection fraction paradigm revisited / W. J. Paulus, M. R. Zile // *Circulation Research*. – 2021. – Vol. 128. – P. 1451–1467.
200. Peluso, M. J. Mechanisms of long COVID and the path toward therapeutics / M. J. Peluso, S. G. Deeks // *Cell*. – 2024. – Vol. 187, № 20. – P. 5500–5529.
201. Phenotypic switching of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis, hypertension, and aortic dissection / M. Elmarasi, I. Elmakaty, B. Elsayed [et al.] // *Journal of Cellular Physiology*. – 2024. – Vol. 239, № 4. – P. e31200.
202. PKG1-modified TSC2 regulates mTORC1 activity to counter adverse cardiac stress / M. J. Ranek, K. M. Kokkonen-Simon, A. Chen [et al.] // *Nature*. – 2019. – Vol. 566. – P. 264–269.
203. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure / M. Rauchhaus, W. Doehner, D.P. Francis [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102, № 25. – P. 3060–3067.
204. Pro-angiogenic macrophage phenotype to promote myocardial repair / B. Ferraro, G. Leoni, R. Hinkel [et al.] // *The Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 73. – P. 2990–3002.
205. Prognostic Value of sST2 in Heart Failure / E. Sciatti, A. Merlo, C. Scangiuzzi [et al.] // *J Clin Med*. - 2023 - Vol. 12, №12. – P. 3970.

206. Proliferation and Recruitment Contribute to Myocardial Macrophage Expansion in Chronic Heart Failure / H. B. Sager, M. Hulsmans, K. J. Lavine [et al.] // *Circulation Research*. – 2016. – Vol. 119. – P. 853–864.
207. Prospective study of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and the risk of future myocardial infarction and stroke / P. M. Ridker, C. H. Hennekens, M. J. Stampfer [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98. – P. 2796–2799.
208. Protein kinase G modulates human myocardial passive stiffness by phosphorylation of the titin springs / M. Kruger, S. Kotter, A. Grutzner [et al.] // *Circulation Research*. – 2009. – Vol. 104. – P. 87–94.
209. Proteomic evaluation of the comorbidity-inflammation paradigm in heart failure with preserved ejection fraction: results from the PROMIS-HFpEF study / S. Sanders-van Wijk, J. Tromp, L. Beussink-Nelson [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142. – P. 2029–2044.
210. Rahbar, A. Human cytomegalovirus infection of endothelial cells triggers platelet adhesion and aggregation / A. Rahbar, C. Soderberg-Naucler // *Journal of Virology*. – 2005. – Vol. 79. – P. 2211–2220.
211. Rani, A. HDL-based therapeutics: A promising frontier in combating viral and bacterial infections / A. Rani, J. T. Stadler, G. Marsche // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2024. – Vol. 260. – P. 108684.
212. Relationship between novel inflammatory markers derived from high-sensitivity C-reactive protein and heart failure: a cross-sectional study / P. Zhang, D. Mo, F. Lin [et al.] // *BioMed Central Cardiovascular Disorders*. – 2025. – Vol. 25, № 1. – P. 111.
213. Relationship of human cytomegalovirus-infected endothelial cells and circulating leukocytes in the pathogenesis of disseminated human cytomegalovirus infection: A narrative review / G. Gerna, D. Lilleri, C. Fornara [et al.] // *Reviews in Medical Virology*. – 2024. – Vol. 34, № 1. – P. e2496.
214. Remodeling of the Mononuclear Phagocyte Network Underlies Chronic Inflammation and Disease Progression in Heart Failure / M. A. Ismahil, T. Hamid, S. S. Bansal [et al.] // *Circulation Research*. – 2014. – Vol. 114. – P. 266–282.

