

На правах рукописи

МУКСИНОВА МАРИНА ДАМИРОВНА

**Мониторирование концентрации растворимого ST2 рецептора для
оптимизации терапии больных при длительном наблюдении после острой
декомпенсации сердечной недостаточности**

3.1.20 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва 2023

Работа выполнена в отделе заболеваний миокарда и сердечной недостаточности и в отделе нейрогуморальных и иммунологических методов исследования НИИ Клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национального медицинского исследовательского центра кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Скворцов Андрей Александрович

Официальные оппоненты:

Орлова Яна Артуровна – д.м.н., заслуженный врач РФ, руководитель отдела возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М. В. Ломоносова

Гиляревский Сергей Руджерович – д.м.н., ведущий научный сотрудник «Российского геронтологического научно-клинического центра» (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России ОСП РГНКЦ)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « » _____ 2023 года в ____ на заседании диссертационного совета (21.1.029.02) в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России по адресу: 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, д. 15 А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦК им.ак.Е.И.Чазова» Минздрава России, <https://cardioweb.ru/>.

Автореферат разослан « » _____ 2023г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

Доктор медицинских наук

Ускач Татьяна Марковна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – клинический синдром, развивающийся в финале большинства сердечно-сосудистых заболеваний, сопряженный с плохим прогнозом и высоким экономическим бременем на систему здравоохранения. По российским данным смертность среди пациентов с клинически выраженной ХСН III–IV ФК составляет 10,2%, а их средняя продолжительность жизни - 3,8 (95% ДИ: 3,4–4,2) года [Поляков Д.С., 2021]. Одним из возможных путей улучшения амбулаторного лечения является выделение пациентов «высокого риска» к лечению которых необходимо подходить наиболее «агрессивно». Для реализации такого подхода необходимо наличие «инструмента», который позволил бы не только стратифицировать риск пациента, но и оценить эффективность терапии, а в идеале и своевременно корректировать лечение для предотвращения декомпенсации СН. Простым в использовании, относительно дешевым и объективным, оператор-независимым методом является определение концентрации биомаркеров ХСН. Самыми перспективными из них считаются натрийуретические пептиды (НУП) и растворимый ST2-рецептор (sST2). В то же время изучение sST2 продемонстрировало, что данный биомаркер не уступает НУП по прогностической силе. Более того, в исследовании TRIUMF [van Vark L.C., 2017] получено, что концентрация sST2 повышается за несколько недель до развития неблагоприятных событий, таких как ОДСН или СС смерть. Эти результаты, а также отсутствие недостатков НУП у sST2 позволяет рассчитывать на более успешное его использование для контроля лечения пациентов с ХСН. До настоящего времени исследований по использованию серийного измерения концентрации sST2 у амбулаторных пациентов не проводились. Таким образом, изучение эффективности и безопасности применения тактики лечения под контролем концентрации sST2 является актуальным.

Цель исследования. Определить сравнительную эффективность и безопасность стратегий амбулаторной терапии, основанных на использовании растворимого ST2 и стандартной терапии после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности у больных высокого риска.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние sST2-управляемой терапии на клиничко–функциональный статус пациентов, их качество жизни, провести комплексную оценку параметров систолической

и диастолической функции сердца в сравнении со стандартным лечением после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности у больных высокого риска на фоне длительного наблюдения.

2. Оценить влияние sST2-управляемой терапии на изменение концентрации биомаркеров (sST2, NT-proBNP и вчТрТ) у больных в течение 1 года наблюдения после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности в сопоставлении со стандартным лечением.

3. Изучить взаимосвязь изменений концентраций биомаркеров (sST2, NT-proBNP и вчТрТ) с параметрами клинико-функционального статуса пациентов, качества жизни, систолической и диастолической функции сердца после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности у высокого риска пациентов при длительном наблюдении.

4. Оценить возможности sST2-управляемой терапии в сопоставлении со стандартным вариантом ведения пациентов по влиянию на развитие эпизодов декомпенсации/госпитализации по поводу сердечной недостаточности и частоту летальных исходов у больных в течение 1 года наблюдения после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности.

5. Изучить безопасность sST2-управляемой терапии у больных ХСН в течение 1 года наблюдения после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности.

Научная новизна. Впервые в мире была изучена эффективность и безопасность применения лечения, основанного на контроле концентрации sST2, пациентов с хронической сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВЛЖ), имеющих высокий риск развития сердечно-сосудистых событий. Впервые оценено влияние терапии, основанной на мониторинге концентрации sST2, на частоту развития конечной комбинированной точки, включающей развитие повторной декомпенсации/госпитализации по поводу сердечной недостаточности и смерть по сердечно-сосудистой причине, у этой категории пациентов. Кроме того, в исследовании впервые продемонстрирован существенный вклад лечения под контролем концентрации sST2 в улучшение клинического состояния, систолической функции левого желудочка и снижении повторных декомпенсаций/госпитализаций из-за сердечной недостаточности при длительном наблюдении у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых событий после эпизода острой сердечной недостаточности при длительном наблюдении в сравнении со стандартным лечением, оптимальным согласно имеющимся клиническим рекомендациям. Впервые показано, что у пациентов с ХСНнФВ после эпизода ОДСН,

имеющих наиболее высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в течение года после выписки из стационара, использование тактики определения концентрации sST2 позволяет заблаговременно, по крайней мере за 3 недели до появления манифестации симптомов ОДСН, выявить риск ее развития. В данной работе впервые установлено, что использование sST2-управляемой терапии у пациентов с ХСНнФВ, в сравнении со стандартным лечением, позволяет значимо снизить риск развития сердечно-сосудистых событий, до уровня сопоставимого с пациентами низкого риска. По данным проведенного исследования впервые было показано, что тактика лечения с использованием мониторинга концентрации sST2 пациентов с ХСНнФВ не только не уступает, но и превосходит, использование с этой целью классического биомаркера сердечной недостаточности – NT-proBNP, по оказанию влияния на частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий - сердечно-сосудистая смерть, повторная декомпенсация/госпитализация по поводу сердечной недостаточности.

Теоретическая и практическая значимость. Значение полученных результатов исследования для практики обосновано тем, что терапия под контролем sST2 больных высокого риска после декомпенсации СН позволяет максимально оптимизировать и персонализировать лечение конкретного пациента в течение первых 6 месяцев наблюдения на амбулаторном этапе и сохранить стабильное состояние как минимум до года наблюдения. Тактика sST2-управляемого лечения сопряжена с длительным стабильным клиническим состоянием пациента, в результате своевременно выявленного потенциального изменения симптомов СН, и возможности заблаговременной коррекции терапии при повышении содержания данного биомаркера в крови, что ассоциировано с уменьшением эпизодов ОДСН и госпитализаций по поводу ХСН. Результаты исследования дают возможность утверждать, что терапия пациентов ХСНнФВ после эпизода ОДСН, входящих в группу высокого риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, должна быть основана на серийном определении концентрации sST2 с достижением целевых значений менее 30 пг/мл и/или более чем 30%-ого снижения от исходного уровня биомаркера за первые 6 месяцев амбулаторного наблюдения и лечения. При этом, минимальный риск развития повторной декомпенсации и госпитализации по причине СН после перенесенной декомпенсации СН имеют пациенты, достигшие снижения концентрации sST2 до уровня 23,4 нг/мл и ниже, и/или снижения

концентрации на более 34,3% от исходной за 6 месяцев амбулаторного наблюдения и лечения.

