

На правах рукописи

Николаева Ольга Андреевна

**ОСОБЕННОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ,
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫМИ КЛАССАМИ ВАЗОДИЛАТАТОРОВ
У ПАЦИЕНТОВ С ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

14.01.05 - Кардиология
14.01.13 - Лучевая диагностика, лучевая терапия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Москва – 2019 год

Диссертационная работа выполнена в отделе заболеваний миокарда и сердечной недостаточности и в отделе ультразвуковых методов исследования в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России.

Научные руководители:

Д.м.н., **Жиров И.В.**, ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ Клинической Кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Д.м.н., профессор, **Саидова М.А.**, руководитель отдела ультразвуковых методов исследования в НИИ Клинической Кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Официальные оппоненты:

Шевченко Алексей Олегович - член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, заведующий Центра персонифицированных трансляционных технологий лечения критических состояний ФГБУ "НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова" Минздрава России

Хадзегова Алла Блаловна – профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей терапии ФДПО ФГБОУ «РНИМУ» им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Защита состоится «__» _____ 2019 г. в часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России по адресу: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России <http://cardioweb.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета,
Доктор медицинских наук

Ускач Татьяна Марковна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. На сегодняшний день в Российской Федерации сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться основной причиной заболеваемости, смертности и инвалидизации населения. Получение полных статистических отчетов по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН) является чрезвычайно сложной задачей, так как при выписке из стационара или летальном исходе в заключительный диагноз выносится основное заболевание, а не ХСН, что затрудняет точное определение масштабов бремени данного симптомокомплекса. Согласно имеющимся данным, диагноз ХСН выставлен 7,3% всех граждан Российской Федерации, то есть 9,5 млн. человек [Терещенко С. Н. и соавт., 2016]. В регистре ОРАКУЛ-РФ общая смертность среди пациентов с декомпенсированной ХСН в течение одного года составила 43%. Результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности, в анализ которого были включены медицинские данные 6541 больного с ХСН I-IV функционального класса (ФК), а также эпидемиологическая программа ЭПОХА–ХСН: декомпенсация ХСН (ЭПОХА–Д–ХСН) продемонстрировали, что в течение года после выписки из стационара общая смертность больных ХСН составила 25,1 %, а госпитальная летальность - 6,8 % пациентов [Ощепкова Е.В. и соавт., 2015; Поляков Д. С. и соавт., 2016]. Согласно имеющимся данным [Арутюнов А.Г. и соавт., 2015; Зырянов С. К. и соавт., 2015] портрет пациентов, госпитализируемых в многопрофильные стационары, является не совсем сопоставимым с профилем больных в специализированных кардиологических стационарах. Клинико-демографические особенности больных госпитализируемых с острой декомпенсацией ХСН в специализированные кардиологические центры до сих пор остаются малоизученными.

«Золотым стандартом» инструментальной диагностики пациентов с ХСН является трансторакальная эхокардиография. Метод спекл-трекинг эхокардиографии является относительно молодым и малодоступным в стационарах широкого профиля, и, в тоже время, достаточно хорошо изученным в специализированных кардиологических центрах [Kalogeropoulos AP. et al., 2012; McMurray JJ. et al., 2012]. Специализация ряда стационаров на диагностике и лечении СН позволяет проводить более тщательное обследование больных с декомпенсацией ХСН.

Согласно результатам одного из регистров среднее САД больных с госпитализируемых в многопрофильный стационар по причине декомпенсации СН составило $138,4 \pm 13,8$ мм рт. ст., причем доля пациентов с гипотонией оказалась крайне невелика - всего 2% больных имели САД < 100 мм рт. ст. [Ощепкова Е.В. и соавт., 2015]. Однако данных, касающихся российских пациентов и посвященных этому вопросу, недостаточно для воспроизведения полной картины.

Лечение острой декомпенсации ХСН было и остается областью активных дискуссий. Огромный интерес представляет применение у таких пациентов периферических вазодилататоров. Несмотря на благоприятные патофизиологические механизмы, вазодилататоры используются для лечения декомпенсации ХСН лишь в 6-7% случаев, что значительно реже, чем диуретики, но чаще, чем инотропные агенты [Fonarow GC. et al., 2004; Levy PD. et al., 2014; Piper S. et al., 2014]. Наилучшей доказательной базой на сегодняшний день обладают нитраты; в частности изосорбида динитрат (из-за его благоприятного фармакодинамического профиля) рассматривается в качестве терапии первой линии и является стандартом такого лечения у пациентов с острой декомпенсацией СН и САД более 90 мм рт. ст. Появление периферического вазодилататора другого класса, обладающего принципиально иным по сравнению с нитратами механизмом действия, серелаксина, эффективность которого была подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях, делает актуальным его сравнение с изосорбида динитратом (стандартом в терапии данной группы больных) у пациентов с декомпенсацией ХСН.

Цель исследования. Изучить особенности центральной гемодинамики, систолической и диастолической функций, а также параметров деформации миокарда левого желудочка по данным спекл-трекинг эхокардиографии у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, на фоне терапии различными классами вазодилататоров .

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный клинико-статистический анализ данных пациентов, госпитализированных в течение 12 месяцев с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности в специализированный стационар.
2. Сравнить влияние терапии двумя классами вазодилататоров с различным механизмом действия (серелаксин и изосорбида динитрат) в сочетании со стандартной терапией сердечной недостаточности на показатели качества жизни, динамику функционального класса и симптомы сердечной недостаточности у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности.
3. Дать сравнительную оценку изменений показателей систолической и диастолической функций левого желудочка у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности.
4. Оценить динамику показателей деформации и ротационных свойств миокарда левого желудочка по данным спекл-трекинг эхокардиографии у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности до и после инфузии исследуемых препаратов.

5. Оценить динамику нейрогормонов – маркеров сердечной недостаточности при лечении пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности до и после инфузии различных вазодилататоров (серелаксин и изосорбида динитрат) в сочетании со стандартной терапией сердечной недостаточности.

6. Сравнить влияние терапии разными типами вазодилататоров на сроки достижения компенсации, а также частоту повторных госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности.

Научная новизна. При ретроспективном анализе историй болезни впервые изучены клинико-демографические особенности пациентов, госпитализированных в специализированный кардиологический стационар с декомпенсацией сердечной недостаточности. Впервые в рамках проспективного исследования проведено прямое сравнение влияния лечения на течение заболевания у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности на фоне применения серелаксина и изосорбида динитрата в сочетании со стандартной терапией декомпенсации сердечной недостаточности. Выполнена оценка изменений показателей систолической и диастолической функции и параметров деформации миокарда левого желудочка полученных с помощью спекл-трекинг эхокардиографии, и определена их взаимосвязь с динамикой биомаркеров сердечной недостаточности.

Практическая значимость. Ретроспективный анализ клинико-демографических особенностей пациентов, госпитализированных с декомпенсацией сердечной недостаточности в специализированный стационар, позволил выявить различные типы пациентов в зависимости от совокупности имеющихся изменений. Это дает возможность оптимизировать в ранние сроки госпитализации пациента имеющиеся диагностические и лечебные стратегии, а также план обследования. Сравнение различных схем инфузионной терапии декомпенсации сердечной недостаточности делает возможным применение дифференцированной модели выбора различных препаратов с вазодилатирующим действием в зависимости от показателей систолической, диастолической функции ЛЖ, параметров деформации миокарда, полученных с помощью спекл-трекинг эхокардиографии. Создание эффективных схем лечения декомпенсации сердечной недостаточности позволит определить возможный подход к дальнейшей оптимизации терапии и снижению экономических затрат на лечение пациентов данной группы. Применение технологии недоплеровского изображения миокарда ЛЖ сможет позволить оценить эффективность терапии различными классами препаратов для лечения острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН), а также помочь выработать тактическую схему применения различных классов

вазодилататоров у пациентов госпитализированных в специализированный стационар с ОДСН.

