

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Пономарева Ольга Владимировна

**Комплексная оценка и прогноз у пациентов с кардиоренометаболическим
синдромом и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной
фракцией выброса**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Смирнова Елена Амишевна

Рязань – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1. Современный взгляд на проблему ХСНсФВ.....	17
1.2. Патофизиологические и биохимические основы развития КРМС и ХСНсФВ.....	20
1.3. Клиническое фенотипирование пациентов с ХСНсФВ	29
1.4. Современные возможности диагностики ХСНсФВ	36
1.5. Подходы к терапии пациентов с ХСНсФВ и КРМС.....	44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
2.1. Материалы исследования	50
2.2. Методы исследования	52
2.3. Характеристика исследуемой когорты пациентов.....	59
2.4. Статистическая обработка данных	63
2.5. Ограничения исследования	66
ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С КРМС И ХСНсФВ, ИХ ДЕМОГРАФИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ, КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ, ПРОГНОЗ (РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ).....	67
3.1. Общая характеристика пациентов с ХСНсФВ, особенности фенотипических кластеров	67
3.2. Анализ медикаментозной терапии пациентов с КРМС и ХСНсФВ	72
3.3. Выживаемость и повторные госпитализации при КРМС и ХСНсФВ.....	77
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЙ И БИОМАРКЕРНЫЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ С КРМС И ХСНсФВ (ПРОСПЕКТИВНЫЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ).....	82
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С КРМС И ХСНсФВ.....	92
5.1. Оценка параметров качества жизни пациентов с ХСНсФВ	92

5.2. Приверженность к терапии пациентов с КРМС и ХСНсФВ	96
ГЛАВА 6. ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ С КРМС И ХСНсФВ.....	105
6.1. Предикторы неблагоприятного исхода через 6 месяцев наблюдения в группе КРМС и ХСНсФВ.....	105
6.2. Факторы, влияющие на долгосрочный прогноз пациентов с КРМС и ХСНсФВ	109
6.3. Клинический пример. Влияние клинического, лабораторного, инструментального профиля и терапии пациента с КРМС и ХСНсФВ на прогноз	116
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	124
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	136
ВЫВОДЫ	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	144
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	145
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	147
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	150

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) является доминирующей формой сердечной недостаточности (СН) по данным отечественных и зарубежных регистров [40, 46, 49, 58, 77, 84, 117]. Согласно «Универсальному определению и классификации сердечной недостаточности» пациент с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) заведомо коморбиден, так как это клинический синдром различной этиологии и патофизиологии, в формирование которого значимый вклад вносит сопутствующая патология [61].

Особый интерес представляют больные с ХСНсФВ, имеющие кардиоренометаболический синдром (КРМС) – пациенты с ожирением, нарушением углеводного и липидного обмена, функции почек. По данным Всемирной организации здравоохранения, более 1,9 миллиарда взрослых старше 18 лет имеют избыточную массу тела, а 650 миллионов страдают ожирением. Согласно последним оценкам, почти 1 миллиард населения мира будет иметь ожирение к 2030 году [103]. Заболеваемость сахарным диабетом (СД) 2 типа также приобретает характер пандемии – на сегодня 8,5% человек старше 18 лет страдает СД. Ожидается, что к 2035 году более 592 миллионов населения будут иметь данное заболевание [118]. Глобальная распространенность хронической болезни почек (ХБП) стадий 3А-5 составляет 10,6%, представляя собой серьезную угрозу для здравоохранения [6]. Все эти заболевания, одновременно встречаясь у пациента, ускоряют прогрессирование сердечно-сосудистого континуума.

Среди больных с ХСНсФВ регистрируется высокая частота неблагоприятных исходов – такие пациенты госпитализируются примерно 1,4 раза в год, ежегодный уровень смертности составляет около 15% [133]. Однако, верификация диагноза ХСНсФВ в реальной клинической практике может быть затруднена. Сложности обусловлены необходимостью комплексной оценки состояния пациента,

трудностями в выделении больных высокого риска. Приоритетным направлением в их ведении является предотвращение прогрессирования СН.

С учетом высокой распространенности данного синдрома, представляется актуальным определение и установление распространенности различных клинических фенотипов ХСНсФВ, изучение биомаркерного профиля пациентов, основанного на патогенезе КРМС, с оценкой качества жизни (КЖ), применяемой терапии и приверженности к ней. Изложенные выше факты определили целесообразность изучения современного состояния проблемы коморбидных пациентов с КРМС и ХСНсФВ, в отношении поиска факторов риска, потенциально влияющих на прогноз.

Степень разработанности темы

Тенденция к кластерному фенотипированию пациентов с ХСН связана с направлением фокуса на персонифицированную и превентивную медицину. Этой проблеме посвящены работы Агеева Ф.Т. с соавт., Цыганковой О.В. с соавт., Полуниной Е.А. с соавт., которые выделяют следующие основные фенотипы пациентов ХСНсФВ: кардиометаболический (ожирение, метаболический синдром/СД 2 типа, артериальная гипертензия (АГ)); фенотип с синдромом дефицита натрийуретических пептидов (НУП) – молодые пациенты с диастолической дисфункцией, гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), АГ; фенотип пожилого пациента с ХБП, электрическим и миокардиальным ремоделированием, легочной гипертензией и дисфункцией правого желудочка. При этом работы по клиническому фенотипированию являются в основном обзорными и рассматривают все формы ХСН, вне зависимости от фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) [2, 29, 42]. Драгомирецкая Н.А. с соавт. выделяют 4 кластера пациентов с ХСН и ФВЛЖ>40%, в том числе и кардиометаболический. При оценке биомаркерного профиля у больных данного фенотипа выявлены наиболее высокие концентрации N-концевого пропептида натрийуретического пептида (NT-proBNP), растворимой формы супрессора туморогенности 2 (sST2) и галектина-3. Кроме

того, эти пациенты продемонстрировали худший прогноз [39].

Активно изучается проблема миокардиального фиброза (МФ) и его биомаркеров при ХСН. Гямджян К.А. и соавт. установили, что уровни галектина-3 и NT-proBNP плазмы крови обратно пропорционально коррелируют с сократительной функцией ЛЖ пациентов с ХСН. Повышенные уровни галектина-3 свидетельствуют о процессах фиброзировании, лежащих в основе ремоделирования миокарда у пациентов с ХСН, в особенности с низкой ФВЛЖ [10]. Подзолков В.И. с соавт. показали, что уровень галектина-3 у больных с ХСН больше зависит от снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), чем от ФВЛЖ. Высокий уровень галектина-3 может рассматриваться как фактор риска развития кардиоренального синдрома у пациентов с ХСН [9]. Ефремова Е.В. с соавт. изучали уровни фактора, индуцируемого гипоксией 1α (HIF- 1α) и NT-proBNP у пациентов с ХСН (в группе исследования преобладали больные с ХСНсФВ – 61,3%) и ХБП. Наблюдалась прямая связь между показателями HIF- 1α и NT-proBNP, при этом HIF- 1α не был связан с функциональным состоянием почек [8]. Ученые отмечают особую роль системного воспаления, вызываемого коморбидной патологией с последующим развитием МФ. Каштанова Е.В. и соавт. показали, что абдоминальное ожирение, СД 2 типа выраженно активируют системное воспаление, что доказано увеличением концентрации интерлейкинов в сыворотке крови [4]. В исследовании Ефремовой Л.С. с соавт. выявлено увеличение уровней таких биомаркеров как фактора некроза опухоли α и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 при прогрессировании ХСН, как результат хронического иммунновоспаления и атерогенеза у пациентов с СД. Положительная корреляция биомаркеров воспаления с показателями липидного обмена подтверждает роль системного воспаления в патогенезе сосудистых осложнений при СД и ХСН [12]. Маркерами нарушений углеводного обмена также являются карбоксиметиллизин (CML) и α -галактозидаза А (α -Gal А). Данные биомаркеры пока не изучались отечественными учеными в разрезе КРМС или ХСН, но в зарубежной литературе описано, что они могут стимулировать формирование МФ. Неконтролируемая гипергликемия приводит к гликированию

белков, конечным продуктом этого процесса является СМЛ, который активирует фибробласты к увеличению синтеза коллагена [54]. Метаболический стресс, возникающий при КРМС, провоцирует лизосомальную дисфункцию и дефицит α -Gal A, проявляясь в дальнейшем инфильтративным МФ и ХСНсФВ [148].

Таким образом, существует необходимость в проведении исследования с целью получения современного представления о фенотипах, характерных для ХСНсФВ. Вышеизложенные факты послужили обоснованием для подробного изучения пациентов с КРМС и ХСНсФВ, с определением демографических, клинических, лабораторных, инструментальных особенностей с учетом амбулаторной и стационарной подгрупп, группы сравнения (лиц без проявлений КРМС и ХСНсФВ). Отдельный интерес представляет поиск новых патогенетических биомаркеров КРМС и ХСНсФВ, уточнение их критических уровней для данной когорты больных, выявление их ассоциаций с функциональным статусом пациента.

Цель исследования

Провести комплексную оценку клинических, биомаркерных, эхокардиографических параметров, а также качество жизни и применяемую терапию у пациентов с КРМС и ХСНсФВ для выявления факторов, неблагоприятно влияющих на прогноз.

Задачи исследования

1. Выполнить клиническое фенотипирование пациентов с ХСНсФВ, госпитализированных в кардиологическое отделение многопрофильного стационара, выявить распространенность сочетания КРМС и ХСНсФВ, изучить их клиничко-инструментальные характеристики, коморбидность, подходы к диагностике, лечению, прогноз.
2. Оценить протеомные биомаркеры фиброза миокарда, гипоксии,

конечного гликирования, обмена гликофинголипидов у пациентов с КРМС и ХСНсФВ, выявив их ассоциации с клиническими и инструментальными параметрами.

3. Исследовать качество жизни, приверженность лечению и применяемую терапию пациентов с КРМС и ХСНсФВ.

4. Проанализировать краткосрочный (6 месяцев) и долгосрочный (12 месяцев) прогноз у пациентов с КРМС и ХСНсФВ и определить факторы риска неблагоприятного исхода (смерти от всех причин и/или сердечно-сосудистой госпитализации).

Научная новизна

Проведено клиническое фенотипирование пациентов с ХСНсФВ, госпитализированных в кардиологическое отделение многопрофильного стационара, с выделением конкретных профилей методом кластерного анализа, установлена высокая распространенность сочетания КРМС и ХСНсФВ – 69,9%. Продемонстрировано, что у пациентов с КРМС и ХСНсФВ зарегистрирована меньшая частота комбинированной конечной точки (ККТ) в течение 24 месяцев, чем у больных с ФВЛЖ \leq 49%. При этом, не выявлено значимых различий в бессобытийной выживаемости среди полученных клинических кластеров с ФВЛЖ \geq 50% и больными с ХСНнФВ.

Впервые выполнено проспективное исследование с комплексной оценкой пациентов с КРМС и ХСНсФВ, включающей демографические, анамнестические, клинические, лабораторные, инструментальные параметры, терапию. Анализ данных проведен в зависимости от половой принадлежности, амбулаторной и стационарной подгрупп. Для сравнительного исследования уровней биомаркеров введена группа лиц, сопоставимых по полу, возрасту, но не имеющих проявлений КРМС и ХСН. Выявлено, что для пациентов с КРМС и ХСНсФВ характерно повышение NT-proBNP, галектина-3, CML и снижение уровней HIF-1 α , α -Gal A относительно группы сравнения. Обнаружена связь изучаемых биомаркеров с

клинико-инструментальными характеристиками у пациентов с КРМС и ХСНсФВ, что может способствовать уточнению патогенетических механизмов заболевания.

Выявлены предикторы, влияющие на риск неблагоприятных исходов, что недостаточно изучено применительно к больным с КРМС и ХСНсФВ. Разработаны прогностические инструменты, предсказывающие вероятность сердечно-сосудистой госпитализации через 6 и 12 месяцев. Количество баллов по верификационной шкале H2FPEF вошло в обе математические модели, доказывая прогностическую ценность этого интегративного параметра. Установлены факторы, повышающие риск ККТ – смерти от любой причины и/или сердечно-сосудистой госпитализации: мужской пол, госпитализация при включении в исследование, повторная госпитализация через 6 месяцев, необходимость интенсификации диуретической терапии в течение одного года.

Теоретическая значимость работы

Настоящее исследование позволило получить данные о современном портрете пациентов с ХСНсФВ, структуре коморбидной патологии, подходах к диагностике и лечению, что способствует расширению имеющихся знаний об этой категории больных. Выявлена высокая распространенность фенотипа ХСНсФВ в сочетании с КРМС. Определены особенности биомаркеров МФ, окислительного стресса, конечного гликирования, обмена гликофинголипидов данных пациентов, специфика их эхокардиографических характеристик. Создана база данных, которая может служить основой для дальнейших исследований в этой области. Выявлены факторы риска неблагоприятного краткосрочного и долгосрочного прогноза пациентов с КРМС и ХСНсФВ с разработкой прогностических моделей.

Практическая значимость работы

Полученные данные о высокой распространенности и неблагоприятном прогнозе пациентов с КРМС и ХСНсФВ диктуют необходимость активного

выявления таких больных в реальной клинической практике с целью оптимизации терапии с учетом патогенетических особенностей. Продемонстрировано, что для верификации ХСНсФВ удобно пользоваться шкалой-алгоритмом H2FPEF, имеющей высокую клиническую ценность, так как увеличение количества баллов по данной шкале показало себя как предиктор неблагоприятного исхода для пациентов с КРМС и ХСНсФВ, как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Определены факторы неблагоприятного прогноза у больных с КРМС и ХСНсФВ, на основании этого разработаны прогностические модели, позволяющие рассчитать вероятность сердечно-сосудистой госпитализации у конкретного пациента.

Методология и методы исследования

Проведено гибридное исследование, состоящее из ретроспективного и проспективного этапов, выполненное на базе отделения неотложной кардиологии и поликлиники ГБУ РО ГКБ №11 г. Рязани в 2023–2025 гг., одобренное локальным этическим комитетом, с получением информированного согласия у всех участников.

В ретроспективный этап включена информация о 215 пациентах с установленной ХСН (сплошная выборка медицинских карт стационарного больного за период с 01.10.2023 по 31.12.2023), распределённых по трем категориям ФВЛЖ ($\geq 50\%$, 40–49%, $< 40\%$), с последующим объединением групп умеренно сниженной и сниженной ФВЛЖ в одну категорию ХСНнФВ для сравнительного анализа с ХСНсФВ. Из медицинской документации собраны данные о демографии, причинах госпитализации, стадиях и функциональном классе (ФК) ХСН, сопутствующих заболеваниях, лабораторных и инструментальных показателях, медикаментозной терапии. Полученные данные обработаны с помощью кластерного анализа, позволившем получить клинико-фенотипические профили госпитализированных больных с ХСНсФВ. По данным медицинской информационной системы РТ МИС отслежены исходы пациентов

ретроспективного этапа с ХСНсФВ и ХСНнФВ за 24 месяца наблюдения.

Перспективная часть представляет собой когортное исследование 110 пациентов с ХСНсФВ и характерными признаками КРМС (основная группа – ожирение/избыточная масса тела, нарушения углеводного обмена, снижение СКФ), наблюдавшихся в стационаре и амбулаторно, и 31 пациента группы сравнения, не имеющих ХСН, ХБП, СД 2 типа, ишемической болезни сердца (ИБС). Отбор в основную группу осуществлялся согласно критериям включения/невключения, диагностика ХСНсФВ основывалась на клинических, лабораторных, эхокардиографических данных. Дополнительно использовались шкалы для верификации ХСНсФВ – H2FPEF и HFA-PEFF. Пациенты обследовались по единому протоколу: сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, физикальный осмотр, антропометрия, оценка признаков застоя и по шкале клинического состояния (ШОКС), тест с шестиминутной ходьбой (Т6Х). Лабораторные исследования включали в себя проведение общего и биохимического анализов крови (ОАК, БАК), общего анализа мочи (ОАМ) с оценкой микроальбуминурии (МАУ), а также углубленное биомаркерное исследование с определением NT-proBNP, галектина-3, sST2, HIF-1 α , CML, активности α -Gal A (с генетической верификацией болезни Фабри при явно сниженной активности фермента). Обязательно проводились электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой диастолической функции ЛЖ. Для комплексной оценки коморбидности рассчитывался индекс Чарлсон с прогнозируемой 10-летней выживаемостью, КЖ оценивалось с помощью Европейского опросника качества жизни (EuroQol Five-Dimensional Questionnaire, EQ-5D-5L) с визуально-аналоговой шкалой (ВАШ) и специализированного Канзасского опросника для пациентов с кардиомиопатией (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ) для пациентов с СН. Изучена медикаментозная терапия пациентов, применяемая на момент включения в исследование, через 6 и 12 месяцев. Проанализирована приверженность терапии по шкале Мориски-Грина (MMAS-8) и количественному опроснику приверженности к терапии (КОП-25). Путем телефонного контакта или личного визита собрана информация об исходах пациентов через 6 и 12 месяцев, динамика КЖ.

Полученные данные обработаны с использованием параметрических и непараметрических методов статистики в программах IBM SPSS Statistics v. 23 («IBM Company», США), StatTech v. 4.9.4 (ООО «Статтех», Россия).

Положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с КРМС являются доминирующим клиническим профилем (69,9%) среди госпитализированных с ХСНсФВ в кардиологическое отделение многопрофильного стационара. Для пациентов данного фенотипа характерны пожилой возраст, ожирение, АГ, ХБП (стадии 3А и выше), нарушения углеводного и липидного обмена. Препараты прогнозмодифицирующей терапии СН назначаются пациентам с ХСНсФВ реже, чем при ХСНнФВ (особенно ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ2)), но используются в субоптимальных дозах в обеих группах. Данный фенотип ХСНсФВ характеризуется лучшим двухлетним прогнозом по сравнению с ХСНнФВ (частота ККТ 53,3% vs 70,7%, $p < 0,05$).

2. Для пациентов с КРМС и ХСНсФВ характерны повышенные уровни NT-proBNP, галектина-3, СМЛ и сниженные Nf-1 α и α -Gal A, что особенно выражено при усугублении ФК ХСН и функции почек. По мере утяжеления ФК ХСН ремоделирование сердца у таких пациентов проявляется увеличением индексированного объема левого предсердия (ЛП), толщины задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), среднего давления в легочной артерии (СДЛА), E/e' и уменьшением индекса глобальной функции (ИГФ) ЛЖ.

3. Пациенты с КРМС и ХСНсФВ, госпитализированные при включении демонстрируют более низкое КЖ по сравнению с амбулаторными больными, как на этапе включения, так и через 12 месяцев наблюдения, что связано с более частыми повторными госпитализациями по сердечно-сосудистой причине (44,4% vs 25,5%, $p < 0,05$). Такие пациенты характеризуются средней приверженностью к терапии или ниже среднего. Частота применения иНГЛТ2 увеличилась с 24,5% до

38,7% к году наблюдения, однако дозы других препаратов, улучшающих прогноз, не достигают целевых.

4. Определены предикторы повторной госпитализации по сердечно-сосудистой причине через 6 месяцев у больных с КРМС и ХСНсФВ: СКФ $\leq 47,2$ мл/мин/1,73м², NT-proBNP $\geq 268,03$ пг/мл, СДЛА ≥ 29 мм рт. ст. Разработана прогностическая модель для выявления пациентов высокого риска ранней сердечно-сосудистой госпитализации, включающая в себя количество баллов по шкале H2FPEF, значение СКФ и галектина-3.

5. Установлено, что уровни NT-proBNP $\geq 173,29$ пг/мл, HIF-1 α $\leq 0,14$ нг/мл, CML $\geq 305,54$ пг/мл, α -Gal A $\leq 42,72$ мкмоль/л/ч, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $\leq 1,9$ ммоль/л, ИГФ ЛЖ $\leq 22,4\%$, СДЛА ≥ 29 мм рт. ст., E/e' ≥ 13 ассоциированы с сердечно-сосудистой госпитализацией в течение года у больных с КРМС и ХСНсФВ. Для стратификации риска разработана математическая модель прогнозирования сердечно-сосудистой госпитализации в ближайшие 12 месяцев, в которую вошли значение α -Gal A, количество баллов по шкале H2FPEF, факт сердечно-сосудистой регоспитализации за последний год, курение, уровень E/e'. Выявлены факторы риска смерти от всех причин и/или сердечно-сосудистой госпитализации у больных с КРМС и ХСНсФВ: повторные сердечно-сосудистые госпитализации, мужской пол и потребность в усилении диуретической терапии.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена анализом достаточного объема изученного материала и использованием современных методов статистической обработки данных. Автором проведен систематический обзор отечественных и зарубежных исследований по теме диссертации. Сформулированные выводы и практические рекомендации основаны на результатах собственного исследования.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в практику работы стационара и поликлиники Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница №11»; используются в образовательном процессе кафедры внутренних болезней и кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Апробация работы

Основные результаты работы доложены на XI Региональной конференции молодых ученых «Инновационные методы решения научных и технологических задач Рязанской области» (г. Рязань, 16 ноября 2023 г.); II Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы экспериментальной медицины» (г. Волгоград, 22 ноября 2023 г.); Региональной конференции «День тромбоза» (г. Рязань, 14 февраля 2024 г.; 14 февраля 2025 г.); Межрегиональном конгрессе Российской ассоциации геронтологов и гериатров (г. Рязань, 12 марта 2024 г.); XXVIII Всероссийском кардиологическом форуме с международным участием «Неделя здорового сердца-2024» (г. Нижний Новгород, 21-23 марта 2024 г.); III Международной научно-практической конференции «Инновационные технологии в здравоохранении: новые возможности для внутренней медицины» (г. Самарканд, 5-6 апреля 2024 г.); Терапевтическом Форуме «Мультидисциплинарный больной» (г. Екатеринбург, 23-24 мая 2024 г.; г. Нижний Новгород, 22-23 мая 2025 г.); Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Санкт-Петербург, 26-28 сентября 2024 г.; г. Казань, 25-27 сентября 2025 г.); X Всероссийской научной конференции «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (г. Рязань, 24-25 октября 2024 г.); Всероссийской кардиологической конференции с международным участием «Традиции и инновации в кардиологии» (г. Красноярск, 25-26 октября 2024 г.);

Рязанском кардиологическом конгрессе (г. Рязань, 16 ноября 2024 г.; 6 декабря 2025 г.); 19-м Национальном Конгрессе Терапевтов (г. Москва, 20-22 ноября 2024 г.); Национальном Конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность» (г. Москва, 7-9 декабря 2024 г.; 29-30 ноября 2025 г.); 23-м Европейском конгрессе по внутренней медицине (г. Флоренция, 5-8 марта 2025 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Биология XXI века в свете глобальных вызовов» (г. Рязань, 24 апреля 2025 г.); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы терапии и общей врачебной практики» (г. Рязань, 14 ноября 2025 г.); Ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвящённой 75-летию университета на Рязанской земле (г. Рязань, 10 декабря 2025 г.); Форуме терапевтов ЦФО (г. Рязань, 13 февраля 2026 г.); XXX Всероссийском кардиологическом форуме с международным участием «Неделя здорового сердца-2026» (г. Нижний Новгород, 2-4 апреля 2026 г.); 24-м Европейском конгрессе по внутренней медицине (г. Вена, 25-28 марта 2026 г.); X съезде молодых терапевтов в рамках XXXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (г. Москва, 21 апреля 2026 г.).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, состоящий из 153 источников (46 отечественных, 107 зарубежных).

Диссертация изложена на 170 страницах печатного текста, иллюстрирована 30 рисунками, 26 таблицами, 1 клиническим примером.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 6 статей в

журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертаций, в том числе 5 статей – в изданиях, индексируемых в международной цитатно-аналитической базе данных Scopus, 2 статьи – в изданиях, индексируемых в международной цитатно-аналитической базе данных Web of Science.

Получены: свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Программа для расчёта вероятности сердечно-сосудистой госпитализации в ближайшие 6 месяцев у пациентов кардиоренометаболического профиля с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса» (№ 2025666141, дата государственной регистрации – 23 июня 2025 г.); свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Калькулятор вероятности сердечно-сосудистой госпитализации в течение 12 месяцев у пациента кардиоренометаболического фенотипа с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса» (№ 2026610566, дата государственной регистрации – 14 января 2026 г.); свидетельство о государственной регистрации базы данных «Регистр пациентов КардиоРеноМЕТаболического фенотипа Хронической Сердечной Недостаточности с Сохраненной Фракцией Выброса в условиях реальной клинической практики (КАРМЕТ-ХСНсФВ)» (№ 2026620318, дата государственной регистрации – 21 января 2026 г.).

Личный вклад автора

Автором выполнен анализ литературы по теме исследования, определены цель и задачи исследования, его методология, осуществлена разработка необходимой первичной документации, сбор информации, сформирована электронная база данных, проведена статистическая обработка, подготовлены выступления на конференциях, печатные работы, программы для ЭВМ.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современный взгляд на проблему ХСНсФВ

ХСНсФВ является наиболее распространённой формой СН. В России данный термин используется с 2010 г., когда в Национальных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН впервые появилась классификация по уровню ФВЛЖ, где значение $<40\%$ относилось к СН с очевидно сниженной ФВЛЖ; $40-50\%$ - «сумеречная зона»; $>50\%$ - очевидно сохраненная ФВЛЖ. Выбор классификации по величине ФВЛЖ был обусловлен технической простотой и высокой прогностической ценностью [24].

Среди 64,3 миллионов человек с ХСН по всему миру, более половины имеют ФВЛЖ $>50\%$ [85]. Распространенность ХСНсФВ неуклонно увеличивается с 1987 года, и эта тенденция сохранится в будущем, что обусловлено демографическим старением населения, «эпидемией» АГ, СД и ожирения, а также повышением уровня диагностики ХСНсФВ, в частности широкого использования ЭхоКГ и тканевого доплера для определения диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ). Алгоритмы диагностики и лечения ХСНсФВ сложнее, чем ХСНнФВ, при этом она наносит не меньший ущерб здравоохранению [133, 151].

По данным исследования «ЭПОХА» в России распространенность ХСН составляет $8,2\%$ населения, при использовании более «жестких» критериев отбора – $3,1\%$. При анализе эхокардиографических данных получено, что доля пациентов с ХСНнФВ среди всех пациентов с ХСН по «жестким» критериям составила $25,8\%$, СНунФВ – $29,0\%$, а ХСНсФВ оказалась преобладающей формой с распространенностью в $45,2\%$ [46]. Проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование «ПРИОРИТЕТ-ХСН», включившее 19981 амбулаторного пациента из 141 исследовательского центра в 8 федеральных округах страны, также продемонстрировало преобладание доли ХСНсФВ – $40,4\%$ [30, 40]. В Таблице 1 обобщены данные по эпидемиологии ХСНсФВ, проводившиеся в разных странах.

Таблица 1 – Распространенность ХСНсФВ в эпидемиологических исследованиях

Исследование, место проведения	Годы проведения	Количество участников	Диапазон возраста	Доля ХСНсФВ, женщины, %	Доля ХСНсФВ, мужчины, %
Перекрестные популяционные исследования					
Olmsted County, США [49]	2000-2010	2762	63-90	63,2	36,8
Gurwitz J.H. и соавт., США [77]	2005-2008	11994	45-85	57,1	42,9
PREDICTOR, Италия [128]	2007-2012	2001	65-84	62	63
US Medicare, США [84]	2012-2016	1089520	65 и старше	Общий процент среди обоих полов – 57,9	
ЭПОХА, РФ [46]	2002-2018	21825	72,3±11,6	Общий процент среди обоих полов – 42,5	
Проспективные когортные исследования					
PREVEND, Нидерланды [97]	1998-2010	8592	52-72	52	48
RICA, Испания [86]	2008-2019	4752	50 и старше	63,2	61,2
Регистровые исследования					
Swedish Heart Failure Registry, Швеция [58]	2000-2012	46959	66-88	54	46
OPTIMIZE-HF, США [67]	2004	21149	≈75	62	38
GWTG registry, США [117]	2005-2011	40239	65 и старше	Общий процент среди обоих полов – 47	
ESC-HF-LT, Европа, Израиль, Египет [87]	2011-2013	7401	18-75	28,7	71,2
ПРИОРИТЕТ-ХСН, РФ [40]	2020-2024	19981	65±11	53,4	46,6

ХСНсФВ – это системное воспалительное или метаболическое расстройство, в основе развития которого лежит коморбидность, усугубляющаяся с возрастом, когда совокупное воздействие различных факторов риска и сопутствующих заболеваний, включая возраст, женский пол, отсутствие физической активности, ожирение, фибрилляция предсердий (ФП), ИБС, СД, дислипидемию, АГ, хроническую болезнь почек (ХБП), анемию, хроническую обструктивную болезнь лёгких (ХОБЛ), синдром обструктивного апноэ сна, приводят к эндотелиальной, митохондриальной дисфункции, оксидативному стрессу, что провоцирует активацию воспаления и, как следствие, возникновение диффузного миокардиального фиброза – основного патологоанатомического субстрата ХСНсФВ [90, 102]. При прогрессировании фиброза миокарда стенки ЛЖ становятся все менее податливыми, возникает проблема «жесткого миокарда» и формируется диастолическая дисфункция [100].

При этом существуют сложности в верификации ХСНсФВ. Во-первых, симптомы ХСНсФВ неспецифичны и могут быть обусловлены сопутствующей патологией – ХОБЛ, ожирением, анемией, старческой астенией. Поэтому важна комплексная диагностика, с определением специфичных биомаркеров и четкой оценкой диастолической дисфункции (при необходимости – проведение нагрузочных тестов), что нередко затруднено в условиях реальной клинической практики [36].

ХСН характеризуется высокой частотой госпитализаций, которые составляют 1-2% от общего числа всех госпитализаций на Западе [85, 144]. Смертность при ХСН так же высока, 15-30% пациентов погибают в течение первого года от постановки диагноза, 50-75% - в течение пяти лет, а основной причиной смерти являются сердечно-сосудистые заболевания – 49% [87, 91]. В Таблице 2 представлены результаты регистровых исследований, проведенных за последние 30 лет, которые демонстрируют сопоставимую выживаемость при ХСН с сохраненной и сниженной ФВ, при этом смертность от всех причин при ХСНсФВ значимо выше, чем при ФВЛЖ \leq 49% [101, 115].

Таблица 2 – Причины госпитализаций и структура смертности при ХСНсФВ

Исследование, годы проведения, длительность наблюдения, количество пациентов	ФВЛЖ, %	Госпитализации по любой причине/сердечно-сосудистые госпитализации, %	Смертность по любой причине/от сердечно-сосудистых заболеваний, %
Smith G.L. с соавт., 1996-1998, 6 месяцев, n=200 [116]	≥40	46/16	13/-
OPTIMIZE-HF, 2002-2008, 6 лет, n=7648 [129]	≥50	90/44	71/-
I-PRESERVE, 2003-2008, 4,1 года, n=4128 [99, 145]	>45	55/29,7	26,5/15,9
Finland registry, 2005-2017, 12 лет, n=3122 [132]	≥50	45/39	54/35-40
TOPCAT, 2006-2012, 3,3 года, n=1767 [142, 140]	≥45	60,2/22,6	32,8/18,2
MAGGIC, 2008-2013, от 2 до 5 лет, n=407 [107]	>50	-/47,4	35,8/-
Приоритет-ХСН, 2020-2024, 1 год, n=8072 [40]	>50	22,2/13,4	3,3/2,4

Таким образом, ХСНсФВ является глобальной проблемой, распространенность которой с увеличением продолжительности жизни населения будет неуклонно возрастать за счет старения, коморбидности, полиорганного поражения. За «нормальной» ФВЛЖ скрывается неблагоприятный прогноз, сопоставимый с ХСНнФВ, поэтому необходим поиск оптимальных решений по диагностике и стратификации риска у таких больных.

1.2. Патофизиологические и биохимические основы развития КРМС и ХСНсФВ

Метаболический синдром (МС) является мультидисциплинарной проблемой, имеющей высокую распространенность в мире. Современная парадигма МС отражает его многогранный патогенез с учетом широкого спектра сопутствующей патологии [19]. Термин «кардиоренометаболический синдром» четко оформился в

рамках согласительного документа Американской ассоциации сердца в 2023 г. Необходимость введения этого понятия обусловлена растущей распространенностью ожирения, нарушений липидного и углеводного обмена в мире. Авторы представили данную патологию как стадийный процесс, патогенетический каскад которого начинается с избыточной массы тела и ожирения. Далее факторы риска (при отсутствии должной коррекции) проявляются в субклинических нарушениях функции сердца и почек, а затем в формировании явных сердечно-сосудистых заболеваний, как острых, так и хронических [65]. На сегодняшний день вводится понятие кардио-рено-гепато-метаболического синдрома, что обусловлено «сдвигом влево», необходимостью ранней диагностики данного состояния с выявлением патологии печени. Также уточнены его стадии, критерии и фенотипы, где внимание акцентируется на прогрессирующем системном воспалении и фиброзе [19].

Основной фактор, приводящий к ХСНсФВ – диастолическая дисфункция, нарушение адекватного расслабления миокарда. Компоненты МС – ожирение, АГ, нарушения липидного и углеводного обмена, гиперурикемия, ХБП провоцируют метаболическое воспаление (или «метавоспаление»), которое имеет системный характер. Ожирение приводит к увеличению висцеральных и эпикардиальных отложений, вызывая перегрузку сердца свободными жирными кислотами с последующей липотоксичностью и ацетилированием. Вследствие этих процессов возникает ригидность миокарда, прогрессирует митохондриальная дисфункция. Системное метавоспаление запускает выработку активных форм кислорода эндотелием, что, в свою очередь, способствует его повреждению и окислительному стрессу [62]. Далее формируется миокардиальный фиброз (МФ), который развивается в интерстициальном или периваскулярном пространстве и является фундаментом ДДЛЖ при ХСНсФВ. Схематично этот процесс представлен на Рисунке 1 [13].

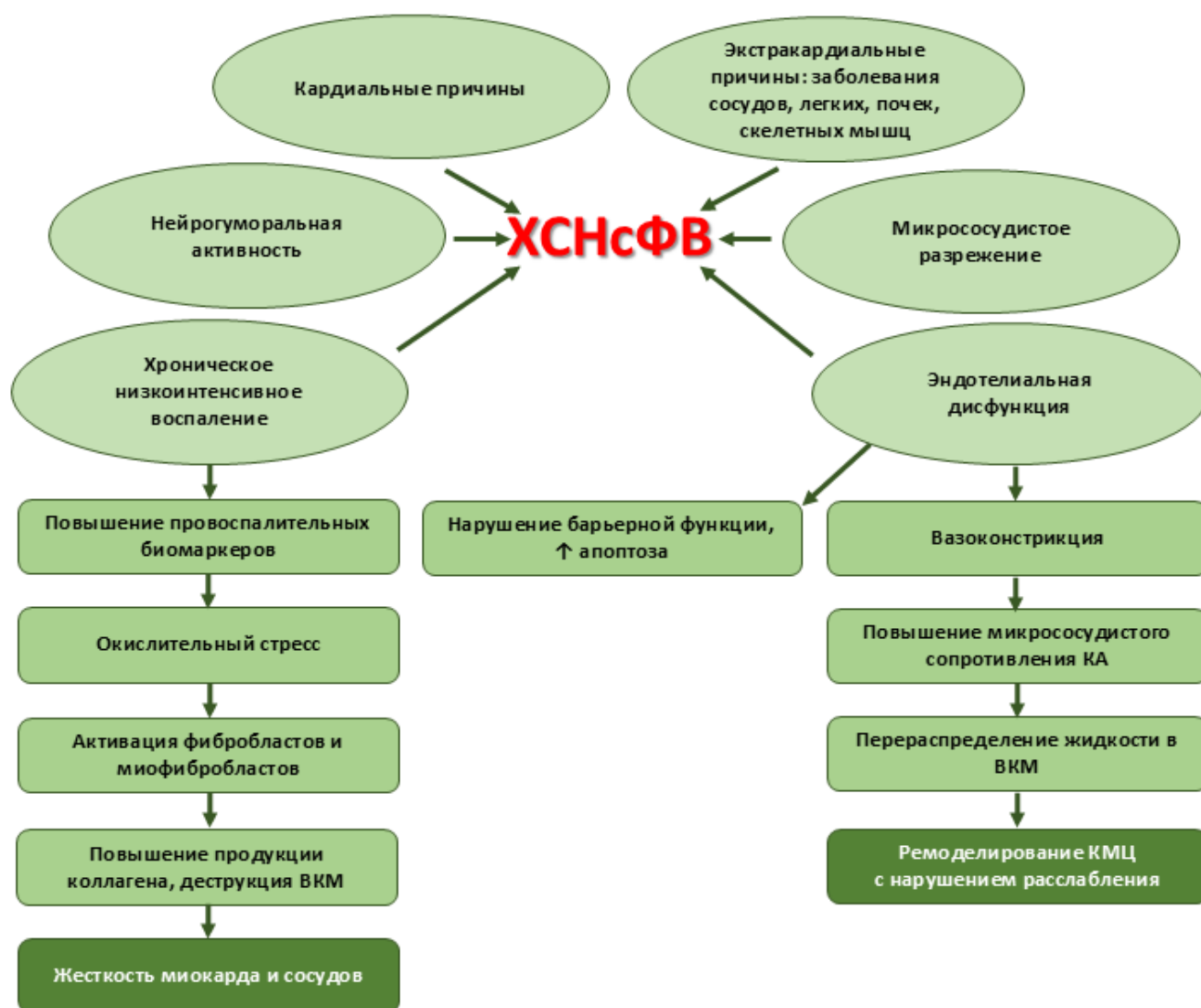


Рисунок 1 – Основные патогенетические причины ХСНсФВ [13]

Примечание – КА – коронарные артерии, ВКМ – внеклеточный матрикс, КМЦ – кардиомиоциты.

Впервые словосочетание «фиброз миокарда» прозвучало в статье Evans R.D. и Nuzum F.R. в 1929 году, где авторы обсуждали различные взгляды на термин «хронический миокардит», который был очень популярен в 1920-е годы и выставлялся почти всем больным с явлениями застоя, тяжелой АГ, аритмиями. Изучив гистологическую структуру 43 сердец, Evans R.D. и Nuzum F.R. пришли к заключению, что МФ – основная причина «декомпенсированного сердца» [88].

Выделяют очаговый (репаративный), диффузный (реактивный, интерстициальный) МФ и инфильтративный фиброз, встречающийся при амилоидозе, болезни Фабри, и прочих болезнях накопления. Прямое повреждение

кардиомиоцитов ведет к формированию рубца и чаще приводит к ХСН со сниженной ФВ. Так, при инфаркте миокарда внезапная гибель до миллиарда кардиомиоцитов инициирует интенсивную воспалительную реакцию, в итоге приводящую к замещению мертвого миокарда рубцом на основе коллагена. Фиброзный рубец защищает сердце от разрыва, сохраняя структурную целостность желудочка, предотвращая дилатационное ремоделирование. При ХСНсФВ коморбидные заболевания вызывают микрососудистое воспаление, активирующее сердечный фибробласт и формируется диффузный МФ. Повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпатoadреналовой системы, воспаление, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, прямое повреждающее действие на миокард, обусловленные сопутствующими АГ, ИБС, СД, ожирением, ХБП, приводят к активации сердечного фибробласта. Путем увеличения уровня провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, интерлейкин-6 и -8), продукции активных форм кислорода, прямого фиброгенного действия альдостерона и ангиотензина II, экспрессии активирующих белков (галектин-3, остеопонтин, фибромодулин, тенасцин, sST2, синдеканы), активации TGF- β сигнального пути происходит интенсификация синтеза коллагена I (в обмен на коллаген III) миофибробластом [90, 92].