215. Resident cardiac macrophages mediate adaptive myocardial remodeling / N. R. Wong, J. Mohan, B. J. Kopecky [et al.] // *Immunity*. – 2021. – Vol. 54. – P. 2072–2088.e7.
216. Role of the ACE2/angiotensin 1–7 Axis of the renin–angiotensin system in heart failure / V. B. Patel, J. C. Zhong, M. B. Grant [et al.] // *Circulation Research*. – 2016. – Vol. 118. – P. 1313–1326.
217. Roles of intercellular adhesion molecule-1 in hypertensive cardiac remodeling / F. Kuwahara, H. Kai, K. Tokuda [et al.] // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 41. – P. 819–823.
218. ROS production by mitochondria: function or dysfunction? / F. R. Palma, B. N. Gantner, M. J. Sakiyama [et al.] // *Oncogene*. – 2024. – Vol. 43, № 5. – P. 295–303.
219. ROS-Induced Endothelial Dysfunction in the Pathogenesis of Atherosclerosis / R. Yan, X. Zhang, W. Xu [et al.] // *Aging and Disease*. – 2024. – Vol. 16, № 1. – P. 250–268.
220. SARS-CoV-2 infects human engineered heart tissues and models COVID-19 myocarditis / A. L. Bailey, O. Dmytrenko, L. Greenberg [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology: Basic to Translational Science*. – 2021. – Vol. 6. – P. 331–345.
221. SARS-CoV-2 variants divergently infect and damage cardiomyocytes in vitro and in vivo / B. W. Mok, M. Kwok, H. S. Li [et al.] // *Cell & Bioscience*. – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 101.
222. Self-renewing resident cardiac macrophages limit adverse remodeling following myocardial infarction / S. A. Dick, J. A. Macklin, S. Nejat [et al.] // *Nature Immunology*. – 2019. – Vol. 20. – P. 29–39.
223. Seropositivity and higher immunoglobulin antibody levels against cytomegalovirus are associated with mortality in the population-based European prospective investigation of cancer-Norfolk cohort / E. Gkrania-Klotsas, C. Langenberg, S. J. Sharp [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2013. – Vol. 56, № 10. – P. 1421–1427.

224. Seropositivity to cytomegalovirus, inflammation, all-cause and cardiovascular disease-related mortality in the United States / A. M. Simanek, J. B. Dowd, G. Pawelec [et al.] // *Public Library of Science One*. – 2011. – Vol. 6. – P. e16103.
225. Shang, Z. Human cytomegalovirus: pathogenesis, prevention, and treatment / Z. Shang, X. Li // *Molecular Biomedicine*. – 2024. – Vol. 5, № 1. – P. 61.
226. Sharma, H. Fatal attractions that trigger inflammation and drive atherosclerotic disease / H. Sharma, K. Mossman, R. C. Austin // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2024. – Vol. 54, № 5. – P. e14169.
227. Single Cell Study of Cellular Diversity and Mutual Communication in Chronic Heart Failure and Drug Repositioning / J. Wan, Z. Zhang, S. Tian [et al.] // *Genomics*. – 2022. – Vol. 114. – P. 110322.
228. Single-cell transcriptomics reveals cell-type-specific diversification in human heart failure / A. L. Koenig, I. Shchukina, J. Amrute [et al.] // *Nature Cardiovascular Research*. – 2022. – Vol. 1. – P. 263–280.
229. Statins in sepsis / P. P. Dobesh, S. M. Swahn, E. J. Peterson [et al.] // *Journal of Pharmacy Practice*. – 2010. – Vol. 23. – P. 38–49.
230. Stress-Induced Epstein-Barr Virus Reactivation / D. G. Sausen, M. S. Bhutta, E. S. Gallo [et al.] // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11, № 9. – P. 1380.
231. Supra-additive expression of interleukin-6, interleukin-8 and basic fibroblast growth factor in vascular smooth muscle cells following coinfection with *Chlamydia pneumoniae* and cytomegalovirus as a novel link between infection and atherosclerosis / D. Prochnau, E. Straube, H. R. Figulla [et al.] // *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. – 2012. – Vol. 23. – P. e26–e30.
232. T Cell Costimulation Blockade Blunts Age-Related Heart Failure / E. Martini, M. Cremonesi, C. Panico [et al.] // *Circulation Research*. – 2020. – Vol. 127, № 8. – P. 1115–1117.
233. T cell costimulation blockade blunts pressure overload-induced heart failure / M. Kallikourdis, E. Martini, P. Carullo [et al.] // *Nature Communications*. – 2017. – Vol. 8. – P. 14680.