Положения выносимые на защиту

1. Низкая приверженность к лечению больных ХСН является наиболее частой причиной декомпенсации заболевания.
2. Большая часть пациентов госпитализируемых в стационар по причине декомпенсации ХСН имеют нормальный профиль центральной гемодинамики.
3. Инфузия периферических вазодилататоров, таких как серелаксин и изосорбида динитрат, является безопасной, а также улучшает клинико-функциональные показатели пациентов, госпитализированных в стационар по причине декомпенсации ХСН.
4. Изменение биомаркеров сыворотки крови у пациентов с декомпенсацией ХСН является предиктором ответа на проводимое лечение.
5. В дополнение к стандартному протоколу трансторакальной эхокардиографии может быть рассмотрено применение технологии спекл-трекинг, что является более точным инструментом оценки насосной функции миокарда ЛЖ у пациентов с декомпенсацией ХСН.

Степень достоверности и апробация результатов. Результаты получены на современном оборудовании. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы достаточным количеством исследуемого материала, проведением тщательного анализа и статистической обработки полученных результатов. Диссертационная работа является фрагментом темы НИР НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России № 75 и имеет № Государственной регистрации АААА-А16-116101950004-8.

Апробация диссертации состоялась 04 июля 2018 г. на межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Диссертация рекомендована к защите.

Результаты и основные положения работы доложены на: X Всероссийском форуме «Вопросы неотложной кардиологии 2017», г. Москва, 22-24 ноября 2017 г.

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в которых полностью раскрыто содержание диссертационной работы, из них 7 статей в журналах, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией РФ.

Личный вклад автора. Автором была сформулирована цель и задачи исследования, проведен отбор больных для исследования, самостоятельно проведено исследование функции миокарда левого желудочка с применением технологии спекл-трекинг

эхокардиографии. Создана компьютерная база данных и проведена статистическая обработка. Самостоятельно выполнены анализ и интерпретация полученных данных. Автором написаны все главы диссертации и автореферат, подготовлены публикации по выполненной работе, доложены результаты исследования на российских и международных конгрессах.

Внедрение результатов исследования в практику. Основные положения и практические рекомендации внедрены в клиническую практику отдела сердечной недостаточности и других заболеваний миокарда НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 134 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, состоящего из 150 отечественных и зарубежных источников. Материал иллюстрирован 20 таблицами и 27 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Для решения поставленных задач работа была разделена на 2 этапа. На первом этапе были проанализированы истории болезни 336 пациентов со сниженной систолической функцией левого желудочка (ФВ ЛЖ <40%), госпитализированных в специализированный стационар (НИИ кардиологии им А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России) по причине декомпенсации СН в период с 01.01.2014 по 31.12.2014 год, что составило 2,99% от общего числа госпитализаций.

На основании предоставленной медицинской документации и данных амбулаторных карт у всех больных был подробно изучен анамнез заболевания, результаты проведенного клиничко-инструментального, лабораторного обследований, включая электрокардиографию (ЭКГ), трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), рентгенографию легких, холтеровское мониторирование ЭКГ. Подробно изучена и оценена проводимая в стационаре медикаментозная терапия: группы препаратов и их дозировки, необходимость введения вазоактивных препаратов; сроки пребывания в стационаре. В дальнейшем отслеживалась частота и сроки повторных госпитализаций по причине сердечной недостаточности в течение последующих 12 месяцев.

Вторым этапом нашей работы было проведение проспективного рандомизированного сравнительного исследования применения серелаксина и изосорбида динитрата (как стандартной терапии) на фоне обычного лечения ОДСН.

Критерии включения в исследование: возраст больных старше 18 лет; согласие пациента на участие в исследовании (подписанное пациентом информированное согласие об участии в исследовании); наличие декомпенсации ХСН, требующей госпитализации в

специализированный стационар; ХСН с низкой ФВ ЛЖ (ФВ менее 40%); систолическое АД на плечевой артерии выше 125 мм. рт. ст.; для женщин детородного возраста – соблюдение двойного барьерного режима контрацепции.

Критерии не включения в исследование: отсутствие подписанного информированного согласия; обструкция выносящего тракта ЛЖ (аортальный стеноз тяжелой степени, гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выносящего тракта ЛЖ); острые воспалительные заболевания сердца, требующие назначения противовирусной терапии, иммуномодуляторов, глюкокортикостероидов; рестриктивные заболевания сердца; выраженные нарушения функции почек: клиренс креатинина <25 мл/мин (рассчитан по формуле СКD-EPI); уровень креатинина сыворотки \geq 220 мкмоль/л; нарушения функции печени: повышение АЛТ, АСТ более чем в 3 раза от референсного значения; беременность; злокачественные новообразования.

Критериями исключения в ходе исследования являлись: развитие непереносимых побочных эффектов; отказ больного от дальнейшего участия в исследовании; другое клинически значимое по мнению исследователя изменение состояния или лабораторных показателей, ставящих под угрозу безопасность дальнейшего участия пациента в исследовании.

Этическая экспертиза. Все пациенты до включения в исследование подписывали форму информированного согласия, специально разработанную для данного исследования. Протокол и форма информированного согласия были одобрены на заседании Комитета по этике в клинической кардиологии при ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ (протокол №209 от 28.09.2015).

Характеристика больных. Общая характеристика пациентов в ретроспективной части работы представлена в таблице 1.

Таблица 1 Общая характеристика больных СН.

| Показатель | Количество больных (n=336) |
|--|-----------------------------------|
| Возраст | 65 (53;76) |
| Мужской пол | 234 (69,61%) |
| АГ в анамнезе | 215 (64, 04%) |
| ИБС | 236 (70,24%) |
| - Инфаркт миокарда в анамнезе | 211 (62,83%) |
| - Стенокардия напряжения | 171 (50,91%) |
| Чрескожное вмешательство со стентированием коронарных артерий в анамнезе | 166 (49,42%) |
| Аорто-коронарное шунтирование в анамнезе | 46 (13,70%) |
| Имплантированный электрокардиостимулятор | 28 (8,31%) |
| Имплантированный кардиовертер-дефибриллятор | 26 (7,72%) |

| | |
|---|--------------|
| Ресинхронизирующая терапия | 9 (2,81%) |
| Фибрилляция предсердий | 161 (47,92%) |
| Указания на перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе | 32 (9,51%) |
| Указания на перенесенную тромбоэмболию легочной артерии в анамнезе | 19 (5,64%) |
| СД 2 тип | 143 (42,51%) |
| Ожирение | 96 (28,63%) |
| Курение в анамнезе более 10 лет | 154 (45,82%) |
| Злоупотребление алкоголем в анамнезе | 39 (11,61%) |

В проспективную часть работы был включен 41 пациент, госпитализированный в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ с декомпенсацией ХСН. Все больные имели III-IV ФК СН и ФВ ЛЖ менее 40%.

В ходе исследования все больные методом простой рандомизации, путем генерирования случайных чисел были разделены на 2 группы. Характеристика групп представлена в таблице 2.