Избыток и преобладание коллагена I типа придает внеклеточному матриксу жесткость, ограничивает расширяемость и эластичность, наполнение желудочков в диастолу, уменьшает конечный диастолический объем (КДО) и приводит к ДДЛЖ [80, 109]. Молекулярные процессы, обуславливающие МФ, представлены на Рисунке 2.

Патогенез МФ – сложный процесс, в его развитии задействовано множество факторов, соответственно, можно выделить большое количество молекул, имеющих диагностическую и прогностическую ценность. Благодаря исследованию биомаркеров МФ можно заподозрить развитие ХСН на ранней доклинической стадии.

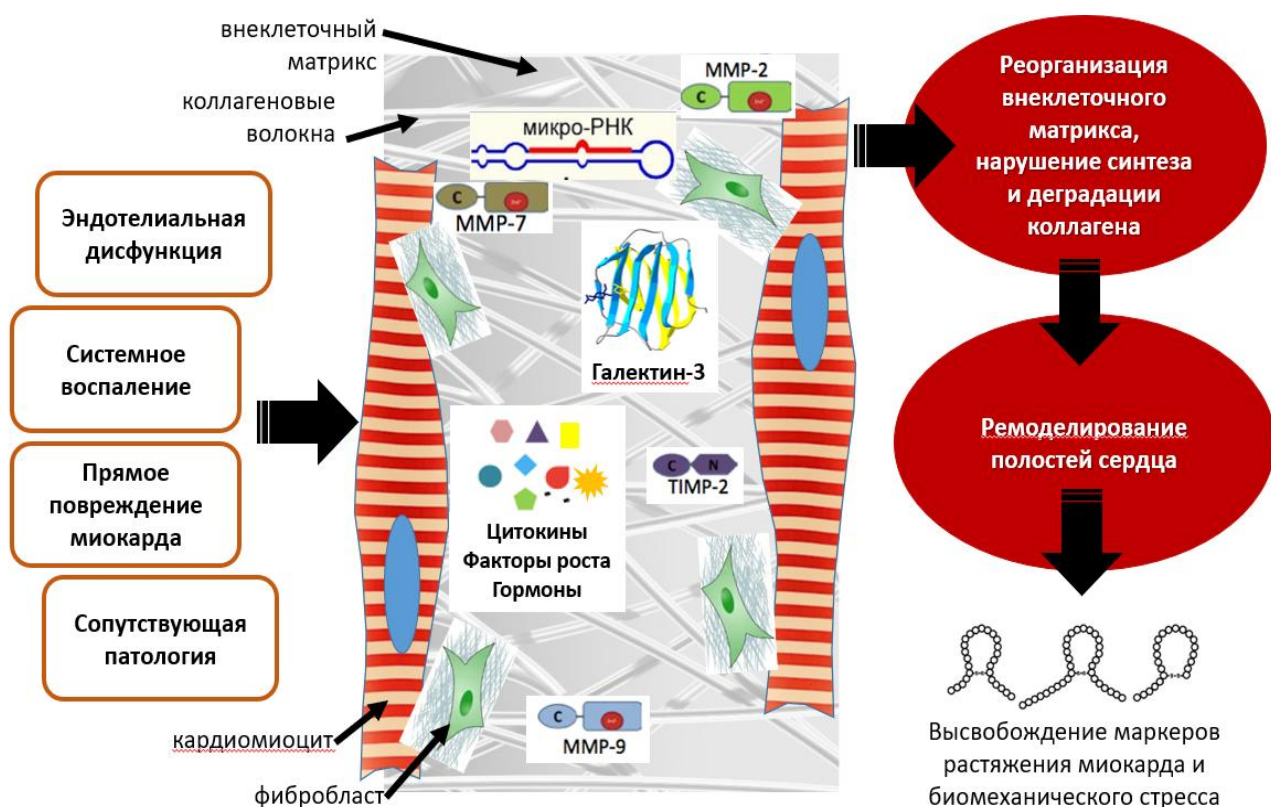


Рисунок 2 – Биохимические механизмы формирования МФ при ХСНсФВ

Примечание – РНК – рибонуклеиновая кислота, ММР – матриксная металлопротеиназа, TIMP – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ.

Известные на сегодня биомаркеры делятся на несколько групп:

1. маркеры растяжения миокарда и биомеханического стресса: семейство НУП;
2. воспаления и оксидативного стресса: $\text{NF-}\kappa\text{B}$, С-реактивный белок, фактор некроза опухоли, Fas-рецептор (АПО-1), интерлейкин-1, -6 и -18, белки суперсемейства $\text{TGF-}\beta$ (тканевого фактора роста β);
3. прямого повреждения кардиомиоцитов: сердечные тропонины, креатинкиназа МВ, лактатдегидрогеназа;
4. нейрогормональной активации: альдостерон, адреномедуллин, копептин;
5. эндотелиальной дисфункции: оксид азота, тромбомодулин, эндотелин-1, фактор фон Виллебранда, простагландин;
6. ремоделирования внеклеточного матрикса (ВКМ) и нарушения обмена коллагена: sST2, галектин-3, проколлагеновый С-терминальный пропептид,

проколлагеновый N-терминальный пропептид III типа и их отношение, остеоонектин, остеопротегерин, остеопонтин, матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы;

7. сопутствующих заболеваний: гликированный гемоглобин, продукты конечного гликирования, цистатин С, липокалин, сывороточное железо, ферритин, трансферрин, α -галактозидаза А;

8. транскриптомные биомаркеры: микроРНК, длинные некодирующие РНК и кольцевые РНК (исследования показали их роль в регуляции клеточной дифференцировки, роста, пролиферации, апоптоза, оксидативного стресса и воспаления; таким образом, микроРНК вовлечены в основные патогенетические звенья развития фиброза миокарда);

9. маркеры метаболомного профиля плазмы: гистидин, фенилаланин, спермидин, фосфатидилхолин и другие [17, 60].

Учитывая такое многообразие биомаркеров МФ, возникает необходимость поиска молекул, обладающих оптимальной диагностической и прогностической ценностью для ХСНсФВ.

«Золотым стандартом» лабораторной диагностики СН являются НУП. Определение уровня BNP/NT-proBNP является одним из диагностических критериев ХСНсФВ. Для пациентов с компенсированной СН верхние границы нормы для BNP и NT-proBNP составляют 35 пг/мл и 125 пг/мл соответственно (при синусовом ритме). Основной причиной повышения их выработки является объемная перегрузка сердца. Они ингибируют реабсорбцию натрия и воды, вызванную действием ангиотензина II на проксимальные каналы, препятствуют действию антидиуретического гормона, тем самым увеличивают натрийурез и диурез, снижают преднагрузку [15, 104]. Однако, NT-proBNP не является идеальным биомаркером при ХСНсФВ. Существуют состояния, завышающие его уровень: пожилой возраст, ХБП, острый коронарный синдром, дисфункция правого желудочка, легочная эмболия, прием кардиотоксических препаратов, сепсис, тиреотоксикоз, ФП, клапанные пороки, а также транзиторное повышение на старте терапии валсартаном+сакубитрилом. NT-proBNP зачастую не достигает

диагностических значений 125 пг/мл, при наличии очевидных клинико-инструментальных признаков ХСНсФВ. Женский пол, отек легких, гиперкортицизм, констриктивный перикардит, ожирение, инсулинорезистентность и метаболический синдром занижают значение NT-proBNP. При этом пациенты имеют клиническую СН, схожую выраженность симптомов, снижение уровня качества жизни и состояния здоровья по данным опросников, как и больные с высокими показателями НУП. Пороговые значения NT-proBNP для диагностики СН с учетом сопутствующих состояний представлены в Таблице 3 [72, 113, 125].

Таблица 3 – Персонализированный подход к определению порогового значения NT-proBNP для диагностики ХСНсФВ

Контрольные точки NT-proBNP (пг/мл) для стабильных пациентов без ожирения, почечной недостаточности и ФП		
Возраст	Мужчины	Женщины
<60 лет	>75	>125
60-69 лет	>125	>175
70-79 лет	>175	>225
Более 80 лет	>250	>250
Если ИМТ составляет от 30 до 35 кг/м ² , пороговое значение NT-proBNP следует снизить на 25%; для ИМТ от 35 до 40 кг/м ² на 30%; более 40 кг/м ² – на 40%.		
Когда СКФ составляет <30 мл/мин/1,73м ² , пороговую величину для NT-proBNP следует увеличить на 35%; для СКФ от 30 до 45 мл/мин/1,73м ² на 25%; для СКФ 45-60 мл/мин/1,73м ² – на 15%.		
Примечание – ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.		

Сигнальной молекулой, непосредственно участвующей в процессе МФ, является галектин-3. Это белок с молекулярной массой 26 кДа, принадлежащий к семейству β-галактозидсвязывающих протеинов. Он широко распространен в организме, экспрессируется макрофагами, остеокластами, фибробластами. Галектин-3 стимулирует клетки к высвобождению различных факторов роста, так же, как и провоспалительные цитокины. Изначально, галектин-3 играет защитную

роль в сердце благодаря своим антиапоптотическим и антинекротическим функциям, но длительная экспрессия этого белка приводит к обратному – неблагоприятному ремоделированию миокарда. Сайты связывания галектина-3 в основном расположены во ВКМ миокарда, фибробластах и макрофагах. Галектин-3 высвобождается в месте повреждения и активирует покоящиеся фибробласты, продуцирующие коллагеновые волокна. Альдостерон является сильным стимулом к секреции галектина-3 макрофагами миокарда [138, 141]. Vassouche V.M. et al. показали пользу галектина-3 в верификации ХСНсФВ, выявив значимую разницу в его уровнях по сравнению с контрольной группой, обнаружив положительную корреляцию между повышенным уровнем галектина-3 и степенью ДДЛЖ, МФ. Галектин-3 - независимый прогностический фактор не только повторной госпитализации при ХСНсФВ, но и общей смертности [59].

sST2 рассматривается как маркер ремоделирования ВКМ. Белок ST2 является Toll-like-рецептором интерлейкина-1. Существуют две основные формы ST2: трансмембранная (ST2L) и растворимая (sST2). ST2L экспрессируется на плазматической мембране кардиомиоцитов и фибробластов, его лигандом является интерлейкин-33 (IL-33), который путем связывания ST2L проявляет кардиопротекторные эффекты. sST2 представляет собой циркулирующую форму этого рецептора, и является приманкой-ловушкой для IL-33, блокируя защитное действие комплекса IL-33/ST2L [15, 73].

Пациент с ХСНсФВ подвержен влиянию гипоксии и оксидативного стресса, запускающих МФ, особенно в случае курения, ожирения, ХБП. HIF-1 α непрерывно разрушается кислородзависимым деградирующим путем. Однако при гипоксии, в условиях окислительного стресса, эта деградация прекращается, и белки HIF-1 α образуют гетеродимеры с HIF-1 β (конститутивной субъединицей HIF), что приводит к индукции генов, чувствительных к гипоксии (гены, кодирующие эритропоэтин, фактор роста эндотелия сосудов, гликолитические ферменты). В условиях нарушенной метаболической гибкости его высокий уровень предполагает избыточный воспалительный ответ со стороны клеток иммунной системы и может рассматриваться как фактор МФ. Особенно активность HIF-1 α проявляется при

ХБП – гипоксия, обусловленная нефросклерозом, стимулирует патологический ангиогенез, а клеточное повреждение и воспаление усугубляют фиброз [33, 136].

Конечные продукты гликирования, основным из которых является СМЛ, были предложены в качестве факторов, влияющих на СН и связанных с ее тяжестью и прогнозом, как биомаркеры МФ. СМЛ генерируется путем окисления как липидов, так и сахаров. Его можно обнаружить у больных СД, а также в продуктах питания, особенно жареных и приготовленных на гриле. Образование СМЛ усиливается при гиподинамии, курении, употреблении высокоуглеводной и высококалорийной пищи. Было обнаружено, что повышенный уровень СМЛ ассоциирован с более тяжелым функциональным классом ХСН и является независимым предиктором увеличения смертности у пациентов как с ХСНсФВ, так и с ХСНнФВ [53, 54].

Отдельно стоит отметить возможность инфильтративного МФ, связанного с орфанным заболеванием, которое может протекать у больного без специфических симптомов. Нередко он встречается при болезни Фабри – лизосомном расстройстве, вызванным мутацией в гене *GLA*, что приводит к дефициту или дисфункции фермента α -Gal А. Этот дефицит проявляется накоплением глоботриаозилцерамида, нарушая передачу клеточных сигналов и выработку энергии, а также вызывает воспаление и фиброз, в итоге приводя к повреждению почек, сердца, сосудов и периферической нервной системы. Заболевание носит X-сцепленный характер наследования, мужчины всегда гомозиготны. Примечательно, что кардиомиопатия и СН являются основной причиной смертности у представителей обоих полов. Для классической формы болезни Фабри характерно проявление в детстве или молодом возрасте, особенно среди мужчин. У больных наблюдаются болезненные периферические нейропатии, ангиокератомы, СН и ХБП. Неклассический вариант часто имеет поздний дебют, стертую клинику или вообще протекает бессимптомно, поэтому важно при подозрении на ХСНсФВ исключить у пациента наличие такой наследственной патологии [57]. Учитывая серьезное патогенетическое влияния дефицита α -Gal А на миокард, интересно изучить этот фермент как маркер МФ при ХСНсФВ.

Контрольное значение ее активности было получено из образцов здоровых добровольцев и в среднем составило $4,57 \pm 1,37$ мкмоль/л/ч [134].

Таким образом, основным фактором в патогенезе ХСНсФВ является формирование диффузного МФ и, как следствие, диастолической дисфункции. Особый вклад в запуск пролиферативных процессов в интерстиции миокарда вносит системное «метавоспаление», характеризующееся сочетанием висцерального ожирения, дислипидемии, СД и АГ. Высвобождаются маркеры, способствующие гипоксии, оксидативному стрессу, эндотелиальной дисфункции, а повреждение тканей заканчивается развитием МФ. Существует множество биомаркеров МФ, позволяющих заподозрить ХСНсФВ на ранней стадии, их дальнейшее изучение является важной задачей для отбора наиболее оптимальных биомаркеров, имеющих диагностическое и прогностическое значение. Актуальной является разработка мультимаркерной диагностической панели, которая учитывает разнообразие патогенетических механизмов развития ХСНсФВ.

1.3. Клиническое фенотипирование пациентов с ХСНсФВ

Пациент с ХСН заведомо коморбиден, каждый второй имеет более 5 сопутствующих диагнозов, не связанных с сердцем, и этот процент резко возрос за последние два десятилетия [61]. ХСНсФВ – «продукт» коморбидности и основной тактикой ведения является коррекция сопутствующих состояний. С учетом важности внедрения персонифицированной медицины, выделение фенотипов пациентов в зависимости от демографических, клинических, лабораторных и инструментальных характеристик может быть особенно полезным.

Термин «фенотип» происходит от греческого слова «φαινότυπος», состоящего из «φαίνω» (phaino, «показывать, казаться») и «τύπος» (týpos, «отметка, впечатление, тип») и характеризуется как «черты индивида, определяемые генотипическими факторами и факторами окружающей среды». Данный термин определяет морфологические, физиологические или поведенческие характеристики пациента, а также отклонения от этих характеристик, возникающие

при заболевании [150]. Фенотипирование (сумма наблюдаемых признаков) лежит в основе формирования классификации того или иного заболевания. На основании этого ХСН классифицируется по ФВЛЖ (с низкой, умеренно сниженной и сохраненной), по стадиям, по функциональному классу [41].

Впервые актуальность фенотипирования и индивидуального подхода по отношению к пациенту к ХСНсФВ отметили Shah S.J. с соавт. в 2014 г., проведя аналогию с онкопатологией, когда лечение подбирается индивидуально в зависимости от локализации, гистологического варианта опухоли, возраста пациента, сопутствующих заболеваний [137].

Для выделения конкретных фенотипов исследователю нужно проанализировать большие объемы данных, отслеживая динамику их изменения, и это позволяет делать «фенотипическое картирование» с помощью методов машинного обучения [34]. Однако, до сих пор не существует единого алгоритма профилирования, используются различные методы и наблюдается многообразие фенотипов, выявленных специалистами в этой области. Существует мнение, что каждое сопутствующее заболевание, наблюдаемое у пациента, составляет свой отдельный фенотип ХСНсФВ (например, ХСНсФВ + СД, ХСНсФВ + синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), ХСНсФВ + АГ, и так далее) [119]. Возникла необходимость обобщения полученных данных с выделением фенотипов, имеющих самую высокую распространенность и характеризующихся неблагоприятным исходом. В Таблице 4 представлены результаты ключевых исследований, посвященных фенотипированию ХСНсФВ.

Анализ представленных источников показал, что в подавляющем большинстве работ четко очерчивается фенотип, обусловленный метаболическими нарушениями: пациент, страдающий ожирением, СД, ХБП. Эти коморбидные состояния формируют КРМС [65].

Таблица 4 – Клинико-фенотипические профили пациентов с ХСНсФВ и подходы к их выявлению

Авторы, год, страна, количество пациентов, метод выделения фенотипов, программное обеспечение, источник	Количество и характеристика наблюдаемых фенотипов
Shah S.J. с соавт., 2015 г., США, n=397; иерархическая кластеризация со штрафами, «R» [120]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Молодые пациенты с умеренной ДДЛЖ и нормальным уровнем НУП; 2. Пациенты с ожирением, СД, СОАС, с наихудшим расслаблением ЛЖ; 3. Пожилые пациенты с ХБП, электрическим и морфологическим ремоделированием миокарда, легочной гипертензией.
Као D.P. с соавт., 2015 г., США, Великобритания, Канада, Франция, n=4113; латентный структурный анализ, «Stata» [68]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пожилые мужчины с АГ, злоупотребляющие алкоголем. 2. Пожилые женщины с высокой частотой анемии. 3. Пациенты без различий по полу и возрасту, с ожирением, СД, дислипидемией, ИБС, ХБП. 4. Пожилые женщины с СД, дислипидемией, ожирением и легким нарушением функции почек. 5. Мужчины старше 75 лет с низким ИМТ, ФП и ИБС. 6. Женщины старческого возраста с низким ИМТ и высокой частотой ФП, клапанных заболеваний сердца, ХБП и анемии.
Przewlocka-Kosmala M. с соавт., 2019 г., Польша, Австралия, n=177; иерархическая кластеризация, «R» [78]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пожилые пациенты со сниженным систолическим и диастолическим резервом по данным ЭхоКГ, с повышением уровня НУП и галектина-3. 2. Более молодые пациенты с легкими функциональными нарушениями диастолического резерва (при физической нагрузке).
Cohen J.V. с соавт., 2020 г., США, n=3445; латентный структурный анализ, «Stata» [74]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Молодые пациенты, с большей распространенностью курения, низким ФК и наименьшими признаками ГЛЖ и жесткости артерий. 2. Больные с концентрическим ремоделированием ЛЖ, ФП, увеличением ЛП, ригидностью крупных артерий и кальцификацией сосудов. 3. Пациенты с ожирением, СД, ХБП, концентрической ГЛЖ, фиброзом печени, высоким уровнем ренина и биомаркеров воспаления.
Segar M.W. с соавт., 2020 г., США,	<ol style="list-style-type: none"> 1. Больные с ожирением, тяжелыми симптомами ХСН, СД, дислипидемией, с высокими

<p>n=654; алгоритм «missForest», «R» [121]</p>	<p>уровнями НУП, повышением креатинина и мочевины по сравнению с другими группами. 2. Выраженная ДДЛЖ, но наименьшая встречаемость СД и другой коморбидности, нарушение функции печени. 3. Наименьший ИМТ по сравнению с другими группами, низкая коморбидность, наиболее благоприятные ЭхоКГ-показатели.</p>
<p>Gu J. с соавт., 2020 г., КНР, n=1767, иерархическая кластеризация; «R» [66]</p>	<p>1. Низкий ФК ХСН, сохранная функция почек, ГЛЖ и ДДЛЖ, меньшая распространенность СД и ИБС. 2. Пожилые пациенты (больше женщин) с высокой распространенностью ФП. 3. Пожилые с избыточной массой тела, высокой распространенностью ИБС и СД2.</p>
<p>Hedman Å.К. с соавт., 2020 г., Швеция, n=539, иерархическая кластеризация со штрафами; «R» [96]</p>	<p>1. Молодые пациенты с АГ, ИБС, СД2, ГЛЖ, ХБП. 2. Пожилые пациенты с более тяжелыми проявлениями ХСН и высокой распространенностью ХОБЛ. 3. Молодые мужчины с ожирением и более легкими симптомами ХСН. 4. Мужчины с тяжелой АГ, ГЛЖ, ФП. 5. Пожилые женщины с АГ, ИБС, ГЛЖ. 6. Пожилые женщины с низким ИМТ, АГ, ФП и правожелудочковой недостаточностью.</p>
<p>Casebeer A. с соавт., 2021 г., США, n=1515; иерархическая кластеризация, «R» [123]</p>	<p>1. Больные среднего возраста с наибольшей распространенностью МС и заболеваний легких. 2. Пациенты с высокой распространенностью нарушений ритма и ХБП. 3. Молодые пациенты с ХСН и наименьшим количеством сопутствующих заболеваний.</p>
<p>Woolley R.J. с соавт., 2021 г., Нидерланды, Германия, Норвегия, Франция, Италия, Греция, Кипр, Великобритания, n=429; иерархическая кластеризация, «R» [106]</p>	<p>1. Высокая распространенность ХБП и СД. 2. Пациенты старческого возраста с высокой частотой сопутствующих заболеваний (особенно ФП). 3. Наименьшая распространенность большинства сопутствующих заболеваний, за исключением ожирения, низкая выраженность симптомов ХСН и самая низкая концентрация NT-proBNP. 4. Курящие пациенты с ХОБЛ, ИБС, наибольшей выраженностью симптомов и высокими уровнями NT-proBNP и тропонинов.</p>
<p>Uijl A. с соавт., 2021 г.,</p>	<p>1. Молодые мужчины с низкой коморбидностью, 1-2 ФК, низким уровнем NT-proBNP и</p>

Нидерланды, Швеция, n=6909; латентный структурный анализ, «R» [95]	<p>нормальной СКФ.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Пожилые больные с ФП и АГ, без СД. 3. Пациенты старческого возраста с низким ИМТ, ФП, высокими значениями NT-proBNP. 4. Пожилые с ожирением, СД и АГ. 5. Больные старческого возраста, больше женщины, 3-4 ФК, с ИБС, ФП, ХБП, высоким NT-proBNP и высоким ИМТ.
Nouraei H. с соавт., 2022 г., Канада, n=19; иерархическая кластеризация, K-прототип, метод K-средних, «RStudio» [112]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Женщины с ФП, СД и ИБС. 2. Мужчины, наиболее высокий показатель НУП и E/e', ожирение, ХБП, ЦВБ. 3. Женщины старческого возраста с клапанными нарушениями, ХБП и самым низким ИМТ. 4. Наиболее молодые пациенты, мужчины с дислипидемией, легкой ДДЛЖ.
Choy M. с соавт., 2022 г., КНР, n=1540; латентный структурный анализ, «Stata» и «R» [122]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Молодые пациенты с небольшим количеством сопутствующих заболеваний. 2. Больные пожилого и старческого возраста с низким ИМТ, но высокой распространенностью ФП, имплантации ЭКС, гипотиреоза, анемии и ХБП. 3. СД, тяжелое ожирение, заболевания периферических артерий, дислипидемия, АГ и ХБП.
Агеев Ф.Т. с соавт., 2022 г., Россия. Обзор литературы [2]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пациенты с неконтролируемой АГ, с выраженной ГЛЖ и небольшим повышением НУП. 2. Кардиометаболический фенотип – у больных с ожирением, МС и СД 2 типа. 3. ХСНсФВ со смешанной легочной гипертензией и правожелудочковой недостаточностью, ХБП, больше характерная для пожилых больных. 4. Фенотип сердечного амилоидоза (транстиретиновая кардиомиопатия).
Rucker D. с соавт., 2022 г., США. Обзор литературы [135]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Молодой пациент, с небольшим количеством сопутствующих заболеваний, с ожирением и низким уровнем НУП. 2. Пожилой пациент, с множеством сопутствующих заболеваний, с высокой частотой ФП, заболеваниями почек и коронарных артерий, ХОБЛ и ГЛЖ. 3. Страдающий ожирением пациент с существенной кардиометаболической нагрузкой и сопутствующими заболеваниями.
Сережина Е.К. с соавт., 2023 г., Россия. Обзор литературы [34]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Молодой возраст, нормальный уровень НУП, наименее выраженные симптомы СН, низкая коморбидность. 2. Пожилые с ФП и другими нарушениями ритма, ХБП.

	<p>3. Высокая доля ИБС, ДДЛЖ, выраженные симптомы СН, высокий уровень НУП.</p> <p>4. Сахарный диабет + высокий ИМТ.</p>
<p>Pierre-Jean M. с соавт., 2023 г., Франция, n=128; логистический регрессионный анализ, метод опорных векторов, Random Forest, «R» [124]</p>	<p>1. Мужчины с ожирением, ХБП, выраженным ремоделированием предсердий и желудочков, нарушениями ритма.</p> <p>2. Молодые мужчины с ГЛЖ, низкой коморбидностью, без вовлечения правых отделов сердца.</p> <p>3. Больные с ФП, правожелудочковой недостаточностью, тяжелой ХБП.</p> <p>4. Пожилые женщины, с меньшей выраженностью ХСН и ДДЛЖ, несмотря на возраст.</p>
<p>Yamanaka S. с соавт., 2024 г., Япония, n=2824; логистический регрессионный анализ, «R» [55]</p>	<p>В 1-2 группе (возраст от ≤ 54 до 64 лет) преобладали мужчины, с высоким ИМТ и плохо контролируемым СД. В группах 3-5 (от 65 до ≥ 85 лет) чаще встречались женщины с ИБС, АГ, ХБП, ФП.</p>
<p>Ларина В.Н. с соавт., 2024 г., Россия, n=140; метод кластеризации Уорда, «SPSS» [22]</p>	<p>1. Группа относительно низкого риска летального исхода. Пациенты преимущественно мужского пола, 2 ФК, с ИБС, ПИКС, выраженным увеличением ММЛЖ, высокой частотой бендопноэ, более низкими значениями ИГФ ЛЖ.</p> <p>2. Группа умеренного риска летального исхода. Преимущественно женщины, 2 ФК, с ИБС, ПИКС, концентрическим ремоделированием, умеренным увеличением ММЛЖ, низкой частотой бендопноэ, более высокими значениями ИГФ ЛЖ.</p>
<p>Шляхто Е.В. с соавт., «Приоритет-ХСН», 2025 г., Россия, n=8072; Описательная статистика, «Stata» [40]</p>	<p>1. ХСНсФВ+АГ – 94,2%</p> <p>2. ХСНсФВ+ИБС – 68,6%</p> <p>3. ХСНсФВ+ожирение – 49,9%</p> <p>4. ХСНсФВ+дислипидемия – 46,8%</p> <p>5. ХСНсФВ+ФП/ТП – 42,2%</p> <p>6. ХСНсФВ+СД 2 типа – 29,7%</p>
<p>Примечание – АГ – артериальная гипертония, ДДЛЖ – диастолическая дисфункция, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИГФ – индекс глобальной функции, ИМТ – индекс массы тела, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, МС – метаболический синдром, НУП – натрийуретические пептиды, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, СД – сахарный диабет, СОАС – синдром обструктивного апноэ сна, ТП – трепетание предсердий, ФК – функциональный класс, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.</p>	

Второй часто встречающийся фенотип представлен больными старческого возраста, с нормальным ИМТ, наличием ФП, ИБС, ПИКС, анемией, ХБП. Такие пациенты чаще повторно госпитализируются и умирают от сердечно-сосудистых причин [96, 120]. Као D.P. с соавт. показали, что самую высокую частоту смертности и повторных госпитализаций по поводу ХСН имеют лица с ожирением, СД, дислипидемией, ИБС, ХБП и мультиморбидные больные старческого возраста. Похожие результаты показали и пациенты «кардиоренометаболического» профиля в исследовании Segar M.W. с соавт. и Pierre-Jean M. с соавт. [68, 121, 124]. В других работах, наибольший риск смерти от всех причин или госпитализации по поводу ХСН показала феногруппа больных с ожирением, метаболическими нарушениями, сниженной функцией почек, высоким уровнем ренина и биомаркеров воспаления [66, 74].

Прослеживается серьезный вклад проявлений МС в формирование ХСНсФВ. МС является стадийным динамическим процессом – от преморбидности до множества осложнений, среди которых основное место занимает ХСНсФВ [19].

Таким образом, клиническое фенотипирование пациентов с ХСНсФВ имеет большой потенциал и активно изучается. Учитывая гетерогенность ХСНсФВ, наблюдается неоднородность фенотипов, что зависит от размера и характера изучаемой выборки, выбранного статистического метода, набора изучаемых переменных. Клинический профиль пациента с ХСНсФВ – динамическая структура, состояние пациента со временем может изменяться. При этом прослеживается высокая распространенность пациентов с КРМС и ХСНсФВ, выделяемых в отдельную феногруппу. Несмотря на бурное развитие этого направления, полученные фенотипы редко находят отражение в клинических рекомендациях, необходимы дальнейшие исследования, согласование методологии, биомаркерная и клиническая валидации, что поможет сориентировать практикующего врача на конкретные терапевтические цели.

1.4. Современные возможности диагностики ХСНсФВ

Верификация ХСНсФВ может проводиться с помощью клинических, лабораторных и инструментальных критериев, а также с помощью специальных диагностических шкал, объединяющих вышеперечисленные методы.

Текущие клинические рекомендации диктуют необходимость наличия трех диагностических критериев для постановки диагноза ХСНсФВ: 1. Симптомы и/или признаки СН; 2. ФВЛЖ $\geq 50\%$; 3. Объективные признаки структурных и/или функциональных нарушений со стороны сердца, согласующиеся с наличием диастолической дисфункции ЛЖ/повышенного давления наполнения ЛЖ, включая повышенный уровень натрийуретических пептидов [73].

Специфических симптомов или признаков для ХСНсФВ не существует, они такие же, как и при других формах СН – одышка, отеки, низкая переносимость физических нагрузок, утомляемость, дискомфорт в груди. Дифференцировать проявления СН у пациентов с сохраненной ФВЛЖ может быть непросто из-за сопутствующих заболеваний со схожими симптомами. Диагноз может быть более очевидным у больных с явными признаками застоя при физикальном и инструментальном обследовании, со значительно повышенным уровнем НУП. Однако, даже у таких пациентов значение НУП может быть ниже ожидаемого или даже нормальным. Подробная оценка эхокардиографических параметров имеет фундаментальное значение в определении диастолической дисфункции и верификации ХСНсФВ. Существует группа больных с необъяснимой одышкой при физической нагрузке, у которых вышеперечисленные показатели будут нормальными, тогда возникает необходимость проведения нагрузочных тестов для установления СН [94, 152].

Именно подтверждение ДДЛЖ является основополагающим фактором верификации ХСНсФВ. «Нормальный» уровень ФВЛЖ не обозначает отсутствие СН. ФВ оценивает только систолическую функцию — «силу выталкивания», но не отражает, насколько хорошо сердце наполняется кровью в диастолу. При этом ФВ считается удобным и показательным параметром сердечной функции. Впервые

значимость такого вычисляемого показателя выявили Folsie R. и Braunwald E. в 1962 г. Рентген-контрастное вещество диодраст вводили в ЛЖ собак во время транссептальной катетеризации левых отделов сердца, и доля изотопа, выбрасываемого из ЛЖ за один удар, определялась с помощью хорошо экранированного сцинтиляционного зонда, размещенного за грудной стенкой над ЛЖ. Обнаружено, что данный метод чувствителен к изменениям гемодинамической функции ЛЖ – доля объёма (при СН и клапанных пороках с регургитацией), выбрасываемого из ЛЖ, была значительно меньше, а КДО больше, чем у интактных собак [89]. Непосредственно сам термин «фракция выброса» был введен в 1964 г. Elliot W.C. с соавт. [83]. Существуют разные подходы к определению ФВЛЖ. По методике Тейхольца проводится измерение КДР и КСР ЛЖ в базальной части ЛЖ на уровне кончиков створок митрального клапана (в парастернальной позиции по длинной оси, М-режим), после чего с помощью формулы Тейхольца вычисляется КДО и конечный систолический объем (КСО) ЛЖ: $V = \{7 / (2,4+D)\} \times D^3$; где D – диаметр ЛЖ в диастолу или в систолу. Далее значение ФВЛЖ обнаруживается как $(КДО-КСО)/КДО \times 100\%$. Метод Тейхольца просто воспроизводится и занимает немного времени исследователя. Однако использование только одной позиции наименее оправдано при наличии нарушений локальной сократимости миокарда. Для этого необходимо использовать способ Симпсона, который учитывает индивидуальную геометрию сердца больного осуществляется путем сложения объемов ряда дисков, полученных в апикальных четырех- и двухкамерных проекциях [5, 11].

Определение «нормальной» величины ФВЛЖ было сделано путем анализа 7 крупнейших американских популяционных исследований. Мода ФВЛЖ у здорового населения (без АГ, СД, ХБП) вне зависимости от возраста, расы и антропометрических характеристик составила 63% (с разбросом в 2 стандартных отклонения от 52 до 72% для мужчин и 54–74% для женщин). Поэтому выбранное значение отсечения ФВЛЖ в 50% с запасом гарантирует, что ФВЛЖ <50% будет сниженной, а ФВЛЖ $\geq 50\%$ – сохраненной. Кроме того, другие исследования показали, что точкой начала подъема смертности служит ФВЛЖ=53%, что

оказалось близко к эмпирически-популяционно определенной «норме» ФВЛЖ [44].

Согласно клиническим рекомендациям, ХСНсФВ может быть определена у пациента при условии ФВЛЖ $\geq 50\%$, наличия клинических симптомов СН, и объективных доказательств структурных и/или функциональных нарушений сердца, согласующихся с наличием ДДЛЖ, включая повышенный уровень НУП [41, 48].

Для точной постановки диагноза ХСНсФВ врачу ультразвуковой диагностики необходимо владеть тканевой доплерографией для подробной оценки ДДЛЖ. Допплеровский эффект заключается в изменении частоты принимаемой волны в зависимости от движения относительно источника волны, т.е. при приближении – большая частота, при отдалении – меньшая. При тканевой доплерографии определяются регионарные скорости движения плотных структур сердца [11].

Причиной появления клиники СН у пациентов с ХСНсФВ является повышение давления заполнения левого желудочка (ДЗЛЖ), компенсаторно возникающее для поддержания адекватного сердечного выброса. Неинвазивным маркером этого процесса служит величина E/e' – отношение максимальной скорости трансмитрального потока раннего наполнения (E) к усреднённой скорости движения миокарда в период раннего заполнения ЛЖ в режиме импульсно-волнового тканевого доплера (e'). В норме ЛЖ имеет мощный присасывающий эффект, обеспечивающий его достаточное наполнение. При развитии фиброза миокарда ЛП интенсифицирует систолу для преодоления повышенного давления наполнения и сниженной скорости расслабления миокарда ЛЖ. Эта компенсаторная реакция будет продолжаться так долго, насколько это возможно, для обеспечения адекватного сердечного выброса. Наличие диастолической дисфункции не равно диагнозу ХСНсФВ. После истощения компенсаторных ресурсов по преодолению повышенного ДЗЛЖ у пациента проявятся симптомы ХСН и будет диагностирована клиническая СН [27, 100].

В соответствии с вышеперечисленным Европейское общество кардиологов

(ЕОК) подготовило алгоритм-шкалу HFA–PEFF. Предполагается, что пациенту с одышкой должны быть проведены стандартные диагностические тесты, включающие измерение уровня НУП, ЭКГ, рентген органов грудной клетки и ЭхоКГ. Далее, по специальной шкале, представленной в Таблице 5, рассчитывается предварительная вероятность ХСНсФВ [93].

Таблица 5 – Шкала HFA–PEFF (ЕОК, 2019 г.)

Большие критерии (2 балла)	Средняя E/e' ≥ 15 или: e' септальная < 7 см/с, или: e' латеральная < 10 см/с или: пиковая скорость TR $> 2,8$ м/с или: СДЛА > 35 мм.рт.ст.	Индекс объема ЛП > 34 мл/м ² (> 40 мл/м ² при ФП) или: ИММЛЖ $\geq 149/122$ г/м ² (м/ж) и ОТС $> 0,42$	NT-proBNP > 220 пг/мл или BNP > 80 пг/мл (синусовый ритм)	NT-proBNP > 660 пг/мл или BNP > 240 пг/мл (ФП)
Малые критерии (1 балл)	E/e' 9-14 или: GLS $< 16\%$	Индекс объема ЛП 29-34 мл/м ² (34-40 мл/м ² при ФП) или: ИММЛЖ $\geq 115/95$ г/м ² (м/ж) или: ОТС $> 0,42$	NT-proBNP 125-220 пг/мл или BNP 35–80 пг/мл (синусовый ритм)	NT-proBNP 365-660 пг/мл или BNP 105–240 пг/мл (ФП)
Сумма баллов:	< 2 баллов: ХСНсФВ маловероятна			
	2-4 балла: требуются дополнительные тесты			
	≥ 5 баллов: ХСНсФВ верифицирована			
Примечание – E/e' – отношение пиковой скорости трансмитрального потока в раннюю диастолу к пиковой скорости движения митрального кольца в раннюю диастолу, NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона (B-типа), BNP – мозговой натрийуретический пептид. ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ, TR – трикуспидальная регургитация, ОТС – относительная толщина стенки, СДЛА – среднее давление в легочной артерии, GLS – глобальная продольная деформация.				

При низком риске ХСНсФВ предполагается поиск других кардиальных и некардиальных причин одышки и других симптомов у больного. Количество баллов от 2 до 4 требует проведения диастолического стресс-теста для точного определения ДДЛЖ или других исследований: магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), сцинтиграфия сердца, биопсия миокарда. В случае, если полученное значение ≥ 5 баллов, то ХСНсФВ окончательно подтверждена [93].

