

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

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2025

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Герасименко Оксана Николаевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Ларина Вера Николаевна

(Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский Университет), кафедра поликлинической терапии ИКМ, заведующий кафедрой)

доктор медицинских наук, профессор

Чесникова Анна Ивановна

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 1, заведующий кафедрой)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита диссертации состоится 19 декабря 2025 года в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: +7(383)229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; тел. +7(383)222-68-35); <https://new.ngmu.ru/dissers/get-file/4969>)

Автореферат разослан «____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Вера Петровна Дробышева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ) являются важной проблемой клиники внутренних болезней (Драпкина О. М., 2021). Ведущим синдромом при заболеваниях сердечно-сосудистой системы является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), при этом доля случаев ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) составляет около 50 %. 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) (Мареев В. Ю., Кобалава Ж. Д., 2024). Прогноз пациентов с ХСН зависит от ряда клинических и патофизиологических факторов, включая коморбидные состояния и длительность течения заболевания, а также генетическую предрасположенность (Ларина В. Н., 2021; Savarese G., 2023). Натрийуретические пептиды (НУП) играют ключевую роль в оценке состояния сердечно-сосудистой системы, риска развития и прогрессирования ХСН (Николаев К. Ю., 2023; Чесникова А. И., 2024).

Одним из важных аспектов контроля течения и прогрессирования ХСН является своевременное проведение комплексной медицинской реабилитации, направленной на профилактику осложнений, сохранение трудоспособности, снижение инвалидизации и смертности, повышения качества жизни (Аронов Д. М., 2025; Барбараши О. Л., 2023).

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 коморбидных больных 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 (Драпкина О. М., 2021; Агеев Ф. Т., 2023). Реализация комплексных программ медицинской реабилитации может способствовать улучшению функционального состояния, повышению качества жизни пациентов, а также профилактике осложнений и снижению смертности (Бубнова М. Г., 2020). 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 «Иновации 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 систему 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.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа представлена открытым проспективным нерандомизированным когортным исследованием. Набор клинического материала проводился на базе ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический госпиталь ветеранов войн № 3» и ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1».

Критерии включения: женщины и мужчины от 18 лет с ХСНсФВ; перенесенный ИМ 1 типа с 29-х суток до 6 месяцев; показатель по шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ) 3–5 баллов; подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовательской работе. *Критерии невключения:* ХСНс умеренно сниженной и сниженной ФВ ЛЖ; перенесенный ИМ давностью более 6 месяцев; перенесенный ИМ 2–5 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 ХБП ($\text{СКФ} < 15 \text{ мл/мин}/1,73\text{м}^2$), 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.

Исследование одобрено этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 147 от 17.10.2022) и соответствовало этическим нормам Хельсинской декларации. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

В соответствии с дизайном исследования (Рисунок 1) в работу были включены 260 пациентов с ХСНсФВ и перенесенным ИМ в период с 1 декабря 2022 года по 1 декабря

2023 года. В течение 12 месяцев осуществлялось динамическое наблюдение до 1 декабря 2024 года. 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, включающее: оценку клинического статуса (сбор жалоб и анамнеза), данные объективного осмотра (в том числе индекс массы тела, контроль артериального давления, частота сердечных сокращений), тест 6-минутной ходьбы, оценку качества жизни по опроснику EQ-5D; лабораторную диагностику с интерпретацией общеклинических (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, анализ на гормоны щитовидной железы) и специальных (оценка концентрации NT-проБНР методом иммуноферментного анализа) параметров; молекулярно-генетическое тестирование (однонуклеотидный полиморфизм rs632793 гена NPPB и rs5065 гена NPPA) показателей (анализ выбранных молекулярно-генетических маркеров с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК (однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs632793 гена NPPB, который кодирует мозговой натрийуретический пептид (BNP, Brain Natriuretic Peptide) и rs5065 гена NPPA, который кодирует предсердный натрийуретический пептид (ANP, Atrial Natriuretic Peptide), выполнен на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований в ИХБФМ СО РАН); инструментальное исследование (электрокардиография, эхокардиография (ЭХО-КГ), ультразвуковое исследование брахиоцефальных и периферических артерий, холтеровское мониторирование сердечного ритма при наличии нарушения ритма сердца). Для количественной оценки сопутствующей патологии использован индекс коморбидности Чарлсона. Участники, которые отказались от проведения комплексной медицинской реабилитации, продолжили диспансерное наблюдение в поликлинике по месту жительства у врача-кардиолога и/или врача-терапевта.