Таблица 2 Основные клинико-демографические характеристики пациентов с декомпенсацией ХСН, включенных в проспективное исследование.

| Показатель | Группа S (n=20) | Группа C (n=21) | p |
|-----------------------------|---------------------|---------------------|-------|
| Возраст | 62,45 (56,54-68,36) | 62,67 (57,7-67,64) | 0,953 |
| Причина СН: | | | |
| -ДКМП | 4 (20%) | 5 (23,81%) | 0,768 |
| -ИБС | 8 (40%) | 12 (57,14%) | 0,272 |
| -ГБ | 8 (40%) | 3 (14,29%) | 0,093 |
| -НРС | 0 | 1 (9,52%) | 0,157 |
| ФК-III | 10(50%) | 12(57%) | |
| -IV | 10(50%) | 9 (43%) | |
| Госпитализаций за год | 1,5 (1-2) | 1,76 (1,44-2,08) | 0,439 |
| Инфаркт миокарда в анамнезе | 8 (40%) | 12(57,14%) | 0,272 |
| ГБ | 19 (95%) | 18(85,71%) | 0,317 |
| Длительность анамнеза АГ | 17,63 (11,73-23,53) | 15,83 (11,17-20,49) | 0,620 |
| ФП | 11 (55%) | 6 (28,57%) | 0,086 |
| Пароксизмальная- | 6 | 5 | |
| Персистирующая- | 5 | 1 | |
| Длительность ФП | 5,09 (1,73-8,46) | 5 (1,82-8,18) | 0,968 |
| СД 2 тип | 11 (55%) | 5 (23,81%) | 0,071 |

| Показатель | Группа S (n=20) | Группа C (n=21) | p |
|--------------------------------|-----------------|---------------------|-------|
| Инсулиноterapia | 6 (30%) | 4 (19,05%) | 0,414 |
| Хронические заболевания легких | 4 (20%) | 1 (4,76%) | 0,136 |
| Наследственность | 6 (30%) | 6 (30%) | 0,931 |
| Индекс массы тела | 31,35 (28,7-34) | 31,38 (28,92-33,85) | 0,986 |

Пациентам первой группы, именуемой в дальнейшем - «группа S», на фоне базовой терапии проводилась 48-часовая инфузия серелаксина в стандартной дозе 30 мкг/кг/сут., со скоростью 10 мл/ч, второй группе, именуемой в дальнейшем – «группа C», была проведена 12-часовая инфузия изосорбида динитрата в стандартных дозах согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 года.

Базовая терапия сердечной недостаточности включала в себя ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералкортикоидных рецепторов, диуретики, антикоагулянты и по наличию показаний – ивабрадин, антагонисты рецепторов ангиотензина, сердечные гликозиды. После выписки из стационара все пациенты через 6 месяцев были приглашены на амбулаторный визит, для проведения контрольного клинико-инструментального обследования.

Методы исследования. Всем пациентам проведено стандартное физикальное и лабораторное исследование; оценка функционального класса ХСН; оценка качества жизни (Миннесотский опросник); оценка одышки (модифицированная шкала Борга); регистрация ЭКГ (12 канальная); лабораторная диагностика; рентгенография органов грудной клетки; комплексная трансторакальная эхокардиография с технологиями тканевой миокардиальной доплерографии и спекл-трекинг эхокардиографии для оценки систолической, диастолической функции, параметров деформации и ротационных свойств миокарда ЛЖ; суточное мониторирование ЭКГ; оценка динамики биомаркеров сыворотки крови (BNP, NT-proBNP, ВчТрТ, высокочувствительный СРБ, цистатин С).

Для определения функционального состояния пациентов использовалась современная классификация ХСН Российского кардиологического общества (2016 г):

Оценка качества жизни исследовалась с помощью «Миннесотского опросника качества жизни при сердечной недостаточности» (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire-MLwHFQ).

Комплексная трансторакальная эхокардиография с использованием метода ТМД выполнялась на ультразвуковом сканере Philips iE-33, с фазированным датчиком с диапазоном частот от 1 до 5 МГц, а также на приборе экспертного класса Vivid E9 (GE

Healthcare, США) с использованием датчика M5S-D для регистрации изображений в 2D режиме и тканевой миокардиальной доплерографии. Для определения фаз сердечного цикла во время исследования выполнялась синхронная запись ЭКГ. Исследование проводилось с использованием стандартных эхокардиографических доступов и режимов.

С целью изучения деформационных свойств ЛЖ, ротации, скручивания и раскручивания ЛЖ выполнялась ЭхоКГ в двумерном режиме по стандартной методике. Полученные изображения в последующем обрабатывались с помощью soft-программы (Echopac PC, GE Health care). Были оценены следующие виды деформации: продольная, радиальная и циркулярная, показатели ротации, скручивания и раскручивания.

Статистическая обработка данных. Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 21 и Microsoft Excel 2010. Описательная статистика непрерывных количественных данных после анализа нормальности распределения представлена в виде среднего значения (M) и 95% доверительного интервала через дефис (95%ДИ 5%-95%) при нормальном распределении, в виде медианы (Md) и значений 25% нижнего и 75% (Q 25%-75%) при ненормальном распределении. Нормальным принималось распределение, у которого критерий отличия Колмогорова-Смирнова от теоретически нормального распределения был более 0,05. Аналитическая статистика выполнялась с использованием парного и непарного t-теста Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или критерия суммы рангов/знаков Уилкоксона, Манна–Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Качественные и порядковые переменные сравнивались с помощью теста χ^2 (кси-квадрат) или критерия суммы рангов/знаков Уилкоксона, Манна–Уитни. Числовое значение вероятности (p) менее 0,05 (двухсторонняя проверка значимости) демонстрировало статистическую значимость различий.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ретроспективный анализ клинико-демографических характеристик и факторов, влияющих на продолжительность и частоту повторных госпитализаций у пациентов с декомпенсацией ХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ. Основными этиологическими причинами сердечной недостаточности у пациентов являлись: ишемическая болезнь сердца (ИБС)- 58,42%, ГБ - 15,24%, дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) - 14,31%, клапанные пороки - 5,69%, иные причины - 1,53%. Столь значимый процент больных с ДКМП, по всей видимости, можно объяснить специализацией отделений центра на диагностике и лечении данного заболевания.

Обращала на себя внимание высокая коморбидность больных. Среди сопутствующей сердечно-сосудистой патологии наиболее часто встречались: ИБС - 236 (70,24%), ГБ - 215

(64,04%), ФП -161 (47,92%), СД 2 типа - 143 (42,51%). Следует отметить, что наличие ФП и СД 2 типа ассоциировалось с тяжестью ФК СН ($r=0,523$; $p=0,03$).

Клинико-статистический анализ факторов, послуживших причиной декомпенсации ХСН, потребовавшей госпитализации в стационар.

Нами были проанализированы сроки ухудшения состояния, которые определялись следующими факторами: прибавка в весе, отрицательный диурез, появление или прогрессирование симптомов СН. От момента начала прогрессирования СН до госпитализации в стационар в среднем проходило 15 (1; 27) дней. По срокам прогрессирования СН все пациенты были разделены на 3 группы: в первую группу вошли пациенты, у которых время от момента ухудшения течения заболевания до госпитализации в стационар составило менее 48 часов ($n=60$), во вторую от 2 до 7 суток ($n=118$) и в третью свыше 7 суток ($n=158$) от начала ухудшения состояния. Данные сроки определялись от момента начала субъективного ухудшения самочувствия больного до его обращения к врачу.

Следует отметить, что пациенты во всех трех группах существенно не отличались по возрасту: 64 (51; 74), 63 (53; 71) и 67 (59; 76) лет соответственно. Вместе с тем, во второй и третьей группах отмечалось преобладание мужчин: 71,21% и 73,40% соответственно. Обращало внимание, что наибольшее число некомплаентных больных относилось к группе с наибольшим сроком прогрессирования ХСН: 123 (77,80%) против 19 (31,67%) и 39 (33,00%) в первой и второй группах соответственно. Наиболее часто отменяемыми препаратами были иАПФ (АРА) - 156 (46,43%), и антагонисты минералокортикоидных рецепторов - 53 (15,77%) случая, диуретики 112 (33,33%) пациента. На рисунке 2 видно, что наибольшее количество не приверженных к терапии пациентов относились именно к третьей группе.