234. Targeted Anticytokine Therapy in Patients With Chronic Heart Failure / D. L. Mann, J. J. V. McMurray, M. Packer [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 1594–1602.
235. Tavenier, J. T-cell immunity against cytomegalovirus in HIV infection and aging: relationships with inflammation, immune activation, and frailty / J. Tavenier, J. B. Margolick, S. X. Leng // *Medical Microbiology and Immunology*. – 2019. – Vol. 208, № 3-4. – P. 289–294.
236. Temporal trends in prevalence and prognostic implications of comorbidities among patients with acute decompensated heart failure: the ARIC study community surveillance / A. Pandey, M. Vaduganathan, S. Arora [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142. – P. 230–243.
237. The cellular protein MCM3AP is required for inhibition of cellular DNA synthesis by the IE86 protein of human cytomegalovirus / E. Poole, M. Bain, L. Teague [et al.] // *Public Library of Science One*. – 2012. – Vol. 7. – P. e45686.
238. The Coxsackievirus B 3Cpro protease cleaves MAVS and TRIF to attenuate host type I interferon and apoptotic signaling / A. Mukherjee, S. A. Morosky, E. Delorme-Axford [et al.] // *Public Library of Science Pathogens*. – 2011. – Vol. 7. – P. e1001311.
239. The crosstalk between immune activation and metabolism in heart failure. A scientific statement of the Heart Failure Association of the ESC / G. Fragasso, D. Stolfo, M. S. Anker [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2025. Vol. 27 № 9. P. 1700-1719.
240. The effect of concomitant COVID-19 infection on outcomes in patients hospitalized with heart failure / N. Chatrath, N. Kaza, P. A. Pabari [et al.] // *European Society of Cardiology Heart Failure*. – 2020. – Vol. 7, № 6. – P. 4443–4447.
241. The immune risk phenotype is associated with IL-6 in the terminal decline stage: findings from the Swedish NONA Immune Longitudinal Study of very late life functioning / A. Wikby, B. O. Nilsson, R. Forsey [et al.] // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 2006. – Vol. 127, № 8. – P. 695–704.

242. The interleukin-1 receptor type I promotes the development of aging-associated cardiomyopathy in mice / P. Narayan, E. Trikantopoulos, E. Mezzaroma [et al.] // *Cytokine*. – 2022. – Vol. 151. – P. 155811.
243. The nonspecific anti-inflammatory therapy with methotrexate for patients with chronic heart failure / K. Gong, Z. Zhang, X. Sun [et al.] // *American Heart Journal*. – 2006. – Vol. 151, № 5. – P. e5.
244. The possible role of human cytomegalovirus (HCMV) in the origin of atherosclerosis / R. Horvath, J. Cerny, J. Benedik [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. – 2000. – Vol. 16. – P. 17–24.
245. The relationship between human cytomegalovirus infection and atherosclerosis development / R. Chen, S. Xiong, Y. Yang [et al.] // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2003. – Vol. 249. – P. 91–96.
246. The relationship of baseline high-sensitivity C-reactive protein with incident cardiovascular events and all-cause mortality over 20 years / A. Hartley, S. Rostamian, A. Kaura [et al.] // *EBioMedicine*. – 2025. – Vol. 117. – P. 105786.
247. The SARS-CoV-2 trigger highlights host interleukin 1 genetics in Epstein-Barr virus reactivation / P. Schneiderova, J. Mizera, A. Gharibian [et al.] // *Cell Reports*. – 2025. – Vol. 44, № 7. – P. 115859.
248. Tissue Resident CCR2⁻ and CCR2⁺ Cardiac Macrophages Differentially Orchestrate Monocyte Recruitment and Fate Specification Following Myocardial Injury / G. Bajpai, A. Bredemeyer, W. Li [et al.] // *Circulation Research*. – 2019. – Vol. 124. – P. 263–278.
249. Titin-Based Mechanisms of Myocardial Stiffness and Heart Failure: From Bench to Bedside / H. H. Tran, A. Thu, A. R. Twayana [et al.] // *Cardiology in Review*. – 2025.
250. TNFR1 Contributes to Activation-Induced Cell Death of Pathological CD4⁺ T Lymphocytes During Ischemic Heart Failure / V. Kumar, R. Rosenzweig, S. Asalla [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology: Basic to Translational Science*. – 2022. – Vol. 7. – P. 1038–1049.

251. Tufan, A. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs / A. Tufan, A. Avanoğlu Güler, M. Matucci-Cerinic // Turkish Journal of Medical Sciences. – 2020. – Vol. 50, № SI-1. – P. 620–632.
252. Vasilieva, E. Novel strategies to combat CMV-related cardiovascular disease / E. Vasilieva, S. Gianella, M. L. Freeman // Pathogens and Immunity. – 2020. – Vol. 5, № 1. – P. 240–274.
253. Viral determinants influencing intra- and intercellular communication in cytomegalovirus infection / K. Szymanska-de Wijs, M. Dezeljin, B. Bogdanow [et al.] // Current Opinion in Virology. – 2023. – Vol. 60. – P. 101328.
254. Viral Myocarditis as a Factor Leading to the Development of Heart Failure Symptoms, Including the Role of Parvovirus B19 Infection-Systematic Review / S. Krych, A. Jęczmyk, M. Jurkiewicz [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25, № 15. – P. 8127.
255. Viral Myocarditis-From Pathophysiology to Treatment / H. P. Schultheiss, C. Baumeier, G. Aleshcheva [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 10, № 22. – P. 5240.
256. Wang, X. Endothelial dysfunction: molecular mechanisms and clinical implications / X. Wang, B. He // MedComm. – 2024. – Vol. 5, № 8. – P. e651.
257. Whole-genome analysis of coxsackievirus B3 reflects its genetic diversity in China and worldwide / Q. Yang, D. Yan, Y. Song [et al.] // Virology Journal. – 2022. – Vol. 19, № 1. – P. 69.
258. Xbp1s-FoxO1 axis governs lipid accumulation and contractile performance in heart failure with preserved ejection fraction / G. G. Schiattarella, F. Altamirano, S. Y. Kim [et al.] // Nature Communications. – 2021. – Vol. 12. – P. 1684.
259. Zaidi, A. K. Long Covid / A. K. Zaidi, P. Dehgani-Mobaraki // Progress in Molecular Biology and Translational Science. – 2024. – Vol. 202. – P. 113–125.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Таблица 1 – Сердечно-сосудистые события в течение 24 месяцев наблюдения....	46
Рисунок 1 – Дизайн проведения исследования	47
Рисунок 2 – Дизайн проведения исследования по влиянию цитомегаловирусной инфекции на течение ХСН после перенесенной инфекции SARS-CoV-2	49
Таблица 2 – Клинико-демографическая характеристика исследованных групп .	56
Таблица 3 – Проводимая терапия в исследованных группах	58
Таблица 4 – Данные лабораторных диагностических исследований	58
Таблица 5 – Данные ЭхоКГ-показателей в исследованных группах.....	59
Рисунок 4 – Динамика дистанции теста 6-минутной ходьбы у пациентов с благоприятным (А) и неблагоприятным (Б) течением ХСН	61
Рисунок 5 – Динамика фракции выброса левого желудочка у пациентов с благоприятным (А) и неблагоприятным (Б) течением ХСН	61
Рисунок 6 – Динамика конечного диастолического размера левого желудочка у пациентов с благоприятным (А) и неблагоприятным (Б) течением ХСН.....	62
Рисунок 7 – Динамика конечного систолического размера левого желудочка у пациентов с благоприятным (А) и неблагоприятным (Б) течением ХСН.....	62
Таблица 6 – Клинико-демографическая характеристика исследованных групп в зависимости от серопозитивного к ЦМВ статуса больных ХСН	63
Таблица 7 – Проводимая терапия в исследованных группах в зависимости от серопозитивного к ЦМВ статуса больных ХСН.....	65
Таблица 8 – Данные лабораторных исследований в группах сравнения в зависимости от серопозитивного к ЦМВ статуса больных ХСН	66
Таблица 9 – Данные ЭхоКГ-показателей в группах сравнения в зависимости от серопозитивного к ЦМВ статуса больных ХСН	66

Рисунок 8 – Динамика ФК ХСН в группах сравнения в зависимости от серопозитивного к ЦМВ статуса больных ХСН	67
Рисунок 9 – Динамика дистанции теста 6-минутной ходьбы у серонегативных (А) и серопозитивных (Б) к ЦМВ больных ХСН	68
Рисунок 10 – Динамика фракции выброса левого желудочка у серонегативных (А) и серопозитивных (Б) к ЦМВ больных ХСН	69
Рисунок 11– Динамика конечного диастолического размера левого желудочка у серонегативных (А) и серопозитивных (Б) к ЦМВ больных ХСН	69
Рисунок 12 – Динамика конечного систолического размера левого желудочка у серонегативных (А) и серопозитивных (Б) к ЦМВ больных ХСН	70
Рисунок 13 – Динамика содержания ДНК ЦМВ в плазме крови пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением ХСН	71
Рисунок 14 – ROC-кривые чувствительности и специфичности уровня ДНК ЦМВ в плазме крови в прогнозе развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (А) и смерти от сердечно-сосудистых причин (Б) у больных ХСН в течение 24 месяцев	72
Рисунок 15 – Кривые Каплана-Майера вероятности наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (А) и смерти от сердечно-сосудистых причин (Б) в течение 24-х месяцев в зависимости от наличия ДНК ЦМВ.....	73
Таблица 10 – Коэффициенты многофакторной квантильной регрессии для зависимой переменной ДНК ЦМВ	74
Таблица 11 – Корреляционный анализ зависимости содержания ДНК ЦМВ с клиническими, инструментальными и лабораторными параметрами.....	74
Рисунок 16 – Динамика содержания титра IgG ЦМВ в плазме крови пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением ХСН	76
Рисунок 17 – ROC-кривые чувствительности и специфичности титра IgG ЦМВ в плазме крови в прогнозе развития неблагоприятных сердечно-сосудистых	