Методология и методы исследования. Для успешного достижения поставленных задач исследования, было проведено рандомизированное проспективное клиническое исследование, при котором пациенты были распределены в зависимости от концентраций sST2 и NT-proBNP в соответствии протокола исследования. В группах мониторинга биомаркеров клиницисты получали результаты концентрации соответствующих биомаркеров в день визита с последующей коррекцией терапии, в группе стандартной терапии результаты концентраций были неизвестны ни участникам, ни клиницистам и арбитрам. Используемые методы исследования соответствуют требованиям современных клинических рекомендаций. Методы статистической обработки данных являются современными и отвечают поставленной цели и задачам.

Положения, выносимые на защиту:

1. sST2-управляемая терапия больных ХСН с низкой фракцией выброса в течение 1 года после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности сопровождается более значимым уменьшением объемов сердца и улучшением систолической функции левого желудочка в сопоставлении со стандартным лечением, но не имеет достоверных преимуществ по улучшению клинического и функционального состояния, а также качества жизни этих пациентов.
2. Эффект влияния sST2-управляемой терапии на снижение концентрации NT-proBNP и sST2 у больных ХСН не имеет достоверных отличий в сравнение со стандартным лечением через 6 месяцев после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности, но является значимо более выраженным в отношении снижения концентрация вчГрТ у этих пациентов.
3. Изменение концентраций sST2 и NT-proBNP не имеет сильных взаимосвязей с изменением качества жизни, ЭхоКГ- и клинико-функциональных параметров у больных при наблюдении в течение 1 года после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности.
4. Результатом использования sST2-управляемой терапии является интенсификация амбулаторного ведения пациентов в течение 6 месяцев после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности, что заключается в увеличении количества

визитов клинику, более частой коррекцией диуретической терапии и более значимом увеличении средних доз АРНИ в сопоставлении со стандартной схемой лечения.

5. Применение тактики контроля концентрации sST2 для терапии пациентов ХСНнФВ высокого риска сердечно-сосудистых событий ассоциировано со снижением частоты развития эпизодов комбинированной конечной точки, главным образом за счет влияния на количество повторных декомпенсаций и госпитализаций.

6. Повышение концентрации sST2 происходит в среднем за 3 недели до начала развития клиники ОДСН. Любое повышение концентрации sST2 ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистых событий.

7. Применение тактики лечения под контролем концентрации sST2 безопасно и не приводит значимому снижению АД и изменению функций почек.

Степень достоверности и апробация результатов. Степень достоверности полученных результатов в диссертационном исследовании определяется дизайном исследования проспективного сравнительном исследовании с применением современных клинических, лабораторных и инструментальных методов, использовании стандартных статистических тестов, включении достаточного количества пациентов. Полученные научные положения и выводы диссертации, основаны на материалах первичной документации, и полностью им соответствуют. Полученные данные изложены в диссертации в полном объеме. Основные результаты диссертации доложены на Международных конгрессах: АНА Scientific Sessions 2022, Congress Heart Failure 2019, Congress Heart Failure 2018 и Российских конгрессах и конференциях: Конгресс с международным участием "Сердечная недостаточность 2022", Конгресс с международным участием "Сердечная недостаточность 2021", Международная конференция «Спорные и нерешённые вопросы кардиологии 2022». Апробация диссертации состоялась 24 июня 2022 года (протокол №10) на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦК им.ак.Е.И.Чазова» Минздрава России.

Личный вклад автора. Вклад автора заключался в наборе пациентов для включения их в исследование, амбулаторное ведение пациентов, обработка лабораторных и инструментальных исследований, формирование баз данных, статистической обработке материала, написание научных статей и выступлениях с докладами на конгрессах и конференциях.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 2 статьи в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации и 2 статьи в изданиях, включенных в международные индексируемые базы данных SCOPUS.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 156 страницах и состоит из введения, обзора литературы, результатов и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы, который содержит 177 источников. Текст диссертации иллюстрирован 24 таблицами и 31 рисунком.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 136 больных с декомпенсацией ХСН (III-IV ФК) и сниженной ФВ ЛЖ (< 40%) после госпитализации по поводу СН (до 2 недель после выписки) (88,97% мужчин (n=121) и 11,03% женщин (n=15)). Практически у половины пациентов включенных в исследование развитие ХСН было обусловлено наличием ИБС (48,5%), второй по значимости причиной являлась ДКМП - 32,4%, в 19,1% случаев появление симптомов ХСН было связано с предшествующей артериальной гипертонией. Средний возраст больных составил $59,1 \pm 10,6$ год.

Критерии включения: пациенты старше 18 лет; подписанное информированное согласие пациента на участие в данном исследовании; пациенты с ХСНнФВ (< 40%), обусловленной ИБС, ДКМП или гипертонической болезнью; госпитализация в связи с ОДСН не более чем за 2 недели до включения в исследование. *Критерии невключения :* острые воспалительные заболевания сердца (миокардит, перикардит) на момент включения; перенесенный острый инфаркт миокарда (до 6 месяцев); обструкция выносящего тракта ЛЖ (в том числе некоррегированный аортальный стеноз тяжелой степени, гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выносящего тракта ЛЖ), наличие рестриктивных заболеваний сердца (в том числе рестриктивный перикардит или рестриктивная кардиомиопатия), наличие у пациента выраженных нарушений функции почек: < 30 мл/мин/1,75м² (по формуле СКД-ЕРІ) или/и уровень креатинина ≥ 220 мкмоль/л; наличие у пациента тяжелых нарушений функций печени: повышение АСТ или/и АЛТ в 3 и более раза от верхних границ нормальных значений; наличие у пациента тяжёлых когнитивных расстройств и/или снижения психического статуса; наличие иных клинически выраженных острых и хронических воспалительных заболеваний,

требующих назначения специфической противовоспалительной, иммуномодулирующей или иной терапии, потенциально влияющей на изучаемые параметры; беременность; злокачественные новообразования; появление по ходу исследования: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании; другое клинически значимое изменение состояния или лабораторных показателей по мнению исследователя, ставящих под угрозу безопасность дальнейшего участия пациента в исследовании.

В зависимости от концентраций биомаркеров крови при выписке из стационара, пациенты после перенесенной ОДСН были разделены на группу низкого и высокого риска развития повторной декомпенсации/госпитализации из-за СН или смерти. Пациенты со значениями ниже установленного порогового уровня ($sST2 < 37,8$ нг/мл и $NT\text{-}proBNP < 1700$ пг/мл) вошли в группу низкого риска, в то время как больные, имевшие концентрацию $sST2 \geq 37,8$ нг/мл и/или $NT\text{-}proBNP \geq 1700$ пг/мл при выписке составили группу высокого риска. В последующем пациенты высокого риска с концентрацией $sST2 \geq 37,8$ нг/мл в независимости от уровня $NT\text{-}proBNP$ были рандомизированы на 2 основные группы лечения в соотношении 1:1 – 1) группу лечения, с использованием $sST2$ -управляемой терапии с серийным определением значений биомаркера, и 2) группу оптимальной медикаментозной терапии в соответствии с существующими рекомендациями по СН (рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования.