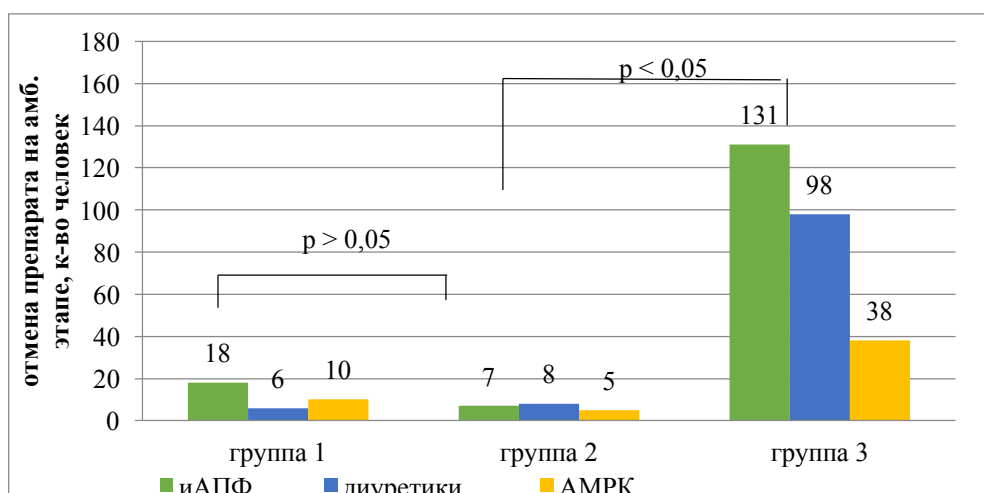


Рисунок 2. Самостоятельное прекращение приема одного или нескольких препаратов на амбулаторном этапе.

При сравнении лабораторных показателей было выявлено, что пациенты, сроки декомпенсации которых составили свыше 7 суток, имели более высокий уровень креатинина

128,31 (98,42; 138,71) против 107,11 (88,60; 111,33) и 105,60 (86,33;123,12) мкмоль/л; концентрация BNP сыворотки крови составила 1169,07 (636,41; 1467,23) против 968,12 (479,10; 1112,62) и 1023,14 (610,31; 1341,24) пг/мл соответственно, а также были более склонны к гипотонии - САД (108±14) против (128±9) и (122±12) мм рт. ст.

Клинико - статистический анализ данных пациентов в зависимости от уровня САД. При последующем анализе медицинской документации выявлено, что большая часть больных при госпитализации в стационар имели нормальное или повышенное САД. Так 231 (68 %) пациент имели САД выше 120 мм рт.ст., 78 (23%) - САД от 90 до 120 мм рт.ст. и 27 (8%) менее 90 мм рт.ст. В связи с чем представлялось интересным рассмотреть наличие особенностей клинико – инструментальных и лабораторных показателей у пациентов с нормальным или повышенным САД.

Наличие гипотонии чаще ассоциировалось с почечной дисфункцией, о чем свидетельствует повышение уровня креатинина сыворотки крови 129,31 (96,70; 179,13), а также отмечалась тенденция к гипонатриемии - 137,98 (135,23; 139,88). О тяжести состояния свидетельствовал также более высокий уровень BNP 1373,81 (856,62; 1929,26) по сравнению с пациентами с более высокими цифрами САД, концентрация BNP у которых составила 986,21 (386,70; 1390,12) и 1110,23 (487,62; 1690,11) соответственно ($p<0,05$; p между группами САД >120 мм рт. ст. и САД<90 мм рт. ст.). Это является основанием для возможности использования у большинства больных вазодилататоров в качестве первой линии терапии. Следует отметить достаточно высокую коморбидность пациентов: почти в половине случаев сердечная недостаточность ассоциировалась с СД и ФП, наличие которых является предиктором неблагоприятного прогноза.

Особенности клинико - функционального статуса, показателей гемодинамики на фоне терапии различными классами вазодилататоров у пациентов с декомпенсацией ХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ

В проспективную часть работы был включен 41 пациент с декомпенсацией ХСН. Все больные имели III-IV ФК СН и ФВ ЛЖ менее 40%. Развитие СН было обусловлено ИБС, ДКМП, ГБ с исходом в декомпенсированное гипертоническое сердце и нарушения ритма сердца (НРС)(рисунок 3).

Все больные методом простой рандомизации путем генерирования случайных чисел были разделены на 2 группы. Обращало внимание, что пациенты обеих групп на момент госпитализации в стационар имели избыточную массу тела (индекс массы тела 31,35 (28,7-34) и 31,38 (28,92-33,85)).

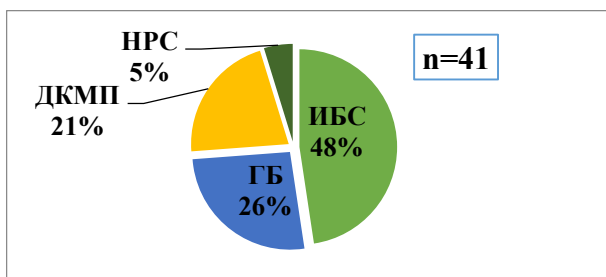


Рисунок 3 Распределение пациентов в зависимости от этиологии СН.

Изменение показателей гемодинамики на фоне инфузии серелаксина/ изосорбида динитрата. При госпитализации в стационар показатель систолического артериального давления (САД) в группе серелаксина составил 135,1 (128,5-141,7) мм рт. ст., непосредственно после инфузии препарата отмечалось некоторое его снижение - 121,25 (114,59-127,91) мм рт.ст. ($p>0,05$). В одном случае в связи с гипотонией (САД менее 110 мм рт.ст.) потребовалась коррекция дозы серелаксина до 5 мл/ч. Исходный показатель САД в группе изосорбида динитрата составил 128,33 (119,96-136,71) мм рт.ст. Отмечалось некоторое снижение САД ($\Delta=-11,95$ мм рт.ст.) сразу после инфузии препарата. В двух случаях в связи с гипотонией (снижение САД <110 мм рт.ст) была проведена коррекция скорости инфузии изосорбида динитрата (снижена в два раза). Кроме того, на фоне инфузии вазодилататорами в обеих группах отмечалось статистически значимое уменьшение ЧСС, более выраженное в группе серелаксина ($\Delta=-12,15$ и $\Delta=-8,71$ сокращений в минуту, $p<0,05$). Также статистически значимо снижалась частота дыхательных движений к концу инфузии в обеих группах ($\Delta=-4,65$ и $\Delta=-3,14$ в минуту, $p<0,05$). Динамика показателей гемодинамики во время инфузии представлена на рисунке 4.

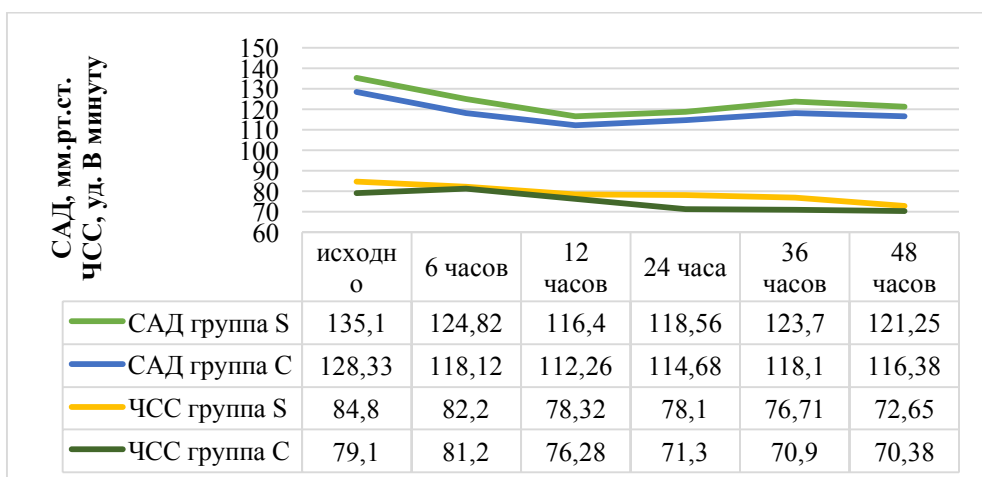


Рисунок 4 Динамика САД и ЧСС на фоне инфузии вазодилататорами.