Неинвазивный диастолический стресс-тест представляет собой физическую нагрузку на велоэргометре в положении лежа, с приращениями по 25 Вт на каждой ступени. E/e' и пиковая скорость трикуспидальной регургитации (ТР) оцениваются исходно, во время каждой ступени нагрузки и в первые 2 минуты фазы восстановления. В случае наличия ХСНсФВ при выполнении физической нагрузки на фоне увеличения венозного возврата, плохой растяжимости ЛЖ, обнаруживается увеличение ударного объема и сердечного выброса. Как следствие – резко возрастает ДЗЛЖ. Клинически это проявляется одышкой, выраженным затруднением работы на велоэргометре, а технически выявляется $E/e' \geq 15$ с или без пиковой скорости ТР $> 3,4$ м/с [27].

Значимость не только функциональных, морфологических изменений, но и сопутствующих заболеваний, подчеркивается в шкале H2FPEF, предложенной американскими учеными (Таблица 6) [51]:

Таблица 6 – Шкала H2FPEF (Mayo Clinic, Соединенные Штаты Америки, 2018 г.)

Значения	Клинические параметры	Баллы
H ₂	ИМТ > 30 кг/м ²	2
	АГ (прием 2 и более антигипертензивных препаратов)	1
F	ФП (пароксизмальная или персистирующая)	3
P	Лёгочная гипертензия (СДЛА > 35 мм.рт.ст.)	1
E	Возраст старше 60 лет	1
F	$E/e' > 9$	1
Сумма ≥ 6 баллов: ХСНсФВ подтверждена.		
Примечание – ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, ФП – фибрилляция предсердий, СДЛА – среднее давление в легочной артерии, E/e' – отношение пиковой скорости трансмитрального потока в раннюю диастолу к пиковой скорости движения митрального кольца в раннюю диастолу.		

Высокие показатели HFA-PEFF и H2FPEF могут верифицировать ХСНсФВ с хорошей специфичностью (82,8% и 95,6% соответственно) и чувствительностью (79,9% и 90,4% соответственно). Примечательно, что две системы оценивают

пациентов по разным параметрам, и одни и те же баллы не могут быть напрямую сопоставлены между собой. Например, 5 баллов по шкале HFA-PEFF (диапазон: 0-6 баллов) не эквивалентны 5 баллам по шкале H2FPEF (диапазон: 0-9 баллов). Несмотря на то, что обе системы оценки подчеркивают важность ДЗЛЖ и других параметров ДДЛЖ, между ними есть ключевые различия. H2FPEF больше ориентирована на клинические особенности, такие как ожирение, гипертония и возраст. Благодаря упрощенной системе оценки и высокой достоверности эта шкала может быть легко использована в рутинной клинической практике. Алгоритм HFA-PEFF обеспечивает комплексный поэтапный подход к диагностике ХСНсФВ у пациентов при подозрении на неё. При каждом увеличении показателя HFA-PEFF на один балл риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий возрастал на 26% [79].

Наиболее чувствительным к ранним изменениям механики миокарда при ХСНсФВ является метод спекл-трекинг-эхокардиографии (STE). Он основан на анализе пространственного смещения спеклов (точек или пятен, возникающих от взаимодействия между ультразвуковым лучом и миокардом, где каждый его участок кодируется индивидуальным серым цветом) при двумерной ЭхоКГ. Таким образом, измеряется деформация волокон миокарда (в разных его участках) во время каждого сердечного цикла – от конечной диастолической точки до конечной систолической. Полученные траектории движения спеклов далее объединяются в определенные цифровые показатели и диаграммы деформации миокарда с помощью компьютерного обеспечения. Данная методика позволяет судить о наличии ДДЛЖ задолго до изменения значения ФВЛЖ.

Впервые принцип STE был описан Bohs L.N. и соавт. в 1995 г. [149]. А сегодня STE уже интегрирована в рекомендации ЕОК и Европейского общества визуализации сердечно-сосудистой системы по лечению многих нозологий (кардиоонкология и кардиотоксичность, сердечный амилоидоз, ХСНсФВ) как инструмент для распознавания ранней сердечной дисфункции. Этот полуавтоматический метод, обеспечивающий количественную оценку деформации («стрейна») миокарда всех камер сердца, внедрен почти во все новейшие модели

эхокардиографических аппаратов. Наиболее важными параметрами, измеряемыми при STE для диагностики ХСНсФВ являются GLS (global longitudinal strain, глобальная продольная деформация левого желудочка) и LAS (left atrial strain, деформация левого предсердия). Это обосновано тем, что ХСНсФВ характеризуется нарушением релаксационных свойств левого сердца, приводящих к хроническому повышению ДЗЛЖ с последующей дисфункцией ЛП на ранних стадиях и явным ремоделированием и расширением ЛП, которые возникают на поздних стадиях заболевания [139].

В случае, когда вышеперечисленные способы не дают однозначного подтверждения ХСНсФВ, диагноз может верифицировать МРТ сердца. С помощью данного метода могут быть достоверно определены объемы камер сердца, ФВЛЖ и фракция выброса левого предсердия, скоростные показатели e' и E/e' , GLS – исключая ошибки и погрешности, которые могут возникать при ЭхоКГ. Кроме того, МРТ обладает уникальной способностью выявлять как очаговый замещающий фиброз миокарда с использованием позднего усиления гадолинием, так и диффузный интерстициальный фиброз с помощью нативного T1-картирования для количественного определения внеклеточного матрикса [147]. Нормальный миокард, кровь и другие ткани имеют специфичное время релаксации T1 (это время, за которое протоны водорода возвращаются к равновесному состоянию после воздействия радиочастотными волнами). Наличие МФ увеличивает внеклеточное пространство, что приводит к задержке времени распределения гадолиния и при T1-взвешенной визуализации эти области выглядят ярче по сравнению с нормальным миокардом [7]. Данный метод позволяет с высокой точностью выявлять наследственные и приобретенные кардиомиопатии, в частности болезнь Фабри и амилоидоз сердца, являясь «неинвазивным аналогом» биопсии миокарда.

При всем многообразии современных диагностических методик, в реальной клинической практике остаются нерешенные проблемы с верификацией ХСНсФВ. Сегодня в РФ наблюдается как гипер-, так и гиподиагностика ХСНсФВ. У 20% пациентов с выставленным диагнозом ХСН и с ФВЛЖ $\geq 50\%$ диагноз не

соответствует установленным критериям в связи с отсутствием симптомов и/или структурных изменений сердца. Гипердиагностика ХСНсФВ в России обусловлена тем, что недостаточное внимание уделяется альтернативным причинам симптомов, таким как ожирение, гипотиреоз, обструктивная и рестриктивная патология легких. Современные шкалы HFA-PEFF и H2FPEF не нашли широкого применения в клинике или используются в усеченном варианте, например, без учета значения NT-proBNP (хотя нормальный уровень НУП характерен для 55% пациентов с ХСНсФВ) [117]. Важно отметить, что в РФ НУП определяются только у 32,9% больных ХСН. Также переоцениваются данные ЭхоКГ, проведенного без результатов тканевого доплера. По данным опросов, 48,4% врачей ультразвуковой диагностики не определяют показатель E/e', а только 9,7% специалистов выполняют диастолический стресс-тест. Для полноценной верификации ХСНсФВ необходимо обучение врачей современным алгоритмам диагностики и усиление оснащения стационаров и поликлиник современным оборудованием для лабораторной и ультразвуковой диагностики [1, 30, 36].

Таким образом, верифицировать ХСНсФВ можно при проведении стандартной трехмерной ЭхоКГ с использованием тканевой доплерографии, учитывая наличие сопутствующих заболеваний и уровень НУП. Для облегчения работы врач может пользоваться специальными шкалами-алгоритмами, в особенности алгоритмом H2FPEF, который наиболее удобен в реальной практике. Необходимо помнить, что диагностика ХСНсФВ требует особого внимания: отсутствие выраженного снижения ФВЛЖ не должно становиться причиной исключения СН. Решающую роль играет детальный анализ жалоб, физикальных данных и динамики симптомов, а не только результаты лабораторных и визуализирующих методов. В сомнительных случаях необходимо проведение неинвазивного диастолического стресс-теста, МРТ, ПЭТ, биопсии миокарда для подтверждения МФ и исключения заболеваний, маскирующих ХСНсФВ. Своевременная верификация диагноза позволяет вовремя начать патогенетическую терапию, улучшая прогноз пациентов.

1.5. Подходы к терапии пациентов с ХСНсФВ и КРМС

Основные цели, которые должны быть достигнуты в лечении ХСН – это уменьшение симптомов, улучшение качества жизни, снижение количества госпитализаций, улучшение прогноза [41]. Лечебные стратегии при ХСН делятся на мероприятия, модифицирующие образ жизни и медикаментозную терапию, основанную на рекомендациях, или рекомендованную болезнь-модифицирующую терапию (РБМТ, GDMT – guideline-directed medical therapy). Терапия ХСНсФВ должна быть направлена на улучшение гемодинамики и обеспечение нейрогормонального контроля с целью ослабления симптоматики и повышения выживаемости [94, 14].

Одним из основополагающих моментов в помощи пациенту с ХСНсФВ является модификация образа жизни. До 80% больных имеют избыточный вес или ожирение, КРМС является одним из самых распространенных фенотипов ХСНсФВ. Снижение массы тела оказывает благоприятное влияние на сердечную релаксацию и метаболический профиль. Диета и физические упражнения в совокупности дают аддитивный эффект. Диета с низким содержанием натрия доказанно связана с благоприятными гемодинамическими изменениями при ХСНсФВ. Дозированная физическая нагрузка оказывает благотворное воздействие при сопутствующих ФП и ИБС, улучшает показатели теста с шестиминутной ходьбой (Т6Х), качества жизни (КЖ). Так, 6-месячная программа упражнений, включающая в себя домашние аэробные упражнения под контролем тренера и врача, привела к значительному уменьшению частоты рецидивов ФП и уменьшению тяжести симптомов через 12 месяцев [92].

В терапии ХСНсФВ наибольшую пользу и эффективность доказали диуретики для уменьшения застоя (класс рекомендаций IB, A1), иНГЛТ2 (дапаглифлозин и эмпаглифлозин – класс рекомендаций IA, A2) и лечение сопутствующей патологии, усугубляющей течение СН. Также у пациентов с ХСНсФВ может быть рассмотрено назначение ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иРААС), антагонистов минералкортикоидных

рецепторов (АМКР), бета-блокаторов (β -АБ) с целью снижения риска госпитализаций из-за СН [41, 48]. Учитывая высокую распространенность ожирения, ХБП и СД 2 типа при ХСНсФВ, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП1) активно обсуждаются в лечении кардиореноренометаболических пациентов. Во многих рандомизированных клинических исследованиях доказано, что их применение достоверно снижает частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых, почечных исходов, госпитализаций [64].

Появление симптомов задержки жидкости при ХСН является прямым показанием к применению диуретиков [45].

Диуретическим эффектом обладают и иНГЛТ2: их фармакологическое действие таково, что они вызывают глюкозурию и натрийурез. Это приводит к снижению артериального давления, потере массы тела, препятствует воспалению и окислительному стрессу. Ингибируется ремоделирование миокарда, улучшается его метаболизм. Кроме того, выявлен нефропротективный эффект. Особенно кардио- и нефропротекция выражена при одновременном приеме с ингибиторами РААС [16].

Так, иНГЛТ2 успешно и быстро прошли путь от противодиабетических препаратов, для которых было достаточно не ухудшать сердечно-сосудистый прогноз, до самостоятельного класса препаратов в лечении СН (особенно дапаглифлозин и эмпаглифлозин). Они вошли в рекомендации по терапии ХСН с ФВЛЖ \leq 49% в составе квадритепии и стали основным классом лекарственных препаратов для ХСНсФВ [26, 41].

Кроме того, необходимо помнить о нейрогормональной регуляции с целью профилактики ремоделирования сердца путем применения ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) / блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) / ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитора (АРНИ), особенно в терапии сопутствующих ИБС, гипертонической болезни, ХБП и АМКР. Данные группы препаратов давно зарекомендовали себя в терапии ХСНнФВ [71].

Антагонисты альдостерона у пациентов с ХСНсФВ (в особенности при уровне NT-proBNP > 360 пг/мл) назначаются с целью снижения риска сердечно-сосудистой смерти, госпитализаций из-за ХСН, остановки сердца [41]. Активно обсуждается применение нестероидных АМКР таких как финеренон, эсаксеренон, балсинеренон. Финеренон является мощным высокоселективным АМКР, которое, как было показано в исследованиях FIGARO-DKD и FIDELIO-DKD, замедляет прогрессирование ХБП и снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у лиц с СД 2 типа и ХБП. Исследование FINEARTS-HF выявило снижение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и ухудшения течения СН при ФВЛЖ $\geq 50\%$. Поэтому финеренон следует рассматривать как важную перспективу лечения больных с КРМС и ХСНсФВ. Клинические исследования, посвященные АМКР в лечении ХСНсФВ продолжаются, изучается их влияние на прогноз при острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН), а также их действие в комбинации с другими диуретиками и иНГЛТ2 [63, 108].

Принимая во внимание спектр сопутствующих заболеваний, пациенты с КРМС и ХСНсФВ вызывают множество дополнительных вопросов, касающихся подхода к их ведению. Во-первых, для них особенно важно снижение массы тела и контроль гликемии (в отсутствие строгих противопоказаний здесь стоит сделать однозначный выбор в пользу иНГЛТ2), при неэффективности физических нагрузок и гипокалорийной диеты можно рассмотреть назначение агонистов глюкагонподобного пептида-1 (аГПП1). Как и иНГЛТ2, аГПП1 изначально были синтезированы для коррекции СД 2 типа, но в исследованиях было выявлено значительное снижение частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, смертности от всех причин, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, почечной недостаточности как среди пациентов с СД, так и без него (Таблица 6). Важно, что аГПП1 показали высокую эффективность в улучшении симптомов, связанных с фенотипом ХСНсФВ+ожирение. Учитывая эти плейотропные эффекты аГПП1, можно ожидать скорого внесения данной группы препаратов в клинические протоколы по ведению ХСН [64].

С целью предотвращения ухудшения функции почек следует назначать

лекарственные препараты с низких доз, с последующей титрацией до оптимальных, регулярно контролируя СКФ и электролиты, объясняя больному прием каких препаратов и биологически активных добавок без консультации врача недопустим. Высокая распространенность дислипидемии, ИБС и атеросклероза сосудов, требует назначения статинов для достижения целевых уровней липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) менее 1,4 ммоль/л или его снижения на 50% от исходного уровня. При неэффективности рассматриваются альтернативные гиполипидемические средства. Важно воздерживаться от применения короткодействующих препаратов для контроля АГ. У пациента с бронхиальной астмой (БА) можно применять блокаторы кальциевых каналов (БКК) и БРА, поскольку они реже, чем иАПФ провоцируют кашель. Учитывая перекрёстные симптомы ХСН и БА, необходимо разъяснить пациенту важность контроля над БА с помощью подбора и регулярного применения базисной терапии, избегая применения короткодействующих бета-агонистов, ухудшающих состояние сердечно-сосудистой системы, системных кортикостероидов, неблагоприятно влияющих на углеводный и липидный профиль. Прием бета-блокаторов у пациента с БА и ХСН возможен, если польза превышает риск, придерживаясь низких доз [3, 18, 41].

Постоянная медикаментозная терапия должна подбираться с учетом сопутствующей патологии у пациента [94, 114]. Важно отметить, что необходима комбинация препаратов, имеющих разные точки приложения, с целью достижения максимального эффекта и снижения смертности (Рисунок 3).

В исследовании «ПРИОРИТЕТ-ХСН» основными классами РБМТ при ХСНсФВ в России, явились β -АБ, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), АМКР и иНГЛТ2, частота назначения которых (кроме иРААС) снижалась по мере увеличения ФВЛЖ. При отсутствии противопоказаний к РБМТ, на момент включения иРААС получали 91,8%, β -АБ – 82,7%, АМКР – 54,5%, иНГЛТ2 – 16,0%, квадротерапия применялась у 4,5%. Наиболее часто назначалась тройная комбинация β -АБ+АМКР+иРААС - 41,5% больных. За год наблюдения прослеживалась положительная динамика в

назначении нескольких классов РБМТ. На начало исследования 1 препарат из квадротерапии получало 17,8% пациентов ХСНсФВ, 41,0% - 2 препарата, тройную комбинацию – 30,7%, через 12 месяцев: 1 – 10,0%, 2 – 34,9%, 3 – 41,5%, 4 – 12,7%.

Факторами, ассоциированными с повышением вероятности назначения всех классов РБМТ, были СД, дислипидемия и ожирение (но не для АМКР); иНГЛТ2, β -АБ, АМКР чаще назначались при перенесенной госпитализации и ХБП. При анализе назначения целевых доз препаратов установлено, что ожирение и СД 2 типа были связаны с назначением более высоких доз каждого класса РБМТ [30, 28]. Несмотря на это, зарегистрирована низкая частота назначения иНГЛТ2. При этом, выявление ХБП у пациента являлось важным триггером к рекомендации этого класса препаратов. В исследовании «ПРИОРИТЕТ-ХБП» после верификации диагноза ХБП наблюдался прирост назначения иНГЛТ2 на 21,4% [32].

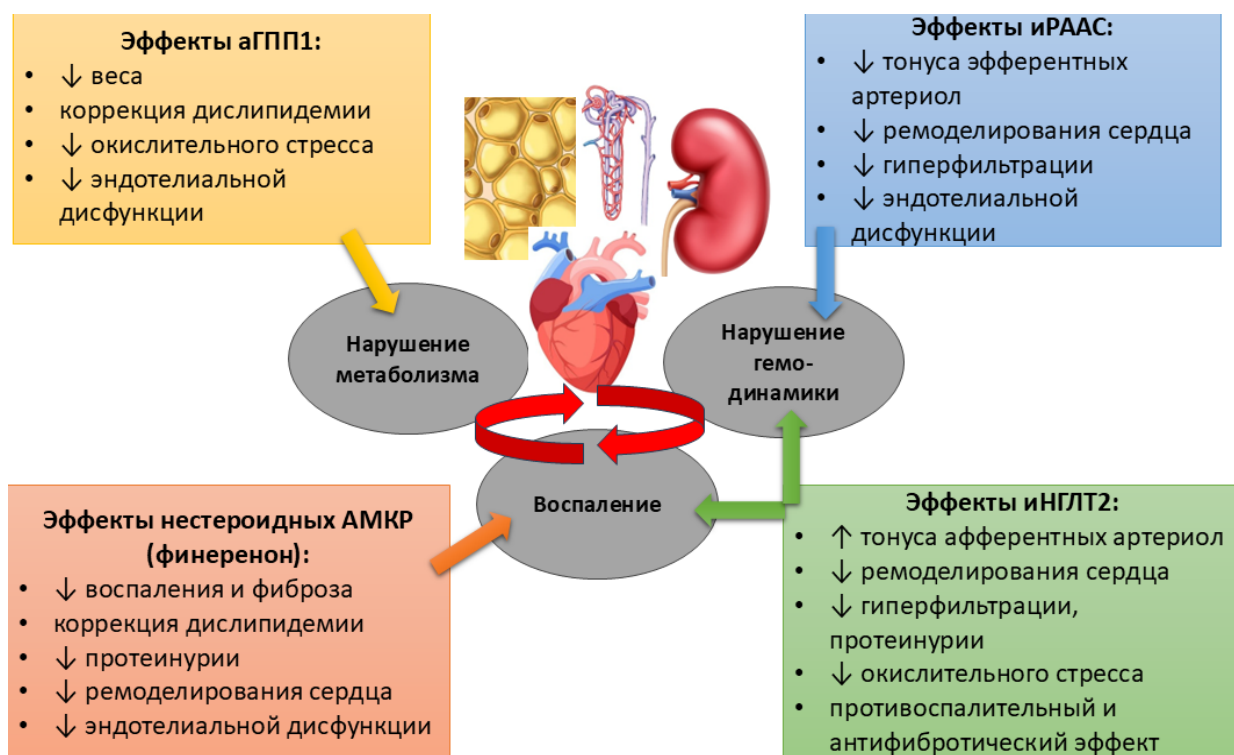


Рисунок 3 – Возможности патогенетической комбинированной терапии ХСНсФВ и КРМС [110]

Примечание – агПП1 – агонисты глюкагонподобного пептида-1, иРААС – ингибиторы ренин-ангиотензиальдостероновой системы, АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов, иНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозого ко-транспортера 2 типа.

Учитывая коморбидность пациента с ХСНсФВ важны мультидисциплинарный подход и регулярное диспансерное наблюдение, которое играет основополагающую роль в прогнозе больного [41, 47].

Таким образом, основными направлениями терапии ХСНсФВ, являются модификация образа жизни, назначение иНГЛТ2, иРААС, АМКР и диуретиков при застойных явлениях, эффективная терапия сопутствующих заболеваний. Высокая распространенность КРМС, сложные механизмы нейрогормональной регуляции, воспаления, ремоделирования миокарда и задержки жидкости определяют необходимость применения многоцелевой медикаментозной терапии. Современные данные клинических исследований и реальной практики демонстрируют, что использование препаратов с различными точками приложения (иНГЛТ2, иРААС, АМКР, диуретики и другие классы) позволяет не только уменьшить симптоматику, но и снизить риск госпитализаций, замедлить прогрессирование заболевания и улучшить прогноз. При этом сохраняются вопросы оптимального подбора, комбинаций и последовательности назначения лекарственных средств у больных с различными фенотипами ХСНсФВ. В связи с этим углубленное изучение медикаментозной терапии ХСНсФВ является необходимым условием для дальнейшего совершенствования стратегий лечения и повышения эффективности ведения данной категории пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Исследование проведено на кафедре внутренних болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, клинической базе ГБУ РО ГКБ №11 в 2023-2025 гг., представляет собой гибридное исследование, состоящее из ретроспективной и проспективной частей (Рисунок 4). Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (выписка из протокола № 2 от 13.09.2023)

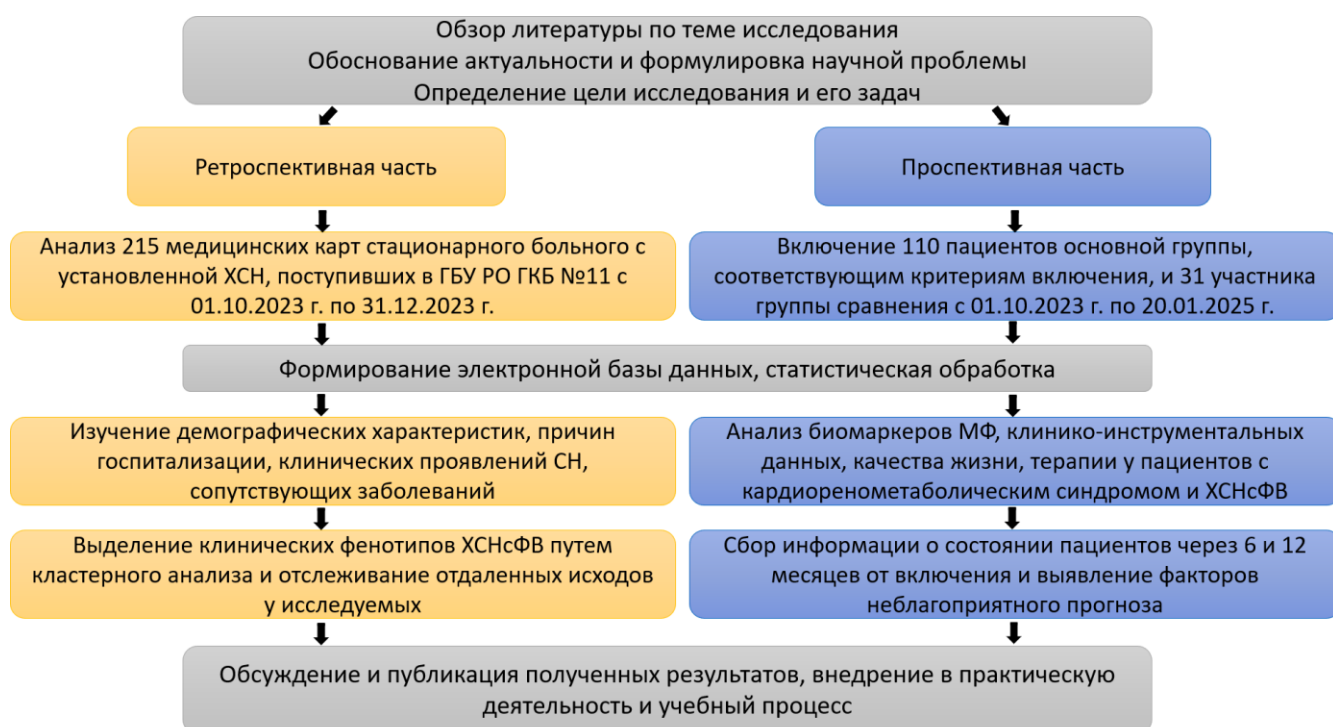


Рисунок 4 – Дизайн исследования

Примечание – СН – сердечная недостаточность, МФ – миокардиальный фиброз, ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

Ретроспективная часть выполнена путем анализа 215 медицинских карт стационарного больного (форма 003/у), госпитализированных в отделение неотложной кардиологии ГБУ РО ГКБ №11 в период с 01.10.2023 г. по 31.12.2023 г. с диагнозом ХСН. В ретроспективный регистр включены все пациенты с установленным диагнозом ХСН, поступившие в отделение за указанный период

(сплошная выборка). Исключены 4 пациента, у которых ФВЛЖ не была определена. Двое из них умерли в первые сутки, 1 – смерть спустя 10 дней в реанимации, 1 – отказался от дальнейшего стационарного лечения на следующий день. Общеклиническое обследование, лечение пациентов осуществлялись согласно действовавшим клиническим рекомендациям Минздрава РФ по ХСН 2020 г. [38]. Изучены демографические данные, факторы, приведшие к госпитализации, клинические проявления СН, сопутствующая патология, терапия, выделены фенотипы ХСНсФВ, дана их клинико-инструментальная характеристика.

Проспективная часть представляет собой когортное исследование. За период с 01.10.2023 г. по 20.01.2025 г. включено 110 человек: 47 амбулаторных (наблюдавшихся в поликлинике ГБУ РО ГКБ №11) и 63 пациента, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии ГБУ РО ГКБ №11. Амбулаторная группа отобрана при активном вызове в рамках диспансерного наблюдения пациентов с ХСН. Группа сравнения представлена 31 пациентом, не имеющими ХСН, ИБС, СД, ХБП, сопоставимых по полу и возрасту. Все участники подписали добровольное информированное согласие. Необходимый объем выборки основной исследуемой группы был рассчитан по формуле:

$$n = \frac{\frac{z^2 \cdot p \cdot (1 - p)}{e^2}}{1 + \frac{z^2 \cdot p \cdot (1 - p)}{e^2 \cdot N}} \quad (1)$$

где n – объем выборки; z – значение стандартного нормального распределения (для ДИ 95% = 1,96); p – предполагаемая доля больных с ХСН в генеральной совокупности (по данным исследования ЭПОХА = 7,0% или 0,07) [31]; e – допустимая погрешность, принятая за 0,05; N – численность населения РФ по данным Росстата на 1 января 2023 года = 146447424 человека [43]. Тогда, минимально необходимый объем выборки составляет примерно 100 пациентов:

$$z^2 = 1.96^2 = 3.8416 \quad (2)$$

$$p(1 - p) = 0.07 \times (1 - 0.07) = 0.07 \times 0.93 = 0.0651 \quad (3)$$

$$z^2 \times p(1 - p) = 3.8416 \times 0.0651 = 0.250398 \quad (4)$$

$$\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2} = \frac{0.250398}{0.0025} = 100.1592 \quad (5)$$

$$\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2 \times N} = \frac{0.250398}{0.0025 \times 146,447,424} = \frac{0.250398}{366,118.56} = 6.842 \times 10^{-7} \quad (6)$$

$$1 + 6.842 \times 10^{-7} = 1.0000006842 \quad (7)$$

$$n = \frac{100.1592}{1.0000006842} \approx 100.1585 \quad (8)$$

Критерии включения в проспективную часть исследования:

1. возраст старше 18 лет на момент регистрации данных;
2. наличие избыточной массы тела или ожирения;
3. нарушений углеводного обмена (предиабет, СД 2 типа);
4. снижения СКФ < 89 мл/мин/1,73 м² или установленного диагноза ХБП;
5. ранее установленный диагноз ХСНсФВ в амбулаторной карте (форма 025/у) или медицинской карте стационарного больного (форма 003/у).

Критерии невключения:

1. несогласие пациента на участие в исследовании;
2. возраст менее 18 лет на момент регистрации данных;
3. наличие ХБП С5;
4. хирургическое вмешательство давностью менее 6 месяцев;
5. онкологические заболевания вне стойкой ремиссии;
6. наличие системных воспалительных заболеваний соединительной ткани;
7. подтвержденная алкогольная и/или наркотическая зависимость;
8. установленное психическое заболевание;
9. беременность и лактация;
10. наличие острых и хронических инфекционных заболеваний.

2.2. Методы исследования

Из медицинских карт стационарного больного в ретроспективной части была получена информация о демографическом и социальном статусе пациентов,

количестве койко-дней, ИМТ, уровне ФВЛЖ, стадии и ФК ХСН, сопутствующих кардиальных и некардиальных заболеваниях, показатели ОАК, ОАМ, БАК, уровне NT-proBNP, ЭхоКГ-параметрах, назначенной медикаментозной терапии. Исход пациентов через 24 месяца отслеживался путем получения информации из медицинской информационной системы РТ МИС, используемой в учреждении. У исследуемых проспективной части осуществлялся подробный сбор жалоб и анамнеза, учитывая аллергию на лекарственные средства и курение (в том числе текущий статус курения). Сбор жалоб и анамнеза у пациентов стационарной подгруппы осуществлялся при включении в исследование, с 3 по 7 день госпитализации. Проводился объективный осмотр с оценкой состояния, сознания, кожных покровов, антропометрией (окружность талии, рост и масса тела с расчётом ИМТ по формуле Кетле) – для пациентов госпитального этапа в день поступления в приемном отделении, на амбулаторном этапе – в день визита. Также оценивались физикальные признаки застоя (наличие хрипов в легких аускультативно, одышки в покое и при нагрузке, ортопноэ, отеков нижних конечностей, гидроторакса, асцита, анасарки). Выполнялось измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхательных движений, артериального давления (АД), сатурации.

Всем пациентам проведен тест с шестиминутной ходьбой (Т6Х) – за день до выписки или в день выписки у госпитализированных, в день визита у амбулаторных больных. Оценивалось максимальное расстояние, которое пациент может пройти за 6 минут в спокойном темпе, предварительно отдохнув в течение 10 минут. Для выполнения теста в коридоре ЛПУ сделана специальная разметка на 30 м с шагом в 1 м. Пациент был инструктирован, что если он чувствует недомогание, то нужно замедлиться, отдохнуть и сообщить. В случае выраженного усиления одышки/снижения сатурации тест немедленно прекращался. Показатели ЧСС, частоты дыхательных движений, АД, сатурации измерялись до и после проведения теста.

С учетом опроса больного и анализа медицинской документации собиралась информация о сопутствующих заболеваниях. Рассчитывался индекс

коморбидности Чарлсон и процент 10-летней выживаемости с помощью онлайн-калькулятора (Таблица 7) [50].

Таблица 7 – Индекс коморбидности Чарлсон и прогнозируемая 10-летняя выживаемость

Количество баллов	Заболевания
1	Инфаркт миокарда Застойная сердечная недостаточность Заболевания периферических артерий Цереброваскулярная болезнь Деменция Хронические заболевания легких Системные заболевания соединительной ткани Язвенная болезнь Легкое поражение печени Сахарный диабет
2	Гемиплегия Умеренная или тяжелая болезнь почек Сахарный диабет с поражением органов Злокачественная опухоль без метастазов Лейкемия Лимфомы
3	Умеренное или тяжелое поражение печени
6	Метастазирующие злокачественные опухоли Синдром приобретенного иммунодефицита человека
Баллы начисляются за каждое имеющееся перечисленное заболевание у больного + добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 40 (40–49 лет – 1 балл, 50–59 – 2 балла и т.д.)	
Сумма баллов	10-летняя выживаемость, %
0	99
1	96
2	90
3	77
4	53
5	21
6	0,01
7 и более	0

Оценка качества жизни проводилась с использованием опросника EQ-5D-5L с ВАШ, где по шкале от 0 до 100 пациент мог описать свое состояние сегодня

(Рисунок 5). На основании ответов респондента вычисляется индекс EQ-5D-5L. В этой модели базовое значение – 1,0 (полное здоровье), и от него вычитаются штрафы за отклонения от уровня 1,0 в каждом домене в соответствии с установленными коэффициентами [153]. Также применялся опросник KCCQ [98]. Уровень приверженности к терапии оценивался по шкале MMAS-8 (Таблица 8) и по КОП-25 [25, 126]. Опросники заполнялись пациентом при включении в исследование, при необходимости – с помощью исследователя. Оценка текущего состояния по ВАШ дополнительно уточнялась при телефонных контактах/личных визитах через 6 и 12 месяцев.

Из лабораторных методов исследования оценивались результаты ОАК (уровень эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов лейкоцитарной формулы, тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов), выполненного на гематологическом анализаторе Mindray CAL 8000 (Китай). ОАМ проводился на анализаторе мочи Arkray Aution Max AX 4030 (Япония), оценка МАУ выполнялась с помощью тест-полосок Micral-test (Roche Diagnostics, Германия). БАК проводился на биохимическом анализаторе Mindray BS-2800M (Китай), определялись уровни общего белка, общего, непрямого и прямого билирубина, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, натрия, калия, глюкозы. Расчет СКФ производился по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (СКД-ЕPI) 2021 г. [105]. Забор крови для определения биомаркеров у стационарной подгруппы осуществлялся после устранения симптомов декомпенсации СН (в среднем на $9,04 \pm 1,9$ сутки), у амбулаторных пациентов – в день обращения. Кровь забиралась в стерильные вакуумные пробирки без наполнителя. Перед проведением анализов полученные пробы крови от пациентов центрифугировались с помощью медицинской центрифуги Elmi CM-6M (Латвия) в течение 20 минут при ускорении 1000g, полученная сыворотка переносилась в микроцентрифужные пробирки Эппендорфа и замораживалась. Образцы сыворотки хранились при -23 °С.

В каждом разделе отметьте галочкой **ОДИН** квадратик, который наилучшим образом отражает состояние Вашего здоровья **СЕГОДНЯ**.

ПОДВИЖНОСТЬ

- Я не испытываю никаких трудностей при ходьбе
- Я испытываю небольшие трудности при ходьбе
- Я испытываю умеренные трудности при ходьбе
- Я испытываю большие трудности при ходьбе
- Я не в состоянии ходить

УХОД ЗА СОБОЙ

- Я не испытываю никаких трудностей с мытьем или одеванием
- Я испытываю небольшие трудности с мытьем или одеванием
- Я испытываю умеренные трудности с мытьем или одеванием
- Я испытываю большие трудности с мытьем или одеванием
- Я не в состоянии сам (-а) мыться или одеваться

ПРИВЫЧНАЯ ПОВСЕДНЕВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ (например: работа, учеба, работа по дому, участие в делах семьи, досуг)

- Моя привычная повседневная деятельность дается мне без труда
- Моя привычная повседневная деятельность для меня немного затруднительна
- Моя привычная повседневная деятельность для меня умеренно затруднительна
- Моя привычная повседневная деятельность для меня очень затруднительна
- Я не в состоянии заниматься своей привычной повседневной деятельностью

БОЛЬ/ДИСКОМФОРТ

- Я не испытываю боли или дискомфорта
- Я испытываю небольшую боль или дискомфорт
- Я испытываю умеренную боль или дискомфорт
- Я испытываю сильную боль или дискомфорт
- Я испытываю чрезвычайно сильную боль или дискомфорт

ТРЕВОГА/ДЕПРЕССИЯ

- Я не испытываю тревоги или депрессии
- Я испытываю небольшую тревогу или депрессию
- Я испытываю умеренную тревогу или депрессию
- Я испытываю сильную тревогу или депрессию
- Я испытываю крайне сильную тревогу или депрессию

Рисунок 5 – Европейский опросник качества жизни (EQ-5D-5L, EuroQoL Five-Dimensional Questionnaire)

- Мы хотели бы узнать, как бы Вы оценили состояние своего здоровья СЕГОДНЯ.
- Перед Вами шкала от 0 до 100.
- 100 означает наилучшее состояние здоровья, которое можно себе представить,
0 – наихудшее состояние здоровья, которое можно себе представить.
- Поставьте крестик "X" на шкале в том месте, которое, по Вашему мнению, соответствует состоянию Вашего здоровья СЕГОДНЯ.
- Теперь впишите отмеченное Вами на шкале число в приведенный ниже квадрат.

СОСТОЯНИЕ ВАШЕГО
ЗДОРОВЬЯ СЕГОДНЯ =

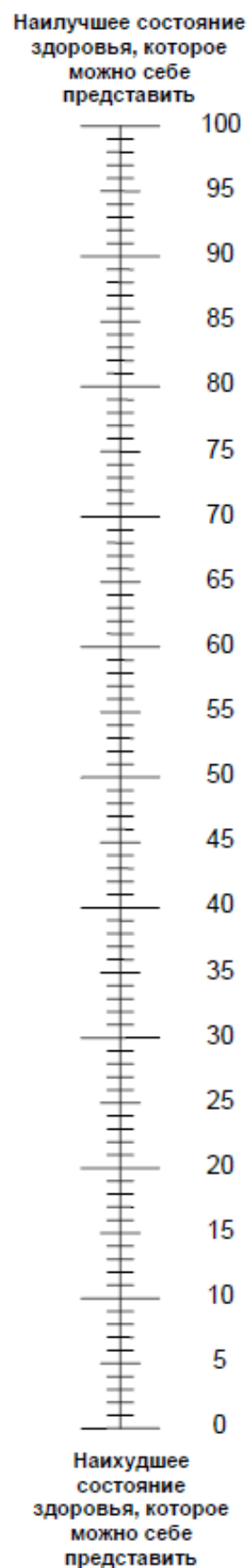


Рисунок 6 – Визуально-аналоговая шкала (Европейский опросник качества жизни)

Таблица 8 – Шкала приверженности лечению Мориски (MMAS-8)

Вопросы	Да	Нет
1. Вы когда-нибудь забывали принять препарат?		
2. За прошедшие 2 недели, был ли день, когда Вы забывали принимать препарат?		
3. Вы когда-нибудь сокращали или прекращали приём препарата без уведомления врача по причине того, что чувствовали себя хуже, чем до приёма препарата?		
4. Бывает ли, что Вы забываете принимать препараты, находясь в пути или вне дома?		
5. Не забыли ли Вы принять препарат вчера?		
6. Прекращали ли Вы приём препарата, когда чувствовали себя лучше?		
7. Вы когда-нибудь чувствовали неудобство от того, что приходится придерживаться схемы лечения приёма препарата?		
8. Как часто Вам бывает сложно вспомнить, что нужно принять лекарство?	Никогда: 1 Иногда: 0 Часто: 0 Постоянно: 0	
Примечание – Интерпретация: Да – 0 баллов; Нет – 1 балл. Сумма: 8 баллов – высокая комплаентность (высоко приверженные); 6-7 баллов – средняя комплаентность (средне приверженные); 0-5 баллов – низкая комплаентность (группа риска по неприверженности).		