Пациенты высокого риска, имевшие после компенсации концентрацию NT-proBNP – 1700 пг/мл и более, но значения sST2 менее 37,8 нг/мл, составили дополнительную контрольную группу (3). У пациентов в группе стандартной терапии лечение корректировалось в соответствии с клиническими рекомендациями. У больных в группе sST2-управляемой терапии и группе контроля концентрации NT-proBNP также принималось во внимание изменение концентрации sST2 и NT-proBNP соответственно. Значимым изменением sST2 считалось снижение или увеличение концентрации биомаркера на 10% и более. В случае бессимптомного увеличения биомаркера пациент приглашался на визит через 2 недели. При повышении концентрации sST2 в сочетании с нарастанием симптомов СН, усиливалась диуретическая терапия, и пациент приглашался на дополнительный визит через 2 недели. Целью лечения в группе контроля концентрации sST2 являлось снижение концентрации sST2 ниже значения 30 нг/мл или как минимум на 30% от его исходного уровня. У больных 3-й группы целью усиления терапии являлось снижение концентрации NT-proBNP менее 1000 пг/мл и/или на 50% и более от исходного. При повышении концентрации пептида на 30% и выше по отношению к предыдущему результату, но при отсутствии нарастания симптомов задержки жидкости, проводился повторный визит через 2 недели на дополнительный визит для оценки состояния и уровня пептида. При сочетании повышения концентрации NT-proBNP с клиникой прогрессирования ХСН, усиливалась диуретическая терапия, и пациенты приглашались через 2 недели на дополнительный визит. Длительность стратегии интенсификации терапии пациентов каждой группы высокого риска составила 6 месяцев, длительность наблюдения для последующей оценки прогноза – до 12 месяцев. Комбинированная конечная точка исследования: смерть по СС причине, декомпенсация СН, требовавшая амбулаторное внутривенное введения диуретика или повторная госпитализация из-за ОДСН. Всем пациентам исходно, через 6 и 12 месяцев были проведены: определение концентрации NT-proBNP и вчТрТ, sST2, ЭхоКГ, оценка качества жизни по опросникам MLHFQ и EQ-5D-5L, оценка клинического состояния по ШОКС, тест шести-минутной ходьбы (ТШХ). Пациентам высокого/очень высокого риска ежемесячно и при дополнительных визитах проводилось определение концентраций NT-proBNP и sST2.

Статистический анализ данных выполнен с использованием статистических программ IBM SPSS Statistic 23 (IBM, New York, USA) и StatTech v. 2.8.2 (ООО "Статтех",

Россия). Описательная статистика непрерывных количественных данных после анализа нормальности распределения представлена в виде средней величины (M) и стандартного отклонения (sd), границы 95% доверительного интервала (95% ДИ) при нормальном распределении, в случае отсутствия нормального распределения количественные данные представлялись с помощью медианы (Me) и интерквартильного интервала [Lq; Uq]. Применялись следующие методы аналитической статистики: U-критерий Манна-Уитни, критерий Фридмана с апостериорными сравнениями, парный t-критерий Стьюдента с поправкой Холма, критерий хи-квадрат Пирсона, коэффициент ранговой корреляции Спирмена, метод анализа ROC-кривых, cut-off по индексу Юдена, метод Каплана-Мейера. Критические значения уровня значимости принимались равными 5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование приняло участие 136 пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью III-IV ФК и ФВ ЛЖ <40%. Этиология ХСН пациентов, включенных в исследование, обусловлена: ИБС, ДКМП и декомпенсацией гипертонического сердца. В ходе исследования были исключены 4 пациента. В статистическую обработку вошли данные остальных 132 пациентов. В период начала пандемии COVID-19 часть пациентов из групп высокого риска не смогли продолжить ежемесячные визиты в клинику согласно протоколу исследования. В итоге, из основных групп, сформированных нами исходно, были исключены 14 пациентов. Таким образом, в окончательный анализ вошли 4 группы высокого риска: группа мониторинга концентрации sST2 (n=19), группа стандартной терапии (n=18), группа мониторинга NT-proBNP (n=42), группа лечения пациентов высокого риска в период COVID-19 (n=14). Во всех группах чаще встречались мужчины, при этом средний возраст пациентов статистически значимо не различался. Преобладающей этиологией развития ХСН являлась ИБС, кроме группы мониторинга NT-proBNP, в которой ИБС составила всего лишь 33,3%, в сравнении с группой стандартной терапии – 83,3%, $p < 0,05$, что также имеет отражение в показателях, включая перенесенный ИМ, ТБКА со стентированием и АКШ. Исходно пациенты группы мониторинга sST2 и группы стандартной терапии существенно не различались по основным клинико-функциональным характеристикам, кроме частоты проведения ТБКА со стентированием в анамнезе, наличия БЛНПГ и артериальной гипертензии (АГ) в анамнезе.

Таблица 1 – Инструментально-лабораторная характеристика включенных пациентов

Характеристика	Группа мониторингования sST2 (n=19)	Группа стандартной терапии (n=18)	Группа мониторингования NT-proBNP (n=42)	Группа высокого риска (в период COVID-19) (n=14)	p*	p**
V ЛП (мл)	107,8±25,7	100,1±31,9	126,0±69,9	113,1±37,9	0,413	0,994
КДО ЛЖ (мл)	232,8±54,5	214,0±31,8	266,9±84,9	258,6±49,0	0,041	0,955
КСО ЛЖ (мл)	165,3±48,9	146,1±25,2	191,5±67,4	185,6±43,1	0,022	0,908
ФВ ЛЖ (%)	29,2±6,2	32,1±4,2	28,7±5,4	28,7±5,5	0,145	0,596
САД, мм рт.ст.	103,5±7,3	107,3±12,8	110,1±12,1	106,8±11,0	0,247	0,906
ДАД, мм рт.ст.	66,5±6,8	69,7±8,3	69,9±6,5	73,4±8,3	0,036	0,752
Калий (ммоль/л)	4,6 (4,1;5,0)	4,7 (4,4; 5,2)	4,8 (4,4; 5,0)	4,8 (4,4; 4,9)	0,704	0,724
Натрий (ммоль/л)	138,0 (135,0; 140,0)	137,0 (133,5; 140,0)	139,0 (138,0; 141,0)	139,0 (132,0; 141,5)	0,194	1
Креатинин (мкмоль/л)	114,9 (102,4; 139,0)	110,5 (89,1; 128,8)	99,2 (78,2; 113,4)	115,5 (97,5; 143,3)	0,298	0,969
СКФ по СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73м2)	60,45 (41,81; 66,04)	59,72 (48,70; 78,30)	66,86 (57,57; 88,06)	60,61 (43,36; 74,22)	0,317	0,990
NT-proBNP, пг/мл	3776,00 (2469,00; 5582,00)	3482,00 (1871,50; 7101,50)	3005,05 (2252,50; 4447,00)	4933,0 (2725,25; 7057,75)	0,193	0,992
sST2, нг/мл	54,04 (38,51; 80,73)	58,29 (46,82; 68,62)	24,05 (20,94; 30,37)	32,58 (20,15; 55,43)	<0,001	0,696
вчТрТ, пг/мл	34,47 (20,99; 52,54)	23,45 (16,14; 40,70)	25,00 (16,27; 35,93)	25,05 (16,39; 39,69)	0,456	0,281

Данные представлены представлены в виде средних значений со стандартным отклонением M±sd и медианы с межквартильным размахом Med [Lq; Uq]

p* - достоверность между всеми группами

p** - достоверность между группой мониторингования sST2 и стандартной группой

Исходно группа стандартной терапии и группа мониторингования NT-proBNP отличались по частоте наличия ожирения у пациентов (16,7% и 61,9%, p=0,001

соответственно), продолжительности существования симптомов ХСН ($1119,2 \pm 1925,4$ дней и $2499,5 \pm 2388,8$ дней, $p=0,034$ соответственно), наличия ПБЛНПГ (16,7% и 54,8%, $p=0,006$ соответственно). Исходя из дизайна исследования, группы исходно закономерно отличались по уровню sST2. В свою очередь медиана концентрации NT-proBNP была высокой во всех группах и значимых межгрупповых различий выявлено не было (таблица 1).