В стационарном отделении медицинской реабилитации взрослых для пациентов с соматическими заболеваниями ГБУЗ НСО «НОКГВВ № 3» на основании результатов оценки клинического статуса, физической работоспособности, уровня функционирования и жизнедеятельности, влияния личностных факторов и факторов окружающей среды составлена годичная ИПМР пациента. Продолжительность стационарной программы медицинской реабилитации составила $(14,4 \pm 2,3)$ дня.

Программа реабилитации включала: физическую реабилитацию индивидуально и/или в группах (аэробные физические тренировки умеренной интенсивности; лечебную гимнастику с дыхательными упражнениями, тренировку мышц вдоха); программы обучения пациентов в группах (осведомлённость по вопросам основного заболевания, его лечения и

профилактики; обучение здоровому образу жизни, методам самоконтроля и самопомощи; вопросы питания); 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 ОДСН, новые случаи нарушения ритма сердца (ФП, ТП), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК); «мягких» конечных точек (ФВ ЛЖ, ФК ХСН, стадия ХСН, качество жизни); комбинированной конечной точки (случаи кардиоваскулярной летальности, госпитализации по поводу ишемии миокарда, реваскуляризации миокарда, ОДСН, ФП/ТП, ОНМК). 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.

Статистический анализ и обработка данных осуществлялись с помощью программ Microsoft Excel 2010, SPSS Statistics 28.0.1.0. Характер распределения количественных признаков определялся методом Колмогорова – Смирнова. В случае распределения данных отличного от нормального рассчитывалась медиана с нижним и верхним квартилем (Me [LQ; UQ]). Качественные признаки рассчитаны в виде абсолютных чисел и/или относительных величин в процентах (%). При определении значимости генетических факторов сначала определяли частоты генотипов и аллелей полиморфизмов, оценивали соответствие частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга. При определении ассоциаций полиморфизмов генов использовался критерий хи-квадрат по Пирсону, метод отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительными интервалами (ДИ). Сравнение различий показателей между тремя и более группами оценивалось при помощи непараметрического Н-критерия Краскела – Уолесса. При создании прогностической модели для статистической обработки данных использовался язык программирования R (версия 4.4.3). Отбор предикторов для построения прогностической модели осуществлялся с помощью логистической регрессии с LASSO-регуляризацией. Для оценки прогностических характеристик моделей (с включением и без включения фактора медицинской реабилитации) использовались следующие показатели: чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность, отрицательная прогностическая ценность, общая точность, площадь под ROC-кривой. Для сравнения дискриминативной способности двух моделей использовался тест Делонга для двух коррелированных ROC-кривых. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-функциональная характеристика пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у коморбидных больных. Средний возраст больных в основной группе ($n = 132$) составил $(64,7 \pm 7,3)$ года, женщин $(68,3 \pm 6,8)$ года, мужчин $(62,9 \pm 7,1)$ года. В группе сравнения ($n = 128$) – $(66,0 \pm 9,8)$ года, женщин $(72,9 \pm 5,5)$ года, мужчин $(61,8 \pm 9,9)$ года. На момент индексного события в основной группе длительность ХСН составила $(2,1 \pm 1,8)$ года, в группе сравнения – $(2,8 \pm 2,4)$ года ($p = 0,81$). 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-я стадия ХСН в основной группе выявлена у 6,8 % ($n = 9$) больных, в группе сравнения – 7,8 % ($n = 10$), $p = 0,76$. Распределение ФК в основной группе: 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. ФВ ЛЖ первой группы составила $(56,0 \pm 3,0)$ %, второй группы – $(57,8 \pm 4,0)$ % ($p = 0,71$). При оценке коморбидности получено: повторный ИМ зарегистрирован у 9,8 % ($n = 13$) больных основной группы, второй группы – 12,5 % ($n = 16$), при этом чаще встречался передний ИМ – 37,8 % ($n = 50$) и 32,1 % ($n = 41$) соответственно ($p = 0,32$); ГБ – у 93,1 % ($n = 123$) первой группы, во второй – у 95,3 % ($n = 122$) ($p = 0,46$); ФП – 24,2 % ($n = 32$) и 28,9 % ($n = 37$) соответственно ($p = 0,39$); СД 2-го типа – 30,3 % ($n = 40$) и 28,9 % ($n = 37$) соответственно ($p = 0,81$); ожирение I–III степени 44,7 % ($n = 59$) и 39,8 % ($n = 51$) соответственно ($p = 0,43$); ХБП 3а–4 стадии 32,6 % ($n = 46$) и 34,3 % ($n = 41$) соответственно ($p = 0,76$). Индекс коморбидности составил 4,4 для основной группы, 4,6 для группы сравнения, $p = 0,96$. При анализе лабораторных параметров отмечалось наличие дислипидемии (86,5 % и 89,9 % соответственно, $p = 0,45$), гиперурикемии (73,0 % против 76,7, $p = 0,51$), повышение NT-proBNP без статистической разницы между группами (420 [216; 1 020] и 429 [225; 1 036] соответственно). В исследуемых группах проводилась стандартная рекомендованная болезнь-модифицирующая терапия в соответствии с клиническими рекомендациями без статистической значимости между группами. Результат по опроснику качества жизни составил $(60,3 \pm 7,3)$ балла для первой группы и $(65,4 \pm 5,7)$ балла для второй группы ($p = 0,58$).

