

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Малиновская Людмила Кирилловна

**Применение метода протонной масс-спектрометрии выдыхаемого
воздуха в диагностике хронической сердечной недостаточности**

14.01.05 - кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Копылов Филипп Юрьевич

Москва - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы.....	4
Новизна.....	6
Практическая значимость.....	7
Основные положения, выносимые на защиту.....	7
Степень достоверности и апробация результатов.....	8
Личный вклад.....	8
Соответствие паспорту научной специальности.....	9
Внедрение в клиническую практику.....	9
Публикации.....	9
Объем и структура диссертации.....	10
1 ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ	
Цель исследования.....	10
Задачи исследования.....	10
2 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
2.1 Введение.....	11
2.2 Эпидемиология хронической сердечной недостаточности.....	13
2.3 Современные представления о патогенезе и классификации ХСН.....	15
2.3.1 Патогенез.....	15
2.3.2 Классификация сердечной недостаточности.....	17
2.4 Методы диагностики ХСН.....	21
2.4.1 Клинические проявления.....	21
2.4.2 Лабораторно-инструментальные методы диагностики и перспективные технологии.....	22
2.4.3 Критерии постановки диагноза.....	24
2.5 Метод протонной масс-спектрометрии и его роль в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).....	25
2.5.1 Основные методы обнаружения ЛОС в выдыхаемом воздухе, их недостатки и преимущества.....	25

2.5.2 Летучие органические соединения (ЛОС) и их роль в патогенезе ССЗ.....	34
2.5.3 Ацетон выдыхаемого воздуха как маркер диагностики ХСН.....	41
2.5.4 Заключение.....	43
3 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
3.1 Критерии включения пациентов в исследование.....	44
3.2 Набор пациентов.....	45
3.3 Методы исследования.....	46
3.4 Дизайн исследования.....	49
3.5 Характеристика пациентов.....	51
3.6 Статистический анализ данных.....	56
4 РЕЗУЛЬТАТЫ	
4.1 Результаты анализа выдыхаемого воздуха у пациентов с ХСН и группы контроля.....	57
4.2 Ацетон выдыхаемого воздуха в исследуемых группах.....	62
4.3 Анализ выдыхаемого воздуха у пациентов с различными типами ХСН.....	67
4.4 Анализ выдыхаемого воздуха в диагностике ХСН.....	70
5 ОБСУЖДЕНИЕ	73
6 ВЫВОДЫ	81
7 ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	82
8 СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	83
9 СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	85

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Как известно, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) относится к часто встречающимся сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ).

Согласно определению ХСН развивается в результате нарушения способности сердца к адекватному наполнению и/или опорожнению в результате повреждения миокарда, а также в условиях дисбаланса нейрогормональной вазоконстрикции и вазодилатации [51].

По данным Росстата в 2018 году смертность от ССЗ составила 856127 человека. Ежегодно отмечается рост числа пациентов и частоты госпитализаций с декомпенсацией ХСН (ВОЗ 2018). Это, в свою очередь, ухудшает течение основного заболевания и часто приводит к летальному исходу. В результате показатели смертности от всех сердечно-сосудистых причин остаются высокими и убеждают считать диагностику и профилактику развития ХСН приоритетным направлением в современной медицине.

Согласно актуальным данным заболеваемость и тяжесть ХСН в Российской Федерации (РФ) ежегодно растет за счет увеличения продолжительности жизни. Это обусловлено внедрением высокотехнологичной помощи и более широким применением медикаментозной терапии. Однако эффективность терапии остается не высокой из-за неадекватных доз и регулярности приема препаратов, а также проблем на уровне амбулаторного звена. По данным эпидемиологического исследования ЭПОХА средний возраст пациента с ХСН увеличился в среднем с $64 \pm 11,9$ лет до $72,8 \pm 11,9$ лет [16].

Данные по эпидемиологии ХСН в РФ широко варьируют в связи с различными критериями для постановки диагноза и распространенность ХСН составляет около 7-10% в общей популяции [1, 2, 13, 14, 19]. В западных странах ХСН также является актуальной проблемой, охватывающей около 1-2% населения и 10% в возрасте старше 70 лет [107].

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет (СД) остаются лидирующими причинами ХСН как в РФ, так и в Европе и Соединенных Штатах Америки [16]. Хроническая обструктивная болезнь (ХОБЛ), хроническая и пароксизмальная фибрилляция предсердий (ФП), перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, в свою очередь, часто приводят к развитию ХСН [8]. Более редкими причинами являются анемии, миокардиты, дегенеративные пороки сердца и токсические поражения миокарда [12]. При этом наиболее важной проблемой являются комбинации вышеуказанных причин ХСН [6, 8, 18].

Также в Европе за последние десятилетия отмечается изменение соотношения пациентов со сниженной и сохранной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ): наблюдается тенденция к росту числа пациентов с ХСН с сохранной ФВ ЛЖ [58].

Диагностика сердечной недостаточности (СН), особенно на начальных стадиях, до сих пор сопряжена с определенными трудностями. Согласно российским клиническим рекомендациям от 2018 года по ведению СН диагноз устанавливается на основании клинических признаков, симптомов и ФВ, а также наличия структурных и/или функциональных нарушений ЛЖ при ХСН с сохранной ФВ ЛЖ [10].

Как известно, наиболее частыми клиническими проявлениями ХСН могут быть: одышка, слабость, сердцебиение, повышенная утомляемость и отечный синдром. Однако большинство клинических проявлений и симптомов имеют низкую специфичность и чувствительность [56, 83, 111]. Определенные сложности в диагностике СН наблюдаются в группе пациентов пожилого возраста, а также с сопутствующими заболеваниями легких и ожирением [42, 69, 130].

В настоящее время основными инструментальными методами диагностики ХСН являются эхокардиография (Эхо-КГ) и электрокардиография (ЭКГ). Обязательным условием для выполнения Эхо-КГ

является высокий профессионализм и компетентность специалиста [121]. Также с целью диагностики и оценки прогноза ХСН используется определение мозгового натрийуретического пептида (МНУП) или его N-концевого предшественника (NT-proBNP). По данным исследований, показана связь высокого уровня МНУП с неблагоприятным прогнозом и было предложено оценивать эффективность лечения по данным серийного контроля МНУП. Однако, по многочисленным данным рандомизированных клинических исследований продемонстрированы противоречивые результаты. У пациентов старше 75 лет клиническая эффективность лечения под контролем определения уровня МНУП не отличалась [122].

Одним из методов диагностики ХСН является анализ выдыхаемого воздуха методом протонной масс-спектрометрии (PTR-MS). Протонная масс-спектрометрия является перспективной технологией для обнаружения летучих органических соединений (ЛОС) в реальном времени на следовых уровнях в газообразных средах. В основе метода лежат реакции ионов H_3O^+ , которые осуществляют недиссоциативный перенос протона большинству ЛОС, не вступая в реакцию ни с одним из компонентов, присутствующих в воздухе [91].

В настоящее время ведутся работы по применению метода протонной масс-спектрометрии в различных областях медицины, таких как диагностика рака легких, СД, бронхиальной астмы [57, 70, 80]. Данный метод привлекает своей неинвазивностью и легкостью воспроизводимости. Однако существуют определенные трудности и различия в подготовке пациентов, способах забора воздуха, определения пороговых значений ЛОС.

Таким образом, поиск нового неинвазивного метода диагностики ХСН и определение пороговых значений ЛОС остается актуальной задачей.

Новизна

Новизна темы заключается в поиске нового неинвазивного маркера ХСН выдыхаемого воздуха с помощью протонной масс-спектрометрии. В связи с тем, что диагностика ХСН до сих пор остается сложной, учитывая отсутствие

специфических симптомов и низкий уровень достоверности доказательств используемых методов диагностики, диагноз ХСН часто не верифицируется. Это, в свою очередь, ведет к поздней постановке диагноза и развитию ранней смертности.

Впервые в России нами проведено проспективное клиническое исследование по диагностике ХСН с помощью применения метода протонной масс-спектрометрии выдыхаемого воздуха.

Впервые в России продемонстрирована положительная корреляция ацетона выдыхаемого воздуха и МНУП у пациентов с ХСН. Впервые выявлены различия в составе выдыхаемого воздуха у пациентов с сохранной ФВ ЛЖ.

Практическая значимость

Учитывая большое число пациентов с ХСН и ограничения в использовании определения уровня NT-proBNP в рутинной практике, необходим поиск новых методов диагностики ХСН. Анализ выдыхаемого воздуха может стать перспективным и неинвазивным методом диагностики ХСН в качестве дополнительной альтернативы стандартным методам. Вследствие чего возможно снижение частоты госпитализаций и экономических затрат.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Анализ выдыхаемого воздуха методом протонной масс-спектрометрии может быть использован в качестве неинвазивного метода диагностики ХСН.
2. Ацетон выдыхаемого воздуха является потенциальным неинвазивным маркером диагностики ХСН.
3. Определение уровня ацетона выдыхаемого воздуха методом протонной масс-спектрометрии сопоставимо по диагностической точности с параметрами Эхо-КГ и определением уровня NT-proBNP.

4. Уровень ацетона выдыхаемого воздуха зависит от функционального класса ХСН.
5. Анализ выдыхаемого воздуха методом протонной масс-спектрометрии может быть потенциальным методом диагностики ХСН с сохранной ФВ ЛЖ.

Степень достоверности и апробация результатов

Все результаты диссертационного исследования являются достоверными и подтверждаются достаточным количеством наблюдений и современными методами исследования. Полученные результаты и выводы, наглядно представлены в приведенных таблицах и рисунках и обоснованы фактическими данными. Статистический анализ и интерпретация полученных данных выполнены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Основные результаты доложены на Конгрессе по сердечной недостаточности - Heart Failure 2017 – The 4th World Congress on Acute Heart Failure (Париж, 2017г) и Европейском кардиологическом конгрессе - ESC Congress 2018 (Барселона, 2018г).

Диссертация апробирована на заседании кафедры кардиологии, ультразвуковой и функциональной диагностики Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 11 сентября 2019 года.

Личный вклад

Полученные результаты диссертационной работы самостоятельно выполнены Малиновской Л.К. на базе УКБ №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и ГКБ №7 (в настоящее время ГКБ им. С.С. Юдина).

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии в разработке дизайна исследования, наборе пациентов, обследовании и проведении забора выдыхаемого воздуха. Интерпретация полученных данных,

и их статистическая обработка также непосредственно проводилась Малиновской Л.К. Автору принадлежит определяющая роль в обсуждении результатов в научных публикациях и докладах, их внедрение в практику.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 14.01.05 – кардиология. Согласно формуле данной специальности, решается вопрос, напрямую связанный с заболеванием сердечно-сосудистой системы – хронической сердечной недостаточностью. В настоящее время данное заболевание занимает одно из основных мест в инвалидизации и повышении смертности населения. Выполнена работа в соответствии со следующим пунктом паспорта специальности ВАК: 13 (современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией).

Внедрение в клиническую практику

Полученные результаты используются в лекционных материалах на кафедре кардиологии, ультразвуковой и функциональной диагностики Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

Включение определения уровня ацетона выдыхаемого воздуха в комплексное обследование пациентов с ХСН позволит повысить эффективность лечебно-диагностических мероприятий.

Публикации

По теме диссертации опубликовано двенадцать печатных работ, в том числе три статьи в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации и 1 публикация в зарубежном издании.

Материалы работы были доложены на Конгрессе по сердечной недостаточности (Париж, 2017г) и Европейском кардиологическом конгрессе (Барселона, 2018г).

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 101 страницах машинописи, иллюстрирована 10 таблицами и 17 рисунками, состоит из введения, обзора медицинской литературы, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы, включающего 157 публикаций.

1. ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования:

Оценить возможности применения метода протонной масс-спектрометрии выдыхаемого воздуха в диагностике ХСН.

Задачи исследования:

1. Выявить потенциальные маркеры ХСН в выдыхаемом воздухе.
2. Определить диагностические параметры и диагностическую точность наиболее значимых маркеров ХСН выдыхаемого воздуха.
3. Оценить корреляционные связи выявленных маркеров выдыхаемого воздуха с основными методами диагностики ХСН: эхокардиографией и уровнем NT-proBNP.
4. Сравнить зависимость уровней выявленных маркеров выдыхаемого воздуха у пациентов с разными функциональными классами ХСН.
5. Оценить зависимость уровней выявленных маркеров выдыхаемого воздуха от типа ХСН (с сохранной и сниженной ФВ ЛЖ).

2. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

2.1 Введение.

Хроническая сердечная недостаточность — сложный клинический синдром, в основе которого лежат структурные и функциональные изменения сердца. Данное заболевание имеет прогрессирующий характер, со временем приводя к ухудшению функционирования всех систем организма, снижению качества и продолжительности жизни пациентов [135, 147]. В связи со старением популяции, изменением образа жизни, развитием клинической диагностики, растет значимость ХСН как терминальной стадии различных сердечно-сосудистых заболеваний.

Глобальная заболеваемость и распространенность сердечной недостаточности приближаются к эпидемическим масштабам. Об этом свидетельствует растущее число госпитализаций пациентов с ХСН, увеличение экономических затрат по уходу за пациентами и высокая смертность. Общая заболеваемость СН во всем мире составляет более 23 млн. человек [127]. Смертность пациентов с ХСН в 10 раз выше популяционной. При этом средняя продолжительность жизни у больных с ХСН I-II и III-IV функциональных классов (ФК) составляет 7,8 и 4,8 лет, соответственно [11].

С введением методов лечения, модифицирующих течение ХСН, выживаемость и прогноз несколько улучшились. Однако пациенты все еще имеют высокий риск смерти или декомпенсации СН, требующей госпитализации [97,144].

Современный уровень знаний и возможностей диктует необходимость диагностики и прогнозирования риска уже на бессимптомной стадии. Во-первых, ранние стадии заболевания лучше поддаются лечению и имеют более благоприятный прогноз. Во-вторых, точное прогнозирование риска позволяет адаптировать стратегию лечения и последующего наблюдения для

конкретных групп пациентов, что может приводить к улучшению качества жизни и долгосрочного прогноза [120].

В связи с этим все большее внимание уделяется исследованию новых и улучшению существующих объективных методов диагностики ХСН. По мнению различных авторов, одним из перспективных методов диагностики ХСН является анализ выдыхаемого воздуха методом протонной масс-спектрометрии. Протонная масс-спектрометрия — быстрый и точный способ исследования соединений, позволяющий обнаружить следовые количества веществ в выдыхаемом воздухе [71]. Суть метода заключается в протонировании анализируемых соединений и их последующей количественной оценке. Это дает возможность в реальном времени получать информацию о веществах, содержащихся в выдыхаемом воздухе [37, 44].

Состав летучих соединений в выдыхаемом воздухе отражает физиологические и патологические процессы организма. В настоящее время анализ выдыхаемого воздуха используется для диагностики и мониторинга бронхиальной астмы, гемолиза, рака легких, а также реакции отторжения трансплантата [96, 119, 137]. Что касается применения данного метода у пациентов с ХСН, в литературе основное внимание уделяется таким соединениям, как оксид азота (NO), оксид углерода (CO) и ацетон. Данные соединения были выделены в составе выдыхаемого воздуха методом протонной масс-спектрометрии и являются наиболее изученными [49, 73, 100, 104, 134].

Выдыхаемый NO известен как маркер легочной эндотелиальной функции [50]. По данным ряда исследований было показано его статистически значимое повышение после физической нагрузки у пациентов с симптомной сердечной недостаточностью [20, 95]. В одной из научных работ была выдвинута гипотеза о том, что повышение выдыхаемого NO является следствием компенсаторного ответа на увеличение венозного застоя в легких [131].

Наибольший интерес в рамках диагностики ХСН представляет ацетон. В 1995 году Kuraġi и соавт. впервые выявили высокую концентрацию выдыхаемого ацетона у пациентов с СН по сравнению со здоровыми лицами [87]. Marcondes-Braga и соавт. в своем исследовании подтвердили вышеописанные результаты. На основании повышения концентрации ацетона в выдыхаемом воздухе в зависимости от стадии СН по классификации NYHA (New York Heart Association), авторами была предположена потенциальная роль ацетона как биомаркера степени тяжести СН. Кроме того, была показана связь выдыхаемого ацетона с широко используемым биомаркером — BNP (brain natriuretic peptide) [104].

Таким образом, анализ соединений выдыхаемого воздуха методом протонной масс-спектрометрии представляет собой перспективный неинвазивный метод, позволяющий получить информацию о биохимических процессах, протекающих в организме. Данный метод представляет ценность для улучшения диагностики и определения прогноза СН, а его неинвазивный характер открывает возможность к проведению повторных тестирований для отслеживания ответа на терапию.

2.2 Эпидемиология хронической сердечной недостаточности.

На сегодняшний день сердечная недостаточность является серьезной проблемой здравоохранения. Во всем мире от СН страдает более 23 млн. человек [127]. Сообщается, что в США данный показатель составляет 6,5 млн. человек [26]. По предварительным оценкам к 2030 году общая заболеваемость в США возрастёт на 25% по сравнению с текущими цифрами [108]. В Европейских странах распространённость симптоматической СН колеблется от 0,4% до 2% [62].

Показатели первичной и общей заболеваемости сердечной недостаточности увеличиваются с возрастом, что делает СН наиболее частой причиной госпитализации людей пожилого возраста [43, 112]. К факторам, объясняющим такую тенденцию, относят старение популяции, улучшение

диагностики, увеличение распространенности специфических факторов риска, включая сахарный диабет и ожирение [55]. Распространенность СН в пожилом возрасте у женщин выше, чем у мужчин, что связано с большей продолжительностью жизни [108]. В частности, это касается сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса (СНсФВ) [127]. Распределение типов ХСН по ФВ ЛЖ следующее: 55% приходится на ХСН с сохранной ФВ и 35% — на ХСН с низкой ФВ (СНнФВ). По данным, основанным на числе госпитализированных пациентов, распространенность ХСН в европейских странах снижается, в большей степени это касается СНнФВ [58, 112].

В Российской Федерации, по данным эпидемиологических исследований, общая заболеваемость ХСН составляет 7-10% в зависимости от региона. По результатам описательного эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН, в котором приняли участие 19503 респондента из 10 субъектов европейской части РФ (репрезентативная выборка европейской части России), с 1998 года по 2014 год доля пациентов с ХСН возросла с 4,9% до 8,5%, соответственно. При этом доля пациентов с тяжелой СН (III-IV ФК) увеличилась с 1,2% (1998 год) до 4,1% (2014 год) [16]. Рост заболеваемости ХСН в РФ, как и во всем мире, связан с возрастом. Свыше 65% пациентов с ХСН приходится на возрастную группу старше 60 лет. Также в развитии и прогрессировании ХСН показана роль высокой распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [16], недостаточного контроля уровня артериального давления [7] и частоты сердечных сокращений [5, 17].

Наряду с высокими показателями заболеваемости, пациенты с ХСН имеют неблагоприятный прогноз. Средняя продолжительность жизни при СН I-II и III-IV ФК составляет 7,8 и 4,8 лет, соответственно. Смертность пациентов с ХСН составляет 6-7% в год, что в 10 раз выше популяционной [31].

Таким образом, параметры заболеваемости и смертности характеризуются негативной динамикой, что объясняется старением популяции, улучшением диагностики, высокой распространенностью факторов риска, увеличением коморбидности пациентов. При этом последнее предопределяет тенденцию к увеличению числа пациентов с тяжелыми формами заболевания и повышает риск декомпенсации СН. Поэтому важной задачей становится поиск новых методов ранней диагностики ХСН.

2.3 Современные представления о патогенезе и классификации хронической сердечной недостаточности.

2.3.1 Патогенез.

Сердечная недостаточность представляет собой прогрессирующее заболевание, которое развивается после воздействия провоцирующего фактора или повреждения сердечной мышцы, что нарушает сократительную способность миокарда. Провоцирующий фактор по своей природе может быть внезапным (инфаркт миокарда) или воздействовать постепенно (гемодинамическая перегрузка объемом или давлением), носить наследственный (генетические кардиомиопатии) или приобретенный характер. Несмотря на разную природу инициирующих факторов, всех их объединяет способность к снижению систолической и/или диастолической функции сердца [157].

На каждом уровне организации сердечно-сосудистой системы существуют компенсаторные механизмы, обеспечивающие соответствие насосной функции сердца потребностям организма. В частности, к ним относятся симпатoadреналовая система (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), система цитокинов. Активация механизмов компенсации какое-то время препятствует развитию симптомов СН. В случае, когда резервы адаптационной системы себя исчерпали, развивается СН [30].

В развитии и прогрессировании СН задействованы различные системы организма. Давно установлена роль гиперактивации РААС и САС в патогенезе ХСН [101]. Немаловажную роль играет иммунная активация, системное воспаление и окислительный стресс [3]. После первоначального снижения эффективной насосной функции сердечной мышцы компенсаторные механизмы в краткосрочной перспективе способны восстановить сердечно-сосудистую функцию в нормальном гомеостатическом диапазоне. Однако со временем устойчивая гиперактивация этих систем может привести к вторичному повреждению сердечной мышцы, процессам ремоделирования и последующей декомпенсации сердечной недостаточности. В результате этих изменений пациенты переходят от бессимптомной к симптомной СН [157].

Учитывая старение популяции и большую распространенность ХСН в пожилом возрасте, в патогенезе СН всё большее внимание уделяется роли процессов старения. Так, с возрастом снижается чувствительность β -адренорецепторов, в результате чего максимальная частота сердечных сокращений и пиковая сила сокращения сердца при старении снижаются [54, 89]. Нарушение высвобождения кальция сократительными белками и его обратного захвата в саркоплазматический ретикулум во время диастолы ведет к пролонгированию периода сокращения сердца [92]. Гипертрофия кардиомиоцитов и повышение отложения коллагена, амилоида и липофуцина в интерстиции сердечной мышцы обуславливают повышение ригидности и снижение комплаенса миокарда [32, 110]. Эти изменения приводят к снижению диастолического наполнения желудочков сердца. С возрастом повышается ригидность сосудистой стенки, снижается секреция эндотелиального оксида азота, повышается передача сигналов от ангиотензина II, что приводит к нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации [89, 133]. Эндотелиальный оксид азота входит в состав соединений выдыхаемого воздуха, а нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации является патогенетическим звеном прогрессирования СН

[157]. В связи с этим разрабатываются методы диагностики ХСН на основе анализа соединений выдыхаемого воздуха, в том числе оксида азота. Также давно установлено, что при СН повышается образование кетоновых тел в крови, в частности, ацетона. Летучесть ацетона, как и оксида азота, позволяет обнаруживать его при анализе выдыхаемого воздуха у пациентов с ХСН [94, 155].

Процессы старения затрагивают не только сердечно-сосудистую систему, но и другие системы организма. Многие возрастные изменения в других системах органов способствуют развитию СН или её ухудшению. В частности, это касается хронической болезни почек и хронических заболеваний легких [25, 129, 137]. Помимо этого, уделяется внимание лекарственным взаимодействиям [974]. Было показано, что прием большого количества лекарственных средств пожилыми пациентами может способствовать развитию ХСН [114].

Таким образом, патогенез СН представляет собой сложное взаимодействие физиологических и патологических процессов, многообразие которых позволяет использовать различные пути диагностики.

2.3.2 Классификация СН.