Изменение терапии ХСН за время наблюдения в группах высокого риска

За 6 месяцев лечения чаще приходили на визит пациенты группы sST2–управляемой терапии, как по сравнению больными группы стандартной терапии – $7,1 \pm 2,3$ vs $5,6 \pm 1,6$ ($p=0,024$), так и мониторингования NT-proBNP ($6,4 \pm 2,5$) ($p=0,293$). Между группами мониторингования NT-proBNP и стандартной терапии разницы по количеству визитов пациентов за период наблюдения выявлено не было ($p=0,117$) (Рисунок 2). Коррекция диуретической терапии у больных в группе мониторингования sST2 также проводилась чаще ($2,5 \pm 1,6$), как в сравнении с группой стандартной терапии ($1,5 \pm 1,4$, $p=0,047$), так и в сравнении с группой NT-proBNP–управляемой терапии ($1,6 \pm 1,3$, $p=0,031$) (Рисунок 2).

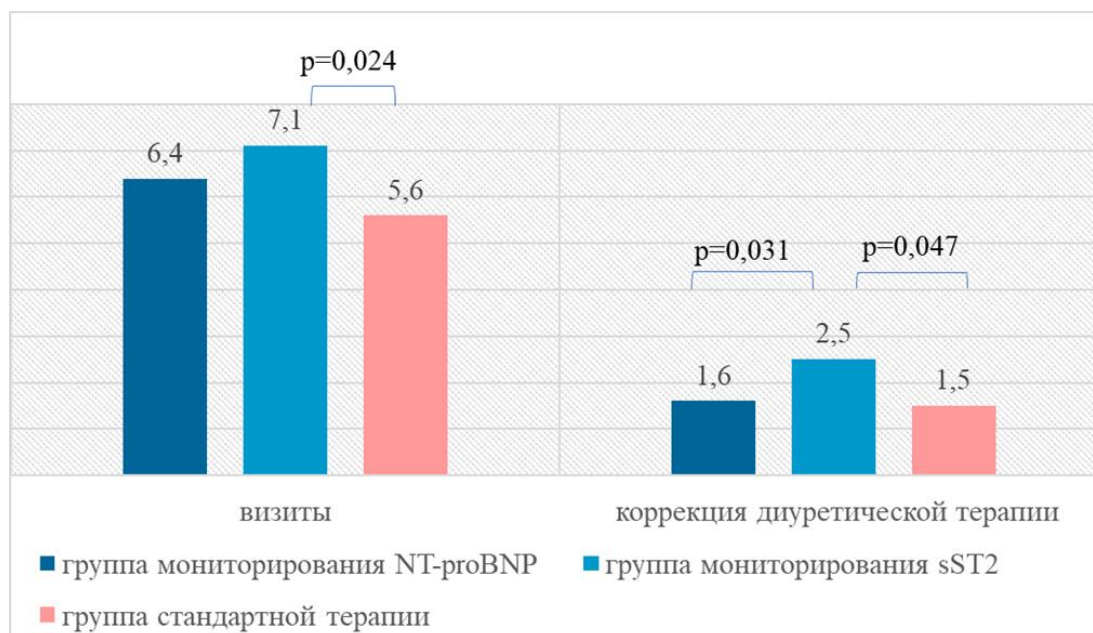


Рисунок 2 – Частота визитов и частота коррекции диуретической терапии.

За 6 месяцев лечения у больных в группе мониторингования sST2 было достигнуто статистически более значимое, в сравнении со стандартной терапией, увеличение доз сакубитрил/валсартана - на 137,5% против 16,7% соответственно, $p=0,003$.

Изменение активности биомаркеров (sST2, NT-proBNP, вчТр-Т) за период активного лечения

За 6 месяцев активного лечения у больных в группе мониторинга sST2 было выявлено значимое снижение концентрации sST2 с 54,04(38,51;80,73) до 27,27(23,02;35,20) нг/мл ($\Delta\%=-43,3\%$, $p=0,001$), достигшее к 12 месяцу наблюдения уровня 26,62 (21,06;33,88) нг/мл ($\Delta\%=-47,6\%$, $p < 0,001$). В группе стандартной терапии также отмечалось значимое снижение концентрации sST2 с 58,29(46,82;68,62) до 35,76(25,67;41,29) нг/мл ($\Delta\%=-38,5\%$, $p=0,001$) через 6 месяцев лечения, и до уровня 25,55 (22,04;35,09) нг/мл ($\Delta\%=-44,6\%$, $p < 0,001$) через 12 месяцев наблюдения. Межгрупповые различия отсутствовали (Рисунок 4).

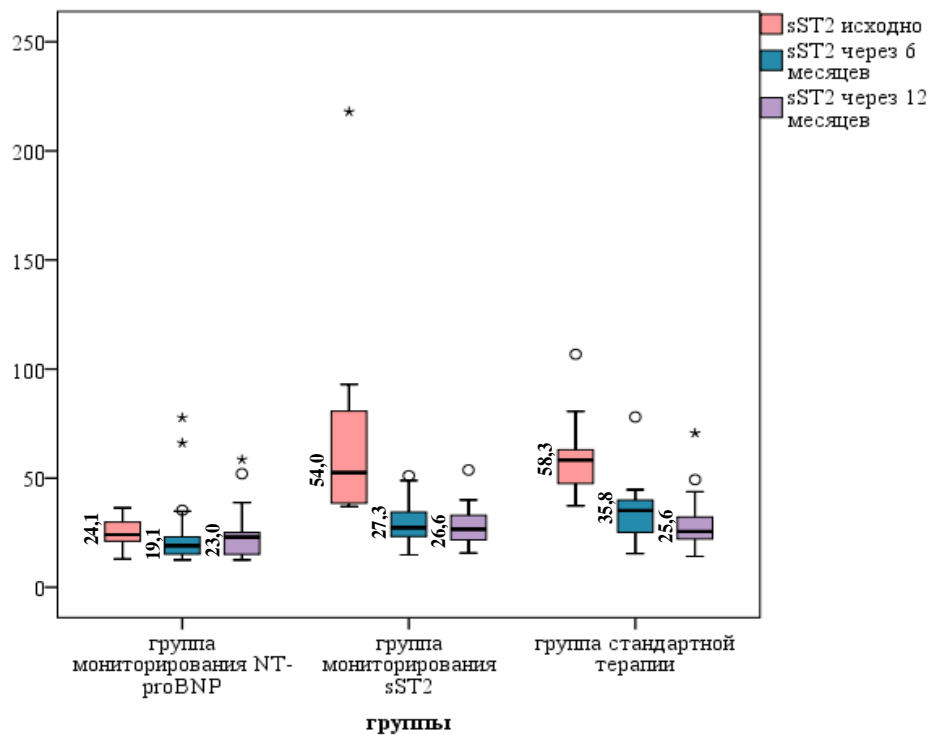


Рисунок 4 – Изменение концентрации sST2 у пациентов высокого риска за весь период наблюдения, (нг/мл).

