ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Зимина Юлия Дмитриевна

КЛИНИКО-МОЛЕКУЛЯРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Герасименко Оксана Николаевна

Новосибирск – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ. 4
ГЛАВА 1 КЛИНИКО-МОЛЕКУЛЯРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 14
1.1 Вопросы клинических проявлений и диагностики хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка 14
1.2 Натрийуретические пептиды. 20
1.3 Роль генетических факторов натрийуретических пептидов в развитии хронической сердечной недостаточности. 22
1.4 Аспекты медицинской реабилитации. 26
1.5 Прогностические маркеры. 44
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. 48
2.1 Дизайн исследования 48
2.2 Методы исследования 54
2.2.1 Общие клинико-функциональные методы исследования пациентов. . . . 54
2.2.2 Специальные методы исследования (Nt-proBNP, молекулярно-генетическое исследование, тест 6-минутной ходьбы, опросник качества жизни EQ-5D). 57
2.2.3 Годичная программа медицинской реабилитации. 60
2.2.4 Методы статистического анализа (метод отношения шансов, логистическая регрессия с LASSO-регуляризацией, ROC-анализ). 62
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. 65
3.1 Клинико-функциональная характеристика пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у коморбидных больных. 65
3.2 Годичные исходы коморбидных больных хронической сердечной

недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в условиях медицинской реабилитации. 72
3.3 Молекулярно-генетическая характеристика пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в условиях коморбидности. 85
3.4 Построение регрессионной логистической модели прогнозирования вероятности снижения фракции выброса левого желудочка через 12 месяцев у коморбидных больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка 98
ОБСУЖДЕНИЕ. 109
ЗАКЛЮЧЕНИЕ. 125
ВЫВОДЫ. 130
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. 132
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ. 133
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. 137
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА. 160

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ) являются важной проблемой клиники внутренних болезней. Вместе с тем это одна из основных причин инвалидизации и смертности в России лиц как трудоспособного, так и старше трудоспособного возраста [28]. В промежутке с 2002 по 2017 год доля ССЗ увеличилась с 42,3 до 49,8 %. Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ССЗ ежегодно приводят к гибели приблизительно 17,9 миллионов человек по всему миру. Это значение соответствует 32 % от общего числа регистрируемых летальных исходов. В Российской Федерации ситуация со смертностью от ССЗ выглядит ещё более тревожной: почти половина (46,8 %) всех случаев смерти в стране связана с патологиями сердечно-сосудистой системы [21].

Коморбидность представляет собой наличие у пациента одновременно нескольких хронических заболеваний (двух и более). Согласно исследованиям, данное состояние встречается у 37,2 % взрослого населения. По данным регистра РЕКВАЗА, сердечно-сосудистая мультиморбидность наблюдается более чем у 79 % больных, при этом у более 49 % пациентов диагностируется три заболевания, а у 13,5 % – четыре [36].

Ведущим синдромом при заболеваниях сердечно-сосудистой системы является хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Частота встречаемости ХСН I–IV функционального класса (ФК) за период с 1998 по 2017 год возросла с 6,1 до 8,2 %, а ХСН III–IV ФК – с 1,8 до 2,1 % [93]. Ежегодно прирост заболеваемости ХСН составляет приблизительно 1 %, доля случаев хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) составляет около 50 % [95].

Результаты исследования «ПРИОРИТЕТ-ХСН» продемонстрировали, что пациенты с ХСНсФВ имеют высокий коморбидный фон, где лидирующие позиции занимают гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца

(ИБС), а также фибрилляция/трепетание предсердий (ФП/ТП) [72].

Результаты исследования прогноза пациентов с ХСН, несмотря на внедрение в клиническую практику высокоэффективных методов лечения, демонстрируют высокую частоту госпитализаций в виду декомпенсации ХСН, отрицательную динамику функционального состояния, развитие осложнений и снижение качества жизни больных [56]. Прогноз пациентов с ХСН зависит от ряда клинических и патофизиологических факторов, включая коморбидные состояния и длительность течения заболевания [144]. К факторам, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом при ХСН, по данным Российского исследования, относят пол, возраст и хронические формы ИБС [94].

Диагностика фенотипа ХСНсФВ остается актуальной проблемой в практике врача в виду различный клинических проявлений [46].

Натрийуретические пептиды (НУП) играют ключевую роль в оценке состояния сердечно-сосудистой системы, риска развития и прогрессирования ХСН. Основными представителями системы НУП являются BNP и NT-proBNP [48], каждый из которых имеет собственный кодирующий ген. Так, ген NPPA кодирует предсердный НУП, а NPPB – мозговой НУП [139]. В последние годы активно исследуются молекулярно-генетические маркеры, ассоциированные с ХСН [140]. Научные исследования свидетельствуют о генетической предрасположенности к возникновению или ухудшению течения сердечной недостаточности (СН) [141].

Одним из важных аспектов контроля течения и прогрессирования ХСН является своевременное проведение комплексной медицинской реабилитации, направленной на профилактику осложнений, сохранение трудоспособности, снижение вероятности инвалидизации и смертности, повышение приверженности пациентов к лечению и их качества жизни. В последние десятилетия увеличилось количество клинических исследований, посвященных эффективности медицинской реабилитации [114, 134].

Несмотря на значительный объем накопленных научных данных, в настоящее время отсутствует унифицированная система персонализированного

прогнозирования отдаленных результатов лечения и реабилитации пациентов с ХСН. Это подчеркивает актуальность исследования по поиску прогностических факторов ХСН для оптимизации терапевтической стратегии ведения пациентов с ХСНсФВ в клинике внутренних болезней.

Степень разработанности темы диссертации

Прогнозирование исходов при ХСН остается актуальной научно-практической задачей, требующей дальнейшего изучения. Несмотря на достижения современной терапии, показатели выживаемости пациентов с ХСН остаются неудовлетворительными. Реализация комплексных программ медицинской реабилитации может способствовать улучшению функционального состояния, повышению качества жизни пациентов, а также профилактике осложнений и снижению смертности [85]. Особую значимость приобретает анализ взаимосвязей клинико-функциональных и молекулярно-генетических характеристик пациентов с ХСН. Такой подход позволит выявить новые прогностические маркеры и оптимизировать стратегии персонализированного лечения.

Цель исследования

Оценить клинико-функциональные, молекулярно-генетические показатели и разработать прогностические маркеры хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у коморбидных больных в условиях медицинской реабилитации.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-функциональные, молекулярно-генетические показатели хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у коморбидных больных исходно и в динамике через 12 месяцев в условиях медицинской реабилитации.

2. Изучить годичные исходы хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у коморбидных пациентов на фоне медицинской реабилитации.

3. Разработать способ прогнозирования снижения фракции выброса левого желудочка при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у коморбидных пациентов на основании регрессионной логистической модели.

Научная новизна

Впервые использован комплексный подход к оценке клинико-функциональных и молекулярно-генетических показателей у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, что позволило выявить значимые межсистемные ассоциации.

Доказано, что генотип G/G rs5065 гена NPPA в 5,1 раза повышает вероятный риск повторного инфаркта миокарда. Генотип C/C rs632793 гена NPPB выполняет протективную функцию в развитии сахарного диабета 2-го типа у пациентов с ХСНсФВ. При оценке натрийуретического пептида и генов, кодирующих НУП, установлена связь генотипов G/G (rs5065), T/C (rs632793), C/C (rs632793) с увеличенной концентрацией Nt-proBNP в крови. При оценке взаимосвязей молекулярно-генетических показателей, кодирующих натрийуретические пептиды, показано, что носительство генотипа G/G rs5065 гена NPPA повышает риск неблагоприятного исхода в 3,4 раза, а аллель G в 1,8 раза ассоциирован с неблагоприятным исходом.

В результате комплексной медицинской реабилитации отмечено увеличение благоприятного годичного исхода коморбидных больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: повышение фракции выброса левого желудочка, улучшение функционального класса ХСН, повышение качества жизни пациентов, а также снижение риска летального исхода, частоты комбинированной конечной точки и количества

повторных госпитализаций по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН).

Впервые разработана и использована в настоящем исследовании регрессионная логистическая модель снижения фракции выброса левого желудочка через 12 месяцев у коморбидных больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, реализованная в табличном процессоре Excel и в веб-приложении, которая включала: Nt-proBNP, ХБП, гемоглобин, ТТГ, ХС ЛВП, rs5065 гена NPPA, конечно-систолический объем, объем левого предсердия, факт проведения медицинской реабилитации.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявленные межсистемные взаимосвязи клинико-функциональных и молекулярно-генетических показателей могут быть использованы в оценке вероятности развития неблагоприятного исхода, в том числе смертности, при годичном наблюдении. В исследовании установлена достоверная ассоциация генотипов G/G (rs5065), T/C (rs632793), C/C (rs632793) с повышенным уровнем Nt-proBNP в крови, а генотипа G/G rs5065 гена NPPA с риском неблагоприятного исхода у пациентов с ХСНсФВ.

Комплексная медицинская реабилитация (МР) пациентов с ХСНсФВ демонстрирует статистически значимое улучшение клинических исходов, а именно уменьшение частоты повторных госпитализаций по поводу декомпенсаций сердечной недостаточности, снижение вероятности комбинированной конечной точки и летальности, положительное влияние на функциональные показатели в виде увеличения фракции выброса левого желудочка, улучшение функционального класса и значимое повышение качества жизни. Это подтверждает важную роль структурированных реабилитационных программ в тактике ведения пациентов с ХСНсФВ в клинике внутренних болезней.

Разработан подход к прогнозированию вероятности снижения фракции выброса левого желудочка у больных с ХСНсФВ путем оценки таких показателей, как Nt-proBNP, стадии ХБП, гемоглобин, ТТГ, ХС ЛВП, rs5065 гена NPPA, КСО, объем левого предсердия, факт проведения медицинской реабилитации. Регрессионная логистическая модель запрограммирована в табличном процессоре Excel, а также имеет интерфейс веб-приложения под названием «Программная модель способа прогнозирования вероятности снижения фракции выброса левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка». Использование предложенного способа позволяет рассчитать в процентах вероятность снижения фракция выброса левого желудочка у пациентов с ХСНсФВ через 12 месяцев.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой диссертационного исследования стали научно-исследовательские работы отечественных и зарубежных коллег по изучению клинико-функциональных и молекулярно-генетических показателей, влияющих на прогноз пациентов с ХСНсФВ. В соответствии с целью и задачами разработан дизайн исследования. На первом этапе проведен отбор коморбидных больных ХСНсФВ и перенесенным инфарктом миокарда (n = 260) на клинических базах (ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический госпиталь ветеранов войн № 3» и ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1»). Далее проведено комплексное обследование 260 участников, включающее оценку клинико-функциональных параметров, а также молекулярно-генетическое тестирование. Пациенты разделены на 2 группы: основная группа – 132 пациента, которые прошли медицинскую реабилитацию, и группа сравнения – 128 человек, которые самостоятельно отказались от проведения медицинской реабилитации. Основной группе сравнения разработана индивидуальная годичная программа медицинской реабилитации. Через 12 месяцев проведен анализ «мягких и жестких» конечных точек обеих групп, в результате выделены подгруппы

благоприятного и неблагоприятного исхода. Все полученные результаты подверглись статистической обработке с помощью пакета программ Microsoft Exel 2016, SPSS Statistics 28.0.1.0 и программной среды R (версия 4.4.3). Критический уровень значимости определялся при $p \leq 0{,}05$. В результате проведенного анализа статистических данных получены достоверные результаты и сформулированы логичные выводы.

Положения, выносимые на защиту

1. Межсистемный анализ клинико-функциональных и молекулярно-генетических показателей демонстрирует высокую прогностическую значимость генотипа GG rs5065 гена NPPA в неблагоприятном исходе у коморбидных больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

2. Проведение комплексной медицинской реабилитации коморбидным больным с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в годичном исходе ассоциировано со снижением риска летального исхода, частоты комбинированной конечной точки, количества повторных госпитализаций по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности; увеличением фракции выброса левого желудочка, улучшением функционального класса хронической сердечной недостаточности и повышением качества жизни.

3. Прогнозируемая вероятность снижения фракции выброса левого желудочка через 12 месяцев у коморбидных больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка определяется на основании регрессионной логистической модели, которая включает Nt-proBNP, хроническую болезнь почек, гемоглобин, тиреотропный гормон, холестеринлипопротеинов высокой плотности, rs5065 гена NPPA, конечно-систолический объем, объем левого предсердия, факт проведения медицинской реабилитации.

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждена достаточным количеством наблюдений (260 пациентов), полнотой клинико-лабораторного и инструментального обследования больных, длительностью периода наблюдения. Сформулированные выводы и практические рекомендации полностью основаны на фактических данных, полученных в диссертационной работе. Использованные методы статистического анализа соответствовали поставленным цели и задачам исследования. Для расчета необходимого объема выборки была использована формула:

$$N_{min} = 15{,}4 \times \frac{p(1-p)}{W^2},$$

где N_{min} – минимальное количество пациентов (минимальный объем выборки);

p – ожидаемое значение вероятности случайного события;

W – ширина доверительного интервала для значения вероятности.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: научно-практической конференции «Актуальные вопросы физической и реабилитационной медицины в неврологии, травматологии и клинике внутренних болезней» (Новосибирск, 2023); 3-м Международном конгрессе «Медицинская реабилитация: научные исследования и клиническая практика» (Санкт-Петербург, 2024); 31-м Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2024); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Трудовое долголетие: инновационная кристаллизация проблем ранней диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых, респираторных и онкологических заболеваний» (Новосибирск, 2024); Международной конференции Евразийской Ассоциации Терапевтов «Инновации во внутренней медицине 2024» (Москва, 2024); Форуме терапевтов Сибирского Федерального округа (Новосибирск, 2024); Региональном конгрессе РКО «Российское кардиологическое

общество – 60 лет на страже сердца» (Новосибирск, 2024); 4-м Евразийском конгрессе по лечению сердечно-сосудистых заболеваний, посвященный 450-летию г. Уфы (Уфа, 2024); 14-м Международном Интернет Конгрессе специалистов по внутренним болезням (Москва, 2024).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2025).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Клинико-морфологические, молекулярно-биологические и эпигенетические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний в терапевтической клинике», номер государственной регистрации 121061700029-5.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику стационарного отделения медицинской реабилитации взрослых для пациентов с соматическими заболеваниями ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический госпиталь ветеранов войн № 3». Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре факультетской терапии им. проф. Г. Д. Залесского ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных и 6 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней

кандидата наук, доктора наук, из них 1 статья в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов, главы собственных результатов исследования, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 191 источником, из которых 91 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 25 таблиц и 9 рисунков.

Личный вклад автора

Автор участвовал во всех этапах выполнения диссертационной работы. Им был проведен самостоятельный аналитический обзор современной отечественной и зарубежной литературы, что позволило определить структуру исследования. Автор также провел интерпретацию результатов лабораторных и инструментальных исследований, включая данные генетического тестирования.

Совместно с соавторами была разработана база данных коморбидных больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. На основе полученных данных проведена статистическая обработка, анализ и интерпретация результатов. Все публикации, подготовленные в соавторстве, были опубликованы в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата наук, доктора наук.

ГЛАВА 1 КЛИНИКО-МОЛЕКУЛЯРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Вопросы клинических проявлений и диагностики хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Впервые концепция сердечной недостаточности как эпидемического заболевания была сформирована примерно 25 лет назад. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) является значимым фактором, который отражает функцию сердца, а также является предиктором эффективности лечения [97]. В современной кардиологии сердечная недостаточность классифицируется по фенотипу на ХСНсФВ, ХСН с низкой ФВ ЛЖ, а также ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ. Согласно исследованию А. А. Гарганеевой и соавторов, в 2021 году выявлено, что среди всех госпитализированных больных в кардиологический стационар в два раза возросло количество пациентов с диагностированной ХСН по сравнению с 2002 годом. При этом преобладающим фенотипом была хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка [96]. В клиническом исследовании ЭССЕ-РФ2 частота встречаемости ХСН составила 7,9 %, из которых более 30 % составили лица мужского пола [8]. В исследовании Amy Groenewegen et al. отмечено, что заболеваемость ХСНсФВ чаще встречается у женщин (55 %) [132]. По данным других исследований количество пациентов с ХСНсФВ в мире составляет от 1,5 % до 5,5 %, это приблизительно от 3 до 15 млн человек. В России количество больных с ХСН, которые обращаются за медицинской помощью, более 7 млн, из них имеют инвалидность более 400 тыс. человек. В работе О. М. Драпкиной и соавторов проанализирован экономический ущерб за год от ХСН. Согласно полученным результатам, совокупный экономический

ущерб для государственной системы здравоохранения составляет 81,86 миллиарда рублей в год [82]. Для пациентов с сердечной недостаточностью (СН) необходимо сместить акцент в оказании медицинской помощи в сторону профилактики, внедрения непрерывного междисциплинарного ведения с преемственностью между стационарным и амбулаторным этапами, а также создания специализированных центров для высокотехнологичной помощи, включая имплантацию устройств и трансплантацию сердца [65]. Согласно международным данным, организация специализированных центров по лечению ХСН способствует повышению качества медицинской помощи пациентам с ХСН, а также снижению частоты повторных госпитализаций и летальности. Для оптимизации медицинской помощи больным с ХСН в ряде субъектов Российской Федерации осуществлен комплекс организационно-методических мероприятий, в частности, в Нижнем Новгороде, Уфе и ряде других городов [19, 49].

Основными заболеваниями, которые ассоциированы с ХСН, являются гипертоническая болезнь (ГБ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС), а комбинация данных заболеваний встречается у половины пациентов [34, 72]. Количество случаев острого инфаркта миокарда увеличилось в 3 раза за 20 лет наблюдения, а распространенность острого нарушения мозгового кровообращения выросло с 9,6 % до 12,3 % [99]. Метаанализы подтверждают двустороннюю взаимосвязь между ХСН и когнитивными нарушениями (КН). ХСН повышает риск КН, тогда как выраженное снижение когнитивных функций, в свою очередь, увеличивает вероятность развития ХСН в течение 6 лет (исследование ARIC) [9]. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/м^2 наблюдается приблизительно у 30 % пациентов с ХСН, вне зависимости от ФВ ЛЖ. Наличие почечной дисфункции ассоциировано с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ХСНсФВ [92]. Сахарный диабет и ХСНсФВ взаимно отягощают течение друг друга. Пациенты с обоими состояниями имеют более выраженное структурное ремоделирование сердца (гипертрофия, фиброз), чаще страдают ожирением, АГ и почечной дисфункцией, что ухудшает прогноз [78, 83]. Экспериментальные и клинические данные

свидетельствуют о значимой роли тканевой гипоконцентрации тиреоидных гормонов в патогенезе прогрессирования сердечной недостаточности. При этом фармакологическая коррекция данного состояния демонстрирует кардиопротективный эффект [11, 131]. Эпидемиологические исследования демонстрируют высокую распространенность анемии среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), составляющую от 7 % до 79 % в различных популяциях. В исследуемой когорте пациентов с ХСН анемия преимущественно носит нормохромный и нормоцитарный характер, что типично для анемии хронического заболевания [91]. Согласно исследованию ДЖ-ХСН-РФ (Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации) показано, что изолированный дефицит железа без анемии или анемия без дефицита железа оказывают умеренное влияние на тяжесть состояния, являясь скорее маркерами, чем детерминантами течения болезни [77].

Современные представления о патогенезе ХСНсФВ включают две основные концепции. Согласно первой, ХСНсФВ является самостоятельным заболеванием, в основе которого лежит хроническое воспаление на уровне коронарного микрососудистого эндотелия, приводящее к эндотелиальной дисфункции, окислительному стрессу, нарушению NO-опосредованной сигнализации и активации фиброза миокарда. Эти изменения вызывают повышение жесткости кардиомиоцитов и межклеточного матрикса, что клинически проявляется диастолической дисфункцией, повышением давления заполнения левого желудочка и развитием легочной гипертензии. Вторая концепция рассматривает ХСНсФВ как одну из стадий единого континуума сердечной недостаточности с возможной трансформацией в ХСНнФВ. Наибольшее патогенетическое значение придается провоспалительным механизмам, что подтверждается эффективностью препаратов с антифибротическим и противовоспалительным действием (иНГЛТ-2, статины, АРНИ) в терапии ХСНсФВ. Характерное ремоделирование при ХСНсФВ включает концентрическую гипертрофию (утолщенные стенки ЛЖ при нормальном объеме) с повышенной ригидностью миокарда и сохраненной

ФВ. В отличие от этого, ХСНнФВ проявляется эксцентрической дилатацией (расширением полости ЛЖ при нормальной толщине стенок) со сниженной ФВ, но без существенного изменения жесткости миокарда [1]. В результате анализа мировых и отечественных публикаций Е. А. Кужелевой и соавторами получено, что прогрессирование ХСН связано с дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных иммунных реакций. Изначально защитный характер иммунного ответа при повреждении миокарда сменяется патологическим ремоделированием при нарушении этого равновесия [41]. Нарушения диастолической функции ЛЖ и экстракардиальные факторы со временем вызывают ремоделирование и дисфункцию левого предсердия, что приводит к неблагоприятным гемодинамическим, клиническим и прогностическим последствиям [73].

В последние годы диагностика ХСН существенно изменилась благодаря внедрению новых визуализирующих методик и расширению спектра биомаркеров, что нашло отражение в современных клинических рекомендациях [10, 33].

Клиническая диагностика ХСН остается не менее важным этапом ведения пациентов. Диагностический алгоритм начинается с тщательной оценки симптомов, где особое значение придается их прогрессированию и связи с физической нагрузкой. Характерные симптомы включают одышку (от инспираторной при нагрузке до ортопноэ в тяжелых случаях), снижение толерантности к физической нагрузке, слабость и утомляемость, а также признаки задержки жидкости (периферические отеки, увеличение живота). Начальные симптомы ХСНсФВ могут включать утомляемость при привычной активности и одышку [10, 10, 33]. Физикальное обследование сохраняет свою диагностическую ценность, хотя его чувствительность и специфичность варьируют в зависимости от стадии заболевания. При осмотре обращают внимание на такие признаки, как набухание шейных вен, влажные хрипы в легких (чаще в нижних отделах), периферические отеки. Аускультативно могут выявляться ритм галопа, систолический шум митральной регургитации, акцент II тона над легочной

артерией (при развитии легочной гипертензии) [33, 34, 115]. В результате крупного африканского исследования INTER-CHF, целью которого являлась определение клинической характеристики и результатов лечения пациентов с ХСН из 5 африканских стран, выявлены статистически значимые различия в клинической картине между странами-участниками, в том числе по показателям когнитивной функции [153]. У пациентов с ХСН целесообразно проведение дополнительной стандартизированной оценки нутритивного статуса и когнитивных функций с использованием валидированных опросников. Для пациентов старше 60 лет дополнительно показан скрининг старческой астении и определение риска падений, что позволяет учесть возраст-ассоциированные изменения при разработке индивидуальной программы реабилитации [34].

Диагностическая оценка пациентов с ХСН требует комплексного подхода, сочетающего клинические данные с результатами лабораторных и инструментальных исследований [104]. BNP и NT-proBNP считаются «золотым» стандартом биомаркеров при ХСН и получили рекомендацию класса IA в клинических руководствах, включая Американскую кардиологическую ассоциацию (AHA), Европейское общество кардиологов (ESC), Российское кардиологическое общество (РКО) [33, 34, 133]. Успешное применение натрийуретических пептидов в клинической практике стимулировало поиск новых перспективных биомаркеров сердечной недостаточности, включая стимулирующий фактор роста (ST2), фактор дифференцировки роста (GDF-15), а также галектин-3 (Gal-3) [155]. В диагностике ХСН особое место занимают маркеры кардиального ремоделирования, среди них растворимый ST2. В работе Е. А. Полянской отмечено, что в отличие от натрийуретических пептидов, его уровень не зависит от функции почек и может повышаться даже при нормальных значениях NT-proBNP. Растворимый рецептор ST2 представляет собой перспективную альтернативу Nt-proBNP [54]. Исследования выявили различия в уровнях биомаркеров при ХСН – NT-proBNP выше при сниженной ФВ ЛЖ, тогда как GDF-15 повышен при обоих типах дисфункции (систолической и диастолической). Это свидетельствует о диагностической ценности GDF-15

независимо от фенотипа СН [86]. Согласно метаанлизу по оценке доказательств, связывающих уровни галектина-3 и риск возникновения ХСН, получена значительная положительная связь между циркулирующим галектином-3 и риском ХСН [147]. В сердечно-сосудистой патологии галектин-3 имеет важное значение как индикатор фиброза и одновременно как объект для направленного терапевтического воздействия [138].

С целью определения вероятности наличия ХСНсФВ необходимо использовать шкалу H2FPEF [33, 34]. Согласно результатам исследования Х. М. Худиевой и соавторов определено, что использование данной шкалы позволило выявить ХСНсФВ более чем у 58 % обследуемых пациентов [20]. Также в исследовании Y. Reddy et.al. шкала H2FPEF имела более высокую точность при оценке необъяснимой одышки у пациентов с ХСНсФВ [123].

Эхокардиография (ЭХО-КГ) обеспечивает комплексную оценку структуры и функции сердца, а также позволяет дифференцировать генез одышки, определить фенотип СН для персонализированного подхода к ведению пациентов. Важным моментом является измерение параметров тканевой доплерографии (снижение e` < 9). Диагностическим критерием ХСНсФВ служит E/e` > 15, которое отражает нарушение диастолического резерва [133, 161].

Согласно клиническим рекомендациям, базисная терапия ХСНунФВ и ХСНнФВ должна включать четыре основные группы препаратов с доказанным влиянием на прогноз: бета-адреноблокаторы (БАБ), блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (блокаторы РААС: иАПФ, БРА или АРНИ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. Данная комбинированная терапия продемонстрировала способность достоверно снижать риск сердечно-сосудистой смертности и частоту госпитализаций, в том числе у пациентов с ХСНсФВ [33, 34]. Анализ результатов отечественных регистров свидетельствует о недостаточном применении современных классов препаратов для лечения ХСН, в частности антагонистов рецепторов ангиотензина с ингибитором неприлизина (АРНИ) и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2),

что является поводом для усовершенствования тактики оказания медицинской помощи пациентам с ХСН [50, 74].

Немедикаментозные методы лечения также совершенствуются. Оптимизация современных технологий (кардиальная ресинхронизирующая терапия, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы) позволила улучшить прогноз у отдельных групп пациентов [55, 79].

Интеграция новых фармакологических и немедикаментозных методов позволяет существенно улучшить прогноз и качество жизни пациентов с ХСНсФВ.

1.2 Натрийуретические пептиды

При развитии СН компенсаторно активируются защитные нейрогуморальные механизмы, направленные на противодействие патологическим эффектам хронической гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатической нервной системы (СНС). Среди этих компенсаторных факторов особое место занимает семейство натрийуретических пептидов, включающее три основных типа (ANP, BNP и CNP), которые выполняют важную кардиопротекторную функцию [158].

Современные отечественные и зарубежные исследования последних лет значительно улучшили понимание роли системы натрийуретических пептидов (НУП) в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Натрийуретические пептиды ANP и BNP синтезируются преимущественно кардиомиоцитами предсердий и желудочков, обладая сходной структурой (28 аминокислот) и механизмами метаболизма (почечная нейтральная эндопептидаза). Их основные физиологические эффекты заключаются в вазодилатации, натрийурезе и ингибировании РААС. В свою очередь, CNP продуцируется сосудистым эндотелием и участвует преимущественно в локальной регуляции сосудистого тонуса и костного метаболизма, что отражает тканеспецифичность различных представителей семейства НУП. Концентрация натрийуретических пептидов (BNP и NT-proBNP) в крови закономерно возрастает

при сердечной недостаточности вследствие перегрузки объемом, повышения внутрисердечного давления и снижения сократительной функции миокарда. Эти биомаркеры играют важную роль в дифференциальной диагностике, позволяя отличить кардиальную природу одышки от респираторных заболеваний. Мониторинг их уровня предоставляет ценную информацию о степени тяжести сердечной недостаточности и вероятности развития осложнений. Снижение концентрации BNP/NT-proBNP на фоне терапии коррелирует с улучшением сердечной функции и более благоприятным клиническим прогнозом [48].

Мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-концевой фрагмент предшественника BNP (NT-proBNP) широко используются в качестве биомаркеров ХСН. С момента открытия BNP в 1988 году много усилий было направлено на точное определение уровней BNP и NT-proBNP для надежной диагностики СН. В результате измерения этих биомаркеров приняты во всем мире и используются в клинической практике. Референсные значения натрийуретических пептидов различаются в зависимости от клинической ситуации. Вне острых состояний нормальные показатели не превышают 35 пг/мл для BNP и 125 пг/мл для NT-proBNP. При острых состояниях диагностические пороги повышаются до 100 пг/мл для BNP и 300 пг/мл для NT-proBNP, что отражает их различный метаболизм и клиренс [23]. Интерпретация результатов требует учета влияния сопутствующих факторов: ожирение ассоциировано со снижением сывороточных уровней, тогда как возраст, кардиальная патология (включая клапанные нарушения и фибрилляцию предсердий) и хроническая болезнь почек могут вызывать их повышение [75].

Натрийуретические пептиды (НУП) обладают широким спектром физиологических эффектов, выходящих далеко за рамки их классической роли в регуляции водно-электролитного баланса. Многочисленные исследования последних лет демонстрируют их активное участие в регуляции иммунных процессов и метаболического гомеостаза [111]. В дополнение к своим классическим эффектам предсердный натрийуретический пептид оказывает нефропротективное действие, учитывая его антиоксидантные и противовоспалительные свойства [113].

Проведенный анализ в исследовании ЭССЕ-РФ выявил значимые гендерные различия концентрации Nt-proBNP. У женщин отмечены более высокие показатели данного маркера, по сравнению с мужчинами. Также получено возраст-ассоциированное повышение уровня Nt-proBNP в крови и статистически значимые ассоциации с курением и ССЗ [58].

Иммуноферментный анализ (ИФА) является одним из наиболее распространенных методов определения уровня NT-proBNP в плазме крови. Данный метод характеризуется высокой специфичностью и чувствительностью, что позволяет получать достоверные результаты даже при низких концентрациях биомаркера. Однако приближение медицинской помощи к пациенту, ускорение постановки диагноза и принятия терапевтических решений являются современным направлением развития медицины. Важным направлением считается разработка тестов для быстрой диагностики болезней в месте оказания помощи пациенту (point-of-care, экспресс-тесты), что стало более очевидным в период коронавирусной пандемии. Например, продемонстрирована ценность экспресс-теста на НУП для выявления систолической дисфункции ЛЖ у пациентов высокого риска на амбулаторном этапе [26].

Определение данных биомаркеров играет важную роль в диагностике начальных стадий сердечной недостаточности, позволяя контролировать эффективность проводимого лечения. Натрийуретические петиды служат важным инструментом в клинико-функциональной оценке больных с ХСНсФВ, обеспечивая объективные критерии для клинических решений.

1.3 Роль генетических факторов натрийуретических пептидов в развитии хронической сердечной недостаточности

Генетическая предрасположенность играет ключевую роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, включая патологические состояния, ассоциированные с развитием ХСН.

В ходе полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) было обнаружено несколько генетических локусов, связанных с ХСНсФВ. В частности, зарубежное исследование выявило взаимосвязь с генами, участвующими в метаболизме кардиомиоцитов (TTN, MYH7) [142].

Масштабный зарубежный метаанализ, объединивший данные 61 исследования, идентифицировал свыше 20 генетических полиморфизмов, ассоциированных с сердечной недостаточностью. Особый интерес представляет полиморфизм rs3787429 гена HRH3, демонстрирующий значимую корреляцию с риском развития хронической сердечной недостаточности. При этом носительство аллеля T данного полиморфизма оказывает кардиопротективное действие, снижая вероятность возникновения ХСН. Ген ангиотензиногена (AGT) представляет значительный исследовательский интерес в контексте хронической сердечной недостаточности (ХСН) благодаря своей ключевой роли в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС). Среди многочисленных полиморфных вариантов AGT, особое внимание привлекают полиморфизмы M235T и T174M. Клиническая значимость полиморфизма M235T остается предметом дискуссий. С одной стороны, некоторые исследования выявили его ассоциацию с повышенным риском ХСН в европеоидной популяции. С другой стороны, ряд работы не подтвердили значимого влияния этого полиморфизма на развитие и прогрессирование ХСН у пациентов с ишемической болезнью сердца, даже в сочетании с полиморфизмами генов ACE (I/D) и AGTR1 (A1166C). При этом отдельные исследования методом ПЦР продемонстрировали, что аллель M гена AGT в комбинации с генотипом II гена ACE может служить маркером неблагоприятного прогноза у больных с ХСН [25, 137].

Генетические вариации существенно влияют на концентрацию натрийуретических пептидов. Гены NPPA (кодирует предсердный натрийуретический пептид (ANP, Atrial Natriuretic Peptide) и NPPB (кодирует мозговой натрийуретический пептид (BNP, Brain Natriuretic Peptide) играют центральную роль в патофизиологии хронической сердечной недостаточности (ХСН). Количество работ, изучающих связь данных генов с сердечно-сосудистой

патологией, остается ограниченным, особенно в контексте ХСН. В когортном исследовании ARIC с 11 361 участником было выявлено, что лица с гомозиготным генотипом GG rs198389 гена NPPB имели на 41 % более высокий уровень NT-proBNP по сравнению с носителями генотипа AA, при этом у гетерозигот наблюдались промежуточные значения [110]. Полиморфизм rs5065 гена NPPA продемонстрировал значимую связь с сердечно-сосудистыми событиями – минорный аллель C (G) ассоциирован с острым нарушением мозгового кровообращения, коронарными синдромами и повышенным риском осложнений при ИБС [108]. В исследовании E. Barbato et. al. продемонстрировано, что минорный аллель rs5065 имеет взаимосвязь с острым коронарным синдромом, а также ассоциирован с повышенным риском серьезных сердечно-сосудистых осложнений. У носителей данного аллеля также отмечались значимо повышенные уровни миелопероксидазы, тогда как связь с концентрацией N-концевого proANP отсутствовала [152]. Согласно данным метаанализа, минорный аллель C rs5065 достоверно повышал риск развития инфаркта миокарда. При анализе по доминантной модели (CC + CT vs TT) было установлено, что генотипы CC + CT значимо ассоциированы с увеличением риска цереброваскулярных событий. Генетический вариант ANP оказывает плейотропное действие на различные клеточные популяции сосудистой стенки и компоненты крови, что в совокупности способствует повышению сердечно-сосудистого риска. Однонуклеотидный полиморфизм rs5065 гена NPPA, расположен в стоп-кодоне экзона 3. Замена нуклеотида T на C заменяет стоп-кодон аминокислотой аргинином, что приводит к расширению ANP на два дополнительных аргинина на карбоксильном конце [109].

Немногочисленные исследования подтверждают значимую ассоциацию генотипа CC rs632793 гена NPPB с уровнем NT-proBNP, при этом статистически значимой связи с сердечно-сосудистой патологией не выявлено. Единичные работы демонстрируют ассоциацию минорного аллеля A (T) с фибрилляцией предсердий, что свидетельствует о наличии противоречивых результатов [107]. В другом зарубежном исследовании показано, что носительство минорного

аллеля rs632793 ассоциировалось с достоверным снижением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и более благоприятными показателями АД, независимо от значений NT-proBNP. Гены предшественника натрийуретического пептида А (NPPA) и предшественника натрийуретического пептида В (NPPB) расположены тандемно на расстоянии 9,7 килобаз друг от друга на коротком плече (р-плече) 1-й хромосомы [139].

Важную функцию в нейрогуморальной регуляции сократительной функции миокарда выполняют β1-адренорецепторы (ADRB1), локализующиеся на мембранах кардиомиоцитов [98]. Кодируемый данным геном белок (477 аминокислот) демонстрирует клинически значимые полиморфные варианты. В частности, аминокислотная замена в позиции 49 гена ADRB1 ассоциирована с показателями выживаемости у пациентов с сердечной недостаточностью [76].

Немаловажное значение в кардиологии имеет фармакогенетическое тестирование, которое представляет важный инструмент персонализированного подхода, направленный на выявление генетических вариантов, влияющих на метаболизм лекарственных препаратов. Современные генетические панели должны учитывать различные формы дислипидемий и патологий высокого риска внезапной смерти, полиморфные маркеры, ассоциированные с нарушениями липидного обмена и ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний в конкретных популяциях, а также ключевые фармакогенетические маркеры в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. Применение данного подхода позволяет оптимизировать терапию с учетом индивидуальных генетических особенностей пациента, повысить эффективность лечения и минимизировать риск развития нежелательных лекарственных реакций [18].