Изменение показателей клинико-функционального статуса и качества жизни на фоне проводимой терапии вазодилататорами. На фоне проведенного лечения было зафиксировано улучшение клинического состояния в обеих группах. После проведения

инфузии исследуемых препаратов у всех пациентов отмечалось статистически значимое снижение ФК сердечной недостаточности. Так, пациенты обеих групп исходно имели III-IV ФК. После инфузии серелаксина ФК составил 2,15 (1,84-2,46) и 2 (Q 2-3) в группе изосорбида динитрата соответственно. Данная тенденция сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. Сразу после инфузии отмечалось снижение степени выраженности одышки на 4,1 и на 3 балла в группах серелаксина и изосорбида динитрата соответственно. Улучшение функционального статуса пациентов, также было подтверждено увеличением дистанции, пройденной во время выполнения ТШХ на момент выписки из стационара и через полгода. При выписке из стационара пациенты группы серелаксина проходили в среднем 291,11 (246,06-336,15) м, в группе изосорбида динитрата 345,84 (306,18-385,8) м. Через 6 месяцев наблюдения в обеих группах отмечался прирост пройденной дистанции на 99,88 (53,97-145 79) и 92,83 м соответственно ($p < 0,05$). Изменение качества жизни пациентов согласно Миннесотскому опроснику (MLHFQ) также оказалось статистически значимым у пациентов обеих групп.

Средняя продолжительность госпитализации при инфузии серелаксина или изосорбида динитрата оказалась сопоставима в обеих группах и составляла 12,48 и 13,05 дней соответственно ($p = 0,576$).

Таким образом, при анализе полученных данных выявлено, что и в группе серелаксина и изосорбида динитрата клинико-функциональные характеристики больных улучшались. Подробно изменения клинико-функциональных показателей представлены в таблице 3.

Таблица 3. Изменение клинико-функциональных параметров и качества жизни

| Показатели | Группа S (n=20) | | | | | |
|-----------------|------------------------|---------------------------|--------|---------------------------|--------|--------|
| | Исходно | После инфузии | p | 6 месяцев | p* | Δ** |
| ФК СН | 3,5 (3-4) | 2,15 (1,84-2,46) | <0,001 | 1,89 (1,54-2,25) | <0,001 | -1,58 |
| MLHFQ, баллы | 65,4 (60,76-70,04) | 55,25 (50,18-60,32) | <0,000 | 53,63 (47,36-59,9) | <0,000 | -11 |
| ТШХ, м | -*** | 291,11 (246,06-336,15) | - | 311,17 (253,89-368,44) | <0,000 | 99,88 |
| Показатели | Группа С (n=21) | | | | | |
| | Исходно | После инфузии | p | 6 месяцев | p* | Δ** |
| ФК СН | 3 (3-4) | 2 (2-3) | <0,000 | 2,16 (1,76-2,56) | <0,000 | -1,21 |
| MLHFQ, баллы | 65,67 (61,61-69,72) | 56 (50,88-61,12) | <0,000 | 54 (49,01-58,99) | <0,000 | -10,37 |
| ТШХ, м | -*** | 345,84 (306,18-385,5) | - | 351,78 (311,94-391,62) | <0,000 | 92,83 |

*Достоверность различий между исходным значением и через 6 месяцев

*** Изменение параметра между исходными значениями и значениями через 6 месяцев наблюдения*

****Исходная дистанция шестиминутной ходьбы не измерялась ввиду тяжести состояния*

Изменение концентрации биомаркеров сыворотки крови на фоне инфузии серелаксина и изосорбида динитрата. При госпитализации в стационар всем пациентам производилось определение уровня BNP крови. В группе серелаксина его концентрация составила 1373,8 (834,24-1913,36) пг/мл и 1132,43 (541,82-1723,04) в группе изосорбида динитрата соответственно ($p>0,05$). В сопоставлении с клинической картиной эти результаты подтверждают тот факт, что у пациентов обеих групп имела место декомпенсация ХСН тяжелой степени. Всем больным включенным в исследование, до инфузии, после неё и через 6 месяцев после выписки из стационара были определены следующие биомаркеры крови: вчТрТ, NT-proBNP, цистатин С, ВчСРБ. Результаты измерения подробно представлены в таблице 4. Следует отметить, что у всех больных выявлено исходное повышение биомаркеров сыворотки крови. Эти данные также свидетельствуют о наличии и тяжести ХСН, изменение которых расценивалось нами как влияние проведенного лечения

Таблица 4. Изменение концентраций биомаркеров у больных СН за 6 месяцев лечения.

| Биомаркер | Группа S (n=20) | | | | | |
|------------------|------------------------------|------------------------------|-------|------------------------------|-------|---------|
| | Исходно | После инфузии | p | 6 месяцев | p* | Δ** |
| вчТрТ, пг/мл | 39,98 (26,65-53,31) | 40,46(26,61-54,31) | 0,925 | 26,59 (20,95-32,22) | 0,034 | -3,5 |
| NT-proBNP, пг/мл | 6780,4 (3911,7-9649,1) | 4470,18 (2097,81-6842,54) | 0,009 | 2340,61 (1279,34-3401,88) | 0,002 | -3059 |
| Цистатин С, мг/л | 1631,83 (1185,99-2077,68) | 1776,11 (1385,45-2166,76) | 0,059 | 1517,56 (1051,05-1984,07) | 0,929 | 10,86 |
| Вч СРБ, мг/л | 8,44 (4,09-14,07) | 6,73 (2,94-12,21) | 0,030 | 6,61 (3,3-9,91) | 0,016 | -2,45 |
| Биомаркер | Группа С (n=21) | | | | | |
| | Исходно | После инфузии | p | 6 месяцев | p* | Δ** |
| вчТрТ, пг/мл | 30,18 (24,39-35,96) | 30,84 (23,43-38,25) | 0,669 | 34,47 (21,43-47,51) | 0,225 | 6,9 |
| NT-proBNP, пг/мл | 5315,62 (2425,61-8207,63) | 3741,69 (1712,67-5770,72) | 0,016 | 2203,92 (1117,06-3290,78) | 0,002 | -1554,9 |
| Цистатин С, мг/л | 1159,11 (1098,68-1219,53) | 1333,74 (1263,58-1403,9) | 0,000 | 1211,6 (1074,48-1348,72) | 0,540 | 45,27 |
| Вч СРБ, мг/л | 9,84 (4,97-14,7) | 3,795 (2,36-9,5) | 0,067 | 7,56 (3,14-11,97) | 0,755 | -0,39 |

**Достоверность различий между исходным значением и через 6 месяцев*

*** Изменение параметра между исходными значениями и значениями через 6 месяцев наблюдения*

Как видно из таблицы 4, при сравнении концентрации вчТрТ сразу после инфузии исследуемых вазодилататоров также не было выявлено статистически достоверных различий

($p=0,391$). Однако, через 6 месяцев наблюдения в группе серелаксина концентрация вчТрТ оказалась ниже, чем у пациентов группы изосорбида динитрата, а полученная разница оказалась статистически достоверна ($p=0,020$)

При определении NT-proBNP после инфузии серелаксина отмечалось статистически значимое снижение его концентрации до 4470,18 (2097,81-6842,54) пг/мл ($\Delta=-2310,23$; $p=0,009$). При повторном измерении его концентрация в сыворотке крови через 6 месяцев составила 2340,61 (1279,34-3401,88) пг/мл ($\Delta=-3059$; $p=0,002$). После инфузии изосорбида динитрата отмечено снижение концентрации биомаркера до 3741,69 (1712,67-5770,72) пг/мл ($\Delta=-775$; $p=0,016$). Через 6 месяцев концентрация NT-proBNP сыворотки крови составила 2203,92 (1117,06-3290,78) пг/мл. Такое снижение уровня NT-proBNP было статистически значимым по сравнению с исходным значением ($\Delta=-1554,96$; $p=0,002$). При сравнении обеих групп можно сказать, что они были статистически сопоставимы по исходной концентрации NT-proBNP. Следует отметить, что к 6 месяцу наблюдения уровень NT-proBNP в обеих группах снижался более чем в два раза. Между тем достоверных различий снижения NT-proBNP между группами получено не было.