У больных в группе мониторинга sST2 за период активного лечения и наблюдения через 6 и 12 месяцев определяли статистически достоверное уменьшение значений NT-proBNP: с 3776,00(2469,00; 5582,00) пг/мл до 1854,00(871,53; 3751,00) пг/мл ($\Delta(\%) = -27,7$, $p=0,014$) через 6 месяцев и 2000,50(1043,38; 4270,25) пг/мл ($\Delta(\%) = -25,1$, $p = 0,020$) через 12 месяцев. В группе сравнения в свою очередь снижение концентрации NT-proBNP было выявлено только за первые 6 месяцев: с 3482,00(1871,50; 7101,50) до 1894,00(1510,20; 3270,25) пг/мл ($\Delta(\%) = -31,9$, $p=0,006$), но за последующие 6 месяцев у

пациентов было выявлено существенное увеличение значений NT-proBNP - до 2987,50(1814,25; 4406,75) пг/мл ($\Delta(\%)= 9,4$, $p=0,069$) к концу периода наблюдения (Рисунок 5). Следует отметить, что достоверное снижение концентрации вчТрТ за 6 месяцев лечения происходило только у больных в группе мониторинга sST2 - с 34,47(20,99; 52,54) до 25,30(16,20; 38,89) пг/мл ($\Delta(\%)=-15,5$, $p=0,007$). Данная тенденция сохранялась и к концу 12 месяца наблюдения со дальнейшим снижением концентрации вчТрТ до 21,00 (15,78; 41,33) пг/мл, $p=0,004$.

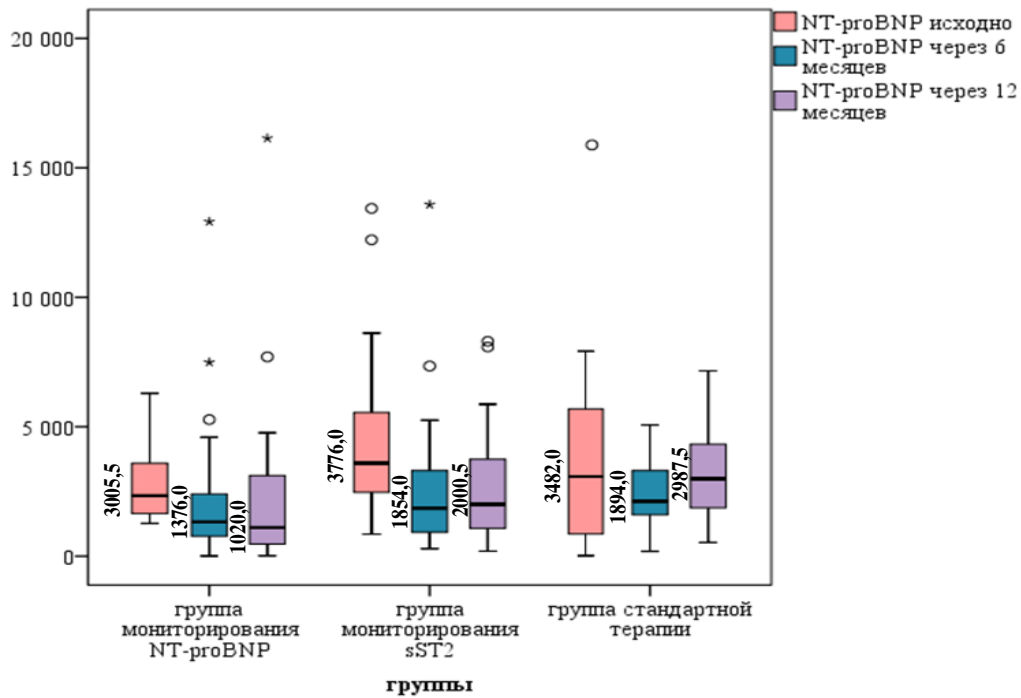


Рисунок 5 – Динамика концентрации NT-proBNP у пациентов высокого риска за весь период наблюдения, (пг/мл).

За 6 месяцев наблюдения у пациентов группы стандартной терапии было зарегистрировано 15 эпизодов ККТ. В 14 случаях (93%) значимое повышение концентрации sST2 (в среднем на $82,1 \pm 37\%$) предшествовало развитию неблагоприятного события не менее чем за 3 недели (в среднем $25,9 \pm 17,6$ дней), в отличие от NT-proBNP, повышение уровня которого наблюдалось намного позже - в среднем за $8,9 \pm 18,1$ дней до развития декомпенсации ($p=0,014$).

Изменение клинического состояния на фоне терапии

Улучшение клинического состояния (согласно ШОКС) зафиксировано у больных во всех группах высокого риска, но только в группе стандартного лечения данные изменения были не значимыми (с $4,1 \pm 1,1$ баллов до $2,9 \pm 2,6$, $p=0,083$) к 6-му месяцу терапии.

Изменение показателей функционального состояния на фоне терапии

Значимое увеличение дистанции по результатам ТШХ продемонстрировали как пациенты группы мониторингования sST2 (с $320,3 \pm 126,7$ до $429,4 \pm 108,9$, $p=0,008$, $\Delta(\%)=44,7\%$), так и группы стандартной терапии (с $337,3 \pm 103,9$ до $428,1 \pm 102,7$, $p=0,019$, $\Delta(\%)=40,1\%$), с сохранением и даже нарастанием положительной динамики к 12 месяцу наблюдения – до $428,5 \pm 106,6$ ($p=0,008$) и до $445,4 \pm 102,7$ ($p=0,007$), соответственно.

Изменение качества жизни на фоне терапии

Изменение качества жизни пациентов через 6 месяцев по Миннесотскому опроснику было значимым у больных всех групп высокого риска, однако к 12 месяцу наблюдения статистически значимое снижение баллов было отмечено только в группе мониторингования sST2 ($45,9 \pm 19,7$ до $23,1 \pm 11,8$, $p < 0,001$) и у пациентов NT-proBNP-управляемой терапии ($54,2 \pm 18,6$ до $25,4 \pm 19,7$, $p < 0,001$). Согласно данным первой части опросника EQ-5D-5L (Приложение 4), по сравнению с группой стандартного лечения (с $11,0 \pm 3,9$ до $9,9 \pm 3,8$, $p=0,430$) у больных группы мониторингования sST2 значимое улучшение качества жизни (с $10,1 \pm 3,1$ до $8,2 \pm 2,1$, $p=0,037$) было достигнуто через 12 месяцев наблюдения ($p=0,037$). Согласно данным второй части опросника EQ-5D-5L за 6 месяцев качество жизни улучшилось в группе стандартной терапии (с $54,8 \pm 20,7$ до $69,1 \pm 19,2$, $p=0,045$), в то время как в группе мониторингования sST2 динамика была не значима ($p=0,362$), что, возможно, связано с более высокими исходными баллами у больных этой группы - $64,4 \pm 19,0$. К 12 месяцу наблюдения тенденция к улучшению качества жизни сохранялась в группе мониторингования sST2, в то время как у больных в группе стандартной терапии она была противоположной. У пациентов NT-proBNP-управляемой терапии качество жизни к 12 месяцу наблюдения достоверно улучшалось как по результатам обеих частей EQ-5D опросника, так и по баллам опросника MLHFQ.