Для определения уровня NT-proBNP проводился иммуноферментный анализ (ИФА) сыворотки крови (тест-система NTproBNP-ИФА-БЕСТ, АО «Вектор-Бест-Европа», Россия) – диапазон определения 20-2000 пг/мл, минимальная определяемая концентрация 20 пг/мл. С использованием тест-систем от Cloud-Clone Corp. (КНР) оценивались уровни галектина-3 (диапазон определения 0,156-10 нг/мл, минимальная определяемая концентрация 0,054 нг/мл), sST2 (диапазон определения 0,31-20 нг/мл, минимальная определяемая концентрация 0,19 нг/мл), HIF-1 α (диапазон определения 0,156-10 нг/мл, минимальная определяемая концентрация 0,061 нг/мл), CML (диапазон определения 61,7-5000 нг/мл, минимальная определяемая концентрация 25,9 нг/мл). Активность α -галактозидазы А в сыворотке крови исследовалась с помощью набора Absam (США), активность фермента более 1,89 мкмоль/л/ч считали нормальной. У 2 пациенток с активностью данного фермента ниже отрезного значения дополнительно проведено генетическое тестирование в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова». Данное обследование проведено с целью выявления болезни

Фабри путем обнаружения мутаций в гене *GLA* методом массового параллельного секвенирования MiSeq (Illumina, США). Мутации не выявлены, болезнь Фабри не была подтверждена ни у одной из пациенток.

Регистрация ЭКГ осуществлялась в 12 общепринятых отведениях на компьютерном электрокардиографе «Миокард-12» (Россия). Также учитывались результаты рентгенографии или компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки. ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковом сканере Samsung HS70 (Южная Корея) в соответствии со стандартным протоколом ГБУ РО ГKB №11, включающим в себя определение размеров и ФВЛЖ по Симпсону, массы миокарда ЛЖ, ИММЛЖ, индексированного объема ЛП, ТЗСЛЖ и толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП), относительной толщины стенки ЛЖ, E/e', СДЛА.

Оценка исходов проводилась посредством телефонного контакта с ранее госпитализированными пациентами через 6 и 12 месяцев. Амбулаторные пациенты отслеживались при личном визите. Срок наблюдения достигал 24 месяцев. Сбор сведений о пациентах, недоступных контакту, осуществлялся через родственников, указанных пациентом, или с помощью медицинской информационной системы РТ МИС. В случае смерти наблюдаемого больного запрашивались результаты патологоанатомического вскрытия, гистологические препараты сердца и почек с окраской по Ван Гизону для определения наличия МФ. Сведения о жизненном статусе и повторных госпитализациях через 12 месяцев были получены для всех 110 включенных в исследование пациентов из основной группы и 31 пациенте группы сравнения.

2.3. Характеристика исследуемой когорты пациентов

Средний возраст исследуемых с ХСН в ретроспективной части работы составил 72 [66;79] года, из них 129 женщин и 86 мужчин. В соответствии с уровнем ФВЛЖ пациенты разделены на 3 группы: ФВЛЖ>50% (n=153), ФВЛЖ=40-49% (n=32), ФВЛЖ<40% (n=26) (Рисунок 7).

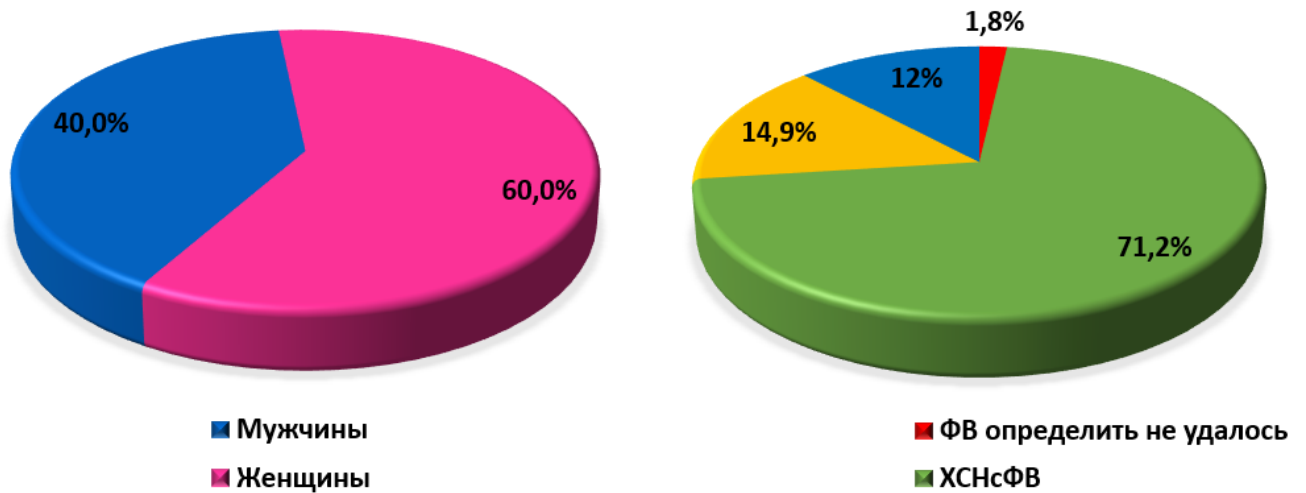


Рисунок 7 – Распределение пациентов с ХСН ретроспективной части по полу и уровню ФВЛЖ

Среди них 2,8% сельского населения и 97,2% городского, средний срок госпитализации составил 10 [7; 13] дней, среднее время пребывания в палате реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ) – 0 [0; 2] дней, т.е. большинство (53,9%) госпитализированы в кардиологическое отделение без нахождения в ПРИТ. Основными причинами госпитализации явились пароксизм ФП – 38,1%, неконтролируемая АГ – 23,3%, ОДСН – 20,9%, стенокардия напряжения 3 ФК и выше – 12,1%, другие нарушения ритма и проводимости – 3,3%, ухудшение течения СН на фоне прогрессирующей тяжелой ХБП – 2,3%. ХСН 1 стадии установлена 8,8% больных, ХСН 2А стадии 54,0%, ХСН 2Б стадии – 37,2%. Распределение пациентов по ФК ХСН: ФК 1 – 10,2%, ФК 2 – 34,9%, ФК 3 – 47,4%, ФК 4 – 7,4%. С целью дальнейшего сравнения показателей, больные с умеренно сниженной и низкой ФВЛЖ были объединены в одну группу – ХСНнФВ.

Среди пациентов с ХСНсФВ преобладали женщины (70,6% vs 31,0%, $p < 0,05$), в группе ХСНнФВ – мужчины (69,0% vs 29,4%, $p < 0,05$). Возраст пациентов двух групп достоверно не отличался – $71,4 \pm 10$ лет и $72,1 \pm 10,9$ лет соответственно. Значимо большему количеству пациентов с ХСНсФВ установлена 1 и 2А стадии заболевания, 1-2 функциональные классы ХСН, а у больных с ФВЛЖ < 49% чаще встречалась 2Б стадия и 3-4 функциональные классы ХСН, $p < 0,05$ (Рисунок 8).

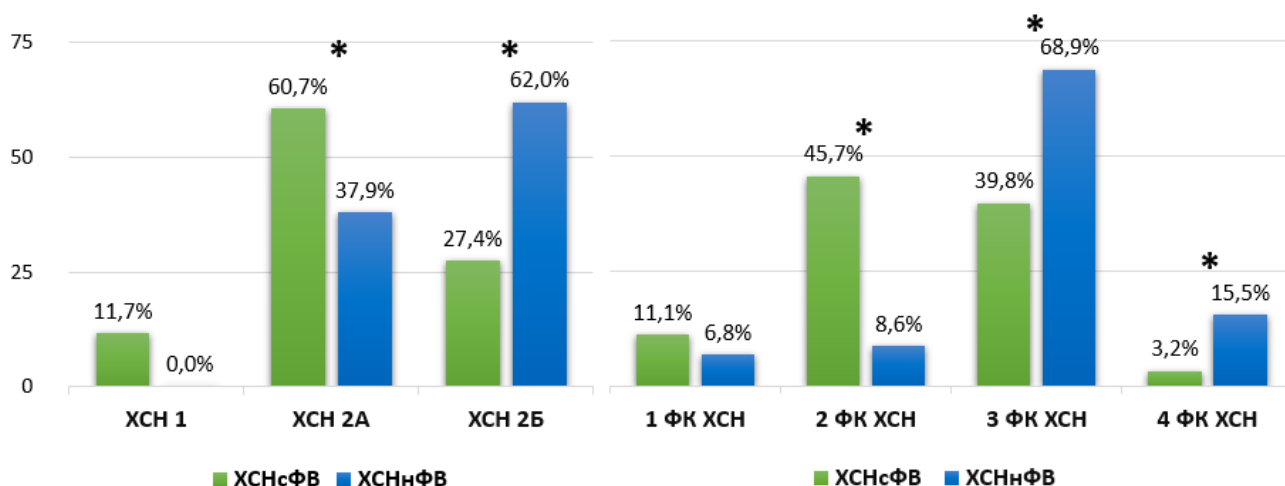


Рисунок 8 – Распределение пациентов ретроспективной части по стадиям сердечной недостаточности и функциональному классу
Примечание – * - $p < 0,05$.

Среди причин госпитализации при ХСНсФВ лидировали ФП – 50,3% случаев, АГ – 20,2%, острая декомпенсация ХСН – 13,7%. Больные с ХСНсФВ имели меньшую продолжительность госпитализации и нахождения в ПРИТ (9 [6; 13] и 1 [0; 2] vs 12 [7; 17] и 2 [0; 4] дней соответственно, $p < 0,05$). Причины госпитализации в сравнении с больными с ФВЛЖ $\leq 49\%$ представлены в Таблице 9.

При анализе структуры коморбидности установлено, что у пациентов с ХСНсФВ индекс Чарлсон был меньше – 7 [5; 8] vs 8 [6; 9] ($p < 0,05$), соответственно, был выше процент прогнозируемой 10-летней выживаемости – 0,01 [0; 21,36]%. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями, вне зависимости от ФВЛЖ, стали АГ – 99,5%, ФП – 68,2%, ИБС – 46,4%, ХБП – 51,2%, ожирение – 50,7%, СД 2 типа – 29,2%.

У больных с ФВЛЖ $\leq 49\%$ была выше встречаемость ПИКС (50,0% vs 12,4%, $p < 0,001$), перманентной формы ФП (34,5% vs 6,5%, $p < 0,05$) и анемии (27,6% vs 13,7%, $p < 0,05$), при ХСНсФВ преобладала пароксизмальная форма ФП (29,4% vs 15,5%, $p < 0,05$) и COVID-19, выявленный во время госпитализации (9,2% vs 1,7%, $p < 0,05$).

Таблица 9 – Причины госпитализации у пациентов с ХСНсФВ и ХСНнФВ

Причина	ФВЛЖ \geq 50%		ФВЛЖ \leq 49%		p
	n	%	n	%	
Пароксизм фибрилляции предсердий	77	50,3	5	8,6	<0,05
Неконтролируемая АГ	31	20,3	19	32,8	0,057
ОДСН	21	13,7	24	41,4	<0,05
Стенокардия напряжения 3 ФК и выше	15	9,8	11	19,0	0,07
Другие нарушения ритма и проводимости	5	3,3	2	3,4	0,95
Ухудшение течения СН на фоне прогрессирующей тяжелой ХБП	4	2,6	1	1,7	0,69
Примечание – АГ – артериальная гипертония, ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности, СН – сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ХБП – хроническая болезнь почек.					

В проспективной части исследования средний возраст основной группы пациентов составил 70 [65; 74] лет. Соответственно критериям включения 57,3% (n=63) пациентов были отобраны в стационаре, 42,7% (n=47) в амбулаторном звене. Среди них 82 женщины (74,5%) и 28 мужчин (25,5%). Группа сравнения представлена амбулаторными пациентами, сопоставимыми с основной по полу и возрасту – средний возраст 72 [65; 76] лет, 22 женщины (71,0%) и 9 мужчин (29,0%). Все госпитализированные больные имели признаки декомпенсации ХСН на фоне ухудшения основного заболевания: пароксизма ФП/ТП или наджелудочковой тахикардии (45,0%), неконтролируемой АГ (20,0%), стабильной стенокардии напряжения 3 ФК (20,0%), у 15,0% пациентов декомпенсация ХСН была связана с несоблюдением рекомендаций врача, пропуском приема препаратов. Амбулаторные пациенты на момент включения в исследование были стабильны. Медиана ФВЛЖ в основной группе составила 60,5 [55; 65] %. Средний балл по шкале H2FPEF равнялся 5 [4; 8] баллов, по HFA-PEFF – 4 [3; 5] баллов. Распределение пациентов по стадии СН и ФК представлено в Таблице 10.

Основными сопутствующими состояниями у исследуемых явились: АГ – 99,1%, ожирение – 93,6%, ХБП стадий 3А-5 – 83,6%, СД 2 типа – 68,2%, дислипидемия – 63,8%.

Таблица 10 – Характеристика ХСН по стадиям и функциональному классу у пациентов с КРМС и ХСНсФВ

Показатель	Амбулаторные, n (%)	Госпитализированные, n (%)	Всего, n (%)
Стадия ХСН 1	2 (4,3)	5 (7,9)	7 (6,4)
Стадия ХСН 2А	43 (91,5)	42 (66,7)	85 (77,3)
Стадия ХСН 2Б	2 (4,3)	16 (25,4)	18 (16,4)
ФК 1 ХСН	3 (6,4)	4 (6,3)	7 (6,4)
ФК 2 ХСН	40 (85,1)	34 (54,0)	74 (67,3)
ФК 3 ХСН	4 (8,5)	23 (36,5)	27 (24,5)
ФК 4 ХСН	0 (0,0)	2 (3,2)	2 (1,8)

2.4. Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics v. 23 («IBM Company», США), StatTech v. 4.9.4 (ООО «Статтех», Россия).

Проверка распределения количественных данных выполнялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова в группах с $n \geq 50$ или Шапиро-Уилка при n менее 50. При значении $p > 0,05$ распределение признака считалось нормальным, если значение p было менее 0,05, то распределение считалось отличным от нормального. Количественные данные при ненормальном распределении представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [Q25; Q75]), показатели с нормальным распределением описаны в формате ($M \pm SD$).

Категориальные (качественные) данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Для сравнения количественных показателей в независимых группах при нормальном распределении использовался t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни при ненормальном распределении. В случае сравнения зависимых

совокупностей и ненормального распределения количественных данных (анализ «до/после») применялся критерий Уилкоксона, при нормальном распределении в таком случае – парный t-критерий.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2), в дополнение с двусторонним точным тестом Фишера (при значениях минимального ожидаемого явления менее 10).

При сравнении трех и более независимых совокупностей для оценки количественных показателей с нормальным распределением использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), в случае распределения отличного от нормального – критерий Краскела-Уоллиса. Апостериорные сравнения в условиях нормального распределения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий), критерия Геймса-Хауэлла (при неравных дисперсиях). При ненормальном – использовался критерий Данна с поправкой Холма.

При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма.

Сравнение бинарных показателей, характеризующих более двух связанных совокупностей, выполнялось с помощью Q-критерия Кохрена. Апостериорный анализ проводился с помощью теста МакНемара с поправкой Холма.

Направление корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивалось с помощью коэффициента корреляции (r) Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей), с помощью коэффициента ранговой корреляции (ρ) Спирмена (при распределении, отличном от нормального). Сила связи определялась по шкале Чеддока. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода парной линейной регрессии. Мерой наблюдаемой дисперсии, которая может быть объяснена линейной регрессией,

служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Для получения фенотипических групп использовался двухэтапный кластерный анализ (критерий кластеризации – Байесовский информационный критерий (BIC)).

ROC-анализ применялся для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось путем бинарной логистической регрессии. Проводился однофакторный и многофакторный регрессионный анализ полученных предикторов с оценкой отношения шансов с 95% доверительными интервалами (ОШ; 95% ДИ). Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью модели логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. График оценки функции выживаемости представляет из себя убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными. С целью выявления факторов, влияющих на прогноз пациентов, использовался регрессионный анализ Кокса, подразумевающий прогнозирование мгновенного риска наступления события для рассматриваемого объекта в определенный момент времени и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Признаки, по которым были определены статистически значимые различия между исследуемыми группами пациентов, первоначально включались в однофакторный регрессионный анализ Кокса, далее – в многофакторный. Рассчитывались отношения рисков с 95% доверительными интервалами (ОР; 95% ДИ), оценивалась статистическая значимость влияния каждого предиктора.

Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

2.5. Ограничения исследования

Ограничениями исследования являются небольшая выборка пациентов с учетом отдельного изучения амбулаторной и стационарной подгруппы, что требует дальнейшего исследования для валидной экстраполяции полученных результатов. Отсутствие диастолического стресс-теста при недостаточном количестве баллов по диагностическим шкалам H2FPEF и HFA-PEFF для окончательной верификации ХСНсФВ, который не проводится в регионе. Отсутствие уровня изучаемых биомаркеров и контрольной ЭхоКГ через 12 месяцев наблюдения с целью оценки в динамике. Медикаментозная терапия больных в ретроспективной части исследования оценивались по анализу медицинской документации (листы назначений / выписной эпикриз или заключение специалиста в амбулаторной карте), через 6 и 12 месяцев наблюдения учитывалась терапия, принимаемая пациентом, а не врачебные назначения.

ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С КРМС И ХСНсФВ, ИХ ДЕМОГРАФИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ, КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ, ПРОГНОЗ (РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ)

3.1. Общая характеристика пациентов с ХСНсФВ, особенности фенотипических кластеров

Проведен ретроспективный анализ 215 медицинских карт стационарного больного (форма 003/у) с ХСН, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии ГБУ РО ГКБ №11 с 01.10.2023 г. по 31.12.2023 г. В окончательный анализ вошли 211 человек с ХСН в рамках сплошной выборки. Группу ХСНсФВ, в которой проводился анализ клинических фенотипов составили 153 пациента. Группа сравнения представлена 58 пациентами с ФВЛЖ \leq 49% (ХСН со сниженной ФВЛЖ и умеренно сниженной ФВЛЖ).

Одышка – основной симптом ХСН, встречалась одинаково часто, независимо от ФВЛЖ (Рисунок 9).

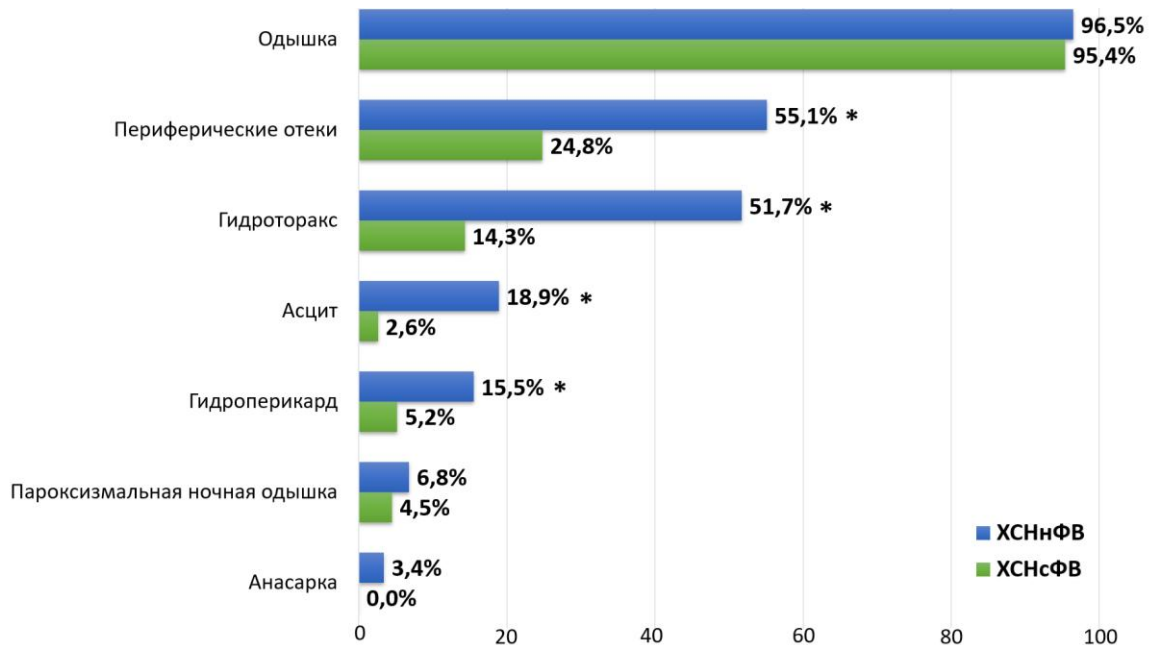


Рисунок 9 – Сравнительный анализ клинических симптомов у пациентов с ХСН

Примечание – * - $p < 0,05$.

С одинаковой частотой обнаруживались такие проявления ОДСН как пароксизмальная ночная одышка и отек легких. При сниженной ФВЛЖ чаще встречались периферические отеки, асцит, гидроперикард, гидроторакс. Уровни систолического (САД), диастолического артериального давления (ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и ИМТ значимо не отличались в обеих группах и составили в среднем 140,0 [127,0; 160,0] мм рт. ст., 80,0 [70,0; 90,0] мм рт. ст., 93,0 [77,0; 120,0] ударов в минуту, 29,8 [26,6; 33,2] кг/м² соответственно.

Структура коморбидной патологии при ХСНсФВ представлена на Рисунке 10.

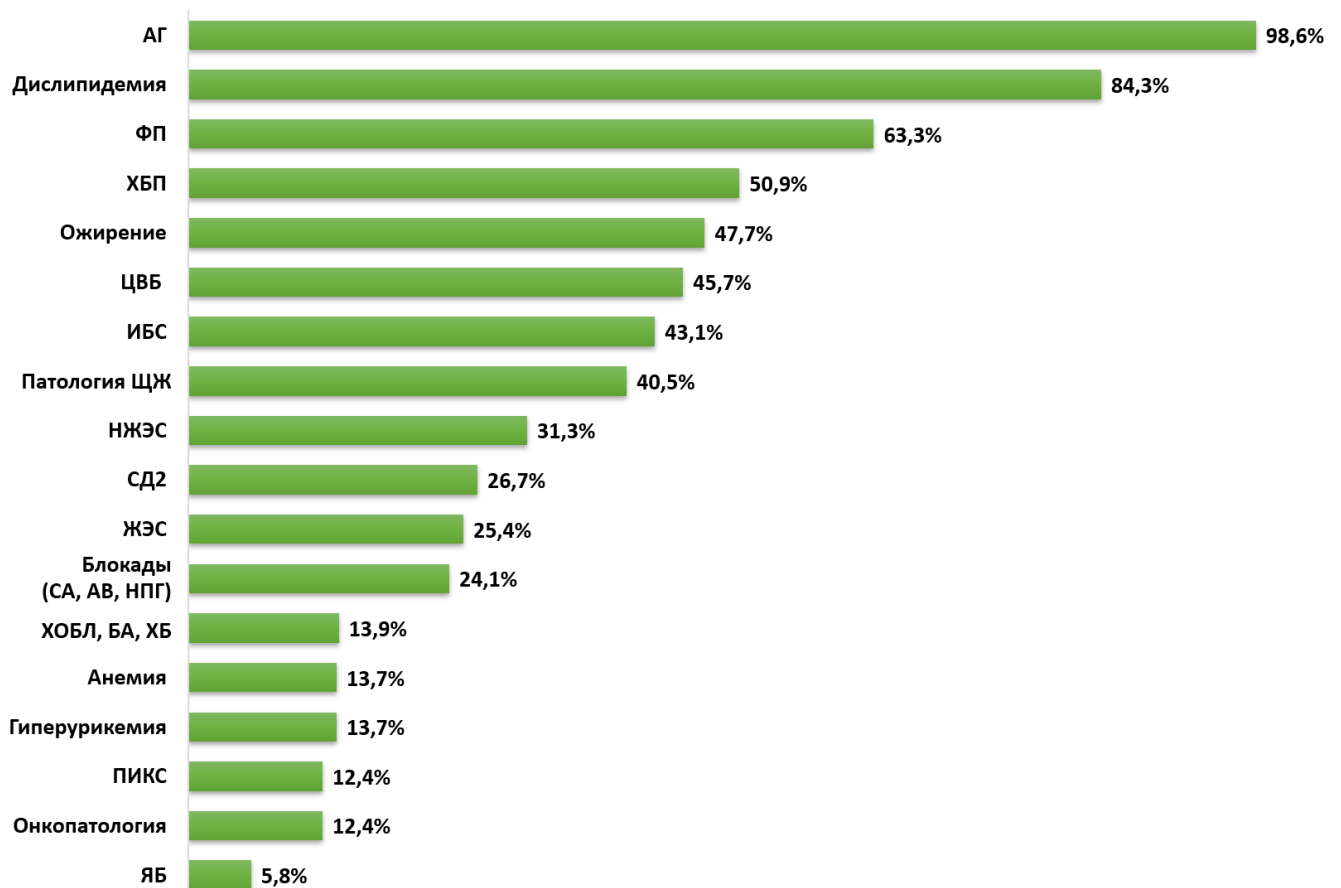


Рисунок 10 – Сопутствующие состояния у пациентов с ХСНсФВ

Примечание – АГ – артериальная гипертензия, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ЦВБ – цереброваскулярная болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЩЖ – щитовидная железа, НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия, СД2 – сахарный диабет 2 типа, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, блокады СА, АВ, НПГ – синоатриального, атриовентрикулярного узлов и ножек пучка Гиса, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БА – бронхиальная астма, ХБ – хронический бронхит, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ЯБ – язвенная болезнь.

При оценке лабораторных показателей выявлено недостаточно частое определение NT-proBNP, особенно при ХСНсФВ (12,4% vs 50,0% при ХСНнФВ, $p < 0,05$). Средний показатель NT-proBNP составил 1130 [569,5; 2000] пг/мл, при ХСНсФВ – 991,6 [341,2; 2000] пг/мл, при ХСНнФВ – 1340,5 [635,5; 2000] пг/мл, $p < 0,05$. У 1,3% больных с сохраненной ФВЛЖ показатель NT-proBNP был ниже установленного порогового значения.

У пациентов с сохраненной ФВЛЖ чаще отмечались нецелевые значения ЛПНП (3,46 [2,24; 4,68] vs 2,5 [1,63; 3,46] ммоль/л, $p < 0,05$), при ХСНнФВ обнаружены более высокие уровни калия (4,7 [4,3; 5,1] vs 4,5 [4,1; 4,9] ммоль/л, $p < 0,05$), креатинина (117,5 [102,0; 145,0] vs 101,0 [88,0; 119,0] мкмоль/л, $p < 0,05$), мочевины (9,05 [7,0; 14,05] vs 8,2 [6,4; 10,5] ммоль/л, $p < 0,05$), АСТ (30,0 [21,5; 41,0] vs 27,0 [18,0; 34,0] Ед/л, $p < 0,05$), снижение СКФ ($47,79 \pm 19,01$ vs $53,29 \pm 16,69$ мл/мин/1,73 м²). Иные лабораторные показатели ОАК, БАК и ОАМ не показали значимых различий в двух исследуемых группах.

Анализ ЭхоКГ-параметров показал, что средняя ФВЛЖ при ХСНсФВ составила 58,0 [53,0; 63,5]% vs 40,0 [33,5; 45,0]% при ХСНнФВ, $p < 0,05$. В группе больных с ФВЛЖ $\leq 49\%$ наблюдалось более выраженное структурное ремоделирование камер сердца по сравнению с ХСНсФВ: средний конечный диастолический размер ЛЖ (КДР) у них составил 5,9 [5,55; 6,45] vs 5,0 [4,8; 5,4] см, $p < 0,05$), конечный систолический размер ЛЖ (КСР) (4,75 [4,3; 5,2] vs 3,4 [3,2; 3,8] см, $p < 0,05$), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) (152,2 [132,7; 164,5] vs 125,0 [113,8; 146,3] г/м², $p < 0,05$), индексированный объем левого предсердия (ИОЛП) (41,8 [36,7; 50,8] vs 25,9 [21,9; 32,1] мл/м², $p < 0,05$). Также для пациентов с ХСНнФВ характерен более высокий уровень СДЛА – 43,5 [34,8; 50,5] vs 28,0 [25,0; 40,0] мм.рт.ст., $p < 0,05$. Значение относительной толщины стенки ЛЖ (ОТС) было выше при ХСНсФВ, что свидетельствует о развитии концентрической гипертрофии ЛЖ (0,42 [0,39; 0,5] vs 0,38 [0,3; 0,42] мм, $p < 0,05$). Уровень E/e' значимо не отличался среди пациентов обеих групп (средние значения: 8,6 при ХСНнФВ и 12,6 при ХСНсФВ, $p > 0,05$).

Обращает внимание недостаточное определение E/e' у пациентов с ХСН –

данный показатель измерен всего у 6,5% исследуемых. При оценке вероятности наличия ХСНсФВ, ≥ 6 баллов по шкале H2FPEF набрали только 78 человек из 153 с установленным диагнозом ХСНсФВ (50,9%), что связано с небольшим охватом по определению E/e', как одного из основных показателей в данном алгоритме. Из-за недостаточного количества пациентов с измеренным NT-proBNP и ФВЛЖ $\geq 50\%$ оценка по шкале HFA-PEFF не может быть проведена объективно.

Для выполнения кластерного анализа с целью выявления фенотипических групп выбрано 15 качественных переменных, определяющих клинический профиль пациентов с ХСНсФВ и показавших высокую распространенность при предшествующем анализе данных. Ими стали: возрастная группа, ИМТ больше или меньше 30 кг/м², наличие ФП и ее форма, ИБС и ФК стенокардии напряжения, ПИКС, нарушения проводимости (блокады синоатриального и атриовентрикулярного узлов, ножек пучка Гиса), дисфункция щитовидной железы, наличие анемии и степень ее тяжести, хронических неинфекционных заболеваний легких, СД 2 типа, дислипидемии, гиперурикемии, ХБП стадии 3А и выше, цереброваскулярной болезни (ЦВБ), онкопатологии.

Таблица 11 – Характеристики клинических фенотипов ХСНсФВ, полученных путем кластерного анализа

Фактор	Фенотипический кластер			Уровень значимости		
	1 (n=46), %	2 (n=62), %	3 (n=45), %	p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃
Пол						
мужской	21,7	37,1	26,7	0,087	0,058	0,583
женский	78,3	62,9	73,3	0,096	0,256	0,631
Возраст						
средний	2,2	14,5	20,0	<0,001	0,3	<0,001
пожилой	4,3	67,7	80,0	<0,001	0,147	<0,001
старческий	93,5	17,7	0,0	<0,001	<0,05	<0,001
Метаболические нарушения						
ожирение	28,3	59,7	51,1	<0,05	0,378	<0,05
СД 2 типа	19,6	32,3	26,7	0,189	0,533	0,461
дислипидемия	82,6	79,0	93,3	0,642	0,054	0,117

гиперурикемия	6,5	19,4	13,3	0,159	0,411	0,276
Фибрилляция предсердий						
пароксизмальная	19,6	14,5	60,0	0,122	<0,05	<0,05
персистирующая	41,3	12,9	33,3	<0,05	0,071	0,312
перманентная	15,2	0,0	6,7	<0,05	0,091	0,087
зарегистрирована впервые	17,4	4,8	15,6	<0,05	<0,05	0,333
ИБС: стенокардия напряжения						
ФК 1	4,3	1,6	6,7	0,153	0,172	0,09
ФК 2	13,0	11,3	22,2	0,145	0,622	0,109
ФК 3	21,7	41,9	2,2	<0,05	<0,001	<0,05
ПИКС	19,6	14,5	2,2	0,486	<0,05	<0,05
Нарушения проводимости	15,2	32,3	22,2	0,17	0,537	0,412
Хроническая болезнь почек						
3А	19,6	32,3	31,1	0,022	0,45	0,175
3Б-5	43,5	11,3	24,4	<0,05	0,138	0,185
Дисфункция щитовидной железы						
гипотиреоз	6,5	6,5	0,0	0,147	<0,05	<0,05
эутиреоз	47,8	1,6	62,2	<0,001	<0,001	0,123
гипертиреоз	2,2	0,0	6,7	0,097	<0,05	0,122
ХОБЛ / БА / хронический бронхит	10,9	20,9	4,4	0,236	0,056	0,219
Анемия	28,3	12,9	0,0	<0,05	0,099	<0,05
ЦВБ: хроническая ишемия мозга	80,4	48,4	6,7	<0,05	<0,05	<0,001
Онкологические заболевания	15,2	11,3	11,1	0,548	0,977	0,563
Примечание – ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФК — функциональный класс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, БА — бронхиальная астма, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь.						

Было получено 3 фенотипы (Таблица 11). Фенотип №1 (30,1%) представлен «хрупкими» мультиморбидными больными старческого возраста (82 [77; 84] года), с нормальным ИМТ, высокой распространенностью ФП, ЦВБ, заболеваний щитовидной железы, ХБП 3Б стадии, анемии. В фенотип №2 (40,5%) вошли «кардиоренометаболические» пациенты пожилого возраста (70 [66; 74] лет) с преобладанием ИБС (преимущественно стенокардией напряжения 3 ФК). Также

это пациенты с ожирением, СД 2 типа, гиперурикемией, дислипидемией, ХБП стадии 3А. Фенотип №3 (29,4%) также в основном представлен больными с КРМС пожилого возраста (68 [63; 71] лет) с превалированием пароксизмальной формы ФП, ожирения, дислипидемии, но среди них реже встречается СД 2 типа, чаще нарушения функции щитовидной железы и зарегистрировано начальное снижение СКФ. Из-за высокой распространенности сходных характеристик фенотипы №2 и №3 могут быть объединены между собой, что составит 69,9% от всех пациентов с ХСНсФВ.

Таким образом, среди пациентов с ХСН в кардиологическом отделении преобладают лица с ФВЛЖ \geq 50%, их доля достигла 71,2%. Для них характерна госпитализация в связи с пароксизмами ФП, неконтролируемой АГ или ОДСН. Отмечено, что шкалы для верификации диагноза ХСНсФВ не применяются в полном объеме из-за недостаточного определения NT-proBNP и E/e' в реальной клинической практике. Получено три клинических феногруппы ХСНсФВ – это «хрупкие» мультиморбидные больные старческого возраста и два кластера пациентов с КРМС: с преобладанием ИБС и преобладанием ФП. Распространенность больных с КРМС и ХСНсФВ суммарно достигает 69,9%.

3.2. Анализ медикаментозной терапии пациентов с КРМС и ХСНсФВ

При анализе медикаментозного лечения пациентов с ХСН в зависимости от ФВЛЖ установлена высокая частота назначения блокаторов РААС, независимо от ФВЛЖ: иАПФ – 66,3%, БРА – 25,6%, АРНИ – 3,3%. Уменьшение частоты их назначения при выписке, обусловлено наличием противопоказаний к их применению: у 4,9% больных зарегистрирована симптомная гипотония, у 4,4% пациентов на момент выписки наблюдалась гиперкалиемия, а у 5,4% значимые нарушения функции почек. Бета-блокаторы не были рекомендованы в связи с неконтролируемой БА или ХОБЛ в 12,3% случаев, тяжелыми нарушениями проводимости сердца – 4,9%, брадикардией – 18,6%, гипотонией – 4,9%, также тяжелым стенозом периферических артерий – 0,5%. Препятствием к применению

АМКР явилось снижение СКФ < 30 мл/мин/1,73м² у 24,6% пациентов, а также симптомная гипотония (4,9%) и гиперкалиемия (4,4%), в 44,0% причины их назначения не были установлены. Стоит отметить, что назначение АМКР (в действовавших на тот момент клинических рекомендациях по ХСН 2020 г.) обязательно только при ФВЛЖ ≤ 40%. иНГЛТ2 не были рекомендованы в 24,6% из-за СКФ < 30 мл/мин/1,73м², в 4,9% - в связи с гипотонией, в 0,5% случаев из-за наличия СД 1 типа. Но, на период выполнения работы иНГЛТ2 были рекомендованы только в рамках терапии ХСН с ФВЛЖ ≤ 40%. В Таблице 12 представлены различия в применяемом лечении у изучаемых групп.

Таблица 12 – Частота назначения медикаментозной терапии у пациентов с ХСН

Фармакологическая группа	Во время госпитализации			При выписке		
	ХСНсФВ, %	ХСНнФВ, %	p	ХСНсФВ, %	ХСНнФВ, %	p
иАПФ/БРА/АРНИ	93,5	93,0	0,92	89,2	83,9	0,34
Бета-блокаторы	61,4	88,0	<0,05	54,1	71,4	<0,05
АМКР	13,1	59,0	<0,05	12,8	46,4	<0,05
иНГЛТ2	4,6	36,0	<0,05	5,4	37,5	<0,05
Квадротерапия	2,0	24,1	<0,05	2,0	26,8	<0,05
Допамин	1,3	1,7	0,82	0,0	0,0	1
Дигоксин	5,2	38,0	<0,05	3,4	30,4	<0,05
Ивабрадин	2,0	5,2	0,21	0,0	5,4	0,06
БКК	48,4	22,0	<0,05	43,2	14,3	<0,05
Моксонидин	5,2	1,7	0,26	2,7	0,0	0,21
Доксазозин	2,0	3,4	0,53	1,4	1,8	0,82
Диуретики в общем	59,5	79,3	<0,05	48,6	62,5	<0,05
Фуросемид внутривенно	23,5	64,0	<0,05	0,0	0,0	1
Фуросемид внутрь	5,2	10,0	0,18	1,4	1,8	0,1
Торасемид	27,5	52,0	<0,05	26,4	50,0	<0,05
Индапамид	17,6	8,6	0,1	16,2	7,1	<0,05
Ацетазоламид	0,7	0	0,54	0,0	1,8	0,47
Хлорталидон	0,7	1,7	0,47	0,7	1,8	0,93
Гидрохлортиазид	7,2	14,0	0,13	6,8	7,1	0,18
Амиодарон	25,5	17,0	<0,05	10,8	5,4	<0,05
Соталол	19,6	1,7	<0,05	18,9	3,6	<0,05
Антиаритмики IC-класса	13,7	0,0	<0,05	14,2	0,0	<0,05
Статины	94,1	88,0	0,13	91,2	83,9	0,74

Фибраты	2,6	3,4	0,1	2,7	3,6	0,56
Эзетимиб	39,9	19,0	<0,05	41,2	17,9	<0,05
Нитраты	13,1	14,0	0,89	3,4	1,8	0,21
Триметазидин/ никорандил/ранолазин	0,7	0,0	0,54	2,7	0,0	0,21
Ацетилсалициловая кислота	22,2	16,0	0,28	18,9	8,9	0,08
Клопидогрел	1,3	8,6	<0,05	0,7	1,8	0,47
Тикагрелор	1,3	0,0	0,38	0,7	0,0	0,54
Низкомолекулярные гепарины	30,1	40,0	0,18	0,0	0,0	1
ПОАК	54,2	72,0	<0,05	58,1	60,7	Н.Д.
Варфарин	2,6	10,0	<0,05	0,7	8,9	<0,05
Инсулин короткого действия	2,0	5,2	0,21	0	0	1
Пролонгированный инсулин	0,7	3,4	0,13	0,7	3,6	0,13
Метформин	13,1	8,6	0,37	12,2	5,4	0,15
иДПП4	3,3	1,7	0,55	2,7	3,6	0,74
Препараты сульфонилмочевины	11,8	8,6	0,51	10,1	8,9	0,79
Левотироксин	8,5	6,9	0,7	8,1	5,4	0,5
Аллопуринол	10,5	17,0	0,18	11,5	16,0	0,38
Примечание – иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов, иНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, БКК – блокаторы кальциевых каналов, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, иДПП4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4.						