Годичные исходы коморбидных больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в условиях медицинской реабилитации. При оценке «мягких» конечных точек основной группы отмечается: достоверное увеличение дистанции теста 6-минутной ходьбы на 128,1 м (исходно $(277,3 \pm 42,1)$ м, через 12 месяцев $(405,4 \pm 35,6)$ м, $p = 0,02$); улучшение функционального состояния (исходно ФК II – 49,2 % ($n = 65$) и через 12 месяцев 62,3 %

(n = 81), p = 0,03; ФК III – 42,5 % (n = 56) и 26,2 % (n = 34) соответственно (p = 0,01); повышение ФВ ЛЖ на 9,3 % (исходно $(56,0 \pm 3,0)$ %, через год $(65,3 \pm 3,6)$ %, p = 0,048); повышение качества жизни на 22,2 балла (на старте $(60,3 \pm 7,3)$ и через 12 месяцев $(82,5 \pm 6,6)$ балла, p = 0,02). В группе сравнения достоверно выявлено ухудшение функционального состояния (исходно ФК II – 43,8 % (n = 56) и через 12 месяцев 29,2 % (n = 33) (p = 0,02); ФК IV – 0 % в отличие от 4,4 % (n = 5) (p = 0,02); снижение ФВ ЛЖ на 10,8 % (в начале исследования $(57,8 \pm 4,0)$ %, через год $(47,0 \pm 3,7)$ %, p < 0,001).

«Жесткие» конечные точки в основной группе: сердечно-сосудистая смерть (1,5 %, n = 2), острый ИМ (2,2 %, n = 3), коронарная реваскуляризация (4,5 %, n = 6), ОНМК (0,7 %, n = 1), госпитализация по поводу ОДСН (23,4 %, n = 31), впервые выявленная ФП (0,7 %, n = 1). У 9 (6,8 %) участников исследования выявлено сочетание нескольких «конечных точек». В группе 2 выявлены: 15 случаев сердечно-сосудистой смерти (11,7 %), 3 случая острого ИМ (2,3 %), 4 случая коронарной реваскуляризации (3,1 %), 3 случая ОНМК (2,3 %), 76 случаев госпитализации по поводу ОДСН (59,3 %), 3 случая впервые зарегистрированной ФП (2,3 %). Комбинация нескольких «конечных точек» зафиксирована у 30 (23,4 %) больных. В группе сравнения в 4,76 раза увеличивалась частота госпитализаций по поводу ОДСН (ОШ 4,762, 95 % ДИ 2,788–8,132, p < 0,001), вероятность комбинированной конечной точки в 8,66 раза (ОШ 8,667, 95 % ДИ 4,888–15,366, p < 0,001) и вероятность смертельного годичного исхода в 8,62 раза (ОШ 8,628, 95 % ДИ 1,931–38,545, p < 0,001) по сравнению с основной группой.