Изменение объемов левых отделов сердца и параметров систолической функции на фоне терапии

По сравнению с контрольной группой значимое уменьшение объемов ЛЖ в абсолютных цифрах за 6 месяцев лечения [КДО на $-9,1 \pm 29,1$ мл ($p=0,204$), а КСО на $-19,7 \pm 31,5$ мл ($p=0,017$)] и увеличение ФВ ЛЖ (с $29,2 \pm 6,2$ до $36,1 \pm 8,8$, $p=0,003$) было выявлено у больных в группе мониторингования sST2. Причем, межгрупповые различия с группой стандартной терапии имели место как для изменения ФВ ЛЖ в абсолютных цифрах ($p=0,044$), так и в относительных ($p=0,035$), и отсутствовали для изменения

объемов ЛЖ. Через 12 месяцев наблюдения в группе мониторинга sST2 увеличение ФВ ЛЖ сохранялось на уровне $+6,4 \pm 8,5\%$, $p=0,006$, в группе стандартной терапии оно также стало статистически значимым - $+3,4 \pm 5,3\%$, $p=0,033$ ($p=0,227$). Значимое уменьшение объема ЛП за полгода лечения было выявлено у больных в группе мониторинга sST2 ($-13,4 \pm 26,9\%$, $p=0,045$). К концу периода наблюдения данная тенденция стала еще более выраженной – снижение объема ЛП в группе мониторинга sST2 составило $14,3 \pm 28,9\%$ ($p=0,028$). У пациентов NT-proBNP-управляемой терапии также было выявлено уменьшение объемов ЛЖ через 6 и 12 месяцев наблюдения: КДО - на $20,4 \pm 52,8$ мл ($p=0,029$) и $28,4 \pm 59,7$ мл ($p=0,01$) соответственно ($p=0,024$ по сравнению с контролем), а КСО – на $26,9 \pm 51,0$ мл ($p=0,004$) и на $33,4 \pm 59,1$ мл ($p=0,003$), соответственно. Параллельно с уменьшением объемов ЛЖ увеличивалась сократимость миокарда ЛЖ, что нашло отражение в увеличении ФВ ЛЖ на $5,5 \pm 7,6\%$ ($p < 0,001$) и $7,7 \pm 10,5\%$ ($p < 0,001$) соответственно через 6 и 12 месяцев наблюдения. Помимо этого, через 6 месяцев лечения отмечалось уменьшение объема ЛП на $10,9 \pm 28,7$ мл ($p=0,031$), но по завершению исследования, в отличие от группы мониторинга sST2, достоверной динамики этого параметра выявлено не было ($\Delta = -9,7 \pm 32,1$ мл, $p=0,091$).

Оценка безопасности терапии проводимой терапии

Согласно полученным данным среди пациентов высокого риска достоверное снижение ЧСС было выявлено только у больных в группе мониторинга sST2.

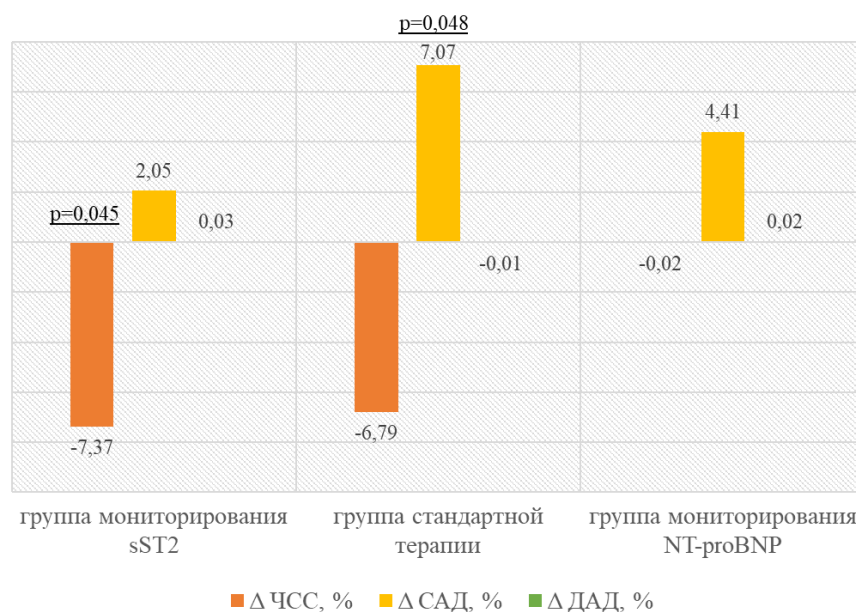


Рисунок 6 – Динамика средних ЧСС, САД и ДАД за первые 6 месяцев наблюдения, ($\Delta\%$).

В результате лечения значимого снижения уровня АД при офисном измерении через 6 месяцев активного лечения у больных в группах высокого риска не было выявлено. Достоверных различий между группой мониторинга sST2 и группой стандартного лечения не получено (Рисунок 6). Изменение АД не приводило к ухудшению функции почек и не давало значимой положительной динамики в изменении таких показателей как средние концентрации креатинина и СКФ.

Взаимосвязь изменений концентраций биомаркеров (sST2, NT-proBNP, всТрТ) с изменением параметров эхокардиографии, качества жизни и клинического функционального состояния

По результатам корреляционного анализа были выявлены слабые и относительно умеренные по силе связи между исследованными биомаркерами, между концентрацией биомаркеров и изменением параметров эхокардиографии, клинического функционального состояния пациентов и их качеством жизни.

Влияние терапии на частоту развития повторной декомпенсации/госпитализации и летальных исходов у пациентов ХСН после перенесенной ОДСН при длительном наблюдении

За первые полгода наблюдения было суммарно зарегистрировано 60 СС событий. Среди них только 5 событий зарегистрировано в группе мониторинга sST2, что составило 8% от всех СС событий и 26,3% от всех пациентов данной группы.

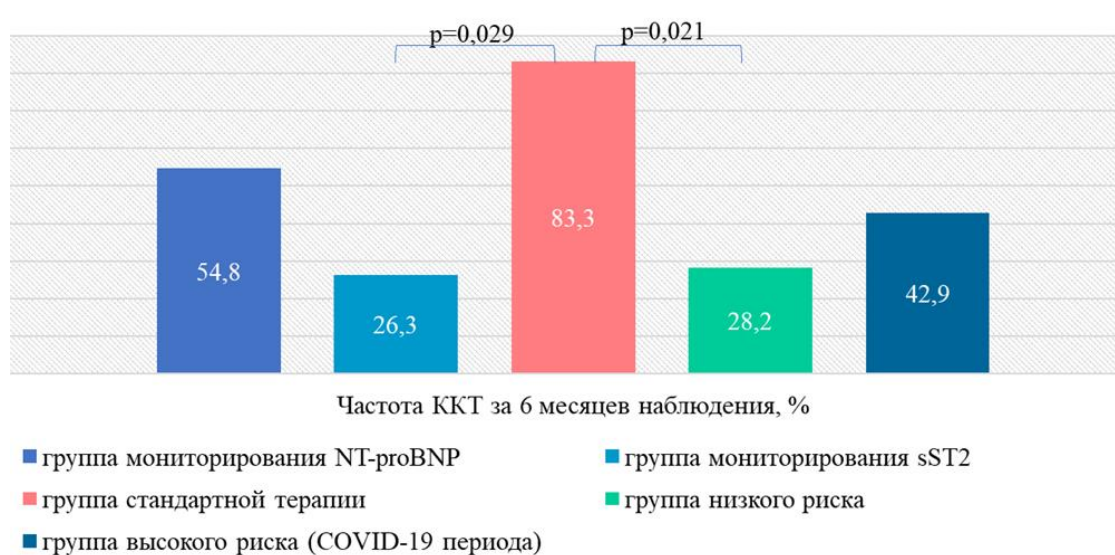


Рисунок 7 – Частота развития ККТ за 6 месяцев наблюдения.