В отличие от NT-proBNP и вчТрТ у больных в группе серелаксина исходно выявлялись более высокие уровни цистатина С – 1631,83(1185,99-2077,68) мг/л по сравнению с пациентами группы изосорбида динитрата -1159,11 (1098,68-1219,53) мг/л ($p=0,029$).

При сравнении обеих групп статистически достоверных различий в изменении вчСРБ на фоне терапии серелаксином или изосорбида динитратом получено не было. Однако было выявлено, что снижение вчСРБ в группе серелаксина оказалось статистически значимым относительно исходных показателей и сохранялось в течение всего периода наблюдения.

Сравнительная эффективность влияния терапии различными классами вазодилататоров на структурные и функциональные показатели миокарда ЛЖ. При инфузии исследуемых препаратов клинически значимых изменений структурных и функциональных показателей миокарда ЛЖ, таких как КДР, КДО и объем ЛП не определялось. Исходно, в обеих группах отмечена дилатация полости ЛЖ: КДР составил 6,96 (6,5-7,41) см и 6,88 (6,5107,24) см ($p=0,328$) соответственно. В последующем при введении исследуемых препаратов и через 6 месяцев наблюдения статистически значимой динамики КДР в обеих группах не определялось, также, как и не было выявлено достоверных различий между группами ни на одном из этапов исследования. Средний объем ЛП при госпитализации был 128,75 (110,09-147,41) мл в группе серелаксина и 120,86 (101,46-140,26). В дальнейшем при введении исследуемых вазодилататоров ни в одной из групп за весь период наблюдения не было выявлено статистически значимых изменений объема ЛП.

Средняя ФВ ЛЖ пациентов в группе серелаксина исходно составляла 31,4 (28,59-34,1) %. При оценке ФВ ЛЖ сразу после инфузии исследуемого препарата не было выявлено достоверных различий - 31,42 (28,62-34,22) %; $\Delta=0,21$; $p=0,331$. Однако к 6 месяцу отмечался статистически значимый прирост ФВ ЛЖ - 34,44(30,38-38,58) %; $\Delta=3,39$; $p=0,010$.

В группе изосорбида динитрата исходный показатель ФВ ЛЖ составил 31,38 (28,5-34,26). В дальнейшем при инфузии препарата и через 6 месяцев ФВ ЛЖ существенно не менялась и составила 31,55 (28,72-34,38) % и 31,94 (28,85-35,04) %. При сравнении групп между собой был выявлен статистически значимый прирост ФВ ЛЖ через 6 месяцев в группе серелаксина по сравнению с группой изосорбида динитрата ($p=0,001$).

Исходя из полученных результатов, в обеих группах отмечались признаки выраженного повышения давления наполнения ЛЖ (таблица 5). Однако, при контрольном обследовании через 6 месяцев показатель E/E' существенно не менялся

У всех пациентов, включенных в исследование обращало внимание повышение СДЛА. При инфузии серелаксина отмечалось достоверное снижение СДЛА по сравнению с группой изосорбида динитрата ($p=0,02$). При этом в группе изосорбида динитрата показатель давления в легочной артерии существенно не менялся на протяжении всего периода наблюдения (таблица 5).

Таким образом, на основании полученных результатов у пациентов в группе инфузии серелаксина после введения препарата и через 6 месяцев наблюдения, было отмечено статистически достоверное улучшение показателей диастолической функции ЛЖ, по сравнению с группой инфузии изосорбида динитрата. Улучшились показатели трансмитрального потока, отмечено некоторое снижение давления наполнения ЛЖ, уменьшалось систолическое давление в легочной артерии, что сопровождалось достоверным снижением уровня натрийуретического пептида (таблица 5).

Таблица 5. Динамика показателей диастолической функции в сопоставлении с концентрацией натрийуретического пептида.

| Показатели | Группа S (n=20) | | | | | |
|-----------------|---------------------------|------------------------------|---------|------------------------------|---------|-----------------------|
| | Исходно | После инфузии | P (1-2) | 6 месяцев | P(1-3)* | $\Delta(1-3)**$ |
| СДЛА, мм рт.ст. | 52,25 (45,78-58,72) | 48,32 (41,49-55,15) | 0,060 | 48,39 (40,04-56,74) | 0,061 | -3,17 (-8,54-2,21) |
| Объем ЛП, мл | 128,75 (110,09-147,41) | 126,37 (107,36-145,37) | 0,267 | 127,56 (100,77-154,35) | 0,963 | -0,22 |
| E/E' | 22,24 (18,44-26,04) | 25,58 (20,35-30,81) | 0,052 | 24 (20,73-27,27) | 0,113 | -3,03 (-6,86-0,8) |
| NTproBNP | 6780,4 (3911,7-9649,1) | 4470,18 (2097,81-6842,54) | 0,009 | 2340,61 (1279,34-3401,88) | 0,002 | -3059 |
| Показатели | Группа C (n=21) | | | | | |

| | Исходно | После инфузии | P(1-2) | 6 месяцев | P(1-3)* | Δ(1-3)** |
|-----------------|------------------------------|------------------------------|--------|------------------------------|---------|----------------------|
| СДЛА, мм рт.ст. | 47,19 (40,03-54,35) | 46,45 (38,3-54,6) | 0,917 | 46,89 (36,37-57,41) | 0,505 | 1,89 (-3,96-7,74) |
| Объем ЛП, мл | 120,86 (101,46-140,26) | 118,32 (98,65-137,99) | 0,568 | 123,17 (101,65-144,68) | 0,178 | 3,67 |
| Е/Е' | 27,28 (23,45-31,1) | 27,28 (23,45-31,1) | 0,237 | 23,56 (20,02-27,1) | 0,296 | 1,57 (-1,5-4,65) |
| NTproBNP | 5315,62 (2425,61-8207,63) | 3741,69 (1712,67-5770,72) | 0,016 | 2203,92 (1117,06-3290,78) | 0,002 | -1554,96 |

*Достоверность различий между исходным значением и через 6 месяцев

** Изменение параметра между исходными значениями и значениями через 6 месяцев наблюден

Изменение показателей деформации и ротационных свойств миокарда ЛЖ на фоне инфузии изосорбида динитрата и серелаксина. Исходно ГПД миокарда ЛЖ в группе серелаксина была значительно снижена по сравнению с референсными значениями (-18-20%) и составляла -5,86%(-7,19/-4,53). После инфузии серелаксина была отмечена тенденция к приросту – ГПД после инфузии -6,55% (-7, 95/-5,15; p=0,085), которая сохранялась и через 6 месяцев - ГПД= -6,41%(-7,76/-5,07; p= 0,086). В группе изосорбида динитрата также исходно определялись сниженные значения ГПД: -6,51% (-8,12/-4,91). Однако, при последующих измерениях статистически значимых изменений ГПД миокарда не определялось, что представлено на рисунке 5.