С практической точки зрения наибольшую значимость представляет классификация, основанная на измерении фракции выброса левого желудочка (Таблица 1). Деление пациентов с ХСН согласно ФВ ЛЖ важно в связи с различием этих групп по этиологии, демографии, сопутствующим заболеваниям и ответу на терапию.

По фракции выброса левого желудочка:

- ХСН со сниженной ФВ (менее 40%) — ХСН-снФВ
- ХСН с промежуточной ФВ (от 40% до 49%) — ХСН-прФВ
- ХСН с сохранной ФВ (50% и более) — ХСН-сФВ

Тип ХСН	ХСН-снФВ	ХСН-прФВ	ХСН-сФВ
Критерий 1	Симптомы+ признаки*	Симптомы+ признаки*	Симптомы+ признаки*
Критерий 2	ФВ ЛЖ < 40%	ФВ ЛЖ = 40-49%	ФВ ЛЖ ≥50%
Критерий 3		1. Повышение уровня натрийуретических пептидов ^а 2. Наличие по крайней мере одного из дополнительных критериев: А) структурные изменения сердца (ГЛЖ и/или УЛП) В) диастолическая дисфункция	1. Повышение уровня натрийуретических пептидов ^а 2. Наличие по крайней мере одного из дополнительных критериев: А) структурные изменения сердца (ГЛЖ и/или УЛП) В) диастолическая дисфункция

*- симптомы могут отсутствовать на ранних стадиях ХСН или у пациентов, получающих диуретическую терапию; ^а-уровень мозгового натрийуретического пептида (МНУП) >35 пг/мл или N-концевого проМНУП >125 пг/мл.

Таблица 1. Характеристика хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка.

Для описания выраженности симптомов ХСН и переносимости физических нагрузок используется функциональная классификация СН Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), представленной в таблице 2. Однако данная классификация не учитывает структурные изменения миокарда, лежащие в основе СН, поэтому тяжесть симптомов СН плохо коррелирует со многими функциональными показателями ЛЖ. Показано, что у пациентов с не выраженными симптомами может сохраняться повышенный риск госпитализации и летального исхода [35, 45, 106].

Функциональный класс	Характеристики
I ФК	Нет ограничений в физической активности. Обычная физическая активность не вызывает чрезмерной одышки, утомляемости или сердцебиения.
II ФК	Незначительное ограничение в физической активности. Комфортное состояние в покое, но обычная физическая активность вызывает чрезмерную одышку, утомляемость или сердцебиение.
III ФК	Явное ограничение физической активности. Комфортное состояние в покое, но меньшая, чем обычно физическая активность вызывает чрезмерную одышку, утомляемость или сердцебиение.
IV ФК	Невозможность выполнять любую физическую нагрузку без дискомфорта. Симптомы могут присутствовать в покое. При любой физической активности дискомфорт усиливается.

Таблица 2. Функциональная классификация хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской Ассоциации Сердца.

Американской коллегией кардиологов и Американской кардиологической ассоциацией (АСС/АНА) в 2001 году была разработана классификация ХСН, которая учитывает факторы риска, присутствующие еще до развития симптомов СН [151]. Эта классификация дополняет функциональное деление по NYHA. Однако не все авторы признают данную классификацию, так как пациентов с высоким риском развития СН уже относят в группу пациентов с ХСН.

В РФ на протяжении длительного времени использовалась классификация СН по Стражеско Н.Д. и Василенко В.Х. (таблица 3), согласно которой по клиническим проявлениям выделяют 4 стадии болезни.

Стадия	Описание стадии заболевания
I стадия	Начальная, скрытая недостаточность кровообращения, проявляющаяся только при физической нагрузке (одышка, сердцебиение, чрезмерная утомляемость). В покое эти явления исчезают. Гемодинамика не нарушена.
II стадия	Выраженная, длительная недостаточность кровообращения, нарушение гемодинамики (застой в малом и большом круге кровообращения), нарушения функции органов и обмена веществ выражены и в покое, трудоспособность резко ограничена.
Период А	
Период Б	Нарушение гемодинамики выражено умеренно, отмечается нарушение функции какого-либо отдела сердца (право- или левожелудочковая недостаточность).
	Выраженные нарушения гемодинамики, с вовлечением всей сердечно-сосудистой системы, тяжелые нарушения гемодинамики в малом и большом круге.
III стадия	Конечная, дистрофическая. Тяжелая недостаточность кровообращения, стойкие изменения обмена веществ и функций органов, необратимые изменения структуры органов и тканей, выраженные дистрофические изменения, полная утрата трудоспособности.

Таблица 3. Классификация хронической недостаточности кровообращения (Н. Д. Стражеско, В. Х.Василенко, 1935).

На основании преимуществ и недостатков описанных выше классификаций в 2003 году в РФ была принята классификация, объединяющая в себя функциональный класс и стадию заболевания. Сопоставление этих классификаций позволило разделить субъективное самочувствие пациента (переносимость физической нагрузки) и тяжесть заболевания (поражение сердца), так как из-за механизмов компенсации напрямую они не связаны.

2.4 Методы диагностики ХСН.

2.4.1 Клинические проявления.

При обследовании пациентов с подозрением на ХСН большое значение имеет подробный сбор анамнеза. Врач должен спросить о наличии сердечно-сосудистых событий в анамнезе, сопутствующих заболеваниях, факторах риска, наследственности.

Симптомы и клинические проявления СН во многом неспецифичны. Однако их выявление в совокупности с данными анамнеза позволяют заподозрить диагноз ХСН [83, 111].

К наиболее типичным симптомам СН относят: одышку, ортопноэ, ночные приступы сердечной астмы, снижение переносимости физической нагрузки, увеличение времени восстановления после физической нагрузки, отеки лодыжек. Среди менее типичных симптомов выделяют: ночной кашель, свистящее дыхание, увеличение веса более 2 кг в неделю или потерю веса (при тяжелой СН), потерю аппетита, спутанность сознания, сердцебиение, обмороки, депрессию. К специфичным признакам СН относят: набухание вен шеи, гепатоюгулярный рефлюкс, III тон сердца, смещение верхушечного толчка влево, систолический шум. К менее специфичным — периферические отеки, хрипы в легких, притупление перкуторного звука в нижних отделах легких, тахикардию, тахипноэ, нерегулярный пульс, увеличение печени, асцит [83, 111].

Следует подчеркнуть, что пожилой возраст, наличие ожирения и патологии легких значительно затрудняют выявление и трактовку симптомов и признаков [42, 69, 130].

В России широко используется шкала оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС). Шкала позволяет на основе данных анамнеза и физикального осмотра более точно оценить клинические проявления СН и эффективность проводимой терапии, что было продемонстрировано в

российских многоцентровых исследованиях ФАСОН, БЕЗЕ и СНЕГОВИК [11].

2.4.2 Лабораторно-инструментальные методы диагностики и перспективные технологии.

Различные методы исследования важны для установления диагноза, этиологии и прогноза. К числу исследований, показанных всем больным при подозрении на ХСН, относят следующие:

Электрокардиография (ЭКГ). Результат ЭКГ выявляет те или иные отклонения от нормы более чем у 90% пациентов с СН (класс рекомендаций I, уровень доказанности C). Среди наиболее частых отклонений обнаруживаются изменения ЧСС, нарушения ритма, в частности фибрилляция предсердий, распространенность которой у пациентов с ХСН составляет 10–50%, нарушения внутрижелудочковой проводимости в виде изменения ширины и формы QRS-комплекса, гипертрофия миокарда левого желудочка.

Эхокардиография (ЭХО-КГ) — доступный и неинвазивный диагностический тест, который позволяет оценить структурно-функциональное состояние сердца, в том числе определить систолическую и диастолическую функцию ЛЖ (класс рекомендаций I, уровень доказанности C).

Рентгенография грудной клетки позволяет обнаружить или исключить иные причины, приводящие к одышке (патология легких), выявить признаки декомпенсации ХСН с застоем по малому кругу кровообращения (класс рекомендаций IIА, уровень доказанности C). При этом нормальные результаты исследования не исключают СН.

Общий анализ крови позволяет выявить признаки анемии, которая при тяжелом течении имеет симптомы и признаки, подобные СН. Также анемия нередко является следствием СН и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом (класс рекомендаций I, уровень доказанности C) [143].

Биохимический анализ крови с определением мочевины и электролитов, креатинина, ферментов печени, билирубина, исследованием уровня железа и ферритина, определением гормонов щитовидной железы (ЩЖ) необходим для выявления электролитных нарушений и органной недостаточности, имеющих место при СН. Данные тесты также необходимы для контроля безопасности гипотензивной, диуретической и антикоагулянтной терапии. Определение гормонов ЩЖ позволяет выявить дисфункцию ЩЖ, как обратимую причину СН (класс рекомендаций I, уровень доказанности C) [120].

В качестве инструментов диагностики и прогнозирования риска при СН всё большее распространение получают биомаркеры сердца [29]. Определение мозгового натрийуретического пептида (BNP) и N-концевого прогормона BNP (NT-proBNP) (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности C) позволяет исключить альтернативную причину одышки [52, 98]. Данный пептид обладает высокой отрицательной прогностической ценностью (> 90%), а также используется для определения прогноза [65].

Помимо BNP перспективным маркером ХСН является высокочувствительный тропонин (hsTnI). По результатам проведенного метаанализа в 2017г., hsTnI у пациентов с ХСН является сильным и независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности, а также госпитализации по сердечно-сосудистым причинам [21]. Этот биомаркер в перспективе представляет ценность как инструмент для прогностической стратификации.

В последнее время появляется все больше данных о потенциальной роли белка ST2 (стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2) в диагностике ХСН и прогнозировании бессимптомного ремоделирования и фиброза [79, 125]. В некоторых исследованиях показана ассоциация концентрации ST2 и степени тяжести ХСН [79, 124].

В ряде случаев для установления диагноза ХСН помимо вышеперечисленных методов требуется дополнительная диагностика:

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца является альтернативным методом визуализации сердца при недостаточном качестве и информативности ЭхоКГ. Также это метод выбора у больных с врожденными пороками сердца [60, 74, 85] (класс рекомендаций I, уровень доказанности C).

Коронарная ангиография рекомендована к проведению у пациентов со стенокардией для оценки состояния коронарных артерий с последующей реваскуляризацией (класс рекомендаций I, уровень доказанности C). Также пациентам с ИБС в ряде случаев показана оценка перфузии и ишемии миокарда методами магнитно-резонансной томографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томографии для определения показаний к реваскуляризации миокарда (класс рекомендаций IIА, уровень доказанности C).

Из дополнительных методов обследования в ряде клинических ситуаций проводят: катетеризацию сердца (констриктивный перикардит, рестриктивная кардиомиопатия) и биопсию миокарда (миокардит, амилоидоз) [40], пробы с физической нагрузкой [24], генетическое тестирование (кардиомиопатия) [34], суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Эти методы помогают в выявлении иных причин СН или факторов, усугубляющих ее течение.

2.4.3 Критерии постановки диагноза.

ХСН является сложным заболеванием, диагноз которого ставится на основании анамнеза, физикального осмотра пациента, наличия соответствующих симптомов и признаков [123].

Поскольку СН представляет собой клинический синдром, а не нозологическую форму, многие эпидемиологические исследования при разработке критериев постановки диагноза опирались на клинические диагностические критерии [46, 127]. К ряду таких критериев относят

Фрамингемские критерии [72], Бостонские критерии, Готенбургские критерии [43]. Однако данные критерии не учитывают ФВ ЛЖ, которая во многом определяет дальнейшую тактику ведения и прогноз пациента.

Поэтому в настоящее время диагноз сердечной недостаточности устанавливается на основании типичных симптомов и признаков с подтверждением систолической или диастолической дисфункции сердца с помощью лабораторно-инструментальных методов, обычно с помощью ЭхоКГ. При СН с сохранной или промежуточной ФВ, симптомы и признаки могут отсутствовать. В таких случаях необходимым подтверждением патологии сердца служит уровень BNP или NT-proBNP.

2.5 Метод протонной масс-спектрометрии и его роль в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний.

2.5.1 Основные методы обнаружения летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе, их недостатки и преимущества

Анализ выдыхаемого воздуха является перспективной областью с большим потенциалом для неинвазивной диагностики ряда заболеваний. Анализ концентраций летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе оценивается с помощью аналитических методов с высокой чувствительностью, точностью, малым временем отклика и низким пределом обнаружения, которые являются желательными характеристиками для обнаружения ЛОС в человеческом дыхании. Состав и концентрация выдыхаемых веществ каждого человека специфичны и информативны, так как обусловлены индивидуальным обменом веществ, наличием здоровой или патогенной микрофлоры дыхательных путей и пищеварительной системы. Современные аналитические технологии оценки выдыхаемого воздуха с использованием метода многомерной статистики с мощными встроенными алгоритмами указывают на конкретный клинический статус.

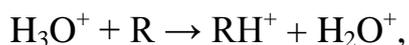
Благодаря крупному прорыву в новых технологиях (инфракрасная, электрохимическая, хемилюминесцентная и др.) и появлению масс-

спектрометров в области анализа выдыхаемого воздуха в XXI веке произошли значительные успехи. В течение последних десятилетий, масс-спектрометрия с отобранными ионными потоками (SIFT-MS) [140], масс-спектрометрия с реакцией переноса протона (PTR-MS) [66] и газовая хроматография-масс-спектрометрия (GC-MS) [118] с тепловой десорбцией или твердофазной микроэкстракцией (SPME) широко использовались для медицинских исследований. Методы SIFT-MS и PTR-MS были разработаны для потенциального медицинского применения с использованием анализа дыхания, мочи, кала, исследования кожи человека *in vivo* и клеточных культур *in vitro* [41]. SIFT-MS и PTR-MS были разработаны для обнаружения в реальном времени и количественного определения следовых газов в воздухе с высокой чувствительностью и широким динамическим диапазоном.

Газовая хроматография-масс-спектрометрия (ГХ-МС, GC-MS) представляет собой комбинацию двух мощных аналитических инструментов: газовой хроматографии, обеспечивающей высокоэффективное разделение компонентов сложных смесей в газовой фазе, и масс-спектрометрии, позволяющей идентифицировать как известные, так и неизвестные компоненты смеси [4]. Она представляет собой эффективный метод измерения низких концентраций веществ в выдыхаемом воздухе [44]. **GC-MS** является наиболее распространенной формой измерения летучих веществ. Однако из-за большого объема газа, необходимого для анализа, и необходимости в системе предварительного концентрирования для анализа, этот метод может оказаться нецелесообразным для мониторинга пациентов в режиме реального времени. Кроме того, необходима калибровка с известными газами перед анализом газообразных соединений. Из-за этих ограничений **GC-MS** появилось несколько технологий, которые обеспечивают определенные преимущества для применения в анализе выдыхаемого воздуха [156]. К ним относятся протонная масс-спектрометрия и метод масс-спектрального анализа летучих веществ в газообразных пробах.

Протонная масс–спектрометрия (PTR–MS) – это метод, позволяющий проводить обнаружение, идентификацию и количественную оценку ЛОС в режиме реального времени, который был впервые применен Lindinger в середине 1990-х годов [156]. Летучие органические соединения представляют собой класс органических веществ, характеризующихся в основном высокой летучестью в условиях окружающей среды и выделяемых из различных природных и антропогенных источников. Крупнейшими природными источниками являются тропические и внетропические леса, дыхание животных, процесс разложения органических веществ [23].

Уникальный «мягкий» метод ионизации с реакцией по переносу протона (PTR-MS) реализуется за счёт переноса протона с иона гидроксония (H_3O^+), образованного в ионном источнике из паров воды, на анализируемые молекулы соединений с более высоким протонным сродством, чем вода:



где R – добавленный газ, способный реагировать с H_3O^+ [27].

Опционально могут быть образованы прекурсор-ионы NO^+ , O_2^+ и ионы благородных газов Ar^+ , Xe^+ , Kr^+ . Такие газы, как N_2 , O_2 , Ar, CO_2 и подобные, имеют более низкое, чем вода, протонное сродство и поэтому не ионизируются. Это одна из главных причин высокой чувствительности этой технологии. PTR-MS позволяет одновременно в режиме реального времени определять такие летучие органические соединения, как ацетон, ацетальдегид, метанол, этанол, бензол, толуол, ксилол и многие другие ЛОС в атмосферном воздухе или реакционной среде. Протонированные летучие соединения могут затем быть количественно оценены и представлены в виде концентраций [44]. Принцип работы масс-спектрометра PTR-QMS 300 приведен на рисунке 1.

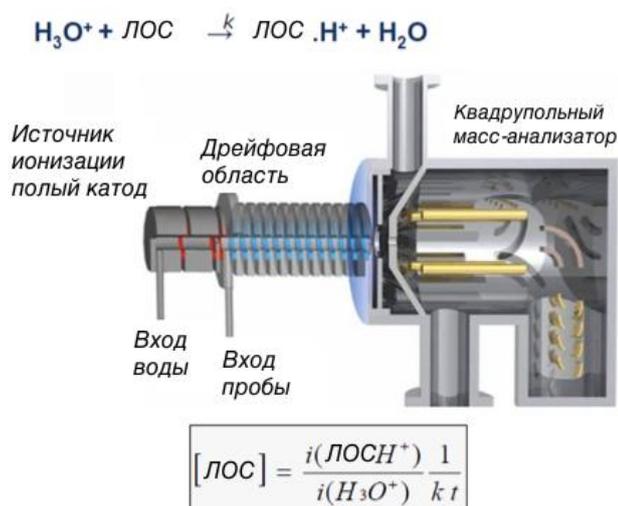


Рисунок 1. Принцип работы масс-спектрометра PTR-QMS 300.

Ионы продукта реакции подвергают масс-анализу с использованием квадрупольного масс-спектрометра и детектируют с помощью вторичного электронного умножителя. Система обнаружения ионов измеряет скорости движения H_3O^+ и RH^+ , которые пропорциональны соответствующим плотностям этих ионов [90].

Хотя были разработаны различные типы PTR-MS, основные принципы и устройства прибора остаются теми же: он состоит из источника разряженных ионов для получения ионов реагентов, дрейфового трубчатого реактора, в котором происходят реакции переноса протона между ионами реагентов и молекулами ЛОС, и квадрупольного масс-спектрометра для обнаружения ионов реагентов и продуктов [28]. Общий вид масс-спектрометра PTR-QMS 300 представлен на рисунке 2.



Рисунок 2. Общий вид масс-спектрометра PTR-QMS 300 (56 x 61 x 53 см; 220В, макс. 1200 Вт).

В PTR–MS нет первоначального выбора массы ионов реагентов, таким образом, их источник должен быть тщательно отобран, чтобы избежать загрязнения дополнительными ионами. Нельзя не отметить, что наиболее распространенным методом генерации H_3O^+ является разряд с полым катодом, однако в настоящее время сообщается об использовании разрядного источника постоянного тока с плоским электродом [77], источник радиоактивных ионов [67] и дугового тлеющего разряда [68]. Доказано, что H_3O^+ является предпочтительным ионом–реагентом для переноса протонов, поскольку все потенциальные ионы–загрязнители, такие как O^+ , OH^+ и H_2O^+ , генерируемые в процессе разряда, будут подвергаться быстрым реакциям с H_2O , что, в конечном итоге, приведет к образованию H_3O^+ . Этот процесс преобразования начинается в источнике ионизации и далее происходит в области источника дрейфа [66]. Технические характеристики прибора PTR-QMS 300 приводятся ниже:

- Предел детектирования: < 300 pptv
- Массовый диапазон: 1 – 300 а.е.м. для 300 модели
- Разрешение: < 1 а.е.м.

- Время отклика: 100 мс
- Скорость детектирования: от 5 мс – 60 с / а.е.м.
- Линейность определения: 300 pptv – 10 ppmv
- Температура реакционной камеры: 40 – 130 °С
- Регулируемый поток газа: 50 – 500 см³
- Детектор: квадруполь с электронным умножителем
- Турбомолекулярный насос: 2 шт.
- Интерфейс: сенсорная панель, Ethernet 10/100 Мб
- Габариты: (Ш) 56 × (В) 61 × (Г) 53 см, вес 80 кг
- Электропитание: 220 В, макс. 1200 Вт

Было показано, что номинальная чистота воздуха, достигнутая в этом типе источника ионов, составляет 99,5% для H_3O^+ . Затем ионы притягиваются электрическим полем в трубку дрейфа, туда же впрыскивается образец анализируемого вещества. Общая дрейфовая трубка представляет собой несколько колец из нержавеющей стали, которые разделены изолирующим материалом, обычно тефлоновыми кольцами, которые герметизируют вакуум и изолируют электричество. Электрическое поле, приложенное к дрейфовой трубке, вытягивает положительные ионы через газовую смесь ниже по потоку к отверстию на конце трубки. Ионы ускоряются в электрическом поле, но столкновения с газом имеют тенденцию замедлять их. Конечный эффект заключается в том, что ионы быстро достигают стационарной скорости, когда они проходят через дрейфовую трубку. Стоит отметить, что напряженность электрического поля и рабочее давление в трубке дрейфа определяются величиной E/N , где E – напряженность электрического поля (в единицах V cm^{-1}), а N – плотность газа (в единицах cm^{-3}), рекомендуемое значение находится в диапазоне от 100 до 140Тд. Затем положительные ионы, включающие в себя непрореагировавшие и образовавшиеся при столкновении, притягиваются к пластине на конце

дрейфовой трубки. Отверстие в этой пластине пропускает небольшую долю ионов в камеру масс-спектрометра, в последующем они отбираются масс-спектрометром и распознаются детектором (например, электронным умножителем) [156].

Зачастую анализ выдыхаемого воздуха исследует сложную газопаровую смесь с капельными примесями, однако PTR-MS позволяет не использовать какую-либо подготовку пробы. Образцом для анализа является проба окружающего воздуха, очищаемая от взвешенных частиц на встроенном фильтре.

Технология обеспечивает высочайшую чувствительность по сравнению с традиционными масс-спектрометрическими технологиями. Ионы H_3O^+ не реагируют ни с одним из основных присутствующих в чистом воздухе газов, так как сродство к протону H_3O^+ у них ниже. В отличие от других масс-спектрометрических технологий PTR-MS не разбавляет образцы газом-носителем и не теряет прекурсор-ионы на их пути через фильтр масс. Это делает метод крайне чувствительным и воспроизводимым для присутствующих в воздухе газов.

Мягкая ионизация с незначительной фрагментацией обеспечивается за счет производства ионов H_3O^+ (опционально O_2^+ и NO^+) с высоким уровнем чистоты $\geq 99\%$ из паров воды при разряде в полом катоде. Технология PTR-MS позволяет обходиться без газа-носителя.

Также этот метод имеет преимущество, заключающееся в получении в реальном времени обратной связи о летучих веществах, присутствующих в выдыхаемом воздухе. Использование H_3O^+ может ограничить обнаружение широкого спектра ЛОС, поскольку не все летучие вещества будут реагировать с данным ионом с образованием полного спектра продуктов реакции. Прибор также отличает компактность и надежность установки. Благодаря простому дизайну и небольшому количеству деталей, он может быть встроен в экономичное пространство и даже мобильный корпус. PTR-MS-масс-спектрометры просты в эксплуатации - требуется только

электроэнергия и небольшое количество дистиллированной воды. В отличие от других методов нет необходимости в газовых баллонах для буферного газа или калибровки стандартов.