Изучение молекулярно-генетических маркеров представляет значительный научный и клинический интерес в контексте ХСН. Глубокий анализ этих биомаркеров способствует более полному пониманию патогенетических механизмов заболевания, что создает основу для развития персонализированного подхода к диагностике и лечению.

1.4 Аспекты медицинской реабилитации

В последние десятилетия достигнуты существенные успехи в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенно ХСН, которая является основной причиной кардиоваскулярной смертности. Однако даже в странах с наиболее благоприятной эпидемиологической ситуацией проблема ССЗ требует дальнейшего решения. Ключевым компонентом вторичной профилактики ССЗ, является контроль модифицируемых факторов риска, непосредственно влияющих на частоту сердечно-сосудистых осложнений, в том числе ХСН. Оценка эффективности их коррекции проводится на различных уровнях – от отдельных медицинских учреждений до национальных и международных программ [53].

В списке международных работ особое значение имеет исследование EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention through Intervention to Reduce Events), результаты которого позволяют проводить глобальный анализ эффективности профилактических мероприятий, сравнительную оценку между регионами и странами, а также определять ключевые направления для оптимизации стратегий вторичной профилактики [174]. Данные исследования предоставляют доказательную базу для совершенствования подходов к управлению сердечно-сосудистыми рисками в мировом масштабе. Настоящая работа осуществляется с 1994 года под кураторством Европейского общества кардиологов (ESC – European Society of Cardiology). В настоящее время проведено пять исследований EUROASPIRE: EUROASPIRE I в 1995–1996 гг., включало 9 европейских стран и 3 569 участников с ИБС; EUROASPIRE II в 2000–2001 гг. – 15 европейских стран и 5 556 пациентов с ИБС; EUROASPIRE III в 2006–2007 гг. – 22 европейских страны с участием 13 593 больных с ИБС; EUROASPIRE IV в 2013 г. – 24 европейских страны и 13 586 пациентов с ИБС; EUROASPIRE V в 2016–2017 гг. – 27 стран с участием 16 208 пациентов с ИБС [3]. Стоит отдельно отметить результаты EUROASPIREIV, при анализе охвата пациентов с ССЗ, которым

показано проведение медицинской реабилитации, было отмечено, что только 51 % пациентов получили рекомендации по участию в программе восстановительного лечения, из них 81 % посетили более половины курса медицинской реабилитации, что составляет 41 % от общей численности исследуемой популяции [156]. В EUROASPIREV 46,2 % участников из общей популяции исследования получили рекомендации пройти курс медицинской реабилитации, в то же время 68,9 % пациентов завершили программу реабилитации. Среди российской группы пациентов, включённых в данное исследование, рекомендацию принять участие в программе реабилитации получили 64,0 %, при этом более половины курса восстановительного лечения прошли 39,4 % участников [3, 170].

На современном этапе также проводятся научные работы, направленные на оценку охвата реабилитационной помощи пациентов. Так, например, ученые из Австралии реализовали организацию многоцентрового кластерно-рандомизированного контролируемого исследования QUICR (Improving Quality in Cardiac Rehabilitation), направленного на оценку эффективности 12-месячного вмешательства. Исследование включает 40 реабилитационных программ и около 2000 пациентов из двух австралийских штатов (Новый Южный Уэльс и Виктория). Основные цели исследования: увеличение охвата пациентов, соответствующих критериям медицинской реабилитации; снижение частоты госпитализаций, экстренных обращений и смертности; повышение соответствия оказываемой помощи международным стандартам. Методология предполагает комплексный анализ клинических и экономических показателей, что позволит выработать научно обоснованные рекомендации по оптимизации медицинской реабилитации. Особое внимание уделяется интеграции полученных данных в практику для повышения качества медицинских услуг [122].

В 2017 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) инициировала глобальную программу по усилению реабилитационных служб. Данная инициатива требует согласованных международных усилий по интеграции

реабилитационной помощи в качестве ключевого компонента систем здравоохранения [168, 171]. Знаковым событием стало единогласное принятие в мае 2023 года 194 странами-членами Всемирной ассамблеи здравоохранения резолюции «Укрепление реабилитации в системах здравоохранения». Эта резолюция призвана обеспечить масштабирование реабилитационной помощи для решения глобальных вызовов современности: старения населения, роста бремени хронических неинфекционных заболеваний и последствий новых инфекционных угроз, включая COVID-19. Реализация стратегии предполагает многоуровневое взаимодействие всех заинтересованных сторон при методической поддержке Всемирного реабилитационного альянса. Для практической реализации резолюции ВОЗ разработала пакет методических материалов, включающий научно-обоснованный перечень реабилитационных вмешательств, руководство по оценке кадрового потенциала, стандарты информационного сопровождения, рекомендации по интеграции реабилитации в систему экстренной медицинской помощи и анализ моделей финансирования реабилитационных услуг [106, 145, 190].

В России с 2020 года утвержден новый порядок организации медицинской реабилитации взрослых, в котором представлены правила и структура организации реабилитационной помощи [60, 62, 88].

Медицинская реабилитация реализуется посредством трехэтапной системы. Первый этап проводится в отделениях ранней реабилитации непосредственно в остром периоде заболевания или в послеоперационном периоде ведения пациента, что обеспечивает своевременное начало реабилитационных мероприятий. Второй этап в стационарных реабилитационных отделениях для пациентов, нуждающихся в круглосуточном медицинском наблюдении. Третий (амбулаторный) этап медицинской реабилитации для пациентов со стабильной хронической сердечной недостаточностью может проводиться в традиционном (очном), дистанционном (с применением технологий цифрового и мобильного здравоохранения) или комбинированном формате [13].

Оптимизация выбора этапа проведения реабилитационных мероприятий осуществляется посредством применения шкалы реабилитационной маршрутизации (ШРМ), интегрирующей комплексную оценку клинического статуса пациента, степени ограничения жизнедеятельности и необходимости постоянного медицинского наблюдения. При количественной оценке по ШРМ:

- показатели 0-1 балла свидетельствуют об отсутствии показаний к продолжению медицинской реабилитации;
- 2-3 балла определяет показания для III этапа реабилитации, реализуемого в медицинских учреждениях I–IV категории;
- 4-5 баллов указывает на необходимость второго этапа реабилитации в учреждениях II–IV категорий;
- максимальная оценка (6 баллов) требует проведения II реабилитационного этапа исключительно в учреждениях III-IV категорий.

Данный алгоритм обеспечивает дифференцированный подход к определению оптимального уровня медицинской помощи в соответствии с индивидуальными реабилитационными потребностями пациента [2].

Медицинская реабилитация требует персонифицированного пациент-ориентированного подхода с обязательным участием мультидисциплинарной реабилитационной команды (МДРК). В состав команды должны входить: врач физической и реабилитационной медицины (ФРМ), медицинский психолог, специалист по физической реабилитации, диетолог, медсестра по медицинской реабилитации, специалист по социальной работе. Работа реабилитационной команды включает последовательный комплекс мероприятий: оценку реабилитационного статуса пациента и его динамики; установление реабилитационного диагноза с использованием критериев Международной классификации функционирования; анализ реабилитационного потенциала с прогнозированием возможного восстановления повседневной и профессиональной деятельности; формирование индивидуальной цели и задач восстановительного лечения; разработку персонифицированного плана реабилитационных мероприятий с учетом потенциальных рисков и ограничений;

регулярный мониторинг эффективности проводимых вмешательств; составление заключительного эпикриза с объективной оценкой достигнутых результатов и рекомендациями по дальнейшему ведению пациента [63].

Важным аспектом представляется оценка реабилитационного потенциала. Данный показатель интегрирует многофакторный анализ, включающий особенности клинического течения заболевания, наличие осложнений, функциональные резервы сердечно-сосудистой системы, психоэмоциональный статус пациента и средовые факторы, влияющие на социальную адаптацию. Выделяют высокий, средний, низкий и крайне низкий реабилитационный потенциал. При высоком реабилитационном потенциале отмечается самый быстрый положительный ответ на восстановительное лечение, что создает возможность сокращения длительности курса реабилитации при сохранении высокой эффективности проводимого вмешательства. Пациенты со средним реабилитационным потенциалом оптимально отвечают на комплексную реабилитацию, для пациентов с низким резервом к восстановлению - необходимы пролонгированные программы реабилитации. Пациенты с крайне низким реабилитационным потенциалом требуют оказания паллиативной медицинской помощи, включающей симптом-ориентированную фармакотерапию и организацию постоянного полупостельного или постельного режима, преимущественно в условиях специализированных медицинских учреждений. Основной целью терапевтических мероприятий у данной категории пациентов является поддержание витальных функций и максимально возможное улучшение качества жизни. Такая градация обеспечивает рациональное использование ресурсов и максимальную эффективность реабилитационных вмешательств [29].

Несмотря на подтвержденную клиническую эффективность медицинской реабилитации, в данной области сохраняются существенные пробелы в доказательной базе. К числу ключевых вопросов относятся оптимальные сроки начала реабилитационных мероприятий, их продолжительность и отдаленные клинические последствия. В ответ на эти методологические вызовы в настоящее время реализуется значительное количество исследований, направленных на

всестороннюю оценку эффективности медицинской реабилитации в различных временных перспективах – от ближайших результатов до долгосрочного прогноза. Особый научный интерес представляют работы, изучающие влияние на конечные клинические исходы таких показателей, как временные параметры вмешательства, индивидуальные характеристики пациентов, коморбидный фон и применяемые реабилитационные технологии [112, 162, 163].

Ряд работ российских авторов демонстрирует эффективность программ медицинской реабилитации у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследования показывают положительное влияние медицинской реабилитации на качество жизни, снижение осложнений и смертности [22, 30, 41, 100]. Некоторые работы посвящены отдаленным результатам медицинской реабилитации, отмечают снижение вероятности неблагоприятных исходов в когорте пациентов, которые прошли восстановительное лечение [38].

В 2023 году опубликован метаанализ по оценке эффективности программ физической реабилитации продолжительностью ≥ 6 месяцев у взрослых пациентов с ишемической болезнью сердца (включая инфаркт миокарда, стенокардию напряжения, состояние после реваскуляризации миокарда) в сравнении с контрольными группами пациентов, которые не проходили медицинскую реабилитацию. В анализ вошли 85 рандомизированных контролируемых исследований с общим числом участников 23 430 (средний период наблюдения – 12 месяцев). Результаты продемонстрировали статистически значимое снижение ключевых кардиоваскулярных конечных точек в группе пациентов, которые получали восстановительное лечение: сердечно-сосудистая смертность (ОР 0,74; 95 %-й ДИ 0,64–0,86; NNT = 37); частота госпитализаций (ОР 0,77; 95 %-й ДИ 0,67–0,89; NNT = 37); риск повторного инфаркта миокарда (ОР 0,82; 95 %-й ДИ 0,70–0,96; NNT = 100) [135].

Другой метаанализ, который включал 25 рандомизированных контролируемых исследований с участием 4 106 человек, оценивал проведенную медицинскую реабилитацию на основе физических упражнений по влиянию на качество жизни. Было показано, что медицинская реабилитация пациентов после

операций на коронарных артериях оказывает значительное влияние на улучшение качества жизни [172].

По результатам другого систематического обзора и метаанализа по оценке эффективности программ медицинской реабилитации на ключевые сердечно-сосудистые исходы, который включал 12 исследований, было показано достоверное снижение общей смертности при участии в программах медицинской реабилитации [162].

Систематический обзор, посвященный оценке клинической эффективности физической реабилитации у пациентов с полиморбидностью основан на анализе 38 исследований. Реабилитационные программы продолжительностью от 8 недель до 4 лет с частотой занятий 1–7 сеансов в неделю продемонстрировали достоверное улучшение физической работоспособности как первичной конечной точки. Вторичные положительные эффекты включали улучшение показателей качества жизни, связанного со здоровьем, повышение уровня повседневной активности, нормализацию кардиометаболических параметров, оптимизацию психического статуса [182].

Отдельную роль играют национальные и региональные регистры пациентов, включенных в программы вторичной профилактики и медицинской реабилитации. Эти систематизированные базы данных представляют значительную научную ценность, поскольку позволяют проводить популяционные исследования, оценивать эффективность различных реабилитационных стратегий и выявлять региональные особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний. Собранная информация дает уникальную возможность для проведения сравнительного анализа результатов реабилитации, выявления наиболее эффективных моделей организации восстановительного лечения, разработки персонализированных подходов к вторичной профилактике, оценки долгосрочных эффектов у пациентов после реабилитации и создания прогностических моделей на основе больших данных [176].

Включение пациентов с клинически стабильной ХСН в комплексные программы медицинской реабилитации направлено на улучшение клинического

состояния и функционального статуса, повышение толерантности к физическим нагрузкам и психосоциальной адаптации, что оказывает благоприятное влияние на прогноз заболевания. Рекомендуется включать пациентов с ХСН в программы реабилитации сразу после установления диагноза. При этом следует отметить, что наличие противопоказаний к физическим тренировкам у больных с ХСН не является основанием для исключения пациентов из программы восстановительного лечения, поскольку предусмотрена возможность применения альтернативных методов физической реабилитации. Особое внимание при формировании МДРК следует уделить необходимости дополнительной специализированной подготовки врача – ФРМ, работающего с данной категорией пациентов, в виду экстремально высокого риска неблагоприятного исхода заболевания и важности динамической коррекции медикаментозной терапии в процессе реабилитации. Целесообразнее включение в МДРК врача-ФРМ, который имеет сертификат кардиолога [34, 114].

Мультидисциплинарная реабилитационная команда (МДРК) разрабатывает и реализует индивидуальную программу реабилитации пациентам с ХСН, обеспечивая динамический медицинский контроль и комплексное проведение восстановительных мероприятий. Программа должна включать основные компоненты: образовательный модуль, направленный на повышение медицинской грамотности пациентов и формирование навыков самоконтроля (информация о заболевании, принципах лечения и профилактики, обучение здоровому образу жизни, методам коррекции модифицируемых факторов риска, включая контроль массы тела, физической активности, липидного и гликемического профиля, а также программы по отказу от курения и диетологической коррекции); контролируемую программу аэробных физических тренировок умеренной интенсивности с регулярной оценкой их эффективности с использованием нагрузочных тестов; комплексную оценку психосоциальных факторов риска, включая скрининг тревожных и депрессивных расстройств стандартизированными психометрическими инструментами [30].

Оптимальная продолжительность программ реабилитации для пациентов с ХСН составляет 8–36 недель с рекомендуемой периодичностью занятий от 2 до 7 сеансов в неделю, что определяется конкретным этапом реабилитационного процесса. В тоже время результаты многочисленных исследований показывают, что продолжительные программы медицинской реабилитации демонстрируют более выраженные клинические эффекты, что актуализирует проблему повышения приверженности пациентов к лечению. Особое значение приобретают комбинированные модели реабилитации, сочетающие медицинский контроль в специализированных учреждениях с последующим продолжением программы в амбулаторных условиях [5, 178].

Программа физической реабилитации при ХСН включает комплекс мероприятий, основанных на принципах доказательной медицины. Основу составляют дозированные аэробные тренировки умеренной интенсивности, дополняемые интервальными силовыми нагрузками умеренной и низкой интенсивности. Для пациентов со стабильным течением заболевания и удовлетворительной переносимостью нагрузок программа может быть расширена за счет высокоинтенсивных интервальных тренировок и силовых упражнений, способствующих сохранению мышечной массы и улучшению функционального статуса. Дополнительные элементы физической реабилитации, включающие дыхательную гимнастику, упражнения на координацию и баланс применяются дифференцированно с учетом индивидуальных особенностей пациента и сопутствующей патологии. Обязательным компонентом является система мониторинга, включающая контроль основных физиологических параметров (ЧСС, АД), а также регулярную оценку субъективных показателей переносимости нагрузок с использованием валидированных шкал. У пациентов с выраженной мышечной слабостью, исключающей возможность участия в программах физической реабилитации, может рассматриваться, при отсутствии противопоказаний, метод нейромышечной электростимуляции диафрагмы или мышц нижних конечностей в качестве альтернативного метода повышения

мышечной силы, физической работоспособности и улучшения качества жизни [34].

Многочисленные клинические исследования убедительно доказали эффективность физической реабилитации, однако сохраняются пробелы в доказательной базе по отдельным аспектам применения методов физических тренировок, в том числе по изучению подходов к выбору интенсивности физических тренировок [6, 12, 51]. Это обуславливает актуальность проводимых работ с целью совершенствования существующих реабилитационных программ и повышения качества медицинской помощи. Так, например, в зарубежном исследовании, посвященном оценке влияния двух различных стратегий тренировок в течение 24 недель на функциональные возможности, мышечную силу и качество жизни с участием 13 пациентов с ХСН было показано достоверное увеличение пикового потребления кислорода только в группе силовых тренировок, тогда как в обеих группах (группа аэробных и силовых тренировок) отмечалось значительное улучшение мышечной силы. Показатели качества жизни по опроснику MLHFQ не продемонстрировали статистически значимых изменений. Полученные данные свидетельствуют о преимуществе раннего включения силовых тренировок в программы реабилитации пациентов с ХСН для улучшения функциональных возможностей и мышечной силы [175].

Метаанализ 33 исследований с участием 9 552 пациентов с ХСН продемонстрировал преимущество всех реабилитационных вмешательств перед стандартной терапией, при этом комбинированная программа с аэробными упражнениями и силовыми тренировками показала наивысшую эффективность в улучшении качества жизни, толерантности к физической нагрузке и снижении частоты госпитализаций. Реабилитационные программы с высокоинтенсивными интервальными тренировками оптимально улучшали фракцию выброса ЛЖ, тогда как аэробные нагрузки наиболее значимо повышали пиковое потребление кислорода [129].

Согласно данным Кокрейновского систематического обзора (2018), основанного на анализе данных 44 рандомизированных контролируемых

исследований (n = 5783), программы медицинской реабилитации, включающие физические упражнения как самостоятельное вмешательство или в составе комплексной терапии при наблюдении ≥ 6 месяцев, демонстрируют значимые преимущества по сравнению с группами контроля. Результаты метаанализа свидетельствуют о достоверном снижении частоты госпитализаций вследствие декомпенсации сердечной недостаточности, а также указывают на потенциальное уменьшение показателей смертности при долгосрочном наблюдении. В 2024 году был опубликован расширенный Кокрейновский обзор, дополненный 16 новыми исследованиями с участием 2 945 пациентов. Совокупный анализ 60 клинических испытаний, включающих 8 728 пациентов старше 18 лет с ХСН (как со сниженной, так и с сохраненной фракцией выброса левого желудочка) при среднем периоде наблюдения 6 месяцев, продемонстрировал убедительные доказательства эффективности физической реабилитации. Результаты метаанализа свидетельствуют о значимом снижении риска общей госпитализации и повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, а также о клинически важном улучшении показателей качества жизни у данной категории пациентов. Полученные данные подтверждают ключевую роль структурированных физических тренировок в улучшении клинических исходов у кардиологических пациентов, что соответствует современным международным рекомендациям по ведению данной категории больных [134].

В 2025 году опубликованы результаты Российского исследования, посвященного оценке эффективности 6-месячной программы физических тренировок у 40 пациентов с ХСН II-III функционального класса и фракцией выброса левого желудочка < 45 % после перенесенного инфаркта миокарда. Рандомизированное распределение пациентов на группу физических тренировок (n = 20) и контрольную группу (n = 20) позволило выявить значимые различия в динамике клинических показателей. В группе физических тренировок зафиксировано достоверное увеличение мощности (на 16,4 %, $p < 0,01$) и продолжительности физической нагрузки (на 21,3 %, $p < 0,01$) по данным велоэргометрической пробы, в то время как в контрольной группе наблюдалось

ухудшение данных параметров. Значимые положительные изменения в группе вмешательства включали увеличение фракции выброса ЛЖ на 6,5 %, снижение общего периферического сопротивления сосудов, улучшение показателей качества жизни на (28,4 ± 3,8) %, снижение частоты приступов стенокардии на 31,1 %, уменьшение жалоб на одышку на 15 % и мышечную утомляемость на 21,6 % [7].

Современные доказательные данные подтверждают клиническую значимость психологической реабилитации в комплексном ведении пациентов с ХСН. Зарубежные и отечественные работы демонстрируют, что психосоциальные вмешательства приводят к достоверному улучшению не только психического статуса, но и ключевых кардиологических параметров. В исследовании, посвященном изучению физических и психологических преимуществ альтернативной программы медицинской реабилитации, основанной на аэробных тренировках и психосоциальной поддержке, в сравнении с результатами традиционной программы медицинской реабилитации, основанной на физических тренировках, проанализированы данные 112 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Результаты продемонстрировали значительное превосходство основной группы (n = 65) по качеству жизни [187].

Заслуживают внимания исследования, направленные на изучение когнитивно-поведенческой терапии в рамках программ медицинской реабилитации [101]. В условиях многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования проведена оценка эффективности комбинированного подхода, сочетающего стандартную медицинскую реабилитацию с когнитивно-поведенческой терапией у 147 пациентов с сердечно-сосудистой патологией и повышенным уровнем психологического стресса (HADS ≥ 8). Выделено 2 группы: группа вмешательства включала 74 пациента (стандартная реабилитация + когнитивно-поведенческая терапия), группа сравнения – 73 пациента, которым проведена стандарная реабилитация. Сравнительный анализ показал, что в группе вмешательства отмечено достоверное снижение уровня тревоги и депрессии, оцененного по шкале HADS

(–8,0 ± 5,6 vs –4,1 ± 7,8, p < 0,001). Через 6 месяцев статистически значимые различия между группами сохранялись. В экспериментальной группе также отмечено увеличение приверженности к реабилитации, качества жизни и снижение частоты повторных сердечно-сосудистых госпитализаций в течение 12 месяцев (p < 0.01) [117].

Современные клинические исследования убедительно демонстрируют, что рациональная диетотерапия является важным компонентом комплексной медицинской реабилитации, совместно с физическими тренировками, обучением пациентов, психологической поддержкой и медикаментозной терапией. Особое значение имеет персонализированный подход к диетотерапии с учетом фенотипа сердечно-сосудистого заболевания, коморбидного фона (сахарный диабет, метаболический синдром и т. д.), генетических особенностей липидного обмена, индивидуальных пищевых предпочтений. Реализация таких диетических стратегий позволяет достичь клинически значимого улучшения функционального статуса пациентов и повысить эффективность комплексных реабилитационных программ [24, 80, 121, 188].

Научные публикации, посвященные образовательному аспекту медицинской реабилитации, представляют собой систематическое изучение эффективности различных подходов в работе с кардиологическими пациентами. Эти исследования демонстрируют, что образовательные программы обладают положительным эффектом, значительно повышая эффективность комплексной реабилитации.

Доказательные данные подтверждают клиническую эффективность телемедицинских технологий в медицинской реабилитации, что стимулирует активное изучение дистанционных подходов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, включая хроническую сердечную недостаточность. Научные исследования демонстрируют эквивалентность дистанционных и традиционных программ по основным клиническим исходам – функциональному статусу, толерантности к нагрузкам и частоте госпитализаций. Перспективными направлениями дальнейших исследований являются оптимизация

реабилитационных протоколов с оценкой отдаленных клинических исходов, включая влияние на показатели смертности, качество жизни и экономическую эффективность. Особое значение имеет разработка стандартизированных методов оценки эффективности телемедицинских вмешательств и их интеграция в существующие системы здравоохранения [124, 128, 179].

Телемедицинские системы дистанционного мониторинга становятся неотъемлемым компонентом цифровой медицинской реабилитации, обеспечивая непрерывное наблюдение за пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями в домашних условиях. Такие технологические решения демонстрируют высокую диагностическую ценность в раннем выявлении клинически значимых отклонений и своевременной коррекции терапевтической тактики. Одновременно отмечается улучшение контроля за соблюдением рекомендаций по физической активности. Важным аспектом является экономическая эффективность телемониторинга, проявляющаяся в сокращении частоты повторных госпитализаций и оптимизации использования медицинских ресурсов. Эти преимущества способствуют формированию устойчивой модели оказания кардиологической помощи, сочетающей персонализированный подход с доказательной эффективностью. Перспективы дальнейшего развития данного направления связаны с интеграцией искусственного интеллекта для автоматизированного анализа данных и прогнозирования сердечно-сосудистых событий [43].

Исследование IATTEND посвящено сравнению гибридной (сочетание виртуальных и очных занятий) и традиционной программ медицинской реабилитации. Рандомизация пациентов проводилась с учетом половой и расовой принадлежности, что позволило сформировать сопоставимые группы (n = 142, n = 140). Первичным показателем эффективности выступила приверженность к лечению, оцениваемая по двум параметрам – общее количество посещенных программы реабилитации за 6 месяцев и доля пациентов, завершивших полный курс лечения (36 посещений). Для сравнительного анализа групп использовались показатели физической толерантности к нагрузкам и субъективные параметры

качества жизни, измеряемые с помощью валидированных опросников. Исследование установило эквивалентность двух подходов по ключевым параметрам: посещаемость, динамика физической работоспособности и показатели здоровья. Результаты позволяют рассматривать гибридный формат медицинской реабилитации с контролируемыми виртуальными тренировками как клинически значимую альтернативу традиционному формату реабилитации, что расширяет возможности персонализированного подхода в медицинской реабилитации [184].

В другом зарубежном исследовании полученные результаты демонстрируют клиническую эквивалентность гибридной медицинской реабилитации традиционным программам, одновременно устраняя существующие барьеры доступности медицинской помощи. Реализация протокола цифровой медицинской реабилитации представляет собой перспективное направление для расширения охвата реабилитационными мероприятиями, сохраняя при этом стандарты эффективности. Особую актуальность данный подход приобретает для пациентов с ограниченной возможностью посещения медицинских учреждений, включая ситуации, обусловленные эпидемиологическими ограничениями, географической удаленностью или транспортной недоступностью. Результаты исследования подтверждают целесообразность внедрения гибридных моделей как стратегического компонента современной системы медицинской реабилитации [118].

В рамках зарубежного одноцентрового открытого рандомизированного контролируемого исследования, проведенного с апреля по ноябрь 2020 года, были обследованы 30 амбулаторных пациентов с ХСН (II-III функциональный класс по NYHA). Участники были рандомизированы на две группы – контрольную (n = 15), которая получала стандартную терапию, и группу домашней медицинской реабилитации (n = 15), которой дополнительно назначалась комплексная индивидуальная программа реабилитации, включающая рекомендации по физической активности и нутритивной поддержке в течение

3 месяцев. Результаты исследования показали, что реабилитация с применением информационно-коммуникационных технологий в рамках домашней реабилитации продемонстрировала статистически значимое улучшение толерантности к физическим нагрузкам и повышение мышечной силы нижних конечностей в исследуемой выборке по сравнению с контрольной группой [149].

Исследование, проведенное в Норвегии, представляет собой рандомизированное контролируемое испытание, направленное на оценку эффективности телереабилитационной программы физических упражнений для пациентов с ХСН, не участвующих в традиционных амбулаторных программах медицинской реабилитации. В исследование включен 61 пациент с различными фенотипами ХСН (сниженной, умеренно сниженной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка), которые были случайным образом распределены в группу телереабилитации с трехмесячной программой высокоинтенсивных тренировок или контрольную группу с плановыми медицинскими осмотрами. Двухлетнее наблюдение продемонстрировало сопоставимые результаты между группами по основным параметрам физической активности, включая умеренную/интенсивную физическую нагрузку и пиковое потребление кислорода. При этом обе группы показали значительное улучшение качества жизни по опроснику MLHFQ, тогда как положительная динамика по шкале EQ-5D наблюдалась только в группе телереабилитации. Полученные данные свидетельствуют о том, что телереабилитационные программы могут служить эффективной альтернативой для пациентов с ХСН, которые по различным причинам не могут участвовать в очных программах реабилитации, обеспечивая сопоставимые клинические результаты и улучшение качества жизни. Эти выводы особенно актуальны в контексте поиска новых подходов к повышению охвата и доступности медицинской реабилитации для различных категорий пациентов [136].

В проспективном многоцентровом исследовании с участием 699 пациентов с ХСН изучалось влияние телемониторинговой программы физических упражнений. В течение 12-месячного наблюдения обе группы

продемонстрировали увеличение толерантности к физической нагрузке. В интервенционной группе суточное количество шагов оставалось стабильные, при этом просмотр обучающих видео снизился. Многофакторный анализ выявил значимые предикторы изменений физической активности: исходные показатели толерантности к физической нагрузке, степень тяжести ХСН, фибрилляция предсердий и возраст. Кроме того, ИМТ и среднее количество просмотренных видео в неделю на исходном уровне были связаны с изменением количества просмотренных видео в ходе исследования [103].

Систематический обзор, посвященный ключевым особенностям телемедицинской реабилитации, которые необходимы для оптимизации состояния сердечно-сосудистой системы при ССЗ включал 26 рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных с 2010 по 2022 год. В ходе анализа данных было выявлено четыре ключевых компонента эффективных телемедицинских программ реабилитации: 1) раннее вовлечение пациентов, 2) персонализированный подход, 3) доступные и практичные вмешательства, 4) объективный мониторинг физической активности. Результаты демонстрируют, что персонализированные телемедицинские вмешательства с регулярным взаимодействием «врач-пациент» значительно улучшают следующие показатели: способствуют нормализации ИМТ ($p < 0,01$), улучшению липидного профиля, повышению толерантности к физической нагрузке и качества жизни. Для оптимизации внедрения рекомендуется развитие цифровой грамотности пациентов, обеспечение социальной поддержки, интеграция с существующими системами здравоохранения [154].

Ряд работ российских авторов также посвящен роли цифровых технологий в программах медицинской реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [16, 58, 64]. Так, например, в одном отечественном исследовании проводилась оценка эффективности 12-месячной программы дистанционной медицинской реабилитации в коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с участием 58 пациентов с ССЗ, разделенных на группу дистанционной медицинской реабилитации ($n = 28$) и группу традиционного

наблюдения (n = 30). Программа дистанционной медицинской реабилитации включала комплексный телемониторинг показателей здоровья с использованием мобильных технологий и телеконсультирование. Результаты показали статистически значимое улучшение ключевых показателей в группе домашней медицинской реабилитации – снижение систолического и диастолического АД на 10,3 мм рт. ст. (p = 0,03), общего холестерина на 1,3 ммоль/л (p = 0,02), ХС ЛНП на 0,87 ммоль/л (p = 0,04) и триглицеридов на 0,28 ммоль/л (p = 0,01). Удовлетворенность пациентов телемедицинской помощью составила (20,9 ± 11,2) балла [39].

В исследовании О. Л. Барбараш и соавторов проанализирована готовность пациентов после операции коронарного шунтирования к участию в дистанционных программах медицинской реабилитации с применением телемедицинских технологий. Согласно существующему порядку организации медицинской реабилитации пациенты были информированы об обязательном участии в I и II стационарных этапах медицинской реабилитации. Далее, пациентам предложили пройти опрос, где было предложено на выбор 2 варианта проведения III этапа медицинской реабилитации: стандартный – реабилитация проводится в дневном стационаре медицинской реабилитации и амбулаторном отделении медицинской реабилитации, то есть под медицинским контролем в лечебном учреждении; альтернативный – в домашних условиях с использованием дистанционного мониторинга. В научной работе приняли участие 213 пациентов (средний возраст (62 ± 8,9) года). С учётом результатов анкетирования пациенты были разделены на 2 группы – основную (пациенты, которые согласились пройти III этап медицинской реабилитации в цифровом формате – 98 человек) и группу сравнения (пациенты, которые приняли решение пройти восстановительное лечение в традиционном формате – 115 человек). Результаты исследования выявили ограниченную готовность пациентов к использованию телемедицинских технологий в амбулаторной медицинской реабилитации. Лишь 46 % респондентов, выразили согласие на участие в дистанционных реабилитационных программах. Применение многофакторного регрессионного анализа позволило

идентифицировать значимые предикторы положительного отношения к цифровым технологиям: проживание в городской местности ($\beta = 0,34$, $p < 0,01$), семейный статус (ОШ = 1,82, 95 %-й ДИ 1,15–2,89) и возможность использовании смарт-устройств (ОШ = 2,41, 95 %-й ДИ 1,63–3,57) [87].

Научно подтверждена эффективность структурированных программ физической реабилитации в комплексной терапии ИБС, которая демонстрирует достоверное снижение кардиоваскулярной смертности, частоты госпитализаций и повторных сердечно-сосудистых событий при одновременном улучшении качества жизни и экономической эффективности лечения. Результаты исследований обосновывают необходимость персонализированного подхода к медицинской реабилитации с интеграцией когнитивно-поведенческой терапии и дистанционных форматов, учитывающего клинические параметры, психологический статус и социально-демографические характеристики пациентов. Особую значимость приобретает оптимизация реабилитационных программ на основе данных регистров с учетом региональных особенностей, что требует совершенствования ресурсного обеспечения специализированных центров.

1.5 Прогностические маркеры

Прогноз при ХСН зависит от комплексного взаимодействия клинико-функциональных и молекулярно – генетических факторов. Современные биомаркеры (NT-proBNP, sST2, галактин-3) и инструментальные методы (ЭхоКГ, инвазивная гемодинамика) позволяют улучшить стратификацию риска.

В последние годы наблюдается увеличение числа исследований, направленных на оценку влияния биомаркеров на клинические исходы у пациентов с ХСН. Многочисленные исследования подтверждают прогностическую ценность галектина-3 в отношении сердечно-сосудистой смертности и частоты повторных госпитализаций у пациентов с ХСН. Однако данные о его сравнительной эффективности с другими биомаркерами

(NT-proBNP, тропонином I и sST2) для стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий остаются противоречивыми [68, 74]. Результаты проведенного исследования К. А. Жбанова и соавторов демонстрируют значимое повышение концентрации нейрегулина-1β у пациентов с ХСНсФВ [69]. Метаанализ 19 клинических исследований продемонстрировал линейную зависимость между уровнем BNP при госпитализации и смертностью – увеличение показателя на 100 нг/л сопровождалось возрастанием относительного риска смерти на 35 %. В дополнительном анализе данных исследования Val-HeFT было установлено, что базальная концентрация NT-proBNP являлась более значимым предиктором неблагоприятных исходов (смертность или госпитализация вследствие сердечной недостаточности), чем уровень BNP [110]. Согласно наблюдательному ретроспективному исследованию, целью которого являлось изучение прогностического влияния индекса системного воспаления, было отмечено, что данный повышенный показатель был фактором риска неблагоприятного сердечно-сосудистого события [151].

В работе Y. Zhang продемонстрирован комплексный анализ данных ЭхоКГ и показателей С-реактивного белка (СРБ), который существенно повышал точность диагностики сердечной недостаточности. Отмечена взаимосвязь между повышением СРБ и ухудшением систолической (снижение ФВ ЛЖ) и диастолической (рост E/A) функций сердца у больных с ХСН [191]. Сниженные показатели глобальной продольной деформации левого желудочка, уменьшенная резервуарная деформация левого предсердия и пониженное соотношение TAPSE/PASP являются независимыми предикторами сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций в связи с ХСНсФВ. Данные эхокардиографические параметры сохраняют прогностическую значимость после поправки на давление наполнения сердца, клинические характеристики пациентов и уровни натрийуретических пептидов [125].

Сопутствующие заболевания играют важную роль в прогнозе ХСН, повышая частоту госпитализаций и смертности [185]. Так, A. Tedeschi et. al. в обзоре показали, что сочетание хронической болезни почек (ХБП) и ХСН

ассоциировано с двухкратным увеличением риска смерти от всех причин [169]. Другое зарубежное исследование продемонстрировало, что в группе пациентов, при наличии ожирения, СД 2-го типа, ХБП, отмечен самый высокий риск сердечно-сосудистой смерти и повторных госпитализаций [116]. Анализ литературы отечественных коллег показал, что синдром старческой астении является независимым прогностическим маркером у пациентов с ХСН и ассоциирован с ухудшением выживаемости, повышением показателей смертности [40].

Метаанализ зарубежных коллег подчеркнул высокую распространенность анемии у пациентов с ХСН (от 33 до 69 %). Также выявлено достоверное увеличение риска летальности у пациентов с анемией и ХСН, выявлены корреляции между наличием анемии и повышенным уровнем креатинина, ГЛЖ и увеличением ЛП [151].

По итогам одноцентрового ретроспективного когортного исследования, выполненного в Барселоне, проанализированы исходы более чем 3 500 пациентов после первой госпитализации по поводу ХСН. В результате выявлены ассоциации между обращением в отделение неотложной помощи и повышением рисков смерти, повторных госпитализаций и комбинированной конечной точки. В то время как выписка в учреждение длительного ухода показала взаимосвязь со снижением риска повторных госпитализаций и неблагоприятных событий [173]. Результаты метаанализа продемонстрировали, что внедрение стратегий самоконтроля способствует снижению частоты повторных госпитализаций у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, повышению уровня приверженности к самоконтролю и улучшению показателей качества жизни, однако не оказывает статистически значимого влияния на уровень смертности [126].