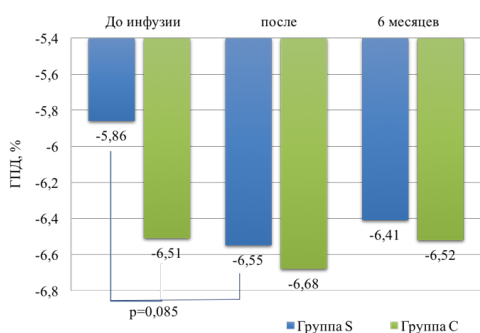


Рисунок 5. Динамика показателя ГПД миокарда, на фоне терапии серелаксином/изосорбида динитратом.

Исходно значения ГПД миокарда ЛЖ были сопоставимы: -6,35% (-8,12/-4,58) и -4,86% (-6,32/-3,41) в группе серелаксина и изосорбида динитрата соответственно (p=0,187). В последующем, при повторных измерениях после инфузии серелаксина и изосорбида динитрата ГПД миокарда существенно не менялась. ГРД миокарда ЛЖ в обеих группах исходно составляла: - 10,86 (±6,63) и 12,40 (±8,12) в группах серелаксина и изосорбида динитрата соответственно. На фоне инфузии препарата статистически значимой динамики ГРД не отмечалось ни в одной из групп (Рисунок 6).

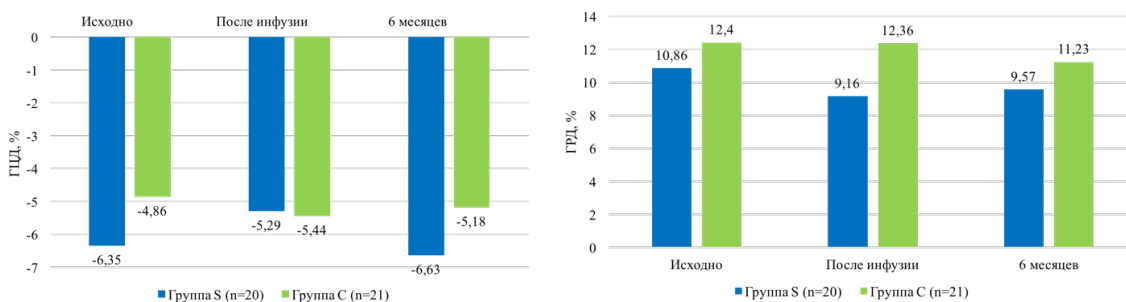


Рисунок 6.А. Динамика показателя ГЦД миокарда ЛЖ. **Б.** Динамика показателя ГРД миокарда ЛЖ, на фоне терапии серелаксином/изосорбида динитратом.

Изменение показателей ротации и вращения (Torsion) миокарда ЛЖ на фоне инфузии исследуемых групп препаратов. Показатели ротации миокарда ЛЖ измеренные на уровне базальных сегментов и верхушки ЛЖ оказались исходно сопоставимы в обеих группах. При контрольном измерении после инфузии исследуемых препаратов и через шесть месяцев наблюдения в группе серелаксина отмечался статистически незначительный прирост ротации на уровне базальных ($p=0,074$) и апикальных ($p=0,069$) сегментов по сравнению с группой изосорбида динитрата.

Вращение миокарда вокруг продольной оси составило 1,84 (1,39 / 2,35) и 3,22(2,67/3,91) в первой и второй группах соответственно. Как представлено на рисунке 7 А, к шестому месяцу наблюдения отмечен прирост показателя вращения ЛЖ почти вдвое ($p=0,053$), в то время как в группе пациентов изосорбида динитрата он оставался без существенной динамики на протяжении всего периода наблюдения.

При распределении больных по группам в зависимости от этиологии СН наиболее низкие показатели вращения миокарда ЛЖ отмечались у пациентов с ДКМП 1,46 (1,31 / 2,12), кроме того эти пациенты имели худший ответ на лечение (рисунок 7 Б). Так, показатель вращения ЛЖ после инфузии препаратов и через 6 месяцев составил 1,38 (1,32 / 2,44) и 1,61 (1,32 / 2,89) соответственно. Следует отметить что наибольший прирост показателя на фоне лечения имели больные с ХСН в следствие декомпенсированного гипертонического сердца. Исходный показатель в этой группе составил 1,92 (1,78 / 2,9), а через 6 месяцев после лечения отмечался практически двукратный прирост- 4,72 (3,41/5,6) ($p=0,047$).

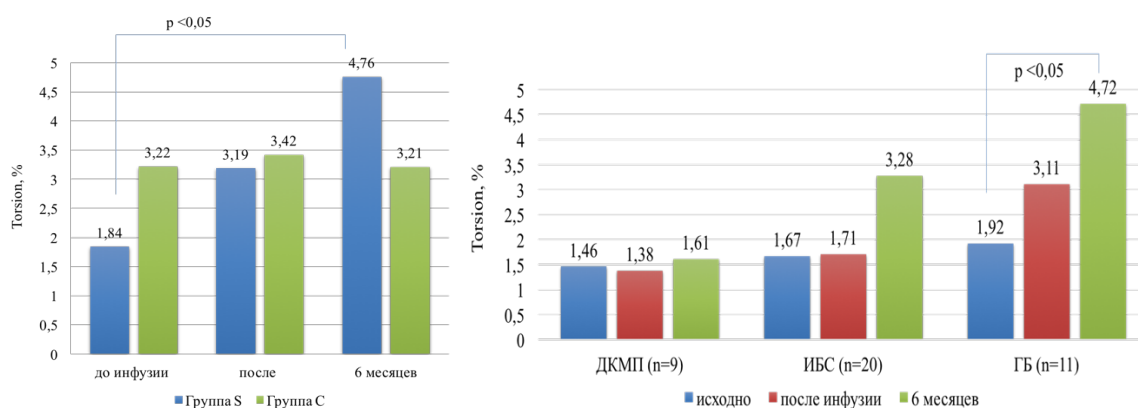


Рисунок 7 А. Динамика показателя скручивания (Torsion) ЛЖ на фоне терапии серелаксином/ изосорбида динитратом. Б. Динамика показателя скручивания (Torsion) ЛЖ в зависимости от этиологии ХСН.

Корреляционный и многофакторный анализ.

Анализ взаимодействия переменных на фоне терапии серелаксином. При проведении корреляционного анализа были получены следующие взаимоотношения: в группе серелаксина была выявлена обратная связь средней силы между длительностью течения ХСН и наличием в анамнезе ИБС ($r=-,527$; $p=0,017$), кроме того, перенесенный инфаркт миокарда был также связан с длительностью СН. Это может свидетельствовать о более быстром прогрессировании ХСН у больных с коронарным анамнезом. Наличие СД 2 типа имело обратную корреляционную связь средней силы по отношению к приросту ФВ ЛЖ через 6 месяцев наблюдения ($r=-,478$; $p=0,045$), а уменьшение КДО прямо коррелировало с наличием у пациента ИБС ($r=,583$; $p=0,011$) и коронарных событий, таких как инфаркт миокарда ($r=,550$; $p=0,018$).

Анализ взаимодействия переменных на фоне терапии изосорбида динитратом.