Метод масс-спектрального анализа летучих веществ в газообразных пробах (**SIFT-MS**) представляет собой метод, аналогичный PTR-MS, в котором ионы-предшественники реагируют с входящими газовыми соединениями с образованием предсказуемых ионов-продуктов, которые затем количественно оцениваются. Калибровка с использованием химических стандартов не требуется, так как концентрации рассчитываются с использованием известных констант скорости реакции и измеренных скоростей потока и давлений. SIFT-MS изначально был разработан для использования в качестве неинвазивного инструмента анализа дыхания для исследования физиологических процессов, клинической диагностики и для терапевтического мониторинга [140]. С тех пор он показал потенциал для использования в самых разных областях, особенно в таких, как сельское хозяйство и животноводство, экологические исследования и пищевые технологии. Преимущество, которое SIFT-MS имеет по сравнению с PTR-MS является использование трех ионов-предшественников, а не одного, чтобы реагировать с входящими газовыми соединениями. Этот метод позволяет измерять более широкий диапазон летучих веществ по сравнению с PTR-MS из-за различных реакций, которые могут происходить с тремя ионами-предшественниками [44]. Метод масс-спектрального анализа летучих веществ в газообразных пробах использует чрезвычайно мягкий процесс ионизации, который значительно упрощает полученные спектры и тем самым облегчает анализ сложных смесей газов, таких как выдыхаемый человеком воздух. В сравнении, даже PTR-MS, в которой используется ион реагента H_3O^+ , продемонстрировала значительно большую степень фрагментации иона продукта, чем SIFT-MS. Согласно исследованию, в котором приняли участие 25 пациентов с СН и 16 контрольных добровольцев, было подтверждено повышение уровня ацетона и пентана с

помощью SIFT-MS [132]. Данное исследование проведено на высоком уровне, однако необходимо отметить недостаточный объем выборки участников исследования для получения статистически достоверного результата.

Предусматривая диагностику на месте оказания медицинской помощи, исследователи занимались разработкой специальных датчиков на портативных устройствах - «**электронные носы**». Большинство из этих устройств были разработаны для анализа одной конкретной молекулы (биомаркера, уже определенного одним из методов, перечисленных выше), с использованием обычно спектроскопических или электрохимических методов для обнаружения, но они могут страдать от помех со стороны других молекул. В настоящее время наиболее успешным примером является алкотестер для этанола в крови, но для различных целей было разработано много различных устройств, например, для обнаружения воспаления дыхательных путей, диагностики астмы или отравления угарным газом, а также для анализа ацетона при дыхании [118].

«Электронные носы» – это устройства, состоящие из множества различных неспецифических датчиков, выбранных для реагирования на широкий спектр химических классов соединений и различных смесей возможных аналитов, если не количественно, то хотя бы качественно. Множественные одновременные сигналы оцениваются с помощью алгоритма распознавания паттернов, такого как обученные искусственные нейронные сети, который интерпретирует комбинацию откликов сенсора [150].

Ограничения электронного «носа» привели к растущему интересу к другому типу сенсорной матрицы, известной как ортогональный «электронный нос». Эти устройства состоят из набора датчиков, аналогично традиционным сенсорным системам, но в этом случае каждый компонентный датчик предназначен для обнаружения и измерения определенного соединения в выдыхаемом воздухе. Система интеллектуальных датчиков – это комбинация чувствительного элемента с возможностями обработки, обеспечиваемыми

микропроцессором [76]. Последние технические достижения в этой области сочетают в себе подход Smart Sensor System с технологией микросенсорной платформы, созданной с использованием технологии микроэлектромеханических систем (MEMS). Появление технологии MEMS позволяет производить датчики уменьшенного размера, веса и низкого энергопотребления [76]. В настоящее время мировой рынок «электронных носов» представлен немногочисленными компаниями, и вследствие этого приборы довольно дороги. Однако эксперты прогнозируют, что этот рынок будет расти с небольшой, но устойчивой скоростью. Производители вкладывают много сил и средств в создание недорогого массового производства мобильных устройств.

2.5.2 Летучие органические соединения (ЛОС) и их роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Выдыхаемый воздух содержит сотни ЛОС, которые можно отнести либо к экзогенным, либо к эндогенным летучим веществам [102, 118]. Экзогенные летучие вещества включают соединения, вдыхаемые из внешней среды, образующиеся после перорального приема пищи, и соединения, полученные после курения сигарет. Эндогенные летучие вещества состоят из переносимых с кровью соединений, высвобождаемых в окружающую среду через легкие, и / или соединений, полученных из всех классов симбиотических бактерий. Концентрации ЛОС в выдыхаемом воздухе обнаруживаются от наномолярных до пикомолярных уровней. Таким образом, выдыхаемый воздух представляет собой сложную матрицу с тысячами молекул, составляющими «отпечаток дыхания», который несет информацию о нас (аналогично отпечатку пальца) и определенную информацию о состоянии нашего здоровья (аналогично нашей крови или моче). История использования дыхания в качестве маркера заболевания известна со времен Гиппократов. Он описал *fetor oris* и *fetor hepaticus* в своем трактате об аромате и заболевании. В современной медицине клиницисты

часто замечают, что у пациентов с определенными заболеваниями, такими как диабет, цирроз печени или почечная недостаточность, есть специфический запах изо рта. Активные исследования в этой области раскрывают научную и химическую основу для этих клинических наблюдений. Благодаря современным приборам масс-спектрометрии ученые могут идентифицировать тысячи уникальных веществ в выдыхаемом воздухе.

Помимо углекислого газа и кислорода, выдыхаемый воздух включает несколько других элементарных газов, таких как оксид азота (NO), большое количество ЛОС, некоторые из которых были идентифицированы и ассоциированы с определёнными заболеваниями, а также небольшие частицы называемые «конденсатами выдыхаемого воздуха» и частиц, содержащих нелетучие соединения, такие как белки [22, 61]. На основе анализа литературы выделено несколько наиболее перспективных летучих органических веществ, которые, наиболее вероятно, являются биомаркерами сердечно-сосудистых заболеваний.

Оксид азота (NO) эндогенно синтезируется одной из трех синтаз оксида азота (NOS), которые превращают L-аргинин в L-цитруллин и NO в присутствии кислорода и нескольких ко-факторов. Все три NOS (типа I, II и III) широко экспрессируются в различных тканях, особенно в тканях сердечно-сосудистой и дыхательной систем [48]. Появление хемилюминесцентных анализаторов в начале 1990-х годов позволило обнаружить низкие концентрации NO в выдыхаемом воздухе [63]. Впервые оценка фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (Fe_{NO}) была использована у пациентов с бронхиальной астмой, у которых было обнаружено высокое содержание NO в выдыхаемом воздухе, снижающееся в ответ на лечение кортикостероидами [136]. Измерение Fe_{NO} является неинвазивным методом диагностики астмы и мониторинга ответа на противовоспалительную терапию [50].

Оксид азота является одним из важных патофизиологических медиаторов легочной артериальной гипертензии [47]. В дополнение к вазодилатации NO регулирует пролиферацию эндотелиальных клеток и ангиогенез. Интересно, что у пациентов с легочной артериальной гипертензией отмечаются низкие значения Fe_{NO} , и таргетная терапия ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа, предотвращающими расщепление эффекторной молекулы NO 3', 5'-циклической гуанозинмонофосфазы, продлевает влияние оксида азота на ткани [59, 82, 113].

Роль NO в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний является предметом пристального изучения, поскольку он участвует в регуляции разнообразных физиологических процессов, включая вазодилатацию и ингибирование агрегации тромбоцитов [148]. Сердечная недостаточность связана с аномалиями вазорегуляции в результате эндотелиальной дисфункции. Увеличение уровня NO при сердечной недостаточности предположительно противодействует сосудосуживающим силам и коррелирует с тяжестью СН. Нитрат плазмы – показатель эндогенной продукции NO в организме, значительно повышен у пациентов с СН [64]. Нарушение регуляции выработки эндогенного NO была отмечена у пациентов с прогрессирующей ишемической или неишемической кардиомиопатией по сравнению с контрольными группами [134]. У пациентов с кардиомиопатией после физической нагрузки отмечается значительное увеличение выдыхаемого NO [148]. В некоторых исследованиях сообщалось о повышении уровня оксида азота после физической нагрузки у пациентов с симптомами СН [20], что может быть связано с наличием легочной венозной гипертензии.

Выдыхаемый оксид азота, как правило, считается эталоном, когда речь идет о разработке дыхательных тестов для клинического использования. Процесс хорошо описан в литературе от открытия до понимания патофизиологии, стандартизации методов, реализации сильных сторон и

ограничений, одобрения регулируемыми органами и применения в клинической практике.

Монооксид углерода (CO) - очень распространенный в окружающей среде газ. В образцах выдыхаемого воздуха содержится как экзогенный компонент (продукт неполного сгорания углеводов), так и эндогенный (образуется в организме как побочный продукт в метаболизме гемоглобина, миоглобина и других гем-содержащих белков). Исследования последних лет показывают, что CO не только структурно схож с молекулой NO, но и выполняет сходную биологическую роль. Монооксид углерода продуцируется эндогенно под действием гем-оксигеназы, которая превращает гемный субстрат в CO [134]. Было доказано, что в сердечно-сосудистой системе CO вызывает вазодилатацию и подавление гипертонической реакции [145]. Кроме того, CO подавляет провоспалительные цитокины и уменьшает постишемическую дисфункцию миокарда [38]. В исследовании Brian S. Zuckerbraun et al. продемонстрировано, что CO уменьшает легочную артериальную гипертензию в зависимости от образования NO, поддерживая клиническое использование CO для ее лечения. Оценка концентрации CO в выдыхаемом воздухе у 4139 у здоровых добровольцев в исследовании Cheng S. et al. и дальнейшее наблюдение в течение 4 лет позволили исследователям сделать вывод, что более высокая концентрация CO может быть предиктором развития ССЗ и метаболических нарушений [36].

Изопрен – представитель класса ненасыщенных углеводов диенового ряда, является мономером натурального каучука и структурной единицей для множества биологических соединений – терпеноидов. В организме человека он напрямую связан с метаболизмом холестерина в организме и является основной изучаемой молекулой. Продукция и распад изопрена происходят у людей как побочный метаболит синтеза холестерина, и изменение его уровня можно измерить в выдыхаемом воздухе [126]. Уровни изопрена выдыхаемого воздуха у людей могут быть снижены путем введения ингибиторов

HMGCoA–редуктазы, которые блокируют ответственный фермент для производства мевалоновой кислоты (HMGCoA) во время биосинтеза холестерина. Измерение изопрена выдыхаемого воздуха у пациентов, получающих гиполипидемическую терапию, может стать простым неинвазивным методом для мониторинга эффективности лечения [37].

Пентан и этан. Ещё одним классом летучих органических соединений, часто выявляемых в выдыхаемом воздухе, являются предельные углеводороды. Считается, что они образуются при перекисном окислении ненасыщенных жирных кислот и отражают активность этого процесса. Окислительный стресс или перекисное окисление липидов – это термин, относящийся к образованию активных форм кислорода, которые катализируют расщепление полиненасыщенных липидов в липиды с углеродным радикалом. Углеводородный радикал затем превращается в пероксидный радикал липида, соединяясь с молекулярным кислородом, который может разрушать другие полиненасыщенные липиды. Этот тип окислительного стресса, как было показано, возникает при отторжении трансплантата сердца, остром инфаркте миокарда и некоторых респираторных заболеваниях. Выдыхаемый пентан, побочный продукт перекисного окисления липидов, увеличивается вскоре после повреждения ткани. Этан выдыхаемого воздуха производится по механизму, аналогичному пентану, и оба могут применяться в качестве теста на повреждение ткани после острого инфаркта миокарда или другого сердечно-сосудистого повреждения [126]. Чтобы исследовать возникновение окислительного стресса у пациентов с ХСН, Sobotka et al. измеряли концентрацию пентана выдыхаемого воздуха у 24 участников исследования с помощью газовой хроматографии, было выявлено значимое различие пентана между здоровыми людьми и пациентами с ХСН ($p < 0,005$) [139]. Другое исследование, касающееся окислительного стресса, было проведено путем измерения изопрена (2-метил-1,3-бутадиена) в выдыхаемом воздухе.

Результаты, полученные при анализе 20 пациентов с ХСН и 31 здорового человека, показали более низкий уровень изопрена у людей с ССЗ [105].

Кишечные бактерии все чаще участвуют в патобиологии ряда патологий и определенных состояний, включая сердечно-сосудистые заболевания. Метаболизм кишечной флоры также может способствовать возникновению различных типов ЛОС, выделяемых при каждом выдохе. Такие соединения как *этанол, ацетальдегид и метан*, могут быть вовлечены в патогенез образования атеросклеротических бляшек, развития неалкогольного стеатогепатита и ожирения [149].

Ацетон. В настоящее время проведено множество исследований о клинической значимости ацетона выдыхаемого воздуха. Также была отмечена достоверная связь ацетона с уровнем глюкозы крови.

В 1798 году английский врач Джон Ролло описал запах гниющего яблока при дыхании пациента с диабетом, не осознавая, что этот запах был результатом присутствия ацетона в выдыхаемом воздухе [128]. Прошло почти шестьдесят лет, когда Петтерс идентифицировал его в моче пациента с диабетом [116]. Он также обнаружил запахи яблока и фиалки в дыхании пациентов с диабетом, которые были присвоены ацетону [116]. Первый его количественный анализ в выдыхаемом воздухе был проведен с использованием газовой хроматографии (ГХ) в сочетании с пламенно-ионизационным детектором в 1971 году [146]. Trotter M D использовал только 1 мл вдоха, который непосредственно вводили в колонку ГХ. Средняя концентрация ацетона в выдыхаемом воздухе составляла $0,02 \text{ мкмоль/л}^{-1}$ со стандартным отклонением $0,01 \text{ мкмоль/л}^{-1}$ у 20 обследованных лиц без соблюдения диеты [146]. В 1980 году Коулман признал роль ферментов типа цитохрома P450 (CYP) в расщеплении ацетона [39]. Через короткое время сообщалось об индукции ацетоном нескольких изоферментов CYP [86]. В 1984 году Casazza и соавторы опубликовали статью, в которой были описаны пути метаболизма ацетона у крыс [33]. Этот период стал вторым золотым веком исследований ацетона, и было опубликовано несколько сообщений о

различных аспектах его метаболизма [81]. Однако с 1990-х годов интерес к ацетону постепенно снижался, и единственной все еще развивающейся областью исследований было изучение его обнаружения при выдыхаемом воздухе. В 1995 году Плейл и Линдстрем использовали эвакуированные электрополированные канистры для взятия проб дыхания, что позволило количественно определить ацетон и изопрен среди других ЛОС при концентрациях 500–1000 частей на миллиард по объему (ppbV) с помощью ГХ-МС [117].

Как известно, ацетон вырабатывается в печени после распада ацетил-коэнзима А. Повышенные уровни ацетона могут быть зафиксированы у пациентов с сахарным диабетом. Необходимо отметить, что кетоновые тела являются одним из источников энергии для миокарда. В норме около 7% кислорода, потребляемого левым желудочком расходуется на окисление кетонов. Разрабатываются и изучаются приборы для ранней диагностики сахарного диабета на основе этого метода.

Возможные механизмы, которые приводят к увеличению концентрации ацетона в выдыхаемом воздухе у пациентов с СН, остаются неясными. Хорошо известно, что у таких пациентов повышен уровень катехоламинов в плазме. Высокие уровни норэпинефрина стимулируют липолиз и повышают концентрацию свободных жирных кислот в плазме, предположительно из-за большей β -адренергической стимуляции [141]. При прогрессирующей СН высокие уровни жирных кислот приводят к увеличению уровня ацетил-кофермента А в митохондриях, повышая образование трех типов кетоновых тел: ацетоацетата, β -гидроксипутирата и ацетона. Хотя печень обладает необходимыми ферментами для синтеза кетоновых тел, она не производит необходимые ферменты для метаболизма этих соединений. В результате кетоновые тела накапливаются в крови, обеспечивая источник энергии для тканей, таких как мозг, сердце, мышцы и почки, в условиях дефицита глюкозы. Кроме того, *in vitro* было показано, что кетоновые тела регулируют усвоение глюкозы в сердце посредством ингибирования сигнального пути

активируемой аденозинмонофосфатом протеинкиназы р38 и избыточной продукции активных форм кислорода, что может способствовать изменению метаболизма миокарда в поздней стадии СН [115]. Фактически, жирные кислоты и глюкоза являются основными субстратами, используемыми клетками миокарда для производства энергии (трифосфат аденозина) путем б-окисления и гликолиза. Вклад каждого из этих субстратов может меняться в зависимости от стадии заболевания. При прогрессирующей СН потребление жирных кислот существенно снижается, и в миокарде развивается резистентность к инсулину, и большинство исследований показали снижение потребления глюкозы [109]. В этом контексте повышенный уровень ацетона в выдыхаемом воздухе, по-видимому, является маркером тяжести системного заболевания и играет роль в содействии повреждению сердца, а также является маркером СН [104].

Измененные уровни ЛОС у пациентов по сравнению со здоровыми людьми могут дать представление об аномальном метаболизме и текущем состоянии организма. Хотя в выдыхаемом воздухе присутствует большое количество ЛОС, отражающих известные метаболические пути и физиологические процессы, их детекция открывает огромные возможности в диагностике заболеваний.

2.5.3 Ацетон выдыхаемого воздуха как новый маркер хронической сердечной недостаточности

Анализ выдыхаемого воздуха у пациентов для выявления маркеров ССЗ является перспективным направлением. Преимуществами использования анализа выдыхаемого воздуха в качестве медицинского теста являются его неинвазивность, простой и безболезненный забор проб, объем информации о состоянии организма, получаемый при проведении теста, а также легкое администрирование. Данный метод может использоваться для диагностики ССЗ и отслеживания ответа на терапию [37].

Ацетон является одним из наиболее изученных соединений, обнаруживаемых при анализе выдыхаемого воздуха.

Kurari et al. впервые описали ацетон выдыхаемого воздуха у пациентов с сердечной недостаточностью. Они наблюдали более высокие концентрации ацетона у пациентов с СН по сравнению со здоровыми людьми [87].

В ряде исследований было отмечено, что в терминальных стадиях сердечной недостаточности может увеличиваться продукция кетоновых тел. Исследование Lommi et al включало в себя 45 пациентов с ХСН и 14 здоровых добровольцев. Было установлено, что пациенты с ХСН достоверно имели более высокий уровень кетоновых тел (ацетоацетата и бета-гидроксибутирата). Концентрация этих веществ коррелировала с фракцией выброса, давлением в легочной артерии и норэпинефрином [93].

В работе Janardhan A et al, включавшей 11 пациентов с тяжелой ХСН и 10 здоровых добровольцев, было отмечено достоверное снижение потребления кетонов скелетными мышцами у пациентов с ХСН, при нормальном метаболизме кетонов в сердечной мышце. Авторы предполагают, что это может быть одной из причин развития миопатии и слабости у пациентов с ХСН [78].

Другие исследователи неоднократно подтвердили результаты наблюдением высокого уровня ацетона в выдыхаемом воздухе пациентов с СН. Но что более важно, они показали, что ацетон выдыхаемого воздуха является хорошим биомаркером диагностики СН и также показывает ее тяжесть, так как его уровни возрастают в соответствии с функциональным классом [104]. Анализ уровня ацетона помогает отличить острую декомпенсированную СН от стабильной ХСН с хорошей точностью (около 84%). Кроме того, авторы показали, что его уровень коррелирует с натрийуретическим пептидом В-типа [98]. Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что ацетон может играть важную клиническую роль в ведении пациентов с СН. Кроме того, измерение концентрации ацетона в выдыхаемом воздухе может быть использовано для оценки прогноза

пациентов с ХСН. Marcondes-Braga F. G. et al., сравнивая пациентов с декомпенсацией ХСН (III–IV функциональный класс) и пациентов со стабильным течением ХСН (I–II функциональный класс), сделали вывод о связи высокого уровня ацетона выдыхаемого воздуха ($\geq 3,7$ мкг/л, 50-й перцентиль) с прогрессивным ухудшением прогноза в течение года [103].

В недавнем исследовании Yokokawa T. et al. был проведен анализ выдыхаемого воздуха у 102 пациентов, и авторы пришли к выводу, что ацетон может быть маркером ХСН, а его концентрация коррелирует с тяжестью заболевания [152].

Анализ выдыхаемого воздуха оказался интересным инструментом для доступа к ценной информации о биохимических процессах в организме и перспективной методикой диагностики и прогнозирования развития сердечной недостаточности. Однако его широкое применение требует дальнейшего изучения, а исследования должны проводиться для более крупных групп населения. Ожидается, что полученные результаты и последующие исследования приведут к разработке анализаторов дыхания, которые смогут получить точный и неинвазивный доступ к диагностике СН [104].

2.5.4 Заключение

Диагностика ХСН на ранних стадиях развития на сегодняшний день остается одной из приоритетных задач современной кардиологии. Особенно это касается ХСН с сохранной ФВ ЛЖ.

От поступления пациента в клинику до верификации диагноза требуется проведение полноценного и трудоемкого обследования, включающего в себя подробный сбор анамнеза, физикальный осмотр и клинико–лабораторные методы исследования, в том числе оценку уровня BNP или NT-proBNP.

Учитывая ежегодный рост числа госпитализаций и связанные с этим экономические затраты, поиск нового неинвазивного метода диагностики ХСН остается актуальным направлением. Современные требования, предъявляемые к новым способам диагностики в виде неинвазивности, простоты воспроизводимости и легкого управления, характеризуют анализ воздуха с помощью протонной масс-спектрометрии перспективным методом.

Анализ выдыхаемого воздуха методом протонной масс-спектрометрии может стать важным шагом в диагностике ХСН на ранних стадиях, что позволит вовремя начать терапию и улучшить прогноз.

3. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было проведено проспективное клиническое исследование, в которое входили пациенты с ХСН согласно классификации, предложенной Обществом специалистов по сердечной недостаточности (2016г.), госпитализированные в ГКБ им. С.С. Юдина (ранее ГКБ №7 г. Москвы) и Университетскую клиническую больницу №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с октября 2014 г. по апрель 2016 г.

Все пациенты, подходящие по критериям включения и исключения, ознакомились с информацией об исследовании и дали письменное информированное согласие на участие в нём.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

3.1 Критерии включения пациентов в исследование:

- Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.
- Пациенты мужского или женского пола в возрасте старше 18 лет.

- Наличие симптомов и/или физикальных признаков декомпенсации хронической сердечной недостаточности I-IV ФК по классификации Общества специалистов по сердечной недостаточности (2016г.).

Критерии невключения пациентов в исследование:

- Отказ от участия в исследовании.
- Беременность.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- Острые инфекционные заболевания, туберкулез в любой фазе.
- Хронические соматические заболевания в стадии обострения.
- Онкологические заболевания.
- Дыхательная недостаточность любой степени ($SpO_2 < 90 \%$)
- Острый коронарный синдром в течение 4-х недель перед госпитализацией.
- Цирроз печени и печеночная недостаточность.
- Анемия средней и тяжелой степени (гемоглобин менее 90 г/л у женщин и 100г/л у мужчин).
- Хроническая болезнь почек IV-V стадии (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² по СКД-ЕРІ).
- Хронический алкоголизм, наркотическая зависимость и психические расстройства.