Таким образом, из основной группы в группу благоприятного исхода вошли 98 (74,2 %) пациентов (мужчины (n = 71), женщины (n = 27), в группу неблагоприятного исхода вошли 34 (25,8 %) пациента (мужчины (n = 17), женщины (n = 17). Из группы сравнения в группу благоприятного исхода вошли 47 (36,7 %) пациентов (мужчины (n = 34), женщины (n = 13), в группу неблагоприятного исхода вошли 81 (63,3 %) пациент (мужчины (n = 45), женщины (n = 36). Наличие коморбидной патологии, такой как ХБП 3а–4 стадии (в основной группе: ОШ = 2,813; 95 % ДИ 1,259–6,281; p = 0,010, в группе сравнения: ОШ = 2,677; 95 % ДИ 1,172–6,115; p = 0,017); ожирение I–III степени (в основной группе: ОШ = 3,023; 95 % ДИ 1,340–6,817; p = 0,006; в группе сравнения: ОШ = 2,311; 95 % ДИ 1,066–5,011; p = 0,032) статистически значимо увеличивает неблагоприятный исход у коморбидных пациентов с ХСНсФВ.

Молекулярно-генетическая характеристика пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в условиях коморбидности. В ходе анализа ассоциации молекулярно-генетических маркеров с коморбидными состояниями у пациентов с ХСНсФВ выявлена достоверная ассоциация генотипа G/G rs5065 гена NPPA с развитием повторного ИМ (ОШ 5,139, 95 % ДИ 1,593–16,583, p = 0,003), генотипа T/C rs632793 гена NPPB с развитием ФП (ОШ 2,442,

95 % ДИ 1,383–4,313, $p = 0,002$), протективная функция генотипа С/С в развитии СД 2-го типа (ОШ 0,161 95 % ДИ 0,037–0,693, $p = 0,006$). Оценка молекулярно-генетических показателей, ассоциированных с благоприятным и неблагоприятным исходами, через 12 месяцев ($n = 260$) выявила достоверную связь генотипа G/G полиморфизма rs5065 гена NPPA (ОШ 3,357; 95 % ДИ 1,025–10,999; $p = 0,035$) и аллели G (ОШ 1,805; 95 % ДИ 1,159–2,813; $p = 0,009$) с повышенным риском развития неблагоприятного исхода у коморбидных больных с ХСНсФВ. 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.

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. С целью определения значимых предикторов развития снижения ФВ ЛЖ была проведена логистическая регрессия с применением LASSO-регуляризации (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator).

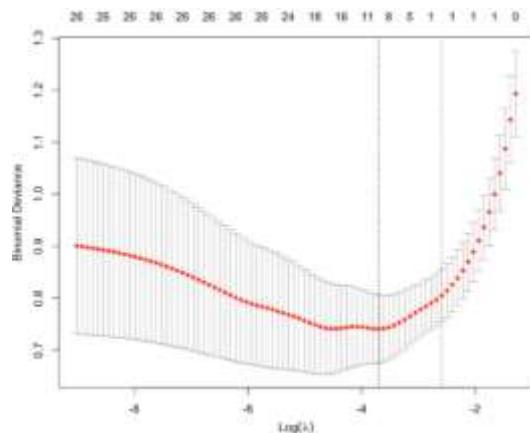


Рисунок 2 – Определение оптимального коэффициента регуляризации на основе кросс-валидации LASSO в группе коморбидных больных с ХСНсФВ

Значение, которое обеспечило минимальное биномиальное отклонение на валидации и включение в модель значимых предикторов, соответствовало наименьшей ошибке модели ($\lambda \approx 0,0245$), при которой достигался оптимальный баланс между сложностью модели и точностью прогноза (Рисунок 2). Изначально для оценки взаимосвязей в анализ были включены 50 общеклиническо-функциональных, специальных показателей, а также факт проведения медицинской реабилитации. 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:

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

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

X_k – значения предикторов;

P – вероятность исхода ($\Phi\text{ВЛЖ} = 1$);

β_k – 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 ЛП), 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. Данные переменные продемонстрировали ненулевые коэффициенты, что свидетельствует об их потенциальной ассоциации с ФВ ЛЖ.

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 1).