Пациентам с ФВЛЖ \leq 49% чаще назначались при выписке следующие группы препаратов РБМТ: β -АБ (71,4% vs 54,1%, $p<0,05$), АМКР (46,4% vs 12,8%, $p<0,05$), иНГЛТ2 (37,5% vs 5,4%, $p<0,05$) и квадротерапия в целом (24,1% vs 2,0%, $p<0,05$), а также диуретики (62,5% vs 48,6%, $p<0,05$), дигоксин (30,4% vs 3,4%, $p<0,05$), прямые оральные антикоагулянты (72,4% vs 54,2%, $p<0,05$). При ХСНсФВ при выписке чаще рекомендовались БКК (43,2% vs 14,3%, $p<0,05$), антиаритмические препараты – амиодарон, соталол, препараты 1С-класса (10,8% vs 5,3%; 18,9% vs 3,6%; 14,2% vs 0,0% соответственно, $p<0,05$). Статины получали 91,6% пациентов, независимо от ФВЛЖ, частота назначения эзетимиба была значимо выше при ХСНсФВ (41,2% vs 17,8%, $p<0,05$).

Анализ доз назначаемых при выписке препаратов представлен в Таблице 13 и на Рисунке 11.

Таблица 13 – Распределение пациентов с ХСН по уровню достижения целевой дозы препаратов РБМТ и частоты их назначения

Класс РБМТ	Категории, % от ЦД	n (% пациентов)				p
		ХСНнФВ	Фенотип №1	Фенотип №2	Фенотип №3	
иРААС	менее 50%	21 (37,5)	14 (30,4)	5 (8,0)	15 (33,3)	$p_{\text{ХСНнФВ-2}} = 0,002$
	50-99%	14 (25,0)	15 (32,6)	24 (38,7)	15 (33,3)	$p_{1-2} = 0,03$
	100%	12 (21,4)	10 (21,7)	23 (37,0)	9 (20,0)	$p_{2-3} = 0,015$
	Итого	47 (83,5)	39 (84,7)	52 (83,7)	39 (86,6)	0,741
Бета-блокаторы	менее 50%	14 (25,0)	12 (26,0)	18 (29,0)	9 (20,0)	0,234
	50-99%	22 (39,3)	6 (13,0)	16 (25,8)	8 (17,7)	
	100%	4 (7,1)	4 (8,7)	2 (3,2)	5 (11,1)	
	Итого	40 (71,4)	22 (47,7)	36 (58,0)	22 (48,8)	$p_{\text{ХСНнФВ-1}} = 0,02$ $p_{\text{ХСНнФВ-2}} = 0,048$ $p_{\text{ХСНнФВ-3}} = 0,029$
АМКР	50-99%	4 (7,1)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,62
	100%	22 (39,3)	10 (21,7)	8 (12,9)	1 (2,2)	
	Итого	26 (46,4)	11 (23,9)	8 (12,9)	1 (2,2)	$p_{\text{ХСНнФВ-1}} = 0,032$ $p_{\text{ХСНнФВ-2}} < 0,001$ $p_{\text{ХСНнФВ-3}} < 0,001$
иНГЛТ2	100%	21 (37,5)	0 (0)	6 (9,7)	2 (6,9)	$p_{\text{ХСНнФВ-1}} < 0,001$ $p_{\text{ХСНнФВ-2}} = 0,009$ $p_{\text{ХСНнФВ-3}} = 0,002$
	Итого	21 (37,5)	0 (0)	6 (9,7)	2 (6,9)	$p_{\text{ХСНнФВ-1}} < 0,001$ $p_{\text{ХСНнФВ-2}} = 0,009$ $p_{\text{ХСНнФВ-3}} = 0,002$

Примечание – РБМТ – рекомендованная болезнь-модифицирующая терапия, ХСНнФВ – ХСН со сниженной фракцией выброса, иРААС – ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов, иНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, ЦД – целевая доза.

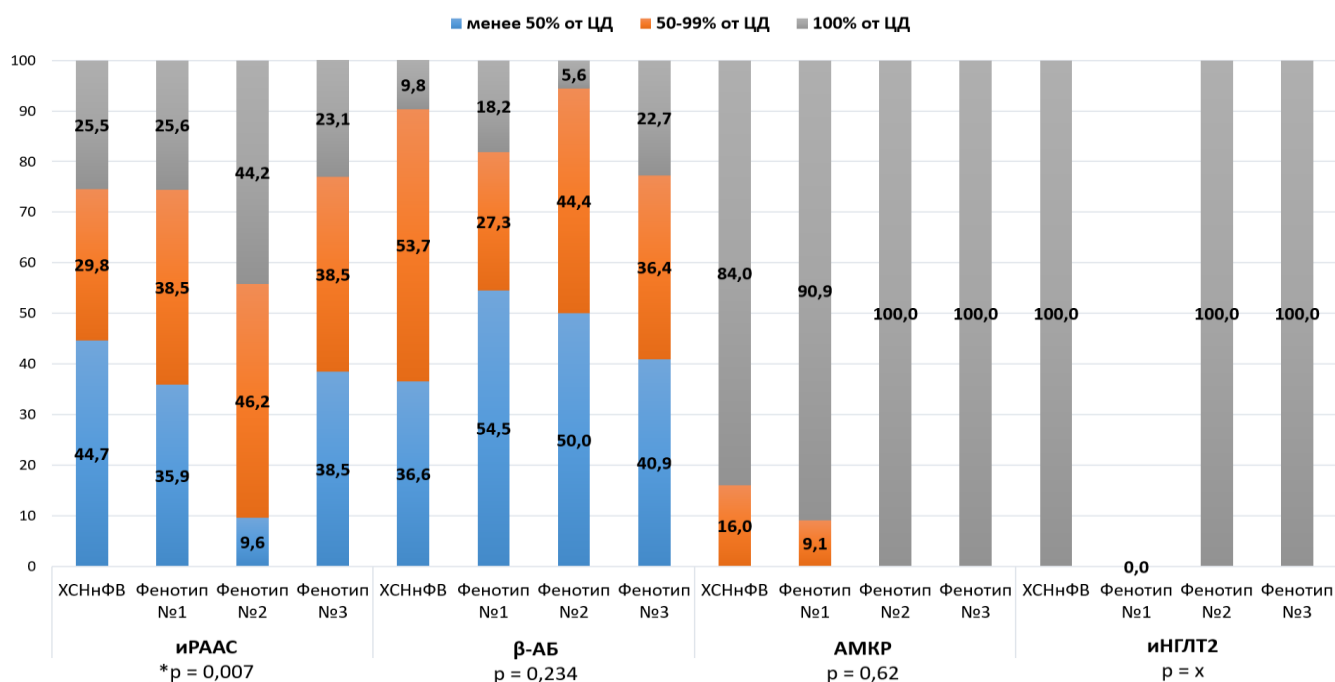


Рисунок 11 – Частота достижения целевых доз препаратов РБМТ среди пациентов с ХСН

Примечание – ХСНнФВ – ХСН со сниженной фракцией выброса, иРААС – ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов, иНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, ЦД – целевая доза, p – уровень значимости, «p = x» – уровень значимости не может быть рассчитан.

Стоит отметить, что среди пациентов с КРМС и ХСНсФВ (в особенности с сопутствующим СД 2 типа) зарегистрирован низкий процент назначения иНГЛТ2 – 7,5% vs 37,5% в группе ХСНнФВ, $p < 0,05$. Также редко больным с КРМС и ХСНсФВ рекомендовались АМКР (8,4% vs 46,4% при ФВЛЖ $\leq 49\%$, $p < 0,05$), β-АБ (54,2% vs 71,4%, $p < 0,05$). Использование иРААС было равнозначным у больных обеих групп – 85,0% vs 83,5%, $p > 0,05$. Чаще всего пациенты с КРМС и ХСНсФВ получали препараты РБМТ в дозе 50-99% от целевой, за исключением иНГЛТ2.

Таким образом, установлено, что больные с ХСНнФВ больше нуждались в применении диуретиков, антикоагулянтов, дигоксина. Пациенты с ХСНсФВ чаще получали БКК, антиаритмические средства, так как наиболее частой причиной госпитализации являлся пароксизм ФП. Наблюдается недостаточно частое назначение у пациентов с КРМС и ФВЛЖ $\geq 50\%$ препаратов основной группы РБМТ при ХСН, в частности – иНГЛТ2. Препараты РБМТ в терапии СН при выписке чаще назначаются в субоптимальных дозах, чем в целевых, как у пациентов с

КРМС и ХСНсФВ, так и при ФВЛЖ \leq 49%.

3.3. Выживаемость и повторные госпитализации при КРМС и ХСНсФВ

Исход пациентов через 24 месяца отслеживался путем получения информации из медицинской информационной системы РТ МИС, используемой в учреждении, данные получены для 100% исследуемых ретроспективного этапа.

При сравнении госпитальной летальности среди пациентов с ХСНсФВ и ХСНнФВ статистически значимой разницы не получено. Госпитальная летальность среди 153 пациентов с ХСНсФВ составила 1,3% (n=2) со средней продолжительностью пребывания в стационаре $5,5\pm 3,5$ дней, среди больных с ФВЛЖ \leq 49% - 5,2% (n=3), средняя продолжительность госпитализации $9,3\pm 6,2$ дня.

Через 24 месяца наблюдения в группе с ХСНнФВ умерло 27 пациентов, летальность составила 46,5%, в группе ХСНсФВ – 20, летальность составила 13,0%, $p<0,001$ (Рисунок 12).

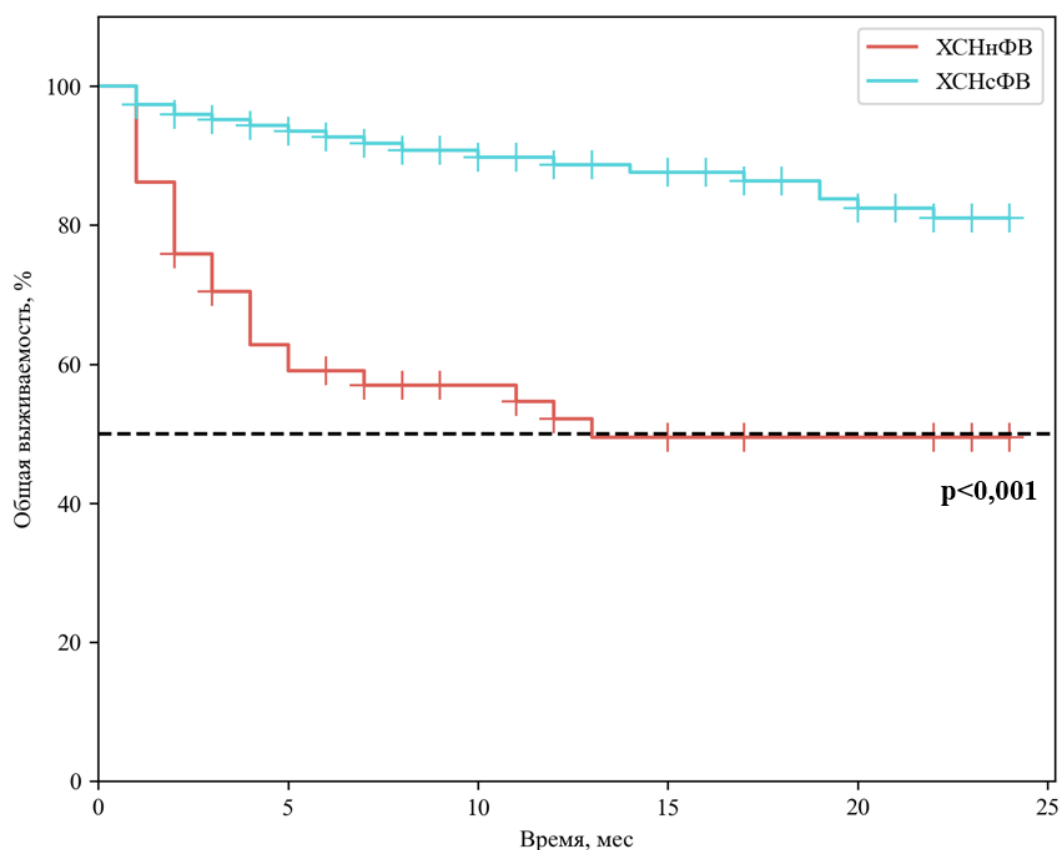


Рисунок 12 – Выживаемость при ХСНнФВ и ХСНсФВ

Летальный исход зарегистрирован у 13 (28,3%) пациентов фенотипа №1, у 7 (11,3%) представителей фенотипа №2, среди фенотипа №3 умерших не было ($p < 0,05$).

ККТ – смерть по любой причине и/или госпитализация по сердечно-сосудистой причине – к 24 месяцам наблюдения была достигнута у 56,2% ($n=86$) больных с ХСНсФВ и 70,7% ($n=41$) пациентов с ХСНнФВ, $p > 0,05$. Для исследуемых с ФВЛЖ $\geq 50\%$ медиана наступления неблагоприятного события составила 16 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 10–22 месяцев). 75 процентиль срока дожития составил 5 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 3–7 месяцев), Рисунок 13.

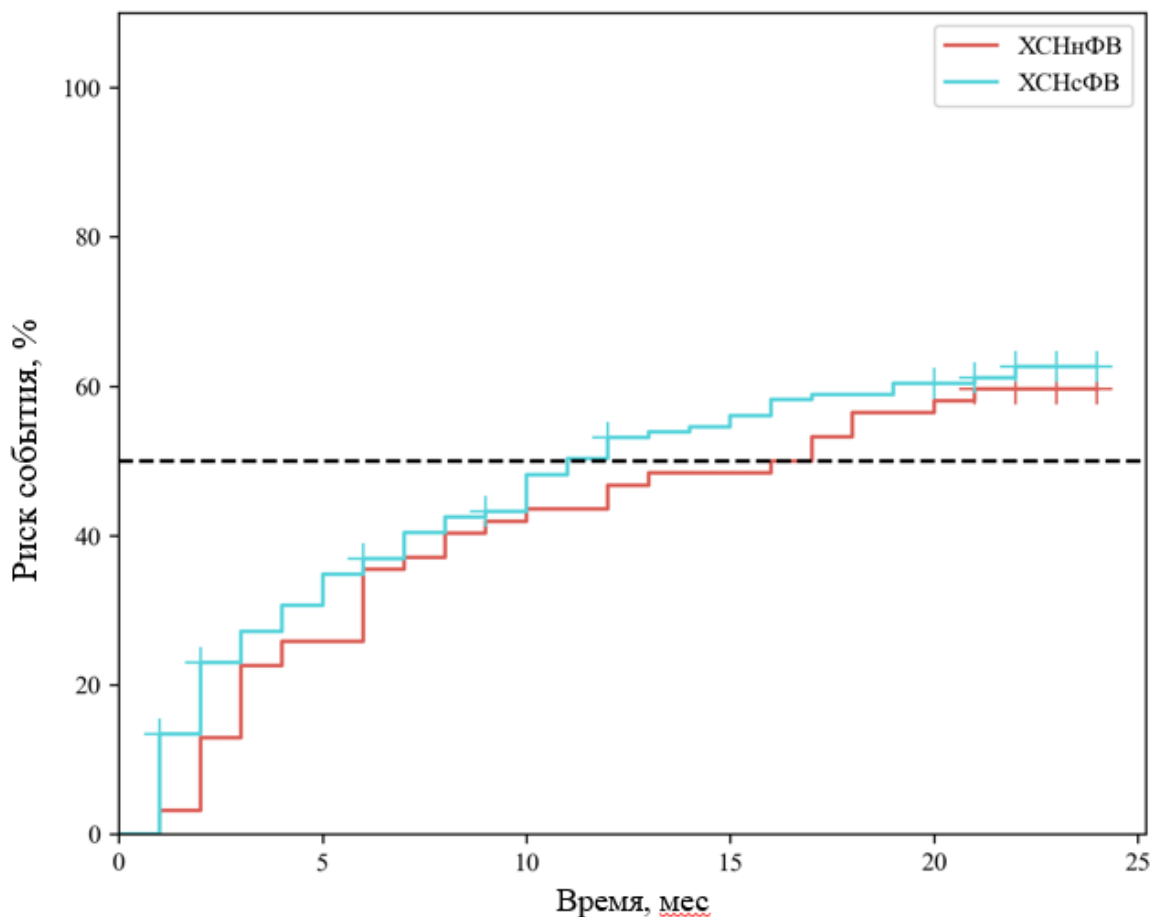


Рисунок 13 – Риск наступления комбинированной конечной точки у пациентов с ХСНсФВ и ХСНнФВ

Наступление неблагоприятного исхода произошло у 63,0% пациентов в

феногруппе №1 (n=29), 50,0% - в феногруппе №2 (n=31), 57,8% - в феногруппе №3 (n=26). При сопоставлении этих данных в зависимости от фенотипического кластера не выявлено статистически значимых различий ($p = 0,389$). При этом, среди пациентов с КРМС и ХСНсФВ (фенотип №2 и фенотип №3) ККТ зарегистрирована значимо реже (53,3%, $n = 57$) по сравнению с больными с $\text{ФВЛЖ} \leq 49\%$, $p < 0,05$ (Рисунок 14).

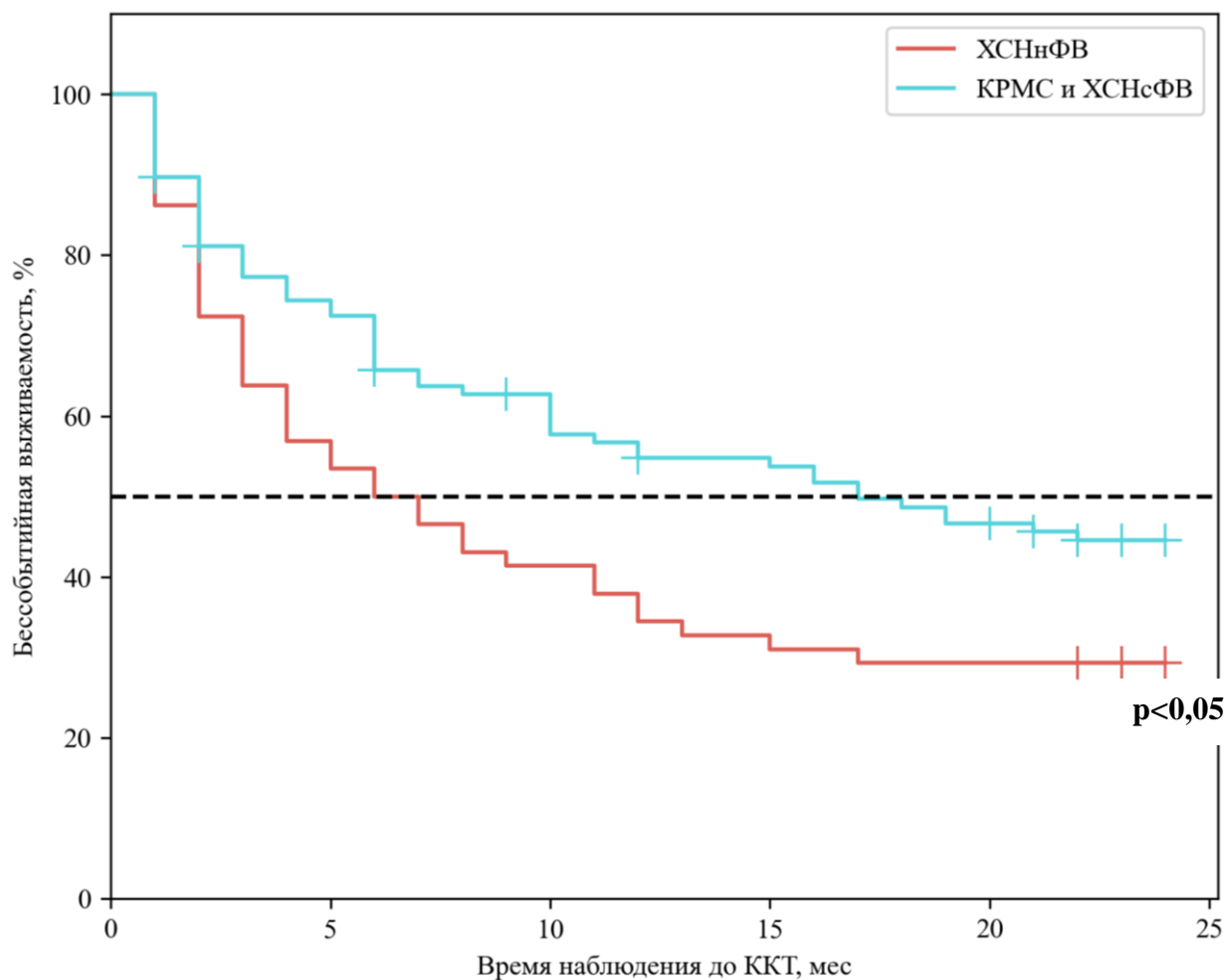


Рисунок 14 – Кривые бессобытийной выживаемости у пациентов с КРМС и ХСНсФВ в сравнении с больными ХСНнФВ

Примечание – ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, КРМС – кардиоренометаболический синдром, ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ККТ – комбинированная конечная точка.

Проведен анализ бессобытийной выживаемости у исследуемых в зависимости от фенотипического кластера в сравнении с пациентами группы ХСНнФВ (Рисунок 15).

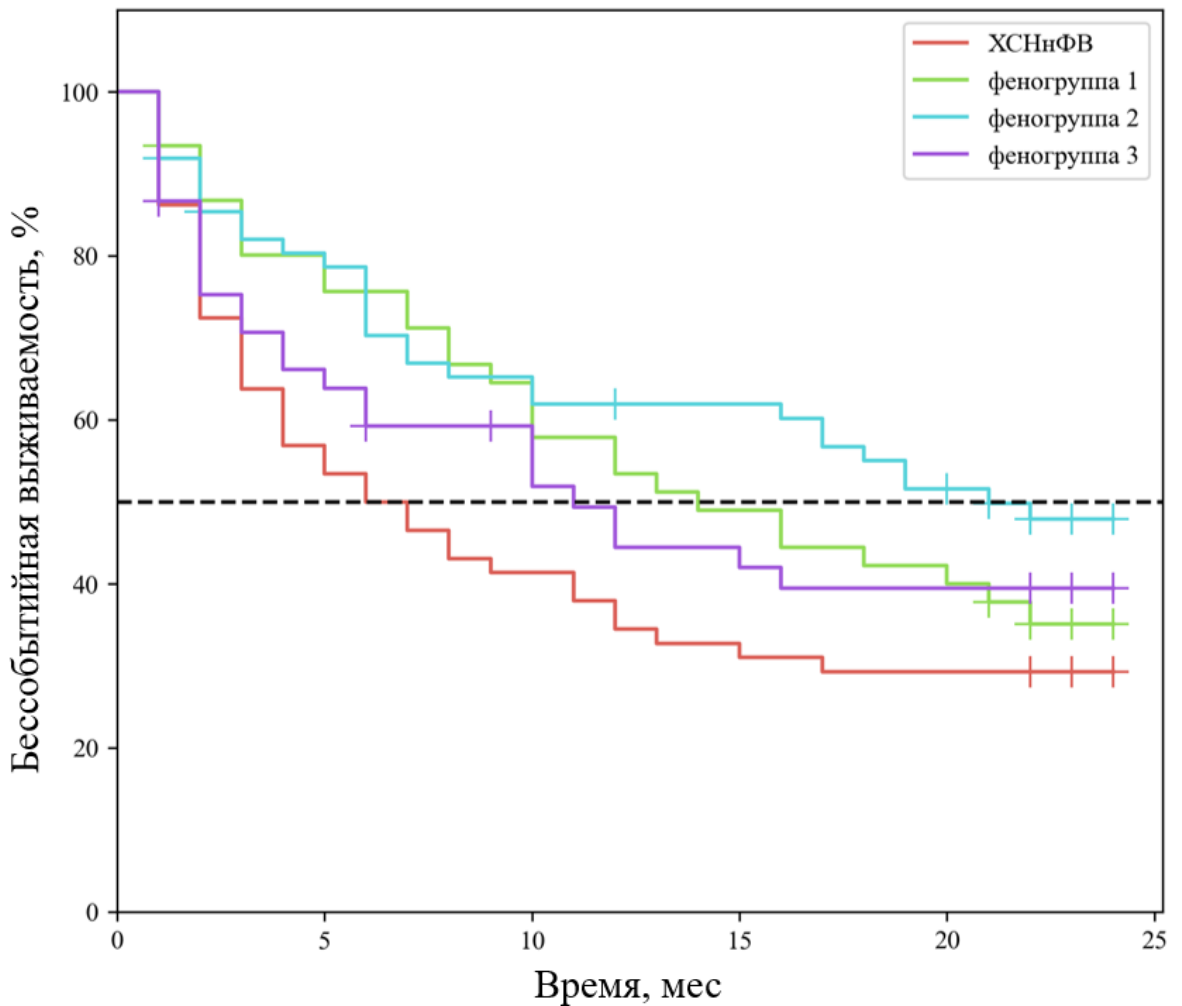


Рисунок 15 – Кривые бессобытийной выживаемости в зависимости от клинического фенотипа ХСНсФВ

Примечание – ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса.

Анализ показал, что медиана срока наступления комбинированной конечной точки в феногруппе №1 составила 14 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 9–22 месяцев), в феногруппе №2 – 21 месяц (95% ДИ: 10–∞ месяцев), в феногруппе №3 – 11 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 5–∞ месяцев), у пациентов с ФВЛЖ \leq 49% - 7 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 4–12 месяцев). 75 перцентиль этого срока в феногруппе №1 равен 7 месяцам от начала наблюдения (95% ДИ: 2–10 месяцев), в феногруппе №2 – 6 месяцев (95% ДИ: 2–10 месяцев), в феногруппе №3 – 3 месяца (95% ДИ: 1–6 месяцев), в группе ХСНнФВ – 2 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 1–3 месяцев). 25 перцентиль срока ни в одной из групп не был достигнут. Различия выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, не достигли статистической значимости ($p = 0,078$).

Таким образом, пациенты с КРМС и ХСНсФВ характеризуются более низкими показателями общей летальности в течение 24 месяцев при отсутствии различий в госпитальной летальности по сравнению с пациентами, имеющими ФВЛЖ \leq 49%. Пациенты с КРМС продемонстрировали меньшую частоту возникновения ККТ в течение 24 месяцев, чем пациенты с ХСНнФВ. При этом не получено значимых различий в бессобытийной выживаемости среди 3 кластеров с ФВЛЖ \geq 50% и больными с ФВЛЖ \leq 49%. Проспективное изучение пациентов с КРМС и ХСНсФВ со стандартизированным сбором данных и длительным наблюдением, представляется необходимым для уточнения прогностических факторов, оптимизации терапии и разработки персонализированных стратегий ведения, направленных на улучшение клинических исходов.

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЙ И БИОМАРКЕРНЫЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ С КРМС И ХСНсФВ (ПРОСПЕКТИВНЫЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ)

У пациентов проспективного этапа проанализированы жалобы, анамнез, объективный статус, коморбидность, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования.

Наиболее распространенными жалобами среди больных основной группы были одышка, слабость, повышенная утомляемость. Подробный анализ предъявляемых жалоб представлен в Таблице 14.

Таблица 14 – Клинические симптомы СН у пациентов с КРМС и ХСНсФВ

Симптом	Госпитализированные пациенты, n (%)	Амбулаторные пациенты, n (%)	p
Одышка при нагрузке в покое	48 (76,2%)	43 (91,5%)	0,043
	20 (31,7%)	3 (6,4%)	0,001
Пастозность голеней	35 (55,6%)	19 (40,4%)	0,004
Перебои в работе сердца	31 (49,2%)	31 (66,0%)	0,001
Боли за грудиной	28 (44,4%)	19 (40,4%)	0,701
Повышенная утомляемость	23 (36,5%)	24 (51,1%)	0,173
Сердцебиение	22 (34,9%)	13 (27,7%)	0,535
Одышка в покое	20 (31,7%)	3 (6,4%)	0,001
Головная боль	19 (30,2%)	32 (68,1%)	0,001
Повышение АД	17 (27,0%)	6 (12,8%)	0,097
Периферические отеки	16 (25,4%)	16 (34,0%)	0,003
Нехватка воздуха	8 (12,7%)	1 (2,1%)	0,075
Головокружение	7 (11,1%)	5 (10,6%)	0,595
Пароксизмальная ночная одышка	7 (11,1%)	0 (0,0%)	0,020
Снижение АД	4 (6,3%)	1 (2,1%)	0,391
Потеря сознания	2 (3,2%)	1 (2,1%)	0,609
Примечание – АД – артериальное давление.			

Такие проявления СН как острая левожелудочковая недостаточность (3,2%), анасарка (3,2%), асцит (4,8%), гидроторакс (11,1%), гидроторакс (14,3%)

зарегистрированы только у стационарной подгруппы. По шкале клинического состояния госпитализированные пациенты набрали больше баллов, чем амбулаторные: 6 [5; 8] vs 5 [4; 6] баллов, $p < 0,05$. Среднее количество койко-дней у пациентов стационарного этапа составило 9 [7; 11] дней и 0 [0; 1] день в палате реанимации и интенсивной терапии.

ИМТ в основной группе составил 32,8 [30,8; 35,9] vs 23,8 [22,3; 25,3] кг/м² в группе сравнения ($p < 0,05$), окружность талии – 104 [98; 112] vs 80 [74; 85] см, $p < 0,05$. Результат Т6Х у пациентов с ХСНсФВ равнялся 309,5 [250,5; 383] vs 500 [478; 515] м, $p < 0,05$, при этом он был выше у амбулаторной подгруппы, чем у стационарной: 329 [301; 389] м vs 285 [229,5; 359] м, $p < 0,05$.

Многообразие сопутствующей патологии среди пациентов основной группы представлено на Рисунке 16. Важно отметить, что онкологические заболевания в длительной ремиссии зарегистрированы у 10,9% исследуемых, хронический пиелонефрит у 8,2%, дегенеративные заболевания суставов (кокк- и гонартроз) у 24,5%. Индекс Чарлсон в основной группе составил 7 [6;7] баллов, в группе сравнения 4 [3; 4] балла, $p < 0,001$.

При оценке показателей ОАК получено, что средний уровень гемоглобина у представителей основной группы и группы сравнения не отличались и составили $134,33 \pm 12,88$ и $133,67 \pm 10,07$ г/л соответственно. При этом его уровень был выше у мужчин, чем у женщин – $143,3 \pm 15,5$ vs $131,2 \pm 10,2$ г/л, $p < 0,001$. Уровень эритроцитов был значимо больше среди больных с ХСНсФВ ($4,74 \pm 0,59 \cdot 10^{12}/л$ vs $4,3 \pm 0,4 \cdot 10^{12}/л$, $p < 0,05$), так же как и гематокрит (41 [39,2; 42,9] % vs 39,9 [38,4; 41,7] %, $p < 0,05$). По значению лейкоцитов среди групп различий не получено, оно равнялось $7,2$ [5,9; 8,9] $\cdot 10^9/л$ и $7,1$ [5,9; 7,9] $\cdot 10^9/л$, соответственно. Уровни тромбоцитов в двух группах также были сопоставимы между собой – 216 [179,8; 277,6] $\cdot 10^9/л$ и 264 [195; 301] $\cdot 10^9/л$. При этом у пациентов основной группы зарегистрирован более высокий показатель скорости оседания эритроцитов (17 [12; 23] мм/ч vs 14 [10; 19] мм/ч, $p < 0,05$), что может рассматриваться как маркер хронической воспалительной реакции при КРМС и ХСНсФВ. В ОАМ значимых

отклонений от нормы среди исследуемой группы и группы сравнения не выявлено. Повышенное содержание глюкозы в моче определялось у пациентов, принимающих иНГЛТ2. Уровень МАУ (определяемый разово в утренней порции мочи) среди больных с ХСНсФВ составил 20 [20; 30] мг/л vs 10 [10; 20] мг/л, $p < 0,05$.

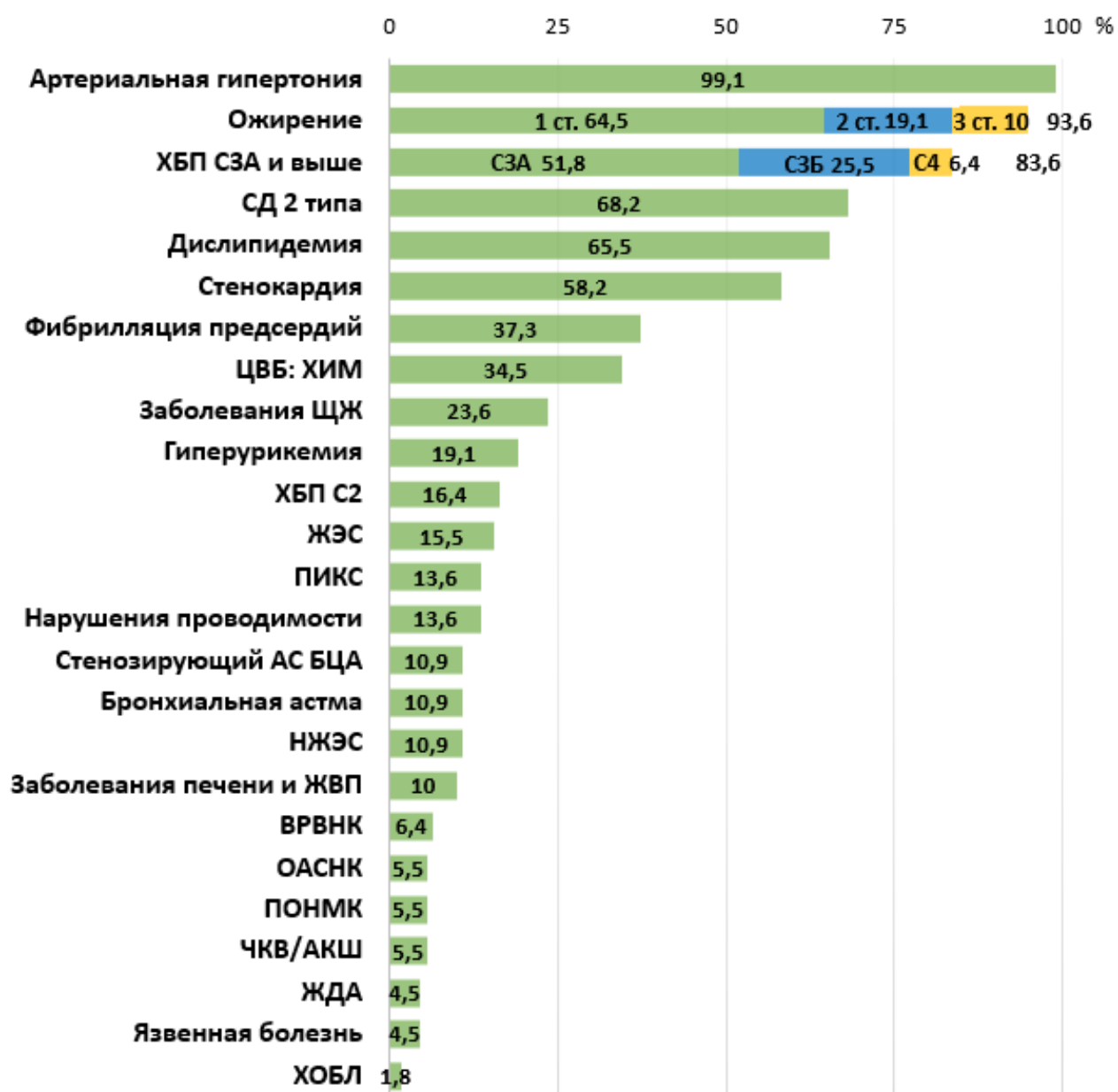


Рисунок 16 – Коморбидные состояния у пациентов с КРМС и ХСНсФВ

Примечание – ХБП – хроническая болезнь почек, СД – сахарный диабет, ЦВБ: ХИМ – цереброваскулярная болезнь: хроническая ишемия мозга, ЩЖ – щитовидная железа, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, АС БЦА – атеросклероз брахиоцефальных артерий, НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия, ЖВП – желчевыводящие пути, ВРВНК – варикозное расширение вен нижних конечностей, ОАСНК – облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, ПОНМК – последствия острого нарушения мозгового кровообращения, ЧКВ/АКШ – чрескожные коронарные вмешательства / аортокоронарное шунтирование, ЖДА – железодефицитная анемия, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Различия в показателях БАК среди исследуемых пациентов представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Результаты биохимического анализа крови у пациентов с КРМС-ХСНсФВ и группы сравнения

Наименование показателя	КРМС и ХСНсФВ (n=110)	Группа сравнения (n=31)	p
Общий белок, г/л	70 [69; 72]	71 [68; 75]	0,141
Общий холестерин, ммоль/л	5,5 [4,37; 6,5]	5 [4,4; 5,2]	0,021
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,3 [0,9; 1,7]	1,9 [1,7; 2]	<0,001
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	3,6 [2,7; 4,5]	2,8 [2,3; 3]	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,6 [1,18; 1,9]	1,5 [1,4; 1,7]	0,266
Мочевина, ммоль/л	7,9 [6,8; 9,3]	7,1 [6,4; 7,9]	0,005
Креатинин, мкмоль/л	101 [92; 119,5]	78 [72,9; 88]	<0,001
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м ²	50,78±13,4	74,83±9,48	<0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л	313 [291; 387]	287 [241; 311]	<0,001
Общий билирубин, мкмоль/л	16 [14; 21]	14 [13; 18]	0,212
Прямой билирубин, мкмоль/л	3 [2; 5]	4 [3; 5]	0,04
Непрямой билирубин, мкмоль/л	13 [10; 16]	10 [9; 14]	0,015
Глюкоза, ммоль/л	6,3 [5,1; 7,4]	4,7 [4,2; 5,2]	<0,001
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	23 [18; 34]	19 [17; 24]	0,001
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	28 [21; 38]	19 [17; 24]	0,013
Натрий, ммоль/л	141,5 [139,25; 144,2]	142,8 [140,4; 146,7]	0,028
Калий, ммоль/л	4,7 [4,2; 5]	4,8 [4,1; 5]	0,755
Примечание – КРМС – кардиоренометаболический синдром, ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.			