Широкое применение нашли стандартизированные оценочные шкалы, обеспечивающие оперативную диагностику и ускоренное принятие клинических решений в условиях приемного покоя. Разработка прогностических моделей, которые будут учитывать индивидуальные особенности пациента, включая

генетическую предрасположенность и ответ на проводимую терапию, представляет значительный научный интерес. Анализ современных отечественных и зарубежных исследований выявил множество клинических алгоритмов, созданных на основе комплексной оценки анамнестических, лабораторных и инструментальных данных для различных нозологий [71, 114, 164].

Однако следует отметить отсутствие валидированных математических моделей для прогнозирования исходов у пациентов ХСНсФВ, что определяет перспективность исследований в данном направлении.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

Диссертационное исследование было проведено в рамках программы научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Исследование было одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 147 от 17.10.2022). Перед включением в исследование все пациенты были проинформированы о его целях и процедурах, после чего предоставили письменное информированное согласие. Документ предусматривал добровольное участие в проекте, проведение лабораторно-инструментальных исследований в соответствии с протоколом, обработку и включение полученных данных в базу, а также проспективное наблюдение в течение 12 месяцев с момента подписания согласия.

Набор клинического материала проводился на базе стационарного отделения медицинской реабилитации взрослых для пациентов с соматическими заболеваниями ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический госпиталь ветеранов войн № 3» (главный врач – д-р мед. наук, профессор Герасименко Оксана Николаевна, заведующий отделением, канд. мед. наук – Толмачева Анастасия Александровна) и кардиологического отделения ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (главный врач – д-р мед. наук, профессор Бравве Юрий Иосифович, заведующий отделением – Панкова Ирина Владимировна).

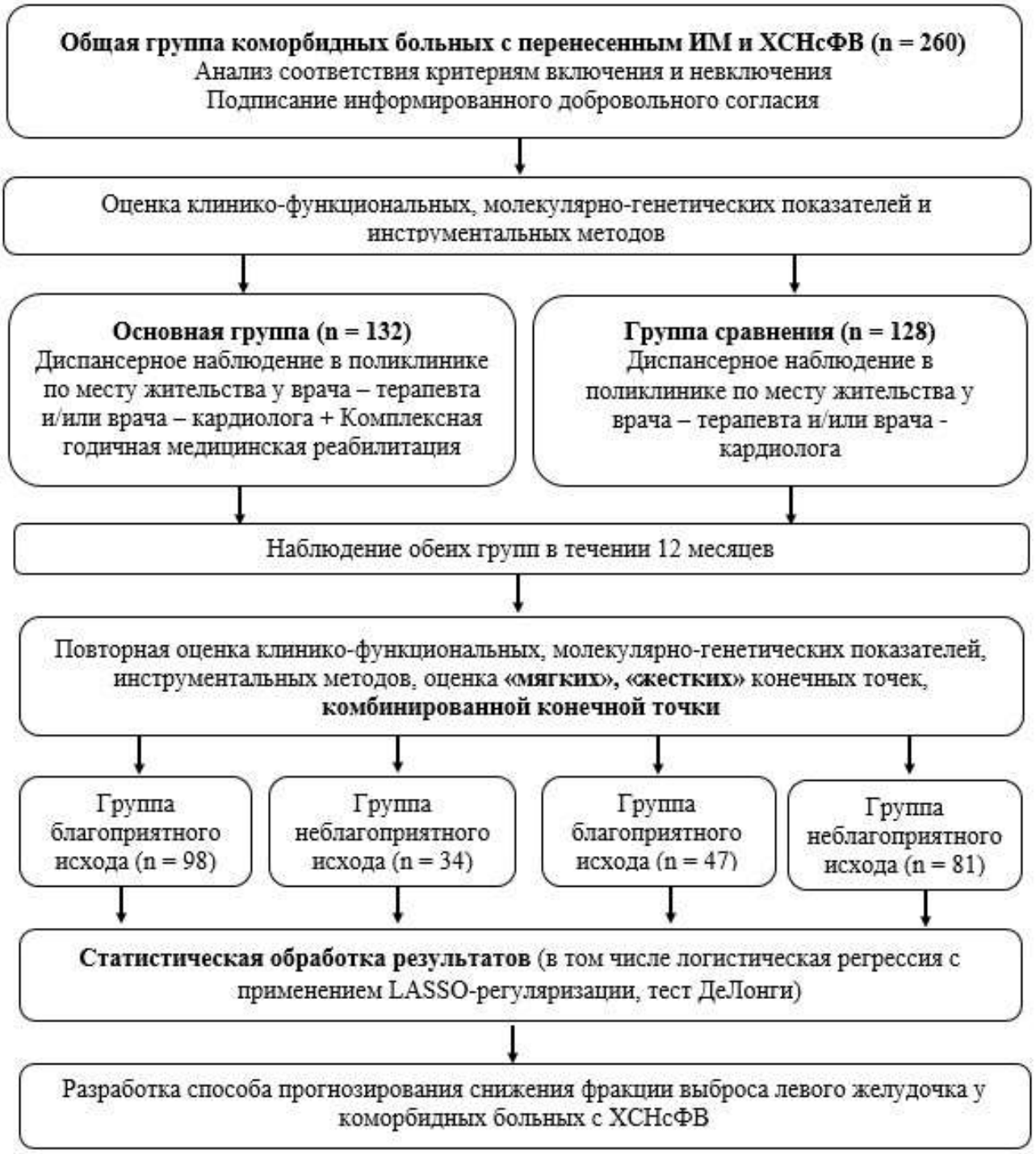

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Диссертационная работа представлена открытым проспективным нерандомизированным когортным исследованием.

В соответствии с дизайном исследования (Рисунок 1) в работу были включены 260 пациентов с хронической сердечной недостаточностью с

сохраненной фракцией выброса левого желудочка и перенесенным инфарктом миокарда в период с 1 декабря 2022 года по 1 декабря 2023 года. В течение 12 месяцев за ними осуществлялось динамическое наблюдение до 1 декабря 2024 года.

Критерии включения в исследование:

- женщины и мужчины от 18 лет с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка;
- перенесенный инфаркт миокарда 1-го типа с 29-х суток до 6 месяцев;
- показатель по шкале реабилитационной маршрутизации 3–5 баллов;
- подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовательской работе.

Критерии невключения:

- хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной и сниженной фракцией выброса левого желудочка;
- перенесенный инфаркт миокарда давностью более 6 месяцев;
- перенесенный инфаркт миокарда 2–5-го типов;
- показатель по шкале реабилитационной маршрутизации 1, 2 и 6 баллов;
- хронические заболевания в фазе обострения и/или неполной ремиссии;
- гемодинамически значимые пороки сердца, врожденные пороки сердца;
- кардиомиопатия (гипертрофическая, дилатационная и рестриктивная);
- иммунодефицитные состояния;
- терминальная стадия хронической болезни почек (СКФ < 15 мл/мин/1,73м²), печеночная недостаточность, дыхательная недостаточность I–III;
- онкологическая патология, проведение химиотерапии;
- прием комбинированных оральных контрацептивов;
- сахарный диабет 1-го типа и другие специфические типы сахарного диабета;
- тиреотоксикоз, гипотиреоз;

- психические расстройства, хронический алкоголизм;
- отсутствие подписанного добровольного информированного согласия.

Характеристика общей группы пациентов

Диагноз ХСН, ПИКС верифицирован на основании жалоб, физикального осмотра, лабораторных и инструментальных методов обследования в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации «Хроническая сердечная недостаточность» (2020, 2024) [33, 34], «Стабильная ишемическая болезнь сердца (2020, 2024) [31, 83].

Средний возраст пациентов общей группы (n = 260) на момент включения в исследование составил (65,4 ± 8,6) года, из них – 167 мужчин, (64,2 %) и 93 женщины (35,8 %). Средний возраст мужчин – (62,4 ± 8,5) года, средний возраст женщин – (70,7 ± 6,6) года (p = 0,44). Средний промежуток от острого инфаркта миокарда до включения пациентов в исследование составил (1,5 ± 0,4) месяца. Первичный инфаркт миокарда (ИМ) зарегистрирован у 88,8 % (n = 231), повторный ИМ – у 11,2 % (n = 29) пациентов. Чрескожное коронарное вмешательство со стентированием инфаркт-связанной артерии выполнено в 95,0 % случаев (n = 247). При анализе клинических параметров в общей группе выявлено следующее распределение по стадиям ХСН: предстадия у 5,4 % (n = 14), 1 стадия у 87,3 % (n = 227), 2 стадия у 7,3 % (n = 19) пациентов. Для определения толерантности больных к физической нагрузке проводили тест 6-минутной ходьбы (ТШХ), функциональный класс соответствовал: I ФК – 6,9 % (n = 18), II ФК – 46,5 % (n = 121), III ФК – 46,2 % (n = 120), IV ФК – 0,4 % (n = 1). При оценке фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) среднее значение данного параметра для общей группы составило (56,9 ± 3,5) %, что относится к сохраненной ФВ ЛЖ, соответствующее критериям включения.

Гипертоническая болезнь выявлена у 94,2 % (n = 245) пациентов; фибрилляция предсердий у 26,5 % пациентов (n = 69), включая пароксизмальную (34,8 %, n = 24) и постоянную форму (65,2 %, n = 45); хроническая болезнь почек 3а-4 стадии диагностирована у 33,5 % (n = 87), с преобладанием 3а стадии ХБП (67,8 %, n = 59); сахарный диабет 2-го типа выявлен у 29,6 % (n = 77); ожирение у

42,3 % (n = 110); приобретенные пороки сердца у 12,7 % (n = 33); атеросклероз брахиоцефальных артерий у 65,8 % (n = 171), периферических артерий – у 18,8 % (n = 49); в анамнезе у 19,2 % (n = 50) пациентов имеются данные о перенесенной коронавирусной инфекции. Средний индекс коморбидности составил 4,5.

Все включенные в исследование пациенты разделены на две группы: основная группа включает 132 больных (88 мужчин, 44 женщины), которые прошли медицинскую реабилитацию; группа сравнения – 128 пациентов (79 мужчин, 49 женщин), которые отказались от проведения медицинской реабилитации.

Исследование проведено в два этапа. На первом этапе участникам было выполнено комплексное обследование, соответствующее действующим клиническим рекомендациям [33, 34], которое включало оценку клинического статуса (сбор жалоб и анамнеза), данные объективного осмотра (в том числе индекс массы тела (ИМТ), контроль АД, ЧСС), тест 6-минутной ходьбы, оценку качества жизни по опроснику EQ-5D; лабораторную диагностику с интерпретацией общеклинических (общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), биохимический анализ крови, анализ на гормоны щитовидной железы) и специальных (оценка концентрации NT-proBNP методом ИФА) параметров; молекулярно-генетическое тестирование (однонуклеотидный полиморфизм rs632793 гена NPPB и rs5065 гена NPPA) показателей; инструментальное исследование (электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭХО-КГ), ультразвуковое исследование брахиоцефальных (УЗИ БЦА) и периферических артерий, холтеровское мониторирование сердечного ритма (Хм-ЭКГ) при наличии нарушения ритма сердца). Участники, которые отказались от проведения комплексной медицинской реабилитации, продолжили диспансерное наблюдение в поликлинике по месту жительства у врача-кардиолога и/или врача-терапевта [61].

В стационарном отделении медицинской реабилитации взрослых для пациентов с соматическими заболеваниями ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический госпиталь ветеранов войн № 3» на основании результатов оценки клинического статуса, физической работоспособности, уровня функционирования

и жизнедеятельности, влияния личностных факторов и факторов окружающей среды [33, 34, 62, 63] составлена годичная индивидуальная программа медицинской реабилитации пациента (ИПМР), которая была определена мультидисциплинарной командой в составе врача по физической реабилитационной медицине, врача-кардиолога, врача по лечебной физкультуре, диетолога, медицинского психолога, инструктора по лечебной физкультуре, медицинской сестры по медицинской реабилитации. Продолжительность стационарной программы медицинской реабилитации составила (14,4 ± 2,3) дня.

Программа реабилитации включала:

1) физическую реабилитацию индивидуально и/или в группах (аэробные физические тренировки умеренной интенсивности; лечебную гимнастику с дыхательными упражнениями, тренировку мышц вдоха);

2) программы обучения пациентов в группах (осведомлённость по вопросам основного заболевания, его лечения и профилактики; обучение здоровому образу жизни, методам самоконтроля и самопомощи; вопросы питания);

3) психологическую реабилитацию индивидуально или в группах.

Проспективное наблюдение за пациентами обеих групп осуществлялось в течение 12 месяцев после включения в исследование с оценкой «жестких» конечных точек: кардиоваскулярная смерть, госпитализации по поводу ишемии миокарда (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), реваскуляризация миокарда (плановая и экстренная), госпитализации по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ОДСН), новые случаи нарушения ритма сердца (фибрилляция (ФП), трепетание предсердий (ТП), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК); «мягких» конечных точек (фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), функциональный класс ХСН (ФК), стадия ХСН, качество жизни); комбинированной конечной точки (случаи кардиоваскулярной летальности, госпитализации по поводу ишемии миокарда, реваскуляризации миокарда, ОДСН, ФП/ТП, ОНМК). Приверженность терапии оценивалась путем прямого анкетирования пациентов. Причины смерти пациентов устанавливались по данным историй болезни стационарного больного или заключения в медицинской

карте амбулаторного больного. В ходе исследования клиническое течение заболевания оценивалось с помощью телефонных звонков и личного посещения пациента (через 3, 6, 9 и 12 месяцев). В случае летального исхода связь поддерживалась с родственниками. Пациентам основной группы после выписки из стационара проводилась коррекция медикаментозного и немедикаментозного лечения в рамках годичной ИПМР.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Общие клинико-функциональные методы исследования пациентов

Клинические исследования:

- сбор жалоб и анамнестических данных.

Для больных с ХСНсФВ типичными клиническими симптомами являлись: одышка при физической активности, снижение переносимости физических нагрузок, отеки нижних конечностей, ортопноэ. Менее типичные проявления включали: бессонницу, кашель, учащенное сердцебиение;

- антропометрия: измерение массы тела (кг) с помощью электронных весов, роста (см) с помощью ростомера;
- расчет индекса массы тела (ИМТ, кг/м²) по формуле: ИМТ = вес (кг) / рост $(м)^2$;
- измерение артериального давления (АД) в положении сидя по методу Короткова, с интервалом 5 минут; измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и частоты дыхательных движений (ЧДД) в покое в течение 60 секунд;

Лабораторные методы

У всех обследуемых пациентов проводился забор капиллярной и венозной крови для выполнения общего клинического и биохимического анализов. Венозную кровь получали путем пункции локтевой вены в положении пациента

сидя с использованием вакуумных систем забора крови (вакутейнеров) при обязательном соблюдении условия исследования натощак.

Общий анализ крови выполнялся на анализаторе «NIHON KOHDEN» (Япония), включал определение следующих показателей: эритроциты ($\times 10^{12}$/л), лейкоциты ($\times 10^{9}$/л), тромбоциты ($\times 10^{9}$/л), скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч), гемоглобин (г/л). Общий анализ мочи проводился на Анализаторе Urilit-500 (Китай).

В биохимическом анализе крови, выполненном на анализаторе «Beckman Coulter AU 680 (США), оценивались: липидный профиль (общий холестерин (ОХ, ммоль/л), липопротеиды низкой плотности (ХС ЛНП, ммоль/л), липопротеиды высокой плотности (ХС ЛВП, ммоль/л), триглицериды (ТГ, ммоль/л), глюкоза (ммоль/л), креатинин (мкмоль/л), мочевина (ммоль/л), мочевая кислота (ммоль/л), С-реактивный белок (СРБ, мг/л), сывороточное железо (Fe, мкмоль/л), АЛТ (МЕ/л), АСТ (МЕ/л); ЩФ, (Ед/л); ГГТП, (Ед/л), общий белок (г/л), электролиты (натрий, (Ммоль/л); калий, (Ммоль/л), анализ на гормоны щитовидной железы (ТТГ, (мкМЕ/л); Т4, (пмоль/л), гликированный гемоглобин (%).

Оценку функционального состояния почек всем пациентам определяли с помощью формулы CKD-EPI Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (2009 г.).

Расчет СКФ по формуле CKD-EPI:

$$\text{СКФ} = 141 * \text{мин}(\text{Креатинин в сыворотке крови} / \text{каппа}, 1)^{\text{альфа}} * \text{макс}(\text{Креатинин в сыворотке крови} / \text{каппа}, 1)^{1,209} * 0{,}993^{\text{Возраст}} * \text{Пол} * \text{Раса}$$

Для женщин определены следующие показатели: пол = 1,018; альфа = –0,329; каппа = 0,7; для мужчин: пол = 1; альфа = –0,411; каппа = 0,9;

У пациентов с фибрилляцией предсердий клиренс креатинина (КК) рассчитывался по формуле Кокрофта-Голта. Для мужчин СКФ = 1,23 × (140 – – возраст (годы) × масса тела (кг) / креатинин крови (мкмоль/л); для женщин (норма 90–130 мл/мин) СКФ – 1,05 × (140 – возраст (годы) × масса тела (кг) /

/ креатинин крови (мкмоль/л) [32, 89].

Инструментальные методы исследования

Трансторакальная эхокардиография выполнялась на системе ультразвуковой диагностики медицинской «РуСкан 65» (Россия). В ходе исследования определялись следующие параметры:

1) фракция выброса левого желудочка (рассчитывали по методу Симпсона), по которой классифицировали фенотип ХСН:

- ХСН с сохраненной ФВ (≥ 50 %),
- ХСН со сниженной ФВ (< 40 %),
- ХСН с промежуточной ФВ (40–49 %);

2) дополнительные показатели:

- размеры и объем левого предсердия (мм и мл/м² соответственно),
- конечный-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), мм,
- конечный-систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ), мм,
- конечный-систолический объемом ЛЖ (КСО ЛЖ, мм),
- конечный-диастолический объемом ЛЖ (КДО ЛЖ, мм),
- систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), мм рт. ст.,
- индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), г/м^2,
- относительная толщина стенки ЛЖ, см,
- давление наполнения ЛЖ в покое (E/e') (отношение пиковых скоростей трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана) в покое,
- нарушение локальной сократимости левого желудочка (НЛС ЛЖ).

Исследование проводилось в соответствии со стандартными протоколами эхокардиографического обследования.

Электрокардиография выполнялась на аппарате «Fukuda» (Япония) в 12 общепринятых отведениях. По показаниям осуществлялась запись грудных отведений по Небу и Слапаку.

Холтеровское (суточное) мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) проводилось при наличии показаний (нарушения ритма) на аппарате Холтер ДМС «Суточный

монитор ЭКГ МЭКГ-НС-02м» (Москва, Россия).

Ультразвуковое исследование брахиоцефальных и периферических (нижних конечностей, почек) артерий проводилось на системе ультразвуковой диагностики медицинской «РуСкан 65» (Россия).

2.2.2 Специальные методы исследования (Nt-proBNP, молекулярно-генетическое исследование, тест 6-минутной ходьбы, опросник качества жизни EQ-5D)

Лабораторное исследование включало в себя определение уровня натрийуретического пептида с помощью иммуноферментного анализа, наборами компании «Вектор-Бест» (Россия), с помощью системы автоматической ALISEI для иммуноферментного анализа (Италия).

Молекулярно-генетическое исследование

Для выделения ДНК использовали метод фенол-хлороформной экстракции. Пробирки с клиническими образцами (букальный эпителий) центрифугировали на 14 тыс. оборотов/мин. 15 минут. Осадок ресуспендировали в 300 мкл раствора № 1 (100 мМ Tris HCl pH = 8,0; 10 мМ ЕДТА, 100мМ NaCl). Добавляли 50 мкл раствора № 2 (10 % додецил сульфат натрия (SDS) и 10 мкл протеиназы К (10 мг/мл). Хорошо перемешивали и инкубировали 1 час при 55 ^{o}C. Добавляли 200 мкл фенола, уравновешенного ТЕ и 200 мкл хлороформа. Интенсивно перемешивали и центрифугировали 10 мин на максимальной скорости (14 т. о./мин). Верхнюю фазу переносили в чистую пробирку, не трогая нижнюю и интерфазу. Добавляли 400 мкл хлороформа. Перемешивали и центрифугировали 5 мин на максимальной скорости (14 т. о./мин). Верхнюю фазу переносили в чистую пробирку. Добавляли 10 мкл ЛПААГ, 40 мкл 3М AcNa pH5.4, 800 мкл EtOH, тщательно перемешивали. Инкубировали ночь на –200 $^{\circ}$C. Центрифугировали 15 мин на максимальной скорости (14 т. о./мин). Супернатант удаляли, к осадку добавляли 400 мкл 75 % EtOH. Инкубировали 10 мин при комнатной температуре. Отбирали супернатант, следя за тем, чтобы осадок остался в пробирке. Сушили пробирки с открытыми крышками в термостате для микропробирок при 370 $^{\circ}$C в течение 15 мин. К осадку

добавляли 100 мкл дистиллированной воды и прогревали при 650 °С 10 минут.

Определение однонуклеотидных замен в генах NPPB (полиморфизм rs632793) и NPPA (полиморфизм rs5065) проводили с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. ПЦР проводилась в следующих условиях: начальная денатурация 3’ при 96°; затем 40 циклов, включающих денатурацию при 96 °С – 8”, отжиг праймеров и последующую элонгацию при 60 °С – 35” (каждый шаг сопровождался регистрацией флюоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующим интервалам флюоресценции флюорофоров FAM и R6G). Все анализы выполнены в лаборатории молекулярно-генетических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения науки института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (канд. биолог. наук, заведующий группой, старший научный сотрудник группы молекулярной генетики ИХБФМ СО РАН Елена Николаевна Воронина).

Для оценки толерантности к физической нагрузке и определения степени тяжести хронической сердечной недостаточности (ХСН) применялся тест 6-минутной ходьбы в соответствии со стандартной методикой (30-метровый коридор с обозначенной стартовой линией и промежуточными разметками через 3 метра) и шкала оценки клинического состояния (ШОКС). В соответствии с классификацией NYHA пациенты распределялись по функциональным классам (ФК) следующим образом:

I ФК – дистанция 426–550 м;

II ФК – 301–425 м;

III ФК – 151–300 м;

IV ФК – менее 150 м.

Согласно ШОКС распределение функционального класса (ФК) ХСН:

I ФК – ≤ 3 балла;

II ФК – 4–6 баллов;

III ФК – 7–9 баллов;

IV ФК – > 9 баллов.

Для оценки качества жизни использовался опросник EQ–5D – анкета,

которая имеет пять вопросов о субъективных ощущениях физического и психического здоровья человека.

Международный опросник EQ-5D состоит из 2 частей. Первая часть опросника предназначена для оценки состояния здоровья человека по 5 компонентам: передвижение в пространстве, самообслуживание, активность в повседневной жизни, наличие боли/дискомфорта и беспокойства/депрессии.

Шкала для оценки каждого компонента имеет три уровня в зависимости от степени выраженности проблемы: нет нарушений; есть умеренные нарушения; есть выраженные нарушения.

По второй части опросника гражданин оценивает свое состояния здоровья в баллах: от 0 до 100 по визуальной аналоговой шкале, так называемому термометру, где 0 означает самое плохое, а 100 – самое хорошее состояние здоровья. Эта часть опросника представляет собой индивидуальную количественную оценку качества жизни, связанного со здоровьем.

Ответьте галочкой ОДИН квадрат в каждом из разделов, приведенных ниже.
Укажите такие ответы, которые наилучшим образом отражают состояние Вашего здоровья на СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ.

ПОДВИЖНОСТЬ
Я не испытываю трудностей при ходьбе
Я испытываю некоторые трудности при ходьбе
Я прикован (-а) к постели

УХОД ЗА СОБОЙ
Я не испытываю трудностей при уходе за собой
Я испытываю некоторые трудности с мытьем или одеванием
Я не в состоянии сам (-а) мыться или одеваться

ПОВСЕДНЕВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ
(например: работа, учеба, работа по дому, участие в делах семьи, досуг)
Я не испытываю трудностей в моей привычной повседневной деятельности
Я испытываю некоторые трудности в моей привычной повседневной деятельности
Я не в состоянии заниматься своей привычной повседневной деятельностью

БОЛЬ/ДИСКОМФОРТ
Я не испытываю боли или дискомфорта
Я испытываю умеренную боль или дискомфорт
Я испытываю крайне сильную боль или дискомфорт

ТРЕВОГА/ДЕПРЕССИЯ
Я не испытываю тревоги или депрессии
Я испытываю умеренную тревогу или депрессию
Я испытываю крайне сильную тревогу или депрессию

Мы хотели бы узнать, как Вы оцениваете состояние своего здоровья на СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ.

- Перед Вами шкала от 0 до 100.
- 100 означает наилучшее состояние здоровья, которое вы можете представить.
  0 – наихудшее состояние здоровья, которое вы можете представить.
- Поставьте крестик "X" на шкале в том месте, которое, по Вашему мнению, соответствует состоянию Вашего здоровья СЕГОДНЯ.
- Теперь впишите отмеченное Вами на шкале число в приведенный ниже квадрат.

СОСТОЯНИЕ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ СЕГОДНЯ =

Рисунок 2 – Опросник EQ–5D

Для количественной оценки сопутствующей патологии использован индекс коморбидности Чарлсона. В данной шкале суммируются баллы за возраст и

соматические заболевания. Индекс включает 19 нозологических единиц, распределенных по степени влияния на прогноз. Каждому заболеванию присваивается весовой коэффициент от 1 до 6 баллов.

2.2.3 Годичная программа медицинской реабилитации

Для определения индивидуальной маршрутизации пациентов для реализации мероприятий по медицинской реабилитации, включая этап медицинской реабилитации, применялась шкала реабилитационной маршрутизации (ШРМ).

ШРМ 1 характеризовалась сохранением привычного уровня жизнедеятельности без существенных ограничений, несмотря на наличие симптомов болезни. Пациенты поддерживали прежнюю физическую и социальную активность, не отмечая увеличения времени на выполнения повседневных задач. При этом физические нагрузки, превышающие обычные, могли выполнять без слабости, одышки или учащенного сердцебиения.

ШРМ 2 соответствовала легкому ограничению жизнедеятельности. Пациенты в повседневной жизни не требовали посторонней помощи. Повседневная физическая активность не провоцировала усталость, слабость, сердцебиение или одышку. Симптомы стенокардии возникали при значительной, ускоренной или продолжительной нагрузке. Тест шестиминутной ходьбы (ТШМ) > 425 м. Пациенты не требовали постоянного наблюдения, могли полностью себя обслуживать (одевание, гигиена, приготовление пищи), а также способны совершать короткие поездки. Проживание без посторонней помощи в течении недели и дольше.

ШРМ 3 соответствовала умеренному ограничению жизнедеятельности (пациенты могли самостоятельно передвигаться без посторонней помощи, также самостоятельно одевались и раздевались, но нуждались в помощи при выполнении сложных видов активности (приготовление пищи, уборка дома, поход в магазин за покупками), проживание одному дома без помощи от 1 суток до 1 недели; в покое патологические симптомы отсутствовали, обычная физическая нагрузка вызывала

слабость, утомляемость, сердцебиение, одышку; стенокардия развивалась при ходьбе на расстояние > 500 м по ровной местности, при подъеме на более одного пролета обычных ступенек, в нормальном темпе, при обычных условиях; тест шестиминутной ходьбы (ТШМ) = 301–425 м.

ШРМ 4 соответствовала выраженному ограничению жизнедеятельности: в обычной жизни нуждались в посторонней помощи, самостоятельно одевались и раздевались, проживание одному дома без помощи до 1 суток; стенокардия возникала при ходьбе от 100 до 500 м по ровной местности, при подъеме на 1 пролет обычных ступенек, в нормальном темпе, при обычных условиях. Тест шестиминутной ходьбы (ТШМ) = 150–300 м.

ШРМ 5 соответствовала грубому нарушению процессов жизнедеятельности: в покое симптомы отсутствовали, малейшие физические нагрузки приводили к появлению слабости, сердцебиению, одышке, болям в сердце; не могли передвигаться самостоятельно и без посторонней помощи; нуждались в постоянном внимании, помощи при выполнении всех повседневных задач (одевание, раздевание, туалет, прием пищи и другие); не могли быть оставлены дома без посторонней помощи. Тест шестиминутной ходьбы (ТШМ) < 150 м.

ШРМ 6 характеризовалась нарушением жизнедеятельности крайней степени тяжести. Состояние пациента требует постоянного мониторинга в условиях БИТ (отделение реанимации), жизненные показатели стабильны. У пациентов полная нетолерантность к нагрузкам. Любая физическая активность вызывает боли в сердце, одышку и сердцебиение).

Физическая реабилитация заключалась в выполнении упражнений: лечебная гимнастика (непрерывные ежедневные комплексы упражнений, длительностью 45 минут); дыхательные упражнения (статические и динамические) (ежедневно, непрерывно, продолжительностью 30 минут); физические тренировки на велотренажере или беговой дорожке с умеренной интенсивностью (50 % от максимальной ЧСС, индекс одышки по шкале Борга менее 4 баллов) длительностью 30 минут и частотой 7 раз в неделю. Пациентам с выраженным снижением толерантности к физической нагрузке (ФК IV) применялись

интервальные тренировки.

Образовательный аспект реабилитации: ежедневно обучающие программы для пациентов продолжительностью 30 минут, которые направлены на отказ от курения; соблюдение правильного режима питания; оптимальный режим бытовых нагрузок и отдыха; повышение ежедневной физической активности (регулярные тренировки); мониторинг состояния здоровья; самоконтроль (частота сердечных сокращений, вес тела, уровень артериального давления, гликемии (с использованием глюкометра при СД) и ведением дневника контроля. Информирование пациентов об особенностях заболевания, лечения и профилактики; комплаентность к терапии и тренировкам в домашних условиях с ведением дневника самоконтроля.

Психологическая реабилитация ежедневно, продолжительностью 60 минут: диагностика психического состояния (выявление симптомов тревоги, депрессии и оценка когнитивных функций с помощью шкал и анкетирования; мотивационная поддержка, направленная на выздоровление и реабилитацию; совершенствование навыков коммуникации; коррекция нарушений сна (при наличии).

2.2.4 Методы статистического анализа (метод отношения шансов, логистическая регрессия с LASSO-регуляризацией, ROC-анализ)

Для статистической обработки данных применяли программное обеспечение IBM SPSS Statistics (версия 28.0.1.0) и Microsoft Excel 2010. Нормальность распределения количественных переменных оценивали с помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Количественные данные, соответствующие нормальному распределению, выражены через среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Качественные показатели приведены в абсолютных числах и процентном соотношении. Сравнение независимых групп по количественным признакам с нормальным распределением выполняли с использованием t-критерия Стьюдента. При ненормальном распределении данных применялись непараметрические методы статистического анализа: количественные

показатели представлены в виде медианы (Me) с межквартильным диапазоном [25-й; 75-й процентили], а сравнение независимых групп проводилось с использованием U-критерия Манна – Уитни. Анализ качественных переменных между группами осуществляли с применением критерия χ^2 Пирсона. Анализ значимости молекулярно-генетических маркеров проводился поэтапно. На первом этапе определяли распределение частот генотипов и аллелей, исследуемых однонуклеотидных полиморфизмов в сравниваемых группах, а также проверяли соответствие наблюдаемых частот генотипов ожидаемым значениям по равновесию Харди – Вайнберга в контрольной группе с использованием критерия χ^2. Далее для выявления ассоциаций между полиморфными вариантами и изучаемыми признаками применяли анализ таблиц сопряженности с расчетом критерия χ^2 Пирсона, а для четырехпольных таблиц – точного двустороннего критерия Фишера. Сравнение различий показателей между тремя и более группами оценивались при помощи непараметрического H-критерия Краскела – Уолесса. Силу выявленных ассоциаций оценивали методом отношения шансов с расчетом 95 %-й доверительных интервалов для каждого анализируемого генотипа.

При создании прогностической модели для статистической обработки данных использовался язык программирования R (версия 4.4.3). С целью отбора предикторов для построения прогностической модели использовалась логистическая регрессия с LASSO-регуляризацией. Методика LASSO позволяет одновременно выполнять регуляризацию модели и отбор переменных за счёт наложения L1-шрафа на коэффициенты регрессии. Оптимальное значение параметра регуляризации λ было выбрано по критерию минимальной ошибки кросс-валидации (10-кратной), соответствующей значению $\lambda = 0{,}0245$. На основании полученных коэффициентов была построена финальная логистическая модель, включающая отобранные клинико-функциональны и генетические предикторы. Параметры модели интерпретировались через логарифмы отношения шансов (log-odds), отражающие вклад каждого предиктора в вероятность развития снижения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Для оценки прогностических характеристик моделей (с включением и без включения фактора

медицинской реабилитации) использовались следующие показатели:

- чувствительность (sensitivity);
- специфичность (specificity);
- положительная прогностическая ценность (PPV);
- отрицательная прогностическая ценность (NPV);
- общая точность (accuracy);
- площадь под ROC-кривой (AUC).

Все показатели рассчитывались в точке максимального значения индекса Юдена: $J = Sensitivity + Specificity - 1$

Для сравнения дискриминативной способности двух моделей (с и без включения медицинской реабилитации) использовался тест ДеЛонги для двух коррелированных ROC-кривых. Статистическая значимость различий между значениями AUC оценивалась на уровне $p < 0,05$, а доверительный интервал рассчитывался на уровне 95 %.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клинико-функциональная характеристика пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у коморбидных больных

В результате ретроспективного анализа медицинской документации данных пациентов общей группы проведена оценка клинического течения и длительности ХСН. Риск развития ХСН имели 77,3 % (n = 201) человек, предстадия ХСН зарегистрирована у 15 % (n = 39), у 7,7 % (n = 20) человек определена ХСН 1 стадии, 2 стадия ХСН не выявлена. Длительность ХСН до включения в исследования составила в среднем (2,5 ± 2,1) года.