Таблица 1 – 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 (PositivePredictive Value) | 0,647 | 0,565 |
| NPV (NegativePredictive 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. Проведённый тест Делонги показал значимое преимущество модели с реабилитацией: $Z = 3,2452$, $p = 0,0011$. 95 % ДИ для разницы AUC составил от 0,0178 до 0,0724, что подтверждает превосходство модели, учитывающей наличие медицинской реабилитации, в контексте прогнозирования риска снижения ФВ ЛЖ (Рисунок 3).

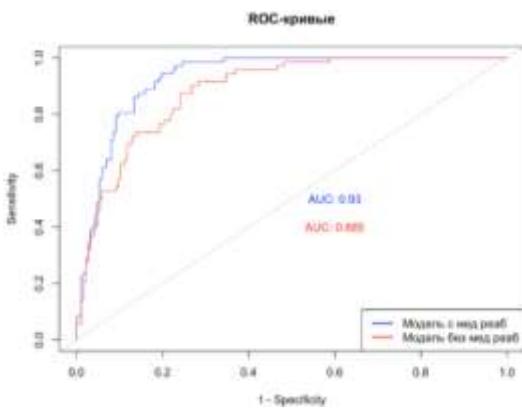


Рисунок 3 – График ROC-кривой моделей вероятности снижения фракции выброса левого желудочка у коморбидных больных ХСНсФВ

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 2.

Таблица 2 – 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/м ²) | +0,01047 | ↑ |
| Медицинская реабилитация (нет) | +4,95095 | ↑ |
| Константа (intercept) | -5,28980 | — |

$$\begin{aligned}
 \text{logit}(P) = & -5.290 - 0.894 \cdot (\text{A/G}) - 1.967 \cdot (\text{G/G}) + 0.00335 \cdot \text{НУП} + 0.956 \cdot (\text{ХБП 2}) \\
 & + 1.452 \cdot (\text{ХБП 3а}) + 0.144 \cdot (\text{ХБП 3б}) - 0.794 \cdot (\text{ХБП 4}) - 0.00997 \cdot \text{Нв} \\
 & - 0.121 \cdot \text{ТТГ} - 1.598 \cdot \text{ХС_ЛВП} + 0.0206 \cdot \text{КСО} + 0.0105 \cdot \text{Объём_ЛП} \\
 & + 4.951 \cdot (\text{реаб} = \text{нет})
 \end{aligned}$$

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

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 (см. Таблицу 2). 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 4. 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 ячейке B12.

| A | B |
|-----------------------------|-----------------|
| Прогноз снижения ФВ ЛЖ | |
| 2 Описание | Пример значения |
| 3 rs5065_A>G | A/G |
| 4 НУП (нг/мл) | 658,00 |
| 5 ХБП стадия | 3а |
| 6 Нв | 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 4 – 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 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.

Вторым вариантом использования прогностической модели является одностраничное веб-приложение, реализующее тот же алгоритм расчёта вероятности снижения ФВ ЛЖ для оценки риска снижения ФВ ЛЖ у пациентов с ХСНсФВ «Программная модель способа прогнозирования вероятности снижения фракции выброса левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка». Интерфейс разработан с использованием HTML, CSS (Bootstrap) и JavaScript.