При проведении корреляционного анализа в группе изосорбида динитрата была выявлена взаимосвязь исходной концентрации вчТрТ с индексом массы тела, а также с качеством жизни и выраженностью одышки на момент госпитализации в стационар. Так, концентрации вчТрТ были выше у больных избыточным весом ($r=,571$; $p=0,021$), более низким качеством жизни, которое оценивалось посредством миннесотского опросника качества жизни ($r=,479$; $p=0,038$). Также эти пациенты имели выраженную одышку, степень которой определялась по модифицированной шкале Борга. Кроме того, следует отметить, что пациенты с ФП имели большие размеры ЛП ($r=,532$; $p=0,034$) и выше уровень NTproBNP ($r=,532$; $p=0,034$), а у пациентов с более низкой исходной концентрацией NTproBNP через 6 месяцев отмечался менее выраженный прирост КДО ($r=-,475$; $p=0,046$). Была выявлена взаимосвязь прироста КДО к 6 месяцу наблюдения с наличием ДКМП в анамнезе ($r=,529$; $p=0,024$).

Многофакторный и регрессионный анализ. С целью выявления основных факторов влияния инфузии препаратов был проведен многофакторный анализ. Многофакторный анализ сопряженности инфузии того или иного препарата выявил, что применение изосорбида динитрата статистически значимо связано со снижением ФВ ЛЖ, увеличением КДО и Е/А к шестому месяцу наблюдения.

Пошаговый логистический регрессионный анализ. При построении регрессионной модели в группе инфузии изосорбида динитрата была выявлена статистически значимая вероятность повышения концентрации тропонина на одну единицу концентрации за период наблюдения в 1,168 раза (95%ДИ 1,031-1,322, $p=0,015$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных результатов нами показано, что применение серелаксина и изосорбида динитрата в дополнение к базовой терапии ХСН в равной степени благоприятно влияет на клинико-функциональный статус больных и сопровождается положительной динамикой основных маркеров СН. Следует отметить, что при оценке деформационных и ротационных свойств миокарда ЛЖ отмечена тенденция к более выраженному улучшению показателя продольной деформации миокарда ЛЖ в группе инфузии серелаксина. Улучшение показателя продольной деформации миокарда ЛЖ согласно данным исследователей наиболее точно отображает насосную функцию сердца, рутинно рассчитываемую по средством определения ФВ ЛЖ. В нашем исследовании мы также отметили прирост ФВ ЛЖ в группе серелаксина по сравнению с пациентами группы изосорбида динитрата.

ВЫВОДЫ:

1. Основными предикторами развития декомпенсации СН у пациентов, госпитализированных в специализированный стационар является снижение дозы или отсутствие приема одного или нескольких абсолютно рекомендованных препаратов (54% случаев). У 92% пациентов, госпитализированных в специализированный стационар с декомпенсацией ХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ, регистрируются нормальные цифры САД (≥ 120 мм рт. ст.). При госпитализации в стационар по причине декомпенсации ХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ в 43% случаев имеется в анамнезе сахарный диабет и у 48% - фибрилляция предсердий.
2. Инфузия серелаксина и изосорбида динитрата при декомпенсации ХСН в равной степени приводит к статистически значимому улучшению функционального класса ($p < 0,05$), качества жизни ($p < 0,05$), повышению дистанции шестиминутной ходьбы ($p < 0,05$), уменьшению одышки по шкале Борга ($p < 0,05$).

3. На фоне инфузии серелаксина отмечено снижение СДЛА на 3,17 мм рт.ст. ($p=0,06$) и прирост ФВ ЛЖ на 3,39% ($p=0,01$) к шестому месяцу наблюдения. На фоне введения серелаксина или изосорбида динитрата не отмечено значимых изменений основных объемных показателей ЛЖ и диастолической функций ЛЖ как через 48 часов, так и к 6-му месяцу после лечения.
4. В группе инфузии серелаксина определяется статистически недостоверный прирост показателя глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ ($\Delta-1,36\%$, $p=0,086$) непосредственно после инфузии препарата. Терапия серелаксином и изосорбида динитратом не влияли на показатели глобальной циркулярной и глобальной радиальной деформации миокарда ЛЖ ($p>0,05$) на протяжении всего периода наблюдения. Статистически значимое улучшение ротационных свойств миокарда ЛЖ ($\Delta-2,92\%$, $p=0,047$) отмечено у пациентов с декомпенсированным гипертоническим сердцем на фоне лечения обоими препаратами.
5. На фоне инфузии серелаксина и изосорбида динитрата выявлено статистически значимое снижение концентрации NTproBNP сыворотки крови от исходного уровня в ранний ($p=0,009$ и $p=0,016$) и отдаленный ($p=0,002$ и $p=0,002$) периоды наблюдения. В группе инфузии серелаксина отмечено достоверное снижение концентрации высокочувствительного Тропонина Т по сравнению с группой инфузии изосорбида динитрата ($p=0,02$) и не выявлено достоверных изменений концентрации высокочувствительного СРБ и цистатина С на протяжении всего периода наблюдения.
6. При инфузии обоих вазодилататоров не показано достоверных различий в продолжительности пребывания в стационаре (13 и 12 дней соответственно; $p=0,576$). Значимо не различалась и частота повторных госпитализаций в течение 6 месяцев наблюдения (в среднем - одна в группе серелаксина и две в группе изосорбида динитрата ($p=0,846$)).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Отсутствие существенного снижения САД на фоне терапии серелаксином и изосорбида динитратом позволяет рассматривать эти препараты в качестве средств первой линии у большинства больных, госпитализированных с острой декомпенсацией ХСН.
2. Контроль приверженности пациентов с ХСН к терапии на амбулаторном этапе является наиболее значимым фактором, снижающим риски декомпенсации ХСН.
3. Определение показателя глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ и ротационных свойств миокарда ЛЖ может применяться в дополнение к стандартному

протоколу трансторакальной эхокардиографии и является точным инструментом оценки насосной функции миокарда ЛЖ у пациентов с декомпенсацией ХСН.

4. Применение методики спекл-трекинг эхокардиографии может быть использовано в качестве метода оценки проводимого лечения у пациентов с декомпенсацией ХСН.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Жиров И.В., **Николаева О.А.**, Терещенко С.Н. Комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и блокатора кальциевых каналов у пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией на фоне артериальной гипертонии - есть ли место осознанному выбору? // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. Т. 12. № 6. С. 29-33.
2. **Николаева О.А.**, Жиров И.В., Ускач Т.М., Терещенко С.Н. Сердечно-сосудистое сопряжение: современные методы оценки, прогностическая значимость и возможности клинического применения при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2015. Т. 10. № 4 (40). С. 443-451.
3. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Насонова С.Н., **Николаева О.А.**, Ледяхова М.В. Острая декомпенсация сердечной недостаточности: состояние проблемы на 2016 г // Лечебное дело. – 2016. – № 2. – С. 4-13.
4. Жиров И.В., Насонова С.Н., Терещенко С.Н., **Николаева О.А.**, Ускач Т.М. Клинический опыт применения серелаксина у пациента с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности // Российский кардиологический журнал. 2016. № 4 (132). С. 83-88.
5. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Насонова С.Н., **Николаева О.А.**, Ледяхова М.В. Патофизиология острой сердечной недостаточности. Что нового? // Российский кардиологический журнал. 2016. № 9 (137). С. 52-64.
6. **Николаева О.А.**, Жиров И.В., Насонова С.Н., Ускач Т.М., Горюнова Т.В., Терещенко С.Н. Декомпенсация сердечной недостаточности как причина госпитализации пациентов в специализированный кардиологический стационар: результаты одноцентрового ретроспективного исследования. // Трудный пациент. 2016. Т. 14. № 6-7. С. 21-24.
7. Насонова С.Н., Ускач Т.М., **Николаева О.А.**, Ледяхова М.В., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Серелаксин у пациента с острой декомпенсацией сердечной недостаточности: описание клинического случая. // Неотложная кардиология 2016. № 3, С 24-29