3.2 Набор пациентов

Было обследовано 119 пациентов, из них 103 – поступили в кардиологическое отделение с симптомами декомпенсации СН и 16 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) включены в контрольную группу. Диагноз ХСН устанавливался на основании жалоб, анамнеза, данных Эхо-КГ, уровня МНУП в крови (для пациентов с нормальной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ). Для участия в исследовании отобраны 117 пациентов. Из них 93 пациента

с ХСН, у 8 пациентов диагноз ХСН на основании обследования не подтвердился, и они были объединены с пациентами с АГ (n=16) в группу контроля (n=24). Два пациента отказались от участия в исследовании.

3.3 Методы исследования

1. Сбор анамнеза и стандартное клиническое обследование.
2. Стандартные лабораторные исследования: клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи.
3. Определение в венозной крови уровня NT-pro-BNP (тест-набор BIOMEDICA, чувствительность – 3 пмоль/л, верхний предел определений – 640 пмоль/л, все плазмы разводились в 3 раза дилуэнтном для NT-proBNP – Иммулайт, Австрия);
4. Рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях.
5. Электрокардиографическое исследование в покое в 12-ти отведениях на микропроцессорном 12-канальном кардиографе MAC 3500 (General Electric Healthcare, США).
6. Трансторакальная Эхо-КГ на аппаратах Vivid 7 (General Electric Healthcare, США) из парастернального, апикального и субкостального доступов по стандартному протоколу.
7. Анализ выдыхаемого воздуха проводился с использованием протонного масс-спектрометра Compact PTR-MS производства компании Ionicon (Австрия), регистрационное удостоверение № (С16)07/С05.

Для определения концентрации ряда летучих органических соединений с использованием протонного масс-спектрометра Compact PTR-MS в пробах выдыхаемого воздуха была разработана и собрана надлежащая экспериментальная установка.

В состав установки входили следующие составные части:

- протонный масс-спектрометр Compact PTR-MS;
- генератор нулевого воздуха Sonimix 3057;
- термостат (используется термостат хроматографа Shimadzu GC-8A);
- соленоидный клапан;

- манометр, ротаметр, вентиль, соединительные трубопроводы;
- регистрирующий компьютер.

Образец пробы воздуха для исследования в мешке из поливинилфторидной пленки объемом 1 л (Tedlar bag, производства компании DuPont (США), помещается в термостат, в котором поддерживается постоянная температура 42°C.

Внутри термостата также смонтирован соленоидный клапан, к которому проведены трубопроводы от генератора нулевого воздуха и от входа прибора PTR-MS. Подобная схема позволяет полностью исключить конденсацию пробы в трубопроводах и клапане. Переключение клапана делает возможным подавать в прибор PTR-MS либо воздух от генератора нулевого воздуха, либо исследуемую пробу.

Для поддержания оптимального режима генератора нулевого воздуха и исключения попадания в прибор PTR-MS воздуха из помещения, во время работы постоянно поддерживается расход воздуха генератором на уровне 0,5 л/мин. Данное значение расхода устанавливается регулируемым вентилем и контролируется по ротаметру. Давление воздуха на выходе генератора контролируется манометром.

Расход пробы прибором PTR-MS составляет около 0,05 л/мин, таким образом, полное время анализа пробы объемом 1 литр составляет около 20 минут. Экспериментально было определено, что за 20 минут данным прибором в выбранной схеме эксперимента расходуется порядка 90 - 95% объема пробы, небольшое количество воздуха остается в мешке. Данный режим анализа следует считать оптимальным.

Анализ каждой пробы начинается в положении соленоидного клапана на подачу нулевого воздуха, в течение 10 минут. За это время устанавливается режим термостатирования пробы. Затем соленоидный клапан переключается на подачу воздуха пробы.

Специфика работы прибора PTR-MS такова, что выдаваемые этим прибором в качестве выходных данных значения концентраций по ряду

каналов, характеризуемых параметром m/z (отношение массы иона к заряду), за некоторым исключением, не могут быть однозначно идентифицированы как определенные химические соединения. Выходной сигнал по каждому из каналов, как правило, пропорционален сумме концентраций ряда ЛОС, а также продуктов их химического распада в дрейфовой камере прибора.

В этих условиях, с учетом специфики поставленной научной задачи анализа проб выдыхаемого воздуха, была выбрана методика определения спектра всех значений m/z подряд в определенном диапазоне, а не отдельных каналов. Для значений m/z больше 141 в выдыхаемом воздухе не обнаруживаются веществ в концентрациях, больше порога обнаружения прибора PTR-MS (0,5 - 1,0 ppb). Каналы значений m/z 21, 30, 32 и 37, соответствующие концентрациям ионов, генерируемых в дрейфовой камере, были исключены. Таким образом, интервал исследуемого спектра значений m/z составлял 21 – 141.

При проведении анализа прибором PTR-MS управляет специализированное программное обеспечение, поставляемое фирмой-изготовителем (компания Ionicon, Австрия, регистрационное удостоверение № (C16)07/C05). Это программное обеспечение использует собственный формат файлов данных, а кроме этого, обладает рядом недостатков. Для проведения описываемой работы были разработаны специализированные программные утилиты для оперативного преобразования получаемых файлов данных в формат, удобный для дальнейшего анализа. Указанные утилиты осуществляют вычисление средних концентраций и их среднеквадратичных отклонений для каждого значения m/z отдельно для периодов подачи нулевого воздуха и исследуемой пробы. Осуществляется также автоматизированное исключение из анализа переходных процессов при переключениях соленоидного клапана. Длительность этих переходных процессов для выбранной схемы эксперимента была определена экспериментально, и составляла около 1 - 2 минут.

При рекомендованных фирмой-изготовителем параметрах анализа, полное время анализа одного спектра значений m/z в выбранном диапазоне

составляет немногим более 1 минуты. Для 20-минутного периода анализа пробы, при выбранных режимах измерения, после удаления спектров, записанных во время переходных процессов, для вычисления средних и среднеквадратичных отклонений остается порядка 12 - 15 спектров.

Вычисленные среднеквадратичные отклонения для получаемых концентраций оказались равными от 3 до 10 % их средних значений. Полученные значения характеризуют уровень шумов имеющегося прибора, и, по-видимому, не могут быть существенно улучшены изменением методики эксперимента в имеющихся условиях.

3.4 Дизайн исследования

Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие. Нами было обследовано 103 пациента, поступивших в кардиологические отделения ГКБ №7 (в настоящее время ГКБ им. С.С. Юдина) и Университетской клинической больницы №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с симптомами декомпенсации СН, и 16 пациентов с АГ (для включения их в контрольную группу).

Были выполнены сбор анамнеза, физикальное и стандартное лабораторно-инструментальное обследование. ХСН диагностировалась при наличии характерных симптомов и клинических признаков, и данных ЭХО-КГ (при ФВ ЛЖ менее 40%). При ФВ ЛЖ 40% и выше учитывался также уровень N-концевого промозгового натрий-уретического пептида (>125 пг/мл).

После обследования у 8 пациентов диагноз не подтвердился, причиной одышки у 6 пациентов была ИБС и у 2 пациентов – ХОБЛ. Эти 8 пациентов были объединены с 16 пациентами с АГ в контрольную группу. Еще 2 пациента после обследования отказались принимать участие в исследовании.

Таким образом, в основную группу вошли 93 пациента с ХСН и в контрольную группу – 24 пациента с другими ССЗ. На рисунке 3 представлен дизайн исследования.

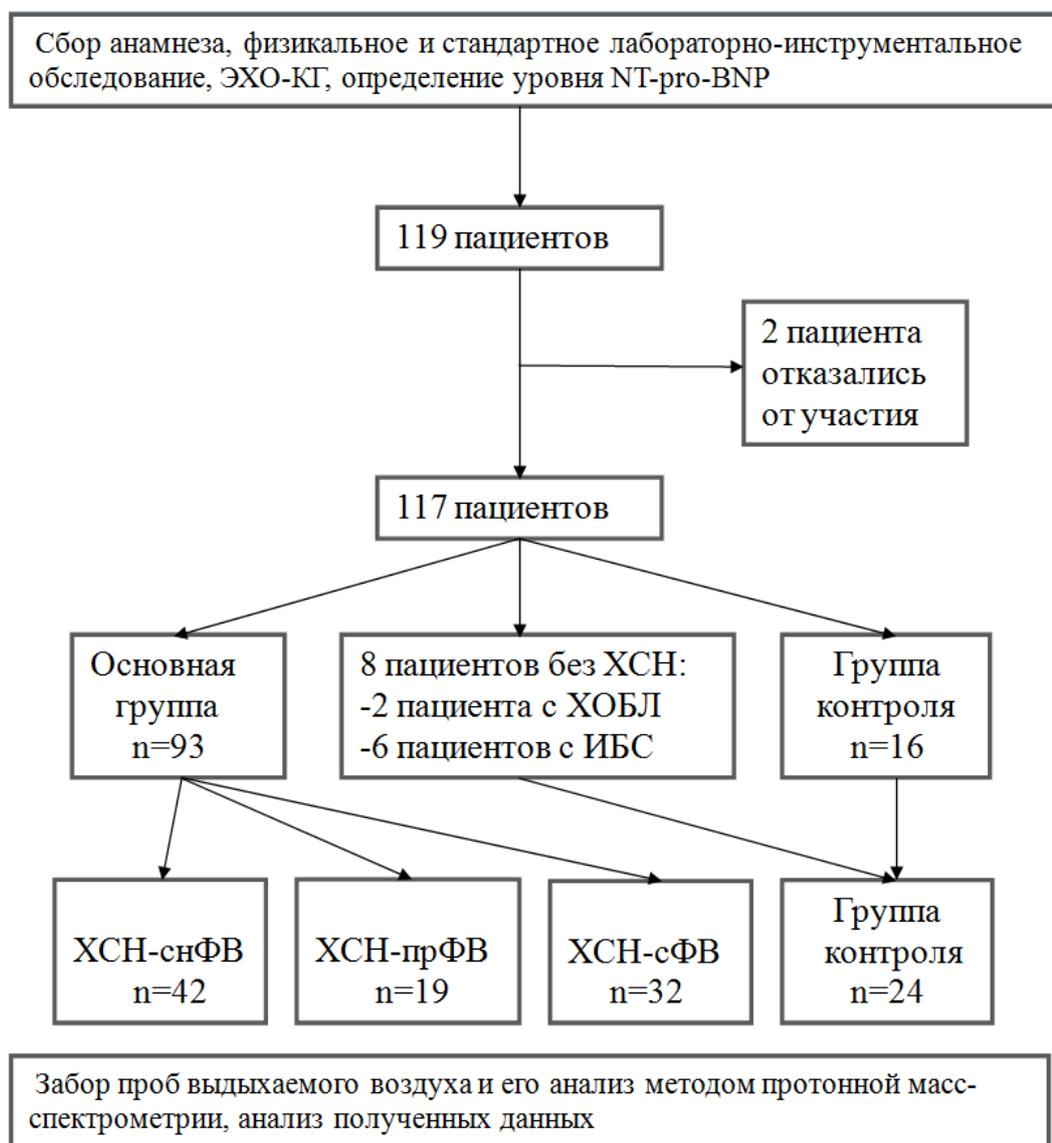


Рисунок 3. Дизайн исследования.

После верификации диагноза и стабилизации состояния пациентам проводился забор проб выдыхаемого воздуха и их анализ в течение последующих 12 часов.

У пациентов проводился забор выдыхаемого воздуха в мешки Tedlar емкостью 1 литр в 7 часов утра строго натощак. Пациенты были проинструктированы воздерживаться от гигиены зубов с использованием зубной пасты, принятия пищи, питья, курения и приема лекарственных

препаратов за 12 часов до процедуры, чтобы уменьшить влияние на концентрацию ЛОС выдыхаемого воздуха. Непосредственно перед забором воздуха пациентам было предложено тщательно прополоскать рот водой.

Всем пациентам подбиралась оптимальная терапия, включающая иАПФ или сартаны, бета-блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики, антитромботики, статины, при необходимости антиаритмические препараты.

Наблюдение за пациентами осуществлялось весь период их нахождения в стационаре. Информация о пациентах (оценивалась выживаемость) также собиралась через 1, 2 и 3 года после начала исследования (беседа по телефону).

3.5 Характеристика пациентов

Демографические и клинические характеристики пациентов с ХСН и группы контроля представлены в таблице 4.

	Группа ХСН (n=93)	Группа контроля (n=24)	P
Возраст, годы; M±SD	67±9	65±10	0,474
Пол, мужчины – %, n	67,7 (63)	59,3 (14)	0,47
ХСН со сниженной ФВ ЛЖ – %, n	45,2 (42)	-	
ХСН с сохранной ФВ ЛЖ – %, n	34,4 (32)	-	
ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ – %, n	20,4 (19)	-	
Класс сердечной недостаточности по NYHA			
I – %, n	0		
II – %, n	33,4 (31)		
III – %, n	50,5 (47)		
IV – %, n	16,1 (15)		
Клинические данные			
САД при поступлении, мм.рт.ст.; M±SD	135±23	137±26	0,72
ЧСС при поступлении, уд/мин; M±SD	86±18	76±14	0,271
Сопутствующие заболевания			
Артериальная	94,4 (88)	83,3 (20)	0,434

гипертензия – %, n			
Сахарный диабет – %, n	18,3 (17)	8,3 (2)	1,0
Инфаркт миокарда в анамнезе – %, n	46,2 (43)	16,7 (4)	0,021
Фибрилляция предсердий – %, n	45,2 (42)	8,3 (2)	0,215
Данные лабораторных методов обследования			
Креатинин, мг/дл	1,12±0,16	1,31±0,31	0,129
СКФ по формуле MDRD, мл/мин/1.73 м ²	56±15	60±19	0,743
Общий холестерин, ммоль/л	4,2±1,4	5,1±1,4	0,01
ЛПНП, ммоль/л	1,8±0,8	3,0±1,5	0,001
Общий билирубин, мкмоль/л	20,9±13,2	10,6±3,8	0,018
Глюкоза, ммоль/л	6,9±2,9	5,9±1,4	0,337
NT-proBNP, пг/мл; медиана, [25; 75]	363 [170; 721]	25 [25; 31]	<0,0001
Эхокардиография			
КДР, см; M±SD	5,9±1,0	5,19±0,3	0,175
КСР, см; M±SD	4,5±1,3	3,4±0,3	0,136
ФВ, %; M±SD	44±15	61±5	<0,0001
Размер ЛП, см; M±SD	4,8±0,7	4,3±0,4	0,055
СДЛА, мм.рт.ст; M±SD	42,5±17	32±0,1	0,059
Лечение			
иАПФ, % (n)	44,1 (41)	75 (18)	1,0
БРА	11,8 (11)	25 (6)	0,563
Бета-блокаторы	57 (53)	20,8 (5)	<0,0001
Дигоксин	17,2 (16)	0	0,002
Петлевые диуретики	53,8 (50)	41,6 (10)	0,006
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	48,4 (45)	0	<0,0001
Статины	54,8 (51)	62,5 (15)	0,288
Нитраты	6,5 (8)	8,3 (2)	0,668
Антикоагулянты	31,2 (29)	4,2 (1)	<0,0001
Антиагреганты	26,9 (25)	8,3 (2)	0,002

Таблица 4. Общая характеристика больных.

Более половины пациентов в обеих группах были мужчинами – 67,7% в группе ХСН и 59,3% в группе контроля соответственно. Средний возраст и основные сопутствующие заболевания достоверно не различались между группами кроме перенесенного инфаркта миокарда, чаще встречавшегося в

группе пациентов с ХСН ($p=0,021$). Среди лабораторных данных выявлены достоверные различия между группами в уровне общего холестерина и ЛПНП, билирубина и N-концевого МНУП. У пациентов с ХСН по сравнению с группой контроля ФВ ЛЖ была достоверно ниже - 44% против 61% соответственно ($p<0,0001$). Также достоверные различия между группами касались применения различных групп лекарственных средств (бета-блокаторы, дигоксин, петлевые диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, антикоагулянты и антиагреганты достоверно чаще использовались среди пациентов с ХСН).

В группу ХСН входило 42 пациента со сниженной ФВ ЛЖ ($<40\%$), 32 пациента с сохранной ФВ ЛЖ ($>50\%$) и 19 пациентов в промежуточной ФВ ЛЖ (40-49%). Сравнение пациентов с ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ приведено в таблице 5.

	ХСН-снФВ (n=42)	ХСН-прФВ (n=19)	ХСН-сФВ (n=32)	P
Возраст, годы; M±SD	63±9	70±8	69±8	0,016
Пол, мужчины – %, n	90,5 (38)	63,2 (12)	40,6 (13)	<0,0001
Класс сердечной недостаточности по NYHA				
II – %, n	21,4 (9)	68,4 (13)	25 (8)	0,004
III – %, n	54,8 (23)	21,1 (4)	59,4 (19)	
IV – %, n	23,8 (10)	10,5 (2)	15,6 (5)	
Клинические данные				
САД при поступлении, мм.рт.ст.; M±SD	131±25	128±15	142±21	0,046
ЧСС при поступлении, уд/мин; M±SD	85±18	76±11	90±18	0,079
Сопутствующие заболевания				
Артериальная гипертензия – %, n	83,3 (35)	94,8 (18)	96,9 (31)	0,009
Сахарный диабет – %, n	42,9 (18)	26,3 (5)	34,4 (11)	0,316
ИБС – %, n	78,6 (33)	78,9 (15)	43,8 (14)	0,001
Фибрилляция предсердий – %, n	33,3 (14)	21,1 (4)	75 (24)	0,022
Данные лабораторных методов обследования				
Креатинин, мг/дл	1,36±0,34	1,35±0,36	1,24±0,25	0,41
СКФ по формуле MDRD, мл/мин/1.73 м ²	56±15	60±21	53±14	0,575

Калий, ммоль/л	4,4±0,5	4,5±0,4	4,2±0,6	0,282
Натрий, ммоль/л	141±3	142±5	143±3	0,542
Мочевая кислота, мкмоль/л	510±129	460±103	503±141	0,584
Общий билирубин, мкмоль/л	19,5±12	21,6±11	22,6±15	0,808
Глюкоза, ммоль/л	6,3±1,9	7,5±5	7,5±3,2	0,254
NT-проBNP, пг/мл; медиана, [25; 75]	465 [170; 764]	427 [261; 799]	325 [211; 586]	0,801
Эхокардиография				
КДР, см; M±SD	6,5±0,8	5,8±0,5	4,9±0,4	<0,0001
ФВ, %; M±SD	31±8	43±2	62±7	<0,0001
Размер ЛП, см; M±SD	5,0±0,7	4,8±0,8	4,7±0,7	0,075
СДЛА, мм.рт.ст; M±SD	48±14	47±17	46±19	0,545
Лечение				
иАПФ, % (n)	50 (21)	36,8 (7)	40,6 (13)	0,151
БРА	11,9 (5)	-	18,8 (6)	0,233
Бета-блокаторы	61,9 (26)	36,8 (7)	62,5 (20)	0,553
Дигоксин	16,7 (7)	5,3 (1)	25 (8)	0,382
Петлевые диуретики	64,3 (27)	26,3 (5)	56,3 (18)	0,275
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	57,1 (24)	31,6 (6)	46,9 (15)	0,56
Статины	57,1 (24)	31,6 (6)	65,6 (21)	0,138
Нитраты	14,3 (6)	-	-	0,039
Антикоагулянты	26,2 (11)	5,3 (1)	53,1 (17)	0,001
Антиагреганты	40,5 (17)	26,3 (5)	9,4 (3)	0,002

Таблица 5. Сравнение пациентов с ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ.

Пациенты с ХСН-снФВ были достоверно моложе (средний возраст 63 года, $p=0,016$) и преимущественно мужского пола (90,5%, $p<0,0001$). Более тяжелое течение ХСН также наблюдалось у пациентов с ХСН-снФВ (более 75% больных с III-IV функциональным классом ХСН).

Также наблюдались достоверные различия в этиологии ХСН у пациентов с различной ФВ ЛЖ. Так, среди пациентов с ХСН-снФВ достоверно реже наблюдалась АГ и чаще ИБС, в то время как у пациентов с ХСН-сФВ чаще имели место АГ и ФП. Пациенты с ХСН-прФВ чаще, чем пациенты с ХСН-снФВ, страдали АГ и чаще, чем пациенты с ХСН-сФВ, имели ИБС (рис. 4).

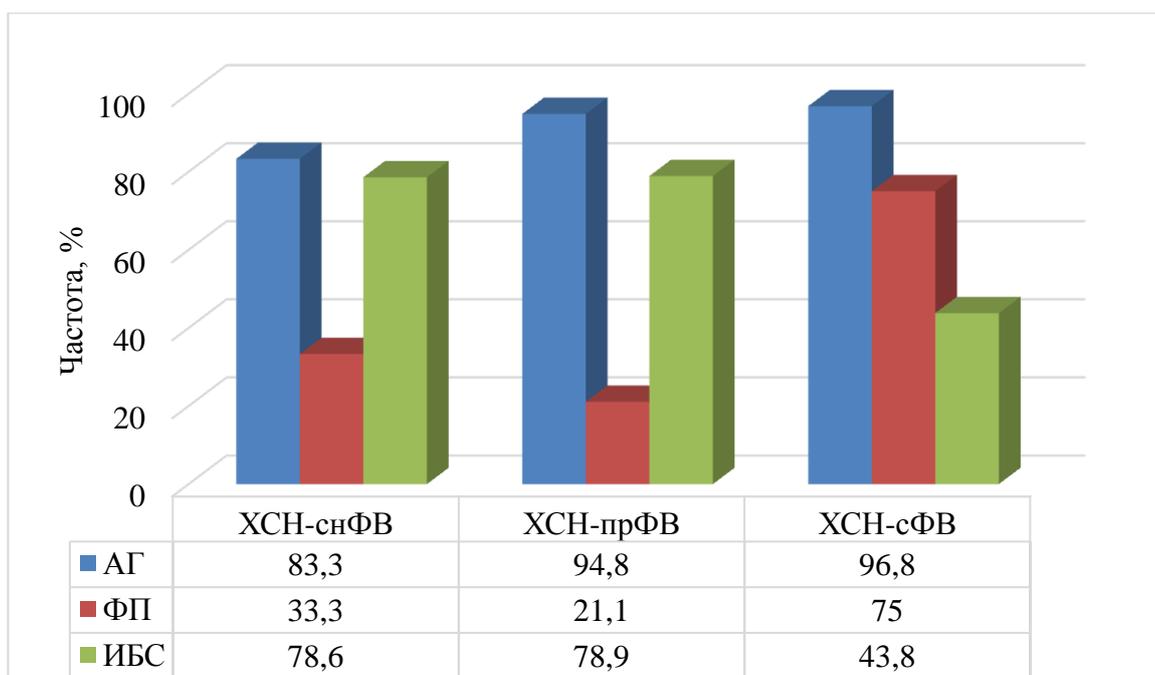


Рисунок 4. Частота сопутствующих заболеваний у пациентов с ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ.

Данные эхокардиографии закономерно различались у пациентов с ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ (у пациентов с ХСН-снФВ достоверно больше было значение КДР и ниже ФВ ЛЖ).

Среди основных препаратов для лечения ХСН (иАПФ, БРА, бета-блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики) различий между пациентами в зависимости от ФВ ЛЖ не было. Выявлены достоверные различия в частоте назначения анти тромботических препаратов и нитратов, что, вероятно, связано с сопутствующими заболеваниями (рис. 5).

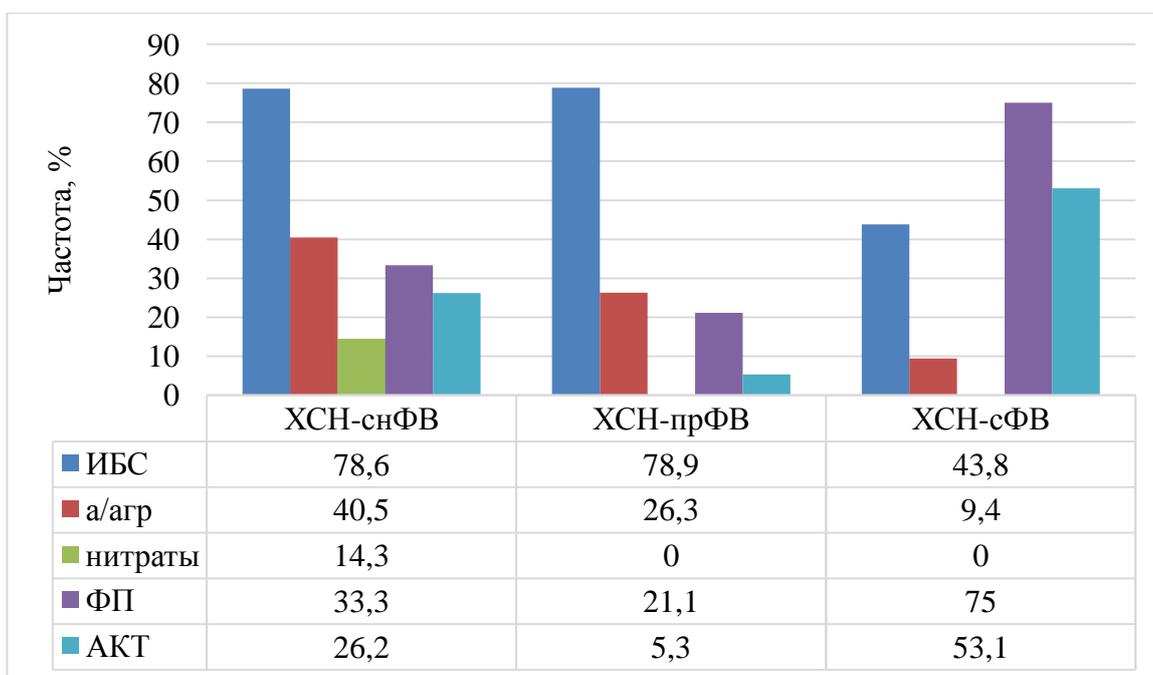


Рисунок 5. Частота назначения различных групп препаратов у пациентов с ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ.

После выписки из стационара через 1, 2 и 3 года проводилось отслеживание пациентов (телефонные звонки) на предмет выживаемости. В течение этого времени известна судьба 53 пациентов (остальные 40 выпали из наблюдения), из них 30 пациентов умерло вследствие сердечно-сосудистых причин и 23 пациента были живы на момент завершения исследования.

3.6 Статистический анализ данных

Статистический анализ результатов проводился с помощью программы SPSS Statistics 23.0. Критерий Колмогорова-Смирнова использовался для оценки нормальности распределения. Для переменных с нормальным распределением данные представлены как среднее и стандартное отклонение, для переменных с распределением, отличным от нормального, в виде медианы и интерквартильного интервала. Основные характеристики групп сравнивались с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера для порядковых переменных. Непрерывные непараметрические переменные - с помощью U-критерия Манна-Уитни и

критерия Крускала-Уоллиса для независимых выборок. Корреляционные связи рассчитывались с помощью коэффициента корреляции по Пирсону. Характеристические ROC-кривые построены в статистической программе SPSS. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

4. РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 117 пациентов (93 с ХСН и 24 в группу контроля). Всем пациентам выполнен анализ выдыхаемого воздуха на протонном масс-спектрометре. Как было указано выше, была выбрана методика анализа спектра всех значений m/z (отношения массы к заряду) подряд в диапазоне 21 - 141, исключая каналы 21, 30, 32 и 37.

4.1 Сравнение результатов анализа выдыхаемого воздуха у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и группы контроля

Результаты анализа выдыхаемого воздуха по отдельным каналам приведены в таблице 6, усредненные спектрограммы выдыхаемого воздуха у пациентов с ХСН и контрольной группы – на рисунке 6.

Канал	Возможные вещества	Группа ХСН (n=93), *10 ⁻⁹	Группа контроля (n=24), *10 ⁻⁹	P
m/z 22.0		3,4 [3,3; 3,7]	3,7 [3,5; 4,3]	<0,0001
m/z 23.0		0,45±0,07	0,49±0,07	0,022
m/z 31.0	формальдегид, сумма др.веществ	945 [787; 1163]	1236 [1023; 1313]	0,001
m/z 34.0		121±15	110±15	0,006
m/z 36.0		11,9 [9,4; 14,8]	15,6 [13,1; 17,2]	0,001
m/z 38.0		5,6 [4,5; 8,6]	8,2 [5,9; 13,5]	0,003
m/z 43.0	пропилен	215 [130; 526]	135 [101; 148]	<0,0001
m/z 56.0		4,0 [2,9; 4,9]	3,1 [2,1; 4,1]	0,027

m/z 58.0		29,9 [15,8; 85,2]	16,2 [12,8; 21,3]	<0,0001
m/z 59.0	ацетон	847 [424; 2475]	330 [291; 381]	<0,0001
m/z 60.0		33,4 [17,5; 98,6]	16,2 [14,6; 18,1]	<0,0001
m/z 79.0	бензол, диметилсульфоксид	0,8 [0,6; 1,0]	1,1 [0,73; 2,2]	0,01
m/z 80.0		0,29 [0,23; 0,4]	0,49 [0,32; 1,33]	<0,0001
m/z 81.0	терпены	1,9 [1,4; 3,2]	3,6 [2,6; 12,7]	0,001
m/z 82.0		0,3 [0,23; 0,4]	0,47 [0,3; 1,58]	0,001
m/z 83.0		0,8 [0,7; 1,0]	1,4 [0,7; 4,8]	0,044
m/z 84.0		0,28 [0,24; 0,35]	0,38 [0,25; 0,71]	0,036
m/z 95.0	фенол	2,3 [1,7; 3,8]	3,0 [1,9; 11,1]	0,038
m/z 96.0		0,37 [0,29; 0,46]	0,5 [0,33; 1,18]	0,02
m/z 101.0		0,49 [0,42; 0,56]	0,41 [0,32; 0,54]	0,025
m/z 102.0		0,28 [0,23; 0,31]	0,27 [0,21; 0,44]	0,042
m/z 109.0		0,51 [0,45; 0,66]	0,71 [0,52; 1,43]	0,001
m/z 110.0		0,21 [0,17; 0,25]	0,25 [0,2; 0,39]	0,009
m/z 119.0		0,42 [0,34; 0,51]	0,52 [0,45; 0,66]	0,006
m/z 123.0		0,4 [0,35; 0,51]	0,53 [0,38; 1,43]	0,007

m/z 124.0		0,25 [0,21; 0,3]	0,30 [0,23; 0,36]	0,029
m/z 125.0		0,31 [0,27; 0,38]	0,38 [0,32; 0,45]	0,01
m/z 131.0		0,31 [0,26; 0,37]	0,36 [0,29; 0,44]	0,017
m/z 133.0		0,31 [0,26; 0,37]	0,35 [0,3; 0,47]	0,015
m/z 134.0		0,29 [0,23; 0,35]	0,35 [0,3; 0,43]	0,002
m/z 136.0		0,62 [0,48; 0,76]	0,73 [0,18; 1,16]	0,024
m/z 137.0	терпены	1,15 [0,82; 1,66]	2,17 [1,03; 4,11]	0,005
m/z 138.0		0,4 [0,32; 0,49]	0,54 [0,37; 1,03]	0,007
m/z 140.0		0,31 [0,26; 0,36]	0,35 [0,29; 0,44]	0,029

Таблица 6. Результаты анализа выдыхаемого воздуха у пациентов с ХСН и контрольной группы.

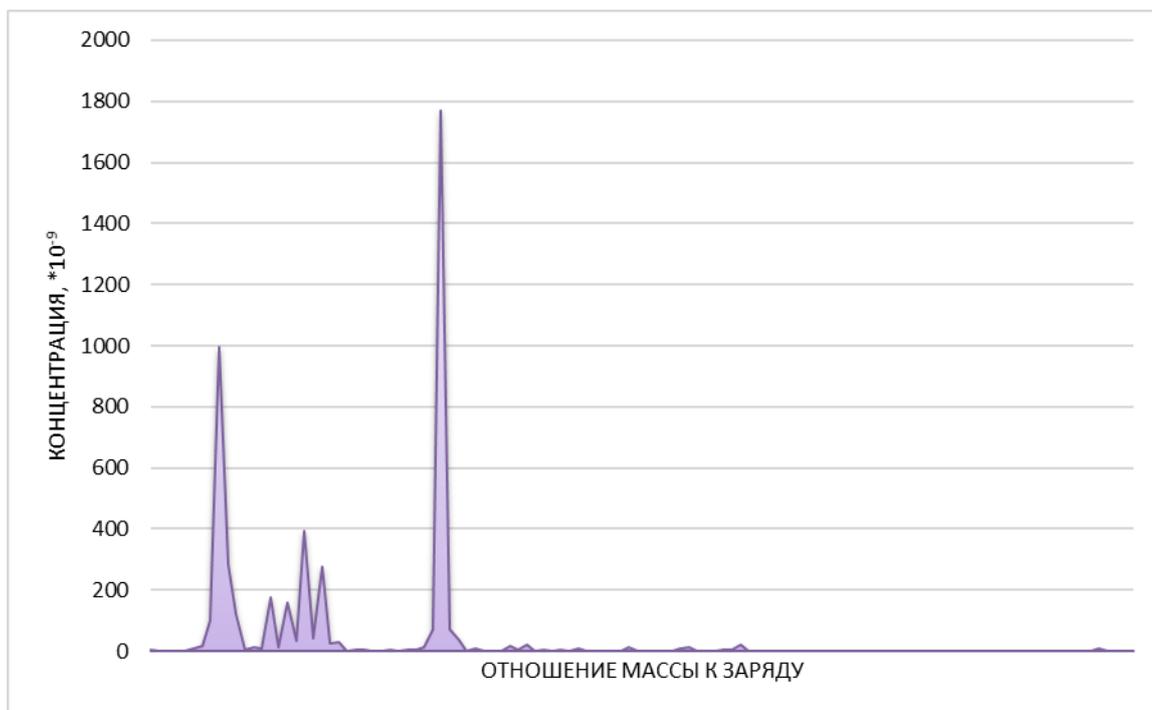


Рисунок 6. Усредненная спектрограмма выдыхаемого воздуха у пациентов с ХСН.

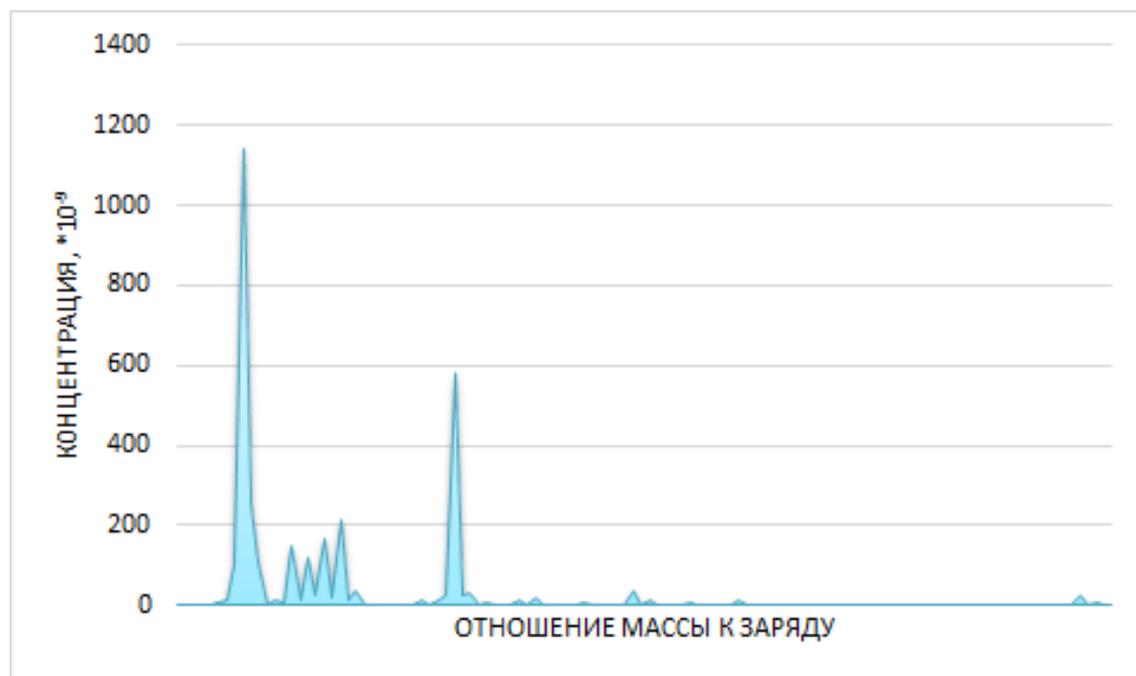


Рисунок 7. Усредненная спектрограмма выдыхаемого воздуха у пациентов контрольной группы.

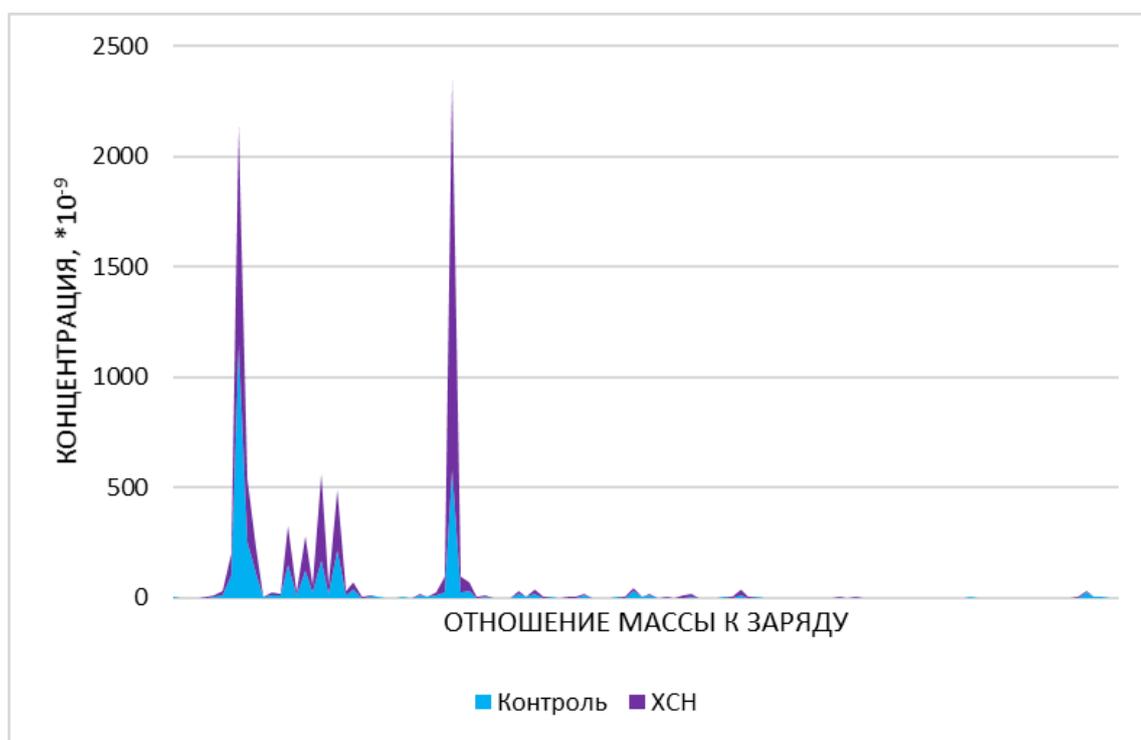


Рисунок 8. Усредненные спектрограммы выдыхаемого воздуха у пациентов с ХСН и контрольной группы.

При визуальном сравнении спектров выдыхаемого воздуха и, в дальнейшем, при статистической обработке полученного материала выявлены достоверные различия в концентрации выдыхаемых веществ по 34 каналам масс-спектрометра.

В зависимости от концентрации в выдыхаемом воздухе все вещества, в содержании которых выявлены различия, условно были разделены на 3 группы: более $100 \cdot 10^{-9}$, $1 - 100 \cdot 10^{-9}$ и менее $1 \cdot 10^{-9}$. В таблице 7 представлено распределение этих веществ в зависимости от концентрации в выдыхаемом воздухе и степени достоверности различий.

Концентрация вещества в образце выдыхаемого воздуха, *10 ⁻⁹	P	Отношение массы к заряду
< 1 n=19	<0,01 n = 8	80, 82, 109, 110, 119,123, 134, 138
	0,01 – 0,05 n = 11	23, 84, 96, 101, 102, 124, 125, 131, 133, 136, 140
1 – 100 n=11	<0,01 n = 7	22, 36, 38, 58, 60, 81 (терпены), 137 (терпены)
	0,01 – 0,05 n = 4	56, 95 (фенол), 79 (бензол, диметилсульфоксид), 83
> 100 n=4	<0,01 n = 4	31 (формальдегид, сумма др.веществ), 34, 43 (пропилен), 59 (ацетон)

Таблица 7. Распределение веществ, различающихся в выдыхаемом воздухе пациентов с ХСН и группы контроля, по концентрации и степени достоверности различий.

Как видно из таблицы большая часть веществ определяется в следовых концентрациях (19 веществ с концентрацией менее $1 \cdot 10^{-9}$). Все четыре вещества, выявляющиеся в значительной концентрации (более $100 \cdot 10^{-9}$), различаются между группами с высокой достоверностью. При этом понятный метаболический путь данных различий есть только для ацетона.

4.2 Ацетон выдыхаемого воздуха в исследуемых группах

Как было сказано ранее единственным биомаркером ХСН в выдыхаемом воздухе, патофизиология обнаружения которого ясна, является ацетон. Кроме того, содержание его в выдыхаемом воздухе как пациентов с ХСН, так и группы контроля достаточно велико, а различия между группами в его концентрации высоко достоверны.

Анализ корреляционных связей ацетона в выдыхаемом воздухе представлен в таблице 8. Обращают на себя внимание сильные корреляционные связи с другими веществами в выдыхаемом воздухе, которые также повышены у пациентов с ХСН. Это, а также близкие значения отношения массы к заряду на масс-спектрометре, позволяют предположить единые метаболические пути этих веществ (рис. 9).

Показатель	Коэффициент корреляции	P
Маркеры в выдыхаемом воздухе		
m/z 43 (пропилен)	0,918	<0,0001
m/z 56	0,69	<0,0001
m/z 58	0,956	<0,0001
m/z 60	0,988	<0,0001
Инструментальные показатели		
ФВ ЛЖ	-0,25	0,007
СДЛА	0,458	<0,0001
Лабораторные показатели		
Общий холестерин	-0,343	0,001
ЛПНП	-0,419	<0,0001
Мочевина	0,345	0,003
Креатинин	0,241	0,04
СКФ СКD-EPI	-0,246	0,037
Мочевая кислота	0,284	0,043
Общий билирубин	0,509	<0,0001
NT-proBNP	0,531	<0,0001
Глюкоза	0,11	0,377

Таблица 8. Корреляционные взаимосвязи ацетона выдыхаемого воздуха.

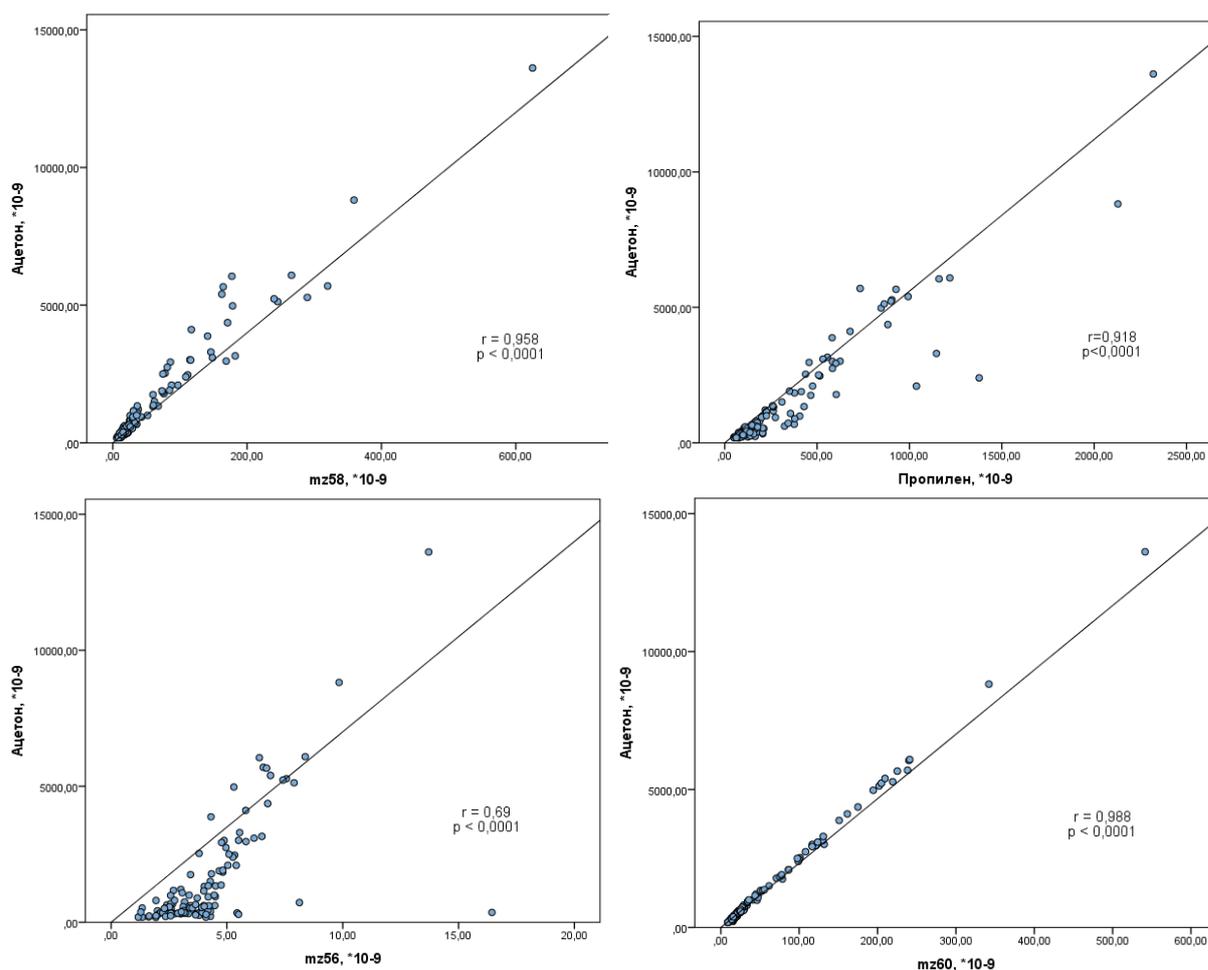


Рисунок 9. Графики концентраций с обозначением корреляционных связей ацетона выдыхаемого воздуха с другими веществами в выдыхаемом воздухе.

Также получены высоко достоверные умеренной силы корреляционные связи с параметрами Эхо-КГ (ФВ ЛЖ и СДЛА) и лабораторными показателями (NT-proBNP), представленные на рисунке 10. Значимые корреляционные связи с такими показателями как мочевины, креатинин, СКФ, мочевая кислота и общий билирубин, вероятно, связаны с тем, что большая часть пациентов поступала с декомпенсацией ХСН.

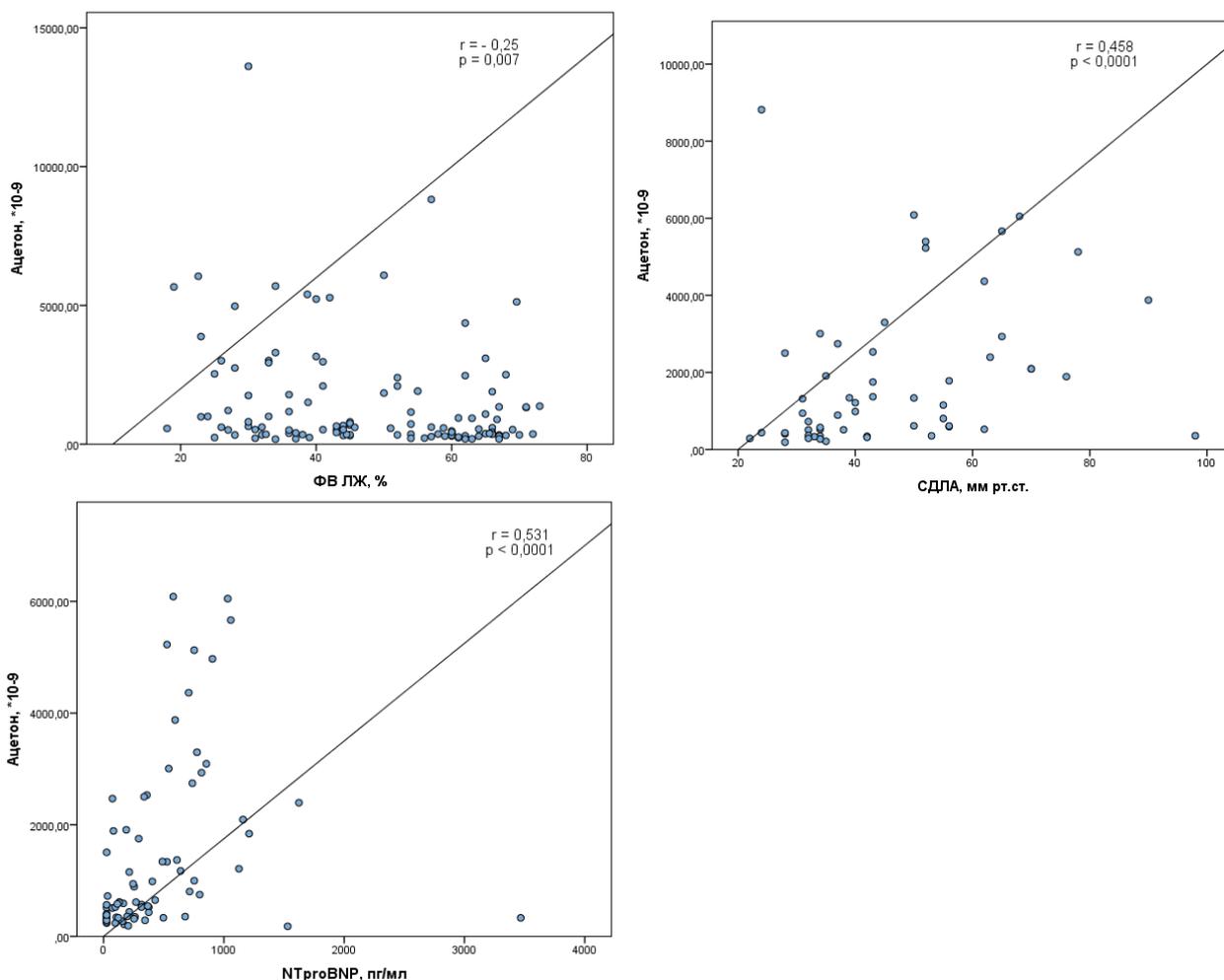


Рисунок 10. Графики зависимости концентрации ацетона выдыхаемого воздуха от ФВ ЛЖ, СДЛА, уровня NT-proBNP.

В связи с этим проанализировано содержание ацетона в выдыхаемом воздухе у пациентов с ХСН в зависимости от функционального класса (ФК) ХСН. Выявлены достоверные различия ($p=0,001$), представленные на рисунке 11. Такая же зависимость от функционального класса ХСН наблюдалась и для других показателей выдыхаемого воздуха, тесно связанных с ацетоном (пропилен, $p = 0,001$; m/z 56, $p = 0,028$; m/z 58, $p = 0,004$; m/z 60, $p = 0,002$).

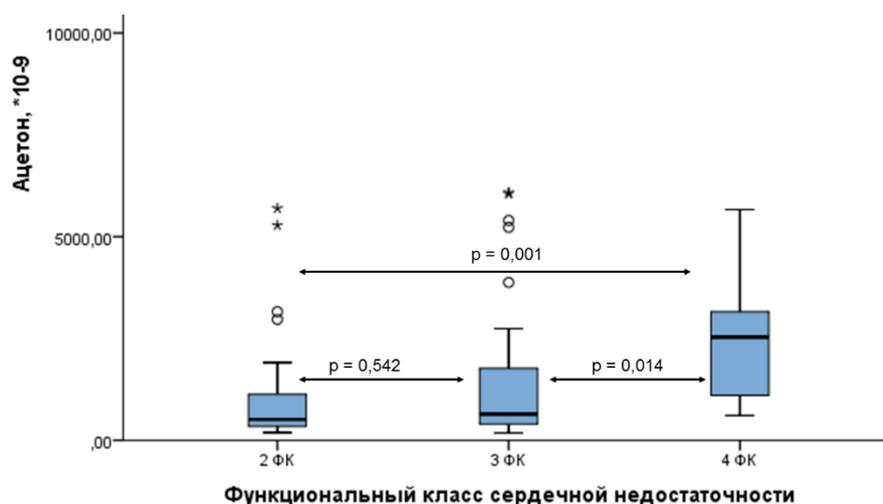


Рисунок 11. Диаграмма диапазона концентрации ацетона в выдыхаемом воздухе у пациентов с ХСН в зависимости от функционального класса.

Учитывая, что традиционно запах ацетона ассоциируется с декомпенсацией сахарного диабета, была проанализирована взаимосвязь уровня ацетона выдыхаемого воздуха с глюкозой плазмы крови – достоверной корреляции не найдено ($r = 0,11$; $p = 0,377$). Также было проанализировано содержание ацетона в выдыхаемом воздухе у пациентов с СД и без него, достоверных различий также не выявлено (рисунок 12). Вероятно, это связано с отсутствием пациентов с декомпенсацией СД.

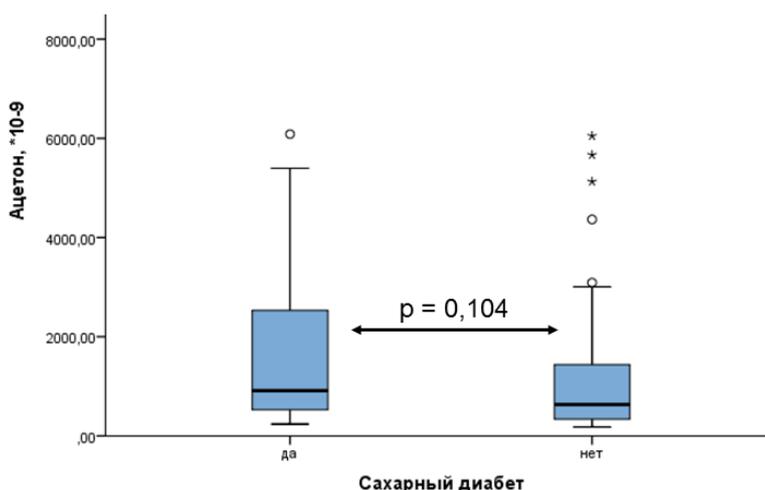


Рисунок 12. Диаграмма диапазона концентрации ацетона в выдыхаемом воздухе в зависимости от сахарного диабета.

При анализе выдыхаемого воздуха у пациентов в зависимости от наличия сахарного диабета был найден лишь один канал масс-спектрографа, различия по которому были достоверны – m/z 105 (стирол), рисунок 13.

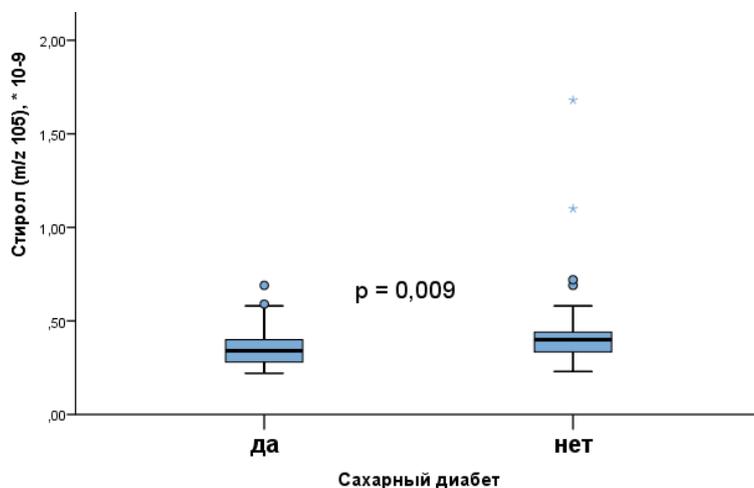


Рисунок 13. Диаграмма диапазона концентрации стирола (m/z 105) в выдыхаемом воздухе в зависимости от наличия у пациента сахарного диабета.

4.3 Анализ выдыхаемого воздуха у пациентов с различными типами хронической сердечной недостаточности

Также сравнивались различия в выдыхаемом воздухе между пациентами с различными типами ХСН. По нескольким каналам выявлены высоко достоверные различия ($p < 0,001$). При анализе выявлено 3 канала, которые характерны только для пациентов с ХСН с сохранной ФВ ЛЖ (m/z 79 (бензол), $p < 0,0001$; m/z 95 (фенол), $p = 0,002$; m/z 96, $p = 0,002$), рисунок 14.

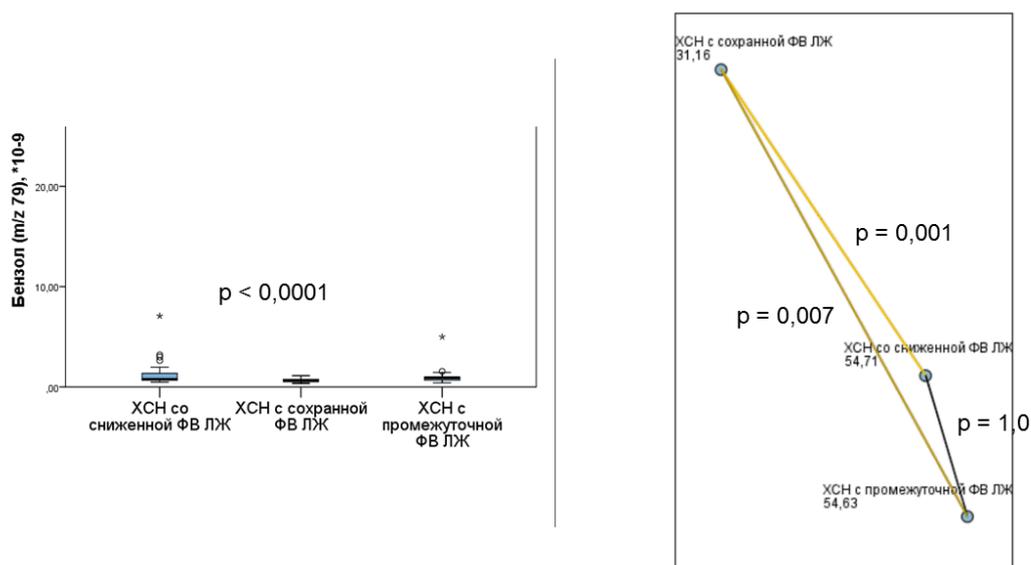


Рисунок 14. Диаграмма диапазона концентрации бензола (m/z 79) в выдыхаемом воздухе пациентов с ХСН в зависимости от типа.

В связи с выявленными различиями проанализирован выдыхаемый воздух у пациентов с различными типами ХСН и группой контроля. Выявлены 3 группы веществ. Первые обнаруживаются в большем количестве при выдохе у пациентов с ХСН по сравнению с группой контроля, не различаясь при этом между пациентами с различными типами ХСН (рисунок 15). Вторые характерны только для пациентов с ХСН с сохранной ФВ ЛЖ, в выдыхаемом воздухе пациентов с другими типами ХСН и группой контроля концентрация этих веществ не различается (рисунок 16). В третью группу входят остальные вещества, различающиеся между группой контроля и пациентами с ХСН. В таблице 9 приведены данные по первым двум группам веществ.

Канал (возможные вещества)	ХСН-снФВ (n=42), *10 ⁻⁹	ХСН-прФВ (n=19), *10 ⁻⁹	ХСН-сФВ (n=32), *10 ⁻⁹	Группа контроля (n=24), *10 ⁻⁹	P
Вещества, характерные для больных с ХСН					
m/z 58.0	28 [13,4;	24 [18,1;	36,5	16,2 [12,8;	0,005

	92,9]	87,6]	[15,7; 82]	21,3]	
m/z 59.0 (ацетон)	985 [373; 2968]	651 [422; 2093]	1118 [464; 2046]	330 [291; 381]	<0,0001
Вещества, характерные для больных с ХСН-сФВ					
m/z 79.0 (бензол, диметилсульфоксид)	0,8 [0,65; 1,37]	0,87 [0,66; 1,03]	0,62 [0,53; 0,77]	1,1 [0,73; 2,2]	<0,0001
m/z 95.0 (фенол)	2,6 [1,9; 4,7]	2,8 [1,9; 4,7]	1,8 [1,4; 2,6]	3,0 [1,9; 11,1]	0,001
m/z 96.0	0,41 [0,32; 0,54]	0,44 [0,35; 0,56]	0,33 [0,28; 0,39]	0,5 [0,33; 1,18]	0,001

Таблица 9. Концентрация отдельных веществ в выдыхаемом воздухе пациентов с ХСН и контрольной группы.

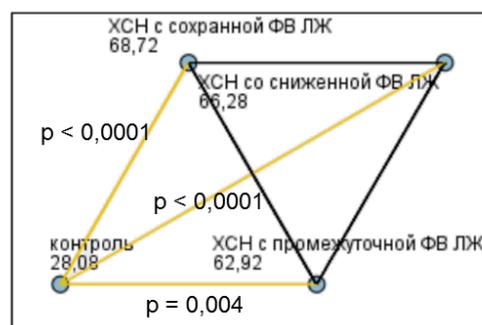
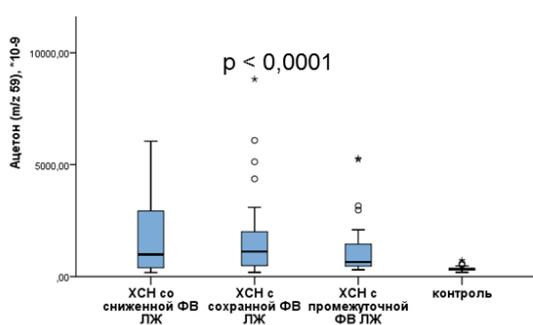


Рисунок 15. Диаграмма диапазона концентрации ацетона (m/z 59) в выдыхаемом воздухе пациентов с различными типами ХСН и группы контроля.

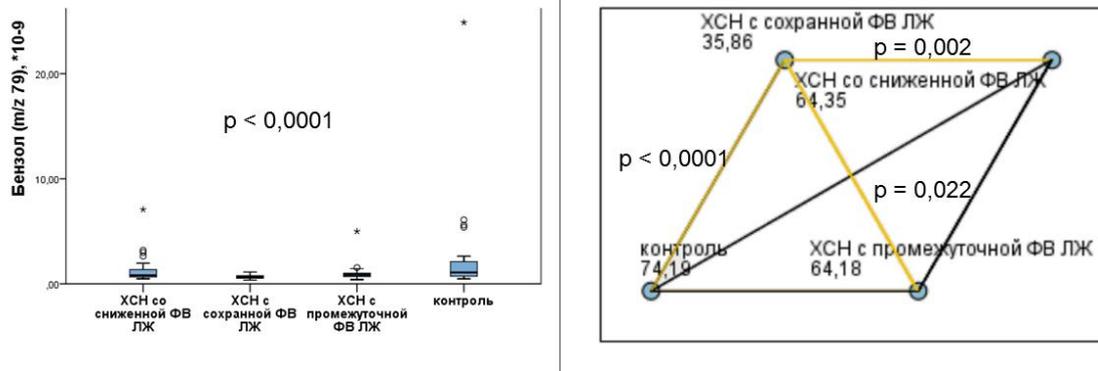


Рисунок 16. Диаграмма диапазона концентрации бензола (m/z 79) в выдыхаемом воздухе пациентов с различными типами ХСН и группы контроля

Как видно из таблицы концентрация бензола, фенола и m/z 96 в выдыхаемом воздухе пациентов с ХСН с сохранной ФВ ЛЖ достоверно ниже, чем у пациентов с другими типами ХСН и группы контроля. Необходимо, тем не менее, отметить, что данные вещества в выдыхаемом воздухе человека находятся в очень низких концентрациях.

4.4 Анализ выдыхаемого воздуха в диагностике хронической сердечной недостаточности

Значение выявленных в выдыхаемом воздухе биомаркеров в диагностике ХСН оценивалось с помощью ROC анализа (сравнения площадей под кривыми, AUC), таблица 10.

Диагностический показатель	AUC	95% ДИ	p
ФВ ЛЖ	0,184	0,11 – 0,258	<0,0001
СДЛА	0,824	0,723 – 0,925	0,061
N-концевой МНУП	0,943	0,89 – 0,996	<0,0001
m/z 43 (пропилен)	0,756	0,667 – 0,845	<0,0001
m/z 58.0	0,742	0,654 – 0,83	<0,0001
m/z 59.0 (ацетон)	0,831	0,757 – 0,904	<0,0001
m/z 60.0	0,794	0,715 – 0,874	<0,0001

Таблица 10. Значение площади под ROC-кривыми (AUC) для различных диагностических маркеров ХСН.

После анализа площади под ROC-кривыми для диагностических маркеров ХСН в выдыхаемом воздухе выявлено, что значение AUC более 0,700 (хорошее качество диагностического теста) определено лишь для четырех маркеров (пропилен (m/z 43), m/z 58, ацетон (m/z 59) и m/z 60). Значением AUC более 0,800 (высокое качество диагностического теста) обладал лишь ацетон.

Для определения порогового значения ацетона в выдыхаемом воздухе использован ROC-анализ. Показано, что при концентрации ацетона в выдыхаемом воздухе более $295 \cdot 10^{-9}$ с чувствительностью 90% и специфичностью 71% вероятно наличие ХСН (рисунок 17). Диагностическая точность составляет 77,6%; положительная прогностическая ценность 92,2%, отрицательная прогностическая ценность 43,8%.

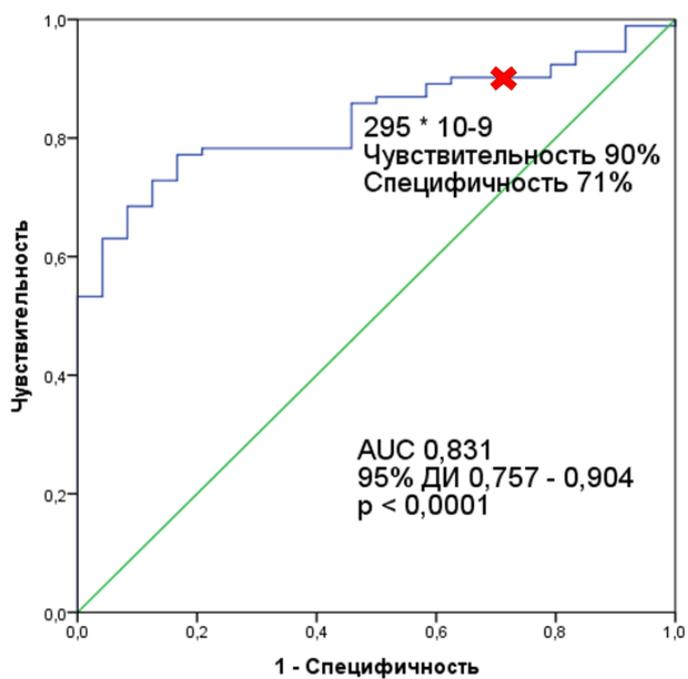


Рисунок 17. ROC кривая для диагностической ценности ацетона выдыхаемого воздуха при ХСН.

5. ОБСУЖДЕНИЕ

Диагноз ХСН это диагноз, который до сих пор ставится у постели пациента, основанный на клинических признаках и симптомах, и, в дополнение, с помощью определенных лабораторно-инструментальных методов. Тем не менее, значительной части пациентов ежедневно ошибочно диагностируют состояния, отличные от ХСН. Таким образом, поиск биомаркеров при ХСН имеет три важные цели:

- 1) выявить возможные основные (и потенциально обратимые) причины ХСН;
- 2) подтвердить наличие или отсутствие ХСН;
- 3) оценить степень ХСН и риск прогрессирования заболевания.

Анализ выдыхаемого воздуха является потенциальным методом диагностики ХСН. Основное преимущество по сравнению с другими методами, такими как анализ крови или мочи, состоит в том, что анализ выдыхаемого воздуха является полностью неинвазивным, удобным для пациентов, и не требующим сложной подготовки для забора образцов выдыхаемого воздуха.

Нами впервые в России проведено исследование по выявлению маркеров ХСН в выдыхаемом воздухе и оценке их диагностической значимости, а также сравнение их с наиболее изученными лабораторно-инструментальными параметрами ХСН.

В первую очередь, необходимо остановиться на результатах выявления неинвазивных маркеров ХСН, а именно ацетоне выдыхаемого воздуха.

Первые сообщения о связи ацетона выдыхаемого воздуха с СН были опубликованы в 1995 году Kupari и соавторами. По сравнению со здоровыми людьми, у пациентов с СН отмечались более высокие концентрации ацетона выдыхаемого воздуха. В своей работе авторы также показали, что у пациентов с расширением яремной вены выше 5 см уровень выдыхаемого

ацетона выше, что позволяет предположить, что ацетон выдыхаемого воздуха может быть связан с застойной СН [87].

Затем отмечался период снижения интереса к анализу выдыхаемого воздуха. Активно изучался мозговой натрийуретический пептид и его связь с ХСН. В соответствии с действующими рекомендациями Минздрава РФ по Хронической сердечной недостаточности нормальный уровень натрийуретических гормонов практически исключает диагноз ХСН. Значения NT-proBNP <300 пг/мл и BNP <100 пг/мл исключают диагноз СН у пациентов с острым началом симптомов. При постепенном начале заболевания уровни NT-proBNP и BNP <125 пг/мл и <35 пг/мл соответственно указывают на отсутствие ХСН (класс рекомендаций ПА, уровень доказанности С) [10]. Несмотря на то, что определение натрийуретических гормонов является «золотым стандартом» диагностики ХСН, оно часто ограничено из-за экономических затрат и связано с непосредственным забором крови.

Поэтому спустя десятилетие ученые вновь стали активно исследовать возможности выдыхаемого воздуха в качестве альтернативного метода.

Было проведено несколько исследований, сопоставивших связь ацетона выдыхаемого воздуха как маркера ХСН с уровнем BNP. В 2012 году Marcondes-Braga F. и соавторы опубликовали первое относительно крупное исследование, посвященное диагностике ХСН с помощью определения уровня ацетона выдыхаемого воздуха. В исследовании участвовало 235 пациентов с признаками сердечной недостаточности. Из них 89 с подтвержденной СН были разделены на 2 подгруппы: 59 пациентов с декомпенсацией ХСН и 30 со стабильным течением ХСН. Обе группы были сравнимы по полу и возрасту. Мужчины составили 61% (возраст 52±8). Пациенты с сахарным диабетом были исключены. Функциональный класс СН по NYHA в группе декомпенсации ХСН был 3-4, в группе стабильной ХСН – 1-3. Группа контроля составила 20 добровольцев. У всех участников исследования проводилось измерение концентрации ацетона выдыхаемого

воздуха методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии и количественной оценки с помощью спектрофотометрии, определение уровня BNP в крови. Было выявлено достоверное увеличение концентрации ацетона выдыхаемого воздуха у пациентов с ХСН по сравнению с группой контроля, а также у лиц с декомпенсацией ХСН по сравнению со стабильным течением. Уровни ацетона выдыхаемого воздуха значительно различались в зависимости от тяжести сердечной недостаточности (классификация NYHA, $p < 0,001$). Также была выявлена положительная корреляция между концентрацией ацетона выдыхаемого воздуха и уровнем BNP в плазме крови ($r = 0,772$, $p < 0,001$). Точность и чувствительность этого метода диагностики ХСН составила около 85% и была эквивалентна определению уровня BNP [104].

С этими выводами согласуются результаты нашего исследования: выявлены достоверные корреляционные связи между концентрацией ацетона выдыхаемого воздуха и уровнем NT-proBNP ($p = < 0,0001$). Однако в работе Marcondes-Braga F. и соавторов примерно треть пациентов в основе этиологической причины ХСН имела болезнь Шагаса (американский трипаносомоз), которая преимущественно распространена в Латинской Америке. Уровень ацетона выдыхаемого воздуха исследовали в конденсате выдыхаемого воздуха, методика сбора которого является громоздкой и трудно осуществимой в реальной клинической практике, особенно у пациентов с декомпенсацией ХСН.

В связи с этим, в нашем исследовании анализ выдыхаемого воздуха проводился с помощью метода протонной масс-спектрометрии. Как было указано выше, данный метод имеет ряд преимуществ – работает в режиме реального времени, не разбавляет образцы газом-носителем, обеспечивая высокую чувствительность, и является надежным и простым в эксплуатации.

В продолжение вышеуказанной работы исследователи оценили уровни ацетона в выдыхаемом воздухе через 1 год у тех же пациентов с помощью ГХ–МС и спектрофотометрии. В течение 12 месяцев наблюдения 29

пациентов (32,6%) умерли, 6 пациентов (6,7%) перенесли трансплантацию сердца – суммарно 35 пациентов (39,3%). Плохой прогноз через 12 месяцев наблюдения был связан с высоким уровнем ацетона в выдыхаемом воздухе ($\geq 3,7$ мкг/л, 50-й процентиль; $\log\text{-rank}=11,06$, $p=0,001$). В многопараметрической модели регрессии Кокса независимыми предикторами смертности от всех причин были систолическое артериальное давление, частота дыхания и уровень ацетона в выдыхаемом воздухе. Таким образом, был сделан вывод о связи высокого уровня ацетона выдыхаемого воздуха с прогрессирующим ухудшением прогноза ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [103].

В пилотном исследовании Копылова Ф.Ю. и др. был проведен анализ выдыхаемого воздуха с помощью PTR–MS 19 пациентов с ХСН II – III ФК со сниженной ФВ ЛЖ и 16 здоровых испытуемых. По результатам анализа в выдыхаемом воздухе у пациентов с ХСН были повышены уровни ацетона, формальдегида, уксусной кислоты, ксилола и бензоатов. При проведении ROC–анализа ХСН диагностирована у пациентов при уровне ацетона больше 307,32 ppb ($AUC = 0,796$, 95% ДИ 0,637 – 0,955, $p = 0,004$). Авторы пришли к выводу, что PTR–MS оказался эффективным методом для диагностики ХСН, однако оставили открытым вопрос насколько специфичен ацетон для пациентов с другими типами ХСН [9].

Результаты нашего исследования подтверждают связь повышенного уровня ацетона выдыхаемого воздуха и ФВ ЛЖ ($p=0,007$). В свою очередь, высокий уровень ацетона выдыхаемого воздуха отмечался также и у пациентов с ХСН с сохранной ФВ ЛЖ.

В проспективном исследовании Yokokawa T et al. было зарегистрировано 102 пациента с ХСН неишемического генеза с I–III ФК по NYHA и 17 пациентов группы контроля без ХСН. Эхокардиография и катетеризация сердца были выполнены у всех пациентов. Пациенты с СД были исключены из исследования. Ацетон выдыхаемого воздуха у пациентов с ХСН был значительно выше, чем у пациентов контрольной группы

(среднее значение ацетона; 0,53 против 0,38 ppm, $p = 0,012$). Ацетон выдыхаемого воздуха положительно коррелировал с общим кетоновым телом крови ($r = 0,454$, $p < 0,001$), ФК по NYHA ($r = 0,489$, $p < 0,001$) и BNP в плазме ($r = 0,316$, $p = 0,001$). Катетеризация правых отделов сердца показала, что ацетон выдыхаемого воздуха значительно коррелирует с давлением заклинивания в лёгочных капиллярах (ДЗЛА, $r = 0,377$, $p < 0,001$). ROC-анализ показал, что уровень ацетона выдыхаемого воздуха $> 1,05$ ppm был связан с ДЗЛА ≥ 18 мм.рт.ст. (Площадь под кривой [AUC] 0,726, чувствительность 50%, специфичность 89%). Было показано, что ацетон выдыхаемого воздуха является сопоставимым с BNP - диагностическим биомаркером ХСН (AUC 0,760, чувствительность 80%, специфичность 70%). Таким образом, авторы сделали вывод, что ацетон выдыхаемого воздуха может быть новым неинвазивным биомаркером, который коррелирует с тяжестью гемодинамики при неишемической ХСН [152].

Оценка диагностической значимости ацетона выдыхаемого воздуха методом протонной масс-спектрометрии в качестве маркера ХСН была одной из приоритетных задач нашего исследования. Полученные нами данные по ацетону выдыхаемого воздуха (AUC более 0,800, чувствительность 90%, специфичность 71%) сопоставимы с результатами работы Yokokawa Т. и соавторов (AUC 0,760, чувствительность 80%, специфичность 70%).

Согласно полученным нами результатам уровень ацетона при разных ФК ХСН достоверно различается ($p = 0,0001$).

В последующих работах исследователей также стали интересоваться связью ацетона выдыхаемого воздуха у пациентов с ХСН и сахарным диабетом. Группа исследователей во главе с Yokokawa Т. активно изучает этот вопрос. В более ранних работах пациенты с сахарным диабетом были исключены из исследования. Впервые в 2017 году был приведен клинический случай пациента 77 лет с острой декомпенсацией СН и сахарным диабетом в анамнезе. На фоне коррекции терапии концентрация ацетона выдыхаемого воздуха снизилась с 1,623 промилле при поступлении

до 0,664 промилле при выписке [154]. После чего было выполнено проспективное исследование, посвященное изучению связи концентрации ацетона выдыхаемого воздуха у пациентов с СН, страдающих СД. В нем приняли участие 35 пациентов с сахарным диабетом с СН стадии С и 20 пациентов с СД и СН или с риском СН (стадия А или В). По сравнению со второй группой, в когорте пациентов с СН стадии С наблюдалась значительно более высокая концентрация BNP, больший диаметр левого желудочка, снижение фракции выброса левого желудочка и более частое использование β -блокаторов. Группа со стадией С имела более высокие концентрации выдыхаемого ацетона, чем группа со стадией А или В ($p = 0,013$). Концентрация выдыхаемого ацетона коррелировала с общим количеством кетоновых тел ($r = 0,588$, $p < 0,001$) и МНУП ($r = 0,415$, $p = 0,002$). Авторы сделали вывод о том, что концентрация выдыхаемого ацетона может быть неинвазивным биомаркером у пациентов с сердечной недостаточностью, страдающих СД [155].

Также и в нашем исследовании были включены пациенты, страдающие сахарным диабетом. Однако достоверной корреляции между ацетоном выдыхаемого воздуха и уровнем глюкозы получено не было ($p=0,377$). Наличие СД достоверно не влияло на уровень ацетона выдыхаемого воздуха ($p=0,104$). Исключительно стирол (m/z 105) выдыхаемого воздуха достоверно коррелировал с наличием СД ($p=0,009$). Однако требуется его дальнейшее изучение.

Несмотря на то, что наше исследование посвящено диагностике стабильной ХСН, хотелось бы отметить, что ацетон выдыхаемого воздуха активно изучают при острой декомпенсации сердечной недостаточности. Это, в свою очередь, свидетельствует о большом потенциале анализа выдыхаемого воздуха. Так в исследовании Samara MA et al, включавших 25 пациентов, поступивших с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (средняя ФВ ЛЖ $27 \pm 13\%$, средний уровень NT-proBNP 954 пг/мл), и контрольной группой из 16 пациентов без признаков СН, было

отмечено увеличение выдыхаемого ацетона (средний [межквартильный диапазон]: 811 [256–1974] млрд⁻¹ против 187 [115–572] млрд⁻¹, $p = 0,01$) в группе СН по сравнению с контрольной группой. Важно отметить, что сбор образцов хорошо переносился даже среди пациентов с тяжестью заболевания, требующей нахождения в отделении интенсивной терапии и инвазивного гемодинамического мониторинга [132].

В работе Yokokawa T. et al. авторы также поставили цель исследовать, изменяется ли концентрация выдыхаемого ацетона после лечения острой декомпенсации СН, используя метод ГХ–МС. В это исследование были включены 19 пациентов с острой декомпенсацией СН и 8 пациентов со стабильной СН. У группы пациентов с острой декомпенсацией СН отмечались более высокие уровни BNP ($p = 0,026$), общее количество кетоновых тел в крови ($p = 0,015$) и концентрация выдыхаемого ацетона ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. В группе с острой декомпенсацией СН концентрация ацетона выдыхаемого воздуха значительно снижалась после лечения (медиана 2,40 против 0,92 ч/млн, $p < 0,001$). Однако в контрольной группе концентрация ацетона выдыхаемого воздуха существенно не изменилась (медиана 0,73 против 0,49 ч/млн, $p = 0,141$). В этих предварительных результатах концентрация ацетона выдыхаемого воздуха у пациентов с острой декомпенсацией СН резко снижалась при лечении, это может быть использовано для динамического наблюдения за результатами лечения и оценки течения заболевания [155].

Нами впервые выявлены высоко достоверные различия по составу выдыхаемого воздуха в группе ХСН с сохранной ФВ ЛЖ. Обнаружены три вещества - m/z 79 (бензол), m/z 95 (фенол), m/z 96. Метаболические пути выявленных веществ не достаточно изучены. Поэтому требуется их дальнейшее изучение и оценка диагностической значимости.

В нашей работе впервые в России изучена диагностическая значимость анализа выдыхаемого воздуха методом протонной масс-спектрометрии в диагностике ХСН. С высокой диагностической точностью проведена оценка

определения уровня ацетона выдыхаемого воздуха у пациентов с ХСН. Полученные результаты позволяют установить место анализа выдыхаемого воздуха методом протонной масс-спектрометрии в диагностике ХСН. Анализ выдыхаемого воздуха методом PTR-MS зарекомендовал себя как перспективный, неинвазивный и точный метод исследования и диагностики ХСН.

Анализ выдыхаемого воздуха можно рассматривать не только как дополнительный метод диагностики ХСН, но и как самостоятельный метод, особенно у пациентов с сохранной ФВ ЛЖ. Однако необходимость стандартизации сбора и анализа проб остается основной проблемой анализа дыхания, препятствующей внедрению дыхательных тестов в клиническую практику. Поэтому требуется дальнейшее более масштабное изучение данной методики для ее развития и практического применения.

6. ВЫВОДЫ

1. В результате анализа выдыхаемого воздуха методом PTR-MS выявлены четыре маркера ХСН: m/z 43 (пропилен), m/z 58, m/z 59 (ацетон) и m/z 60.
2. Наиболее значимым маркером ХСН является ацетон выдыхаемого воздуха. Определена диагностическая значимость оценки уровня ацетона выдыхаемого воздуха методом протонной масс-спектрометрии у пациентов с ХСН: чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность ацетона выдыхаемого воздуха в качестве маркера ХСН составили 90%, 71%, 92,2% и 43,8%, соответственно. Диагностическая точность метода составляет 77,6%.
3. Выявлены высоко достоверные умеренной силы корреляционные связи между концентрацией ацетона выдыхаемого воздуха и параметрами ЭХО-КГ (ФВ ЛЖ, $p=0,007$; СДЛА, $p<0,0001$) и уровнем NT-proBNP ($p<0,0001$). Для остальных маркеров достоверных корреляционных связей не выявлено.
4. У пациентов с ХСН в зависимости от функционального класса выявлены достоверные различия содержания ацетона выдыхаемого воздуха ($p=0,001$). Более высокий уровень ацетона выдыхаемого воздуха достоверно отмечался при более высоком ФК ХСН.
5. Повышенное содержание m/z 58.0 и m/z 59.0 (ацетон) в выдыхаемом воздухе характерно для пациентов с ХСН вне зависимости от ФВ ЛЖ по сравнению с группой контроля ($p=0,005$ и $p<0,0001$). При этом в группе ХСН с сохранной ФВ ЛЖ выявлен достоверно более низкий уровень веществ (m/z 79 (бензол), $p < 0,0001$; m/z 95 (фенол), $p = 0,002$; m/z 96, $p = 0,002$) по сравнению с группой ХСН со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ, и группой контроля.

7. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Анализ выдыхаемого воздуха методом протонной масс-спектрометрии может использоваться в качестве неинвазивного диагностического метода и может быть рекомендован для диагностики ХСН.
2. Наиболее перспективным представляется использование анализа выдыхаемого воздуха методом протонной масс-спектрометрии у пациентов с ХСН с сохранной ФВ ЛЖ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
ГХ	газовая хроматография
ГХ-МС	газовая хроматография – масс-спектроскопия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ЛОС	летучие органические соединения
МНУП	мозговой натрий-уретический пептид
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РФ	Российская Федерация
САС	симпатоадреналовая система
СД	сахарный диабет
СН	сердечная недостаточность
СНнФВ	сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
СНсФВ	сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса
СО	оксид углерода
ССЗ	сердечно-сосудистых заболеваний
УКБ	университетская клиническая больница
ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФК	функциональный класс
ФП	фибрилляция предсердий
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ХСН-прФВ	хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса
ХСН-снФВ	хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса
ХСН-сФВ	хроническая сердечная недостаточность с нормальной ФВ
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЩЖ	щитовидная железа

ЭКГ	электрокардиография
Эхо-КГ	эхокардиография
BNP	мозговой натрий уретический пептид
GC-MS	газовая хроматография – масс-спектроскопия
NO	оксид азота
NT-proBNP	N-концевой пропептид натриуретического гормона (В-типа)
NYHA	Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация
PTR-MS	протонная масс-спектрометрия
SIFT-MS	масс-спектрометрия с отобранными ионными потоками

9. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артемьева Е.Г., Маленкова В.Ю., Фролова Е.В. Распространенность артериальной гипертензии при хронической сердечной недостаточности в Чувашской Республике // Медицинский альманах. 2011. № 16. С. 51–54.
2. Бабанская Е.Б., Меньшикова Л.В., Дац Л.С. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в городе Иркутске // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012. № 5–1. С. 25–28.
3. Визир В. А., Березин А. Е. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности // Терапевтический архив. 2000. Т. 4. С. 77-80.
4. Гладилович В. Д., Подольская Е. П. Возможности применения метода ГХ-МС (обзор) // Научное приборостроение. 2010. Т. 20, № 4. С. 36-49
5. Глезер М. Г., Чесникова А. И., Гиляревский С. Р. и др. Снижение частоты сердечных сокращений у больных ишемической болезнью с хронической сердечной недостаточностью – цель и средства // Кардиология. 2014. Т. 54, № 4. С. 109-20.
6. Жиров И.В., Романова Н.В., Терещенко С.Н., Осмоловская Ю.Ф. Эпидемиология и особенности терапии хронической сердечной недостаточности в сочетании с фибрилляцией предсердий // Кардиология. 2015. Т. 3, С. 91–96
7. Капанадзе Л. Г., Герасимова В. В., Мареев Ю. В. и др. Факторы, влияющие на 5-летнюю выживаемость больных легкой и умеренной ХСН: роль уровня офисного АД и показателей суточного профиля АД в прогнозе заболевания. // Сердечная Недостаточность. 2013. Т. 14, № 6. С. 353-361.
8. Козиолова Н.А., Никонова Ю.Н., Шилова Я.Э., Агафонов А.В., Полянская Е.А. Характеристика хронической сердечной недостаточности на фоне перманентной формы фибрилляции предсердий // Журнал Сердечная Недостаточность. 2013. Т.14, № 1. С. 14–21.

9. Копылов Ф. Ю., Сыркин А. Л., Чомахидзе П. Ш. и др. Протонная масс-спектрометрия выдыхаемого воздуха в диагностике хронической сердечной недостаточности // *Кардиология* 2016. Т. 56, № 5. С. 37-41.
10. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г., Готье С.В., Довженко Т.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Перепеч Н.Б., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шевченко А.О., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Галявич А.С., Гиляревский С.Р., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Лопатин Ю.М., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Шляхто Е.В. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ОССН - РКО - РНМОТ. СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ХРОНИЧЕСКАЯ (ХСН) И ОСТРАЯ ДЕКОМПЕНСИРОВАННАЯ (ОДСН). ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ. *Кардиология*. 2018. Т. 58, № 6S. С.8-158
11. Мареев Ю. В., Герасимова В. В., Горюнова Т. В. и др. Факторы, определяющие прогноз при хронической сердечной недостаточности: роль ширины и морфологии комплекса QRS // *Сердечная Недостаточность*. – 2012. Т. 13, № 5. С. 255-66.
12. Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., Краием Н., Бадин Ю.В. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА – ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА –Д – ХСН) // *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2016. Т.17, № 5. С. 299–305
13. Сергеева Е.М., Малишевский М.В., Васина А.А., Мищенко Т.А., Кузьмина Ю.С., Раемгулов Р.А. Лечение хронической сердечной недостаточности в первичном звене муниципального здравоохранения в г. Тюмени // *Медицинская наука и образование Урала*. 2015. Т.16, № 4. С. 32–34.
14. Смирнова Е.А. Изучение распространенности и этиологии хронической сердечной недостаточности в Рязанской области // *Российский кардиологический журнал*. 2010. № 2. С. 78–83

- 15.Троицкая Е. А., Котовская Ю. В., Бабаева Л. А. и др. Прогностическое значение высокой межвизитной вариабельности систолического артериального давления у больных с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса // Материалы IV всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». 16-17 октября 2015. Самара; 2015.
- 16.Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать // Российский кардиологический журнал. 2016. № 8. С. 7–13.
- 17.Фомин И. В., Поляков Д. С. β -адреноблокаторы: нереализованность задач или неготовность врачей в Российской Федерации к оптимизации лечения? // Системные гипертензии. 2014. Т. 11, № 1. С. 56-63
- 18.Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Бадин Ю.В., Галявич А.С. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА – ХСН (Часть II) // Журнал Сердечная Недостаточность. 2006. Т.7, № 3. С.112–115.
- 19.Шакирова Р.М., Галявич А.С., Камалов Г.М. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета в Республике Татарстан и их взаимосвязь с симптомами хронической сердечной недостаточности // Журнал Сердечная Недостаточность. 2005. Т. 6, № 2. С. 72–73
- 20.Agostoni P., Bussotti M. Exhaled nitric oxide and exercise performance in heart failure // Arch Physiol Biochem. 2003. Vol. 111, № 4. P. 293-296
- 21.Aimo A., Januzzi J. L., Jr., Vergaro G. et al. Prognostic Value of High-Sensitivity Troponin T in Chronic Heart Failure: An Individual Patient Data Meta-Analysis // Circulation. 2018. Vol. 137, № 3. P. 286-297.
- 22.Almstrand A.C. et al. Airway monitoring by collection and mass spectrometric analysis of exhaled particles // Anal Chem. 2009. Vol. 81. P. 662–668.

23. Andreae M.O. et al. Transport of biomass burning smoke to the upper troposphere by deep convection in the equatorial region // *Geophys Res Lett*. 2001. Vol. 28. P. 951–954.
24. Arena R., Myers J., Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing is a core assessment for patients with heart failure // *Congest Heart Fail*. 2011. Vol. 17, № 3. P. 115-9.
25. Barr R. G., Bluemke D. A., Ahmed F. S. et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling // *N Engl J Med*. 2010. Vol. 362, № 3. P. 217-27.
26. Benjamin E. J., Blaha M. J., Chiuve S. E. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation*. 2017. Vol. 135, № 10. P. e146-e603.
27. Bikov A. et al. Standardised exhaled breath collection for the measurement of exhaled volatile organic compounds by proton transfer reaction mass spectrometry // *BMC Pulm Med*. 2013. Vol. 13. P. 43.
28. Blake R.S. et al. Proton-transfer reaction mass spectrometry // *Chem Re* 2009. Vol. 109. P. 861–896.
29. Braunwald E. Biomarkers in heart failure // *N Engl J Med*. 2008. Vol. 358, № 20. P. 2148-59.
30. Braunwald E. Cardiomyopathies: An Overview // *Circ Res*. 2017. Vol. 121, № 7. P. 711-721.
31. Bui A. L., Horwich T. B., Fonarow G. C. Epidemiology and risk profile of heart failure // *Nat Rev Cardiol*. 2011. Vol. 8, № 1. P. 30-41.
32. Burgess M. L., McCrea J. C., Hedrick H. L. Age-associated changes in cardiac matrix and integrins // *Mech Ageing De*. 2001. Vol. 122, № 15. P. 1739-56.
33. Casazza J.P., Felver M.E., Veech R.L. The metabolism of acetone in rat // *J. Biol. Chem*. 1984. № 259. P. 231–236
34. Charron P., Arad M., Arbustini E. et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology

- Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases // *Eur Heart J.* 2010. Vol. 31, № 22. P. 2715-26.
35. Chen J., Normand S. L., Wang Y. et al. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008 // *Jama.* 2011. Vol. 306, № 15. P. 1669-78.
36. Cheng S. et al. Exhaled carbon monoxide and risk of metabolic syndrome and cardiovascular disease in the community // *Circulation.* 2010. Vol. 122, N. 15. P. 1470–1477.
37. Cikach F.S. Jr., Dweik R.A. Cardiovascular biomarkers in exhaled breath // *Prog Cardiovasc Dis.* 2012. Vol. 55, N. 1. P. 34–43.
38. Clark J.E. et al. Heme oxygenase-1-derived bilirubin ameliorates postischemic myocardial dysfunction // *American Journal of Physiology - Heart & Circulatory Physiology.* 2000. Vol. 278. P. 643–651.
39. Coleman D.L. Acetone metabolism in mice: increased activity in mice heterozygous for obesity genes // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1980. № 77. P.290–293
40. Cooper L. T., Baughman K. L., Feldman A. M. et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // *J Am Coll Cardiol.* 2007. Vol. 50, № 19. P. 1914-31.
41. Costello B De Lacy, Amann A, Al-Kateb H et al. A review of the volatiles from the healthy human body // *J Breath Res.* 2014. Vol. 8, № 1
42. Daniels L. B., Clopton P., Bhalla Vol. et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study // *Am Heart J.* 2006. Vol. 151, № 5. P. 999-1005.

43. Dharmarajan K., Rich M. W. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults // *Heart Fail Clin.* 2017. Vol. 13, № 3. P. 417-426.
44. Dummer J., Storer M., Swanney M. et al. Analysis of biogenic volatile organic compounds in human health and disease // *TrAC Trends in Analytical Chemistry.* 2011. Vol. 30, № 7. P. 960-967.
45. Dunlay S. M., Redfield M. M., Weston S. A. et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective // *J Am Coll Cardiol.* 2009. Vol. 54, № 18. P. 1695-702.
46. Dunlay S. M., Roger Vol. L. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future // *Curr Heart Fail Rep.* 2014. Vol. 11, № 4. P. 404-415.
47. Dweik R.A. Pulmonary hypertension and the search for the selective pulmonary vasodilator // *Lancet.* 2002. Vol. 360. P. 886.
48. Dweik R.A et al. Regulation of nitric oxide (NO) synthases and gas phase NO by oxygen. In: Marczin N, Kharitonov SA, Yacoub MH, Barnes PJ, editors. *Disease markers in exhaled breath.* New York: Marcel Dekker Inc; 2003. P. 235–246
49. Dweik R. A., Amann A. Exhaled breath analysis: the new frontier in medical testing // *Journal of Breath Research.* 2008. Vol. 2, № 3. P. 030301.
50. Dweik R. A., Boggs P. B., Erzurum S. C. et al. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FeNO) for Clinical Applications // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2011. Vol. 184, № 5. P. 602-615.
51. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society on Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail.* 2008. Vol. 10, № 10. P. 933–989

52. Ewald B., Ewald D., Thakkinstian A. et al. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction // Intern Med J. 2008. Vol. 38, № 2. P. 101-113.
53. Fabiana G. Marcondes-Braga, Guilherme L. Batista, Ivano G. R. Gutz , Paulo H. N. Saldiva, Sandrigo Mangini, Victor S. Issa, Silvia M. Ayub-Ferreira, Edimar A. Bocchi, Alexandre Costa Pereira, Fernando Bacal. Impact of Exhaled Breath Acetone in the Prognosis of Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (HFrEF). One Year of Clinical Follow-up. December 28, 2016. PLoS One 2016 28;11(12):e0168790
54. Fleg J. L., Strait J. Age-associated changes in cardiovascular structure and function: a fertile milieu for future disease // Heart Fail Re. 2012. Vol. 17, № 4-5. P. 545-54.
55. Folsom A. R., Yamagishi K., Hozawa A. et al. Absolute and attributable risks of heart failure incidence in relation to optimal risk factors // Circ Heart Fail. 2009. Vol. 2, № 1. P. 11-7.
56. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care // Heart Failure Reviews. 2006. Vol. 11, № 2. P. 95–107
57. Fowler S.J., Sterk P.J., Breath biomarkers in asthma: we are getting answers, but what are the important questions? // Eur Respir J. 2019 Sep 29. Vol. 54, № 3
58. Gerber Y., Weston S. A., Redfield M. M. et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010 // JAMA Intern Med. 2015. Vol. 175, № 6. P. 996-1004.
59. Girgis R.E. et al. Selective endothelin A receptor antagonism with sitaxsentan for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease // Ann Rheum Dis. 2007. Vol. 66. P. 1467–1472.
60. Gonzalez J. A., Kramer C. M. Role of Imaging Techniques for Diagnosis, Prognosis and Management of Heart Failure Patients: Cardiac Magnetic Resonance // Curr Heart Fail Rep. 2015. Vol. 12, № 4. P. 276-83.

61. Grob N.M. et al. Biomarkers in exhaled breath condensate: a review of collection, processing and analysis // *J Breath Res.* 2008. Vol. 2, N.3: 037004.
62. Guha K., McDonagh T. Heart failure epidemiology: European perspective // *Curr Cardiol Re.* 2013. Vol. 9, № 2. P. 123-127.
63. Gustafsson L.E. et al. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans // *Biochem Biophys Res Commun.* 1991. Vol. 181. P. 852–857.
64. Habib F. et al. Enhanced basal nitric oxide production in heart failure: another failed counter-regulatory vasodilator mechanism? // *Lancet.* 1994. Vol. 344. P. 371–373.
65. Hall C. The value of natriuretic peptides for the management of heart failure: current state of play // *Eur J Heart Fail.* 2001. Vol. 3, № 4. P. 395-397.
66. Hansel A., Jordan A., Holzinger R. et al. Proton transfer reaction mass spectrometry: on-line trace gas analysis at the ppb level // *Int. J. Mass. Spectrom. Ion Process.* 1995. Vol. 149–150, P. 609-619
67. Hanson D.R. et al. Proton transfer reaction mass spectrometry at high drift tube pressure // *Int J Mass Spectrom.* 2003. Vol. 223. P. 507–518.
68. Hanson D.R. et al. Proton transfer mass spectrometry at 11 hPa with a circular glow discharge: Sensitivities and applications// *Int J Mass Spectrom.* 2009. Vol. 282. P. 28–37.
69. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJV. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology // *European Journal of Heart Failure.* 2009. Vol. 11, № 2. P. 130–139
70. Hayes S.A., Haefliger S., Harris B., Pavlakis N., Clarke S.J., Molloy M.P., Howell V.M. Exhaled breath condensate for lung cancer protein analysis: a review of methods and biomarkers // *J Breath Res.* 2016 Jul 5. Vol.10, № 3
71. Heaney L. M., Jones D. J., Suzuki T. Mass spectrometry in medicine: a technology for the future? // *Future Sci OA.* 2017. Vol. 3, № 3. P. Fso213.

72. Ho K. K., Pinsky J. L., Kannel W. B. et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study // *J Am Coll Cardiol*. 1993. Vol. 22, № 4 Suppl A. P. 6a-13a.
73. Horvath I., MacNee W., Kelly F. J. et al. "Haemoxygenase-1 induction and exhaled markers of oxidative stress in lung diseases", summary of the ERS Research Seminar in Budapest, Hungary, September, 1999 // *Eur Respir J*. 2001. Vol. 18, № 2. P. 420-430.
74. Hundley W. G., Bluemke D. A., Finn J. P. et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents // *J Am Coll Cardiol*. 2010. Vol. 55, № 23. P. 2614-2662.
75. Hunter G.W. et al. Smart chemical sensor systems for fire detection and environmental monitoring in spacecraft // 40th International Conference On Environmental Systems; Barcelona, Spain. 2010.
76. Hunter G.W. et al. Smart sensor systems // *Interface Magazine*. 2011. Vol. 5, N. 3. P. 66–69. Inomata S. et al. Differentiation of isomeric compounds by two-stage proton transfer reaction time-of-flight mass spectrometry // *J Am Soc Mass Spectrom*. 2008. Vol. 19. P. 325–331.
77. Inomata S., Tanimoto H., Kato S et al. PTR-MS measurements of non-methane volatile organic compounds during an intensive field campaign at the summit of Mount Tai, China, in June 2006 // *Atmos. Chem. Phys*. 2010. Vol. 10, P. 7085–7099
78. Janardhan A, Chen J, Crawford PA. Altered systemic ketone body metabolism in advanced heart failure // *Tex Heart Inst J*. 2011. Vol. 38, № 5, P. 533-8.
79. Januzzi J. L., Jr. ST2 as a cardiovascular risk biomarker: from the bench to the bedside // *J Cardiovasc Transl Res*. 2013. Vol. 6, № 4. P. 493-500.
80. Jiang C., Sun M., Wang Z., Chen Z., Zhao X., Yuan Y., Li Y., Wang C. A Portable Real-Time Ringdown Breath Acetone Analyzer: Toward Potential

- Diabetic Screening and Management // Sensors (Basel). 2016 Jul 30. Vol.16, № 8.
- 81.Kalapos M. P. On the mammalian acetone metabolism: from chemistry to clinical implications // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2003. Vol.1621, № 2. P. 122–139
- 82.Kaneko F.T. et al. Biochemical reaction products of nitric oxide as quantitative markers of primary pulmonary hypertension // *Am J Respir Crit Care Med*. 1998. Vol. 158. P. 917–923.
- 83.Kelder J. C., Cramer M. J., van Wijngaarden J. et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure // *Circulation*. 2011. Vol. 124, № 25. P. 2865-2873.
- 84.Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled markers of pulmonary disease // *Am J Respir Crit Care Med*. 2001. Vol. 163. P.1693–1722.
- 85.Kilner P. J., Geva T., Kaemmerer H. et al. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology // *Eur Heart J*. 2010. Vol. 31, № 7. P. 794-805.
- 86.Koop D.R., Casazza J.P. Identification of ethanol-inducible P-450 isozyme 3a as the acetone and acetol monooxygenase of rabbit microsomes // *J. Biol. Chem*. 1985. № 260. P. 13607–13612
- 87.Kupari M., Lommi J., Ventila M. et al. Breath acetone in congestive heart failure // *Am J Cardiol*. 1995. Vol. 76, № 14. P. 1076-8.
- 88.Lakatta E. G. Diminished beta-adrenergic modulation of cardiovascular function in advanced age // *Cardiol Clin*. 1986. Vol. 4, № 2. P. 185-200.
- 89.Lakatta E. G., Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease // *Circulation*. 2003. Vol. 107, № 1. P. 139-146.
- 90.Lindinger W. et al. Proton-transfer-reaction mass spectrometry (PTR-MS): on-line monitoring of volatile organic compounds at pptv levels // *Chem Soc Re* Vol. 1998. Vol. 27. P. 347–354.

91. Lindinger W., Hansel A., Jordan A. On-line monitoring of volatile organic compounds at pptv levels by means of Proton-Transfer-Reaction Mass-Spectrometry (PTR-MS): Medical applications, food control and environmental research // *Int J Mass Spectrom.* February 1998. Vol. 173, № 3. P. 191-241
92. Loffredo F. S., Nikolova A. P., Pancoast J. R. et al. Heart failure with preserved ejection fraction: molecular pathways of the aging myocardium // *Circ Res.* 2014. Vol. 115, № 1. P. 97-107.
93. Lommi J, Kupari M, Koskinen P. et al. Blood ketone bodies in congestive heart failure // *J Am Coll Cardiol.* 1996 Sep. Vol. 28, №3. P. 665-72.
94. Lopaschuk G. D., Ussher J. R., Folmes C. D. et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease // *Physiol Re* 2010. Vol. 90, № 1. P. 207-258.
95. Lovell S. L., Stevenson H., Young I. S. et al. Exhaled nitric oxide during incremental and constant workload exercise in chronic cardiac failure // *Eur J Clin Invest.* 2000. Vol. 30, № 3. P. 181-187.
96. Machado R. F., Laskowski D., Deffenderfer O. et al. Detection of Lung Cancer by Sensor Array Analyses of Exhaled Breath // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2005. Vol. 171, № 11. P. 1286-1291.
97. Maggioni A. P., Dahlstrom U., Filippatos G. et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) // *Eur J Heart Fail.* 2013. Vol. 15, № 7. P. 808-817.
98. Maisel A.S. et al. Breathing not properly multinational study investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure // *N Engl J Med.* 2002. Vol. 347, N. 3. P.161–167.
99. Maisel A., Mueller C., Adams K., Jr. et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice // *Eur J Heart Fail.* 2008. Vol. 10, № 9. P. 824-839.
100. Malinovskaya L.K., Bykova A.A., Chomahidze P.SH., Kopylov PH.YU., Syrkin A.L., Betelin V.B. Exhaled breath analysis in the differential diagnostics

- of heart failure // *European Heart Journal*, Vol. 39, № 1, 1 August 2018, ehy563.P3758.
101. Mann D. L. Mechanisms and models in heart failure: A combinatorial approach // *Circulation*. 1999. Vol. 100, № 9. P. 999-1008.
102. Manolis A. The diagnostic potential of breath analysis // *Clinical Chemistry*. 1983. Vol. 29, № 1, P. 5–15
103. Marcondes-Braga F. G. et al. Impact of Exhaled Breath Acetone in the Prognosis of Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (HFrEF). One Year of Clinical Follow-up // *PLoS*. 2016. Vol. 11, N. 12: e0168790.
104. Marcondes-Braga F. G., Gutz I. G. R., Batista G. L. et al. Exhaled acetone as a new biomarker of heart failure severity // *Chest*. 2012. Vol. 142, № 2. P. 457-466.
105. McGrath L.T. et al. Breath isoprene in patients with heart failure // *Eur J Heart Fail*. 2001. Vol. 3, N. 4. P. 423–427.
106. McMurray J. J. Clinical practice. Systolic heart failure // *N Engl J Med*. 2010. Vol. 362, № 3. P. 228-38.
107. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure // *Heart*. 2007. Vol. 93, № 9. P. 1137–1146.
108. Mozaffarian D., Benjamin E. J., Go A. S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation*. 2016. Vol. 133, № 4. P. 338-360.
109. Neubauer S. The failing heart—an engine out of fuel // *N Engl J Med*. 2007. Vol. 356, N. 11. P. 1140–1151.
110. Olivetti G., Melissari M., Capasso J. M. et al. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy // *Circ Res*. 1991. Vol. 68, № 6. P. 1560-1568.
111. Oudejans I., Mosterd A., Bloemen J. A. et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests // *Eur J Heart Fail*. 2011. Vol. 13, № 5. P. 518-527.

- 112.Owan T. E., Hodge D. O., Herges R. M. et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction // N Engl J Med. 2006. Vol. 355, № 3. P. 251-259.
- 113.Ozkan M. et al. High levels of nitric oxide in individuals with pulmonary hypertension receiving epoprostenol therapy // Lung. 2001. Vol. 179. P. 233–243.
- 114.Page R. L., 2nd, O'Bryant C. L., Cheng D. et al. Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association // Circulation. 2016. Vol. 134, № 6. P. e32-69.
- 115.Pelletier B., Santer R., Vidot J. Retrieving of particulate matter from optical measurements: A semiparametric approach // Aerosol and Clouds. 2007. Vol. 112, № D6
- 116.Petters W. Untersuchungen über die honigharnruhr Prager Vierteljahrschrift Praktische Heilkunde. 1857. Vol. 55, P. 81–94.
- 117.Pleil J.D., Lindstrom A.B. Measurement of volatile organic compounds in exhaled breath as collected in evacuated electropolished canisters // J. Chromatogr. B Biomed. Appl. 1995. Vol. 665. P. 271–279.
- 118.Phillips M. et al. Variation in volatile organic compounds in the breath of normal // J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 1999. Vol. 729, N. 1–2. P. 75–88.
- 119.Phillips M., Cataneo R. N., Ditkoff B. A. et al. Volatile Markers of Breast Cancer in the Breath // The Breast Journal. 2003. Vol. 9, № 3. P. 184-191.
- 120.Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur Heart J. 2016. Vol. 37, № 27. P. 2129-2200.
- 121.Popescu BA, Andrade MJ, Badano LP, Fox KF, Flachskampf FA, Lancellotti P et al. European Association of Echocardiography recommendations for training, competence, and quality improvement in echocardiography //

- European Journal of Echocardiography. 2009. Vol. 10, № 8. P. 893–905
- 122.Porapakkham P. B-Type Natriuretic Peptide – Guided Heart Failure Therapy: A Meta-analysis // Archives of Internal Medicine. 2010. Vol. 170, № 6. P. 507
- 123.Ramani G. Vol., Uber P. A., Mehra M. R. Chronic heart failure: contemporary diagnosis and management // Mayo Clin Proc. 2010. Vol. 85, № 2. P. 180-195.
- 124.Rehman S. U., Mueller T., Januzzi J. L., Jr. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure // J Am Coll Cardiol. 2008. Vol. 52, № 18. P. 1458-65.
- 125.Richards A. M. ST2 and Prognosis in Chronic Heart Failure // J Am Coll Cardiol. 2018. Vol. 72, № 19. P. 2321-2323.
- 126.Risby T.H., Tittel F.K. Current status of midinfrared quantum and interband cascade lasers for clinical breath analysis // Optical engineering. 2010. Vol. 49. P. 1–14.
- 127.Roger Vol. L. Epidemiology of heart failure // Circ Res. 2013. Vol. 113, № 6. P. 646-659.
- 128.Rollo J., editors. Cases of the Diabetes Mellitus with the Results of the Trials of Certain Acids, and Other Substances, in the Cure of Lues Venereal. 2nd ed. London: T. Gillet; 1798.
- 129.Ronco C., Di Lullo L. Cardiorenal syndrome // Heart Fail Clin. 2014. Vol. 10, № 2. P. 251-280.
- 130.Rutten F. H., Moons K. G., Cramer M. J. et al. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study // Bmj. 2005. Vol. 331, № 7529. P. 1379-1380.
- 131.Schuster A., Thakur A., Wang Z. et al. Increased exhaled nitric oxide levels after exercise in patients with chronic systolic heart failure with pulmonary venous hypertension // J Card Fail. 2012. Vol. 18, № 10. P. 799-803.

- 132.Samara M.A. et al. Single exhaled breath metabolomics analysis identifies unique breathprint in patients with acute decompensated heart failure // *J Am Coll Cardiol*. 2013. Vol. 6, N. 13. P. 1463–1464.
- 133.Semba R. D., Sun K., Schwartz A. Vol. et al. Serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, is associated with arterial stiffness in older adults // *J Hypertens*. 2015. Vol. 33, № 4. P. 797-803; discussion 803.
- 134.Seshadri N., Dweik R. A., Laskowski D. et al. Dysregulation of endogenous carbon monoxide and nitric oxide production in patients with advanced ischemic or nonischemic cardiomyopathy // *The American Journal of Cardiology*. 2003. Vol. 92, № 7. P. 820-823.
- 135.Siabani S., Driscoll T., Davidson P. M. et al. A randomized controlled trial to evaluate an educational strategy involving community health volunteers in improving self-care in patients with chronic heart failure: Rationale, design and methodology // *Springerplus*. 2014. Vol. 3. P. 689.
- 136.Silkoff P.E. et al. Dose-response relationship and reproducibility of the fall in exhaled nitric oxide after inhaled beclomethasone dipropionate therapy in asthma patients // *Chest*. 2001. Vol. 119. P. 1322–1328.
- 137.Silverberg D., Wexler D., Blum M. et al. The association between congestive heart failure and chronic renal disease // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004. Vol. 13, № 2. P. 163-170.
- 138.Smith D, Spanel P. The challenge of breath analysis for clinical diagnosis and therapeutic monitoring // *Analyst*. 2007. Vol. 32, №5, P. 390-6.
- 139.Sobotka P.A. et al. Elevated breath pentane in heart failure reduced by free radical scavenger // *Free Radic Biol Med*. 1993. Vol. 14, N. 6. P. 643–647.
- 140.Spanel P., Smith D. Selected ion flow tube: a technique for quantitative trace gas analysis of air and breath // *Med. Biol. Eng. Comput*. 1996. 34. P. 409–419
- 141.Stanley W.C. et al. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart // *Physiol Re* Vol. 2005. Vol. 85, N. 3. P. 1093–1129.

142. Sylvester K. P., Patey R. A., Rafferty G. F. et al. Exhaled carbon monoxide levels in children with sickle cell disease // *European Journal of Pediatrics*. 2004. Vol. 164, № 3. P. 162-165.
143. Tang Y.D., Katz S.D. The prevalence of anemia in chronic heart failure and its impact on clinical outcomes // *Heart Fail Rev* 2008. Vol. 13, № 4. P. 387-392.
144. Tavazzi L., Senni M., Metra M. et al. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: one-year follow-up results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure) outcome registry // *Circ Heart Fail*. 2013. Vol. 6, № 3. P. 473-81.
145. Togane Y. et al. Protective roles of endogenous carbon monoxide in neointimal development elicited by arterial injury // *American Journal of Physiology - Heart & Circulatory Physiology*. 2000. Vol. 278. P. 623–632.
146. Trotter M.D., Sulway M.J., Trotter E. The rapid determination of acetone in breath and plasma // *Clinica Chimica Acta; Int. J. Clin. Chem*. 1971. Vol. 35, № 1. P. 137–143.
147. Tzanis G, Dimopoulos S, Agapitou V, Nanas S. Heart failure: the role of cortisol and the catabolic state // *Curr Heart Fail Rep*. 2014. Vol. 11, № 1. P. 70-79.
148. Villamor E. et al. Relaxant effects of carbon monoxide compared with nitric oxide in pulmonary and systemic vessels of newborn piglets // *Pediatr Res*. 2000. Vol. 48. P. 546–553.
149. Wang Z. et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease // *Nature*. 2011. Vol. 472. P. 57–63.
150. Wilson A., Baietto M. Applications and advances in electronic-nose technologies // *Sensors*. 2009. Vol. 9, N. 7. P. 5099–5148.
151. Yancy C. W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines // *Circulation*. 2013. Vol. 128, № 16. P. 240-327.

152. Yokokawa T. et al. Exhaled Acetone Concentration Is Related to Hemodynamic Severity in Patients With Non-Ischemic Chronic Heart Failure // *Circulation Journal*. 2016. Vol. 80, N. 5. P. 1178–1186.
153. Yokokawa T, Ichijo Y, Houtsuki Y, Matsumoto Y, Oikawa M, Yoshihisa A, Sugimoto K, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh SI, Shimouchi A, Takeishi Y Change of Exhaled Acetone Concentration in a Diabetic Patient with Acute Decompensated Heart Failure // *Int Heart J*. 2017 Oct 21. Vol. 58, № 5. P. 828-830
154. Yokokawa T, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Yoshihisa A, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh SI, Ishida T, Shimouchi A, Takeishi Y. Elevated exhaled acetone concentration in stage C heart failure patients with diabetes mellitus // *BMC Cardiovasc Disord*. 2017 Nov 16. Vol. 17, № 1. P. 280
155. Yokokawa T., Sato T., Suzuki S. et al. Change of Exhaled Acetone Concentration Levels in Patients with Acute Decompensated Heart Failure A Preliminary Study // *International Heart Journal*. 2018. Vol. 59, № 4. P. 808-812.
156. Zhan X. et al. Recent developments of proton-transfer reaction mass spectrometry (PTR-MS) and its applications in medical research // *Mass Spectrometry Reviews*. 2012. Vol. 32, N. 2. P. 143–165
157. Zipes D. P., Libby P., Bonow R. O. et al. Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine. 11 ed., 2018. 2040 p.