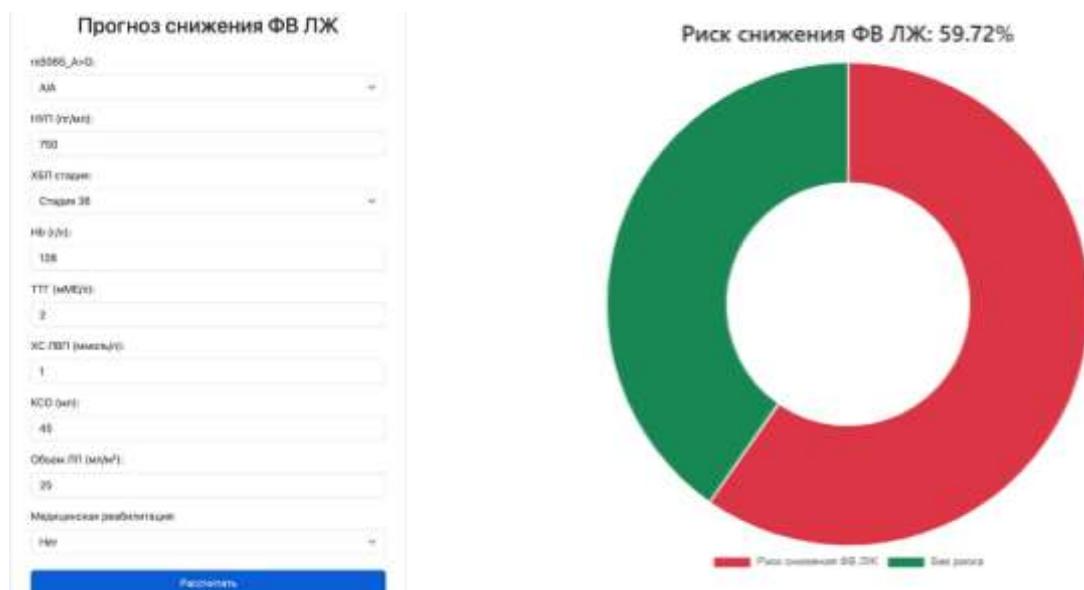


Рисунок 5 – Интерфейс веб-приложения вычисления вероятности снижения ФВ ЛЖ у пациента Б группы сравнения

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) (Рисунок 5).

Таким образом, в ходе проведенного исследования, комплексный анализ клинико-функциональных и молекулярно-генетических показателей позволил определить прогностические маркеры у коморбидных больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в условиях медицинской реабилитации.

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 $(56,0 \pm 3,0)$ %, в динамике $(65,3 \pm 3,6)$ %, $p = 0,048$), 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 $(277,3 \pm 42,1)$ м и через 12 месяцев $(405,4 \pm 35,6)$ м, $p = 0,02$), повышению качества жизни (исходно $(60,3 \pm 7,3)$ балла и в динамике $(82,5 \pm 6,6)$ 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Современные генетические маркеры хронической сердечной недостаточности / **Ю. Д. Зимина**, А. М. Горбунова, А. А. Толмачева [и др.] / Атеросклероз. – 2023. – Т. 19, № 2. – С. 140–144.

2. Клинико-функциональные и молекулярно-генетические особенности пациентов с хронической сердечной недостаточностью / **Ю. Д. Зимина**, О. Н. Герасименко, Е. Н. Воронина, А. А. Толмачева / Терапия. – 2024. – Т. 10, № 4 (76). – С. 41–49.

3. Клинико-функциональная характеристика хронической сердечной недостаточности в разных возрастных группах / О. Н. Герасименко, **Ю. Д. Зимина**, И. В. Панкова [и др.] / Сибирский научный медицинский журнал. – 2024. – Т. 44, № 5. – С. 155–162.

4. Клинико-молекулярная характеристика хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у коморбидных больных в условиях медицинской реабилитации / **Ю. Д. Зимина**, О. Н. Герасименко, В. Н. Максимов, А. А. Толмачева // Атеросклероз. – 2025. – Т. 21, № 3. – С. 271–287.

5. **Зимина, Ю. Д.** Влияние медицинской реабилитации на годичный прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / **Ю. Д. Зимина**, О. Н. Герасименко, А. А. Толмачева / Терапия. – 2025. – № 11 (3). – С. 51–57.

6. Молекулярно-генетические маркеры прогноза пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в условиях коморбидности /

Ю. Д. Зимина, О. Н. Герасименко, Е. Н. Воронина, А. А. Толмачева // **Человек и его здоровье**. – 2025. – № 28 (2). – С. 4–11.

7. **Свидетельство о регистрации базы данных** 2025620424. Клинико-функциональная и молекулярно-генетическая оценка хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в условиях коморбидности (г. Новосибирск) : № 2024626547 : заявл. 24.12.2024 : опубл. 23.01.2025 / Герасименко О. Н., **Зимина Ю. Д.**, Толмачева А. А., Воронина Е. Н., Николаев К. Ю. ; правообладатель ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. – 245 кб.

8. Клинико-функциональная характеристика хронической сердечной недостаточности в разных возрастных группах / О. Н. Герасименко, **Ю. Д. Зимина**, А. А. Толмачева, В. И. Соловьева / Терапия. – 2023. – Т. 9, № S7 (69). – С. 90.