В группе стандартной терапии было зарегистрировано большее число событий за тот же период наблюдения – 15, что составило 15% от всех СС событий и 83,3% от всех

пациентов данной группы - $p=0,029$ по сравнению с группой мониторинга sST2 (Рисунок 7). Кроме того, частота развития СС событий за 6 месяцев в группе мониторинга sST2 была сопоставима с пациентами группы низкого риска – 28,2% от общего количества пациентов в группе низкого риска ($p=0,924$ между 2-я группами). В сравнении с группой стандартной терапии основной вклад в снижение ККТ у больных группы мониторинга sST2 был достигнут за счет меньшей частоты развития декомпенсаций СН ($p=0,041$), что также имело место и у пациентов группы низкого риска ($p=0,034$).

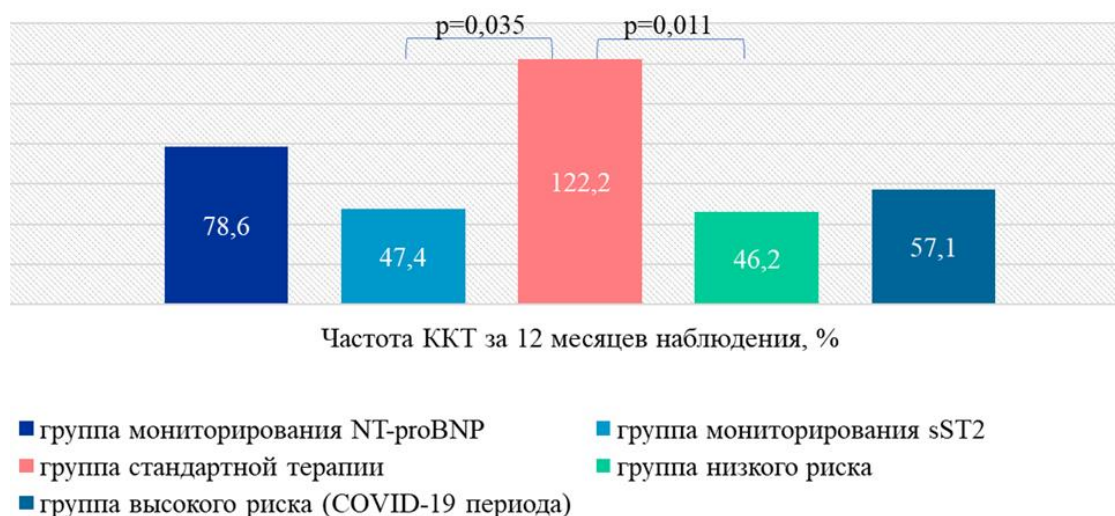


Рисунок 8 – Частота развития ККТ за 12 месяцев наблюдения.

За год наблюдения у больных в исследовании было зарегистрировано 90 СС событий. За этот период наблюдения в группе стандартной терапии частота развития ККТ составила 122,2 %, в то время как в группе мониторинга sST2 частота наступления эпизодов ССС, обозначенных нами в ККТ, равнялась 47,4% - $p=0,035$ по сравнению с контролем, что было сопоставимо по этому показателю с группой низкого риска ($p=0,957$). Других межгрупповых различий выявлено не было ($p>0,05$) (Рисунок 8). Для определения пороговых значений исходной концентрации sST2 у пациентов после ОДСН с высоким риском был выполнен ROC-анализ, по результатам которого развитие эпизода ККТ в течение года прогнозировалось при значении исходного уровня ST2 выше 29,348 нг/мл. Площадь под ROC-кривой зависимости наличия ККТ за год от исходного уровня ST2 составила $0,615 \pm 0,050$ с 95% ДИ: 0,517 – 0,714. В полученной модели была достигнута статистическая значимость ($p = 0,024$). С целью определения порога прогностически значимого снижения sST2 также был проведен ROC-анализ. Площадь

под ROC-кривой зависимости ККТ за год от уровня ST2 через 6 месяцев составила $0,746 \pm 0,051$ с 95% ДИ: $0,647 - 0,846$. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Наивысшее значение индекса Юдена соответствовало отрезному значению исходного уровня ST2 и составило 23,4 нг/мл. Установлено, что пороговое значение снижения концентрации sST2 в нашем исследовании составило $-34,3(-48,2; -20,8)$ %, (ОШ через 6 мес = $0,618$ [95% ДИ $0,439-0,870$], $p=0,001$, ОШ через 12 мес= $0,616$ [95% ДИ $0,456-0,832$], $p < 0,001$). В то же время, повышение концентрации sST2, независимо от степени выраженности, сопровождалось увеличением риска развития СС событий у пациентов после перенесенной ОДСН как через полгода, так и через 12 месяцев амбулаторного наблюдения.

Выводы:

1. sST2-управляемая терапия больных хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса в течение 6 месяцев после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности сопровождается более значимым уменьшением объемов сердца (КСО ЛЖ на -12% , $p=0,017$ против $-5,9\%$, $p=0,123$; ЛП на $-13,4\%$, $p=0,045$ против $2,0\%$, $p=0,846$) и улучшением систолической функции левого желудочка с увеличением его фракции выброса ($28,5\%$ против $6,0\%$, $p=0,035$) в сопоставлении со стандартным лечением, но не имеет достоверных преимуществ по улучшению клинического и функционального состояния, а также качества жизни этих пациентов.
2. Эффект влияния sST2-управляемой терапии на снижение концентрации NT-proBNP и sST2 у больных ХСН не имеет достоверных отличий в сравнение со стандартным лечением через 6 месяцев после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности. Однако, значимого снижения концентрации высокочувствительного тропонина Т через 6 месяцев лечения удалось достичь только у больных в группе мониторинга sST2 ($\Delta(\%) = -15,5$, $p=0,007$).
3. Изменение концентраций sST2, NT-proBNP, высокочувствительного тропонина Т имеет слабые и умеренные связи с изменением качества жизни, эхокардиографических и клинико-функциональных параметров у больных при наблюдении в течение 1 года после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности
4. Результатом использования sST2-управляемой терапии является интенсификация амбулаторного ведения пациентов в течение 6 месяцев после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности, что заключается в увеличении количества

визитов клинику (7,1 против 5,6, $p=0,024$), более частой коррекции диуретической терапии (2,5 против 1,5, $p=0,047$) и более значимом увеличении средних доз ингибитора ангиотензиновых рецепторов и неприлизина в сопоставлении со стандартной схемой лечения.

5. Терапия под контролем мониторинга концентрации sST2, в сравнении со стандартным лечением, снижает частоту развития эпизодов комбинированной конечной точки исследования (47,4% против 122,2%, $p=0,035$) до уровня, сопоставимого с частотой их развития у пациентов низкого риска, преимущественно за счет влияния на количество повторных декомпенсаций и госпитализаций по причине сердечной недостаточности при длительном наблюдении в течение 1 года больных после перенесенной декомпенсации сердечной недостаточности.

6. sST2 является ранним предиктором развития декомпенсации сердечной недостаточности, и повышение концентрации sST2 (на 82%) происходит по крайней мере за 3 недели до развития ее клинической манифестации против 1 недели для NT-proBNP ($p=0,014$). Повышение концентрации sST2, в независимости от степени выраженности сопровождается увеличением риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов после перенесенной острой декомпенсации сердечной недостаточности, как через 6, так и через 12 месяцев наблюдения.

7. Стратегия sST2-управляемого лечения пациентов позволяет достичь эффективной титрации доз основных групп лекарственных препаратов и при отсутствии негативного влияния на безопасность проводимого лечения и значимого снижения уровня артериального давления и межгрупповых различий в изменении функции почек.

Практические рекомендации:

1. Всем больным с хронической сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка для оценки риска развития смерти, повторной декомпенсации/госпитализации по причине сердечной недостаточности после эпизода ОДСН помимо NT-proBNP рекомендовано определение концентрации sST2 при выписке из стационара. При концентрации $sST2 \geq 29,3$ пг/мл пациент должен быть определен к группе высокого риска возникновения указанных выше событий в течение 1 года.