Данные по уровню NT-proBNP до включения в исследование имелись у 46,4% пациентов основной группы, что показывает низкую частоту его определения в реальной практике. Для госпитализированных больных этот биомаркер анализировался при поступлении в стационар, у амбулаторных пациентов использовались предшествующие анализы на NT-proBNP в течение последнего года. В этом случае, его средний уровень составил 415 [234; 1310] пг/мл для стационарной подгруппы и 188 [87,4; 471,5] пг/мл для амбулаторной, p<0,05.

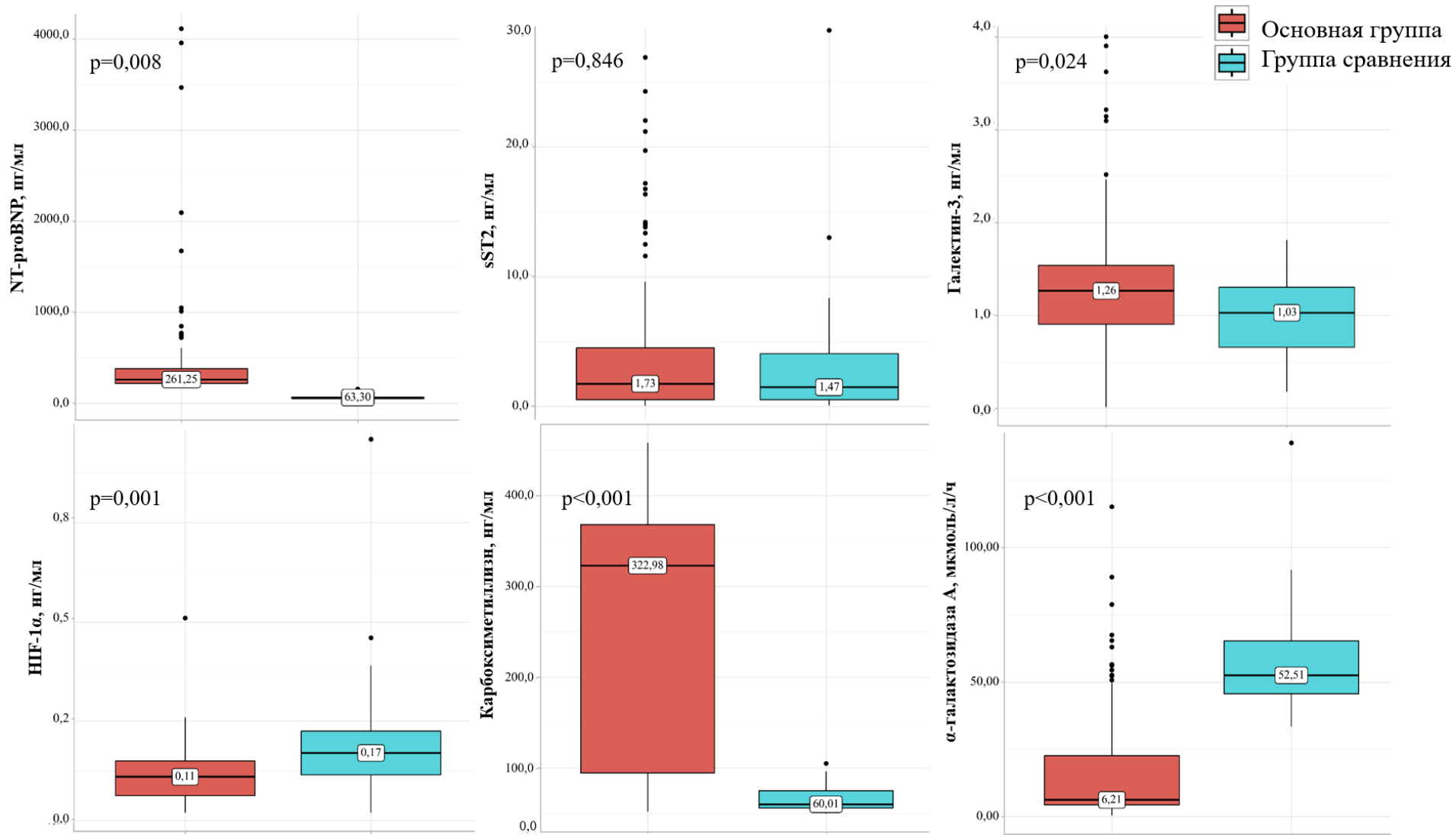


Рисунок 17 – Различия в уровне биомаркеров МФ у пациентов основной группы и группы сравнения
 Примечание – NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона, sST2 – растворимая форма супрессора туморогенности 2, HIF-1α – фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа.

Забор крови для анализа изучаемых биомаркеров проводился после стабилизации состояния пациента, без признаков декомпенсации СН. Были получены статистические различия в значениях биомаркеров МФ среди группы ХСНсФВ и группы сравнения (Рисунок 17). Важно отметить, что активность HIF-1 α и α -Gal A в основной группе была значимо ниже, чем в группе сравнения, тогда как уровни других биомаркеров были выше у больных ХСНсФВ. Биомаркерный профиль не отличался в амбулаторной и стационарной подгруппах. Значимых отличий в сравнении по полу также не выявлено, но установлено, что уровень СМЛ был выше у больных мужского пола (362,65 [310,77; 388,12] нг/мл vs 309 [77,54; 351,75] нг/мл, $p < 0,05$). Уровни исследуемых биомаркеров были проанализированы в зависимости от стадии и ФК ХСН. Получено, что медиана NT-proBNP значимо возрастает по мере увеличения стадии и ФК у пациентов с КРМС и ХСНсФВ (от 220,7 пг/мл при ХСН 1 стадии 1 ФК до 358,7 пг/мл при ХСН 2Б стадии, 3-4 ФК, $p < 0,05$). Медиана галектина-3 у пациентов с ХСН 1 стадии составила 1,0 нг/мл, тогда как при 2Б стадии – 1,7 нг/мл, $p < 0,001$. Значение HIF-1 α имело тенденцию к снижению по мере усугубления СН: его медиана варьировала от 0,17 нг/мл при ХСН 1 стадии 1 ФК до 0,11 пг/мл при ХСН 2Б стадии, 3-4 ФК, $p < 0,05$.

При анализе ЭКГ у госпитализированных больных чаще, чем у амбулаторных регистрировались ФП (39,7% vs 10,6%, $p < 0,05$) и гипертрофия ЛЖ (63,8% vs 47,6%, $p < 0,05$). Диффузные изменения в миокарде встречались одинаково часто в обеих подгруппах (42,9% и 59,6%), а рубцовое поражение миокарда было более характерно для амбулаторных больных (из-за большей встречаемости среди них ПИКС) – 19,1% против 1,6%, $p < 0,05$.

На рентгенографии органов грудной клетки у 65,5% пациентов с ХСНсФВ не описано патологических изменений. Застойные изменения в легких имели 27,3% больных, гидроторакс - 9,1%, у 0,9% была обнаружена гипостатическая пневмония. У 100% представителей группы сравнения органы грудной клетке соответствовали норме.

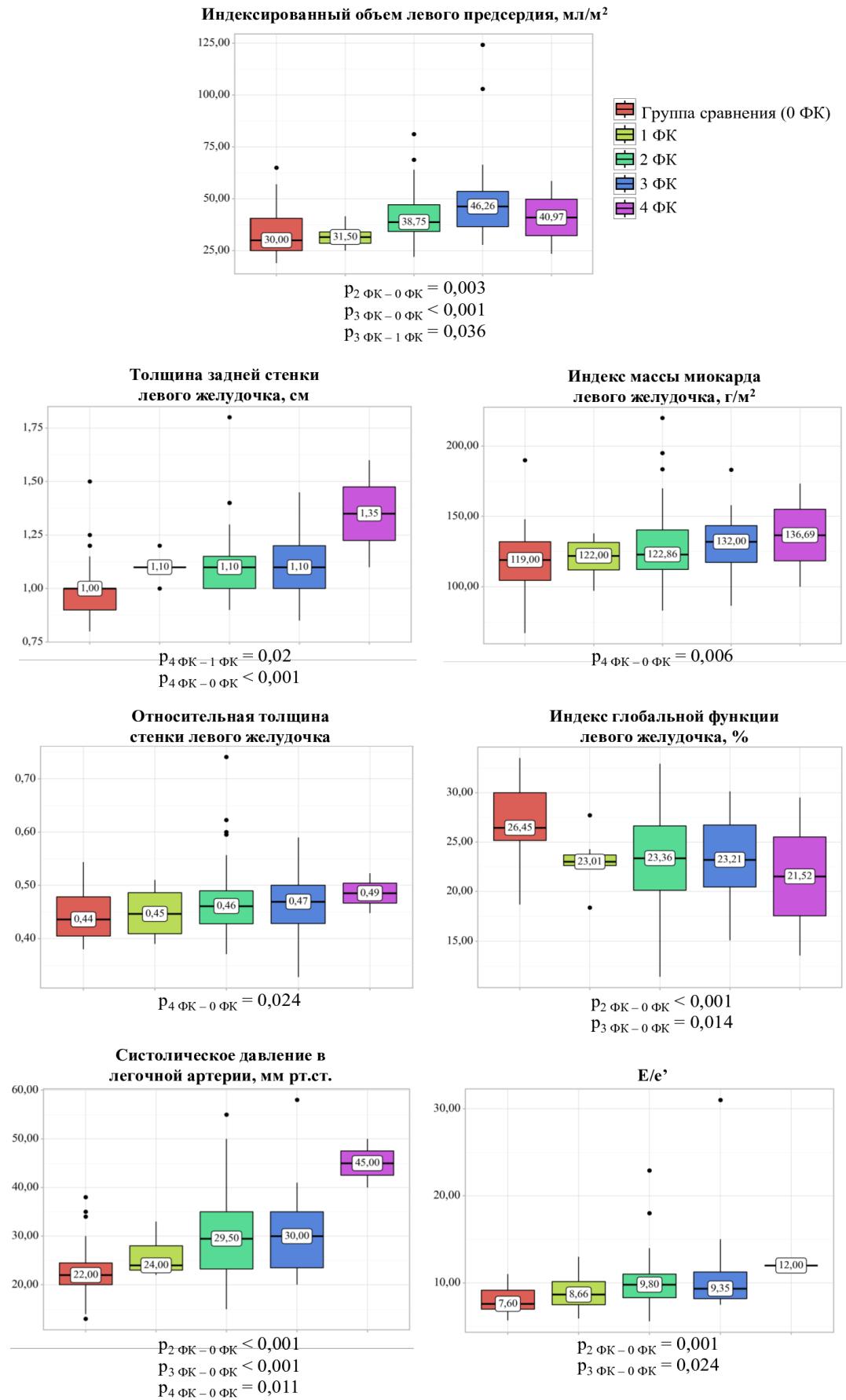


Рисунок 18 – Параметры ЭхоКГ в зависимости от ФК ХСН у пациентов с КРМС и группой сравнения

Проанализированы различия между исследуемыми пациентами по результатам ЭхоКГ. ИОЛП в группе ХСНсФВ составил 39,7 [33; 48,6] мл/м² vs 30 [25; 41] мл/м² в группе сравнения. ФВЛЖ в среднем достигала 60,5 [55; 65] % vs 63 [60; 65] %, $p < 0,05$). Значение КДР ЛЖ составило 5,2 [4,9; 5,4] см и 5 [4,7; 5,4] см, соответственно, уровень КДО ЛЖ в том числе был сопоставим в обеих группах – 123,9 [110,8; 138] мл и 119 [108; 142] мл. КСР ЛЖ значимо отличался – 3,45 [3,2; 3,8] см vs 3,3 [3,1; 3,5] см ($p < 0,05$), так же как и КСО ЛЖ (47 [41; 57] мл vs 44 [43; 52] мл, $p < 0,05$). ТМЖП составила 1,3 [1,2; 1,4] см и 1,25 [1; 1,4] см ($p < 0,05$), ТЗСЛЖ 1,1 [1; 1,2] см и 1 [0,9; 1] см ($p < 0,05$). ИГФ ЛЖ был значимо меньше у больных ХСНсФВ, чем в группе сравнения ($22,91 \pm 4,68\%$ vs $27,1 \pm 4,65\%$, $p < 0,05$). Значение ММЛЖ было больше в основной группе – 245,5 [218,3; 282,9] г vs 220,6 [169,9; 242] г ($p < 0,05$), также как и ИММЛЖ – $128,38 \pm 22,78$ г/м² vs $117,61 \pm 25,12$ г/м², соответственно, $p < 0,05$. ОТС ЛЖ равнялась 0,46 [0,42; 0,5] vs 0,43 [0,4; 0,47], $p < 0,05$. Отношение E/e' также было больше в основной группе – 9,5 [8,2; 11] vs 7,6 [7; 9,2], $p < 0,05$. Средний уровень СДЛА составил 30 [25; 35] мм рт.ст. vs 22 [20; 25] мм рт.ст. в группе сравнения, $p < 0,05$. Различия в значениях ЭхоКГ-параметров в зависимости от ФК ХСН у исследуемых пациентов продемонстрированы на Рисунке 18.

Проведен корреляционный анализ изучаемых факторов у больных КРМС и ХСНсФВ. Выявлены умеренной силы прямые связи между окружностью талии и количеством баллов по ШОКС, уровнем NT-proBNP, СМЛ, КДР, КСР, ММЛЖ, ТМЖП, ТЗСЛЖ, СДЛА ($p < 0,001$). Выявлена значимая корреляция между увеличением окружности талии со снижением дистанции в Т6Х, СКФ и ИГФ ЛЖ, $p < 0,001$. Аналогичные результаты относительно данных показателей получены для ИМТ. Увеличение количества баллов по индексу Чарлсон было связано с возрастанием СМЛ, СДЛА, E/e', при этом значение α -Gal А в данном случае имело тенденцию к снижению ($p < 0,001$). При оценке связи СМЛ и СКФ была установлена слабой тесноты обратная связь ($p < 0,05$). Итоги корреляционного анализа по другим объективным, лабораторным и инструментальным параметрам представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Взаимосвязи клинических, лабораторных и инструментальных маркеров среди пациентов с КРМС и ХСНсФВ (результаты корреляционного анализа)

Параметры	ρ	Направление и сила связи	p
Т6Х – карбоксиметиллизин	-0,308	Обратная, умеренная	< 0,001
Т6Х – α -галактозидаза А	0,396	Прямая, умеренная	< 0,001
Т6Х – индексированный объем левого предсердия	-0,336	Обратная, умеренная	< 0,001
Т6Х – СДЛА	-0,364	Обратная, умеренная	< 0,001
ШОКС – NT-proBNP	0,672	Прямая, заметная	< 0,001
ШОКС – α -галактозидаза А	-0,325	Обратная, умеренная	< 0,001
ШОКС – индексированный объем левого предсердия	0,331	Прямая, умеренная	< 0,001
ШОКС – СДЛА	0,365	Прямая, умеренная	< 0,001
Фракция выброса левого желудочка – индекс глобальной функции левого желудочка	0,560	Прямая, заметная	< 0,001
H2FPEF – NT-proBNP	0,588	Прямая, заметная	< 0,001
H2FPEF – карбоксиметиллизин	0,416	Прямая, умеренная	< 0,001
H2FPEF – α -галактозидаза А	-0,466	Обратная, умеренная	< 0,001
Скорость клубочковой фильтрации – NT-proBNP	-0,619	Обратная, заметная	< 0,001
Скорость клубочковой фильтрации – галектин-3	-0,392	Обратная, умеренная	< 0,001
Скорость клубочковой фильтрации – СДЛА	-0,340	Обратная, умеренная	< 0,001
NT-proBNP – СДЛА	0,334	Прямая, умеренная	< 0,001
NT-proBNP – E/e'	0,414	Прямая, умеренная	< 0,001
Карбоксиметиллизин – индексированный объем левого предсердия	0,362	Прямая, умеренная	< 0,001
Карбоксиметиллизин – СДЛА	0,320	Прямая, умеренная	< 0,001
α -галактозидаза А – индекс глобальной функции левого желудочка	0,310	Прямая, умеренная	< 0,001
α -галактозидаза А – индексированный объем левого предсердия	-0,365	Обратная, умеренная	< 0,001
sST2 – галектин-3	0,428	Прямая, умеренная	< 0,001
Карбоксиметиллизин – α -галактозидаза А	-0,698	Обратная, заметная	< 0,001

Примечание – Т6Х – тест с шестиминутной ходьбой, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ШОКС – шкала оценки клинического состояния, E/e' — отношение пиковой скорости трансмитрального потока в раннюю диастолу к пиковой скорости движения митрального кольца в раннюю диастолу, NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона, sST2 – растворимая форма супрессора туморогенности 2.

Таким образом, у пациентов с КРМС и ХСНсФВ с высокой частотой наблюдались клинические симптомы и признаки СН. Для этой когорты характерна высокая коморбидная нагрузка, избыточная масса тела, снижение толерантности к физической нагрузке, более тяжёлые изменения лабораторных и биохимических показателей, ремоделирование миокарда и активация маркеров МФ по сравнению с группой без ХСНсФВ. Уровни изучаемых биомаркеров и ЭхоКГ-параметры зависят от стадии и ФК ХСН. Выявлено, что ожирение (в рамках значений окружности талии, ИМТ) тесно связано с ухудшением клинического состояния, диастолической дисфункцией и легочной гипертензией. Получена взаимосвязь между прогрессированием СН и поражением почек, увеличением СМЛ и уменьшением α -Gal A. Это подчёркивает значимость раннего выявления пациентов с КРМС и комплексной стратификации риска с учётом клинических, инструментальных и биомаркерных характеристик.

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С КРМС И ХСНсФВ

5.1. Оценка параметров качества жизни пациентов с ХСНсФВ

Для исследования КЖ пациентов выбраны два опросника – Канзасский опросник для пациентов с кардиомиопатией (КССQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) и Европейский опросник качества жизни (EQ-5D-5L, EuroQol Five-Dimensional Questionnaire). КССQ позволяет получить комплексное и специфичное для СН понимание о КЖ больного, а EQ-5D-5L прост в заполнении, дает несколько оценок, в том числе интегральный индекс КЖ. Оба инструмента удобны в интерпретации, продемонстрировали высокую валидность и совместно использовались в крупнейших клинических исследованиях по ХСНсФВ, например таких, как EMPEROR-Preserved и DELIVER [81, 82].

Пациенты с КРМС и ХСНсФВ имели худшие показатели КЖ при включении в исследование, чем группа сравнения. У них обнаружен значимо меньший показатель индекса EQ-5D-5L (0,897 [0,842; 0,947] vs 1 [0,98; 1], $p < 0,05$) и оценки состояния здоровья по ВАШ (60 [48,7; 75] vs 90 [80; 95], $p < 0,05$), соответственно. Общий индекс EQ-5D-5L и количество баллов по опроснику КССQ были значимо выше у мужчин, чем у женщин – 0,971 [0,941; 1] vs 0,917 [0,842; 0,971] ($p < 0,05$), 66,8 [60,6; 73,2] vs 61,61 [52,52; 67,67] ($p < 0,05$), соответственно. Амбулаторные пациенты продемонстрировали более высокую оценку по ВАШ в сравнении с госпитализированными – 70 [60; 80] vs 50 [40; 70] баллов, $p < 0,05$, для других показателей КЖ статистически значимых различий не получено.

Опросник EQ-5D-5L позволяет выявить различия между больными в рамках определенного домена: подвижности, уходе за собой, повседневной деятельности, наличия боли/дискомфорта, депрессии/тревожности. Пациенты основной группы чаще имели трудности при ходьбе, в уходе за собой, в повседневной деятельности, отмечали наличие болевого синдрома и тревоги (Таблица 17). При субанализе доменов КЖ среди амбулаторных и госпитализированных больных значимых

различий не получено.

Таблица 17 – Домены EQ-5D-5L при КРМС и ХСНсФВ и в группе сравнения

Домен	Категории	n (%)		P
		КРМС и ХСНсФВ	Группа сравнения	
Подвижность	никаких трудностей при ходьбе	52 (47,3)	31 (100,0)	<0,001
	небольшие трудности при ходьбе	33 (30,0)	0 (0,0)	
	умеренные трудности при ходьбе	18 (16,4)	0 (0,0)	
	большие трудности при ходьбе	7 (6,4)	0 (0,0)	
Уход за собой	никаких трудностей с мытьем или одеванием	78 (70,9)	31 (100,0)	0,009
	небольшие трудности с мытьем или одеванием	27 (24,5)	0 (0,0)	
	умеренные трудности с мытьем или одеванием	4 (3,6)	0 (0,0)	
	большие трудности с мытьем или одеванием	1 (0,9)	0 (0,0)	
Повседневная деятельность	повседневная деятельность дается без труда	46 (41,8)	31 (100,0)	< 0,001
	немного затруднительна	56 (50,9)	0 (0,0)	
	умеренно затруднительна	7 (6,4)	0 (0,0)	
	очень затруднительна	1 (0,9)	0 (0,0)	
Боль/ дискомфорт	нет боли или дискомфорта	21 (19,1)	27 (87,1)	< 0,001
	небольшая боль или дискомфорт	74 (67,3)	4 (12,9)	
	умеренная боль или дискомфорт	12 (10,9)	0 (0,0)	
	сильная боль или дискомфорт	3 (2,7)	0 (0,0)	
Тревога/ депрессия	нет тревоги или депрессии	19 (17,3)	26 (83,9)	< 0,001
	небольшая тревога или депрессия	53 (48,2)	4 (12,9)	
	умеренная тревога или депрессия	27 (24,5)	0 (0,0)	
	сильная тревога или депрессия	9 (8,2)	1 (3,2)	
	крайне сильная тревога или депрессия	2 (1,8)	0 (0,0)	
Примечание – КРМС – кардиоренометаболический синдром, ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.				

Анализ субъективной оценки состояния здоровья по ВАШ в динамике через 6 месяцев наблюдения показал, что среди пациентов основной группы она составила 70 [60; 80] баллов vs 80 [72; 90] в группе сравнения, $p < 0,001$. Также этот показатель был больше у мужчин по сравнению с женщинами - 80 [70; 90] vs 70

[60; 80] баллов, $p=0,004$. В сравнении с исходным значением у больных с КРМС и ХСНсФВ на момент включения, этот показатель стал выше, $p=0,001$. Через 12 месяцев наблюдения оценка состояния здоровья по ВАШ в основной группе стала ниже, вернувшись к исходному уровню – 60 [50; 75] баллов. Среди амбулаторных и госпитализированных пациентов она была равна 70 [60; 80] vs 50 [50; 70] баллам соответственно ($p=0,001$), что может быть объяснено значимым нарастанием количества случаев повторных сердечно-сосудистых госпитализаций в стационарной подгруппе к 12 месяцам наблюдения. В группе сравнения значение оставалось высоким и составило 80 [70; 90] баллов, $p<0,001$.

Корреляционные связи между изучаемыми переменными и КЖ пациентов с КРМС и ХСНсФВ представлены в Таблице 18.

Таблица 18 – Влияние ожирения, тяжести ХСН, коморбидности, биохимических маркеров на КЖ при КРМС и ХСНсФВ (результаты корреляционного анализа)

Параметры	ρ	Характеристика связи	p
Окружность талии – индекс EQ-5D-5L	-0,366	Обратная, умеренная	< 0,001
Индекс массы тела – индекс EQ-5D-5L	-0,449	Обратная, умеренная	< 0,001
Тест с шестиминутной ходьбой – индекс EQ-5D-5L	0,588	Прямая, заметная	< 0,001
Баллы по ШОКС – индекс EQ-5D-5L	-0,606	Обратная, заметная	< 0,001
Индекс Чарлсон – индекс EQ-5D-5L	-0,588	Обратная, заметная	< 0,001
Индекс Чарлсон – КССQ, общий балл	-0,350	Обратная, умеренная	< 0,001
H2FPEF – индекс EQ-5D-5L	-0,403	Обратная, умеренная	< 0,001
HFA-PEFF – индекс EQ-5D-5L	-0,485	Обратная, умеренная	< 0,001
СКФ – индекс EQ-5D-5L	0,499	Прямая, умеренная	< 0,001
СКФ – КССQ, общий балл	0,369	Прямая, умеренная	< 0,001
NT-proBNP – индекс EQ-5D-5L	-0,493	Обратная, умеренная	< 0,001
Карбоксиметиллизин – индекс EQ-5D-5L	-0,338	Обратная, умеренная	< 0,001
α -галактозидаза А – индекс EQ-5D-5L	0,348	Прямая, умеренная	< 0,001
СДЛА – индекс EQ-5D-5L	-0,310	Обратная, умеренная	< 0,001
E/e' – индекс EQ-5D-5L	-0,335	Обратная, умеренная	< 0,001

Примечание – ρ – коэффициент корреляции Спирмена, EQ-5D-5L – Европейский опросник качества жизни, КССQ – Канзасский опросник для пациентов с кардиомиопатией, ШОКС – шкала оценки клинического состояния, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, E/e' – отношение пиковой скорости трансмитрального потока в раннюю диастолу к пиковой скорости движения митрального кольца в раннюю диастолу.

Установлено влияние маркеров кардиоренометаболических нарушений на параметры КЖ. Полученные зависимости объясняются с помощью метода парной линейной регрессии. Так, например, при возрастании окружности талии на 1 см следует ожидать уменьшение индекса EQ-5D-5L на 0,001 ($R^2 = 0,039$). Если ИМТ увеличится на 1 кг/м^2 , то можно ожидать снижение индекса EQ-5D-5L на 0,006 ($R^2 = 0,155$). При увеличении оценки по ШОКС на 1 балл индекс EQ-5D-5L снизится на 0,02 ($R^2 = 0,282$). Если индекс Чарлсон возрастет на 1 балл, то индекс EQ-5D-5L уменьшится на 0,028 ($R^2 = 0,249$), а оценка по опроснику KCCQ снизится на 3,18 балла ($R^2 = 0,11$). При прибавлении баллов по шкале H2FPEF на 1 следует ожидать снижение индекса EQ-5D-5L на 0,013 ($R^2 = 0,08$). В том числе, индекс EQ-5D-5L уменьшится на 0,027 с учетом увеличения оценки по шкале HFA-PEFF на 1 ($R^2 = 0,155$). При увеличении СКФ на 1 мл/мин/1,73м^2 следует ожидать увеличение общего балла по KCCQ на 0,306 ($R^2 = 0,108$), а индекса EQ-5D-5L на 0,002 ($R^2 = 0,155$). Увеличение $\alpha\text{-Gal A}$ на 1 мкмоль/л/ч поднимет индекс EQ-5D-5L на 0,001 ($R^2 = 0,059$). Если СДЛА и E/e' возрастут на единицу, то индекс EQ-5D-5L станет меньше на 0,003 ($R^2 = 0,061$) и на 0,008 ($R^2 = 0,073$), соответственно.

Таким образом, оцениваемые параметры КЖ были значимо ниже у пациентов основной группы, чем в группе сравнения. Общий балл по опроснику KCCQ, индекс EQ-5D-5L и соотношение больных по категориям доменов этого опросника были сопоставимы в амбулаторной и стационарной подгруппах. Госпитализированные пациенты хуже оценивали состояние своего здоровья по ВАШ при включении в исследование, через 6 месяцев наблюдения этот показатель сравнился в обеих подгруппах, а через 12 месяцев оценка по ВАШ снизилась до исходного уровня, будучи значимо ниже у ранее госпитализированных пациентов. Установлено влияние таких параметров, как ожирение, оцененное по ИМТ и окружности талии, результатов Т6Х, баллов по ШОКС, H2FPEF, HFA-PEFF, индекса Чарлсон, значений СКФ, NT-proBNP, CML, $\alpha\text{-Gal A}$, СДЛА, E/e' на КЖ пациентов с КРМС и ХСНсФВ.

5.2. Приверженность к терапии пациентов с КРМС и ХСНсФВ

Принимаемая пациентами терапия изучалась исходно при включении, через 6 и 12 месяцев наблюдения. Приверженность к лечению оценивалась однократно на момент включения в исследование. При дальнейшем телефонном контакте задавались вопросы по текущей принимаемой терапии, потребности в увеличении дозы или приеме дополнительного класса диуретических препаратов за истекший период.

Обращает внимание высокая частота назначения иРААС на этапе включения, они рекомендованы 109 исследуемым (99,1%), при этом иАПФ чаще назначались госпитализированным пациентам (65,1% vs 55,3%, $p < 0,05$).

Потребность в диуретиках была выше среди стационарной подгруппы (44,4% потребовалось внутривенное введение фуросемида ($p < 0,05$), комбинация из 2 и более диуретиков зарегистрирована у 49,2%), 3,2% получали фуросемид перорально, 33,3% был назначен торасемид, 1,6% нуждались в применении ацетазоламида, 3,2% принимали хлорталидон, 7,9% - гидрохлортиазид. Инотропная поддержка была необходима 3,2% госпитализированных. Среди диуретиков в амбулаторной подгруппе чаще назначались индапамид – 48,9% ($p < 0,05$) и торасемид – 21,3%, гидрохлортиазид получали 6,4%, комбинацию торасемид+индапамид 2,1% больных.

иНГЛТ2 недостаточно часто рекомендовались на этапе включения, их назначение зарегистрировано у 22,2% госпитализированных и 27,7% амбулаторных пациентов, преимущественно это лица с СД 2 типа. Важно отметить, что на момент начала исследования в силу еще не вступили клинические рекомендации по ХСН 2024 г., где иНГЛТ2 стали занимать приоритетную позицию в терапии ХСНсФВ. Еще меньше в назначениях встречались АМКР – 20,6% и 19,1% соответственно. При этом, с учетом сопутствующей патологии, β -АБ рекомендованы более половины больных – 66,7% и 68,1% соответственно. Полученные данные достоверно не отличались. Также была оценена частота назначения различных комбинаций РБМТ среди амбулаторной и стационарной

подгруппы. Комбинация иРААС+иНГЛТ2 была рекомендована 27,7% амбулаторным и 22,2% госпитализированным, иРААС+иНГЛТ2+АМКР назначена 4,3% и 7,9% соответственно, также как и квадротерапия с добавлением β -АБ. Статистически значимых различий получено не было.

При анализе медикаментозной терапии сопутствующих состояний обращает внимание высокий процент назначения статинов – 97,3%, при этом они рекомендовались 100,0% из стационарной подгруппы и 93,6% амбулаторных пациентов. 31,7% стационарных больных нуждались в добавлении эзетимиба к гиполипидемической терапии, но при сопоставимой встречаемости дислипидемии в обеих подгруппах он рекомендован только 4,3% амбулаторных больных ($p < 0,05$). Назначение аллопуринола зарегистрировано у 14,3% и 14,9% соответственно, $p = 0,888$. БКК назначены 60,3% и 44,7%, соталол получали 15,9% и 12,8%, антиаритмики 1С-класса – 12,7% и 6,4% соответственно, амиодарон был рекомендован только госпитализированным пациентам ($n = 19$, 30,2%, $p < 0,05$). ПОАК чаще назначались в стационарной подгруппе (57,1% vs 17,0%, $p < 0,05$), а ацетилсалициловая кислота в амбулаторной – 80,9% vs 38,1%, $p < 0,05$. В рекомендациях по сахароснижающей терапии выявлены следующие различия между госпитализированными и амбулаторными пациентами: иДПП4 назначены 7,9% vs 23,4% ($p < 0,05$), метформин – 41,3% vs 63,8% ($p < 0,05$), препараты сульфонилмочевины – 17,5% vs 40,4% соответственно. Инсулинотерапия наблюдалась в 6,4% случаев, 3,6% больных получали интенсифицированную (базис-болюсную) инсулинотерапию. Принимаемые классы препаратов в динамике среди пациентов основной группы отражены на Рисунке 19 и в Таблице 19.

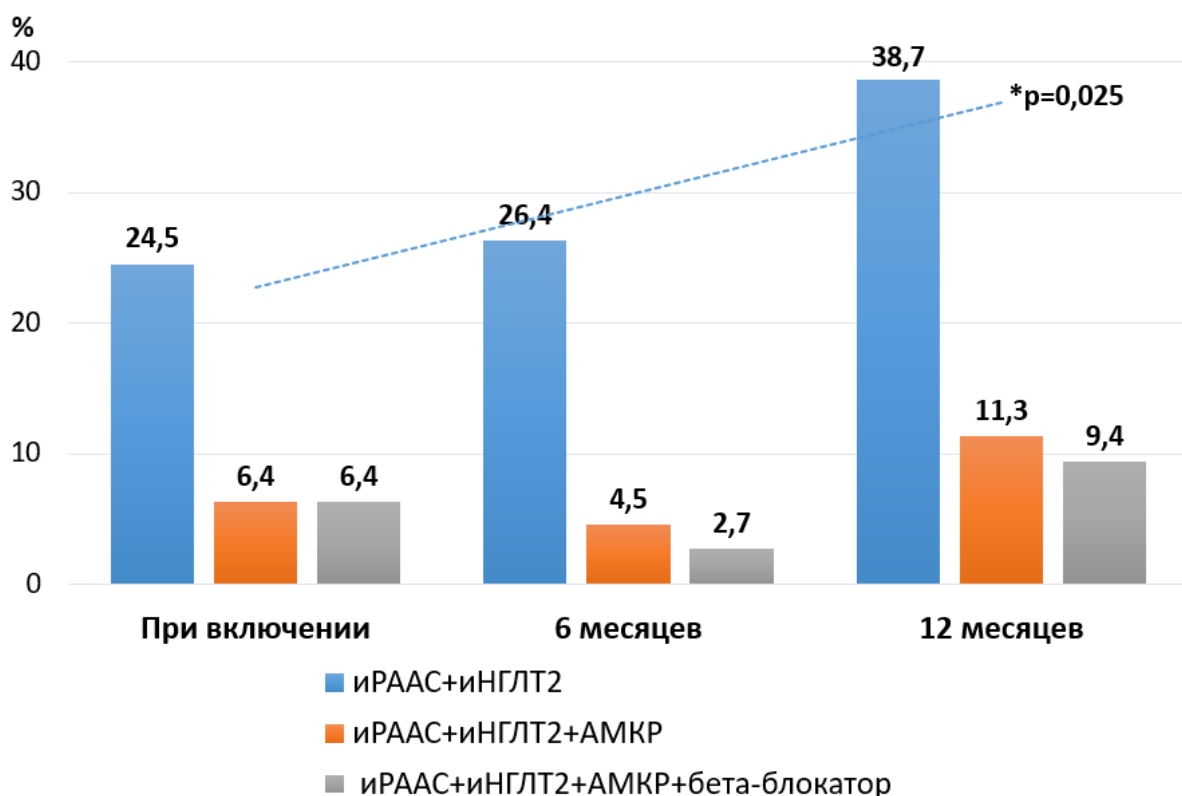


Рисунок 19 – Динамика применения различных комбинаций РБМТ ХСН у пациентов с КРМС и ХСНсФВ

Примечание – иРААС – ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, иНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Через 6 месяцев отмечено увеличение частоты применения β -АБ в амбулаторной подгруппе (76,6% vs 50,8%, $p < 0,05$). Через 12 месяцев наблюдения амбулаторные пациенты все также чаще получали β -АБ (72,3% vs 52,4%, $p < 0,05$), а в стационарной подгруппе – клопидогрел (7,9% vs 0,0%, $p < 0,05$). Других значимых отличий между группами в сравнении с назначениями на старте – не получено. Усиление мочегонной терапии через 6 месяцев потребовалось 22,7% исследуемых, через 12 месяцев – 19,1%, статистически значимых различий между подгруппами не выявлено.

Таблица 19 – Анализ медикаментозной терапии у пациентов с КРМС и ХСНсФВ в динамике

Препарат	Группа, n (%)				p			
	Группа сравнения (при включении)	Основная (при включении)	Основная (6 мес)	Основная (12 мес)	Основная/ группа сравнения	Осн. при вкл. – 6 мес	6 мес – 12 мес	Осн. при вкл. – 12 мес
иАПФ	15 (48,4)	67 (60,9)	62 (56,4)	62 (58,5)	0,015	0,49	0,752	0,93
БРА	8 (25,8)	41 (37,3)	39 (35,5)	39 (36,8)	0,487	0,74	0,837	0,93
АРНИ	0 (0,0)	1 (0,9)	3 (2,7)	3 (2,8)	0,78	0,31	0,963	0,58
Всего иРААС	23 (74,2)	109 (99,1)	104 (94,5)	104 (98,1)	<0,001	0,06	0,165	0,97
иНГЛТ2	0 (0,0)	27 (24,5)	29 (26,4)	41 (38,7)	0,002	0,76	0,053	0,036
Антагонисты альдостерона	0 (0,0)	22 (20,0)	22 (20,0)	23 (21,7)	0,034	1	0,759	0,88
Бета-блокаторы	7 (22,6)	74 (67,3)	68 (61,8)	67 (63,2)	0,002	0,39	0,83	0,62
Фуросемид внутривенно	0 (0,0)	28 (25,5)	1 (0,9)	1 (0,9)	<0,001	<0,001	0,97	0,49
Фуросемид внутрь	0 (0,0)	2 (1,8)	2 (1,8)	1 (0,9)	0,78	1	0,97	0,49
Торасемид	0 (0,0)	31 (28,2)	30 (27,3)	22 (20,8)	<0,001	0,88	0,15	0,26
Индапамид	4 (12,9)	36 (32,7)	28 (25,5)	23 (21,7)	0,001	0,24	0,34	0,91
Ацетазоламид	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,78	0,32	1	0,49
Хлорталидон	0 (0,0)	2 (1,8)	3 (2,7)	3 (2,8)	0,78	0,65	0,96	0,97
Гидрохлоротиазид	3 (9,7)	8 (7,3)	3 (2,7)	4 (3,8)	0,084	0,12	0,664	0,4
Антагонисты кальция	8 (25,8)	59 (53,6)	53 (48,2)	49 (46,2)	0,06	0,42	0,77	0,34
Амиодарон	1 (3,2)	19 (17,3)	8 (7,3)	7 (6,6)	0,568	0,02	0,85	0,028
Соталол	0 (0,0)	16 (14,5)	13 (11,8)	10 (9,4)	0,001	0,55	0,57	0,334
Антиаритмики 1С-класса	0 (0,0)	11 (10,0)	8 (7,3)	7 (6,6)	0,057	0,47	0,85	0,352
Моксонидин	0 (0,0)	5 (4,5)	0 (0,0)	2 (1,9)	0,78	0,02	0,148	0,472
Доксазозин	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,9)	1	0,32	0,97	0,78
Ивабрадин	0 (0,0)	3 (2,7)	4 (3,6)	3 (2,8)	0,696	0,7	0,738	0,98
Нитраты	0 (0,0)	14 (12,7)	9 (8,2)	8 (7,5)	0,194	0,27	0,86	0,3
Никорандил	0 (0,0)	8 (7,3)	4 (3,6)	7 (6,6)	0,09	0,24	0,321	0,91
Ранолазин	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,896	0,32	1	0,78

Продолжение Таблицы 19

Триметазидин	0 (0,0)	5 (4,5)	8 (7,3)	9 (8,5)	0,78	0,39	0,74	0,367
Мельдоний	0 (0,0)	5 (4,5)	2 (1,8)	1 (0,9)	0,78	0,25	0,54	0,23
Дигоксин	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0,0)	0,896	1	0,325	0,78
Статины	2 (6,5)	107 (97,3)	78 (70,9)	87 (82,1)	<0,001	<0,001	0,53	<0,001
Фибраты	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,9)	0,896	0,32	0,3	0,98
Эзетимиб	0 (0,0)	22 (20,0)	11 (10,0)	16 (15,1)	0,034	0,04	0,257	0,44
Ацетилсалициловая кислота	2 (6,5)	62 (56,4)	49 (44,5)	51 (48,1)	<0,001	0,08	0,59	0,281
Клопидогрел	0 (0,0)	3 (2,7)	3 (2,7)	5 (4,7)	0,696	1	0,44	0,88
Тикагрелор	0 (0,0)	3 (2,7)	3 (2,7)	3 (2,8)	0,696	1	0,963	0,963
НМГ	0 (0,0)	7 (6,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,084	0,01	0,008	0,008
ПОАК	1 (3,2)	44 (40,0)	37 (33,6)	42 (39,6)	0,004	0,33	0,361	0,934
Варфарин	0 (0,0)	2 (1,8)	2 (1,8)	1 (0,9)	0,872	1	0,583	0,81
Инсулин короткого действия	0 (0,0)	4 (3,6)	4 (3,6)	4 (3,8)	0,763	1	0,957	0,957
Инсулин длительного действия	0 (0,0)	7 (6,4)	7 (6,4)	7 (6,6)	0,612	1	0,943	0,943
Метформин	0 (0,0)	5 (50,9)	44 (40,0)	46 (43,4)	<0,001	0,1	0,61	0,43
иДПП4	0 (0,0)	16 (14,5)	13 (11,8)	10 (9,4)	0,29	0,55	0,57	0,345
аГПП1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1	1	0,3	0,3
Препараты сульфонилмочевины	0 (0,0)	30 (27,3)	24 (21,8)	19 (17,9)	0,001	0,35	0,47	0,139
Левотироксин	0 (0,0)	11 (10,0)	8 (7,3)	8 (7,5)	0,057	0,47	0,938	0,69
Аллопуринол	0 (0,0)	16 (14,5)	10 (9,1)	11 (10,4)	0,001	0,14	0,75	0,47

Примечание – мес. – месяцы, осн. – основная, вкл. – включение, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, иНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, НМГ – низкомолекулярные гепарины, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, иДПП4 – ингибиторы дипептидилдипептидазы 4, аГПП1 – агонисты глюкагонподобного пептида 1.