9. Клинико-функциональная характеристика ХСН у пациентов разных возрастных групп / **Ю. Д. Зимина**, И. В. Зверев, М. А. Серякова [и др.] / Материалы XIV Российской (итоговой) научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых Авиценна-2023. – Новосибирск : ИПЦ НГМУ, 2023. – Т. 1. – С. 90–91.

10. **Зимина, Ю. Д.** Молекулярно-генетические особенности хронической сердечной недостаточности и их взаимосвязь с клинико-функциональными характеристиками / **Ю. Д. Зимина**, О. Н. Герасименко, А. А. Толмачева / В сборнике: Всероссийская научная школа «Медицина молодая» : сб. аннотаций работ конкурса. – Москва, 2024. – С. 243–244.

11. **Зимина, Ю. Д.** Клинико-функциональная характеристика коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью / **Ю. Д. Зимина**, О. Н. Герасименко, А. А. Толмачева / IV Национальный конгресс с международным участием по экологии человека, гигиене и медицине окружающей среды «Сысинские чтения 2024» : сб. тезисов. – Тверь, 2024. – С. 54.

12. Коморбидный фон у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда / В. И. Соловьева М. А. Серякова, Н. А. Казарин [и др., в том числе **Ю. Д. Зимина**] / XV Российская (итоговая) научно-практическая конференция с международным участием студентов и молодых ученых Авиценна-2024, посвященная 100-летию со дня рождения академика РАН, профессора В. П Казначеева : материалы конференции. В 3 т. Т. 1. – Новосибирск : ИПЦ НГМУ, 2024. – С. 188–189.

13. **Зимина, Ю. Д.** Кардиореабилитация пациентов с перенесенным инфарктом миокарда, артериальной гипертонией и хронической сердечной недостаточностью / **Ю. Д. Зимина**, О. Н. Герасименко, А. А. Толмачева / XXI Всероссийский конгресс «Артериальная гипертония 2025: от клинических рекомендаций к реальной практике» : сб.

тезисов, 19–20 марта 2025 г. – М. : Издательство: ООО «ИнтерМедсервис», 2025. – 19 с.

14. **Зимина, Ю. Д.** Медицинская реабилитация пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН): влияние на клинические исходы и прогноз / **Ю. Д. Зимина**, О. Н. Герасименко, А. А. Толмачева / Евразийский конгресс внутренней медицины : сб. тезисов, 02–04 апреля 2025 г. – Москва, 2025. – С. 70.

15. Актуальные вопросы медицинской реабилитации пациентов с перенесенным инфарктом миокарда в условиях коморбидности / О. Н. Герасименко, А. А. Толмачева, Д. А. Бехтенов [и др., в том числе **Ю. Д. Зимина**] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, № S5. – С. 6–7.

16. Молекулярно-генетические маркеры в оценке прогноза хронической сердечной недостаточности / **Ю. Д. Зимина**, О. Н. Герасименко, Е. Н. Воронина, А. А. Толмачева // Терапия. – 2025. – № S1. – С. 55.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

| | |
|------------|---|
| ГБ | гипертоническая болезнь |
| ДИ | доверительный интервал |
| ИБС | ишемическая болезнь сердца |
| ИМ | инфаркт миокарда |
| ИПМР | индивидуальная программа медицинской реабилитации |
| КСО | конечно-sistолический объем |
| ЛП | левое предсердие |
| НУП | натрийуретические пептиды |
| ОДСН | декомпенсации хронической сердечной недостаточности |
| ОНМК | острое нарушение мозгового кровообращения |
| ОНП | однонуклеотидные последовательности |
| ОШ | отношение шансов |
| СД | сахарный диабет |
| ТТГ | тиреотропный гормон |
| ТШХ | тест шестиминутной ходьбы |
| ФВ ЛЖ | фракция выброса левого желудочка |
| ФК | функциональный класс |
| ФП | фибрилляция предсердий |
| ХБП | хроническая болезнь почек |
| ХС ЛВП | липопротеиды высокой плотности |
| ХСН | хроническая сердечная недостаточность |
| ХСНсФВ | хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка |
| LASSO | Least Absolute Shrinkage and Selection Operator |
| Nt-proBNP | N-концевой фрагмент натрийуретического пропептида В-типа |
| ROC-кривая | curve, receiver operating characteristic |