Таблица 1 – Клинико-анамнестическая характеристика групп

Показатель	Группа МР + (n = 132)		Группа МР – (n = 128)		p
	n	%	n	%	
Средний возраст, лет, (M) ± (SD)	64,7 ± 7,3	—	66,0 ± 9,8	—	0,87
Мужчины (n)	88	66,6	79	61,7	0,41
Средний возраст мужчин (M) ± (SD)	62,9 ± 7,1	—	61,8 ± 9,9	—	0,92
Женщины (n)	44	33,4	49	38,2	0,41
Средний возраст женщин (M) ± (SD)	68,3 ± 6,8	—	72,9 ± 5,5	—	0,59
Средняя длительность ХСН	2,1 ± 1,8	—	2,8 ± 2,4	—	0,81
Предстадия ХСН	7	5,4	7	5,5	0,95
Стадия 1	116	87,8	111	86,7	0,78
Стадия 2	9	6,8	10	7,8	0,76
ФК I	10	7,5	8	6,2	0,67
ФК II	65	49,2	56	43,8	0,37
ФК III	56	42,5	64	50	0,22
ФК IV	1	0,8	0	0	0,32
Среднее значение ИМТ, кг/м^2, (M) ± (SD)	29,6 ± 3,9	—	29,9 ± 5,2	—	0,96
Нормальная масса тела, кг (18,5–24,9)	22	16,6	27	21,1	0,36

Продолжение Таблицы 1

Показатель	Группа МР + (n = 132)		Группа МР – (n = 128)		p
	n	%	n	%	
Избыточная масса тела, кг (25,0–29,9)	51	38,6	50	39,1	0,94
Ожирение I – III степени	59	44,7	51	39,8	0,43
Гипертоническая болезнь (ГБ)	123	93,1	122	95,3	0,46
Инфаркт миокарда (ИМ)					
- первичный	119	90,2	112	87,5	0,50
- повторный	13	9,8	16	12,5	0,50
Инфаркт миокарда (ИМ)					
- передний	50	37,8	41	32,1	0,32
- задний	2	1,6	0	0	0,16
- нижний	37	28,1	40	31,3	0,57
- задне-нижний	10	7,5	10	7,8	0,94
- переднеперегородочный	13	9,8	19	14,8	0,22
- передне-боковой	15	11,5	10	7,8	0,33
-передне-распространенный	2	1,6	3	2,4	0,63
- задне-боковой	1	0,7	0	0	0,32
- базальных отделов нижней стенки	1	0,7	4	3,1	0,16
- верхушечно-боковой	1	0,7	1	0,7	0,98
Коронарная реваскуляризация (ЧКВ)	125	94,7	122	95,3	0,82
Нарушение ритма сердца, из них:	32	24,2	37	28,9	0,39
- пароксизмальная форма ФП	15	46,9	18	48,6	0,88
- постоянная форма ФП	17	53,1	19	51,4	0,88
Сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа)	40	30,3	37	28,9	0,81
ХБП 3а-4 со снижением СКФ 15–60 мл/мин/ 1,73 м^2	46	32,6	41	34,3	0,76
Атеросклероз периферических артерий	28	21,2	21	16,4	0,32
Атеросклероз брахиоцефальных артерий (БЦА)	91	68,1	80	62,5	0,27
ППС	13	9,8	20	15,6	0,16
Оперированные ППС	2	15,4	1	5	0,31
Коронавирусная инфекция в анамнезе	26	19,6	24	18,8	0,85

Окончание Таблицы 1

Показатель	Группа МР + (n = 132)		Группа МР – (n = 128)		p
	n	%	n	%	
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)	97	73,5	93	72,7	0,88
Комбинация ингибитора неприлизина и блокатора рецептора ангиотензина II (АРНИ)	4	3,0	3	2,3	0,73
Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА)	31	23,5	32	25,0	0,78
Бета-адреноблокаторы (БАБ)	130	98,5	127	99,2	0,58
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР)	131	99,2	128	100	0,32
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГКТ-2)	123	93,2	122	95,3	0,46
Петлевые диуретики	37	28,0	42	32,8	0,40
Антиагрегантная терапия	132	100	128	100	1,00
Антикоагулянтная терапия	32	24,2	38	29,7	0,57
Гиполипидемическая терапия	132	100	128	100	1,00
Качество жизни (по опроснику EQ-5D)	60,3 ± 7,3	—	65,4 ± 5,7	—	0,58
Частота сердечных сокращений за 60 сек, уд/мин, (M) ± (SD)	67,5 ± 9,3	—	74,0 ± 8,7	—	0,61
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст., (M) ± (SD)	121,4 ± 3,2	—	120,8 ± 2,9	—	0,88
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст., (M) ± (SD)	69,4 ± 2,9	—	68,2 ± 3,8	—	0,80
Тест 6-минутной ходьбы, м, (M) ± (SD)	277,3 ± 42,1	—	264,1 ± 39,7	—	0,81

Средний возраст коморбидных больных в основной группе (64,7 ± 7,3) года, женщин (68,3 ± 6,8) года, мужчин (62,9 ± 7,1) года. Средний возраст коморбидных больных в группе сравнения (66,0 ± 9,8) года, женщин (72,9 ± 5,5) года, мужчин (61,8 ± 9,9) года. На момент индексного события в основной группе длительность ХСН в среднем составила (2,1 ± 1,8) года, в группе сравнения – (2,8 ± 2,4) года

(p = 0,81). При межгрупповом сравнении по клинико-функциональной характеристике достоверной разницы по стадиям, фенотипу и функциональному классу ХСН не выявлено. При оценке анамнестических данных выявлено, что в первой группе гипертоническая болезнь регистрировалась у 93,1 % (n = 123), во второй – у 95,3 % (n = 122), (p = 0,46). Повторный ИМ верифицирован у 9,8 % (n = 13) больных основной группы, второй группы – 12,5 % (n = 16). Как в первой, так и во второй группе чаще встречался передний ИМ (37,8 % (n = 50) и 32,1 % (n = 41), соответственно (p = 0,32). Реваскуляризация миокарда выполнена у 94,7 % (n = 125) больных основной группы и у 95,3 % (n = 122) второй группы (p = 0,82). Нарушение ритма сердца (фибрилляция предсердий) определена у 24,2 % (n = 32) пациентов первой группы и у 28,9 % (n = 37) второй группы (p = 0,39). Пациенты основной группы и группы сравнения также достоверно не отличались по наличию сахарного диабета (30,3 % (n = 40) и 28,9 % (n = 37), соответственно, p = 0,81), ХБП 3а – 4 стадии (32,6 % (n = 46) и 34,3 (n = 41) соответственно, p = 0,76), атеросклерозу БЦА (68,1 % (n = 91) и 62,5 % (n = 80), соответственно, p = 0,27) и атеросклерозу периферических артерий (21,2 % (n = 28) и 16,4 (n = 21), соответственно, p = 0,32). Индекс коморбидности составил 4,4 для основной группы, 4,6 для группы сравнения, p = 0,96.

В исследуемых группах проводилась стандартная рекомендованная болезнь-модифицирующая терапия (РБМТ) в соответствии с клиническими рекомендациями. Пациенты основной группы получали базисную терапию в составе иАПФ (73,5 %), АРНИ (3,0 %), АРА (23,5 %), БАБ (98,5 %), АМКР (99,2 %), иНГКТ-2 (93,2 %), петлевые диуретики (28,0 %), антиагреганты (100 %), антикоагулянты (24,2 %), гиполипидемическая терапия (100 %). Пациенты группы сравнения принимали иАПФ (72,7 %), АРНИ (2,3 %), АРА (25,0 %), БАБ (99,2 %), АМКР (100 %), иНГКТ-2 (95,3 %), петлевые диуретики (32,8 %), антиагреганты (100 %), антикоагулянты (29,7 %), гиполипидемическая терапия (100 %). Статистически значимых различий по объему лекарственной терапии не было.

При объективном осмотре пациентов обеих групп определены следующие средние уровни таких параметров как: тест 6-минутной ходьбы для первой группы

составил – (277,3 ± 42,1) м, для второй – (264,1 ± 39,7) м, p = 0,81; частота сердечных сокращений для пациентов основной группы и группы сравнения (67,5 ± 9,3) уд/мин и (74,0 ± 8,7) уд/мин, соответственно, p = 0,61. Показатели систолического и диастолического артериального давления (АД) для основной группы и группы сравнения входил в диапазон целевых уровней (САД (121,4 ± 3,2) мм рт. ст. и (120,8 ± 2,9) мм рт. ст., соответственно; ДАД (69,4 ± 2,9) мм рт. ст. и (68,2 ± 3,8) мм рт. ст., соответственно).

На начальном этапе при оценке качества жизни пациентов с сердечной недостаточностью было отмечено снижение данного показателя в обеих группах. Средний балл первой группы по опроснику EQ-5D – (60,3 ± 7,3) %) и (65,4 ± 5,7) %) второй группы (p = 0,58). Достоверных различий между группами не получено. (Таблица 1)

Таблица 2 – Лабораторные данные исследуемых групп

Показатель	Группа МР + (n = 132)	Группа МР – (n = 128)	p
	ME/ (M) ± (SD)		
NT-proBNP, пг/мл	420 [216; 1020]	429 [225; 1036]	0,78
Гемоглобин, г/л	142,7 ± 12,9	138,9 ± 17,1	0,85
Эритроциты, 10^{12}/л	4,7 ± 0,4	4,6 ± 0,5	0,87
Лейкоциты, 10^{9}/л	7,3 ± 1,3	7,9 ± 1,9	0,79
Тромбоциты, 10^{9}/л	260,0 ± 55,3	264,1 ± 64,0	0,96
СОЭ по Панченкову, мм/ч	13,1 ± 4,3	12,6 ± 3,9	0,93
Глюкоза капиллярной крови, ммоль/л	5,2 ± 0,8	5,0 ± 0,6	0,84
Аланинаминотрансфераза (АлАТ), ед/л	32,0 ± 15,2	28,3 ± 13,1	0,85
Аспартатаминотрансфераза (АсАТ), ед/л	28,5 ± 9,5	26,5 ± 7,5	0,86
Общий билирубин, мкм/л	16,9 ± 5,4	17,1 ± 7,2	0,98
Общий белок, г/л	72,3 ± 4,1	70,2 ± 4,3	0,72
Альбумин, г/л	44,2 ± 3,8	43,2 ± 2,7	0,83
Калий (K), ммоль/л	4,6 ± 0,3	4,6 ± 0,4	1,00
Натрий (Na), ммоль/л	142,0 ± 2,2	141,0 ± 2,5	0,76
Железо (Fe), мкм/л	18,0 ± 5,4	17,1 ± 5,3	0,90

Продолжение Таблицы 2

Показатель	Группа МР + (n = 132)	Группа МР – (n = 128)	p
	ME/ (M) ± (SD)		
Холестерин общий, ммоль/л	4,1 ± 1,1	4,2 ± 1,0	0,94
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,00
ХС ЛНП, ммоль/л	2,4 ± 0,8	2,4 ± 0,7	1,00
Триглицериды (ТГ), ммоль/л	1,6 ± 0,6	1,5 ± 0,4	0,88
Мочевая кислота, ммоль/л	355,0 ± 65,5	367,5 ± 78,3	0,90
Креатинин, мкм/л	101,9 ± 14,3	109,3 ± 26,8	0,80
Мочевина, ммоль/л	6,6 ± 1,5	7,8 ± 2,9	0,71
Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТП), Ед/л	25,4 ± 3,3	28,2 ± 2,7	0,51
Щелочная фосфотаза (ЩФ), Ед/л	72,8 ± 5,8	74,1 ± 4,9	0,86
Гликированный гемоглобин (HbA1c), %	5,3 ± 0,9	5,4 ± 0,7	0,93
Тиреотропный гормон (ТТГ), мМе/л	2,3 ± 1,1	2,5 ± 0,9	0,88
Тироксин свободный (Т4), пмоль/л	15,6 ± 2,4	13,7 ± 2,8	0,60

При анализе лабораторных параметров первой и второй группы при включении в исследование отмечалось наличие дислипидемии (86,5 % и 89,9 % соответственно, p = 0,45), гиперурикемии (73,0 % против 76,7, p = 0,51), повышение NT-proBNP, которое соответствует наличию ХСН, у пациентов без статистической разницы между группами (для первой группы – 420 [216; 1 020], второй группы – 429 [225; 1 036]) (Таблица 2).

Таблица 3 – Структурные параметры эхокардиографии пациентов исследуемых групп

Показатель	Группа МР + (n = 132)	Группа МР – (n = 128)	p
	(M) ± (SD)		
Фракция выброса ЛЖ, ФВ, %	56,0 ± 3,0	57,8 ± 4,0	0,71
Конечно-систолический размер полости ЛЖ (КСР), мм	34,6 ± 5,3	35,3 ± 4,4	0,91
Конечно-диастолический размер полости ЛЖ (КДР), мм	52,1 ± 5,1	51,2 ± 4,9	0,89
Конечно-систолический объём ЛЖ (КСО), мл	44,6 ± 4,2	43,7 ± 5,1	0,89
Конечно-диастолический объем ЛЖ, (КДО), мл	102,4 ± 5,4	103,1 ± 4,8	0,92
Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), г/м^2	114,4 ± 1,2	113,2 ± 1,1	0,62
Толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), мм	11,3 ± 0,9	11,8 ± 1,1	0,72
E/e' в покое	13,2 ± 0,8	13,7 ± 0,5	0,59
Систолического давления в легочной артерии (СДЛА), мм рт. ст.	26,1 ± 3,2	25,7 ± 2,9	0,92
Объем левого предсердия, мл/м^2	22,5 ± 3,7	23,7 ± 4,1	0,82

По данным эхокардиографии среднее значение фракции выброса левого желудочка первой группы составил (56,0 ± 3,0) %, второй группы – (57,8 ± 4,0) % (p = 0,71), что характеризует сохраненную фракцию выброса левого желудочка, соответствующую критериям включения. Показатели конечно-диастолического (КДР) и конечно-систолического размера (КСР) также статистически значимо не отличались. КДР основной группы – (52,1 ± 5,1) мм, КДР группы сравнения – (51,2 ± 4,9) мм (p = 0,85). КСР первой группы – (34,6 ± 5,3) мм, КСР группы сравнения – 35,3 ± 4,4 (p = 0,71). КДО основной группы – (102,4 ± 5,4) мл, КДО группы сравнения (103,1 ± 4,8) мл (p = 0,89). КСО первой и второй группы (44,6 ± 4,2) и (43,7 ± 5,1) мл, соответственно, p = 0,89). Объем ЛП первой группы (22,5 ± 3,7) мл/м^2) и второй группы (23,7 ± 4,1) мл/м^2), p = 0,82. Не было достоверных различий и по другим эхокардиографическим признакам для основной группы и группы сравнения (ИММЛЖ (114,4 ± 1,2) г/м^2 и (113,2 ± 1,1) г/м^2 (в основной группе ИММЛЖ для женщин составил (105,8 ± 1,1) г/м^2; ИММЛЖ для мужчин составил (121,9 ± 1,2) г/м^2; в группе сравнения ИММЛЖ для женщин

составил (104,6 ± 1,3) г/м^2; ИММЛЖ для мужчин составил (120,4 ± 1,1) г/м^2), соответственно, p = 0,62; ТЗСЛЖ (11,3 ± 0,9) мм и (11,8 ± 1,1) мм, соответственно, p = 0,72; E/e' в покое 13,2 ± 0,8 и 13,7 ± 0,5, p = 0,59; СДЛА (26,1 ± 3,2) мм рт. ст. и (25,7 ± 2,9) мм рт. ст., p = 0,92) (Таблица 3).

3.2 Годичные исходы коморбидных больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в условиях медицинской реабилитации

Второй этап исследования через 12 месяцев включал осмотр пациентов с оценкой клинико-функциональных характеристик, кроме того анализ «жестких» и «мягких» конечных точек с распределением на группы благоприятного и неблагоприятного исхода.

При включении в исследование средний уровень артериального давления (АД) у пациентов соответствовал целевому диапазону. В основной группе данный показатель сохранялся на протяжении периода наблюдения (исходно САД (121,4 ± 3,2) мм рт. ст.) и ДАД (69,4 ± 2,9) мм рт. ст.), через 12 месяцев САД (125,2 ± 2,8) мм рт. ст.) и ДАД (71,5 ± 3,1) мм рт. ст.) без статистически значимых различий (p > 0,05). Тогда как в группе сравнения отмечалось незначительное превышение, которое оставалось в пределах целевых значений без достоверных различий (исходно САД (120,8 ± 2,9) мм рт. ст.) и ДАД (68,2 ± 3,8) мм рт. ст.) и через 12 месяцев – САД (128,1 ± 2,6 мм рт. ст.) и ДАД (исходно (68,2 ± 3,8) мм рт. ст.) (p > 0,05).

Анализ уровня ХС ЛНП продемонстрировал следующую динамику: в основной группе доля пациентов, достигших целевых значений, увеличилась с 13,5 % на старте исследования до 61,5 % через 12 месяцев, в то время как в группе сравнения этот показатель увеличился с 11,1 % до 52,2 %. Статистическая значимость межгрупповых различий не была подтверждена (p = 0,91 для исходных данных, p = 0,14 для динамики). При оценке исходной концентрации Nt-proBNP в обеих группах отмечены сопоставимые значения: в основной группе

420 [216; 1 020] пг/мл, в группе сравнения 429 [225; 1 036] пг/мл. Через 12 месяцев наблюдения в первой группе зарегистрировано снижение показателя до 382 [250; 587] пг/мл, тогда как в группе сравнения отмечено его повышение до 510 [355; 755] пг/мл, $p > 0,05$. Годичная приверженность к лечению в основной группе составила 93,1 %, в группе сравнения – 68,1 % ($p < 0,001$).

Таблица 4 – Оценка «мягких» конечных точек у пациентов основной группы и группы сравнения через год

Показатель	Группа МР+		P	Группа МР–		p
	исходно (n = 132)	через 12 месяцев (n = 130)		исходно (n = 128)	через 12 месяцев (n = 113)	
Фракция выброса, %, (M) ± (SD)	56,0 ± 3,0	65,3 ± 3,6	0,048	57,8 ± 4,0	47,0 ± 3,7	*< 0,001
Тест 6-минутной ходьбы, м, (M) ± (SD)	277,3 ± 42,1	405,4 ± 35,6	*0,02	264,1 ± 39,7	255,3 ± 41,4	0,87
ХСН ФК I (n/ %)	10/7,5 %	15/11,5 %	0,28	8/6,2 %	4/3,5 %	0,33
ХСН ФК II (n/ %)	65/49,2 %	81/62,3 %	*0,03	56/43,8 %	33/29,2 %	*0,02
ХСН ФК III (n/ %)	56/42,5 %	34/26,2 %	*0,01	64/50 %	71/62,9 %	0,05
ХСН ФК IV (n/ %)	1/0,8 %	0/0 %	0,32	0/0	5/4,4 %	*0,02
Предстадия ХСН (n/ %)	7/5,4 %	6/4,6 %	0,80	7/5,5 %	1/0,9 %	0,05
Стадия 1 (n/ %)	116/87,8 %	112/86,2 %	0,68	111/86,7 %	96/85,0 %	0,69
Стадия 2 (n/ %)	9/6,8 %	12/9,2 %	0,47	10/7,8 %	16/14,1 %	0,11
Качество жизни (по опроснику EQ-5D), баллы, (M) ± (SD)	60,3 ± 7,3	82,5 ± 6,6	*0,02	65,4 ± 5,7	53,2 ± 4,9	0,10
Примечание: p – уровень значимости, * – статистическая значимость.						

При анализе «мягких» конечных точек взяты такие показатели, как: фракция выброса левого желудочка (%), тест 6-минутной ходьбы (м), функциональный класс ХСН, стадия ХСН, качество жизни (анкета EQ-5D). В группе пациентов, которые прошли курс медицинской реабилитации (n = 132),

по данным ЭХО-КГ ФВ ЛЖ на начальном этапе составила (56,0 ± 3,0) %, при измерении данного показателя через 12 месяцев (n = 130, 2 летальных исхода в течение года) отмечено достоверное улучшение ФВ ЛЖ в среднем на 9,3 % (65,3 ± 3,6) %, p = 0,048). В группе пациентов, которые отказались пройти курс реабилитации, в начале научного исследования ФВ ЛЖ составила (57,8 ± 4,0) %, через год (n = 113, 15 случаев летальности в течение 12 месяцев) выявлено статистически значимое снижение ФВ ЛЖ на 10,8 % (47,0 ± 3,7) %, p < 0,001). Через 12 месяцев в основной группе отмечено 98,5 % (n = 128) ХСНсФВ; 1,5 % (n = 2) ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ 0 % (n = 0) с ХСН низкой ФВ ЛЖ; в группе сравнения ХСНсФВ определена у 43,4 % (n = 49), ХСН умеренной сниженной ФВ ЛЖ 53,9 % (n = 61), ХСН с низкой ФВ ЛЖ у 2,7 % (n = 3).

При анализе распределения стадий в группе пациентов, которые прошли медицинскую реабилитацию исходно и через 12 месяцев определена предстадия ХСН у 7 (5,4 %) и 6 пациентов (4,6 %) соответственно (p = 0,80); стадия 1 ХСН – 116 (87,8 %) человек и 112 (86,2 %) больных (p = 0,68) соответственно; стадия 2 ХСН – 9 (6,8 %) больных и 12 (9,2 %) соответственно (p = 0,47). Во второй группе предстадия ХСН регистрировалась у 7 (5,5 %) больных и 0,9 % (n = 1) соответственно (p = 0,05); стадия 1 ХСН – 111 (86,7 %) и 85 % (n = 96) соответственно (p = 0,69); стадия 2 ХСН – 10 (7,8 %) и 14,1 % (n = 16) исследуемых соответственно (p = 0,11). Достоверных различий не выявлено.

При оценке функционального класса пациентов первой группы (n = 130) в момент включения в исследование и через 12 месяцев отмечено: ФК I выявлен у 7,5 % (n = 10) по сравнению с 11,5 % (n = 15) соответственно; p = 0,28; ФК II – 49,2 % (n = 65) против 62,3 % (n = 81), p = 0,03; ФК III – 42,5 % (n = 56) в отличие от 26,2 % (n = 34), p = 0,01; ФК IV – 0,8 % (n = 1) против с 0 % (n = 0), p = 0,32. В группе сравнения: ФК I – 6,2 % (n = 8) исходно в отличие от 3,5 % (n = 4) пациентов через 12 месяцев, p = 0,33; ФК II – 43,8 % (n = 56) в сравнении 29,2 % (n = 33), p = 0,02; ФК III – 50 % (n = 64) по сравнению с 62,9 % (n = 71), p = 0,05; ФК IV – 0 % в отличие от 4,4 % (n = 5), p = 0,02.

По результатам теста 6-минутной ходьбы в основной группе также

отмечено достоверное увеличение данного функционального параметра (исходно (277,3 ± 42,1) м, через 12 месяцев (405,4 ± 35,6) м, p = 0,02), тогда как в группе сравнения отмечается снижение – исходно (264,1 ± 39,7) м и через 12 месяцев (255,3 ± 41,4) м, p = 0,87).

При оценке качества жизни через год выявлена достоверная положительная динамика в основной группе 60,3 ± 7,3/82,5 ± 6,6 (p = 0,02) по опроснику качества жизни (EQ-5D), тогда как в группе сравнения отмечено снижение данного показателя 65,4 ± 5,7/53,2 ± 4,9 (p = 0,10) (Таблица 4).

Таблица 5 – Оценка «жестких» конечных точек у пациентов основной группы и группы сравнения через год

Показатель	Группа МР+ (n = 132)		Группа МР– (n = 128)		p	ОШ	95 %-й ДИ		p
	n	%	n	%			нижняя граница	верхняя граница	
Новый случай ИМ	3	2,2	3	2,3	0,97	1,032	0,204	5,210	0,970
Новый случай ОНМК	1	0,75	3	2,3	0,30	3,144	0,323	30,627	0,299
Коронарная реваскуляризация (плановая и экстренная)	6	4,5	4	3,1	0,55	1,476	0,407	5,358	0,552
Впервые ФП	1	0,75	3	2,3	0,30	3,144	0,323	30,627	0,299
ОДСН	31	23,4	76	59,3	< 0,001	4,762	2,788	8,132	* < 0,001
Кардиоваскулярная летальность	2	1,5	15	11,7	< 0,001	8,628	1,931	38,545	*0,001
Примечание: p – уровень значимости, * – статистическая значимость.									

Анализ «жестких» конечных точек проведен по таким данным, как сердечно-сосудистая смерть, госпитализации по поводу ишемии миокарда (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), реваскуляризация миокарда (плановая и экстренная), госпитализация по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности, новые случаи нарушения ритма сердца (фибрилляция, трепетание предсердий), острое нарушение мозгового

кровообращения.

В группе 1 за годичный период зафиксированы следующие клинические исходы (случаи): сердечно-сосудистая смерть (1,5 %, n = 2), острый инфаркт миокарда (2,2 %, n = 3), коронарная реваскуляризация, включая экстренную и плановую (4,5 %, n = 6), острое нарушение мозгового кровообращения (0,7 %, n = 1), госпитализация по поводу декомпенсации ОДСН (23,4 %, n = 31), впервые выявленная фибрилляция предсердий (0,7 %, n = 1). У 9 (6,8 %) участников исследования выявлено сочетание нескольких «конечных точек». В группе 2 выявлено 15 случаев сердечно-сосудистой смерти (11,7 %), 3 случая ОИМ (2,3 %), 4 случая коронарной реваскуляризации (экстренной и плановой) (3,1 %), 3 случая ОНМК (2,3 %), 76 случаев госпитализации по поводу декомпенсации ХСН (59,3 %), 3 случая впервые зарегистрированного нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий) (2,3 %). Комбинация нескольких «конечных точек» зафиксирована у 30 (23,4 %) больных.

Анализ отношения шансов (ОШ) не показал статистических различий по таким исходам, как острый ИМ (ОШ 1,032, 95 %-й ДИ 0,204–5,210, p = 0,97), ангиопластика коронарных артерий (экстренная и плановая) (ОШ 1,476, 95 %-й ДИ 0,407–5,358, p = 0,552), инсульты (ОШ 3,144, 95 %-й ДИ 0,323–30,627, p = 0,299), впервые зарегистрированной ФП (ОШ 3,144, 95 %-й ДИ 0,323–30,627, p = 0,299). Между тем, в 4,76 раза частота госпитализаций по поводу ОДСН выше в группе пациентов, которые отказались от медицинской реабилитации (ОШ 4,762, 95 %-й ДИ 2,788–8,132, p < 0,001). Оценка комбинированной конечной точки (случаи кардиоваскулярной летальности, госпитализации по поводу ишемии миокарда, реваскуляризации миокарда, ОДСН, ФП, ОНМК) показала статистически значимое различие между группами. Отмечено, что в группе сравнения в 8,66 раза увеличивается вероятность комбинированной конечной точки (ОШ 8,667, 95 %-й ДИ 4,888–15,366, p < 0,001). Также, у пациентов, которые не прошли медицинскую реабилитацию, возрастала вероятность смертельного годичного исхода в 8,62 раза, по сравнению с основной группой (ОШ 8,628, 95 %-й ДИ 1,931–38,545, p < 0,001) (Таблица 5).

Таким образом, из основной группы в группу благоприятного исхода вошли

98 пациентов, из них лица мужского пола (n = 71, средний возраст (61,9 ± 7,3) года), лица женского пола (n = 27, средний возраст (67,9 ± 6,4) года), в группу неблагоприятного исхода вошли 34 пациента (мужчины (n = 17, средний возраст (67,1 ± 5,2) года), женщины (n = 17, средний возраст (69,0 ± 7,1) года).

Таблица 6 – Группа благоприятного и неблагоприятного исхода пациентов, которые прошли медицинскую реабилитацию

Показатель	Группа благоприятного исхода (n = 98)		Группа неблагоприятного исхода (n = 34)		p
	n	%	n	%	
Средний возраст, лет, (M) ± (SD)	63,6 ± 7,3	—	68,1 ± 6,3	—	0,64
Мужчины (n)	71	72,4	17	50,0	*0,02
Женщины (n)	27	27,6	17	50,0	*0,02
Средний возраст мужчин, лет, (M) ± (SD)	61,9 ± 7,3	—	67,1 ± 5,2	—	0,56
Средний возраст женщин, лет, (M) ± (SD)	67,9 ± 6,4	—	69,0 ± 7,1	—	0,56
Предстадия ХСН	7	7,1	0	0	0,11
Стадия 1	86	87,8	30	88,2	0,94
Стадия 2	5	5,1	4	11,8	0,18
ФК I	10	10,2	0	0	0,05
ФК II	53	54,1	12	35,3	0,06
ФК III	35	35,7	21	61,8	*0,01
ФК IV	0	0	1	2,9	0,09
Среднее значение ИМТ, кг/м^2, (M) ± (SD)	28,8 ± 3,4	—	31,6 ± 4,4	—	0,90
Нормальная масса тела, кг (18,5–24,9)	16	16,3	6	17,6	0,86
Избыточная масса тела (25,0–29,9)	45	45,9	6	17,6	* < 0,001

Продолжение Таблицы 6

Показатель	Группа благоприятного исхода (n = 98)		Группа неблагоприятного исхода (n = 34)		p
	n	%	n	%	
Ожирение I-III степени	37	37,8	22	64,7	*0,01
Гипертоническая болезнь (ГБ)	90	91,8	33	97,1	0,30
Инфаркт миокарда (ИМ)					
- первичный	87	88,7	32	94,1	0,37
- повторный	11	11,2	2	5,9	0,37
Инфаркт миокарда (ИМ)					
- передний	32	32,7	18	52,9	*0,04
- задний	1	1,0	1	2,9	0,43
- нижний	29	29,6	8	23,5	0,50
- задне – нижний	8	8,2	2	5,9	0,66
- переднеперегородочный	11	11,2	2	5,9	0,37
- передне – боковой	14	14,3	1	2,9	0,07
-передне – распространенный	2	2,0	0	0	0,40
- задне – боковой	0	0	1	2,9	0,09
- базальных отделов нижней стенки	1	1,0	0	0	0,55
- верхушечно – боковой	0	0	1	2,9	0,09
Коронарная реваскуляризация (ЧКВ)	95	96,9	30	88,2	0,05
Нарушение ритма сердца, из них:	21	21,4	11	32,4	0,20
- пароксизмальная форма ФП	10	47,6	5	45,5	0,91
- постоянная форма ФП	11	52,4	6	54,5	0,91
Сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа)	26	26,5	14	41,2	0,11
ХБП 3а-4 со снижением СКФ 15 –60 мл/мин/1,73 м2	28	28,5	18	52,9	*0,01
Атеросклероз периферических артерий	20	20,4	8	23,5	0,70

Окончание Таблицы 6

Показатель	Группа благоприятного исхода (n = 98)		Группа неблагоприятного исхода (n = 34)		p
	n	%	n	%	
Атеросклероз брахиоцефальных артерий (БЦА)	65	66,3	26	76,5	0,27
ППС	6	4,1	7	26,5	*0,01
Оперированные ППС (n = 13)	2	2,0	0	0	0,40
Коронавирусная инфекция в анамнезе	20	20,4	6	17,6	0,73
Примечание: p – уровень значимости, * – статистическая значимость.					

Проанализированы факторы, которые повышали вероятность неблагоприятного и благоприятного исхода у коморбидных больных после перенесенного инфаркта миокарда и ХСНсФВ как в основной группе, так и в группе сравнения.

Фактор, который достоверно ассоциировался с благоприятным исходом – более низкий функциональный класс ХСН (ФК I-II) (ОШ = 3,300; 95 %-й ДИ 1,460–7,461; p = 0,003) и показатель, который имел тенденцию к связи с благоприятным исходом – проведение реваскуляризации коронарных артерий (ОШ = 4,222; 95 %-й ДИ 0,894–19,937; p = 0,051).

Статистически значимо увеличивали вероятность неблагоприятного годичного исхода ХСНсФВ в группе пациентов, которые прошли медицинскую реабилитацию, следующие факторы: женский пол (ОШ = 2,630; 95 %-й ДИ 1,175–5,883; p = 0,017); ФК III ХСН (ОШ = 2,908; 95 %-й ДИ 1,299–6,508; p = 0,008); ожирение I–III степени (ОШ = 3,023; 95 %-й ДИ 1,340–6,817; p = 0,006); передняя локализация инфаркта миокарда (ОШ = 2,320; 95 %-й ДИ 1,048–5,137; p = 0,036); приобретённый порок сердца в анамнезе (ОШ = 3,975; 95 %-й ДИ 1,232–12,831; p = 0,015), ХБП 3а-4 стадии (ОШ = 2,813; 95 %-й ДИ 1,259–6,281; p = 0,010). Также стоит отметь фактор, имеющий тенденцию к

взаимосвязи с неблагоприятным исходом – сахарный диабет 2-го типа (ОШ = 1,938; 95 %-й ДИ 0,856–4,388; p = 0,109) (Таблица 6).

Из группы сравнения в группу благоприятного исхода вошли 47 пациентов (мужчины (n = 34, средний возраст 59,2 ± 8,8), женщины (n = 13, средний возраст 69,3 ± 6,9), в группу неблагоприятного исхода вошел 81 пациент (мужчины (n = 45, средний возраст 63,8 ± 10,2), женщины (n = 36, средний возраст 74,1 ± 4,8).

Таблица 7 – Группа благоприятного и неблагоприятного исхода пациентов, которые не прошли медицинскую реабилитацию

Показатель	Группа благоприятного исхода (n = 47)		Группа неблагоприятного исхода (n = 81)		p
	n	%	n	%	
Средний возраст, лет, (M) ± (SD)	62,0 ± 9,7	—	68,4 ± 9,1	—	0,63
Мужчины (n)	34	72,3	45	55,6	0,06
Женщины (n)	13	27,7	36	44,4	0,06
Средний возраст мужчин, лет (M) ± (SD)	59,2 ± 8,8	—	63,8 ± 10,2	—	0,73
Средний возраст женщин (M) ± (SD)	69,3 ± 6,9	—	74,1 ± 4,8	—	0,56
Предстадия ХСН	2	4,3	5	6,2	0,65
Стадия 1	44	93,6	67	82,7	0,08
Стадия 2	1	2,1	9	11,1	0,07
ФК I	3	6,4	5	6,2	0,96
ФК II	27	57,4	29	35,8	*0,02
ФК III	17	36,2	47	58,0	*0,02
ФК IV	0	0	0	0	—
Среднее значение ИМТ, кг/м2, (M) ± (SD)	29,4 ± 4,6	—	30,3 ± 5,5	—	0,90
Нормальная масса тела, кг (18,5–24,9)	13	27,6	14	17,3	0,17

Продолжение Таблицы 7

Показатель	Группа благоприятного исхода (n = 47)		Группа неблагоприятного исхода (n = 81)		p
	n	%	n	%	
Избыточная масса тела (25,0–29,9)	21	44,7	29	35,8	0,32
Ожирение I–III степени	13	27,7	38	46,9	*0,03
Гипертоническая болезнь	43	91,5	79	97,5	0,12
ИМ - первичный - повторный	41 6	87,2 12,8	71 10	87,7 12,3	0,94 0,94
ИМ - передний - задний - нижний - задненижний - переднеперегородочный - передне-боковой -передне-распространенный - ззадне-боковой - нижне-базальный - верхуш-боковой	14 0 16 6 6 4 0 0 1 0	29,8 0 34,0 12,8 12,8 8,5 0 0 2,1 0	27 0 24 4 13 6 3 0 3 1	33,4 0 29,6 4,9 16,1 7,4 3,7 0 3,7 1,2	0,68 0 0,60 0,11 0,61 0,82 0,18 0 0,62 0,44
Коронарная реваскуляризация (ЧКВ)	47	100	75	92,6	0,06
Нарушение ритма сердца, из них: - Пароксизмальная форма ФП - Постоянная форма ФП	13 6 7	27,7 46,2 53,8	24 11 13	29,6 45,8 54,2	0,81 0,99 0,99
Сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа)	9	19,1	28	34,6	0,06
ХБП 3а-4 со снижением СКФ 15 – 60 мл/мин/1,73 м^2	10	21,3	34	42,0	*0,02

Окончание Таблицы 7

Показатель	Группа благоприятного исхода (n = 47)		Группа неблагоприятного исхода (n = 81)		p
	n	%	n	%	
Атеросклероз периферических артерий	6	12,8	15	18,5	0,40
Атеросклероз брахиоцефальных артерий(БЦА)	30	63,8	50	61,7	0,81
ППС	4	8,5	16	19,7	0,09
Оперированные ППС	1	2,1	0	0	0,19
Коронавирусная инфекция в анамнезе	8	17,0	16	19,7	0,70
Примечание: p – уровень значимости, * – статистическая значимость.					

Признак, который повышал вероятность благоприятного исхода в группе сравнения – ФК I-II ХСН (ОШ = 2,439; 95 %-й ДИ 1,163-5,117; p = 0,017) и который имел тенденцию к благоприятному исходу – проведение реваскуляризации коронарных артерий (ОШ = 8,179; 95 %-й ДИ 0,450–148,532); p = 0,056). Статистически значимо повышали вероятность неблагоприятного исхода в течение года при ХСНсФВ – ФК III (ОШ = 2,439; 95 %-й ДИ 1,163–5,117; p = 0,017), ожирение I–III степени (ОШ = 2,311; 95 %-й ДИ 1,066–5,011; p = 0,032), ХБП 3а-4 стадии (ОШ = 2,677; 95 %-й ДИ 1,172–6,115; p = 0,017) (Таблица 7).