2. При амбулаторном наблюдении пациентов с хронической сердечной недостаточностью высокого риска и низкой фракцией выброса левого желудочка в течение 6 месяцев после перенесенной декомпенсации сердечной недостаточности, для оценки вероятности

развития повторной декомпенсации, необходимо проводить ежемесячное определение концентрации sST2. Повышение концентрации sST2 на 10% и более от исходного уровня требует дополнительного контроля за состоянием пациента и усиления проводимой терапии.

3. В терапии больных хронической сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка высокого риска развития смерти, повторной декомпенсации/госпитализации из-за сердечной недостаточности после перенесенной декомпенсации сердечной недостаточности, с концентрацией $sST2 \geq 37,8$ нг/мл при выписке из стационара, рекомендовано использовать мониторинг концентрации sST2 с достижением целевой концентрации sST2 менее 23,4 нг/мл и/или ее снижением более чем на 34,3% от исходного уровня через 6 месяцев амбулаторного наблюдения и лечения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. **Муксинова М.Д.** Клинические случаи успешного лечения пациентов с ХСН под контролем концентрации растворимого ST2-рецептора. /**Муксинова М.Д., Нарусов О.Ю., Сычев А.В., Шарф Т.В., Терещенко С.Н., Скворцов А.А.** // Кардиологический вестник. 2020. -Т 15. № 4. -С. 87-96.
2. **Муксинова М.Д.** Натрийуретические пептиды и растворимый ST2-рецептор: роль в диагностике, стратификации риска и лечении больных с хронической сердечной недостаточностью. / **Муксинова М.Д., Нарусов О.Ю., Скворцов А.А.**// Кардиологический вестник. 2019. -Т 14. № 4. -С. 22-33.
3. Скворцов А.А. sST2- биомаркер для оценки прогноза и мониторинга больных декомпенсированной сердечной недостаточностью /Скворцов А.А., Нарусов О.Ю., **Муксинова М.Д.**// Кардиология.- 2019. – Т.59(11S)- С.18-27.
4. Скворцов А.А. Клиническое значение серийного определения активности современных биомаркеров у больных после декомпенсации сердечной недостаточности: роль sST2 и NT-proBNP при длительном наблюдении. /Скворцов А.А., Нарусов О.Ю., **Муксинова М.Д., Протасов В.Н., Протасова Д.Е., Кузнецова Т.В., Масенко В.П., Терещенко С.Н.** // Кардиология. 2018 – Т.58(S12)- С.28-41.
5. **Marina Muksinova** Effectiveness of sST2-Guided Therapy in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction/**Marina Muksinova, Oleg Narusov, Valeriy Masenko, Alexey Sychev, Sergey Tereschenko, Andrey Skvortsov**// Circulation. – 2022. – Т.146 – А11889
6. **М.Д.Муксинова.** Эффективность амбулаторного лечения под контролем концентрации растворимого ST2- рецептора больных сердечной недостаточностью со сниженной фракцией

выброса после острой декомпенсации сердечной недостаточности. /М.Д. Муксинова, О.Ю. Нарусов, А.В. Сычев, Т.В. Шарф, В.П. Масенко, С.Н. Терещенко, А.А. Скворцов// Конгресс с международным участием "Сердечная недостаточность 2022", г. Москва, 09—10 декабря 2022

7.**М.Д.Муксинова.** Преимущества амбулаторного лечения больных сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса под контролем концентрации растворимого ST2- рецептора после ОДСН. /М.Д. Муксинова, О.Ю. Нарусов, А.А. Скворцов, А.В. Сычев, Т.В. Шарф, В.П. Масенко, С.Н. Терещенко. //Кардиология – 2022. – Т.62(2).- С.90

8.**Муксинова М. Д.** Влияние терапии под контролем концентрации растворимого st2- рецептора на смертность и повторные декомпенсации сердечной недостаточности у больных хсн со сниженной фракцией выброса левого желудочка. /Муксинова М. Д., Нарусов О. Ю., Скворцов А. А., Сычев А. В., Шарф Т. В., Масенко В. П., Терещенко С. Н. //Международная конференция «Спорные и нерешённые вопросы кардиологии 2022». С.32.

9. Protasov V. N. Significance of sst2 concentration last measurement in serial determination in patients risk stratification after acute heart failure decompensation. / Protasov V. N., Skvortsov A. A., **Muksinova M.D.**, Narusov O. Y., Protasova D. E., Masenko V. P. //Congress Heart Failure 2019, Athens, Greece, С.390.

10.Narusov O. Patients with CHF at low risk after acute decompensation do not need for careful observation and intensive treatment /Narusov O., Skvortsov A., **Muksinova M.**, Protasova D., Protasov V., Sharf T., Masenko V., Tereshchenko S.Congress //Congress Heart Failure 2019 Athens, Greece, С.517.

11. O.Y. Narusov Serial biomarkers activity determination during NT-proBNP-guided treatment and its association with long-term clinical outcomes in patients after heart failure decompensation. /O.Y. Narusov, A.A. Skvortsov, D.E. Protasova, V.N. Protasov, S.N. Nasonova, T.V. Kuznetcova, **M.D. Muksinova**, V.P. Masenko, S.N. Tereshchenko// Congress Heart Failure 2018, С.55.

12. A.A. Skvortsov The target degree of sST2 and NT-proBNP values decrease during biomarker-guided treatment for long-term patients outcomes improvement after heart failure decompensation /A.A. Skvortsov, V.N. Protasov, O.Y. Narusov, D.E. Protasova, **M.D. Muksinova**, A.V. Sychev, V.P. Masenko, S.N. Tereshchenko// Congress Heart Failure 2018. С.56.

Список сокращений:

АГ	артериальная гипертония	САД	систолическое давление
АД	артериальное давление	СД	сахарный диабет
АКШ	аорто-коронарное шунтирование	СКФ	скорость клубочковой фильтрации

АМКР	антагонисты минералокортикостероидных рецепторов	СН	сердечная недостаточность
БЛНПГ	блокада левой ножки пучка Гиса	СРТ	сердечная ресинхронизирующая терапия
БРА II	Блокаторы рецепторов ангиотензина II	СС	сердечно–сосудистые
вчТрТ	высокочувствительный тропонин Т	ТБКА	транслюминальная баллонная ангиопластика
ГБ	гипертоническая болезнь	ТШХ	тест шести–минутной ходьбы
ДАД	диастолическое давление	ФВ	фракция выброса
ДКМП	дилатационная кардиомиопатия	ФК	функциональный класс
иАПФ	ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	ФП	фибрилляция предсердий
ИБС	ишемическая болезнь сердца	ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ИМ	инфаркт миокарда	ХСНнФВ	хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
ККТ	конечная комбинированная точка	ЧСС	частота сердечных сокращений
КДО	конечно – диастолический объем	ШОКС	шкала оценки клинического состояния
КСО	конечно – систолический объем	ЭхоКГ	эхокардиография
КЖ	качество жизни	β-АБ	бета–адреноблокатор
ЛЖ	левый желудочек	EQ-5D-5L	опросник качества жизни, разработанный EuroQoL группой
ЛП	левое предсердие	MLHFQ	Миннесотский опросник качества жизни при сердечной недостаточности
НУП	натрийуретические пептиды	NT-proBNP	N–концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида
ОДСН	острая декомпенсация сердечной недостаточности	НУНА	классификация тяжести сердечной недостаточности Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов