



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G01N 33/49 (2021.08); A61B 5/1468 (2021.08)

(21)(22) Заявка: 2021124668, 20.08.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
20.08.2021

Дата регистрации:
01.02.2022

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: 20.08.2021

(45) Опубликовано: 01.02.2022 Бюл. № 4

Адрес для переписки:
634050, г.Томск, Московский тракт, 2, СГМУ,
Куликов Евгений Сергеевич

(72) Автор(ы):
Чумакова Светлана Петровна (RU),
Погонченкова Дарья Александровна (RU),
Уразова Ольга Ивановна (RU),
Шипулин Владимир Митрофанович (RU),
Пряхин Андрей Сергеевич (RU),
Винс Мария Васильевна (RU),
Андреев Сергей Леонидович (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Сибирский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2200951 С2, 20.03.2003. СА
2549712 А1, 07.07.2005. ГЯМДЖЯН К.А., Роль
галектина-3 в диагностике и контроле за
лечением пациентов с хронической сердечной
недостаточностью, сопоставление с NT-
PROBNP, Автореф. дисс. на соиск. уч. ст. к. м.
н., Москва, 2017. URAZOVA O.I. et al.,
Characteristics of Humoral Regulation of
Differentiation of Bone (см. прод.)

(54) Способ диагностики развития ишемической кардиомиопатии у больных ишемической болезнью сердца

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к кардиологии и кардиохирургии, и может быть использовано для диагностики развития ишемической кардиомиопатии, у больных ишемической болезнью сердца. Для этого определяют относительное содержание неклассических моноцитов - % от всех моноцитов и концентрацию галектина-3 (нг/мл) в крови пациента из кубитальной вены. Полученные значения используют для вычисления показателя логистической регрессии R по разработанной формуле. Показатель логистической регрессии

отражает вероятность развития ишемической кардиомиопатии. При целочисленном значении R, равном «1», диагностируют развитие ишемической кардиомиопатии, при целочисленном значении R, равном «0» - отсутствие ишемической кардиомиопатии. Способ обеспечивает раннюю диагностику ишемической кардиомиопатии у больных ишемической болезнью сердца, что позволяет своевременно начать фармакотерапию у данной категории пациентов. 4 табл., 2 пр.

(56) (продолжение):

Marrow Monocyte Subpopulations in Patients with Ischemic Cardiomyopathy, International Journal of Biomedicine 9(2) (2019). FELKER G.M. et al., A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research, J Am Coll Cardiol., 2002 Jan 16;39(2):210-8.

R U 2 7 6 5 5 9 8 C 1

R U 2 7 6 5 5 9 8 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

G01N 33/49 (2021.08); A61B 5/1468 (2021.08)(21)(22) Application: **2021124668, 20.08.2021**(24) Effective date for property rights:
20.08.2021Registration date:
01.02.2022

Priority:

(22) Date of filing: **20.08.2021**(45) Date of publication: **01.02.2022** Bull. № 4

Mail address:

**634050, g.Tomsk, Moskovskij trakt, 2, SGMU,
Kulikov Evgenij Sergeevich**

(72) Inventor(s):

**Chumakova Svetlana Petrovna (RU),
Pogonchenkova Daria Aleksandrovna (RU),
Urazova Olga Ivanovna (RU),
Shipulin Vladimir Mitrofanovich (RU),
Priakhin Andrei Sergeevich (RU),
Vins Mariia Vasilevna (RU),
Andreev Sergei Leonidovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe biudzhethnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia «Sibirskii gosudarstvennyi
meditsinskii universitet» Ministerstva
zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii (RU)**

(54) **METHOD FOR DIAGNOSING THE DEVELOPMENT OF ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to cardiology and cardiosurgery, and can be used to diagnose development of ischemic cardiomyopathy, in patients with ischemic heart disease. That is ensured by determining the relative content of non-classical monocytes - % of all monocytes and the concentration of galectin-3 (ng/ml) in the patient's blood from the cubital vein. The obtained values are used to calculate the logistic regression index P according to the developed formula. The logistic

regression index reflects the probability of developing ischemic cardiomyopathy. With an integer value P equal to "1", the development of ischemic cardiomyopathy is diagnosed, with an integer P equal to "0" - the absence of ischemic cardiomyopathy.

EFFECT: method provides early diagnosis of ischemic cardiomyopathy in patients with ischemic heart disease, which makes it possible to start pharmacotherapy in this category of patients in due time.

1 cl, 4 tbl, 2 ex

Изобретение относится к области медицины, а именно кардиологии и кардиохирургии, и может быть использовано для лабораторной диагностики развития ишемической кардиомиопатии (ИКМП) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Отличительной особенностью способа является использование для диагностики ИКМП не только величины содержания медиаторов, но и клеточных факторов в крови.

Известен способ диагностики дилатационной кардиомиопатии и ишемической болезни сердца, который описывает способ дифференциальной диагностики по данным эхокардиографического исследования, отличающийся тем, что у больных с систолической дисфункцией левого желудочка и с дилатацией полостей сердца в четырехкамерной позиции измеряют систолические длины левого и правого желудочков от верхушки желудочка до центра плоскости фиброзного кольца, рассчитывают отношение систолической длины левого желудочка к систолической длине правого желудочка и при величине этого отношения, не превышающей 1,06, у больных с дилатацией полостей сердца диагностируют дилатационную кардиомиопатию, а при величине этого отношения, превышающей 1,41, - ишемическую болезнь сердца [1].

Недостатком метода является верификация уже сформировавшегося морфофункционального дефекта при ишемической кардиомиопатии в отличие от дилатационной, поэтому он не идентифицирует отличительные признаки ИКМП от ИБС, ею неосложненной, и не позволяет зарегистрировать механизм развития ИКМП, который всегда предшествует манифестации заболевания.

Известен способ прогнозирования послеоперационного ремоделирования сердца у больных ИКМП, заключающийся в оценке морфофункционального состояния миокарда левого желудочка на гистологических препаратах биоптатов, окрашенных гематоксилином-эозином и по методу Маллори с помощью обычной световой микроскопии, отличающийся тем, что при одновременном наличии патоморфологической картины миокардита и значений паренхиматозно-стромального отношения $<1,5$, трофического индекса $<0,010$, зоны перикапиллярной диффузии >1000 мкм и индекса Керногана $>1,6$ прогнозируют послеоперационное ремоделирование сердца [2]. Недостатком метода является его применимость только для прогнозирования эффективности оперативного вмешательства, а также высокая инвазивность, поскольку биоптат миокарда возможно получить только в момент хирургической коррекции сформировавшейся ИКМП или в процессе коронарографии при определенных условиях. При этом метод не применим для выявления в амбулаторных условиях и для больных с еще развивающейся ИКМП, у которых отсутствуют показания к хирургическому вмешательству.

Известен метод и средства мониторинга нарушения гомеостаза тканей всего тела, описывающий способ оценки гомеостаза организма по обнаружению органоспецифических белков в составе моноцитов крови, часть из которых является рециркулирующими клетками (покинувшими ткани). Метод отличается своей универсальностью для различных нозологий и возможностью анализировать деструктивные процессы в органах по определению изначально выбранного органоспецифического белка в цитоплазме моноцитов, содержание которого прямо пропорционально степени альтерации органа [3]. Метод определяет степень тяжести заболеваний различных органов, среди которых ИБС в хронической форме (стенокардия), острый коронарный синдром и даже феномен отторжения при трансплантации сердца, альтерация которого определяется содержанием миокардиальной фракции креатинфосфокиназы или тропонинов в моноцитах крови. Недостатком метода является отсутствие информации об особенностях оценки состояния

миокарда при ИКМП в отличие от ИБС, ею неосложненной, и методические сложности определения внутриклеточно расположенных белков, требующих пермебиализацию клеток, а значит высокую трудоемкость и стоимость исследования, что является трудно применимым в клинической практике.

5 Существует способ определения уровня экспрессии нескольких микроРНК в биологическом образце (кровь и/или ткань) пациентов с патологией сердца для последующего сравнения его с уровнем экспрессии стандартизированных образцов. Разницу в экспрессии между образцами рассматривают как диагностический критерий ИКМП или дилатационной кардиомиопатии и/или хронической сердечной
10 недостаточности (ХСН). Способ положен в основу терапевтического воздействия, путем введения в организм пациента с ХСН тех или иных микроРНК [4]. Недостатком способа является его неспособность выявить ИКМП у больных ИБС, также имеющих ХСН, но не страдающих ИКМП, поскольку в действительности метод определяет на молекулярном уровне степень тяжести ХСН вне зависимости от патогенеза заболевания, течение которого она осложняет. Более того, для разработки данного способа были
15 взяты пациенты с ХСН, имеющие только сохранную фракцию выброса левого желудочка, о больных с пониженной фракцией выброса информация в способе отсутствует.

Известны способы, основанные на определении экспрессии различных генов при ИКМП с помощью секвенирования и гибридизации нуклеиновых кислот, один из них
20 описывает применение молекулярного маркера EFCC1 (экспрессируется в основном в легких и селезенке, крайне мало в кардиомиоцитах, отсутствует во всех лейкоцитах, экспрессия снижена в злокачественных опухолях, является геном-супрессором опухолей) или ARHGAP17 (в фибробластах ингибирует патологический апоптоз при растяжении,
25 ген-супрессор злокачественных опухолей, связывается с белком, регулирующим актин, в тромбоцитах и ингибирует их функцию) для диагностики ИКМП, а также использование EFCC1 или ARHGAP17 при построении вычислительной модели для прогнозирования ИКМП [5]. Известен способ предусматривающий использование агента для определения уровня экспрессии генов COLGALT2 (фермент осуществляет
30 гликозилирование коллагена в эндоплазматическом ретикулуме фибробластов, мутации связаны с аномалией мелких сосудов головного мозга при дефиците коллагена IV типа) или GTF2E1 (активатор транскрипции) для диагностики ИКМП и построения расчетной модели прогнозирования ИКМП [6]. Также существует способ, основанный на определении генного маркера TMEM30B (ген трансмембранного белка 30B - регулятор
35 транскрипции, стимулирует выход белка из эндоплазматического ретикулума; гипоекспрессия характерна для рецидивирующих и низкодифференцированных опухолей) посредством применения реагентов детекции уровня TMEM30B и обеспечивает использование TMEM30B при построении прогностической вычислительной модели ИКМП [7]. Еще один способ основан на определении биологического маркера PCYOX1L
40 (контролирует белковый метаболизм, участвует в окислительно-восстановительных процессах и катаболизме пренилцистеина, влияет на активность оксидоредуктазы, активно экспрессируется в нервной и эндокринной системе), имеющего отношение к возникновению и развитию ИКМП, и направлен на раннюю диагностику ИКМП: дифференциальную диагностику между кардиомиопатиями ишемического и
45 неишемического генеза [8]. Недостатком всех четырех способов диагностики ИКМП является их значительная трудоемкость и высокая стоимость, а также отсутствие теоретической основы при выборе данных маркеров для диагностики ИКМП. Так, EFCC1, ARHGAP17 и TMEM30B участвуют в патогенезе опухолей, PCYOX1L - в

дисфункции желудочного и почечного эпителия, однако роль этих генов в механизмах развития заболеваний сердца не изучена. Следовательно, все четыре способа не отражают механизм развития ИКМП и не могут быть внедрены в широкую клиническую практику вследствие их трудоемкости и дороговизны. Кроме того, учитывая известные функции ARHGAP17 и COLGALT2, их экспрессия должна препятствовать развитию ИКМП (а по данным авторов - способствует). Аневризма сердца, которая часто диагностируется при ИКМП, была критерием исключения из проведенных исследований, что также является недостатком описанных четырех методик. Кроме того, отсутствует информация о сравнительном анализе данных маркеров в группах пациентов с ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП, что не позволяет выявлять ИКМП у больных ИБС.

Известен способ дифференциации ишемической и неишемической кардиомиопатии по профилю экспрессии генов в ткани сердца [9]. Способ разработан на основе анализа экспрессии 90 генов в биоптатах миокарда и сравнении ее уровня у пациентов, страдающих ишемической или неишемической кардиомиопатией, что позволило идентифицировать 8 генов, различающихся по экспрессии у больных с ишемической и неишемической кардиомиопатией. Определение профиля экспрессии по выявленным 8 генам в миокарде (повышенная или пониженная по определенному гену) позволяет дифференцировать ишемическую и неишемическую кардиомиопатию. Недостатком метода является его высокая инвазивность, связанная с получением фрагмента ткани сердца, что делает метод применимым только для стационаров интервенционной кардиологии, который ограничивается показаниями для проведения соответствующих инвазивных манипуляций. Это не позволяет проводить скрининговую диагностику ИКМП всем больным с ХСН. Другим недостатком способа является принцип дифференциации кардиомиопатий на основе различий в этиологии заболеваний (ишемической и неишемической), что делает невозможным его применение для верификации ИКМП среди больных ИБС.

Известен новый комплекс биомаркеров (сосудистого эндотелиального фактора роста В (VEGFB), тромбоспондина-1 (TNBS1) и плацентарного фактора роста плаценты (PGF)) для оценки риска или тяжести ХСН и ремоделирования желудочков у пациента после перенесенного инфаркта миокарда, и относится к диагностическим наборам для измерения уровней этих биомаркеров. При определении данных биомаркеров в крови на вторые сутки после инфаркта миокарда у больных с пониженным содержанием VEGFB и повышенной концентрацией TNBS1 и PGF в крови прогнозируется высокий риск развития ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка [10]. Последнее обстоятельство является одним из признаков ИКМП, однако о диагностике или прогнозировании ИКМП описании не отмечено, что является его недостатком в отношении верификации диагноза ИКМП. Метод отражает патогенез ИКМП и доступен для широкой клинической практики, однако может быть использован только в остром периоде инфаркта миокарда, а для мониторинга развития ИКМП у больных в течение нескольких месяцев после инфаркта миокарда метод не применим.

В литературе описываются способы дифференциальной диагностики ишемической и неишемической кардиомиопатии с помощью различных методов визуализации сердца, кроме его ультразвукового исследования, таких как сцинтиграфия, позитронно-эмиссионная, однофотонная компьютерная и магнитно-резонансная томографии, демонстрирующие особенности перфузии и метаболизма миокарда на тканевом уровне при ИКМП [11, 12]. Основным недостатком этих прогрессивных методик является их очень высокая стоимость и необходимость в сложном и дорогостоящем оборудовании,

имеюемся только в крупных стационарах.

Близким по назначению к предлагаемому методу, является применение классических критериев G.M. Felker и соавт. (2002) для диагностики ИКМП, в том числе и среди больных ИБС: если у пациента обнаруживается фракция выброса левого желудочка
 5 менее 40%, конечно-систолический индекс более 60 мл/м², инфаркт миокарда в анамнезе, стеноз более 75% ствола левой коронарной артерии или двух и более магистральных артерий сердца, то диагностируется ИКМП [13]. Недостатком метода является необходимость в проведении коронарографии, которая является инвазивным и
 10 достаточно дорогостоящим методом исследования, осуществляемым в специализированных стационарах, и ультразвукового исследования сердца, которое неинвазивно и доступно в клинической практике, но регистрирует уже факт деформации сердца при имеющейся ИКМП и не способно выявить молекулярно-клеточные механизмы ее развития, которые всегда предшествуют клинической манифестации
 15 любого заболевания. Между тем, разработка способа диагностики ИКМП по молекулярно-клеточным параметрам периферической крови позволила бы получить неинвазивный, умеренный по стоимости и не имеющий противопоказаний метод диагностики ИКМП у больных ИБС, отражающий механизмы развития кардиомиопатии и способный выявить их еще до формирования общепринятых критериев ИКМП и применимый для мониторинга в течение нескольких месяцев после инфаркта миокарда.
 20 Это предоставит возможность провести своевременную терапию заболевания, когда сердце еще не подверглось необратимым изменениям.

Таким образом, ни один из описанных способов не позволяет в амбулаторных условиях и с небольшими затратами выявлять патогенетические факторы развития ИКМП, которые предшествуют ее манифестации у больных ИБС через несколько
 25 месяцев после инфаркта миокарда, что определяет актуальность и необходимость выполнения поисковых работ.

Новая техническая задача изобретения - разработка доступного и малоинвазивного способа диагностики ИКМП по составу периферической крови у больных ИБС, способного выявлять молекулярно-клеточные механизмы развития ИКМП и
 30 позволяющего осуществлять периодический ее мониторинг в течение длительного периода после инфаркта миокарда.

Для решения поставленной задачи по разработке способа диагностики развития ИКМП у больных ИБС путем оценки состава периферической крови определяют относительное содержание неклассических моноцитов (относительно общей численности
 35 моноцитов) и концентрацию галектина-3 в крови из кубитальной вены, взятой у пациента утром натощак. Значения обоих параметров помещают в оригинальную формулу расчета показателя логистической регрессии (P):

$$P = \exp(0,41 - 0,65 \times X_{\text{Некл}} + 0,59 \times X_{\text{Гал-3}}) / (1 + \exp(0,41 - 0,65 \times X_{\text{Некл}} + 0,59 \times X_{\text{Гал-3}})),$$

где: 0,41 - константа;

0,65 и 0,59 - численные значения являются коэффициентами;

$X_{\text{Некл}}$ - содержание неклассических моноцитов в крови (% от моноцитов);

$X_{\text{Гал-3}}$ - концентрация галектина-3 в плазме крови (нг/мл);

P - показатель логистической регрессии, отражающий вероятность развития
 45 ишемической кардиомиопатии;

при целочисленном значении P, равным «1», диагностируют развитие ИКМП; при целочисленном значении P, равным «0» - ИБС без ишемической кардиомиопатии, при этом чем ближе дробное значение P к «1», тем выше риск развитие ИКМП.

Разработка предлагаемого способа диагностики развития ишемической кардиомиопатии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) путем оценки состава периферической крови основана на результатах экспериментальных и клинических исследований. Предпринято углубленное клиничко-лабораторное обследование 52

5 больных (45 мужчин и 7 женщин) с ИБС в возрасте от 44 до 70 лет (средний возраст 62,5 [57,0; 66,5] лет) с верифицированной стенокардией напряжения III (реже II или IV) функционального класса, которым выполнялась операция коронарного шунтирования.

10 Взятие крови у больных ИБС проводили утром натощак в день операции. При поступлении больного в операционный блок до индукции его в наркоз забирали 10 мл венозной крови, которую стабилизировали гепарином (25 МЕ/мл). У всех испытуемых было получено информированное согласие на участие в исследовании.

15 Диагноз ИБС устанавливался на основании жалоб пациента, анамнестических и объективных данных, совокупности параклинических показателей (электрокардиография, эхокардиография, кардиовентрикулография, сцинтиграфия, магнитно-резонансная томография, эмиссионная компьютерная томография).

20 Гемодинамически значимый стеноз двух и более коронарных артерий (более 75% от общей площади сечения сосуда) и/или полная окклюзия левой коронарной артерии являлись показанием для проведения коронарного шунтирования. Все больные вне зависимости от наличия ишемической кардиомиопатии (ИКМП) имели острый инфаркт миокарда в анамнезе. Критериями диагностики ИКМП являлось снижение фракции выброса левого желудочка $\leq 40\%$, острый инфаркт или реваскуляризация миокарда в анамнезе, $\geq 75\%$ стеноз левой основной или проксимальной части левой нисходящей артерии или $\geq 75\%$ стеноз двух или более эпикардальных сосудов.

25 Критериями исключения из исследования было наличие онкопатологии, аутоиммунных и гематологических заболеваний, аллергического процесса в стадии обострения, ВИЧ-инфекции, хронических вирусных гепатитов, сифилиса, проведение курсов иммуномодулирующей терапии, обострение хронического или дебют острого инфекционного заболевания в момент исследования, отказ от исследования.

30 Больные с ИБС были распределены на 2 группы: 30 пациентов с ишемической кардиомиопатией (ИКМП; 27 мужчин и 3 женщины, средний возраст 61,0 [56,0; 64,0] лет) и 22 пациента без ИКМП (18 мужчин и 4 женщины, средний возраст 64,0 [59,5; 68,0] лет) (табл. 1). Группу контроля составили 18 относительно здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с группами пациентов (14 мужчин и 4 женщины, средний возраст 56,0 [43,0; 65,0] лет). Длительность течения ИБС составляла от

35 нескольких месяцев до 17 лет; функциональный класс недостаточности кровообращения по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА, 1964 г.) соответствовал II классу, реже III или I классу. Степень выраженности стеноза коронарных артерий рассчитывалась как усредненный показатель для каждого больного и была сопоставимой в группах пациентов. Конституционально большая часть больных имела

40 избыточный вес или ожирение. Половина пациентов имела никотиновую зависимость. Доля курящих лиц была несколько больше среди больных ИБС без ИКМП, чем с ИКМП, однако без достоверных межгрупповых различий. Среди метаболических отклонений наиболее часто встречалась дислипидемия, реже гипергликемия. Нарушение скорости клубочковой фильтрации и как следствие хроническая болезнь почек, в

45 большинстве случаев не имели взаимосвязи с диагностированным ранее заболеванием мочевыделительной системы. Наиболее распространенной сопутствующей патологией являлись: гипертоническая болезнь III степени, хроническая недостаточность мозгового кровообращения (атеросклероз сосудов мозга), патология желудочно-кишечного тракта

(гастрит, реже язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки). Часть пациентов имела сахарный диабет типа 2, заболевания печени (хронический холецистит), патологию легких (хроническая обструктивная болезнь легких, хронический бронхит), хроническую венозную недостаточность (варикозная болезнь нижних конечностей, хронический геморрой) (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп больных с ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией.

Показатели	Больные ИБС без ИКМП	Больные ИБС с ИКМП	p-value
1	2	3	4
Количество больных:	22	30	-
мужчины, %	18 (81,81%)	27(90,00%)	0,658
женщины, %	4 (18,18%)	3(10,00%)	0,658
Возраст, лет	64,0 [59,5; 68,0]	61,0 [56,0; 64,0]	0,110
Продолжительность ИБС, лет	5,00 [2,00; 9,25]	3,00 [1,00; 7,00]	0,171
Курение	15 (68,18%)	12 (40,0%)	0,084
Индекс массы тела, кг/м ²	29,65 [26,25; 32,75]	28,00 [26,75; 31,25]	0,530
Функциональный класс стенокардии	II	7 (23,33%)	0,916
	III	16 (72,73%)	0,870
	IV	2 (9,09%)	0,714
Функциональный класс недостаточности крово-обращения (по NYHA)	I	2 (6,67%)	0,840
	II	9 (40,91%)	0,187
	III	11 (50,00%)	0,240
Фракция выброса ЛЖ, %	59,50 [50,25; 67,00]	30,00 [22,00; 36,00]	<0,001
Масса миокарда ЛЖ, г	187,5 [142,8; 215,0]	233,5 [222,3; 265,3]	0,001
Статины	19 (86,36%)	25 (83,33%)	0,929
Блокаторы Ca ²⁺ -каналов	14 (63,6%)	0 (0%)	<0,001
Гипертоническая болезнь III степени	18 (81,81%)	21 (70,00%)	0,517
Выраженность стеноза коронарных артерий, %	74,38 [67,50; 75,00]	67,50 [56,25; 75,00]	0,392
Дислипидемия	20 (90,9%)	23 (76,7%)	0,332
	Концентрация холестерина в крови (достигнута медикаментозно), ммоль/л	3,29 [3,00; 3,70]	4,00 [3,60; 4,80]
ХНМК, %	13 (59,1%)	27 (90,0%)	0,023
Хроническая венозная недостаточность, %	3 (13,6%)	7 (23,3%)	0,603
Сахарный диабет 2 типа	7 (31,82%)	2 (6,67%)	0,046
Патология ЖКТ: - язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, - гастрит	5 (22,73%)	3 (10,00%)	0,396
	15 (68,2%)	16 (53,3%)	0,428
Заболевания печени и желчевыводящих путей	3 (13,67%)	2 (6,67%)	0,714
Хроническая болезнь почек	5 (22,73%)	10 (33,33%)	0,600
Легочные заболевания	3 (13,67%)	5 (16,67%)	0,929

Примечание. ЛЖ – левый желудочек, ХНМК – хронические нарушения мозгового кровообращения, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, p – уровень статистической значимости различий между группами больных; здесь и далее в таблицах: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИКМП – ишемическая кардиомиопатия.

Частота встречаемости сопутствующей патологии в группах больных ИБС была сопоставимой, за исключением сахарного диабета типа 2 и хронической недостаточности мозгового кровообращения: первый чаще обнаруживался у больных ИБС без ИКМП, а вторая - у пациентов, страдающих ИКМП (табл. 1). Кроме того, в соответствии с основным диагнозом различия обнаруживались и между функциональными параметрами миокарда по данным ультразвукового исследования сердца: у больных ИКМП отмечались меньшие значения фракции выброса и конечного систолического давления левого желудочка при большей величине массы его миокарда и конечного

диастолического давления (табл. 1).

На этапе дооперационного лечения пациенты получали нитраты (изосорбид-5мононитрат), бета-адреноблокаторы (бисопролол, метопролол, небивалол и их генерики), блокаторы кальциевых каналов (амлодипин, лерканидипин и их аналоги), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл, квадроприл, периндоприл и их генерики), петлевые и калийсберегающие диуретики (фуросемид, торасемид, спиронолактон). В обеих группах пациенты получали сходное лечение с применением антикоагулянтов (фраксипарин, ривароксабан, апиксабан), антиагрегантов (клопидогрел, ацетилсалициловая кислота и их аналоги), статинов (генерикиаторвастатина, розувастатина).

Медикаментозная терапия проводилась с учетом оценки полипрагмазии, суточные дозировки не превышали среднетерапевтический порог. В некоторых случаях для поддержания стойкой ремиссии хронических воспалительных заболеваний были использованы антибиотики (цефазолин) и нестероидные противовоспалительные средства (кеторолак, диклофенак) без статистически значимых различий между группами (7,69 и 9,62% соответственно). Пациентам с отягощенным анамнезом по желудочно-кишечным заболеваниям назначались для гастропротекции ингибиторы протонной помпы (омепразол, эзомепразол). Пациенты с нарушением толерантности к глюкозе или сахарным диабетом типа 2 получали метформин и его генерики. Больным с бронхолегочной патологией, в том числе хронической обструктивной болезнью легких, назначался бромгексин; ситуативно, для купирования симптоматики - преднизолон (ингаляционно). Некоторым пациентам для коррекции железодефицита назначался сорбифер. Также ряд пациентов получали противоаритмические средства (ивабрадин, амиодорон). Два пациента получали сердечные гликозиды (дигоксин): по одному случаю в каждой группе лиц; одна пациентка с ИКМП получала L-тироксин.

В целом фармакотерапия в группах пациентов с ИБС была сходной, за исключением более широкого применения блокаторов кальциевых каналов в группе больных ИБС без ИКМП, в отличие от пациентов с ИКМП, которым эти препараты не назначались (табл. 1). Подобный терапевтический подход продиктован опасностью назначения блокаторов кальциевых каналов при ИКМП, характеризующейся сократительной дисфункцией миокарда и низкой (менее 40%) фракцией выброса левого желудочка.

Идентификация субпопуляционного состава моноцитов в цельной крови проводилась методом проточной цитофлуориметрии. Этапу определения иммунофенотипов моноцитов предшествовала деструкция эритроцитов в гипотонической среде. Для этого использовался коммерческий лизирующий буфер (FACSLysingsolution («BD Biosciences», США) в соответствии с протоколом производителя. После чего методом проточной лазерной двухцветной цитофлуориметрии в подготовленном материале определяли относительное содержание переходных ($CD14^+CD16^-$), классических ($CD14^{++}CD16^-$), промежуточных ($CD14^{++}CD16^+$), неклассических ($CD14^+CD16^{++}$) моноцитов; при этом за 100% принимались все клетки, положительные по CD14. В качестве флуоресцентных меток для CD14 и CD16 применяли флуоресцеинизотиоцианат (CD14-FITC) и фикоэритрин (CD16-PE) в соответствии с инструкциями производителей («BD Biosciences», США).

Концентрацию интерлейкинов IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерферона гамма (IFN- γ), колониестимулирующего фактора макрофагов (M-CSF) и галектина-3 в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов согласно протоколам производителей: «IL-1 бета-ИФА-БЕСТ», «IL-4-ИФА-БЕСТ», «IL-6-ИФА-БЕСТ», «IL-10-ИФА-БЕСТ», «альфа-

TNF-ИФА-БЕСТ» и «гамма-IFN-ИФА-БЕСТ» производства АО «Вектор-БЕСТ» (г. Новосибирск); «RayBioHuman M-CSF ELISA Kit» («RayBiotech», США), галектин-3 («Thermofisher Scientific», США).

С целью определения дифференциальной значимости изучаемых параметров крови для классификации больных ИБС на пациентов, страдающих и не страдающих ИКМП, был выполнен логистический регрессионный анализ, который предполагает объединение двух групп пациентов с различным исходом (ИБС без ИКМП или ИБС с ИКМП) в единую выборку с присвоением двух различных рангов пациентам различных групп. Данный анализ проводился только для показателей, характеризующихся отличительными особенностями между группами больных или по сравнению со здоровыми донорами, а именно для численности моноцитов всех четырех субпопуляций в крови, а также для концентрации IL-10, M-CSF и галектина-3 в крови.

Логистический регрессионный анализ позволил сгенерировать несколько математических моделей, описывающих зависимость развития ИКМП (значение функции 1) или ее отсутствие (значение функции 0) от ряда обозначенных выше параметров (табл. 2).

Таблица 2. Параметры логистического регрессионного анализа для классификации больных ишемической болезнью сердца на лиц, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией.

20

Показатель (число больных)	Статистические параметры	Значение свободного члена в формуле	Значение коэффициента пере- менной
1	2	3	4
Классические моноциты, % (22)	Оценка	-0,557	0,015
	P	0,498	
	OR модели	2,00	
	Доля ВКС, %	59,09	
Промежуточные моноциты, % (25)	Оценка	1,138	-0,022
	P	0,246	
	OR модели	2,67	
	Доля ВКС, %	64,00	
Неклассические моноциты, % (20)	Оценка	2,978	-0,434
	P	p=0,009	
	OR модели	5,44	
	Доля ВКС, %	70,00	
Переходные моноциты, % (20)	Оценка	-1,540	0,428
	P	0,054	
	OR модели	4,20	
	Доля ВКС, %	65,00	
IL-10, пг/мл (32)	Оценка	-2,378	0,086
	P	0,082	
	OR модели	4,84	
M-CSF, пг/мл (31)	Оценка	-0,665	0,625
	P	0,108	
	OR модели	1,47	
	Доля ВКС, %	54,84	
Галектин-3, нг/мл (30)	Оценка	-3,239	0,442
	P	0,013	
	OR модели	5,50	
	Доля ВКС, %	70,00	

45

Примечание. Здесь и в таблице 3: OR – отношение шансов, ВКС – верно классифицированные случаи диагноза.

Среди семи полученных моделей статистически значимыми оказались только две -

это зависимость диагностирования ИКМП от содержания неклассических моноцитов (формула 1) и концентрации галектина-3 в крови (формула 2) у больных ИБС.

$$P = \exp(2,98 - 0,43 \times X_{\text{некл}}) / (1 + \exp(2,98 - 0,43 \times X_{\text{некл}})) \quad (1),$$

$$P = \exp(-3,24 + 0,44 \times X_{\text{гал-3}}) / (1 + \exp(-3,24 + 0,44 \times X_{\text{гал-3}})) \quad (2),$$

где: $X_{\text{некл}}$ - содержание неклассических моноцитов в крови (%),

$X_{\text{гал-3}}$ - содержание галектина-3 в крови (нг/мл),

P - прогнозируемая вероятность (1 - ИКМП, 0 - ИБС без ИКМП).

Полученные статистически значимые модели характеризовались достаточно высокой долей верно классифицируемых случаев (прогнозируемая вероятность диагностики ИКМП или ИБС без ИКМП по модели совпадала с наблюдаемым диагнозом) - 70%.

С целью увеличения доли верно классифицируемых случаев при диагностике ИКМП была рассчитана многофакторная логистическая регрессия, оценивающая одновременно содержание неклассических моноцитов и концентрацию галектина-3 в крови у 16 больных ИБС (табл. 3).

Таблица 3. Параметры многофакторного логистического регрессионного анализа для классификации больных ишемической болезнью сердца на лиц, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией.

Статистические параметры	Значение свободного члена в формуле	Значение коэффициента для переменной «неклассические моноциты»	Значение коэффициента для переменной «галектин-3»
Оценка	0,406	-0,647	0,594
P	0,005		
OR модели	21		
Доля ВКС, %	81,25		

В соответствии с результатами данного анализа была получена формула многофакторной логистической регрессии (формула 3). Модель оказалась статистически значимой при $p < 0,01$ и позволила верно классифицировать 81,25% случаев (прогнозируемая вероятность диагностики ИКМП или ИБС без ИКМП по модели совпадала с наблюдаемым диагнозом).

$$P = \exp(0,41 - 0,65 \times X_{\text{некл}} + 0,59 \times X_{\text{гал-3}}) / (1 + \exp(0,41 - 0,65 \times X_{\text{некл}} + 0,59 \times X_{\text{гал-3}})) \quad (3),$$

где: $X_{\text{некл}}$ - содержание неклассических моноцитов в крови (%),

$X_{\text{гал-3}}$ - содержание галектина-3 в крови (нг/мл),

P - прогнозируемая вероятность (1 - ИКМП, 0 - ИБС без ИКМП).

Для всех трех статистически значимых моделей, описываемых формулами логистической регрессии 1, 2 и 3, были вычислены значения чувствительности и специфичности (табл. 4).

Таблица 4. Значения чувствительности и специфичности моделей логистической регрессии для классификации больных ишемической болезнью сердца на лиц, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией

Модель логистической регрессии	Чувствительность, %	Специфичность, %
Формула 1	70,00	70,00
Формула 2	71,43	68,75
Формула 3	85,71	77,78

Обе модели логистической регрессии, основанные на оценке только содержания неклассических моноцитов или концентрации галектина-3 в крови, имели сопоставимые и невысокие уровни специфичности и чувствительности (табл. 4). Однако модель многофакторной логистической регрессии, учитывающая оба показателя (формула 3),

характеризовалась большей чувствительностью и специфичностью, чем однофакторные. При этом ее чувствительность превышала уровень 80%, а специфичность практически соответствовала таковому. Данное обстоятельство позволяет рекомендовать формулу 3 для выявления среди больных ИБС пациентов с риском формирования ИКМП, которые подлежат в последующем детальному обследованию с целью верификации диагноза общепринятыми методами.

Клинический пример 1.

Больной М., 62 г. Диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения III функционального класса, постинфарктный кардиосклероз (2017 г.), недостаточность кровообращения II функционального класса NYHA, фракция выброса левого желудочка 58%, длительность ИБС 9 лет. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 3-ей степени, сахарный диабет типа 2, язвенная болезнь желудка (ремиссия). В крови, взятой утром натощак, содержание неклассических моноцитов и галектина-3 составило 8,11% (от общей численности моноцитов) и 5,7 нг/мл. Полученные значения подставляют в разработанную формулу логистической регрессии:

$$P = \exp(0,41 - 0,65 \times 8,11 + 0,59 \times 5,7) / (1 + \exp(0,41 - 0,65 \times 8,11 + 0,59 \times 5,7)) = \\ = \exp(-1,4985) / (1 + \exp(-1,4985)) = 0,2235 / 1,2235 = 0,1826.$$

Рассчитанный показатель логистической регрессии, отражающий вероятность наличия ИКМП у данного пациента, составил 0,1826, а его целочисленное значение в бинарной системе событий (или есть, или нет ИКМП) по математическим законам округления цифр равняется 0. Согласно разработанной формуле, значение вероятности 1 свидетельствует о наличии ИКМП, а 0 - об ее отсутствии у пациента, следовательно, величина показателя логистической регрессии 0,1826 дает основания исключить диагноз ИКМП у данного пациента. Действительно, у больного М. ИКМП не была обнаружена, поскольку фракция выброса левого желудочка составила 58%, что не соответствует критериям ИКМП по G.M. Felker.

Клинический пример 2.

Больной Р., 59 лет. Диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения III функционального класса, постинфарктный кардиосклероз (2019 г.), недостаточность кровообращения III функционального класса NYHA, фракция выброса левого желудочка 36%, длительность ИБС 5 лет. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 3-ей степени, язвенная болезнь желудка (ремиссия), мочекаменная болезнь. В крови, взятой утром натощак, содержание неклассических моноцитов и галектина-3 составило 5,05% (от общей численности моноцитов) и 9,2 нг/мл. Полученные значения подставляют в разработанную формулу логистической регрессии:

$$P = \exp(0,41 - 0,65 \times 5,05 + 0,59 \times 9,2) / (1 + \exp(0,41 - 0,65 \times 5,05 + 0,59 \times 9,2)) = \\ = \exp(2,5555) / (1 + \exp(2,5555)) = 12,8777 / 13,8777 = 0,9279.$$

Рассчитанный показатель логистической регрессии, отражающий вероятность наличия ИКМП у данного пациента, составил 0,9279, а его целочисленное значение в бинарной системе событий (или есть, или нет ИКМП) по математическим законам округления цифр равняется 1. Согласно разработанной формуле, значение вероятности 1 свидетельствует о наличии ИКМП, а 0 - об ее отсутствии у пациента, следовательно, величина показателя логистической регрессии 0,9279 дает основания установить развитие ИКМП у данного пациента. Действительно, у больного Р. была диагностирована ИКМП по критериям G.M. Felker, включая пониженную фракция выброса левого желудочка менее 40% (у больного Р. она составила 36%).

Таким образом, применение предлагаемого способа диагностики развития ИКМП у больных ИБС и внедрение его в клиническую практику кардиологических отделений

позволяет верифицировать ИКМП по составу периферической крови и отражает клеточно-молекулярные механизмы ее развития, что дает возможность кардиологу выявить среди больных ИБС пациентов с развившейся ИКМП. В целом, результат применения способа будет выражаться в повышении качества и продолжительности жизни пациентов с ИКМП, поскольку ранняя диагностика ИКМП и мониторинг пациентов с риском ее формирования позволят проводить своевременную фармакотерапию заболевания и эффективное хирургическое вмешательство на сердце, еще не подвергшемся необратимым изменениям.

Источники информации:

10 1. Патент RU №2299684 C1, опубл. 27.05.2007 «Способ дифференциальной диагностики дилатационной кардиомиопатии и ишемической болезни сердца по данным эхокардиографического исследования».

2. Патент RU №2310372 C1, опубл. 20.11.2007 «Способ прогнозирования послеоперационного ремоделирования сердца у больных ишемической кардиомиопатией».

3. Патент US №20140024019, опубл. 23.01.2014 «Methods and means for monitoring disruption of tissue homeostasis in the total body».

4 Патент AU №2008275877B2, опубл. 22.01.2009 «Differential expression of microRNAs in nonfailing versus failing human hearts ».

20 5 Патент CN №110195104A, опубл. 03.09.2019 «A Molecular marker for predicting ischemic cardiomyopathy».

6 Патент CN №109762884A, опубл. 17.05.2019 «Use of genes and expression products thereof in ischemic cardiomyopathy».

7 Патент CN №109486939 A, опубл. 19.03.2019 «Application of the gene marker in ischemic cardiomyopathy diagnosis».

8 Патент CN №109576361 A, опубл. 05.04.2019 «A kind of biomarker relevant to ischemic cardiomyopathy occurrence and development».

9 Патент US №2005158756A1, опубл. 21.07.2005 «Identification of a gene expression profile that differentiates ischemic and nonischemic cardiomyopathy».

30 10 Патент US №2016188835A1, опубл. 30.06.2016 «Biomarkers».

11 Ananthasubramaniam K., Dhar R., Cavalcante J.L. Role of multimodality imaging in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy // Heart Fail Rev 2011 Jul;16(4):351-67. doi: 10.1007/s10741-010-9218-y.

35 12 Шипулин В.М., Пряхин А.С., Андреев С.Л., Шипулин В.В., Козлов Б.Н. Современное состояние проблемы хирургического лечения ишемической кардиомиопатии. Кардиология. 2019. Т. 59. № 9. С. 71-82.

13. Felker, G.M. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research / G.M. Felker, L.K. Shaw, C.M. O'Connor // J Am Coll Cardiol. - 2002. - N 39. - P. 210-218. - DOI 10.1016/s0735-1097(01)01738-7.

40 Способ диагностики развития ишемической кардиомиопатии у больных ишемической болезнью сердца

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп больных с ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией.

45 Таблица 2. Параметры логистического регрессионного анализа для классификации больных ишемической болезнью сердца на лиц, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией.

Таблица 3. Параметры многофакторного логистического регрессионного анализа для классификации больных ишемической болезнью сердца на лиц, страдающих и не

страдающих ишемической кардиомиопатией.

Таблица 4. Значения чувствительности и специфичности моделей логистической регрессии для классификации больных ишемической болезнью сердца на лиц, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией

Табл. 1

Показатели	Больные ИБС без ИКМП	Больные ИБС с ИКМП	p-value	
1	2	3	4	
Количество больных:	22	30	-	
мужчины, %	18 (81,81%)	27(90,00%)	0,658	
женщины, %	4 (18,18%)	3(10,00%)	0,658	
Возраст, лет	64,0 [59,5; 68,0]	61,0 [56,0; 64,0]	0,110	
Продолжительность ИБС, лет	5,00 [2,00; 9,25]	3,00 [1,00; 7,00]	0,171	
Курение	15 (68,18%)	12 (40,0%)	0,084	
Индекс массы тела, кг/м ²	29,65 [26,25; 32,75]	28,00 [26,75; 31,25]	0,530	
Функциональный класс стенокардин	II	4 (18,18%)	7 (23,33%)	0,916
	III	16 (72,73%)	20 (66,67%)	0,870
	IV	2 (9,09%)	3 (10,00%)	0,714
Функциональный класс недостаточности крово-обращения (по NYHA)	I	2 (9,09%)	2 (6,67%)	0,840
	II	9 (40,91%)	19 (63,33%)	0,187
	III	11 (50,00%)	9 (30,00)	0,240
Фракция выброса ЛЖ, %	59,50 [50,25; 67,00]	30,00 [22,00; 36,00]	<0,001	
Масса миокарда ЛЖ, г	187,5 [142,8; 215,0]	233,5 [222,3; 265,3]	0,001	
Статины	19 (86,36%)	25 (83,33%)	0,929	
Блокаторы Ca ²⁺ -каналов	14 (63,6%)	0 (0%)	<0,001	
Гипертоническая болезнь III степени	18 (81,81%)	21 (70,00%)	0,517	
Выраженность стеноза коронарных артерий, %	74,38 [67,50; 75,00]	67,50 [56,25; 75,00]	0,392	
Дислипидемия	20 (90,9%)	23 (76,7%)	0,332	
	Концентрация холестерина в крови (достигнута медикаментозно), ммоль/л	3,29 [3,00; 3,70]	4,00 [3,60; 4,80]	0,140
ХНМК, %	13 (59,1%)	27 (90,0%)	0,023	
Хроническая венозная недостаточность, %	3 (13,6%)	7 (23,3%)	0,603	
Сахарный диабет 2 типа	7 (31,82%)	2 (6,67%)	0,046	
Патология ЖКТ:	5 (22,73%)	3 (10,00%)	0,396	
	- язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки,	15 (68,2%)	16 (53,3%)	0,428
	- гастрит			
Заболевания печени и желчевыводящих путей	3 (13,67%)	2 (6,67%)	0,714	
Хроническая болезнь почек	5 (22,73%)	10 (33,33%)	0,600	
Легочные заболевания	3 (13,67%)	5 (16,67%)	0,929	

Примечание. ЛЖ - левый желудочек, ХНМК - хронические нарушения мозгового кровообращения, ЖКТ - желудочно-кишечный тракт, p - уровень статистической значимости различий между группами больных; здесь и далее в таблицах: ИБС - ишемическая болезнь сердца, ИКМП - ишемическая кардиомиопатия.

Табл. 2

Показатель (число больных)	Статистические параметры	Значение свободного члена в формуле	Значение коэффициента переменной
1	2	3	4
Классические моноциты, % (22)	Оценка	-0,557	0,015
	P		0,498
	OR модели		2,00
	Доля ВКС, %		59,09
Промежуточные моноциты, % (25)	Оценка	1,138	-0,022
	p		0,246
	OR модели		2,67
	Доля ВКС, %		64,00

5	Неклассические моноциты, % (20)	Оценка	2,978	-0,434
		Р	p=0,009	
		OR модели	5,44	
		Доля ВКС, %	70,00	
10	Переходные моноциты, % (20)	Оценка	-1,540	0,428
		Р	0,054	
		OR модели	4,20	
		Доля ВКС, %	65,00	
15	IL-10, пг/мл (32)	Оценка	-2,378	0,086
		Р	0,082	
		OR модели	4,84	
		М-CSF, пг/мл (31)	Оценка	-0,665
Р	0,108			
OR модели	1,47			
Доля ВКС, %	54,84			
20	Галектин-3, нг/мл (30)	Оценка	-3,239	0,442
		Р	0,013	
		OR модели	5,50	
		Доля ВКС, %	70,00	

Примечание. Здесь и в таблице 3: OR - отношение шансов, ВКС - верно классифицированные случаи диагноза.

Табл. 3

20

Статистические параметры	Значение свободного члена в формуле	Значение коэффициента для переменной «неклассические моноциты»	Значение коэффициента для переменной «галектин-3»
Оценка	0,406	-0,647	0,594
Р	0,005		
OR модели	21		
Доля ВКС, %	81,25		

25

Табл. 4

Модель логистической регрессии	Чувствительность, %	Специфичность, %
Формула 1	70,00	70,00
Формула 2	71,43	68,75
Формула 3	85,71	77,78

30

(57) Формула изобретения

Способ диагностики развития ишемической кардиомиопатии у больных ишемической болезнью сердца, заключающийся в оценки состава периферической крови из кубитальной вены, отличающийся тем, что определяют относительное содержание неклассических моноцитов в крови и концентрацию галектина-3 в плазме крови, с последующим расчетом показателя логистической регрессии (Р):

$$P = \exp(0,41 - 0,65 \times X_{\text{Некл}} + 0,59 \times X_{\text{Гал-3}}) / (1 + \exp(0,41 - 0,65 \times X_{\text{Некл}} + 0,59 \times X_{\text{Гал-3}})),$$

где: 0,41 – константа;

0,65 и 0,59 – численные значения являются коэффициентами;

$X_{\text{Некл}}$ – содержание неклассических моноцитов в крови - % от моноцитов;

$X_{\text{Гал-3}}$ – концентрация галектина-3 в плазме крови (нг/мл);

и при целочисленном значении Р, равном «1», диагностируют развитие ишемической кардиомиопатии, при целочисленном значении Р, равном «0» – отсутствие ишемической кардиомиопатии.

45