Таблица 8 – Сравнение динамики клинических показателей у пациентов с ПИКС + ХСН + СД и ПИКС + ХСН через 12 месяцев наблюдения

Показатель	ПИКС + ХСН + СД (n = 40)		p	ПИКС + ХСН (n = 92)		p
	исходно (n = 40)	через 12 месяцев (n = 39)		исходно (n = 92)	через 12 месяцев (n = 91)	
Фракция выброса ЛЖ, %, (M) ± (SD)	55,5 ± 2,9	64,4 ± 3,7	0,06	56,7 ± 3,1	65,8 ± 3,6	0,06
Тест 6-минутной ходьбы, м, (M) ± (SD)	276,5 ± 42,4	401,3 ± 35,1	*0,03	278,2 ± 42,0	404,2 ± 36,2	*0,02
Качество жизни (по опроснику EQ-5D), баллы, (M) ± (SD)	58,7 ± 7,2	80,5 ± 5,8	*0,02	62,2 ± 7,3	84,6 ± 5,4	*0,01
ХСН ФК I (n/ %)	4/10 %	6/15,4 %	0,47	6/6,5 %	9/9,9 %	0,41
ХСН ФК II (n/ %)	20/50 %	23/59,0 %	0,42	45/48,9 %	58/63,7 %	*0,04
ХСН ФК III (n/ %)	15/37,5 %	10/25,6 %	0,26	41/44,6 %	24/26,4 %	*0,01
ХСН ФК IV (n/ %)	1/2,5 %	0/0	0,32	0	0	0
Предстадия ХСН (n/ %)	3/7,5 %	1/2,6 %	0,32	4/4,4 %	5/5,5 %	0,72
Стадия 1 (n/ %)	34/85 %	33/84,6 %	0,96	82/89,1 %	79/86,8 %	0,63
Стадия 2 (n/ %)	3/75 %	5/12,8 %	0,43	6/6,5 %	7/7,7 %	0,76

Дополнительно были проанализированы результаты медицинской реабилитации в подгруппах с разным коморбидным фоном. При разделении основной группы (пациенты, которые прошли годичную программу медицинской реабилитации) выделены две подгруппы: 1 – ПИКС + ХСН + СД (n = 40) и 2 – ПИКС + ХСН (n = 92). По гендерно-возрастным особенностям подгруппы достоверно не отличались. Сравнительный анализ «мягких» конечных точек через 12 месяцев наблюдения показал следующие результаты. В обеих группах отмечено улучшение функциональных параметров: фракция выброса левого желудочка увеличилась на 8,9 % (исходно (55,5 ± 2,9) %, через 12 месяцев (64,4 ± 3,7) %, p = 0,06) в группе с наличием СД 2-го типа и на 9,1 % (исходно

(56,7 ± 3,1) %, через 12 месяцев (65,8 ± 3,6) %, p = 0,06) в группе без СД 2-го типа. Результаты теста 6-минутной ходьбы улучшились на 124,8 м (исходно (276,5 ± 42,4) м, через 12 месяцев (401,3 ± 35,1) м, p = 0,03) и на 126,0 м (исходно (278,2 ± 42,0) м, через 12 месяцев (404,2 ± 36,2) м, p = 0,02) соответственно. Качество жизни по опроснику EQ-5D также достоверно повысилось на 22,4 балла в группе без СД 2-го типа (исходно (62,2 ± 7,3) балла и через 12 месяцев (84,6 ± 5,4) балла, p = 0,02) и на 21,8 балла в группе с наличием СД 2-го типа (исходно (58,7 ± 7,2) балла и через 12 месяцев (80,5 ± 5,8) балла, p = 0,01). В отношении функционального класса ХСН в группе без СД 2-го типа зафиксированы статистически значимые изменения: увеличение доли пациентов с ФК II (исходно n = 45 (48,9 %) и через 12 месяцев n = 58 (63,7 %), p = 0,04) и уменьшение с ФК III (исходно n = 41 (44,6 %) и через 12 месяцев (n = 24 (26,4 %), p = 0,01). В группе с наличием СД 2-го типа статистической значимости не выявлено. Распределение по стадиям ХСН достоверно не изменилось в обеих группах.

Полученные данные демонстрируют сопоставимую положительную динамику основных функциональных показателей в обеих группах, однако более выраженные изменения функционального класса ХСН наблюдались в группе без сопутствующего СД 2-го типа (Таблица 8).

Таблица 9 – Группа пациентов, которые прошли медицинскую реабилитацию

Показатель	ПИКС + ХСН + СД (n = 40)		ПИКС + ХСН (n = 92)		p
	n	%	n	%	
Новый случай ИМ	1	2,5	2	2,8	0,91
Новый случай ОНМК	1	2,5	0	0	0,13
Коронарная реваскуляризация (плановая и экстренная)	3	7,5	3	3,3	0,28
Впервые ФП	1	2,5	0	0	0,13
ОДСН	13	32,5	18	19,6	0,11
Кардиоваскулярная летальность	1	2,5	1	1,1	0,54

Сравнительная оценка «жестких» конечных точек через 12 месяцев после медицинской реабилитации у пациентов с ПИКС + ХСН + СД2 (n = 40) и ПИКС + ХСН (n = 92) не выявила статистически значимых межгрупповых различий. Однако, в подгруппе пациентов с наличием СД 2-го типа отмечается клинически важная тенденция к более высокой частоте госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН (32,5 % (n = 13) и 19,6 % (n = 18), p = 0,11) (Таблица 9).

3.3 Молекулярно-генетическая характеристика пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в условиях коморбидности

В рамках исследования на первом этапе выполнено молекулярно-генетическое тестирование участников с анализом однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) rs632793 гена NPPB, который кодирует мозговой натрийуретический пептид (BNP, Brain Natriuretic Peptide) и ОНП rs5065 гена NPPA, который кодирует предсердный натрийуретический пептид (ANP, Atrial Natriuretic Peptide) (Таблица 10).

Таблица 10 – Молекулярно-генетические маркеры

Ген	Номер однонуклеотидных полиморфизмов	Генотип
NPPB	rs632793	T/T
		T/C
		C/C
NPPA	rs5065	A/A
		A/G
		G/G

Таблица 11 – Частота генотипов полиморфизмов rs632793 гена NPPB и rs5065 гена NPPA у исследованных больных ХСНсФВ

Ген	Номер однонуклеотидных полиморфизмов	Генотип	Без разделения по полу (n = 260)		Женщины (n = 93)		Мужчины (n = 167)	
			n	%	n	%	n	%
NPPB	rs632793	T/T	108	41,5	38	40,9	74	44,3
		T/C	124	47,7	45	48,4	78	46,7
		C/C	28	10,8	10	10,7	15	9,0
NPPA	rs5065	A/A	176	67,7	62	66,7	114	68,3
		A/G	70	26,9	26	27,9	44	26,3
		G/G	14	5,4	5	5,4	9	5,4

Сначала проведен анализ частоты генотипов, выбранных ОНП в общей исследуемой группе и соответствие частот генотипов, изучаемых ОНП равновесию Харди-Вайнберга. Выявлено, что генотип A/A полиморфизма rs5065 гена NPPA обнаружен у 67,7 % (n = 176) пациентов, генотип A/G у 26,9 % (n = 70), а вариант G/G у 5,4 % (n = 14) больных. Генотипы rs632793 гена NPPB распределились следующим образом: T/T определен у 41,5 % пациентов (n = 108), T/C – 47,7 % (n = 124), C/C у 10,8 % (n = 28). При изучении распространенности генотипов rs5065 среди мужчин и женщин определена следующая частота: генотип A/A встречался у 66,7 % (n = 62) женщин и 68,3 % (n = 114) мужчин, генотип A/G у 27,9 % (n = 26) женщин, у 26,3 % (n = 44) мужчин, вариант G/G у 5,4 % (n = 5) женщин, у 5,4 % (n = 9) мужчин. При анализе встречаемости генотипов rs632793 среди женщин отмечено, что генотип T/T определен у 40,9 % (n = 38), T/C – 48,4 % (n = 45), генотип C/C у 10,7 % (n = 10), тогда как в мужской популяции данные генотипы определены с частотой 44,3 % (n = 74), 46,7 % (n = 78), 9,0 % (n = 15), соответственно. Полученные данные согласуются с результатами в общей группе коморбидных больных, при этом статистически значимых различий по гендерному признаку не выявлено (Таблица 11).

Таблица 12 – Ассоциации молекулярно-генетических маркеров rs632793 гена NPPB, rs5065 гена NPPA с развитием инфаркта миокарда у коморбидных больных ХСНсФВ

Ген	Номер однонуклеотидных полиморфизмов	Генотип	Первичный ИМ (n = 231)		Повторный ИМ (n = 29)		p	ОШ	Нижняя и верхняя границы ДИ	p
			n	%	n	%				
NPPB	rs632793	T/T	98	42,4	12	41,4	0,91	0,958	0,438–2,098	0,915
		T/C	108	47,2	15	51,7	0,61	1,220	0,563–2,643	0,613
		C/C	24	10,4	2	6,9	0,55	0,143	0,143–2,855	0,555
NPPA	rs5065	A/A	160	69,3	16	55,2	0,13	0,546	0,250–1,195	0,126
		A/G	62	26,8	8	27,6	0,93	1,038	0,437–2,466	0,932
		G/G	9	3,9	5	17,2	< 0,001	5,139	1,593–16,583	0,003*
Примечания: ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, p – уровень значимости.										
Примечание: p – уровень значимости, * – статистическая значимость.										

Для оценки ассоциации полиморфизмов rs632793 гена NPPB и rs5065 гена NPPA был использован метод отношения шансов (ОШ). В ходе анализа ОШ для ассоциации молекулярно-генетических маркеров с риском развития первичного и повторного инфаркта миокарда у коморбидных больных ХСНсФВ выявлена достоверная ассоциация генотипа G/G rs5065 гена NPPA с развитием повторного ИМ (ОШ 5,139, 95 %-й ДИ 1,593–16,583, p = 0,003), в то время как анализ частоты генотипов rs632793 гена NPPB не показал достоверных различий между группами. Также отмечена тенденция к наличию протективной роли генотипа

A/A с развитием инфаркта миокарда без статистической значимости (ОШ 0,546, 95 %-й ДИ 0,250–1,195 p = 0,126) (Таблица 12).

Таблица 13 – Молекулярно-генетические маркеры (rs632793 гена NPPB, rs5065 гена NPPA) и сахарный диабет 2-го типа у коморбидных больных ХСНсФВ

Ген	Номер однонуклеотидных полиморфизмов	Генотип	СД 2-го типа (n = 77)		Нет СД 2-го типа (n = 183)		p	ОШ	Нижняя и верхняя границы ДИ	p
			n	%	n	%				
NPPB	rs632793	T/T	33	42,9	75	41,0	0,78	1,080	0,630–1,851	0,780
		T/C	42	54,5	82	44,8	0,15	1,478	0,866–2,523	0,151
		C/C	2	2,6	26	14,2	0,01	0,161	0,037–0,696	0,006*
NPPA	rs5065	A/A	46	59,7	130	71,0	0,08	0,605	0,347–1,055	0,075
		A/G	25	32,5	45	24,6	0,19	1,474	0,822–2,643	0,191
		G/G	6	7,8	8	4,4	0,26	1,849	0,619–5,519	0,265

Примечания: ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, p – уровень значимости, * – статистическая значимость.

При изучении частоты распределения генотипов rs632793 и rs5065 у коморбидных больных ХСНсФВ в сочетании с СД и без него наблюдается тенденция к взаимосвязи генотипа G/G полиморфизма rs5065 гена NPPA с развитием СД 2-го типа (ОШ 1,849, 95 %-й ДИ 0,619–5,519, p = 0,265), между тем генотип A/A демонстрирует возможную протективную роль в развитии данного заболевания у пациентов с ХСНсФВ (ОШ 0,605 95 %-й ДИ 0,347–1,055, p = 0,075). При оценке генотипов rs632793 гена NPPB выявлена достоверная протективная функция генотипа C/C в развитии СД 2-го типа у коморбидных

больных ХСНсФВ (ОШ 0,161 95 %-й ДИ 0,037–0,696, p = 0,006) (Таблица 13).

Таблица 14 – Молекулярно-генетические маркеры (rs632793 гена NPPB, rs5065 гена NPPA) и фибрилляция предсердий у коморбидных больных ХСНсФВ

Ген	Номер однонуклеотидных полиморфизмов	Генотип	ФП (n = 69)		Нет ФП (n = 191)		p	ОШ	Нижняя и верхняя границы ДИ	p
			n	%	n	%				
NPPB	rs632793	T/T	18	27,5	90	47,1	< 0,001	0,396	0,216–0,727	0,002*
		T/C	44	62,3	80	41,9	< 0,001	2,442	1,383–4,313	0,002*
		C/C	7	10,1	21	11,0	0,85	0,914	0,370–2,256	0,845
NPPA	rs5065	A/A	43	62,3	133	69,6	0,27	0,721	0,405–1,283	0,265
		A/G	21	30,4	49	25,7	0,44	1,268	0,691–2,326	0,443
		G/G	5	7,3	9	4,7	0,42	1,580	0,510–4,889	0,424

Примечания: ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, p – уровень значимости.

Результат анализа взаимосвязей полиморфизмов rs5065 (NPPA) и rs632793 (NPPB) у коморбидных больных ХСНсФВ выявил статистически значимую взаимосвязь генотипа T/C rs632793 гена NPPB с развитием фибрилляции предсердий (ОШ 2,442, 95 %-й ДИ 1,383–4,313, p = 0,002), тогда как генотип T/T rs632793 (ОШ 0,396, 95 %-й ДИ 0,216–0,727, p = 0,002) показал условно протективное действие в развитии ФП в общей группе участников исследования (Таблица 14).

Таблица 15 – Молекулярно-генетические маркеры (rs632793 гена NPPB, rs5065 гена NPPA) и Nt-proBNP коморбидных больных ХСНсФВ

Ген	Номер однонуклеотидных полиморфизмов	Генотип	Nt-proBNP
NPPB	rs632793	T/T	367 [271; 422]
		T/C	754 [607; 841]
		C/C	703 [659; 865]
NPPA	rs5065	A/A	435,5 [364; 568]
		A/G	791 [754; 845]
		G/G	1 102,5 [998; 1245]

В Таблице 15 представлены результаты медианы Nt-proBNP в зависимости от генотипов rs632793 и rs5065. В ходе исследования взаимосвязей между генетическими маркерами и показателями Nt-proBNP получено, что больные с генотипами G/G (rs5065), T/C (rs632793), C/C (rs632793) имели статистически значимо более высокие показатели Nt-proBNP ($p < 0,001$).

Результаты годичных исходов основной группы (n = 132) и группы сравнения (n = 128) представлены выше. В данном разделе показана оценка годичных исходов общей группы (n = 260) и их взаимосвязи с изучаемыми молекулярно-генетическими маркерами.

В общей группе установлено 17 случаев сердечно-сосудистой смерти, 6 случаев ИМ, 10 случаев коронарной реваскуляризации (экстренной и плановой), 4 случая ОНМК, 107 случаев ОДСН, 4 случая впервые зарегистрированной ФП. У 39 больных наблюдалось сочетание нескольких «конечных точек». Из общей группы наблюдения (n = 260) выделено две прогностические группы. Группу благоприятного исхода составили 145 пациентов (55,8 %) (105 мужчин (72,4 %), 40 женщин (27,6 %), группу неблагоприятного исхода – 115 пациентов (44,2 %) (62 мужчины (53,9 %) и 53 женщины (46,1 %).

Таблица 16 – Молекулярно-генетические маркеры (rs632793 гена NPPB, rs5065 гена NPPA) и годичный исход коморбидных больных ХСНсФВ

Ген	Номер однонуклеотидных полиморфизмов	Генотип	Благоприятный исход (n = 145)		Неблагоприятный исход (n = 115)		p	ОШ	Нижняя и верхняя границы ДИ	p
			n	%	n	%				
NPPB	rs632793	T/T	61	42,1	47	40,9	0,85	0,952	0,579–1,564	0,845
		T/C	68	46,9	56	48,7	0,77	1,075	0,658–1,754	0,773
		C/C	16	11,0	12	10,4	0,88	0,939	0,425–2,074	0,877
NPPA	rs5065	A/A	106	73,1	70	60,9	0,04	0,572	0,339–0,967	*0,036
		A/G	35	24,1	35	30,4	0,26	1,375	0,793–2,383	0,256
		G/G	4	2,8	10	8,7	0,04	3,357	1,025–10,999	*0,035

Примечания: ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, p – уровень значимости, * – статистическая значимость.

В группе благоприятного исхода (n = 145) определено следующее распределение генотипов: A/A наблюдался у 73,1 % (n = 106) пациентов, гетерозиготный вариант A/G – у 24,1 % (n = 35) больных, в то время как гомозиготный вариант G/G был выявлен у 2,8 % (n = 4) участников. В группе неблагоприятного исхода отмечено – генотип A/A определен у 60,9 % (n = 70) больных, у 30,4 % (n = 35) пациентов – генотип A/G, а вариант G/G зарегистрирован у 8,7 % (n = 10). Для генотипа rs632793 гена NPPB в группе благоприятного исхода выявлено следующее распределение: T/T – 42,1 % (n = 61), T/C – 46,9 % (n = 68), C/C – 11,0 % (n = 16); в группе неблагоприятного исхода: T/T – 40,9 % (n = 47), T/C – 48,7 % (n = 56), C/C – 10,4 % (n = 12) (Таблица 16).

Таблица 17 – Частота аллелей полиморфизмов rs632793 гена NPPB, rs5065 гена NPPA в прогностических группах коморбидных больных ХСНсФВ

Ген	Номер однонуклеотидных полиморфизмов	Аллель	Благоприятный исход – А (n = 145)		Неблагоприятный исход – Б (n = 115)		p	ОШ	Нижняя и верхняя границы ДИ	p
			n	%	n	%				
NPPA	rs5065	A	247	85,2	175	76,1	*0,01	0,554	0,356–0,863	*0,009
		G	43	14,8	55	23,9	*0,01	1,805	1,159–2,813	*0,009
NPPB	rs632793	T	190	65,5	150	65,2	0,94	1,013	0,704–1,458	0,943
		C	100	34,5	80	34,8	0,94	0,987	0,686–1,420	0,943

Примечания: ДИ – доверительный интервал, ОНП – однонуклеотидный полиморфизм (номер в международной классификации), ОШ – отношение шансов, p – уровень значимости, * – статистическая значимость.

В группе благоприятного исхода (А) распространенность аллеля А rs5065 составила 85,2 %, в группе неблагоприятного исхода (Б) – 76,1 % (p = 0,01); в свою очередь аллель G в группе благоприятного исхода встречалась у 14,8 %, в группе неблагоприятного – 23,9 % (p = 0,01). Частота обнаружения аллеля Т rs632793 в группе А – 65,5 %, в группе Б – 65,2 % (p = 0,94), аллеля С – 34,5 % и 34,8 % соответственно (p = 0,94).

Статистический анализ выявил достоверную ассоциацию генотипа G/G полиморфизма rs5065 гена NPPA с неблагоприятным исходом у коморбидных больных ХСНсФВ. Данный генотип в 3,4 раза увеличивает вероятность развития негативного исхода (ОШ 3,357; 95 %-й ДИ 1,025–10,999; p = 0,035). Также аллель G ассоциирован с повышенным риском неблагоприятного исхода в 1,8 раза (ОШ 1,805; 95 %-й ДИ 1,159–2,813; p = 0,009). Анализ частот генотипов rs632793 гена NPPB не выявил достоверных различий в распределении и расчете

отношения шансов между группами (Таблица 17).

Таблица 18 – Частота генотипов полиморфизмов rs632793 гена NPPB, rs5065 гена NPPA у женщин в группе благоприятного и неблагоприятного исхода

Ген	Номер однонуклеотидных полиморфизмов	Генотип	Благоприятный исход (n = 40)		Неблагоприятный исход (n = 53)		p	ОШ	Нижняя и верхняя границы ДИ	p
			n	%	n	%				
NPPB	rs632793	T/T	15	37,5	23	43,4	0,57	1,278	0,552–2,958	0,567
		T/C	21	52,5	24	45,3	0,49	0,749	0,329–1,706	0,491
		C/C	4	10,0	6	11,3	0,84	1,149	0,302–4,377	0,839
NPPA	rs5065	A/A	29	72,5	33	62,3	0,30	0,626	0,257–1,522	0,300
		A/G	10	25	16	30,2	0,58	1,297	0,514–3,272	0,581
		G/G	1	2,5	4	7,5	0,29	3,184	0,342–29,646	0,285

Примечания: ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, p – уровень значимости.

Таблица 19 – Частота генотипов полиморфизмов rs632793 гена NPPB, rs5065 гена NPPA у мужчин в группе благоприятного и неблагоприятного исхода

Ген	Номер однонуклеотидных полиморфизмов	Генотип	Благоприятный исход (n = 105)		Неблагоприятный исход (n = 62)		p	ОШ	Нижняя и верхняя границы ДИ	p
			n	%	n	%				
NPPB	rs632793	T/T	51	48,6	23	37,1	0,15	0,624	0,329–1,186	0,149
		T/C	43	40,9	35	56,5	0,05	1,869	0,990–3,527	0,052
		C/C	11	10,5	4	6,4	0,38	0,589	0,179–1,938	0,379
NPPA	rs5065	A/A	77	73,3	37	59,7	0,07	0,538	0,276–1,048	0,067
		A/G	25	23,8	19	30,6	0,33	1,414	0,701–2,854	0,333
		G/G	3	2,9	6	9,7	0,06	3,643	0,877–15,127	0,059
Примечания: ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, p – уровень значимости.										

При сравнительной оценке частоты генотипов полиморфизмов rs5065 гена NPPA и статистическом анализе отношения шансов у женщин и мужчин в группе благоприятного и неблагоприятного исхода достоверных различий не получено. При статистическом анализе частоты генотипов rs632793 гена NPPB разницы не выявлено, между тем, при оценке взаимосвязей получена тенденция к ассоциации генотипа T/C с развитием неблагоприятного исхода у мужчин (ОШ 1,869; 95 %-й ДИ 0,990–3,527; p = 0,052) (Таблицы 18 и 19).

Таблица 20 – Частота генотипов полиморфизмов rs632793 гена NPPB, rs5065 гена NPPA в основной группе и группе сравнения

Ген	Номер однонуклеотидных полиморфизмов	Генотип	Основная группа (n = 132)		Группа сравнения (n = 128)		p
			n	%	n	%	
NPPB	rs632793	T/T	58	43,9	50	39,1	0,42
		T/C	61	46,2	63	49,2	0,63
		C/C	13	9,9	15	11,7	0,63
NPPA	rs5065	A/A	91	68,9	85	66,4	0,66
		A/G	35	26,5	35	27,3	0,88
		G/G	6	4,6	8	6,3	0,54
Примечания: ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, p – уровень значимости.							

При интерпретации частоты встречаемости генотипов rs5065 в основной группе определено: A/A выявлен у 68,9 % пациентов (n = 91), A/G – у 26,5 % (n = 35), G/G – у 4,6 % больных (n = 6). В группе сравнения распределение генотипов было следующее: A/A имели 66,4 % (n = 85) участников, A/G – 27,3 % (n = 35) и G/G – 6,3 % (n = 8) пациента. Для полиморфизма rs632793 гена NPPB: генотип T/T выявлен у 43,9 % (n = 58), генотип T/C у 46,2 % (n = 61), генотип C/C – 9,9 % (n = 13). Во второй группе T/T определен у 39,1 % (n = 50) исследуемых, T/C – у 49,2 % (n = 63), генотип C/C 11,7 % (n = 15) пациентов (Таблица 20).

Таблица 21 – Молекулярно-генетические маркеры (rs632793 гена NPPB, rs5065 гена NPPA) и годичный исход пациентов, которые прошли медицинскую реабилитацию (основная группа, n = 132)

Ген	Номер однонуклеотидных полиморфизмов	Генотип	Неблагоприятный исход (n = 34)		Благоприятный исход (n = 98)		p	ОШ	Нижняя и верхняя границы ДИ	P
			n	%	n	%				
NPPB	rs632793	T/T	13	38,2	45	45,9	0,44	0,729	0,328–1,619	0,437
		T/C	18	53,0	43	43,9	0,36	1,439	0,658–3,148	0,361
		C/C	3	8,8	10	10,2	0,82	0,852	0,220–3,297	0,816
NPPA	rs5065	A/A	21	61,8	70	71,4	0,29	0,646	0,285–1,465	0,294
		A/G	10	29,4	25	25,5	0,66	1,217	0,512–2,893	0,657
		G/G	3	8,8	3	3,1	0,16	3,065	0,588–15,971	0,165

Примечание: ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, p – уровень значимости.

Таблица 22 – Молекулярно-генетические маркеры (rs632793 гена NPPB, rs5065 гена NPPA) и годичный исход пациентов, которые отказались от медицинской реабилитации (группа сравнения, n = 128)

Ген	Номер однонуклеотидных полиморфизмов	Генотип	Неблагоприятный исход (n = 34)		Благоприятный исход (n = 98)		p	ОШ	Нижняя и верхняя границы ДИ	p
			n	%	n	%				
NPPB	rs632793	T/T	31	38,3	19	40,4	0,81	0,914	0,438–1,905	0,810
		T/C	41	50,6	22	46,8	0,68	1,165	0,567–2,392	0,678
		C/C	9	11,1	6	12,8	0,78	0,854	0,284–2,571	0,779
NPPA	rs5065	A/A	49	60,5	36	76,6	0,06	0,468	0,208–1,051	0,063
		A/G	25	30,9	10	21,3	0,24	1,652	0,711–3,837	0,241
		G/G	7	8,6	1	2,1	0,14	4,351	0,518–36,520	0,142

Примечание: ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, p – уровень значимости.

При сравнительном анализе полиморфизмов rs5065 гена NPPA и rs632793 гена NPPB у пациентов основной группы и группы сравнения в зависимости от годового исхода (благоприятный и неблагоприятный) не выявлено достоверных ассоциативных связей. Но прослеживается тенденция к связи генотипа G/G rs5065 гена NPPA с риском негативного исхода в обеих группах (основная группа: ОШ 3,065; 95 %-й ДИ 0,588–15,971; p = 0,165; группа сравнения: ОШ 4,351; 95 %-й ДИ 0,518–36,520; p = 0,142), что согласуется с результатами сравнительного анализа ассоциации исхода с исследуемыми молекулярно-генетическими маркерами в общей группе коморбидных больных ХСНсФВ (Таблицы 21 и 22).

3.4 Построение регрессионной логистической модели прогнозирования вероятности снижения фракции выброса левого желудочка через 12 месяцев у коморбидных больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

В ходе исследования, учитывая полученные результаты клинико-функциональных и молекулярно-генетических исследований пациентов с ХСНсФВ, была разработана регрессионная логистическая модель вероятности снижения ФВ ЛЖ.

С целью определения значимых предикторов развития снижения ФВ ЛЖ была проведена логистическая регрессия с применением LASSO-регуляризации (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator). Данный метод позволяет одновременно осуществлять регуляризацию модели и автоматический отбор предикторов за счёт наложения штрафа L1 на абсолютные значения коэффициентов регрессии. Это достигается путём минимизации следующей функции потерь:

$$\mathcal{L}(\beta) = -\sum_{i=1}^{n}[y_i \log(p_i) + (1 - y_i)\log(1 - p_i)] + \lambda \sum_{j=1}^{p}|\beta_j|,$$

где yi – наблюдаемое значение исхода (0 или 1);

pi – предсказанная моделью вероятность;

βj – коэффициенты модели;

λ – параметр регуляризации, контролирующий степень сжатия коэффициентов.

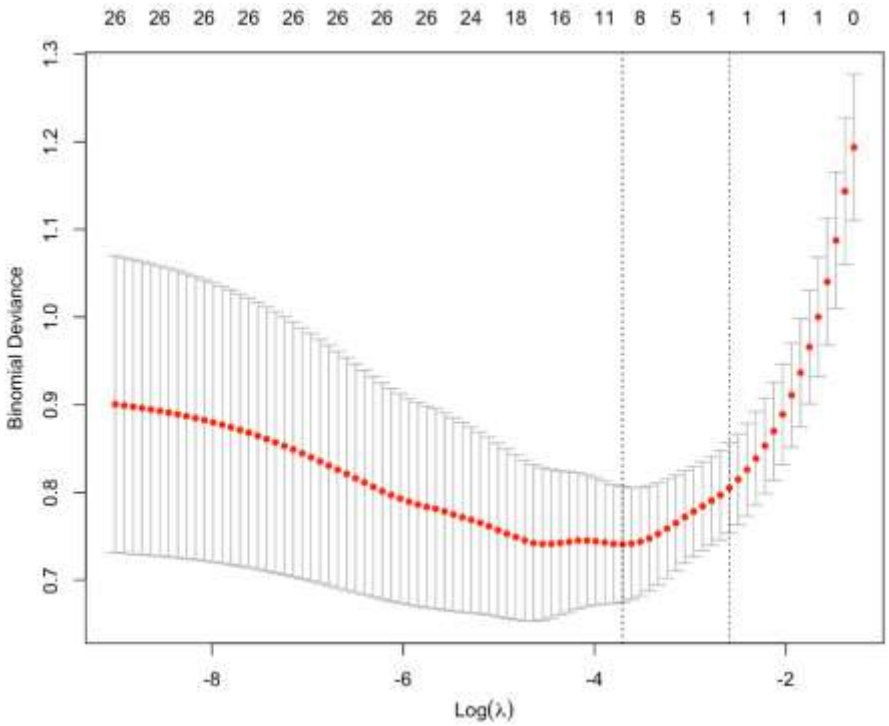

Рисунок 3 – Определение оптимального коэффициента регуляризации на основе кросс-валидации LASSO в группе коморбидных больных с ХСНсФВ

График отражает зависимость среднего биномиального отклонения (ошибки классификации) от величины логарифма параметра λ. Минимум кривой соответствует наименьшей ошибке модели ($\lambda \approx 0{,}0245$), при которой достигается оптимальный баланс между сложностью модели и точностью прогноза. Вертикальными пунктирными линиями обозначены значение λ, дающее минимальную ошибку (левая линия), и более высокое значение (правая линия), при котором ошибка увеличивается не более чем на одно стандартное отклонение от минимальной. Таким образом, правая пунктирная линия показывает максимально допустимое упрощение модели. В данном исследовании в качестве оптимального был выбран $\lambda = 0{,}0245$ – это значение обеспечило минимальное биномиальное отклонение на валидации и включение в модель значимых предикторов.

Изначально для оценки взаимосвязей в анализ были включены 50 общеклинико-функциональных (пол, возраст, ЧТКА КА, ГБ, нарушение ритма

сердца (ФП), СД 2-го типа, ХБП, ИМТ, АД; эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ, глюкоза капилярной крови, АЛТ, АСТ, общий билирубин, ЩФ, ГГТП, общий белок, альбумин, калий, натрий, ТТГ, Т4, СРБ, сывороточное железо, ХС ЛВП, ХС ЛНП, ТГ, ХС общий, мочевая кислота, креатинин, мочевина, гликированный гемоглобин; КДР, КСР, КДО, КСО, ИММЛЖ, ТЗСЛЖ, E/e' в покое, СДЛА, объем ЛП), специальных (Nt-proBNP, результат теста 6-минутной ходьбы, rs5065, rs632793) показателей, а также факт проведения медицинской реабилитации.

Оптимальное значение λ было определено по критерию минимальной ошибки 10-кратной кросс-валидации и составило $\lambda = 0{,}0245$. Переменные с ненулевыми коэффициентами β были интерпретированы как потенциально значимые и использовались в итоговой модели.

На основании отобранных признаков была построена полная логистическая регрессионная модель. Модель имела вид:

$$\text{logit}(P) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \cdots + \beta_k X_{k,}$$

где $\text{logit}(P) = \log\left(\frac{P}{1-P}\right)$— логарифм отношения шансов;

Xk – значения предикторов;

P – вероятность исхода (ФВЛЖ = 1);

βk – оценённые коэффициенты регрессии.

Коэффициенты модели интерпретировались как изменение логарифма отношения шансов при изменении соответствующего предиктора на одну единицу. В модель были включены количественные (Nt-proBNP, гемоглобин, ТТГ, ХС ЛВП, КСО, объём левого предсердия), категориальные (rs5065_A > G: A/A, A/G, G/G; ХБП стадия: нет, стадия 2, стадия 3а, стадия 3б, стадия 4) и бинарные (факт проведения медицинской реабилитации) переменные (Таблица 23).

Данные переменные продемонстрировали ненулевые коэффициенты, что свидетельствует об их потенциальной ассоциации с фракцией выброса левого желудочка.

Таблица 23 – Предикторы вероятности снижения фракции выброса левого желудочка у пациентов с ХСНсФВ и коэффициенты модели LASSO-регрессии

Переменная	Коэффициент β
Медицинская реабилитация (нет)	+3,51288
Nt-proBNP (пг/мл)	+0,00040
Гемоглобин (г/л)	−0,00082
ТТГ (мМЕ/л)	−0,05116
ХБП – 3а	+0,21238
ХБП – 3б	−0,03214
ХБП – 4	−0,19944
ХС ЛВП (ммоль/л)	−0,53429
КСО (мл)	+0,00852
Объём ЛП (мл/м²)	+0,00344

Результаты анализа продемонстрировали, что отсутствие медицинской реабилитации являлось наиболее значимым предиктором снижения ФВ ЛЖ. Среди клинико-функциональных показателей достоверно ассоциировались с риском снижения фракции выброса левого желудочка: Nt-proBNP, конечный систолический объём (КСО), объём левого предсердия, ХБП 3а стадии. В то же время повышение уровня ХС ЛВП, ТТГ и гемоглобина, а также наличие ХБП 3б и 4 стадий были связано с уменьшением вероятности снижения ФВ ЛЖ.

Сравнительный анализ прогностических моделей

На основании отобранных с помощью lasso-регуляризации предикторов были сформированы две модели логистической регрессии прогнозирования снижения ФВ ЛЖ: одна включала бинарную переменную «медицинская реабилитация» (далее – модель с реабилитацией), вторая – построена без учёта данного фактора (модель без реабилитации). Оценка производительности моделей

проводилась по параметрам чувствительности (Sensitivity), специфичности (Specificity), положительной и отрицательной прогностической ценности (PPV и NPV), общей точности (Accuracy) и площади под ROC-кривой (AUC), рассчитанных в точке максимального значения индекса Юдена.

Таблица 24 – Сравнение прогностических характеристик моделей вероятности снижения фракции выброса левого желудочка у коморбидных пациентов с ХСНсФВ

Параметр	С реабилитацией	Без реабилитации
Чувствительность (Sensitivity)	0,944	0,902
Специфичность (Specificity)	0,802	0,732
PPV (Positive Predictive Value)	0,647	0,565
NPV (Negative Predictive Value)	0,974	0,951
Точность (Accuracy)	0,841	0,779
AUC	0,929	0,884

Сравнение дискриминативной способности двух моделей (с реабилитацией/без реабилитации) проводилось с помощью теста ДеЛонги для двух коррелированных ROC-кривых. Статистическая значимость различий между AUC оценивалась на уровне $p < 0,05$, также определялся 95 %-й доверительный интервал для разницы AUC.

В модели с включением фактора медицинской реабилитации была достигнута более высокая чувствительность (94,4 % против 90,2 %) и специфичность (80,2 % против 73,2 %), а также преимущество по всем остальным параметрам, включая AUC (0,929 против 0,884, $p < 0,05$). Различие между AUC двух моделей оказалось статистически значимым (Таблица 24).

Проведённый тест ДеЛонги для сравнения двух коррелированных ROC-кривых показал значимое преимущество модели с реабилитацией: $Z = 3,2452$, $p = 0,0011$. 95 %-й доверительный интервал для разницы AUC составил от 0,0178 до 0,0724, что подтверждает превосходство модели, учитывающей наличие медицинской реабилитации, в контексте прогнозирования риска снижения ФВ левого желудочка (Рисунок 4).

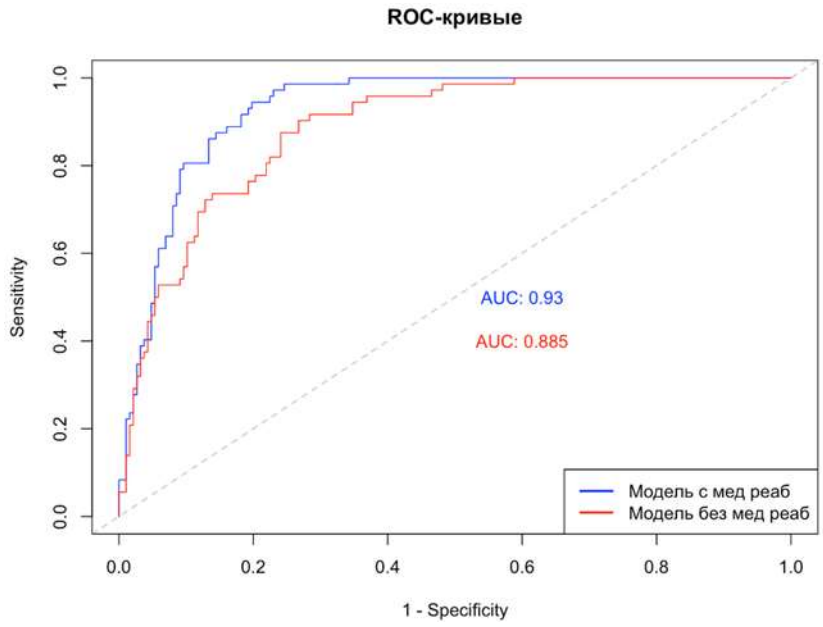

Рисунок 4 – График ROC-кривой моделей вероятности снижения фракции выброса левого желудочка у коморбидных пациентов с ХСНсФВ

В результате сравнительного анализа было определено, что модель с оценкой факта проведения медицинской реабилитации показала большую диагностическую производительность и была затем трансформирована в уравнение логистической регрессии и приложение для оценки риска снижения ФВ ЛЖ у пациентов с ПИКС и ХСНсФВ «Программная модель способа прогнозирования вероятности снижения фракции выброса левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка».

На заключительном этапе была построена полная логистическая модель, включающая клинико-функциональные, специальные и молекулярно-генетические параметры, а также факт проведения медицинской реабилитации. Результаты оценки коэффициентов представлены в Таблице 23.

Таблица 25 – Коэффициенты логистической регрессии в итоговой модели вероятности снижения фракции выброса левого желудочка у коморбидных больных с ХСНсФВ

Переменная	Коэффициент β	Клиническая интерпретация (вероятности снижения ФВ ЛЖ)
rs5065_A > G (A/G)	−0,89417	↓
rs5065_A > G (G/G)	−1,96684	↓
Nt-proBNP (пг/мл)	+0,00335	↑
Гемоглобин (г/л)	−0,00996	↓
ТТГ (мМЕ/л)	−0,12106	↓
ХС ЛВП (ммоль/л)	−1,59769	↓
ХБП – 2	+0,95577	↑
ХБП – 3а	+1,45195	↑
ХБП – 3б	+0,14350	↑
ХБП – 4	−0,79385	↓
КСО (мл)	+0,02061	↑
Объём ЛП (мл/м²)	+0,01047	↑
Медицинская реабилитация (нет)	+4,95095	↑
Константа (intercept)	−5,28980	—

Фактор rs5065 был представлен в виде двух индикаторов: гетерозиготного (A/G) и гомозиготного (G/G) вариантов, с базовой категорией A/A. Установлено, что наличие аллеля G в гетеро- или гомозиготном состоянии ассоциировано с уменьшением вероятности снижения ФВ ЛЖ.

Наибольшее положительное влияние на риск, согласно модели, оказало отсутствие медицинской реабилитации (β = 4,951), ХБП 3а стадии, а также увеличение КСО и объёма левого предсердия. В то же время, повышение уровней ХС ЛВП, ТТГ и гемоглобина, ХБП 4 стадии имело отрицательную ассоциацию с вероятностью снижения фракции выброса левого желудочка. Эти данные подчёркивают значимость как модифицируемых клинических факторов, так и генетических маркеров в индивидуализированном прогнозировании сердечной недостаточности.

Вычисление вероятности снижения фракции выброса левого желудочка у коморбидных больных с ХСНсФВ было запрограммировано в табличном процессоре Excel. В основе способа прогнозирования лежит уравнение логистической регрессии, коэффициенты которой получены по результатам анализа данных пациентов (Таблица 25):

$$\begin{aligned}\text{logit}(P) = {} & -5{,}290 - 0{,}894 \times (\text{A/G}) - 1{,}967 \times (\text{G/G}) + 0{,}00335 \times \text{НУП} + 0{,}956 \times \\ & \times (\text{ХБП 2}) + 1{,}452 \times (\text{ХБП 3а}) + 0{,}144 \times (\text{ХБП 3б}) - 0{,}794 \times \\ & \times (\text{ХБП 4}) - 0{,}00997 \times \text{Hb} - 0{,}121 \times \text{ТТГ} - 1{,}598 \times \text{ХС_ЛВП} + \\ & + 0{,}0206 \times \text{КСО} + 0{,}0105 \times \text{Объём_ЛП} + 4{,}951 \times (\text{реаб} = \text{нет})\end{aligned}$$

$$P(\text{снижение ФВ ЛЖ}) = \frac{1}{1 + e^{-\text{logit}(P)}}$$

Для каждого введённого параметра значение умножается на соответствующий регрессионный коэффициент β, после чего все произведения суммируются с константой модели (intercept). Затем вычисляется значение логистической функции по формуле, описанной выше. Результат представляется в виде процента – это рассчитанная вероятность развития снижения ФВ ЛЖ у данного пациента.

Интерфейс вычислений отображен на Рисунке 5. Пользователь вводит значения в ячейки B4, B6–10 клинико-функциональных и специальных параметров в виде количественных переменных, выбирает генотип rs5065 (A/A, A/G, G/G или генетическое исследование не проводилось), ХБП (нет, 2, 3а, 3б, 4) и факт проведения медицинской реабилитации (да/нет) из выпадающих списков конкретного пациента в ячейки B3, B5 и B11. Результат вероятности снижения ФВ ЛЖ у коморбидных пациентов с ХСНсФВ через 12 месяцев рассчитывается автоматически и отображается в процентах в ячейки B12.

	A	B
1	Прогноз снижения ФВ ЛЖ	
2	**Описание**	**Пример значения**
3	rs5065_A>G	A/G
4	НУП (пг/мл)	658,00
5	ХБП стадия	3а
6	Hb	135,00
7	ТТГ	2,30
8	ХС ЛВП	1,80
9	КСО	42,00
10	Объём ЛП	27,00
11	Медицинская реабилитация	Да
12	Итоговая вероятность	0,28%

Рисунок 5 – Интерфейс вычисления вероятности снижения ФВ ЛЖ у пациента А основной группы

Для иллюстрации работы разработанного способа прогнозирования были введены данные пациента А (ФВ ЛЖ на момент включения в исследование составила 64 %) из основной группы диссертационного исследования. Вычисленное значение вероятности снижения ФВ ЛЖ составило 0,28 %. Фактически через 12 месяцев у пациента А данный параметр не снизился, отмечается увеличение на 2 % (ФВ ЛЖ составила 66 %), что говорит о точности прогнозирования.

	A	B
1	Прогноз снижения ФВ ЛЖ	
2	**Описание**	**Пример значения**
3	rs5065_A>G	A/A
4	НУП (пг/мл)	750,00
5	ХБП стадия	3б
6	Hb	128,00
7	ТТГ	2,00
8	ХС ЛВП	1,00
9	КСО	45,00
10	Объём ЛП	25,00
11	Медицинская реабилитация	Нет
12	Итоговая вероятность	59,72%

Рисунок 6 – Интерфейс вычисления вероятности снижения ФВ ЛЖ у пациента Б группы сравнения

	A	B
1	Прогноз снижения ФВ ЛЖ	
2	**Описание**	**Пример значения**
3	rs5065_A>G	A/A
4	НУП (пг/мл)	750,00
5	ХБП стадия	3б
6	Hb	128,00
7	ТТГ	2,00
8	ХС ЛВП	1,00
9	КСО	45,00
10	Объём ЛП	25,00
11	Медицинская реабилитация	Да
12	Итоговая вероятность	1,04%

Рисунок 7 – Интерфейс вычисления вероятности снижения ФВ ЛЖ у пациента Б группы сравнения при возможной медицинской реабилитации

На Рисунке 6 результаты пациента Б из группы сравнения (ФВ ЛЖ исходно составила 55 %). Рассчитанное значение вероятности снижения ФВ ЛЖ составило 59,72 %. Фактически через 12 месяцев у пациента Б данный параметр снизился – ФВ ЛЖ составила 42 %), что говорит о хорошей точности прогнозирования разработанной модели. Стоит отметить, что при проведении комплексной медицинской реабилитации данному пациенту вероятность составит 1,04 % (Рисунок 7). Это подчеркивает важность проведения медицинской реабилитации коморбидным пациентам с ХСНсФВ.

Таким образом, способ прогнозирования помогает выявить пациентов группы высокого риска, что имеет важное клиническое значение для планирования наблюдения и профилактических мероприятий.

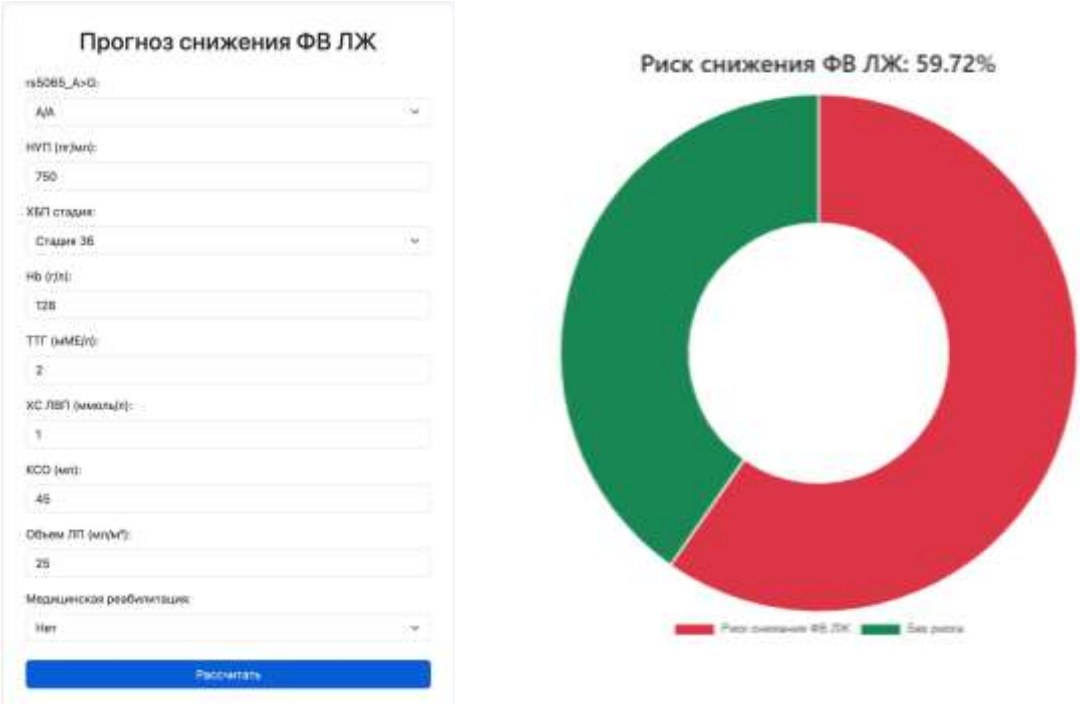

Рисунок 8 Интерфейс Веб – приложения вычисления вероятности снижения ФВ ЛЖ у пациента Б группы сравнения

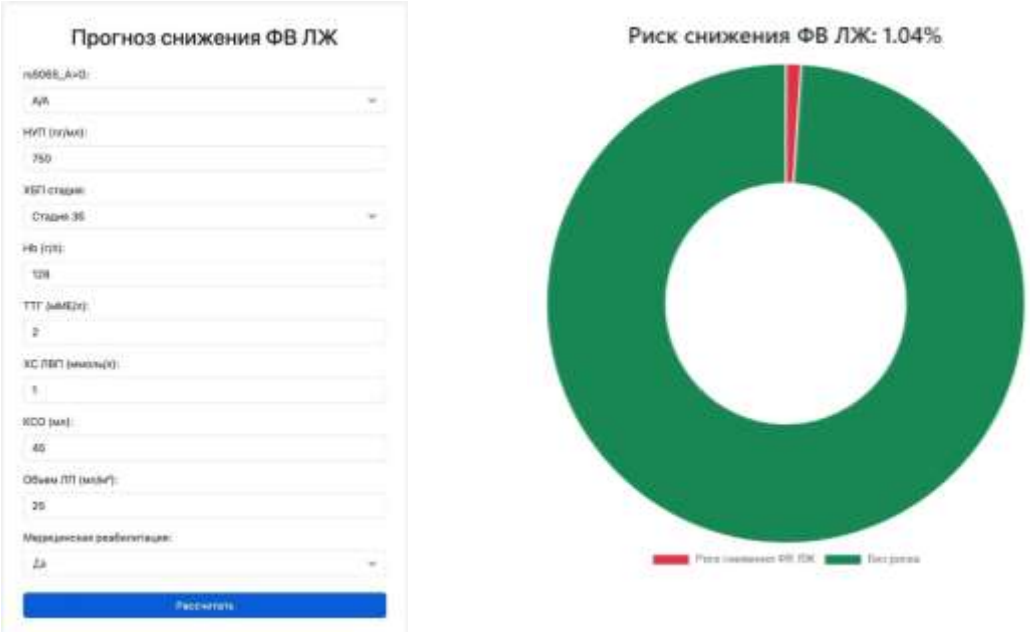

Рисунок 9 – Интерфейс Веб – приложения вычисления вероятности снижения ФВ ЛЖ у пациента Б группы сравнения при возможной медицинской реабилитации

Вторым вариантом использования прогностической модели является одностраничное веб-приложение, реализующее тот же алгоритм расчёта вероятности снижения фракции выброса левого желудочка. Интерфейс разработан с использованием HTML, CSS (Bootstrap) и JavaScript. Пользователь вводит значения клинико-функциональных и специальных показателей в виде количественных переменных, выбирает генотип rs5065 (A/A, A/G, G/G или генетическое исследование не проводилось), ХБП (нет, 2, 3а, 3б, 4) и факт проведения медицинской реабилитации (да/нет) из выпадающих списков. После нажатия кнопки «Рассчитать», на экране отображается полученная вероятность (в %) и ее графическая визуализация (кольцевая диаграмма). На Рисунке 8 и 9 показана вероятность снижения фракции выброса левого желудочка пациента Б в зависимости от факта проведения медицинской реабилитации.

ОБСУЖДЕНИЕ

В диссертационном исследовании выполнен ретроспективный анализ материалов историй болезни, амбулаторных карт из медицинской информационной системы участников общей группы (n = 260). Пациенты с ХСНсФВ были отобраны на клинических базах (ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический госпиталь ветеранов войн № 3» и ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1») согласно критериям включения и невключения. Затем пациенты разделены на две группы (основная группа (n = 132) и группа сравнения (n = 128) в зависимости от дальнейшей тактики ведения. Всем исследуемым было проведено комплексное обследование с последующей интерпретацией результатов. В течение года за больными осуществлялся мониторинг с оценкой клинических исходов через 12 месяцев.

Целью исследования являлась разработка прогностических маркеров ХСНсФВ у коморбидных пациентов в условиях медицинской реабилитации на основе изучения клинико-функциональных и молекулярно-генетических показателей.

По результатам диссертационного исследования в общей группе коморбидных больных ХСНсФВ преобладали лица мужского пола (64,2 %); пациенты были старше трудоспособного возраста (56,1 %), чаще регистрировалась стадия 1 ХСН (87,3 %) и II-III функционального класса по NYHA (92,7 %).

Преобладание мужчин в исследуемой выборке полностью соответствует эпидемиологическим особенностям ишемической болезни сердца и объясняется ключевым критерием включения больных в исследования – наличием перенесенного инфаркта миокарда, который согласно данным международных регистров встречается у мужчин в 2-3 раза чаще, чем у лиц женского пола. Полученные результаты согласуются с современными представлениями о гендерных различиях в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний, включая более высокую распространенность традиционных факторов риска,

особенности гормонального статуса и характер течения коронарного атеросклероза у мужчин [143].

В настоящем исследовании выявлена статистически незначимая (p = 0,44) тенденция к более старшему возрасту лиц женского пола (70,7 ± 6,6) года) по сравнению с пациентами мужского пола (62,4 ± 8,5) года). Полученные результаты согласуются с мировыми данными. Так по результатам российского исследования женщины переносили инфаркт миокарда значительно позже, чем мужчины, более высокие показатели смертности в основном определялись сопутствующими заболеваниями, главным предиктором смерти у мужчин был повторный инфаркт миокарда [17].

Типичными жалобами у пациентов диссертационного исследования являлись: снижение толерантности к физическим нагрузкам, одышка при физической активности, отеки нижних конечностей, ортопноэ. Полученные данные согласуются с диагностическими стандартами хронической сердечной недостаточности, описанными в современных клинических рекомендациях, и воспроизводят результаты крупных многоцентровых исследований, таких как ESC-HF-LT (The European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry), HFA-ESC Atlas of Heart Failure, ЭПОХА (Эпидемиологическое обследование больных в Европейской части России), РЕКВАЗА (2018) и ПРИОРИТЕТ-ХСН (2020) [183].

Исследуемая группа характеризовалась высоким коморбидным фоном (индекс коморбидности составил 4,5). Среди заболеваний, ассоциированных с ХСН, выделены: ГБ определена у 245 (94,2 %) пациентов; ишемическая болезнь сердца (первичный ИМ у 88,8 % (n = 231), повторный ИМ – у 11,2 % (n = 29) пациентов); ожирение у 42,3 % (n = 110); ХБП 3а-4 стадии у 33,5 % (n = 87); сахарный диабет 2 типа выявлен у 29,6 % (n = 77); ФП у 26,5 % (n = 69) больных; ППС у 12,7 % (n = 33) исследуемых. При распределении на группы статистических различий по коморбидности не получено. Коморбидность – глобальная медико-социальная проблема, рост которой связан со старением населения, изменением поведенческих факторов, развитием диагностики и

улучшением социально-экономических условий. Термин «коморбидность» (лат. comorbiditas – от «со-» (вместе) и «morbus» (болезнь) был введен Feinstein A. R. (1970) как сопутствующая нозологическая единица относительно основного заболевания. Современная трактовка определяет коморбидность как совокупность двух и более хронических заболеваний, объединенных общими патогенетическими механизмами. В клинической практике используются термины-синонимы (мультиморбидность, полиморбидность, полипатия), отражающие различные аспекты данной проблемы [36]. В клинической практике выделяют два основных подхода к оценке коморбидности: 1) ретроспективный анализ медицинской документации с количественной оценкой сопутствующих заболеваний; 2) прогностическая стратификация пациентов по степени коморбидности. Сравнительное исследование 17 научных работ (включая простой подсчет заболеваний, индекс Чарлсона, системы ACG и CIRS) продемонстрировало клиническую целесообразность использования простых инструментов, особенно индекса Чарлсона [35]. Наши данные согласуются с результатами отечественных и мировых исследований. Так, в исследовании А. А. Айрапетян установлено, что наиболее распространенными заболеваниями, ассоциированными с ХСН, являлись ИБС (55,4 %), на втором месте ГБ (22,5 %), а также нарушение ритма сердца (13,5 %). Из некардиальных причин преобладали СД (31,5 %) и ХБП (31,1 %). Показана зависимость между прогрессированием функционального класса ХСН и увеличение числа коморбидных заболеваний у данной категории больных [37]. По результатам исследования А. С. Сажиной и соавторов получено, что у 43 % пациентов с ХСН индекс коморбидности Чарлсона был 6 и выше; при оценке сопутствующей патологии чаще выявлялись ИБС, ГБ, нарушения ритма сердца (ФП), среди некардиальных заболеваний СД, ХБП, атеросклероз БЦА [57]. Согласно результатам зарубежного исследования отмечено, что у пациентов с ХСН было выявлено в среднем ($4{,}52 \pm 2{,}06$) заболевания. При распределении пациентов по полу выявлено, что у мужчин часто встречались СД, ИБС и онкология. В структуре сопутствующих патологий превалировала ГБ, дислипидемия, аритмии [161].

В рамках проведенного диссертационного исследования осуществлен анализ показателей достижения целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности. В результате динамического диспансерного наблюдения за пациентами с ПИКС и ХСНсФВ, которые получали медикаментозную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями, отмечена положительная динамика в достижении целевых показателей липидного обмена. Статистически значимо увеличилась доля пациентов в годичном исходе, достигших целевого уровня ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л (в основной группе доля пациентов увеличилась с 13,5 % на старте исследования до 61,5 % через 12 месяцев ($p < 0,001$), в то время как в группе сравнения этот показатель увеличился с 11,1 % до 52,2 %, $p < 0,001$). Сравнительный анализ основной группы и группы сравнения продемонстрировал наличие тенденции к более высокой частоте достижения целевых значений ХС ЛНП в основной группе пациентов (без статистически значимых межгрупповых различий, $p = 0,14$). Это может быть обусловлено влиянием комплексной медицинской реабилитации, сочетающей фармакологическую коррекцию дислипидемии с немедикаментозной модификацией факторов риска, а также повышением приверженности и мотивации пациентов к длительной терапии.

Выявленная тенденция согласуется с международными данными о положительном влиянии медицинской реабилитации на контроль факторов сердечно-сосудистого риска, в частности дислипидемию. Так, в систематический обзор с метаанализом, который посвящен оценке влияния кардиореабилитации на липидный профиль, вошли 51 рандомизированное контролируемое исследование с общим количеством участников 10 286 человек. Анализ охватил публикации за период с 1979 по 2022 год. Результаты продемонстрировали статистически значимое положительное влияние реабилитации на показатели липидного обмена: статистически значимое снижение уровня ХС ЛНП ($p < 0,001$), триглицеридов ($p < 0,001$) и общего холестерина ($p < 0,001$), повышение уровня ХС ЛВП ($p < 0,001$). Результаты работы говорят о положительном влиянии медицинской реабилитации на дислипидемию [180].

В другой метаанализ, опубликованный в 2025 году, были включены

148 рандомизированных контролируемых исследований с общим количеством участников 8 673 человека. Из них 5 273 пациента были рандомизированы в группы с физическими тренировками, тогда как 3 400 составили контрольную группу с обычной физической активностью. Анализ данных продемонстрировал статистически значимое снижение атерогенных фракций липидного профиля (ХС ЛНП, триглицеридов и общего холестерина) под влиянием регулярных физических тренировок. Полученные результаты подтверждают гиполипидемический эффект дозированных физических нагрузок, что доказывает ключевую роль физических тренировок в комплексном реабилитационном лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [181].

В нашем исследовании проведена оценка годичной приверженности к лечению, в основной группе данный показатель составил 93,1 %, в группе сравнения – 68,1 % ($p < 0,001$). Полученные результаты убедительно свидетельствуют о положительном влиянии реабилитационных мероприятий на повышение приверженности больных ХСНсФВ, что имеет важное значение для оптимизации ведения данной категории больных и согласуется с литературными данными.

По данным российских и международных исследований, пациенты с ХСН характеризуются недостаточным уровнем приверженности терапии. В исследовании В. Н. Лариной и соавторов проведена оценка приверженности терапии больных ХСН с использованием шкалы Национального общества доказательной фармакотерапии, где 0 баллов соответствовали полной приверженности, а ≥ 1 балла – неполной. В исследование включены следующие пациенты: 33 больных ХСНсФВ ЛЖ (50,8 %, средний возраст (76,2 ± 6,6) года), 32 пациента с умеренно сниженной и низкой ФВ ЛЖ (49,2 %, средний возраст (69,8 ± 7,7) года), при этом все пациенты были коморбидными (≥ 2 сопутствующих заболеваний). По результатам работы отмечены статистически значимые различия в приверженности терапии: полная приверженность лечению определа у 87,5 % больных ХСН с низкой и умеренно сниженной ФВ ЛЖ и у 57,6 % больных ХСНсФВ ($p = 0,007$). Основной причиной неполной

приверженности лечению в 61,1 % случаев отмечена забывчивость приема медикаментозной терапии. Полученные результаты обосновывают необходимость дифференцированного подхода к повышению приверженности лечению, особенно больных ХСНсФВ [42].

В другом российском исследовании проведено проспективное сплошное анкетирование 1 018 пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Осуществлялся сравнительный анализ уровня приверженности к лечению на этапе первичного обследования, а также через 6 и 24 месяца динамического наблюдения. Полученные данные свидетельствуют о достоверном повышении приверженности к оптимальной фармакотерапии в течение 12-месячного периода по сравнению с исходными показателями. Установлено, что формирование партнерских взаимоотношений «врач-пациент» представляет собой ключевой фактор обеспечения преемственности клинического ведения и совершенствования качества оказания кардиологической помощи [59].

Аналогичная тенденция отмечена в ряде других отечественных исследований [66, 67, 84].

В зарубежном исследовании проведена оценка уровня приверженности больных ХСН, госпитализированных в кардиологическое отделение с помощью стандартизированного опросника приверженности к лечению хронических заболеваний (ACDS) в сочетании с авторской анкетой. Анализ полученных данных выявил средний уровень приверженности у 39,05 % участников, высокий уровень – у 34,29 %, тогда как 26,67 % продемонстрировали низкий уровень приверженности. При этом у большинства пациентов (n = 66) отмечен удовлетворительный уровень знаний о своем заболевании и принципах терапии. Результаты исследования свидетельствуют о преобладании умеренного уровня приверженности к лечению больных ХСН, что указывает на необходимость внедрения комплексных программ по улучшению комплаентности в данной категории больных. Выявленная корреляция между уровнем информированности пациентов и соблюдением рекомендаций по лечению подчеркивает важность образовательных вмешательств в тактике ведения больных с ХСН [157].

В ходе проведения диссертационного исследования медицинская реабилитация благоприятно повлияла на улучшение систолической функции сердца (ФВ ЛЖ в момент включения в исследование (56,0 ± 3,0) % и через 12 месяцев (65,3 ± 3,6) %, p = 0,048); на динамику функционального статуса больных (исходно ФК II 49,2 % (n = 65) и через 12 месяцев 62,3 % (n = 81), p = 0,03; исходно ФК III – 42,5 % (n = 56) и через 12 месяцев 26,2 % (n = 34), p = 0,01), а также повышение показателей качества жизни (исходно (60,3 ± 7,3) и через 12 месяцев (82,5 ± 6,6) балла (p = 0,02). При анализе частоты госпитализаций установлено, что в группе сравнения частота госпитализаций по поводу ОДСН была в 4,76 раза выше, чем в основной группе (ОШ 4,762, 95 %-й ДИ 2,788–8,132, p < 0,001); к тому же вероятность комбинированной конечной точки выше в 8,66 раза (ОШ 8,667, 95 %-й ДИ 4,888–15,366, p < 0,001), а вероятность летального исхода в 8,62 раза выше во второй группе (ОШ 8,628, 95 %-й ДИ 1,931–38,545, p < 0,001), чем в группе больных, которые прошли курс восстановительного лечения.

Согласно мировым и отечественным исследованиям медицинская реабилитация, которая включает образовательный аспект, физические тренировки и психологическую коррекцию является одним из способов профилактики быстрого прогрессирования и развития осложнений ХСН и направлена на стабилизацию состояния, повышение качества жизни, снижение инвалидизации и сохранения трудоспособности. Количество Российских исследований по эффективности кардиоребалитации у пациентов с ХСН ограничено, литературные обзоры построены на результатах зарубежных исследований. Так, обзор литературы коллег из Пермского государственного медицинского университета им. акад. Е. А. Вагнера, который посвящен проблеме реабилитации пациентов с хронической сердечной недостаточностью, показал, что кардиореабилитация эффективно улучшает переносимость физической нагрузки и качество жизни, минимизирует прогрессирование сердечной недостаточности, связанное с повторными госпитализациями [15]. В клиническом исследовании Р. Е. Токмачева и соавторов, целью которого являлась изучение влияния

физической реабилитации на функциональное состояние у пациентов с ХСН отмечено, что годовая программа физической реабилитации достоверно улучшает функциональный статус больных данной группы [85]. Результаты других соотечественников показали, что при дополнении к медикаментозной терапии 6-месячной программы физических тренировок больным с ХСН достоверно увеличивается толерантность к физическим нагрузкам (при II ФК на (14,4 ± 2,2) % от исходного показателя по данным велоэргометрии и при III ФК на (24,8 ± 3,1) %, $p < 0,05$), повышается ФВ ЛЖ (на 6,5 % у пациентов с ФК III) и улучшается качество жизни (на (28,4 ± 3,8) % через 6 месяцев) [8]. В проспективное когортное исследование, которое посвящено оценке эффективности комплексной кардиореабилитации у пациентов с острым инфарктом миокарда, включено 610 пациентов после успешного чрескожного коронарного вмешательства по поводу ОИМ. Из них 430 пациентов завершили 150-дневную программу амбулаторной реабилитации, а 180 пациентов составили контрольную группу без проведения медицинской реабилитации. В течение среднего периода наблюдения (6,1 ± 4,0) года в основной группе зафиксировано статистически значимое снижение частоты основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с контрольной группой [119]. Метаанализ зарубежных результатов данных клинических исследований за последнее десятилетие систематизирован в Кокрейновском обзоре. По итогу анализа 60 исследований с более 8 000 участников было показано, что медицинская реабилитация снижает риск госпитализаций по всем причинам и госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН, а также приводит к улучшению клинического течения ХСН. В Кокрейновском обзоре, опубликованном в 2018 году, включили в обзор рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых сравнивались два вида вмешательства: физические упражнения как часть комплексной кардиологической реабилитации с периодом наблюдения от шести месяцев и более в сравнении с группой контроля (отсутствие физических упражнений). В обзор были включены 44 исследования с общим количеством пациентов –

5 783 человека. Было показано, что кардиологическая реабилитация с использованием физических упражнений по сравнению с контрольной группой (без физических упражнений) приводит к снижению количества госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности, а также к возможному снижению смертности в долгосрочной перспективе [134]. Метаанализ CROS II представляет оценку эффективности стандартизированных программ медицинской реабилитации. В анализ вошло 31 исследование, из них три рандомизированных контролируемых исследования, девять проспективных контролируемых когортных исследований, 19 ретроспективных контролируемых когортных исследований с общей численностью пациентов – 228 337 человек с ССЗ. Результаты демонстрируют достоверное снижение общей смертности при участии в программах кардиореабилитации после острых коронарных событий и хирургической реваскуляризации. В тоже время авторы подчеркивают, что особое значение приобретает необходимость дальнейших исследований для оптимизации протоколов кардиореабилитации и разработки объективных критериев оценки ее эффективности [127].

Все участники основной группы и группы сравнения диссертационного исследования на основании оценки «мягких» и «жестких» конечных точек были разделены на подгруппы благоприятного и неблагоприятного исхода. Было отмечено, что среди пациентов, которые прошли медицинскую реабилитацию, доля лиц с благоприятным исходом была выше (74,2 %, n = 98), чем в группе сравнения (36,7 %, n = 47; p < 0,001).

В группе пациентов, которые прошли медицинскую реабилитацию, выявлен признак, который показал значимую связь с благоприятным исходом: более низкий ФК ХСН (ФК I-II) (ОШ = 3,300; 95 %-й ДИ 1,460–7,461; p = 0,003); а также обратил на себя внимания фактор, который показал тенденцию к ассоциации с благоприятным исходом: факт проведения реваскуляризации коронарных артерий (ОШ = 4,222; 95 %-й ДИ 0,894–19,937; p = 0,051). При оценке параметров, которые связаны с неблагоприятным исходом, отмечены следующие: женский пол (ОШ = 2,630; 95 %-й ДИ 1,175–5,883; p = 0,017), ФК III

ХСН (ОШ = 2,908; 95 %-й ДИ 1,299–6,508; p = 0,008), ожирение I–III степени (ОШ = 3,023; 95 %-й ДИ 1,340–6,817; p = 0,006), передняя локализация инфаркта миокарда (ОШ = 2,320; 95 %-й ДИ 1,048–5,137; p = 0,036), приобретённый порок сердца в анамнезе (ОШ = 3,975; 95 %-й ДИ 1,232–12,831; p = 0,015), ХБП 3а-4 стадии (ОШ = 2,813; 95 %-й ДИ 1,259–6,281; p = 0,010). Сахарный диабет 2-го типа имел тенденцию к взаимосвязи с неблагоприятным исходом (ОШ = 1,938; 95 %-й ДИ 0,856–4,388; p = 0,109). При оценке признаков в группе больных, которые не прошли медицинскую реабилитацию выявлено, что ФК I-II ХСН (ОШ = 2,439; 95 %-й ДИ 1,163–5,117; p = 0,017) достоверно повышал вероятность благоприятного исхода, а факт проведение реваскуляризации КА имел тенденцию к благоприятному исходу (ОШ = 8,179; 95 %-й ДИ 0,450–148,532); p = 0,056). В течение 12 месяцев достоверно увеличивали риск неблагоприятного исхода: ФК III (ОШ = 2,439; 95 %-й ДИ 1,163–5,117; p = 0,017); ожирение I–III степени (ОШ = 2,311; 95 %-й ДИ 1,066–5,011; p = 0,032); ХБП 3а-4 стадии (ОШ = 2,677; 95 %-й ДИ 1,172–6,115; p = 0,017).

При проведении дополнительного статистического анализа в подгруппах пациентов с ПИКС + ХСН + СД 2 типа (n = 40), а также с ПИКС и ХСН без СД 2-го типа (n = 92), была зарегистрирована положительная динамика ключевых функциональных показателей в обеих группах. Однако более значимые изменения функционального класса ХСН наблюдались в группе без сопутствующего СД 2-го типа. Полученные данные позволяют предположить возможное негативное влияние СД 2-го типа на эффективность реабилитационных мероприятий у данной категории пациентов, что диктует необходимость дальнейших исследований. Также установлено, что в подгруппе пациентов с СД 2-го типа отмечалась тенденция к увеличению частоты госпитализаций по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности (32,5 % (n = 13) по сравнению с группой без СД 2-го типа (19,6 % (n = 18), p = 0,11), что соответствует данным отечественных исследований. В работе Н. А. Козиоловой, посвященной изучению частоты встречаемости, факторов риска и особенностей течения декомпенсации сердечной

недостаточности у пациентов с предиабетом, было показано, что к факторам риска развития острой декомпенсации сердечной недостаточности у данной категории пациентов относятся ожирение (ИМТ > 30 кг/м²), гипертрофия левого желудочка, хроническая болезнь почек, неалкогольная жировая болезнь печени и активация системного воспаления [35].

Данные, полученные российскими исследователями, показали, что вероятность неблагоприятного долгосрочного прогноза повышал высокий балл по шкале оценки клинических состояний, в то время как интегральный показатель ФВ ЛЖ и ФК ХСН не показали свое влияние на прогноз. Факторы, которые регистрировались у пациентов с благоприятным исходом: более высокие показатели теста 6-минутной ходьбы и систолического АД [14]. Похожие данные показаны в работе Е. В. Хазова и соавторов, цель которой – оценка 5-летних исходов у пациентов с ХСН. В ней отмечено, что у пациентов с ХСНсФВ смертность от всех причин была выше у пациентов с ИМТ > 30 кг/м^2, а также при более высоком ФК ХСН (III-IV) [90]. В исследовании Б. У. Марданова и соавторов, цель которого – изучение клинико-демографических и лабораторных показателей для 2-летного прогноза больных с ХСН и СД 2-го типа, отмечено, что наличие СД отягощало течение ХСН и увеличивало частоту повторных госпитализаций и случаев смерти [45]. Еще одно отечественное исследование показало, что у больных после инфаркта миокарда наличие хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета ухудшает прогноз выживаемости [44]. В исследовании BIOSTAT-CHF высокие риски смертности и госпитализаций регистрировались у пациентов с ХСН ишемического генеза. Аналогично высокие показатели наблюдались при наличии ХСН с ХБП [146]. Распространение кардиоренального синдрома (КРС) было оценено в исследование Manla Y. et.el. В результате выявлено, у каждого третьего пациента наблюдается КРС, а у каждого четвертого – анемия, связанная с КРС. Также было отмечено, что анемия была связана с увеличение частоты повторных госпитализаций по любой причине в течении года у пациентов с КРС [186]. В исследовании ALLHAT, которое охватило более 42 000 пациентов, изучалось

влияние ГБ и её медикаментозного лечения на риск развития ХСН в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС), включая случаи с проведённой реваскуляризацией миокарда и без реваскуляризации миокарда. Результаты показали, что реваскуляризация при ИБС играет ключевую роль в профилактике ХСН [166]. В крупном метаанализе JACC отражены основные исследования, которые связаны с проведение коронарной реваскуляризации у пациентов с СН. Данные исследования CHART-2 демонстрируют более высокие показатели выживаемости, а также ФВ ЛЖ у пациентов с ХСНсФВ после проведения полной реваскуляризации по сравнению с больными без проведения полной реваскуляризации. Аналогичные данные показаны в другом зарубежном исследовании, где отмечено, что полная коронарная реваскуляризация ассоциирована с благоприятным прогнозом у пациентов как с острой СН, так и ХСН [150].

В нашем исследовании показатель Nt-proBNP соответствовал клинической картине исследуемой группы больных (Me 546 [369; 759] пг/мл).

Современные клинические рекомендации выделяют BNP и Nt-proBNP как наиболее достоверные и основные маркеры диагностики ХСН и нарушений миокардиальной функции [23, 33, 34]. В тоже время данные показатели обладают не только диагностической, но и важной прогностической значимостью. Так в отечественном исследовании было показано, что уровни NT-proBNP > 746 пг/мл можно рассматривать как предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов ХСНсФВ [44].

Международные исследования подтверждают прогностическую ценность NT-proBNP. В исследовании PARADISE-MI уровень NT-proBNP также был независимо связан со смертью от всех причин (отношение рисков 1,74 [95 %-й ДИ, 1,38–2,21]), с комбинированной конечной точкой (фатальный или нефатальный инфаркт миокарда или инсульт) (отношение рисков, 1,24 [95 %-й ДИ, 1,05–1,45]) [168]. Результаты зарубежного исследования продемонстрировали, что более высокие показатели Nt-proBNP ассоциированы с повышенным риском госпитализаций и летального исхода [120]. В ряде других

международных исследований, таких как PARAGON-HF [105], EMPEROR-Preserved [130] прослеживается аналогичная тенденция.

Эти данные подчеркивают важность мониторинга NT-proBNP для стратификации риска и индивидуализации терапии у пациентов с ХСНсФВ, что может способствовать улучшению клинических исходов в данной популяции.

В диссертационной работе проведено молекулярно – генетическое тестирование пациентов с анализом полиморфизмов rs5065 гена NPPA, кодирующий предсердный натрийуретический пептид и rs632793 гена NPPB, кодирующие мозговой натрийуретический пептид. Было отмечено, что пациенты с генотипом G/G rs5065 гена NPPA и генотипами T/C, C/C rs632793 гена NPPB имели достоверно более высокие уровни Nt-proBNP ($p < 0,001$). Результаты соответствуют зарубежному исследованию, где показано, что вариант rs632793 имел более высокие медианные концентрации BNP и Nt-proBNP в плазме [107]. Анализ распределения генотипов полиморфизма rs5065 гена NPPA показал, что пациенты с ХСНсФВ при наличии генотипа G/G имеют в 3,4 раза выше вероятность неблагоприятного исхода (ОШ 3,357; 95 %-й ДИ 1,025–10,999; $p = 0,035$), аналогично, как и аллель G продемонстрировал связь с повышенным риском неблагоприятного исхода (ОШ 1,805; 95 %-й ДИ 1,159–2,813; $p = 0,009$). Определена статистичсеки значимая связь генотипа G/G с развитием повторного ИМ (ОШ 5,139, 95 %-й ДИ 1,593–16,583, $p = 0,003$). При межгрупповой гендерной сравнительной оценке частот генотипов rs5065, а также генотипов полиморфизма rs632793 гена NPPB и статистическом анализе отношения шансов в группе благоприятного и неблагоприятного прогноза достоверных различий не получено. При разделении пациентов на основную группу и группу сравнения достоверных различий в ассоциативных связях rs5065 и rs632793 с риском неблагоприятного исхода не выявлено, но имелась тенденция к связи генотипа G/G rs5065 гена NPPA с риском неблагоприятного исхода в обеих группах (основная группа – ОШ 3,065; 95 %-й ДИ 0,588–15,971; $p = 0,165$; группа сравнения – ОШ 4,351; 95 % ДИ 0,518-36,520; $p = 0,142$), что соответствовало данным сравнительного анализа ассоциации прогноза с изучаемыми генами в общей выборке больных. Когортное

зарубежное исследование, в результате многофакторного регрессионного анализа рисков Кокса, продемонстрировало связь гена NPPA с сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с ХСН и ФП [177]. В другом исследовании минорный вариант гена ANP rs5065 показал связь с острым коронарным синдромом и неблагоприятным прогнозом при ИБС [152].

В результате полученных клинико-функциональных и молекулярно – генетических данных пациентов с ХСНсФВ, в диссертационном исследовании была разработана математическая модель прогнозирования снижения фракции выброса левого желудочка через 12 месяцев. В анализ были отобраны 50 параметров. Для более подробной оценки включены 9 факторов, которые наиболее коррелировали с фракцией выброса левого желудочка: Nt-proBNP, ХБП, гемоглобин, ТТГ, ХС-ЛВП, rs5065 гена NPPA, КСО, объем левого предсердия, факт проведения медицинской реабилитации. Анализ показал, что отсутствие проведения медицинской реабилитации являлось наиболее значимым фактором, влияющим на снижение ФВ ЛЖ. Повышение уровня ХС-ЛПП, ТТГ и гемоглобина уменьшало вероятность снижения ФВ ЛЖ, тогда как повышение Nt-proBNP, КСО и объема левого предсердия ассоциировано с увеличением вероятности снижения систолической функции сердца. Наличие генотипа A/G и G/G rs5065 связано с уменьшением вероятности снижения ФВ ЛЖ. Интерфейс прогностической модели представлен в двух вариантах: в табличном процессоре Excel и веб-приложением. В научной литературе практически отсутствуют данные о математических моделях в медицине у пациентов с ХСНсФВ. Отечественные авторы создали способ оценки прогноза выживаемости больных с ХСНнФВ для амбулаторного звена медицинской помощи, который показал свою высокую точность (более 90 %) [70]. Скородумова Е. Г. и соавторы провели исследования с целью построения модели прогноза летального исхода у пациентов с ХСНпФВ в течение 2-летнего периода после госпитализации по поводу ОДСН. Параметры, которые были включены в модель: RDW-CV, СКФ, ХБП, пол, эритроциты и переднезадний размер левого предсердия. Разработанная модель характеризовалась высокой чувствительностью (более 88 %) и

специфичностью (91,8 %) и демонстрировала алгоритм для прогноза летальности в течение 2 лет после индексного события. В исследовании Драгомирецкой Н. А. и соавторов разработана многофакторная модель прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка, включающая следующие факторы: Nt-proBNP, наличие перенесенного ИМ и пневмония при поступлении [47]. Работа L. Chen et al. нацелена на оценку раннего ухудшения фракции выброса левого желудочка на смертность пациентов с ХСНсФВ и выявление предикторов ухудшения ФВ ЛЖ. По результатам получено, что предикторами ухудшения ФВ ЛЖ являлись низкие уровни ЛПВП, увеличение конечно-диастолического размера, а также наличие в анамнезе фибрилляции предсердий и сахарного диабета [165]. В работе Cho E. J. et al. была исследована связь между изменчивостью печеночных ферментов и риском смертности и сердечно-сосудистых исходов в общей когорте. В исследование было включено более 6 млн человек, а период наблюдения составил 6 лет. В результате было получено, что высокая изменчивость АЛТ, АСТ и ГГТ была связана с сердечной недостаточностью, высоким риском смерти от всех причин, ФП и ИМ [159]. В исследовании зарубежных авторов, отмечено, что более низкие показатели Nt-proBNP имели менее выраженные изменения по эхокардиографии, а также более низкие показатели смертности и госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН [160]. Согласно результатам зарубежного литературного обзора, в которое было включено более 3,5 тыс. исследований с более чем 130 тыс. участников, выявлено, что низкие показатели ТТГ были ассоциированы с более высоким риском смерти от всех причин и смерти от ССЗ [189].

Таким образом, на фоне комплексной медицинской реабилитации больные с ХСНсФВ имеют более высокую частоту благоприятного исхода, чем пациенты, которые отказались от проведения медицинской реабилитации. С целью выявления риска неблагоприятного прогноза возможно рекомендовать молекулярно-генетическое исследование rs5065 гена NPPA для разработки

персонализированной стратегии ведения пациентов исследуемой группы в клинике внутренних болезней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках диссертационного исследования выполнена комплексная оценка клинико-функциональных и молекулярно-генетических показателей у коморбидных больных с перенесенным инфарктом миокарда и ХСНсФВ в условиях медицинской реабилитации. Установлено, что в исследуемой группе пациентов (n = 260) наблюдалось преобладание мужчин (64,2 %) и лиц старше трудоспособного возраста (56,1 %). У большинства больных была диагностирована ХСН 1-й стадии (87,3 %) с II-III функциональным классом по NYHA (92,7 %). Основными клиническими проявлениями являлись снижение толерантности к физической нагрузке, одышка при физической активности, отеки нижних конечностей и ортопноэ. Группа характеризовалась высоким коморбидным фоном: средний индекс коморбидности Чарлсона составил 4,5. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались гипертоническая болезнь (94,2 %, n = 245), фибрилляция предсердий (26,5 %, n = 69), ХБП 3а-4 стадии (33,5 %, n = 87), СД 2 типа (29,6 %, n = 77), ожирение (42,3 %, n = 110), приобретенные пороки сердца (12,7 %, n = 33), атеросклеротическое поражение брахиоцефальных (65,8 %, n = 171) и периферических артерий (18,8 %, n = 49). В анамнезе 19,2 % пациентов (n = 50) отмечена перенесенная коронавирусная инфекция.

В ходе молекулярно-генетического тестирования 260 пациентов проведен анализ однонуклеотидных полиморфизмов rs632793 (ген NPPB) и rs5065 (ген NPPA) с оценкой ассоциаций методом отношения шансов. Установлена статистически значимая связь генотипа G/G rs5065 гена NPPA с риском развития повторного инфаркта миокарда (ОШ 5,139; 95 %-й ДИ 1,593–16,583; p = 0,003), тогда как для полиморфизма rs632793 гена NPPB межгрупповые различия частот генотипов не достигли уровня статистической значимости. Анализ ассоциаций исследуемых генетических маркеров с коморбидными состояниями выявил достоверную взаимосвязь генотипа T/C rs632793 гена NPPB с развитием фибрилляции предсердий (ОШ 2,442; 95 %-й ДИ 1,383–4,313; p = 0,002). Кроме

того, обнаружена потенциально протективная роль генотипа C/C rs632793 гена NPPB в отношении развития сахарного диабета 2 типа у пациентов с ХСНсФВ (ОШ 0,161; 95 %-й ДИ 0,037–0,693; p = 0,006).

Сравнительный анализ первой и второй группы не показал статистических различий по основным характеристикам пациентов. Обе группы были сопоставимы по гендерно-возрастной структуре, клинико-функциональным параметрам ХСН (стадии, фенотипу, функциональному классу и длительности заболевания), особенностям ПИКС (локализации и клиническому течению), по объему рекомендованной болезнь-модифицирующей терапии и коморбидности (индекс коморбидности 4,4 (основная группа) и 4,6 (группа сравнения); p = 0,96). Предстадия ХСН зарегистрирована у 5,4 % (n = 7) пациентов основной группы и 5,5 % (n = 7) группы сравнения (p = 0,95), у 87,7 % (n = 116) больных основной группы определена ХСН 1-й стадии, в группе сравнения – 86,7 % (n = 111) (p = 0,78), 2 стадия ХСН в основной группе выявлена у 6,8 % (n = 9) больных, в группе сравнения – 7,8 % (n = 10), p = 0,76. При объективном осмотре пациентов обеих групп определены следующие средние уровни параметров: тест 6-минутной ходьбы для первой группы составил – (277,3 ± 42,1) м, для второй – (264,1 ± 39,7) м, p = 0,81. Распределение функциональных классов в основной группе произошло следующим образом: ФК I – 7,5 % (n = 10), ФК II – 49,2 % (n = 65), ФК III – 42,5 % (n = 56), ФК IV – 0,8 % (n = 1); в группе сравнения ФК I – 6,2 % (n = 8), ФК II – 43,8 % (n = 56), ФК III – 50,0 % (n = 64), ФК IV – не зарегистрирован. По данным эхокардиографии, исходная ФВ ЛЖ в основной группе составила (56,0 ± 3,0) %, тогда как в группе сравнения – (57,8 ± 4,0) %. У всех участников исследования был зарегистрирован повышенный уровень натрийуретических пептидов (НУП), что служило дополнительным подтверждением диагноза ХСН. Первичная оценка качества жизни по шкале EQ-5D продемонстрировала сниженные показатели в обеих группах. В основной группе средний балл составил 60,3 ± 7,3, в группе сравнения – 65,4 ± 5,7 (p = 0,58), что свидетельствует об отсутствии достоверных различий между группами на момент включения в исследование.

В ходе второго этапа исследования осуществлен повторный анализ клинико-функциональных и специальных параметров с оценкой «мягких», «жестких» конечных точек и комбинированной конечной точки.

При оценке динамики через 12 месяцев клинико-функциональных параметров отмечено, что у больных, которые прошли курс реабилитации наблюдалось статистически значимое улучшение ФВ ЛЖ на 9,3 % от исходного значения (в начале исследования: (56,0 ± 3,0) %, через год: (65,3 ± 3,6) %, p = 0,048); функционального состояния (увеличение результата теста 6-минутной ходьбы на 128,1 м, на старте исследования: (277,3 ± 42,1) м, через 12 месяцев: (405,4 ± 35,6) м, p = 0,02); увеличение количества пациентов с ФК II ХСН на 13,1 %, снижение количества пациентов с ФК III на 16,3 % (исходно: ФК II – 49,2 % (n = 65) и через 12 месяцев 62,3 % (n = 81), p = 0,03; исходно: ФК III – 42,5 % (n = 56) и через 12 месяцев: 26,2 % (n = 34), p = 0,01), а также повышение качества жизни на 22,2 балла по опроснику EQ-5D (на старте: (60,3 ± 7,3) и через 12 месяцев: (82,5 ± 6,6) балла, p = 0,02).

При анализе «жёстких» конечных точек в основной группе и группе сравнения было установлено, что у пациентов, которые отказались от медицинской реабилитации, частота госпитализаций по поводу ОДСН увеличилась в 4,76 раза (ОШ 4,762; 95 %-й ДИ 2,788–8,132; p < 0,001). Кроме того, вероятность достижения комбинированной конечной точки была выше в 8,66 раза (ОШ 8,667; 95 %-й ДИ 4,888–15,366; p < 0,001), а риск летального исхода в течение года возрастал в 8,62 раза (ОШ 8,628; 95 %-й ДИ 1,931–38,545; p < 0,001) по сравнению с основной группой.

В результате, в первой группе 98 пациентов вошли в группу благоприятного исхода (71 мужчин и 27 женщин), а 34 пациента составили группу неблагоприятного исхода (17 мужчин и 17). В группе сравнения благоприятный исход наблюдался у 47 пациентов (34 мужчины и 13 женщин), тогда как неблагоприятный исход зарегистрирован у 81 пациента (45 мужчин и 36 женщин).

Далее проведен анализ факторов, которые влияли на исход у коморбидных пациентов с ХСНсФВ. Благоприятный исход в обеих группах ассоциировался с

более низким функциональным классом ХСН (I-II): в основной группе (ОШ = 3,300; 95 %-й ДИ 1,460–7,461, p = 0,003), в группе сравнения (ОШ = 2,439; 95 %-й ДИ 1,163–5,117, p = 0,017). Также отмечалась тенденция к связи благоприятного исхода с реваскуляризацией коронарных артерий (в основной группе ОШ = 4,222 (p = 0,051) и в группе сравнения ОШ = 8,179 (p = 0,056). Неблагоприятный исход в основной группе достоверно ассоциировался с женским полом (ОШ = 2,630, p = 0,017), ФК III ХСН (ОШ = 2,908, p = 0,008), ожирением I–III степени (ОШ = 3,023, p = 0,006), передней локализацией инфаркта миокарда (ОШ = 2,320, p = 0,036), приобретенным пороком сердца (ОШ = 3,975, p = 0,015) и ХБП 3а-4 стадии (ОШ = 2,813, p = 0,010), с тенденцией для СД 2-го типа (ОШ = 1,938, p = 0,109). В группе сравнения неблагоприятный исход связан с ФК III (ОШ = 2,439, p = 0,017), ожирением I-III степени (ОШ = 2,311, p = 0,032) и ХБП 3а-4 стадии (ОШ = 2,677, p = 0,017). Анализ молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с благоприятным и неблагоприятным исходом через 12 месяцев, у коморбидных больных ХСНсФВ (n = 260) определил достоверную связь генотипа G/G полиморфизма rs5065 гена NPPA (ОШ 3,357; 95 %-й ДИ 1,025–10,999; p = 0,035) и аллеля G (ОШ 1,805; 95 %-й ДИ 1,159–2,813; p = 0,009) с повышенным риском развития неблагоприятного исхода ХСНсФВ у коморбидных больных. Сравнительный анализ полиморфизмов rs5065 (NPPA) и rs632793 (NPPB) не выявил статистически значимых ассоциаций с годовыми исходами в исследуемых группах (в основной группе (n = 132) и группе сравнения (n = 128). Однако наблюдалась тенденция к связи генотипа G/G rs5065 с неблагоприятным исходом в обеих группах: в основной группе (ОШ 3,065; 95 %-й ДИ 0,588–15,971; p = 0,165) и группе сравнения (ОШ 4,351; 95 %-й ДИ 0,518–36,520; p = 0,142).

Проведенный комплексный анализ клинико-функциональных и молекулярно-генетических характеристик у коморбидных пациентов с ХСНсФВ, а также применение актуальных статических методов обработки данных позволили разработать логистическую регрессионную модель прогнозирования вероятности снижения ФВ ЛЖ через 12 месяцев у коморбидных больных с

ХСНсФВ. Программная модель способа прогнозирования вероятности снижения ФВ ЛЖ включены количественные (Nt-proBNP, гемоглобин, ТТГ, ХС ЛВП, КСО, объём левого предсердия), категориальные (rs5065_A > G: A/A, A/G, G/G; ХБП стадия: нет, стадия 2, стадия 3а, стадия 3б, стадия 4) и бинарные (факт проведения медицинской реабилитации) переменные. При анализе предикторов снижения ФВ отмечено, что отсутствие медицинской реабилитации являлось наиболее значимым предиктором снижения ФВ ЛЖ. Среди показателей достоверно ассоциировались с риском снижения ФВ ЛЖ: Nt-proBNP, КСО, объём левого предсердия, ХБП 3а стадии. В то же время повышение уровня ХС ЛВП, ТТГ и гемоглобина, а также наличие ХБП 3б и 4 стадий были связано с уменьшением вероятности снижения фракции выброса левого желудочка. Вычисление вероятности снижения ФВ ЛЖ у коморбидных больных ХСНсФВ было запрограммировано в табличном процессоре Excel и веб-приложении. Алгоритм данной модели позволит оперативно оценить вероятность снижения ФВ ЛЖ у пациентов с ХСНсФВ.

ВЫВОДЫ

1. Комплексный анализ клинико-функциональных и молекулярно-генетических параметров у коморбидных больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка показал, что генотип G/G rs5065 гена NPPA ассоциирован с развитием повторного инфаркта миокарда (ОШ 5,139, 95 %-й ДИ 1,593–16,583, p = 0,003), генотип T/C rs632793 гена NPPB ассоциирован с развитием фибрилляции предсердий (ОШ 2,442, 95 %-й ДИ 1,383–4,313, p = 0,002), генотип GG rs5065 гена NPPA повышает вероятность неблагоприятного годичного исхода в 3,4 раза (ОШ 3,357; 95 %-й ДИ 1,025–10,999; p = 0,035), аллель G в 1,8 раза (ОШ 1,805; 95 %-й ДИ 1,159–2,813; p = 0,009).

2. При оценке влияния коморбидности больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка статистически значимо увеличивали вероятность неблагоприятного годичного исхода: ХБП 3а-4 стадии (в основной группе: ОШ = 2,813; 95 %-й ДИ 1,259–6,281; p = 0,010, в группе сравнения: ОШ = 2,677; 95 %-й ДИ 1,172–6,115; p = 0,017); ожирение I-III степени (в основной группе: ОШ = 3,023; 95 %-й ДИ 1,340–6,817; p = 0,006; в группе сравнения: ОШ = 2,311; 95 %-й ДИ 1,066–5,011; p = 0,032).

3. Проведение медицинской реабилитации коморбидным больным хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка статистически значимо приводит к увеличению процента благоприятного исхода (в основной группе – 74,2 %, n = 98; в группе сравнения – 36,7 %, n = 47, p < 0,001), увеличению фракции выброса левого желудочка (исходно (56,0 ± 3,0) %, в динамике (65,3 ± 3,6) %, p = 0,048), улучшению функционального состояния (ФК II – исходно 49,2 % (n = 65) и через 12 месяцев 62,3 % (n = 81), p = 0,03; ФК III – исходно 42,5 % (n = 56) и через 12 месяцев 26,2 % (n = 34), p = 0,01, увеличение дистанции по результату теста 6-минутной ходьбы – исходно (277,3 ± 42,1) м и через 12 месяцев (405,4 ± 35,6) м, p = 0,02),

повышению качества жизни (исходно (60,3 ± 7,3) балла и в динамике (82,5 ± 6,6) балла, p = 0,02).

4. В группе пациентов, которые отказались от медицинской реабилитации, в 4,76 раза увеличивалась частота госпитализаций по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ОШ 4,762, 95 %-й ДИ 2,788–8,132, p < 0,001), вероятность комбинированной конечной точки в 8,66 раза (ОШ 8,667, 95 %-й ДИ 4,888–15,366, p < 0,001) и возрастала вероятность смертельного годичного исхода в 8,62 раза (ОШ 8,628, 95 %-й ДИ 1,931–38,545, p < 0,001) по сравнению с основной группой.

5. Прогнозируемая вероятность снижения фракции выброса левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка определяется на основании регрессионной логистической модели, которая включает Nt-proBNP, ХБП, гемоглобин, ТТГ, ХС ЛВП, rs5065 гена NPPA, КСО, объем левого предсердия и факт проведения медицинской реабилитации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется дополнительное проведение молекулярно-генетического тестирования полиморфизма rs5065 гена, кодирующего предсердный натрийуретический пептид (NPPA) для прогнозирования клинического исхода у коморбидных больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

2. Рекомендуется проведение комплексной годичной медицинской реабилитации с целью улучшения функционального состояния, повышения качества жизни, снижения частоты госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности и смертности коморбидных пациентов хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

3. Рекомендуется использовать программную модель способа прогнозирования вероятности снижения фракции выброса левого желудочка через 12 месяцев у коморбидных больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертония
АД	артериальное давление
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АМКР	антагонисты минералокортикоидных рецепторов
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АРА	антагонисты рецепторов ангиотензина II
АРНИ	ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина
АКШ	аортокоронарное шунтирование
БАБ	бета-адреноблокаторы
БЦА	брахицефальные артерии
ГГТП	гамма-глютамилтранспептидаза
ГБ	гипертоническая болезнь
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ЖЭС	желудочковая экстрасистолия
ЗСЛЖ	задняя стенка левого желудочка
ИАПФ	ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
иНГКТ-2	ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2‑го типа
ИМ	инфаркт миокарда
ИМТ	индекс массы тела
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
ИПМР	индивидуальная программа медицинской реабилитации
КДО	конечно-диастолический объем
КСО	конечно-систолический объем
КДР	конечно-диастолический размер
КСР	конечно-систолический размер

ЛЖ	левый желудочек
ЛЖ	левое предсердие
МЖППЖ	межжелудочковая перегородка правого желудочка
ММЛЖ	масса миокарда левого желудочка
НЛС ЛЖ	нарушение локальной сократимости левого желудочка
МР	медицинская реабилитация
НУП	натрийуретические пептиды
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
ОДСН	декомпенсации хронической сердечной недостаточности
ОИМ	острый инфаркт миокарда
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОНП	однонуклеотидные последовательности
ЛЖ	левый желудочек
ОХС	общий холестерин
ОТ	окружность талии
ОШ	отношение шансов
ПИКС	постинфарктный кардиосклероз
ППС	приобретенные пороки сердца
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД	систолическое артериальное давление
СОЭ	синдром оседания эритроцитов
СДЛА	систолическое давление в легочной артерии
СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	триглицериды
ТП	трепетание предсердий

ТТГ	тиреотропный гормон
ТШХ	тести шестиминутной ходьбы
ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФК	функциональный класс
ФП	фибрилляция предсердий
УЗИ	ультразвуковое исследование
УО	углеводный обмен
ХМЭКГ	холтеровское мониторирование электрокардиографии
ХБП	хроническая болезнь почек
ХС ЛВП	липопротеиды высокой плотности
ХС ЛНП	липопротеиды низкой плотности
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ХСНсФВ	хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка
ЧСС	частота сердечных сокращений
ШОКС	шкала оценки клинического состояния
ШРМ	шкала реабилитационной маршрутизации
ЩФ	щелочная фосфатаза
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
ЧТКА	чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ЭКГ	электрокардиография
ЭХОКГ	эхокардиография
BNP – (brain natriuretic peptide)	мозговой натриуретический пептид
E/e′	отношение пиковых скоростей трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
HbA1c	гликированныйгемоглобин
LASSO	Least Absolute Shrinkage and Selection Operator

NPPA	genesencodingpeptidehormones, NatriureticPeptideA (ген, кодирующийпредсердныйнатрийуретическийпептид (ANP, Atrial Natriuretic Peptide)
NPPB	genesencodingpeptidehormones, Natriuretic PeptideB (ген, кодирующиймозговойнатрийуретическийпептид (BNP, Brain Natriuretic Peptide)
Nt-proBNP	N-концевой фрагмент натрийуретического пропептида B-типа
NYHA	New York Heart Association – Нью-Йоркская ассоциациясердца
ROC-кривая	curve, receiver operating characteristic

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. – № 63(3). – С. 3–12.

2. Александров, А. Г. Организация медицинской реабилитации: пробелы и пути решения / А. Г. Александров, О. А. Обухова // Реабилитология. – 2024. – № 2(3). – С. 295–302.

3. Анализ ключевых показателей вторичной профилактики у пациентов с ишемической болезнью сердца в России и Европе по результатам российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE V / Н. В. Погосова, Р. Г. Оганов, С. А. Бойцов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – № 19 (6). – С. 2739.

4. Анализ эффективности кардиореабилитации у пациентов, прошедших третий этап медицинской реабилитации после перенесенного острого инфаркта миокарда / Н. В. Агранович, Т. В. Харченко, С. Н. Маммаев [и др.] // Вестник ДГМА. – 2023. – № 2. – С. 5–10.

5. Аронов, Д. М. Клиническая эффективность кардиореабилитации в зависимости от длительности реабилитационной программы и приверженности пациентов / Д. М. Аронов, М. Г. Бубнова // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2024. – № 20 (2). – С. 233–240.

6. Аронов, Д. М. Клинические эффекты применения тренировочных программ при кардиореабилитации. Опыт разных стран / Д. М. Аронов, М. Г. Бубнова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – № 23 (2). – С. 3936.

7. Аронов, Д. М. Эффективность физической реабилитации пациентов с хронической сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда / Д. М. Аронов, М. Г. Бубнова // Российский кардиологический журнал. – 2025. – № 30 (1). – С. 5950.

8. Ассоциации повышенного уровня мозгового натрийуретического пептида и хронической сердечной недостаточности и их вклад в выживаемость в российской популяции среднего возраста. По данным исследования ЭССЕ-РФ / С. А. Шальнова, В. А. Куценко, С. С. Якушин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – № 22(6). – С. 3553.

9. Бойцов, С. А. Сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные нарушения / С. А. Бойцов, И. В. Самородская // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2022. – № 122(7). – С. 7–13.

10. Борисов, А. А. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: от патогенеза к лечению / А. А. Борисов, А. Д. Гвоздева, Ф. Т. Агеев // Медицинский вестник Юга России. – 2021. – № 12(2). – С. 6–15.

11. Борисов, Д. В. Использование гормонов щитовидной железы в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: обзор литературы / Д. В. Борисов, Д. Н. Губаева, Е. А. Праскурничий // Проблемы Эндокринологии. – 2020. – № 66(3). – С. 6–14.

12. Бубнова, М. Г. Актуальные проблемы участия и обучения кардиологических пациентов в программах кардиореабилитации и вторичной профилактики / М. Г. Бубнова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – № 19(6). – С. 2649.

13. Бубнова, М. Г. Кардиореабилитация: этапы, принципы и международная классификация функционирования (МКФ) / М. Г. Бубнова, Д. М. Аронов // Профилактическая медицина. – 2020. – № 23(5). – С. 40–49.

14. Виноградова, Н. Г. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике / Н. Г. Виноградова, Д. С. Поляков, И. В. Фомин // Кардиология. – 2020. – № 60(4). – С. 91–100.

15. Владимирский, В. Е. Реабилитация больных хронической сердечной недостаточностью: возможности и нерешенные проблемы / В. Е. Владимирский, Ю. М. Бобылев // Пермский медицинский журнал. – 2021. – № 4. – С. 85–103.

16. Возможности применения телемедицинских технологий в реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Н. Г. Видяева, А. В. Солодухин, С. А. Помешкина, Т. Н. Зверева // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 3. – С. 95–99.

17. Гендерные различия в выживаемости и ее предикторах у пациентов, перенесших инфаркт миокарда: анализ данных регистра РИМИС / О. С. Афонина, С. Ю. Марцевич, А. В. Загребельный [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2024. – № 20 (5). – С. 541–549.

18. Генетическое тестирование в кардиологии с помощью NGS панели: от оценки риска заболевания до фармакогенетики / В. В. Мирошникова, С. Н. Пчелина, М. Ю. Донников [и др.] // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2023. – № 1. – С. 7–19.

19. Глезер, М. Г. Современные подходы к организации помощи пациентам с сердечной недостаточностью / М. Г. Глезер, Т. К. Чернявская // Кардиология. – 2020. – № 60 (8). – С. 106–114.

20. Гудиева, Х. М. Применение алгоритма HFA-PEFF для диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / Х. М. Гудиева, А. Ф. Сафарова, Ж. Д. Кобалава // Клиническая фармакология и терапия – 2020. – № 29(2). – С. 47–50.

21. Динамика и структура смертности от хронической ишемической болезни сердца среди мужчин и женщин в Российской Федерации в 2014–2023 гг. / Р. Н. Шепель, И. В. Самородская, Е. П. Какорина, О. М. Драпкина // Российский кардиологический журнал. – 2024. – № 29(12S). – С. 6198.

22. Долгосрочные результаты амбулаторной реабилитации пациентов после коронарного шунтирования / Т. Н. Зверева, И. В. Самусь, А. А. Пронина, И. Н. Ляпина // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2024. – № 9(3). – С. 57–65.

23. Драпкина, О. М. Натрийуретические пептиды: новые задачи – новые решения / О. М. Драпкина, Р. Н. Шепель, О. Н. Джиоева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2021. – № 20 (7). – С. 3102.

24. Евразийские клинические рекомендации по питанию при сердечно-сосудистых заболеваниях (2024) / А. В. Стародубова, И. Е. Чазова, В. А. Тутельян [и др.] // Евразийский Кардиологический Журнал. – 2024. – № 4. – С. 6–67.

25. Елькина, А. Ю. Полиморфные варианты генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, гена рецептора 1 типа кангиотензину-II как генетические предикторы развития артериальной гипертонии / А. Ю. Елькина, Н. С. Акимова, Ю. Г. Шварц // Российский кардиологический журнал. – 2021. –№ 26(S1). – С. 4143.

26. Иосифов, А. В. Применимость прикроватной диагностики хронической сердечной недостаточности с помощью экспресс-теста для полуколичественного определения уровня NT-proBNP / А. В. Иосифов, О. А. Штегман // Кардиология. – 2024. – № 64(7). – С. 27–30.

27. Исследование EXCEL: длительное наблюдение эффективности медикаментозной и немедикаментозной реабилитации больных сердечной недостаточностью ишемической этиологии / Ю. Н. Беленков, А. С. Лишута, О. А. Слепова [и др.] // Кардиология. – 2024. – № 64(1). – С. 14–24.

28. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя / С. А. Бойцов, О. М. Драпкина, Е. В. Шляхто [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – № 20(5). – С. 3007.

29. Кардиореабилитация и вторичная профилактика / под ред. Д. М. Аронова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 464 с.

30. Клинические аспекты включения пациентов с ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда в программу физической медицинской реабилитации на амбулаторном этапе / О. Ю. Кореннова, Е. П. Приходько, Ю. Е. Юхина [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – № 10(1). – С. 16–25.

31. Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца. 2024 / Российское кардиологическое общество. – Доступ: https://scardio.ru/content/Guidelines/2024_IBS.pdf. https://doi.org/10.15829/1560-

4071-2024-6110. EDN: HHJJUT. – Текст : электронный.

32. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) / Ассоциация нефрологов // Нефрология – 2021. – Т. 25, № 5. – С. 10–82.

33. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. 2020 / Российское кардиологическое общество. – Доступ: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN-unlocked.pdf. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083. – Текст : электронный.

34. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. 2024 / Российское кардиологическое общество. – Доступ: https://scardio.ru/content/Guidelines/2024_HSN.pdfhttps://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6162. EDN: WKIDLJ. – Текст : электронный.

35. Козиолова, Н. А. Развитие острой декомпенсации сердечной недостаточности у больных с предиабетом: связь с факторами риска и коморбидной патологией / Н. А. Козиолова, С. В. Миронова, Е. В. Улыбина // Российский кардиологический журнал. – 2023. – № 28(3). – С. 5373.

36. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта / О. М. Драпкина, А. В. Концевая, А. М. Калинина [и др.] // Евразийское руководство. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – № 23(3). – С. 3996.

37. Коморбидные состояния у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (по данным регистра хронической сердечной недостаточности в Тюменской области) / А. А. Айрапетян, Н. В. Лазарева, О. М. Рейтблат [и др.] // ConsiliumMedicum – 2023. – № 25(10). – С. 685–692.

38. Контроль факторов сердечно-сосудистого риска, физической активности и приверженности лечению у больных, перенесших острый коронарный синдром, в отдаленном периоде после курса кардиореабилитации / Ю. В. Чистякова, И. Е. Мишина, Ю. В. Довгалюк [и др.] // Вестник ИвГМА. – 2023. – № 1. – С. 31–37.

39. Котельникова, Е. В. Дистанционная кардиологическая реабилитация в реализации стратегии вторичной профилактики у пациентов с

кардиоваскулярными заболеваниями / Е. В. Котельникова, В. Н. Сенчихин, Т. П. Липчанская // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 5. – С. 15–21.

40. Кривошапова, К. Е. Синдром старческой астении как независимый предиктор неблагоприятного прогноза для пациентов с хронической сердечной недостаточностью / К. Е. Кривошапова, Е. А. Вегнер, О. Л. Барбараш // Кардиология. – 2022. – № 62(3). – С. 89–96.

41. Кужелева, Е. А. Паттерны иммунологических реакций в патогенезе хроническойсердечной недостаточности: обзор литературы / Е. А. Кужелева, В. А. Федюнина, А. А. Гарганеева // Кардиология. – 2021. – № 61(12). – С. 94–104.

42. Ларина, В. Н. Уровень приверженности лечению пациентов с хронической сердечной недостаточностью: пилотное обсервационное исследование в амбулаторной практике / В. Н. Ларина, К. А. Замятин, Ч. Г. Гудиев // Российский кардиологический журнал. – 2024. – № 29(12S). – С. 6180.

43. Ляпина, И. Н. Современные способы дистанционного наблюдения и реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / И. Н. Ляпина, Т. Н. Зверева, С. А. Помешкина // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 112–123.

44. Мамутов, Р. Ш. Прогностическая значимость факторов риска и анамнестических данных на смертность больных стабильной стенокардии при 5 летнем проспективном наблюдении (фрагмент регистра ОКС/ОИМ) / Р. Ш. Мамутов, Д. А. Мамараджапова // Евразийский Кардиологический Журнал – 2017. – № 1. – С. 44–48.

45. Марданов, Б. У. Особенности биохимического профиля и прогноз больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом / Б. У. Марданов, М. А. Кокожева, М. Н. Мамедов // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25(10). – С. 3841.

46. Маркеры хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с одышкой неуточненной этиологии / А. А. Иванова, Е. А. Рогожкина, Ю. С. Тимофеев [и др.] //

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – № 22(10). – С. 3769.

47. Многофакторная модель прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка / Н. А. Драгомирецкая, А. В. Толмачева, М. В. Ветлужская // Практическая медицина – 2024. – Т. 22, № 3. – С. 48–56.

48. Панарина, А. Я. Ассоциация генетических полиморфизмов мозгового натрийуретического пептида с сердечно-сосудистыми заболеваниями / А. Я. Панарина, Г. И. Лифшиц // Российский кардиологический журнал. – 2024. – № 29(10). – С. 5906.

49. Первые результаты мероприятий по совершенствованию оказания медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью в разных регионах Российской Федерации / С. А. Бойцов, З. Н. Бланкова, О. Н. Свирида [и др.]. Часть I. Организация помощи при хронической сердечной недостаточности и распространенность заболевания с низкой и сохраненной фракцией выброса левого желудочка // Кардиологический вестник. – 2023. – № 18(2). – С. 19–28.

50. Первые результаты мероприятий по совершенствованию оказания медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью в различных регионах Российской Федерации / Ф. Т. Агеев, З. Н. Бланкова, О. Н. Свирида [и др.]. Часть II. Частота применения основных препаратов для лечения хронической сердечной недостаточности и динамика количества госпитализаций // Кардиологический вестник. – 2023. – № 18(2). – С. 29–34.

51. Персиянова-Дуброва, А. Л. Подходы к выбору интенсивности аэробных тренировок в кардиореабилитации / А. Л. Персиянова-Дуброва, И. Ф. Матвеева, М. Г. Бубнова // Профилактическая медицина. – 2023. – Т. 26, № 10. – С. 123–129.

52. Повышенный уровень натрийуретического пептида в популяции взрослого населения регионов – участников ЭССЕ-РФ и его ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска / С. А. Шальнова,

А. Э. Имаева, А. Д. Деев [и др.] // Кардиология. – 2017. – № 57(12). – С. 43–52.

53. Погосова, Н. В. Значимость кардиореабилитации в эпоху современного лечения сердечно-сосудистых заболеваний / Н. В. Погосова // Кардиология. – 2022. – № 62(4). – С. 3–11.

54. Полянская, Е. А. Оценка стимулирующего фактор роста, экспрессируемого геном 2, как раннего маркера хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий / Е. А. Полянская, Н. А. Козиолова, С. В. Миронова // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25(1). – С. 3705.

55. Потребность в воздействиях имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов у пациентов с показаниями к первичной профилактике внезапной сердечной смерти. Опыт одного центра / А. С. Постол, Н. М. Неминущий, Г. Н. Антипов [и др.] // Кардиология. – 2021. – № 61(4). – С. 24–31.

56. Предикторы ремоделирования левого желудочка при хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии / А. А. Агеев, М. В. Кожевникова, Д. А. Тюрина [и др.] // Кардиология. – 2024. – № 64(11). – С. 106–116.

57. Предикторы риска неблагоприятных событий в отдаленном периоде у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А. С. Сажина, О. Н. Курочкина, А. В. Баранов, Д. А. Коротков // Наука и инновации в медицине. – 2024. – № 9(3) – С. 197–202.

58. Приверженность к участию в программе дистанционной реабилитации у пациентов, перенесших операцию на открытом сердце, в зависимости от особенностей внутренней картины болезни / А. В. Солодухин, С. А. Помешкина, И. Н. Ляпина, М. С. Яницкий // Сибирский психологический журнал. – 2022. – № 84. – С. 143–155.

59. Приверженность пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями оптимальной медикаментозной терапии / Р. С. Голощапов-Аксенов,

Р. И. Шабуров, О. В. Рукодайный, В. О. Стариков // Здравоохранение Российской Федерации. – 2022. – № 66 (4). – С. 313–319.

60. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 07.11.2022г. №727н «О внесении изменений в порядок организации медицинской реабилитации взрослых, утвержденный приказом МЗ РФ от 31.07.2020 №788н»

61. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 марта 2022 г. N 168н» Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми».

62. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых».

63. Применение международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья в реабилитационном процессе / Г. Е. Иванова, М. А. Булатова, Б. Б. Поляев, А. К. Трофимова // Вестник восстановительной медицины. – 2021. – № 20(6). – С. 4–33.

64. Применение технологии дистанционного мониторинга состояния здоровья пациентов в программах медицинской реабилитации / М. А. Еремушкин, Т. А. Князева, Е. В. Малахова [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2022. – Т. 21, № 6. – С. 59–67.

65. Принципы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в системе управления сердечно-сосудистыми рисками: фокус на преемственность и маршрутизацию пациентов. Практические материалы / С. В. Виллевальде, А. Е. Соловьева, Н. Э. Звартау [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 26(3S). – С. 4558.

66. Проблема и факторы приверженности лечению больных хронической сердечной недостаточностью по данным амбулаторного регистра / Э. Т. Гусейнова, Ю. В. Лукина, Н. П. Кутишенко [и др.] // Профилактическая медицина. – 2023. – № 26(11). – С. 39–44.

67. Проблема хронической сердечной недостаточности и приверженности медикаментозному лечению: методы оценки и нерешенные вопросы / Э. Т. Гусейнова, Н. П. Кутишенко, Ю. В. Лукина [и др.] // Клиницист. – 2020. – №

14(3-4). – С. 18–28.

68. Прогностическая роль биомаркеров у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Е. К. Курлянская, А. Г. Мрочек, Т. Л. Денисевич [и др.] // Кардиология. – 2020. – № 60(1). – С. 16–22.

69. Прогностическая роль нейрегулина-1β у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка / К. А. Жбанов, А. А. Щендрыгина, Е. Ю. Салахеева [и др.] // Кардиология. – 2022. – № 62(9). – С. 3–8.

70. Прокопова, Л. В. Калькулятор «Доступный прогноз» – способ качественной оценки выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка / Л. В. Прокопова, М. Ю. Ситникова // Кардиология. – 2018. – № 58(5S). – С. 30–36.

71. Пырикова, Н. В. Результаты пилотного дистанционного мониторинга пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Н. В. Пырикова, Н. А. Мозгунов, И. В. Осипова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – № 21(6). – С. 3151.

72. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации «ПРИОРИТЕТ-ХСН»: исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов / Е. В. Шляхто, Ю. Н. Беленков, С. А. Бойцов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – № 28(10). – С. 5593.

73. Роль левого предсердия в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / А. Г. Овчинников, А. В. Потехина, А. Ю. Филатова [и др.] //Кардиология. – 2024. – С. 132–147.

74. Роль маркеров фиброза в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных сердечной недостаточностью / Е. В. Гракова, К. В. Копьева, А. Т. Тепляков [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – № 27(7). – С. 4753.

75. Роль мозгового натрийуретического пептида в патогенезе

резистентной артериальной гипертензии / К. Ю. Николаев, А. В. Шилова, А. Я. Ковалева, Г. И. Лифшиц // Российский кардиологический журнал. – 2023. – № 28(1). – С. 5188.

76. Роль полиморфизма гена β-1-адренорецепторов в развитии дилатационной кардиомиопатии / О. О. Кузнецова, С. Ю. Никулина, А. А. Чернова [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2020. – № 4(7) – С. 394–398.

77. Связь дефицита железа, анемии и сочетания дефицита железа с анемией с тяжестью проявлений хронической сердечной недостаточности. Дополнительный анализ исследования «Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ДЖ-ХСН-РФ)» / В. Ю. Мареев, Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Мареев [и др.] // Кардиология. – 2024. – № 64(11) – С. 62–75.

78. Сердечная недостаточность и ожирение / А. А. Сафиуллина, Т. М. Ускач, К. М. Сайпудинова [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 9. – С. 1115–1121.

79. Сердечная ресинхронизирующая терапия: потенциал для модификации аритмического риска / Н. Н. Илов, С. А. Бойцов, Ю. С. Кривошеев, А. А. Нечепуренко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – № 22(5) – С. 3555.

80. Современные аспекты питания при хронической сердечной недостаточности / С. П. Саликова, В. Б. Гриневич, А. А. Власов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 12. – С. 62–73.

81. Солдатова, А. М. Роль эхокардиографии в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. / А. М. Солдатова, Н. Е. Широков, Е. И. Ярославская // Медицинская визуализация. – 2024. – № 28(2). – С. 10–21.

82. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации / О. М. Драпкина, С. А. Бойцов, В. В. Омельяновский [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 26(6). – С. 4490.

83. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25(11). – С. 4076.

84. Тарловская, Е. И. Оценка приверженности к терапии и варианты полипрагмазии у пациентов с ХСН по данным локального регистра / Е. И. Тарловская, Ю. В. Омарова // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2024. – № 5(2). – С. 58–63.

85. Токмачев, Р. Е. Влияние физической реабилитации пациентов на течение хронической сердечной недостаточности / Р. Е. Токмачев, А. Я. Кравченко, А. В. Будневский // Медицинский совет. – 2024. – № 18(6). – С. 197–204.

86. Фактор дифференцировки роста-15 (gdf-15) как биологический маркер при сердечной недостаточности / А. М. Алиева, Е. В. Резник, Т. В. Пинчук [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2023. – № 13(1) – С. 14–23.

87. Факторы, определяющие готовность пациента с ишемической болезнью сердца к использованию телемедицинских технологий для реабилитации: проспективное когортное исследование / Т. Н. Зверева, А. А. Пронина, А. В. Бабичук [и др.] // CardioСоматика. – 2023. – Т. 14, № 4. – С. 223–232.

88. Федеральный проект «Оптимальная для восстановления здоровья медицинская реабилитация в Новосибирской области» утверждена постановлением Правительства Новосибирской области от 10.06.2022 № 264-п. – С. 1–95.

89. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 / М. Г. Аракелян, Л. А. Бокерия, Е. Ю. Васильева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 26(7). – С. 4594.

90. Хазова, Е. В. Исходы хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца: проспективное 5-летнее исследование / Е. В. Хазова О. В. Булашова, Н. Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т. 16, вып. 5. – С. 42–52.

91. Характеристика анемии при хронической сердечной недостаточности: обмен железа, активность эритропоэза и маркеры воспаления / А. А. Гуркина, Н. И. Стуклов, Н. Д. Кислый [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – № 22(1) – С. 3332.

92. Хроническая болезнь почек и хроническая сердечная недостаточность: влияние на прогноз и выбор патогенетической терапии / Е. М. Межонов, О. М. Рейтблат, Ю. А. Вялкина [и др.] // Терапевтический архив. – 2024. – № 96(7) – С. 666–674.

93. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков [и др.] // Кардиология. – 2021. – № 61(4). – С. 4–14.

94. Хроническая сердечная недостаточность при ишемической болезни сердца: анализ медицинских свидетельств о смерти / О. М. Драпкина, И. В. Самородская, Т. К. Чернявская, Е. П. Какорина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2021. – № 20(7). – С. 3039.

95. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: современное состояние проблемы / А. А. Щендрыгина, К. А. Жбанов, Е. В. Привалова [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – № 17(3). – С. 476–483.

96. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар в 2002 и 2021 годах: сравнительный анализ распространенности, клинического течения и медикаментозной терапии / А. А. Гарганеева, О. В. Тукиш, К. Н. Витт [и др.] // Кардиология – 2024. – № 64(3) – С. 3–10.

97. Что такое «нормальная фракция выброса левого желудочка» и ее связь с патогенезом и эффективностью лечения сердечной недостаточности / Ф. Т. Агеев, А. Г. Овчинников, С. Ф. Агеева, В. Ю. Мареев // Кардиология. – 2023. – № 63(6).– С. 69–74.

98. Экспрессия гена β1-адренорецептора (adrb1) в миокарде больных

хронической сердечной недостаточностью / Э. Ф. Муслимова, Т. Ю. Реброва, Д. С. Кондратьева [и др.] // Генетика. – 2021. – Т. 57, № 11. – С. 1297–1305.

99. 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. – № 64(11) – С. 48–61.

100. Эффективность программы второго этапа медицинской реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца / И. А. Гришечкина, А. Д. Фесюн, М. Ю. Яковлев, О. Г. Макарова // Профилактическая медицина – 2024. – Т. 27, № 12. – С. 75–80.

101. A New Era in Cardiac Rehabilitation Delivery: Research Gaps, Questions, Strategies, and Priorities / A. L. Beatty, T. M. Beckie, J. Dodson [et al.] // Circulation. – 2023. – Vol. 147 (3). – P. 254–266.

102. A nomogram to predict the in-hospital mortality of patients with congestive heart failure and chronic kidney disease / J. Chen, Y. Li, P. Liu [et al.] // ESC Heart Fail. – 2022. – Vol. 9(5). – P. 3167–3176.

103. Adherence to long-term telemonitoring-supported physical activity in patients with chronic heart failure / P. Lödding, S. Beyer, C. Pökel [et al.] // Sci Rep. – 2024. – Vol. 14(1). – P. 22037.

104. Advances in congestive heart failure biomarkers / I. K. Mohan, K. S. S. S. Baba, R. Iyyapu [et al.] // Adv Clin Chem. – 2023. – Vol. 112. – P. 205–248.

105. Analysis of the PARAGON-HF Study Results Using Win Ratio / M. Yoon, W. Kim, W. Kook [et el.] // Circulation: Heart Failure. – 2024. – Vol. 17(9). – P. e011860.

106. Answering the Rehabilitation 2030 Call. PM R / E. Hillaker, M. Bova, J. Libby [et al.] // PM R. – 2024. – Vol. 16(9). – P. 1030–1033.

107. ASA Status, NPPA/NPPB Haplotype and Coronary Artery Disease Have an Impact on BNP/NT-proBNP Plasma Levels / M. Hahn, U. M. Stamer, M. M. Luedi [et al.] // Cells. – 2022. – Vol. 11(5). – P. 766.

108. Atrial natriuretic peptide genetic variant rs5065 and risk for cardiovascular disease in the general community: a 9-year follow-up study / V. Cannone,

B. K. Huntley, T. M. Olson [et al.] // Hypertension. – 2013. – Vol. 62(5). – P. 860–865.

109. Atrial natriuretic peptide T2238C gene polymorphism and the risk of cardiovascular diseases: A meta-analysis / J. Wang, Y. Yang, M. Zheng [et al.] // Biomed Rep. – 2024. – Vol. 20(3). – P. 41.

110. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure / V. Castiglione, A. Aimo, G. Vergaro [et al.] // Heart Fail Rev. – 2022. Vol. 27(2). – P. 625–643.

111. Cardiac natriuretic peptides / J. P. Goetze, B. G. Bruneau, H. R. Ramos [et al.] // Nat Rev Cardiol. – 2020. – Vol. 17(11). – P. 698–717.

112. Cardiac rehabilitation: the gateway for secondary prevention / S. Khadanga, P. Savage, S. Keteyian [et al.] // Heart. – 2024. – Vol. 110(24). – P. 1427–1436.

113. Choi, M. R. Protective Renal Effects of Atrial Natriuretic Peptide: Where Are We Now? / M. R. Choi, B. E. Fernández // Front Physiol. – 2021. – Vol. 12. – P. 680213.

114. Chronic Heart Failure and Coronary Artery Disease: Pharmacological Treatment and Cardiac Rehabilitation. Medicina (Kaunas) / M. A. Ciuca-Pană, A. Boulmpou, C. Ileri [et al.] // Medicina. – 2025. – Vol. 61(2). – P. 211.

115. Clinical Outcomes Following Exercise Rehabilitation in People with Multimorbidity: A Systematic Review / K. Barker, A. E. Holland, E. H. Skinner [et al.] // J Rehabil Med. – 2023. – Vol. 6. – P. 55.

116. Clinical Phenogroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Detailed Phenotypes, Prognosis, and Response to Spironolactone / J. B. Cohen, S. J. Schrauben, L. Zhao [et al.] // JACC Heart Fail. – 2020. – Vol. 8(3). – P. 172–184.

117. Cognitive-behavioural therapy reduces psychological distress in younger patients with cardiac disease: a randomized trial / A. Holdgaard, C. Eckhardt-Hansen, C. F. Lassen [et al.] // Eur Heart J. – 2023. – Vol. 44(11). – P. 986–996.

118. Comparison between hybrid cardiac rehabilitation and center-based cardiac rehabilitation: a noninferiority randomized controlled trial / M. Racodon, P. Vanhove, C. Fabre [et al.] // Int J Rehabil Res. – 2025. – Vol. 48(1). – P. 25–30.

119. Comprehensive Cardiac Rehabilitation Following Acute Myocardial Infarction Improves Clinical Outcomes Regardless of Exercise Capacity / T. Hiruma, A. Nakayama, J. Sakamoto [et al.] // Circ J. – 2024. – Vol. 88(6). – P. 982–992.

120. Contribution du test de marche de six minutes et des taux de NT-proBNP à l'admission et la sortie dans l'évaluation pronostique de l'insuffisance cardiaque classe II-III de la NYHA [Contribution of the 6-minutes walking test and the plasma NT-proBNP at admission and discharge to the prognostic evaluation of patients with NYHA class II-III Heart Failure.] / G. R. C. Millogo, A. Thiam Tall, T. A. A. Seghda [et al.] // Ann Cardiol Angeiol (Paris). – 2023. – Vol. 72(5). – P. 101639.

121. Core Components of Cardiac Rehabilitation Programs: 2024 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation / T. M. Brown, Q. R. Pack, E. Aberegg [et al.] // Circulation. – 2024. – Vol. 150(18). – P. e328–e347.

122. Data-driven collaborative QUality improvement in Cardiac Rehabilitation (QUICR) to increase program completion: protocol for a cluster randomized controlled trial / D. Candelaria, J. Redfern, A. O'Neil [et al.] // BMC Cardiovasc Disord. – 2024. – Vol. 24(1). – P. 302.

123. Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Among Patients With Unexplained Dyspnea / Y. N. V. Reddy, D. M. Kaye, M. L. Handoko [et al.] // JAMA Cardiol. – 2022. – Vol. 7(9). – P. 891–899.

124. Digital health intervention in patients undergoing cardiac rehabilitation: systematic review and meta-analysis / A. S. Harbi, K. L. Soh, P. B. Yubbu, K. G. Soh // F1000Res. – 2024. – Vol. 13. – P. 596.

125. Echocardiographic predictors of cardiovascular outcome in heart failure with preserved ejection fraction / N. Wang, P. Rueter, M. Ng [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2024. – Vol. 26(8). – P. 1778–1787.

126. Effect of self-management intervention on prognosis of patients with chronic heart failure: A meta-analysis / C. Feng, Y. Wang, S. Li [et al.] // Nurs Open. – 2023. – Vol. 10(4). – P. 2015–2029.

127. Effectiveness of comprehensive cardiac rehabilitation in coronary artery

disease patients treated according to contemporary evidence-based medicine: Update of the Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS-II) / A. Salzwedel, K. Jensen, B. Rauch [et al.] // Eur J Prev Cardiol. – 2020. – Vol. 27(16). – P. 1756–1774.

128. Effectiveness of home-based cardiac rehabilitation interventions delivered via mHealth technologies: a systematic review and meta-analysis / L. Li, M. Ringeval, G. Wagner [et al.] // Lancet Digit Health. – 2025. – Vol. 7(4). – P. e238–e254.

129. Effects of exercise based cardiac rehabilitation delivery modes on chronic heart failure: a systematic review and network meta-analysis / C. Hua, W. Huang, Z. Chen [et al.] // Sci Rep. – 2024. – Vol. 14(1). – P. 31246.

130. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction / S. D. Anker, J. Butler, G. Filippatos [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2021. – Vol. 385(16). – P. 1451–1461.

131. Endocrine system dysfunction and chronic heart failure: a clinical perspective / G. Lisco, V. A. Giagulli, M. Iovino [et al.] // Endocrine. – 2022. – Vol. 75(2). – P. 360–376.

132. Epidemiology of heart failure / A. Groenewegen, F. H. Rutten, A. Mosterd, A. W. Hoes // Eur J Heart Fail. – 2020. – Vol. 22(8). – P. 1342–1356.

133. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] / Eur Heart J. – 2021. – Vol. 42(36). – P. 599–726.

134. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure / C. Molloy, L. Long, I. R. Mordi [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2024. – Vol. 3(3). – P. CD003331.

135. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: a meta-analysi / G. O. Dibben, J. Faulkner, N. Oldridge [et al.] // Eur Heart J. – 2023. – Vol. 44(6). – P. 452–469.

136. Exercise-Based Telerehabilitation for Heart Failure Patients Declining Outpatient Rehabilitation-A Randomized Controlled Trial / K. M. Lundgren, K. A. R. Langlo, Ø. Salvesen [et al.] // Med Sci Sports Exerc. – 2025. – Vol. 57(3). – P. 449–460.

137. Exploration of Potential Genetic Biomarkers for Heart Failure: A Systematic Review / S. Y. Chair, J. Y. W. Chan, M. M. Y. Waye [et al.] // Int J Environ Res Public Health. – 2021. – Vol. 18(11). – P. 5904.

138. Galectin-3 is Associated with Heart Failure Incidence: A Meta-Analysis / B. M. Baccouche, M. A. Mahmoud, C. Nief [et al.] // Curr Cardiol Rev. – 2023. – Vol. 19(3). – P. e171122211004.

139. Genetic association analysis of the cardiovascular biomarker: N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) / Y. Yang, J. M. Zmuda, M. K. Wojczynski [et al.] // PLoS One. – 2021. – Vol. 16(3). – P. e0248726.

140. Genetic Biomarkers in Heart Failure: From Gene Panels to Polygenic Risk Scores / M. Figueiral, A. Paldino, L. Fazzini [et al.] // Curr Heart Fail Rep. – 2024. – Vol. 21(6). – P. 554–569.

141. Genome-wide association and multi-omic analyses reveal ACTN2 as a gene linked to heart failure / M. Arvanitis, E. Tampakakis, Y. Zhang [et al.] // Nat Commun. – 2020. – Vol. 11(1). – P. 1122.

142. Genome-wide association study meta-analysis provides insights into the etiology of heart failure and its subtypes / A. Henry, X. Mo, C. Finan [et al.] // Nat Genet. – 2025. – Vol. 57(4). – P. 815–828.

143. Glezer, M. G. Chronic Heart Failure: Focus on Differences Between Men and Women / M. G. Glezer // Kardiologiia. – 2024. – Vol. 64(11). – P. 117–131.

144. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology / G. Savarese, P. M. Becher, L. H. Lund [et al.] // Cardiovasc Res. – 2023. – Vol. 118(17). – P. 3272–3287.

145. Hartman, J. Rehabilitation 2030: a collective call that requires individual action / J. Hartman, A. Duttine // Braz J Phys Ther. – 2022. – Vol. 26(2). – P. 100360.

146. Heart failure etiologies and clinical factors precipitating for worsening heart failure: Findings from BIOSTAT-CHF / M. Kobayashi, A. A. Voors, N. Girerd [et al.] // Eur J Intern Med. – 2020. – Vol. 71. – P. 62–69.

147. HERMES and SCALLOP Consortia. Therapeutic Targets for Heart Failure Identified Using Proteomics and Mendelian Randomization / A. Henry, M. Gordillo-

Marañón, C. Finan [et al.] // Circulation. – 2022. – Vol. 145(16). – P. 1205–1217.

148. High-intensity interval training in cardiac rehabilitation: a multi-centre randomized controlled trial / G. McGregor, R. Powell, B. Begg [et al.] // Eur J Prev Cardiol. – 2023. – Vol. 30(9). – P. 745–755.

149. Home-based cardiac rehabilitation using information and communication technology for heart failure patients with frailty / Y. Nagatomi, T. Ide, T. Higuchi [et al.] // ESC Heart Fail. – 2022. – Vol. 9(4). – P. 2407–2418.

150. Impact of Percutaneous Coronary Intervention on Outcomes in Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review / P. B. Parikh, D. L. Bhatt, V. Bhasin [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2021. – Vol. 77(19). – P. 2432–2447.

151. Impacts of systemic inflammation response index on the prognosis of patients with ischemic heart failure after percutaneous coronary intervention / M. Ma, K. Wu, T. Sun [et al.] // Front Immunol. – 2024. – Vol. 15. – P. 1324890.

152. Influence of rs5065 atrial natriuretic peptide gene variant on coronary artery disease / E. Barbato, J. Bartunek, F. Mangiacapra [et al.] / J Am Coll Cardiol. – 2012. – Vol. 59(20). – P. 1763–1770.

153. Investigators of INTERnational Congestive Heart Failure (INTER-CHF) Study. Clinical Profiles and Outcomes of Heart Failure in Five African Countries: Results from INTER-CHF Study / K. M. Karaye, H. Dokainish, A. ElSayed [et al.] // Glob Heart. – 2021. – Vol. 16(1). – P. 50.

154. Key features in telehealth-delivered cardiac rehabilitation required to optimize cardiovascular health in coronary heart disease: a systematic review and realist synthesis / V. M. Gallegos-Rejas, J. C. Rawstorn, R. Gallagher [et al.] // Eur Heart J Digit Health. – 2024. – Vol. 5(3). – P. 208–218.

155. Khan, S. Current Use of Cardiac Biomarkers in Various Heart Conditions / S. Khan, S. T. Rasool // Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. – 2021. – Vol. 21(6). – P. 980–993.

156. Kotseva, K. Determinants of participation and risk factor control according to attendance in cardiac rehabilitation programmes in coronary patients in Europe: EUROASPIRE IV survey / K. Kotseva, D. Wood, D. De Bacquer // European Journal

of Preventive Cardiology. – 2018. – Vol. 25(12). – P. 1242–1251.

157. Kukulska, A. Assessment of adherence to treatment recommendations among patients with heart failure: a cross-sectional study / A. Kukulska, E. Garwacka-Czachor // BMC Cardiovasc Disord. – 2024. – Vol. 24(1). – P. 337.

158. Kuwahara, K. The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications / K. Kuwahara // Pharmacol Ther. – 2021. – Vol. 227. – P. 107863.

159. Liver enzyme variability and risk of heart disease and mortality: A nationwide population-based study / E. J. Cho, K. Han, S. P. Lee [et al.] // Liver Int. – 2020. – Vol. 40(6). – P. 1292–1302.

160. Low Natriuretic Peptide Levels and Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction / T. Kondo, R. Campbell, P. Jhund [et al.] // J Am Coll Cardiol HF. – 2024. – Vol. 12(8). – P. 1442–1455.

161. Multimorbidity in Incident Heart Failure: Characterisation and Impact on 1-Year Outcomes / A. Gracia Gutiérrez, A. Moreno-Juste, C. Laguna-Berna [et al.] // J ClinMed. – 2024. – Vol. 13(13). – P. 3979.

162. Part 1-Cardiac Rehabilitation After an Acute Myocardial Infarction: Four Phases of the Programme-Where Do We Stand? / A. Aleksova, A. L. Fluca, A. P. Beltrami [et al.] // J Clin Med. – 2025. – Vol. 14(4). – P. 1117.

163. Part 2-Cardiac Rehabilitation After an Acute Myocardial Infarction: Timing and Gender Differences in Adherence; Where Do We Stand? / A. Aleksova, A. L. Fluca, A. P. Beltrami [et al.] // J Clin Med. – 2025. – Vol. 14(4). – P. 1189.

164. Predictive Model for Heart Failure Readmission Using Nationwide Readmissions Database / L. Zheng, N. J. Smith, B. Q. Teng [et al.] // Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. – 2022. – Vol. 6(3). – P. 228–238.

165. Predictors and Mortality for Worsening Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With HFpEF / L. Chen, Z. Huang, X. Zhao [et al.] // Front Cardiovasc Med. – 2022. – Vol. 9. – P. 820178.

166. Prevention of Heart Failure in Hypertension-the Role of Coronary Heart Disease Events Treated With Versus Without Revascularization: The ALLHAT Study /

V. Chen, B. R. Davis, S. R. Kapadia [et al.] // Am J Cardiol. – 2024. – Vol. 231. – P. 1–10.

167. Prognostic Importance of NT-proBNP (N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide) Following High-Risk Myocardial Infarction in the PARADISE-MI Trial / K. S. Jering, B. L. Claggett, M. A. Pfeffer [et al.] // Circulation: Heart Failure. – 2023. – Vol. 16(5). – P. e010259.

168. Rehabilitation 2030: meeting report, Geneva, Switzerland, 10–11 July 2023. – Geneva : World Health Organization, 2023.

169. Role of comorbidities in heart failure prognosis Part 2: Chronic kidney disease, elevated serum uric acid / A. Tedeschi, P. Agostoni, B. Pezzuto [et al.] // Eur J Prev Cardiol. – 2020. – Vol. 27 (2 suppl). – P. 35–45.

170. Secondary prevention in diabetic and nondiabetic coronary heart disease patients: Insights from the German subset of the hospital arm of the EUROASPIRE IV and V surveys / K. Ungethüm, S. Wiedmann, M. Wagner [et al.] // Clin Res Cardiol. – 2023. – Vol. 112(2). – P. 285–298.

171. Seijas, V. Advancing the World Health Assembly's landmark Resolution on Strengthening Rehabilitation in Health Systems: unlocking the Future of Rehabilitation / V. Seijas, C. Kiekens, F. Gimigliano // Eur J Phys Rehabil Med. – 2023. – Vol. 59(4). – P. 447–451.

172. Shi, Y. Exercise-based cardiac rehabilitation for patients undergoing coronary artery operation: a systematic review and meta-analysis based on current randomized controlled trials / Y. Shi, H. Xu, J. Dong // Int J Surg. – 2025. – Vol. 111(3). – P. 2708–2721.

173. Short term prognosis of heart failure after first hospital admission / J. Masip, F. Formiga, J. Comín-Colet, X. Corbella // Med Clin (Barc). – 2020. – Vol. 154(2). – P. 37–44.

174. Standardization and quality improvement of secondary prevention through cardiovascular rehabilitation programmes in Europe: The avenue towards EAPC accreditation programme: A position statement of the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) / A. Abreu, I. Frederix, P. Dendale [et al.] // Eur J Prev Cardiol. – 2021. – Voi. 28(5). –

P. 496–509.

175. Strength training improves functional capacity of individuals with chronic heart failure: Randomized clinical trial / W. M. M. Souza, M. C. Vieira, P. M. C. Nascimento [et al.] // J Bodyw Mov Ther. – 2024. – Vol. 39. – P. 583–589.

176. SWEDEHEART study group. The SWEDEHEART secondary prevention and cardiac rehabilitation registry (SWEDEHEART CR registry) / M. Bäck, M. Leosdottir, E. Hagström [et al.] // Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. – 2021. – Vol. 7(5). – P. 431–437.

177. T2238C atrial natriuretic peptide gene variant and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation: A substudy from the ATHERO-AF cohort. / D. Pastori, R. Carnevale, R. Stanzione [et al.] // Int J Cardiol. – 2021. – Vol. 322. – P. 245–249.

178. Taylor, J. L. Practical guidelines for exercise prescription in patients with chronic heart failure / J. L. Taylor, J. Myers, A. R. Bonikowske // Heart Fail Rev. – 2023. – Vol. 28(6). – P. 1285–1296.

179. Telemedicine in Cardiology: Enhancing Access to Care and Improving Patient Outcomes / O. Tolu-Akinnawo, F. Ezekwueme, T. Awoyemi [et al.] // Cureus. – 2024. – Vol. 16(6). – P. e62852.

180. The Effect of Cardiac Rehabilitation on Lipid Levels in Patients with Coronary Heart Disease. A Systematic Review and Meta-Analysis / G. Wu, Y. Hu, K. Ding [et al.] // Global Heart. – 2022. – Vol. 17(1). – P. 83.

181. The Effect of Exercise Training on Blood Lipids: A Systematic Review and Meta-analysis / N. A. Smart, D. Downes, T. J. van der Touw [et al.] // Sports Med. – 2025. – Vol. 55(1). – P. 67–78.

182. The Effectiveness of Cardiac Rehabilitation Programs in Improving Cardiovascular Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis / A. Mahmood, R. Ray, S. S. T. Bin Salam [et al.] // Cureus. – 2024. – Vol. 16(10). – P. e72450.

183. The Heart Failure Association Atlas: rationale, objectives, and methods / P. M. Seferović, E. Jankowska, A. J. S. Coats [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2020. – Vol. 22(4). – P. 638–645.

184. The iATTEND Trial: A Trial Comparing Hybrid Versus Standard Cardiac Rehabilitation / S. J. Keteyian, C. Grimshaw, J. K. Ehrman [et al.] // Am J Cardiol. – 2024. – Vol. 221. – P. 94–101.

185. The Interplay of Comorbidities in Chronic Heart Failure: Challenges and Solutions / S. Agress, J. S. Sheikh, A. A. P. Ramos [et al.] // Curr Cardiol Rev. – 2024. – Vol. 20(3). – P. 13–29.

186. The prevalence of cardiorenal anemia syndrome among patients with heart failure and its association with all-cause hospitalizations: a retrospective single-center study from the Middle East / Y. Manla, O. Kholoki, F. Bader [et al.] // Front Cardiovasc Med. – 2023. – Vol. 10. – P. 1244275.

187. The psychological well-being index and quality of life after a cardiac rehabilitation program based on aerobic training and psychosocial support / C. Redondo-Rodríguez, S. Villafaina, M. I. Ramos-Fuentes [et al.] // Physiol Behav. – 2024. – Vol. 280. – P. 114560.

188. The Role of Dietary Education in Cardiac Rehabilitation / J. Popiolek-Kalisz, M. Mazur, F. Perone [et al.] // Nutrients. – 2025. – Vol. 17(6). – P. 1082.

189. Thyroid Studies Collaboration. The optimal healthy ranges of thyroid function defined by the risk of cardiovascular disease and mortality: systematic review and individual participant data meta-analysis / Y. Xu, A. Derakhshan, O. Hysaj [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2023. – Vol. 11(10). – P. 743–754.

190. Vaughn, S. World Health Organization Rehabilitation 2030: Call to Action Update / S. Vaughn, M. Cournan // Rehabil Nurs. – 2024. – Vol. 49(5). – P. 143–146.

191. Zhang, Y. Diagnostic value of echocardiography combined with serum C-reactive protein level in chronic heart failure / Y. Zhang // J Cardiothorac Surg. – 2023. – Vol. 18(1). – P. 94.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Дизайн исследования. . . . . С. 49
2. Рисунок 2 – Опросник EQ–5D. . . . . С. 59
3. Рисунок 3 – Определение оптимального коэффициента регуляризации на основе кросс-валидации LASSO в группе коморбидных больных с ХСНсФВ. . . . . С. 99
4. Рисунок 4 – График ROC – кривой моделей вероятности снижения фракции выброса левого желудочка у коморбидных пациентов с ХСНсФВ. . . . . С. 103
5. Рисунок 5 – Интерфейс вычисления вероятности снижения ФВ ЛЖ у пациента А основной группы. . . . . С. 106
6. Рисунок 5 – Интерфейс вычисления вероятности снижения ФВ ЛЖ у пациента А основной группы. . . . . С. 106
7. Рисунок 7 – Интерфейс вычисления вероятности снижения ФВ ЛЖ у пациента Б группы сравнения при возможной медицинской реабилитации. . . . . С. 106
8. Рисунок 8 Интерфейс Веб – приложения вычисления вероятности снижения ФВ ЛЖ у пациента Б группы сравнения. . . . . С. 107
9. Рисунок 9 – Интерфейс Веб – приложения вычисления вероятности снижения ФВ ЛЖ у пациента Б группы сравнения при возможной медицинской реабилитации. . . . . С. 108
10. Таблица 1 – Клинико-анамнестическая характеристика групп. . . . . С. 65
11. Таблица 2 – Лабораторные данные исследуемых групп. . . . . С. 69
12. Таблица 3 – Структурные параметры эхокардиографии пациентов исследуемых групп. . . . . С. 71
13. Таблица 4 – Оценка «мягких» конечных точек у пациентов основной группы и группы сравнения через год. . . . . С. 73
14. Таблица 5 – Оценка «жестких» конечных точек у пациентов основной группы и группы сравнения через год. . . . . С. 75

15. Таблица 6 – Группа благоприятного и неблагоприятного исхода пациентов, которые прошли медицинскую реабилитацию. . . . . С. 77
16. Таблица 7 – Группа благоприятного и неблагоприятного исхода пациентов, которые не прошли медицинскую реабилитацию. . . . . С. 80
17. Таблица 8 – Сравнение динамики клинических показателей у пациентов с ПИКС + ХСН + СД и ПИКС + ХСН через 12 месяцев наблюдения. . . . . С. 83
18. Таблица 9 – Группа пациентов, которые прошли медицинскую реабилитацию. . . . . С. 84
19. Таблица 10 – Молекулярно-генетические маркеры. . . . . С. 85
20. Частота генотипов полиморфизмов rs632793 гена NPPB и rs5065 гена NPPA у исследованных больных ХСНсФВ. . . . . С. 86
21. Таблица 12 – Ассоциации молекулярно-генетических маркеров rs632793 гена NPPB, rs5065 гена NPPA с развитием инфаркта миокарда у коморбидных больных ХСНсФВ. . . . . С. 87
22. Таблица 13 – Молекулярно-генетические маркеры (rs632793 гена NPPB, rs5065 гена NPPA) и сахарный диабет 2-го типа у коморбидных больных ХСНсФВ. . . . . С. 88
23. Таблица 14 – Молекулярно-генетические маркеры (rs632793 гена NPPB, rs5065 гена NPPA) и фибрилляция предсердий у коморбидных больных ХСНсФВ. . . . . С. 89
24. Таблица 15 – Молекулярно-генетические маркеры (rs632793 гена NPPB, rs5065 гена NPPA) и Nt-proBNP коморбидных больных ХСНсФВ. . . . . С. 90
25. Таблица 16 – Молекулярно-генетические маркеры (rs632793 гена NPPB, rs5065 гена NPPA) и годичный исход коморбидных больных ХСНсФВ. . . . . С. 91
26. Таблица 17 – Частота аллелей полиморфизмов rs632793 гена NPPB, rs5065 гена NPPA в прогностических группах коморбидных больных ХСНсФВ. . . . . С. 92

27. Таблица 18 – Частота генотипов полиморфизмов rs632793 гена NPPB, rs5065 гена NPPA у женщин в группе благоприятного и неблагоприятного исхода. . . . . С. 93
28. Таблица 19 – Частота генотипов полиморфизмов rs632793 гена NPPB, rs5065 гена NPPA у мужчин в группе благоприятного и неблагоприятного исхода. . . . . С. 94
29. Таблица 20 – Частота генотипов полиморфизмов rs632793 гена NPPB, rs5065 гена NPPA в основной группе и группе сравнения. . . С. 95
30. Таблица 21 – Молекулярно-генетические маркеры (rs632793 гена NPPB, rs5065 гена NPPA) и годичный исход пациентов, которые прошли медицинскую реабилитацию (основная группа, n = 132). . . С. 96
31. Таблица 22 – Молекулярно-генетические маркеры (rs632793 гена NPPB, rs5065 гена NPPA) и годичный исход пациентов, которые отказались от медицинской реабилитации (группа сравнения, n = 128). . . . . С. 97
32. Таблица 23 – Предикторы вероятности снижения фракции выброса левого желудочка у пациентов с ХСНсФВ и коэффициенты модели LASSO-регрессии. . . . . С. 101
33. Таблица 24 – Сравнение прогностических характеристик моделей вероятности снижения фракции выброса левого желудочка у коморбидных пациентов с ХСНсФВ. . . . . С. 102
34. Таблица 25 – Коэффициенты логистической регрессии в итоговой модели вероятности снижения фракции выброса левого желудочка у коморбидных больных с ХСНсФВ. . . . . С. 104