Проведен анализ целевых доз препаратов РБМТ среди амбулаторной и стационарной подгрупп. Абсолютное большинство пациентов получали целевые дозы иРААС, иНГЛТ2 и АМКР (вне зависимости от факта перенесенной госпитализации), β -АБ чаще применялись в субоптимальных дозах, при этом, данный факт более выражен среди стационарной подгруппы, $p < 0,05$. Динамики по достижению целевых доз за время наблюдения среди амбулаторной и стационарной подгрупп не наблюдалось, значения в абсолютных цифрах и процентных долях представлены в Таблице 20.

Таблица 20 – Динамика достижения целевых доз препаратов РБМТ за время наблюдения у пациентов с КРМС и ХСНсФВ

Целевая доза	При включении	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	p
	n (%)			
Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы				
менее 50%	17 (15,6)	16 (15,4)	21 (20,2)	0,331
50-99%	36 (33,0)	33 (31,7)	35 (33,7)	
100%	56 (51,4)	55 (52,9)	48 (46,2)	
Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа				
100%	27 (100,0)	29 (100,0)	41 (100,0)	–
Антагонисты альдостерона				
50-99%	5 (22,7)	3 (13,6)	3 (13,0)	0,368
100%	17 (77,3)	19 (86,4)	20 (87,0)	
Бета-блокаторы				
менее 50%	24 (32,4)	25 (36,8)	25 (37,3)	0,432
50-99%	43 (58,1)	38 (55,9)	35 (52,2)	
100%	7 (9,5)	5 (7,4)	7 (10,4)	

При оценке приверженности к терапии по шкале ММАС-8 основная группа показала средний результат в 7 [6; 7] баллов, который был сопоставим с группой сравнения (6 [6;7] баллов) и характерен для средней комплаентности пациентов. Различий в зависимости от пола и факта госпитализации получено не было. По вопроснику КОП-25 пациент набирает 4 оценки: интегральная приверженность к лечению, отдельно к лекарственной терапии, к медицинскому сопровождению, к

изменению образа жизни. Результат исчисляется в процентах, который в интервале до 50% интерпретируется как «низкий», от 51% до 75% - как «средний», более 75% как «высокий». В данном случае, для всех участников исследования зарегистрирована приверженность среднего уровня или ниже среднего. Так, в основной группе оценка интегральной приверженности составила 47,0 [41,0; 69,5]% и 50,0 [44,0; 60,0]% в группе сравнения, $p=0,757$. Статистически значимых различий в показателях приверженности по КОП-25 среди амбулаторной и стационарной подгрупп не выявлено. Относительно интегральной оценки, к применению лекарственной терапии пациенты были более комплаентны, у больных с ХСНсФВ этот показатель равнялся 56,0 [47,0; 75,0] %, $p<0,05$. Аналогично в группе сравнения – 56,0 [46,5; 61,0] %, $p<0,05$. Обнаружена средняя приверженность к медицинскому сопровождению (51,0 [44,8; 72,0] % в основной и 56,0 [47,0; 68,0] % в группе сравнения). При этом существенно ниже других оценок по доменам КОП-25 была приверженность к модификации образа жизни: 40,0 [32,0; 61,0] % и 42,0 [34,0; 52,0] %, соответственно ($p<0,05$). При изучении взаимного влияния показателей приверженности к терапии и КЖ были получены некоторые связи и зависимости. Так, при оценке связи общего балла КССQ и интегральной приверженности по КОП-25 была установлена слабой силы прямая связь ($\rho=0,271$; $p=0,005$). Методом парной линейной регрессии получено, что при увеличении интегральной приверженности на 1% следует ожидать увеличение общего балла по КССQ на 0,177, $R^2=0,074$. Наблюдаемая зависимость изображена на графике регрессионной функции (Рисунок 20).

Между результатом опросника КССQ в баллах и приверженностью по КОП-25 к лекарственной терапии была установлена умеренной силы прямая связь ($\rho=0,3$; $p=0,002$). При возрастании этой категории приверженности на 1% оценка по КССQ также поднимается на 0,183 балла, $R^2=0,094$ (Рисунок 21). Также корреляционный анализ выявил слабой силы прямую связь для результата по опроснику КССQ и приверженности к модификации образа жизни согласно КОП-25 ($\rho=0,22$; $p=0,024$). Если приверженность к изменению образа жизни улучшится на 1%, то можно ожидать повышение баллов по КССQ на 0,148, $R^2=0,052$ (Рисунок 22).

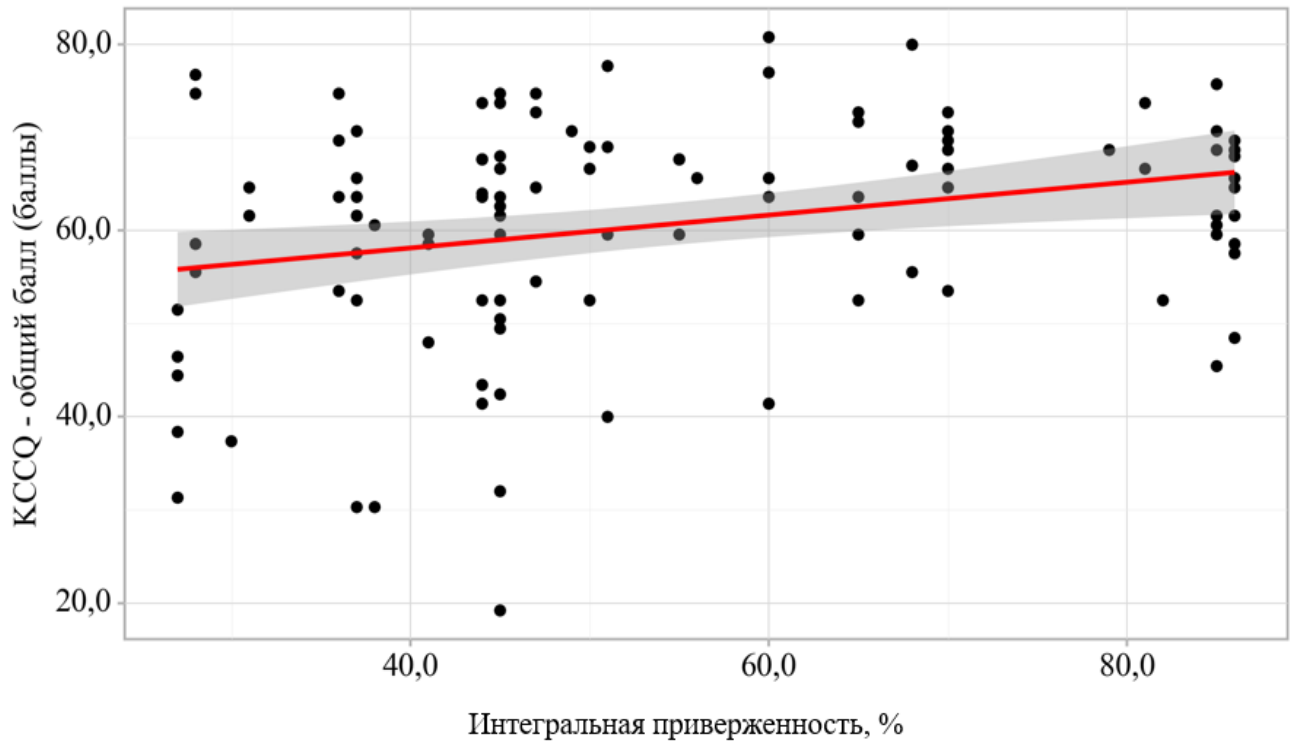


Рисунок 20 – Зависимость результата опросника КССQ от значения интегральной приверженности по КОП-25

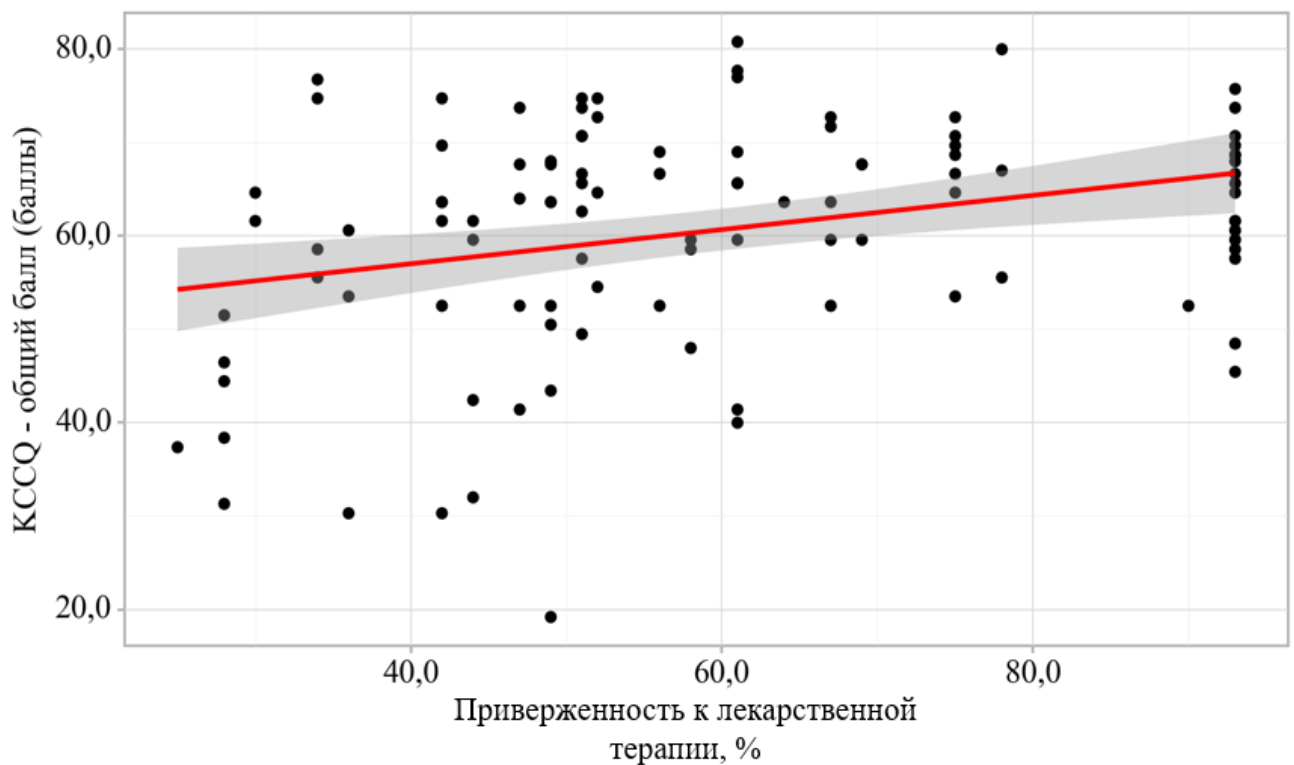


Рисунок 21 – Зависимость результата опросника КССQ от приверженности к лекарственной терапии по КОП-25

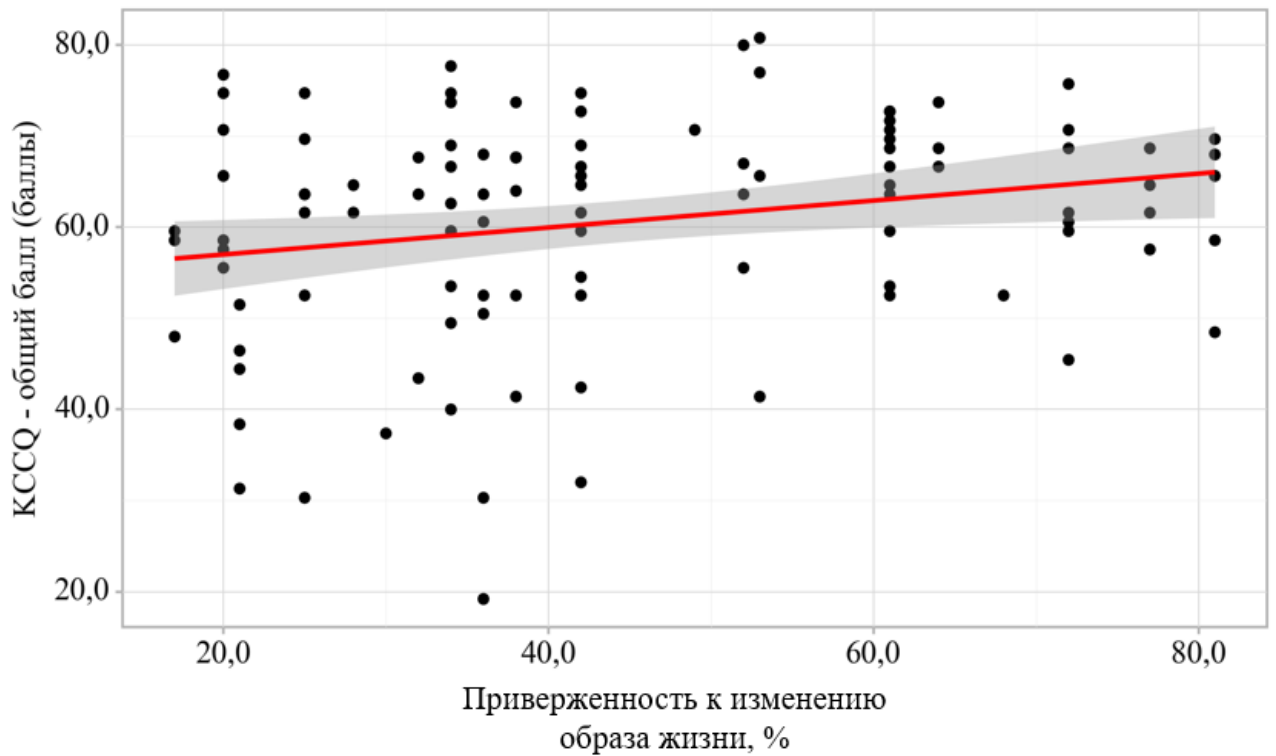


Рисунок 22 – Зависимость результата опросника KCCQ от приверженности к изменению образа жизни по КОП-25

Таким образом, пациенты с КРМС и ХСНсФВ в реальной клинической практике наиболее часто получают монотерапию иРААС, частота назначения иНГЛТ2 и АМКР при выписке из стационара не превышает 20%. Применение комбинации препаратов иРААС+иНГЛТ2 значительно увеличивается к 12 месяцам наблюдения. Анализ целевых доз РБМТ установил, что β -АБ применяются в субоптимальных дозах, 20,2% больных принимают иРААС в дозе менее 50% от целевой. Низкую частоту и динамику применения комбинированной РБМТ, отсутствие титрации доз до целевых можно объяснить невысокой приверженностью пациентов к медикаментозной терапии и модификации образа жизни. При этом выявлена взаимосвязь увеличения приверженности к лечению и КЖ (в формате прироста общей оценки по опроснику KCCQ), что демонстрирует необходимость работы над повышением приверженности у больного ХСНсФВ.

ГЛАВА 6. ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ С КРМС И ХСНсФВ

6.1. Предикторы неблагоприятного исхода через 6 месяцев наблюдения в группе КРМС и ХСНсФВ

Через 6 месяцев наблюдения в основной группе зарегистрировано 3 летальных исхода (2,7%). Все умершие были женщинами и скончались во время повторной госпитализации. Первая пациентка направлена в стационар по поводу ОНМК, по результатам аутопсии причиной смерти явилось отек-набухание головного мозга. В другом случае больная госпитализирована с желудочно-кишечным кровотечением, что стало причиной смерти. Третья пациентка повторно госпитализирована в стационар с пароксизмом ФП, причина смерти - остановка сердца, внезапная сердечная смерть. Медиана времени до наступления летального исхода составила 3 [3; 5] месяца.

Госпитализация по любой причине за 6 месяцев наблюдения имела место у 35,5% пациентов с КРМС и ХСНсФВ. В группе сравнения за изучаемый период госпитализаций не было. Общее количество всех зарегистрированных госпитализаций составило 49, по сердечно-сосудистой причине (ОНМК и транзиторные ишемические атаки, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, тяжелое течение стабильной ИБС, пароксизм фибрилляции/трепетания предсердий, декомпенсация ХСН, неконтролируемая АГ, нарушения ритма и проводимости) госпитализированы 18,2% исследуемых. Необходимость усиления мочегонной терапии потребовалась 22,7% больных. Статистически значимой разницы в вышеперечисленных показателях среди амбулаторных и госпитализированных больных не выявлено. Повторная ЭхоКГ проведена 33,6% пациентов, чаще в амбулаторной подгруппе – 53,2% vs 19,0%, $p < 0,05$. В сравнении с исходной, средняя ФВЛЖ через 6 месяцев была значимо ниже – 59,5 [50; 64] % vs 60,5 [55; 65], $p < 0,05$.

Распределение пациентов с ХСНсФВ по ФК в динамике за 6 месяцев наблюдения представлено в Таблице 21.

Таблица 21 – Распределение пациентов с КРМС и ХСНсФВ по ФК через 6 месяцев наблюдения

Функциональный класс	Исходно, n (%)	Через 6 месяцев, n (%)	p-value
1	7 (6,4)	16 (14,5)	0,047
2	74 (67,3)	79 (71,8)	0,46
3	27 (24,5)	15 (13,6)	0,014
4	2 (1,8)	0 (0,0)	0,155

Повторная сердечно-сосудистая госпитализация была наиболее часто выявляемым неблагоприятным событием за 6 месяцев наблюдения. Методом ROC-анализа выявлены факторы, оказывающие влияние на данный исход, и найдены оптимальные значения порога классификации.

СКФ (при значении равном 47,2 мл/мин/1,73м² или ниже) связана с сердечно-сосудистой госпитализацией через 6 месяцев (AUC = 0,696; 95% ДИ: 0,585–0,808, p=0,005), чувствительность и специфичность 60,0% и 77,7%, соответственно. NT-proBNP – статистически значимый предиктор сердечно-сосудистой госпитализации через 6 месяцев (AUC = 0,673; 95% ДИ: 0,535–0,810, p=0,014). Наступление события прогнозируется при значении NT-proBNP выше порогового значения 268,03 пг/мл или равном ей. Чувствительность и специфичность – 60,0% и 68,6%, соответственно. Среди ЭхоКГ-параметров повышение СДЛА ≥ 29 мм рт. ст. может предсказывать сердечно-сосудистую госпитализацию через 6 месяцев (AUC = 0,652; 95% ДИ: 0,514–0,791, p=0,029. Чувствительность 75,0%, специфичность 59,5%).

Разработана прогностическая модель для определения вероятности сердечно-сосудистой госпитализации через 6 месяцев методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \quad (9)$$

$$z = -0,433 + 0,376X_{H2FPEF} - 0,045X_{СКФ} - 0,974X_{\text{галектин-3}}, \quad (10)$$

где P – оценка вероятности неблагоприятного исхода, z – значение логистической функции, X_{H2FPEF} – количество баллов по шкале H2FPEF, X_{СКФ} –

значение СКФ (мл/мин/1,73м²), X_{галектин-3} – уровень галектина-3 (нг/мл).

Полученная регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений наблюдаемым по сравнению с моделью без предикторов является статистически значимой ($p < 0,001$). Псевдо-R² Найджелкерка составил 24,5%. Выявлено, что при возрастании оценки по H2FPEF на 1 балл шансы госпитализации по сердечно-сосудистой причине увеличивались в 1,457 раза, в то время как увеличение уровней СКФ и галектина-3 являлись упреждающими факторами неблагоприятного исхода (Таблица 22, Рисунок 23). При оценке дискриминационной способности регрессионной модели с помощью ROC-анализа (Рисунок 24) получено, что модель статистически значимо предсказывает сердечно-сосудистую госпитализацию через 6 месяцев (AUC = 0,777; 95% ДИ: 0,652–0,902, $p < 0,001$). Пороговое значение оценок вероятности P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,161 (16,1%): сердечно-сосудистая регоспитализации прогнозировались при значении выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность прогностической модели составили 70,0% и 74,4%, соответственно.

Таблица 22 – Связь предикторов модели с шансами выявления сердечно-сосудистой госпитализации через 6 месяцев

Предикторы	Однофакторный регрессионный анализ		Многофакторный регрессионный анализ	
	ОШ; 95% ДИ	p	ОШ; 95% ДИ	p
H2FPEF	1,533; 1,196 – 1,966	0,001*	1,457; 1,113 – 1,906	0,006*
Скорость клубочковой фильтрации	0,959; 0,928 – 0,991	0,013*	0,956; 0,916 – 0,997	0,037*
Галектин-3	0,627; 0,275 – 1,430	0,267	0,378; 0,147 – 0,968	0,042*

Примечание – H2FPEF – шкала верификации хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, * – влияние предиктора статистически значимо, $p < 0,05$.

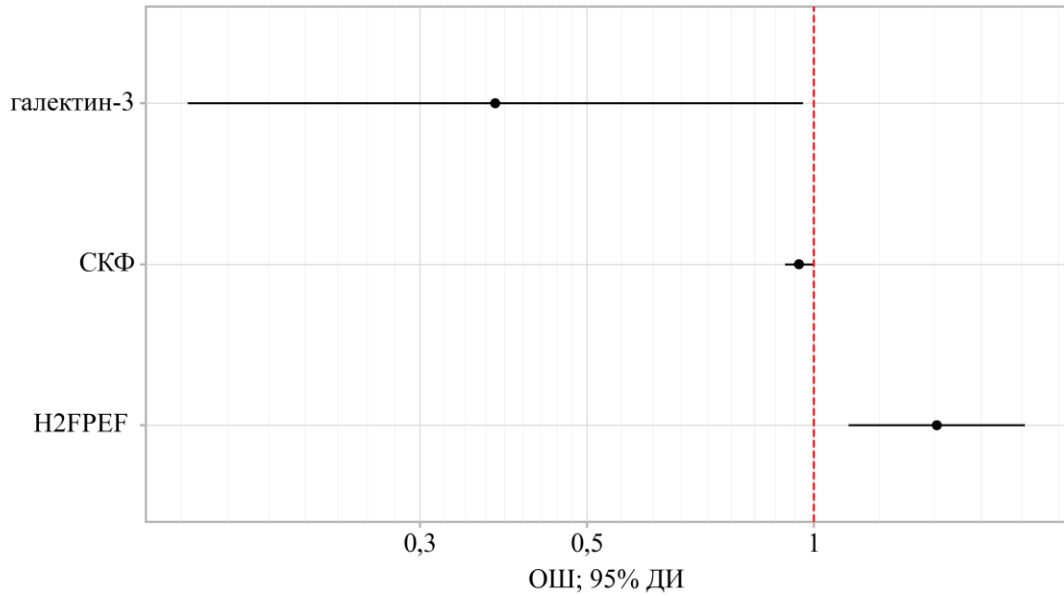


Рисунок 23 – Отношение шансов изучаемых предикторов в прогностической модели неблагоприятного краткосрочного исхода у пациентов с КРМС и ХСНсФВ

Примечание – СКФ – скорость клубочковой фильтрации, H2FPEF – шкала верификации хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

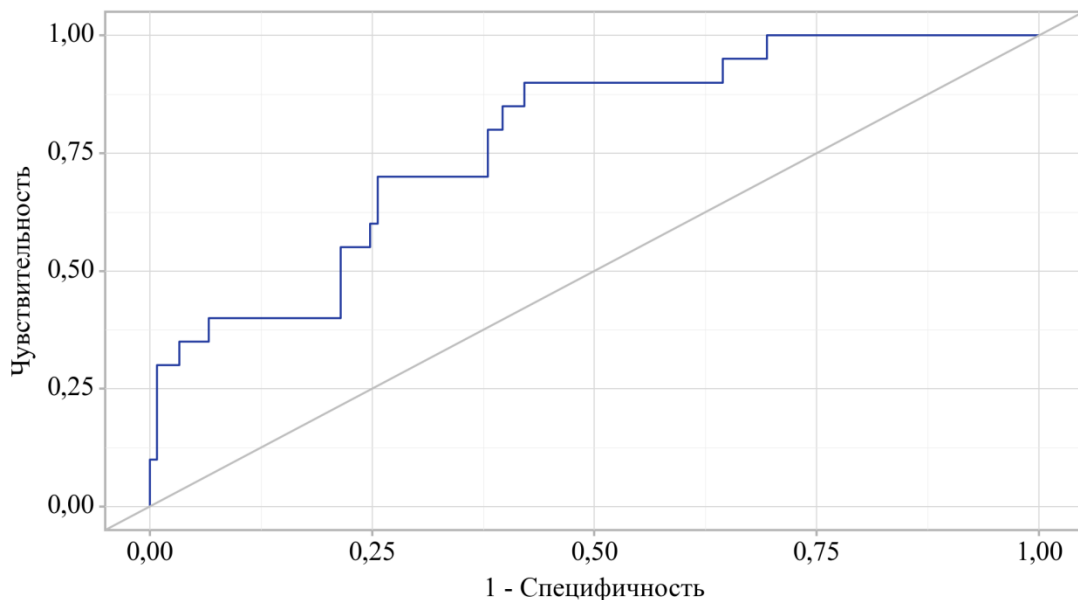


Рисунок 24 – ROC-кривая, характеризующая регрессионную модель краткосрочного исхода у пациентов с КРМС и ХСНсФВ

Таким образом, через 6 месяцев наблюдения отмечен низкий, но клинически значимый уровень летальности (2,7%), все случаи смерти пришлись на женщин и

были связаны с тяжелой сопутствующей патологией и сердечно-сосудистыми осложнениями. В стационарном лечении по сердечно-сосудистым причинам нуждались 18,2% пациентов, что подчеркивает высокую уязвимость больных с КРМС и ХСНсФВ. За 6 месяцев наблюдения выявлено улучшение клинического статуса: увеличилась доля пациентов с ФК 1, снизилась с ФК 3, что отражает клинико-функциональную стабилизацию на фоне проводимой терапии. При этом отмечено снижение средней ФВЛЖ, что указывает на неблагоприятные тенденции структурно-функционального ремоделирования миокарда даже при субъективном улучшении состояния. Выявлено, что сниженная скорость клубочковой фильтрации $\leq 47,2$ мл/мин/1,73 м², повышенный уровень NT-proBNP $\geq 268,03$ пг/мл и увеличение СДЛА ≥ 29 мм рт. ст. ассоциированы с более высоким риском сердечно-сосудистой госпитализации в краткосрочной перспективе. Предложенная прогностическая модель может быть использована как практический инструмент для раннего выявления пациентов с КРМС и ХСНсФВ с высокой вероятностью сердечно-сосудистой регоспитализации с целью оптимизации тактики их ведения.

6.2. Факторы, влияющие на долгосрочный прогноз пациентов с КРМС и ХСНсФВ

Следующей отрезной точкой стал сбор информации о пациентах через 12 месяцев от включения в исследование. За указанный период зарегистрирована еще 1 смерть в стационаре спустя 10 месяцев наблюдения – у женщины, повторно госпитализированной по причине ОДСН. Причиной летального исхода указана внезапная сердечная смерть. Итого, общая летальность за год в основной группе составила 3,6%.

Общее количество госпитализаций по любой причине у пациентов с ХСНсФВ достигло 107 случаев, в группе сравнения выявлен 1 случай лечения в офтальмологическом стационаре (3,2%). Стационарное лечение за истекший год прошли 70 (63,6%) пациентов. Госпитализированы по сердечно-сосудистой причине 40 (36,4%) пациентов основной группы, чаще стационарной подгруппы

44,4% vs 25,5%, $p < 0,05$. За прошедшие полгода 21 (19,1%) больному с ХСНсФВ потребовалось усиление диуретической терапии, всего к концу наблюдения необходимость в ее интенсификации понадобилась 37 (33,6%) больных ХСНсФВ. Повторная ЭхоКГ в течение года проведена 46,4% исследуемых основной группы, выявлена ее отрицательная динамика по сравнению с исходной ($54,8 \pm 7,25\%$ vs $60,5 [55; 65]\%$, $p < 0,05$), в стационарной подгруппе снижение ФВ ЛЖ было более выраженным по сравнению с амбулаторной ($53,38 \pm 8,7\%$ vs $55,9 \pm 5,9\%$, $p < 0,05$).

Через 12 месяцев 13,2% пациентов имели ФК 1 ХСН, 60,4% - ФК 2, 26,4% - ФК 3, что было сопоставимо с исходным распределением по ФК на этапе включения. В Таблице 23 представлено сравнение пациентов амбулаторной и стационарной подгруппы по ФК на 12 месяцев наблюдения.

Таблица 23 – Распределение пациентов с КРМС и ХСНсФВ по ФК к году наблюдения

Функциональный класс	Амбулаторные, n (%)	Госпитализированные, n (%)	p-value
1	9 (19,6)	5 (8,3)	0,02
2	31 (67,4)	32 (53,3)	0,012
3	6 (13,0)	23 (38,3)	0,003
4	0 (0,0)	0 (0,0)	-

Через 12 месяцев оценена ренальная функция в динамике от исходной у пациентов основной группы. Среднее значение креатинина составило $94,4 [82,8; 118,5]$ мкмоль/л, что значимо ниже, чем на этапе включения – $101 [92; 119,5]$ мкмоль/л ($p < 0,05$). При этом, уровень креатинина был более высоким в стационарной подгруппе $113,5 \pm 36,23$ мкмоль/л, чем у амбулаторных больных – $93,6 \pm 27,28$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Средняя СКФ к году наблюдения равнялась $53,9 \pm 18,17$ мл/мин/1,73м². Статистически значимой разницы между этим значением и исходной СКФ не получено, так же, как и между амбулаторными и госпитализированными пациентами.

Для определения предикторов сердечно-сосудистой госпитализации в течение года был использован ROC-анализ, результаты которого приведены в Таблице 24.

Таблица 24 – Предикторы неблагоприятного долгосрочного прогноза у пациентов с КРМС и ХСНсФВ (результаты ROC-анализа)

Предиктор	Пороговое значение	AUC; 95% ДИ	Se, %	Sp, %	p-value
NT-proBNP	≥173,29 пг/мл	0,641; 0,536–0,746	100,0	50,7	0,009
HIF-1α	≤0,14 нг/мл	0,623; 0,524–0,721	75,0	50,5	0,023
CML	≥305,54 пг/мл	0,653; 0,549–0,758	60,0	59,4	0,005
α-Gal A	≤42,72 мкмоль/л/ч	0,663; 0,568–0,758	92,3	40,6	0,003
ЛПВП	≤1,9 ммоль/л	0,656; 0,557–0,754	91,9	36,2	0,006
ИГФ ЛЖ	≤22,4%	0,613; 0,514–0,713	50,0	74,3	0,036
СДЛА	≥29 мм рт.ст.	0,662; 0,558–0,765	72,5	65,3	0,003
E/e'	≥13	0,635; 0,512–0,757	27,6	97,6	0,031

Примечание – AUC – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал; Se – чувствительность; Sp – специфичность; NT-proBNP – N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид; HIF-1α – фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа; CML – карбоксиметиллизин; α-Gal A – активность α-галактозидазы А; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ИГФ ЛЖ – индекс глобальной функции левого желудочка; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; E/e' – отношение скорости трансмитрального потока к скорости движения миокарда в начале диастолы.

Разработана прогностическая модель для определения вероятности сердечно-сосудистой госпитализации в течение 12 месяцев. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \quad (11)$$

$$z = -6,032 - 0,020X_{\alpha\text{-GalA}} + 0,385X_{\text{H2FPEF}} + 1,817X_{\text{Факт СС-госпитализации}} + 2,489X_{\text{Статус курения}} + 0,178X_{\text{E/e'}}, \quad (12)$$

где P – оценка вероятности факта сердечно-сосудистой госпитализации в ближайший год, z – значение логистической функции, $X_{\alpha\text{-GalA}}$ – уровень активность α-Gal A (мкмоль/л/ч), X_{H2FPEF} – оценка по шкале H2FPEF (баллы), $X_{\text{Факт СС-госпитализации}}$ – перенесенная сердечно-сосудистая госпитализация в течение

предшествующих 12 месяцев, $X_{\text{Статус курения}}$ – факт курения пациентом, $X_{E/e'}$ – значение E/e' .

Таблица 25 – Предикторы долгосрочного прогноза пациентов с КРМС и ХСНсФВ

Предикторы	Однофакторный регрессионный анализ		Многофакторный регрессионный анализ	
	ОШ; 95% ДИ	p	ОШ; 95% ДИ	p
α -галактозидаза А	0,965; 0,943 – 0,989	0,004*	0,980; 0,955 – 1,007	0,144
H2FPEF	1,705; 1,326 – 2,192	<0,001*	1,469; 1,052 – 2,050	0,024*
Факт сердечно-сосудистой госпитализации за последний год	7,175; 2,627 – 19,590	<0,001*	6,153; 1,592 – 23,760	0,008*
Факт курения	6,753; 1,914 – 23,831	0,003*	12,050; 2,046 – 71,023	0,006*
E/e'	1,341; 1,096 – 1,640	0,004*	1,195; 0,930 – 1,536	0,165
Примечание – ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, * – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$), H2FPEF – шкала верификации хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, E/e' – отношение скорости трансмитрального потока к скорости движения миокарда в начале диастолы.				

Полученная регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений наблюдаемым по сравнению с моделью без предикторов является статистически значимой, $p < 0,001$. Псевдо- R^2 Найджелкерка составил 51,7% (Таблица 25).

При оценке дискриминационной способности регрессионной модели с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 25). Оценка вероятности P является статистически значимым предиктором сердечно-сосудистой госпитализации в течение 12 месяцев ($AUC = 0,894$; 95% ДИ: 0,807-0,981, $p < 0,001$). Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 91,7% и 73,6%, соответственно.

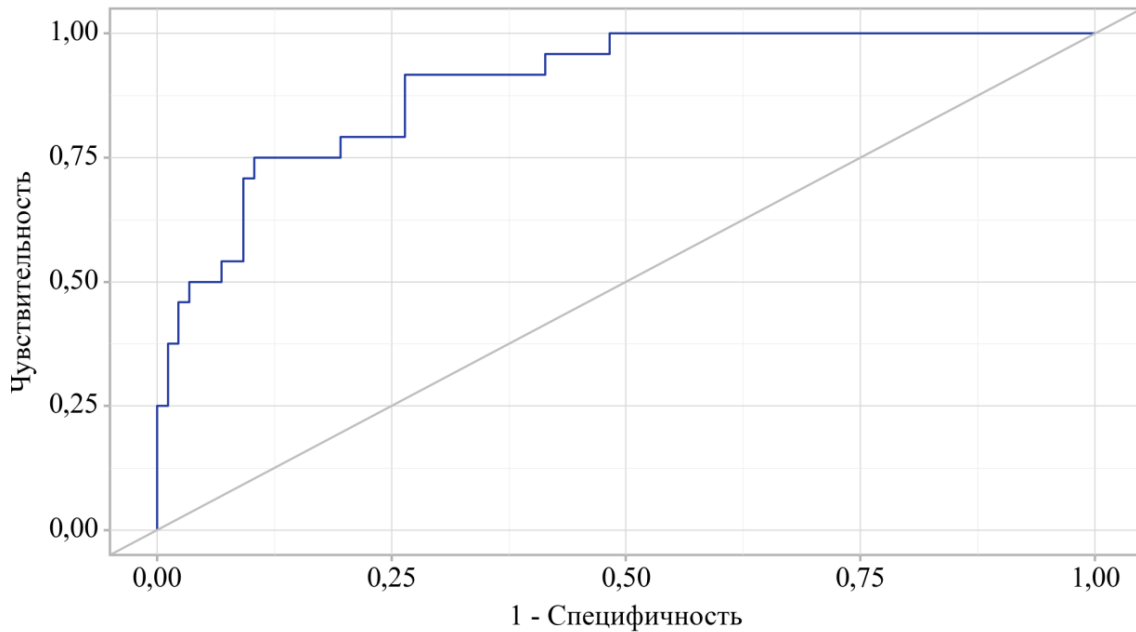


Рисунок 25 – ROC-кривая, характеризующая регрессионную модель долгосрочного прогноза у пациентов с КРМС и ХСНсФВ

В модели логистической регрессии, содержащей все 5 заданных предикторов, независимыми предикторами госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний были показатель H2FPEF, факт стационарного лечения и текущее курение. Активность α -Gal A и отношение E/e' были достоверно связаны с исходом в однофакторном анализе, но теряли статистическую значимость после корректировки по другим ковариатам. Полная модель, включающая все 5 переменных, показала хорошую прогностическую способность и объяснила 51,7% вариабельности исхода. Упрощенная модель, содержащая только 3 статистически значимых независимых предиктора, демонстрирует более низкую дискриминационную способность (AUC = 0,724 (95% ДИ: 0,621–0,826), псевдо-R² Найджелкерка = 19,1%, чувствительность 72,5%, специфичность 68,6%). Добавление активности α -Gal A и значения E/e' к трём независимым предикторам значительно улучшило показатели модели.