событий (А) и смерти от сердечно-сосудистых причин (Б) у больных ХСН в течение 24 месяцев.....	77
Рисунок 18 – Кривые Каплана-Майера вероятности наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (А) и смерти от сердечно-сосудистых причин (Б) в течение 24-х месяцев в зависимости от медианы титра IgG ЦМВ.....	78
Таблица 12 – Коэффициенты многофакторной квантильной регрессии для зависимой переменной IgG ЦМВ.....	79
Таблица 13 – Уровни цитокинов в зависимости от особенностей течения ХСН...	80
Таблица 14 – Уровни цитокинов в зависимости от наличия ДНК ЦМВ.....	81
Рисунок 20 – Кривые Каплана-Майера вероятности наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (А) и смерти от сердечно-сосудистых причин (Б) в течение 24-х месяцев в зависимости от медианы уровня ST2 в крови.....	82
Рисунок 21 – ROC-кривые чувствительности и специфичности уровня ИЛ-1 β в плазме крови в прогнозе развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (А) и смерти от сердечно-сосудистых причин (Б) у больных ХСН в течение 24 месяцев.....	83
Рисунок 22 – Кривые Каплана-Майера вероятности наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (А) и смерти от сердечно-сосудистых причин (Б) в течение 24-х месяцев в зависимости от медианы уровня ИЛ-1 β в крови.....	84
Рисунок 23 – ROC-кривые чувствительности и специфичности уровня ФНО- α в плазме крови в прогнозе развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (А) и смерти от сердечно-сосудистых причин (Б) у больных ХСН в течение 24 месяцев.....	85
Рисунок 24 – Кривые Каплана-Майера вероятности наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (А) и смерти от сердечно-сосудистых причин (Б) в течение 24-х месяцев в зависимости от медианы уровня ФНО- α в крови.....	86
Рисунок 25 – Динамика содержания ММП-9 в плазме крови пациентов с благоприятными неблагоприятным течением ХСН.....	87

Рисунок 26 – ROC-кривые чувствительности и специфичности уровня ММП-9 в плазме крови в прогнозе развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (А) и смерти от сердечно-сосудистых причин (Б) у больных ХСН в течение 24 месяцев.....	88
Рисунок 27 – Кривые Каплана-Майера вероятности наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (А) и смерти от сердечно-сосудистых причин (Б) в течение 24-х месяцев в зависимости от медианы уровня ММП-9 в крови.....	89
Таблица 15 – Коэффициенты многофакторной квантильной регрессии для зависимой переменной ММП-9	90
Рисунок 29 – ROC-кривые чувствительности и специфичности уровня NT-proBNP в крови в прогнозе развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (А) и смерти от сердечно-сосудистых причин (Б) у больных ХСН в течение 24 месяцев.....	92
Рисунок 30 – Кривые Каплана-Майера вероятности наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (А) и смерти от сердечно-сосудистых причин (Б) в течение 24-х месяцев в зависимости от медианы уровня NT-proBNP в крови	93
Таблица 16 – Коэффициенты многофакторной квантильной регрессии для зависимой переменной NT-proBNP в крови.....	94
Рисунок 31 – Корреляционная зависимость исследованных биомаркеров в зависимости от течения ХСН.....	95
Таблица 17 – Относительный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (однофакторный анализ).....	96
Таблица 18 – Относительный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (многофакторный анализ).....	97
Таблица 19 – Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов в зависимости от перенесенного COVID-19 в анамнезе	99
Таблица 20 – Динамика ЭхоКГ-показателей и теста 6-минутной ходьбы в исследованных группах в процессе проспективного наблюдения	100

Таблица 21 – Характеристика неблагоприятного течения ХСН на протяжении 6 месяцев после перенесенного заболевания COVID-19	101
Таблица 22 – Вирусная нагрузка ЦМВ в исследованных группах	101
Рисунок 32 – Схема роли цитомегаловируса в патогенезе ХСН	123