Далее в исследование была введена комбинированная конечная точка (ККТ) – смерть по любой причине и/или госпитализация по сердечно-сосудистой причине. В данном случае наблюдение за пациентами достигало 24 месяцев. В

группе сравнения ККТ не была достигнута ни одним респондентом. В основной группе ККТ зарегистрирована у 55 человек (50,0%). Выживаемость пациентов с ХСНсФВ представлена на Рисунке 26. Анализ показал, что медиана срока достижения события не была достигнута. 75 перцентиль срока дожития составил 11 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 6–16 месяцев), 25 перцентиль срока дожития не был достигнут.

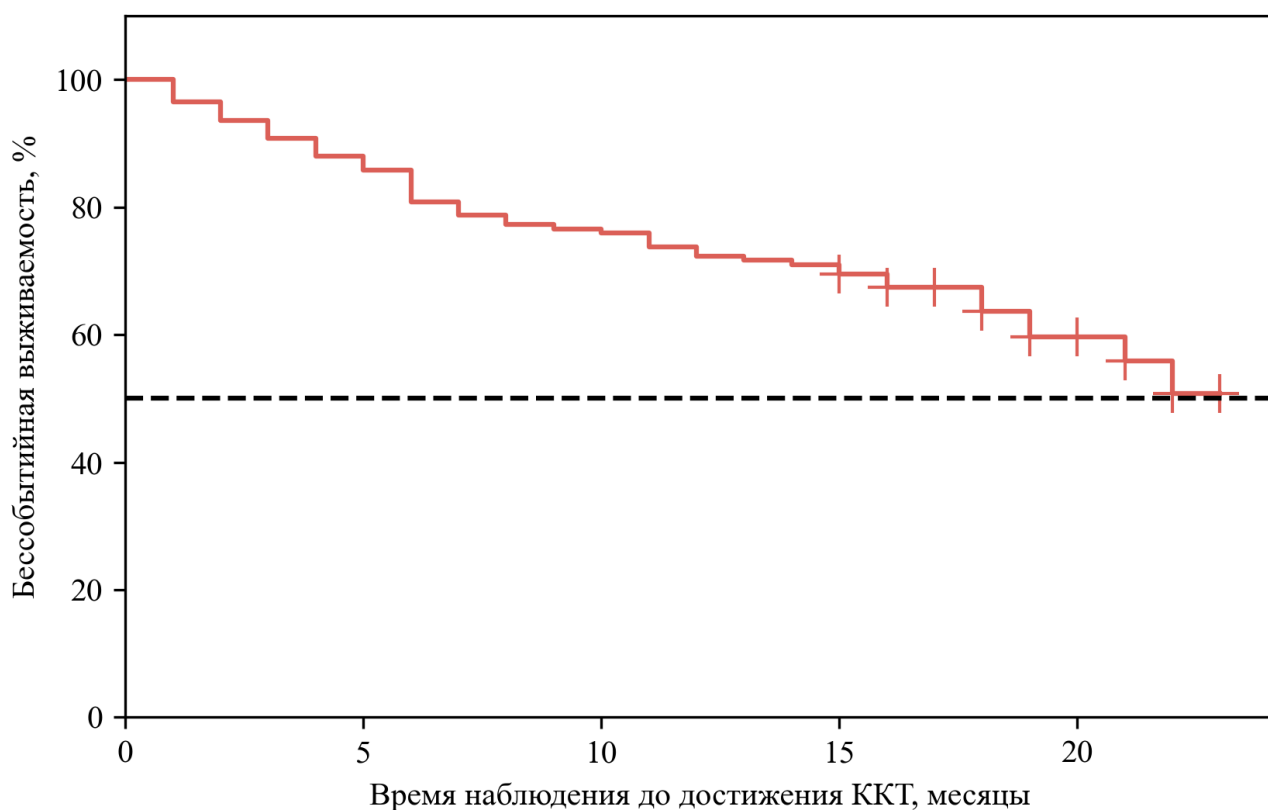


Рисунок 26 – Кривая выживаемости Каплана-Мейера пациентов с КРМС и ХСНсФВ

При оценке взаимосвязи выживаемости с изучаемыми факторами с помощью метода регрессии Кокса получены предикторы, предсказывающие наступление ККТ среди исследуемых пациентов - мужской пол, сердечно-сосудистая госпитализация при включении, факт сердечно-сосудистой регоспитализации через 6 месяцев наблюдения, необходимость усиления диуретической терапии (Таблица 26). Графическое изображение полученных данных представлено на Рисунке 27.

Таблица 26 – Риски наступления ККТ в зависимости от влияния отдельных факторов у пациентов с КРМС и ХСНсФВ

Фактор риска	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР; 95% ДИ	р	ОР; 95% ДИ	р
Мужской пол	2,335; 1,319 – 4,132	0,004*	1,838; 1,033 – 3,270	0,038*
Госпитализация на этапе включения	1,718; 0,970 – 3,043	0,064	1,880; 1,040 – 3,395	0,036*
Перенесенная сердечно-сосудистая госпитализация через 6 месяцев	17,685; 8,126 – 38,492	<0,001*	18,702; 8,423 – 41,526	<0,001*
Необходимость усиления мочегонной терапии к году наблюдения	2,912; 1,616 – 5,247	<0,001*	2,340; 1,288 – 4,252	0,005*

Примечание – ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, * – влияние предиктора статистически значимо, $p < 0,05$.

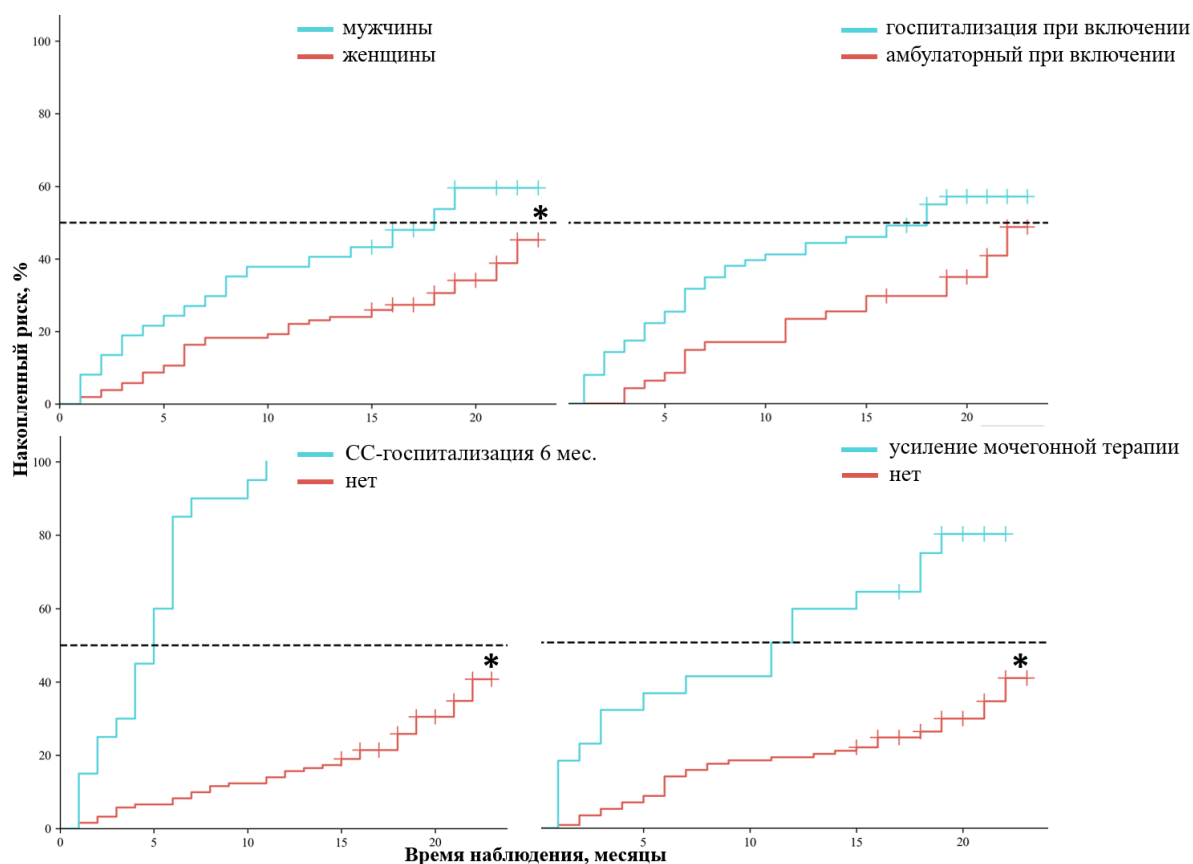


Рисунок 27 – Кривые рисков наступления ККТ в зависимости от предиктора
Примечание – * - $p < 0,05$.

Таким образом, годовая летальность пациентов с КРМС и ХСНсФВ составила 3,6%, госпитализированы по любой причине 63,6% пациентов, по сердечно-сосудистой причине - 36,4% больных. За 24 месяца комбинированная конечная точка (смерть и/или сердечно-сосудистая госпитализация) зарегистрирована у 50% пациентов. Через 12 месяцев распределение по ФК в целом оставалось сопоставимым с исходным, у госпитализированных пациентов чаще регистрировался 2-3 ФК, среди амбулаторных преобладал 1-2 ФК. Отмечено прогрессирующее снижение ФВЛЖ у ранее госпитализированных больных. К году наблюдения средний уровень креатинина снизился по сравнению с исходным, что может отражать эффективность оптимизации терапии. У стационарной подгруппы креатинин оставался значимо выше, что указывает на более выраженное поражение почек и более тяжелое течение КРМС. Получено, что NT-proBNP, Nf-1 α , CML, α -Gal A, ЛПВП, ИГФ ЛЖ, СДЛА и E/e' ассоциированы с сердечно-сосудистой госпитализацией в течение года. Долгосрочный прогноз у пациентов с КРМС и ХСНсФВ определяется сочетанием клинико-функциональных, биохимических и эхокардиографических факторов (перенесенная сердечно-сосудистая госпитализация в течение предшествующих 12 месяцев, факт курения пациентом, оценка по шкале H2FPEF, уровень активности α -Gal A, E/e'). Разработанные прогностические модели обладают клинической ценностью и позволяют на практике идентифицировать пациентов, требующих более интенсивного наблюдения и модификации факторов риска.

6.3. Клинический пример. Влияние клинического, лабораторного, инструментального профиля и терапии пациента с КРМС и ХСНсФВ на прогноз

Больная С., 69 лет, наблюдалась амбулаторно в поликлиническом отделении. С ноября 2023 г. пациентку беспокоили жалобы на одышку и боли за грудиной при физической нагрузке, повышение АД до 160/100 мм рт.ст., головную боль, общую слабость, периодически отмечала отеки лодыжек.

Анамнез заболевания: страдала гипертонической болезнью с 1997 г., антигипертензивные препараты принимала нерегулярно, в основном при повышении АД, в 2005 г. выявлена бронхиальная астма (получала базисную терапию будесонид+формотерол, контроль достигнут), в 2009 г. установлен СД 2 типа (назначались метформин, глибенкламид, гликлазид, вилдаглиптин в различных комбинациях). С 2012 г. – ИБС, стенокардия напряжения II ФК, принимала ацетилсалициловую кислоту, статины, нитроглицерин по потребности, курсами триметазидин, никорандил. В 2013 г. – абсцесс правой почки, нефрэктомия, присоединилась ХБП. В 2021 г. проходила стационарное лечение в терапевтическом отделении ГБУ РО ГKB №11 по поводу неконтролируемой АГ, периферических отеков, одышки и дискомфорта за грудиной при минимальной физической нагрузке, впервые установлен диагноз ХСНсФВ (ФВЛЖ = 58%). Настоящее ухудшение с ноября 2023 г., когда отметила усиление одышки при ходьбе, неконтролируемую АГ. Обратилась на прием к участковому терапевту 20.11.2023 г. с целью дообследования, выписки льготных лекарственных препаратов.

Анамнез жизни: инвалид 2 группы с 2011 г., в ноябре 2023 г. (на момент включения в исследование) работала вахтером в музыкальной школе. Работа сменная, суточные дежурства. Наследственность отягощена, отец скончался в возрасте 61 года от осложнений инфаркта миокарда.

Объективно (20.11.2023 г.): Рост 150 см, вес 85 кг, ИМТ 37,7 кг/м². Окружность талии 114 см. Сатурация 98%. Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. В легких дыхание везикулярное, единичные сухие хрипы в нижних отделах при форсированном выдохе. Частота дыхательных движений 18 в минуту. При аускультации сердца тоны приглушены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений 64 в минуту. Артериальное давление 150/90 мм.рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Пастозность голеней и стоп. Физиологические отправления в норме.

Данные лабораторных и инструментальных исследований: NT-proBNP (31.10.2023 г.) – 106,8 пг/мл, в общем анализе крови (28.11.2023 г.) увеличена

скорость оседания эритроцитов до 25 мм/ч, в остальном – без патологии, в общем анализе мочи (27.11.2023): следы белка, экспресс-тестирование МАУ с использованием тест-полосок – 20 мг/л. В биохимическом анализе крови (27.11.2023 г.): общий холестерин 7,2 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности 1,3 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности 4,9 ммоль/л, глюкоза 8,1 ммоль/л, гликированный гемоглобин 7,9%, креатинин 112 мкмоль/л, СКФ 43,2 мл/мин/1,73м². ЭКГ (27.11.2023 г.): ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 70-77 в минуту. Признаки гипертрофии ЛЖ. Отклонение электрической оси влево. Диффузные изменения миокарда. При ежегодной флюорографии органов грудной клетки теней патологического характера не обнаружено. На основании жалоб, анамнестических, объективных, лабораторных и инструментальных данных установлен диагноз:

Основное заболевание: ИБС: стенокардия напряжения 2 ФК. Атеросклероз аорты, брахиоцефальных артерий (стеноз левой внутренней сонной артерии 65%).
Фоновые заболевания: Гипертоническая болезнь 3 ст., неконтролируемая АГ. Гипертрофия левого желудочка. Ожирение 2 степени. Дислипидемия. Сахарный диабет 2 типа, диабетическая ретинопатия, полинейропатия, нефропатия. Риск 4.
Осложнение основного заболевания: ХСН 2А ст., 2 ФК с сохраненной ФВЛЖ (64%).

Сопутствующие заболевания: Хронический пиелонефрит единственной почки (нефрэктомия справа по поводу абсцесса почки, 2013 г.). ХБП СЗБ стадии, А1. Бронхиальная астма, смешанного генеза, персистирующая, легкое течение, контролируемая. Хронический холецистит, ремиссия. Дорсопатия на фоне поясничного остеохондроза, ремиссия.

По результатам дополнительных консультаций кардиолога, эндокринолога и пульмонолога рекомендовано: лозартан 100 мг/сут, бисопролол 2,5 мг/сут, нитроглицерин 0,5 мг по потребности, торасемид 2,5 мг/сут, аторвастатин 40 мг/сут, ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут, метформин 2000 мг/сут, гликлазид 60 мг/сут, вилдаглиптин 100 мг/сут, будесонид+формотерол 400+12 мкг/доза по 2 ингаляции 2 раза в день, ипратропия бромид+фенотерол 20+50 мкг/доза 2

ингаляции по потребности.

По шкале MMAS-8 - 4 балла, что свидетельствует о низкой приверженности к терапии. На фоне применения торасемида пациентка отметила снижение отеков, одышки при физической нагрузке, стабилизацию АД и самостоятельно отменила препарат через 1 месяц. Прием терапии в целом был нерегулярным, в недостаточных дозировках, что пациентка объясняла большим количеством назначений, сложными схемами приема, дороговизной лечения, перебоями поступления препаратов в рамках льготного лекарственного обеспечения.

При следующих визитах проведено дополнительное обследование. Выполнен забор венозной крови в рамках проводимого исследования (06.03.2024 г.). NT-proBNP – 300,03 пг/мл, sST2 – 3,34 нг/мл, Nf-1 α – 0,18 нг/мл, галектин-3 – 0,712 нг/мл, CML – 341,29 пг/мл, α -Gal A – 7,28 мкмоль/л/ч. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (11.03.2024 г.): признаки атеросклероза брахиоцефальных артерий со стенозом левой внутренней сонной артерии до 65% в проксимальной части. Гипоплазия левой позвоночной артерии. ЭхоКГ (11.03.2024 г.): конечный диастолический размер ЛЖ - 4,9 см, конечный систолический размер ЛЖ - 3,2 см, конечный диастолический объем ЛЖ - 110 мл, конечный систолический объем ЛЖ - 39 мл, ФВЛЖ - 64%, толщина межжелудочковой перегородки - 1,4 см, толщина задней стенки ЛЖ в диастолу - 0,9 см, индекс массы миокарда ЛЖ - 116 г/м², относительная толщина стенки ЛЖ - 0,47, размеры ЛП – 4,3*5,4*3,8 см, индексированный объем ЛП - 27,7 мл/м², СДЛА - 20 мм.рт.ст., E/e' – 14, ИГФ ЛЖ – 25,25%. Результат Т6Х - 389 м (ФК 2). Оценка по шкале H2FPEF - 5 баллов, HFA-PEFF - 4 балла, что соответствует промежуточной вероятности ХСНсФВ.

17.04.2024 г. обратилась в кабинет неотложной помощи поликлиники с жалобами на повышение АД до 160/100 мм.рт.ст., головную боль, головокружение, одышку при ходьбе. Проведена коррекция антигипертензивной терапии – добавлены амлодипин 2,5 мг/сут, моксонидин 0,2 мг/сут, открыт листок нетрудоспособности по поводу неконтролируемой АГ. 22.04.2024 г. на фоне повышения АД до 190/100 мм.рт.ст. появилась шаткость при ходьбе, потемнение в

глазах, слабость в нижних конечностях, скорую помощь не вызывала, так как на 23.04.2024 г. были назначены явка по больничному листу к терапевту и консультация эндокринолога. 23.04.2024 г. на приеме у терапевта АД 160/100 мм.рт.ст., разговаривает с трудом, наблюдается выраженная слабость в конечностях, шаткость при ходьбе. На ЭКГ – без острой коронарной патологии. Вызван невролог для консультации, далее в экстренном порядке направлена в нейрососудистое отделение ГБУ РО ГKB №11 с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения, где находилась на стационарном лечении с 23.04.2024 г. по 13.05.2024 г. с диагнозом: ишемический инсульт в вертебро-базилярном бассейне с дизартрией, атеротромботический подтип, с вторичным стволовым синдромом. При ЭхоКГ (23.04.2024 г.): ФВЛЖ - 60%, E/e' - 14, индексированный объем ЛП - 24 мл/м², индекс массы миокарда ЛЖ - 110 г/м², СДЛА - 20 мм рт.ст. Выписана под наблюдением невролога и терапевта, рекомендовано: лизиноприл 20 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут, аторвастатин 40 мг/сут, эзетимиб 10 мг/сут, ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут, гликлазид 90 мг/сут, ситаглиптин 100 мг/сут. При активном вызове осмотрена терапевтом на дому (14.05.2024 г.): лежит в постели, физиологические отправления не контролирует, тетрапарез, дизартрия, требует постоянного постороннего ухода. 18.05.2024 г. в связи с ухудшением состояния, выраженным нарушением речевой функции, нарастанием одышки в покое родственники вызвали бригаду скорой медицинской помощи. Больная повторно госпитализирована в нейрососудистое отделение ГБУ РО ГKB №11, переведена на искусственную вентиляцию легких, не приходя в сознание пациентка скончалась 19.05.2024 г.

Результаты патолого-анатомического вскрытия: обнаружен ишемический инфаркт в стволе головного мозга; гипертрофия миокарда (масса сердца 398 г, толщина стенки ЛЖ 1,6 см, межжелудочковой перегородки 1,6 см); расширение полостей сердца; крупноочаговый кардиосклероз нижней стенки ЛЖ сердца (старый серый рубец диаметром 2,2 см); стенозирующий атеросклероз коронарных артерий (3 степень, 3 стадия, стеноз 56%); хроническое общее венозное полнокровие внутренних органов: мускатная печень, цианотическая индурация

селезенки, отеки подкожной клетчатки нижних конечностей; хронический пиелонефрит в стадии обострения. При гистологическом исследовании микропрепаратов тканей сердца выявлен выраженный интерстициальный и периваскулярный фиброз (Рисунки 28, 29). Также выраженное развитие фиброзных изменений обнаружено в почке (Рисунок 30).

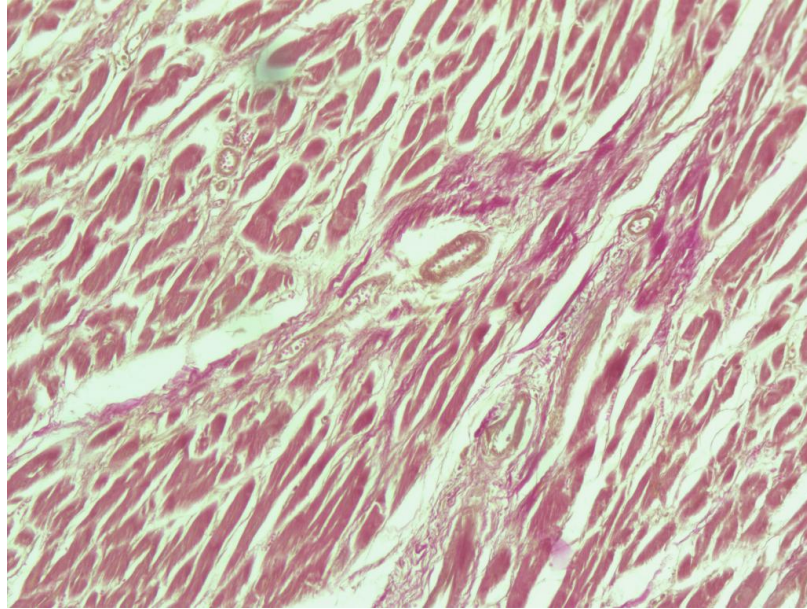


Рисунок 28 – Фрагмент миокарда. Окраска по Ван Гизону.

Примечание – В яркий розовый цвет окрасилась соединительная ткань в периваскулярной и интерстициальной зоне. Отек интерстиция и гипертрофия кардиомиоцитов.

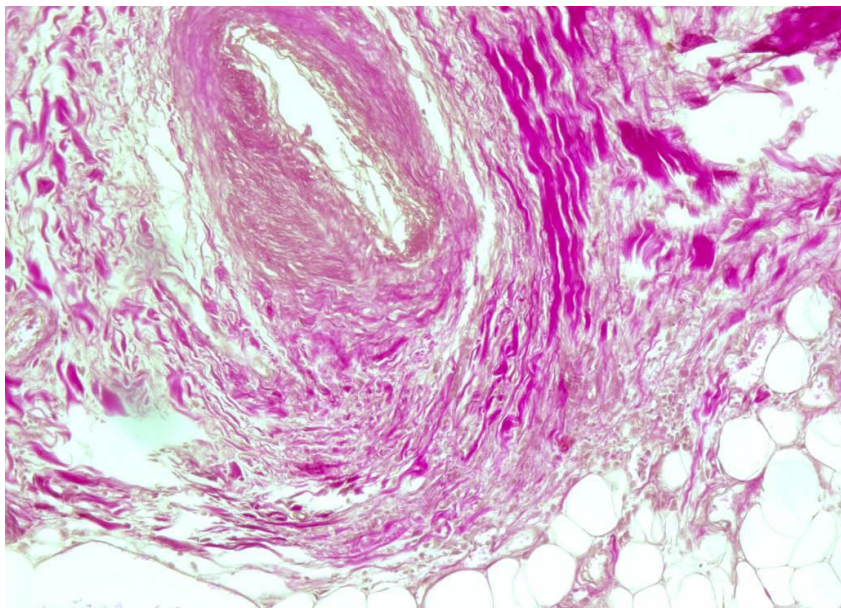


Рисунок 29 – Фрагмент эпикарда. Окраска по Ван Гизону.

Примечание – В яркий розовый цвет окрасилась соединительная ткань в периваскулярной зоне (выраженный склероз стенок сосуда).



Рисунок 30 – Фрагмент почки. Окраска по Ван Гизону.

Примечание – Соединительная ткань в периваскулярной зоне, соединительная ткань в строме органа. Некробиоз эпителия канальцев.

При оценке рисков сердечно-сосудистой госпитализации в течение ближайших 6 месяцев, полученных методом ROC-анализа, можно отметить, что уровень NT-proBNP у пациентки был выше выявленного отрезного значения в 268,03 пг/мл, а СКФ ниже 47,2 мл/мин/1,73м², при этом – наблюдалось умеренное повышение СДЛА, менее 29 мм рт.ст. Используя разработанную прогностическую модель определения вероятности сердечно-сосудистой госпитализации через 6 месяцев, рассчитываем значение P для данной пациентки – 0,233 (23,3%). Пороговый уровень для $P \geq 0,161$ (по индексу Юдена, при котором неблагоприятный исход прогнозируется с наибольшей чувствительностью и специфичностью). Согласно этому, можно сделать вывод, что больная имела высокий риск сердечно-сосудистой регоспитализации в течение 6 месяцев.

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует важность стратификации риска у коморбидного кардиоренометаболического пациента с ХСНсФВ в реальной практике. Несмотря на промежуточную вероятность по шкалам H2FPEF/HFA-PEFF и спорные результаты ЭхоКГ, здесь

ХСНсФВ была доказана клинически и гистологически, так как был обнаружен значимый диффузный МФ. Выявленные на аутопсии изменения в почке свидетельствуют о наличии ХБП и кардиоренальных нарушений, в том числе связанных с неконтролируемыми АГ, СД 2 типа, показателями липидного спектра. При оценке биомаркеров обнаружено повышение NT-proBNP, sST2, CML, снижение α -Gal A. Отсутствие оптимальной РБМТ (в частности иНГЛТ2), недостаточная титрация доз до целевых, низкая приверженность к лечению привели к раннему неблагоприятному исходу у больной. Клинический пример подтверждает возможность использования разработанных прогностических инструментов в реальной клинической практике.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследование проведено на кафедре внутренних болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, клинической базе ГБУ РО ГКБ №11 в 2023-2025 г. Выполнено в гибридном формате, состоит из ретроспективной и проспективной частей, посвященных клиническому профилированию коморбидных пациентов с ХСНсФВ с подробным изучением фенотипа с кардиоренометаболическими нарушениями.

Средний возраст изучаемых пациентов составил 72 [66; 79] года в ретроспективной части и 70 [65; 74] лет в проспективной части, что соотносится с крупнейшими эпидемиологическими исследованиями по ХСН в РФ. Так, в ЭПОХА-ХСН средний возраст выборки равнялся $72,3 \pm 11,6$ лет, в регистре ПРИОРИТЕТ-ХСН он был несколько меньше (65 ± 11 лет). Преобладание пациентов женского пола над мужским как в ретроспективной (60,0% vs 40,0%), так и в проспективной части (71,0% vs 29,0%) получено и в других работах, являясь характерным признаком для ХСНсФВ [40, 46, 49, 58, 67, 97].

Сравнивая госпитализированных пациентов с ХСНнФВ и ХСНсФВ ретроспективного этапа, было получено, что у больных с ФВЛЖ $\geq 50\%$ преобладал 2 ФК СН (48,2% vs 7,3%, $p < 0,05$) и 2А стадия заболевания – 62,5% vs 34,5%. Как и в исследовании ПРИОРИТЕТ-ХСН, пациенты с ХСНнФВ имели более тяжелое функциональное состояние (3-4 ФК СН 49,6% vs 34,6% при ХСНсФВ) [40]. Застойные проявления чаще встречались у пациентов с ФВЛЖ $\leq 49\%$, сопоставимо с данными литературы [116]. Bhatia S.R. с соавт. продемонстрировали, что у пациентов с сохраненной ФВЛЖ реже встречаются отек легких и пароксизмальная ночная одышка [115]. Однако, нами не выявлено разницы в частоте возникновения данных симптомов СН в двух группах.

Обнаружен выраженный вклад АГ в структуру коморбидности и формирование ХСНсФВ среди исследуемых – 98,6%, что несколько превышает полученную распространенность в исследовании ПРИОРИТЕТ-ХСН (94,2%). Ожирение регистрировалось почти с одинаковой частотой – 47,7% vs 49,9%. ФП,

ХБП, СД 2 типа, анемия были широко представлены среди изучаемой когорты, встречаясь несколько чаще – 63,3% vs 42,5%, 50,9% vs 46,8%, 26,7% vs 22,4%, 13,2% vs 6,6%, соответственно. При этом нами получена меньшая распространенность ИБС среди пациентов с ХСНсФВ (42,1% vs 68,6%).

При ретроспективном анализе медицинских карт стационарных больных, у пациентов с ХСНсФВ выявлены редкое определение NT-proBNP и выполнение ЭхоКГ по урезанному протоколу, без измерения всех показателей ДДЛЖ. Это выступает серьезным ограничением к верификации ХСНсФВ по диагностическим шкалам H2FPEF и HFA-PEFF. К сожалению, в реальной клинической практике повсеместное исследование NT-proBNP и подробная оценка ЭхоКГ по многим причинам пока еще невозможны. Сюда относятся недостаток оснащения и квалифицированных кадров, дефицит времени при большом объеме пациентов. Важно отметить, что индексированный объем левого предсердия рутинно измеряют 56,8% врачей, E/e' – 51,6%, систолическую экскурсию кольца трикуспидального клапана – 60,0%, крайне малое число специалистов владеют методикой STE [1, 36].

Выявленная проблема низкой частоты назначения РБМТ и недостижения целевых доз в независимости от ФВЛЖ обсуждается и отечественными, и зарубежными авторами. Анализ реальной клинической практики в ПРИОРИТЕТ-ХСН показал, что процент назначения иРААС достигал 78,7% у пациентов ХСНнФВ и 82,4% при ХСНсФВ, β -АБ – 82,5% и 74,4%, АМКР – 75,0% и 43,8%, иНГЛТ2 – 28,6% и 10,0%, соответственно [40]. В нашем исследовании получена более высокая частота использования иРААС – 83,9% и 89,2% соответственно, при этом, гораздо реже назначались β -АБ – 71,4% и 54,1%, АМКР – 46,4% и 12,8%, иНГЛТ2 – 37,5% и 5,4%. Хотя, существуют данные, что терапия спиронолактоном снижает риск смерти и повторных госпитализаций по поводу ХСН у пациентов с КРМС и ХСНсФВ [74]. Основными противопоказаниями, выявленными как препятствие для назначения данных классов препаратов, стали: гипотония, гиперкалиемия, снижение СКФ, для β -АБ – тяжелые формы бронхиальной астмы и ХОБЛ, стенозы периферических артерий. Количество пациентов, имеющих

серьезные ограничения к применению препаратов РБМТ, не превышало 10%. Важно отметить, что АМКР и иНГЛТ2 на момент проведения ретроспективного этапа исследования, не имели строгого предписания к назначению при ФВЛЖ \geq 50% в действовавших клинических рекомендациях по ХСН 2020 г. [38]. Получено, что квадротерапия была рекомендована только 26,8% исследуемым с ХСНнФВ. В регистре TITRATE-HF только в 1% случаев дозы препаратов квадротерапии достигли оптимальных [76]. Субанализ исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН показал, что препараты РБМТ в целевых дозах получали только 2,5% пациентов [28].

Одной из задач исследования являлось изучение клинических профилей пациентов с ХСНсФВ, в частности с целью установления распространенности КРМС, что имеет практическую важность. Кластерный анализ выявил абсолютное преобладание пациентов с КРМС среди госпитализированных с ХСНсФВ, суммарное число которых достигает 69,9%. Треть больных (30,1%) относились к «хрупкому» мультиморбидному фенотипу. Так, например, в работе Shah S.J. с соавт. распространенность фенотипа ХСНсФВ с ожирением, СД 2 типа, ренальными нарушениями составила 30,2%; Segar M.W. с соавт. – 62,7% [120, 121].

Известно, что относительные риски смертности и повторной госпитализации в связи с сердечной недостаточностью выше при ХСНнФВ, чем при ХСНсФВ [129]. В сравнении с пациентами ФВЛЖ \geq 50%, ХСНнФВ характеризуется более высокой смертностью (8,1% vs 3,1% за год) и более высокой частотой госпитализаций (29,1% vs 21,3%) [40]. Госпитальная летальность за год среди пациентов ретроспективного этапа составила 5,2% у больных ХСНнФВ vs 1,3% при ХСНсФВ. Через 24 месяца наблюдения в группе с ХСНнФВ скончалось 46,5% пациентов, в группе ХСНсФВ – 13,0%. При этом больные всех выделенных фенотипов ХСНсФВ показали высокую частоту наступления ККТ (63,0%, 50,0% и 57,8% случаев), сопоставимую с ХСНнФВ (70,7% случаев). Исследования I-PRESERVE и TOPCAT показывают, что риск развития ККТ (смерть + сердечно-сосудистая госпитализация) статистически не различается в группах ХСНсФВ и ХСНнФВ, составляя 100,4 vs 105,4 случаев в год, соответственно ($p = 0,35$) [142, 145]. Таким

образом, метаанализ Liang M. с соавт. демонстрирует одинаковую распространенность неблагоприятных исходов между пациентами с ХСНсФВ и ХСНнФВ, несмотря на то, что показатель общей летальности был все-таки выше при ФВЛЖ \leq 49% [101].

В исследовании Као D.P. с соавт. показано, что самую высокую частоту смертности и повторных госпитализаций по поводу ХСН имеют лица с ожирением, СД 2 типа, дислипидемией, ИБС, ХБП, а также мультиморбидные больные старческого возраста [68]. Cohen J.V. с соавт. выявили, что наивысший риск смертности от всех причин или госпитализации по поводу ХСН показала группа больных с ожирением, СД 2 типа, ХБП, высоким уровнем ренина и биомаркеров воспаления. Схожие результаты продемонстрировали пациенты такого фенотипа в работах Segar M.W. с соавт. и Pierre-Jean M. с соавт. [74, 121, 124].

Основной целью проведения проспективного этапа исследования было изучение биомаркерного профиля пациентов с КРМС и ХСНсФВ и группы сравнения, а также наблюдение исследуемых в динамике, для оценки подходов к применению РБМТ и факторов, влияющих на неблагоприятный исход. Очевидно, что пациенты стационарной подгруппы чаще имели более продвинутую стадию СН и 3-4 ФК, по сравнению с амбулаторной, что подтверждается и в других исследованиях [40, 69]. При этом, оценивая клинические проявления СН, было выявлено, что амбулаторные пациенты больше предъявляли жалобы на периферические отеки, одышку при нагрузке, перебои в работе сердца, слабость. В то время как госпитализированные больные чаще отмечали одышку в покое, пароксизмальную ночную одышку. Стоит подчеркнуть, что пациенты стационарной подгруппы включались на 3–7 день госпитализации, после инициации комплексной терапии ОДСН (в том числе, в условиях палаты интенсивной терапии). Но, острая левожелудочковая недостаточность (3,2%), анасарка (3,2%), асцит (4,8%), гидроперикард (11,1%), гидроторакс (14,3%) были зарегистрированы только у стационарной подгруппы, что доказывает непосредственную тяжесть состояния данной когорты. Также, в проведенном Reddy Y.N.V. с соавт. исследовании отмечается, что у пациентов с ХСНсФВ и

предшествующей госпитализацией чаще регистрируется ортопноэ, но частота периферических отеков, признаков правожелудочковой перегрузки и уровни NT-proBNP не отличаются по сравнению с амбулаторными пациентами, имеющими ХСНсФВ, но без госпитализации в анамнезе [69].

Приоритетным направлением в ведении пациентов является предотвращение прогрессирования ХСН. Путем определения уровня биомаркеров можно неинвазивно и комплексно оценивать степень повреждения органов-мишеней у пациента с кардиометаболическим фенотипом ХСНсФВ. Учитывая многообразие патогенетических механизмов данного фенотипа, основными из которых являются окислительный стресс и воспаление, трудно выбрать единственный идеальный биомаркер среди множества возможных для диагностики и оценки прогноза. NT-proBNP – наиболее изученный биомаркер, являющийся стандартом исключения диагноза ХСН. Но значение NT-proBNP проявляет широкую вариабельность в зависимости от сопутствующих внешних факторов. Среди пациентов основной группы наблюдались относительно низкие показатели NT-proBNP, что может быть обусловлено тем, что 93,6% имели ожирение, а 6,4% избыточную массу тела. Предполагается, что ожирение увеличивает клиренс натрийуретических пептидов в адипоцитах (может быть генетически запрограммировано) и снижает их высвобождение. Также, есть мнение, что более низкий уровень наблюдается из-за повышенной механической нагрузки на перикард (по аналогии с констриктивным перикардитом). NT-proBNP в том числе снижается при МС, инсулинорезистентности. С учетом этих данных появились рекомендации по снижению диагностического порога NT-proBNP в зависимости от уровня ИМТ. Однако, значение NT-proBNP повышается при ХБП [113, 125]. Важно отметить, что невысокие значения данного маркера могут быть связаны с относительной стабильностью пациентов с ХСНсФВ на момент забора крови. Но, средний уровень NT-proBNP в основной группе превышает установленный клиническими рекомендациями порог в 125 пг/мл (261,25 [220,71; 382,25] пг/мл), также получена явная разница с группой сравнения, где среднее значение равнялось 63,3 [51,7; 68,9] пг/мл.

Большинство работ, посвященных роли sST2 при ХСН, проведено с участием больных со сниженной ФВЛЖ, где показано, что его повышение связано с ухудшением прогноза. В литературе можно встретить самые разные значения sST2 – от 0,26 нг/мл до 67,9 нг/мл. Нами получены относительно невысокие уровни sST2 (1,73 [0,5; 4,56] нг/мл в основной группе vs 1,46 [0,42; 4,8] нг/мл, $p=0,846$), но в пределах диапазона определения, указанного производителем набора для ИФА. Схожие результаты показаны в исследовании Pan W. с соавт., где средние показатели sST2 у пациентов с ХСНсФВ составили 1,31 [0,3; 2,8] нг/мл и также использовались реактивы производства КНР. Авторы выявили значимую разницу в уровне этого показателя по сравнению с больными ХСНнФВ (5,26 [2,82; 7,56] нг/мл, $p<0,001$), поэтому предполагается, что sST2 наиболее эффективен для диагностики и прогнозирования течения СН со сниженной ФВЛЖ [75].

Множество работ показали, что повышение уровня галектина-3 независимо связано со смертностью от всех причин и госпитализацией по поводу СН. Обсервационное исследование DIAST-CHF показало, что уровень галектина-3 более 13,57 нг/мл связан с более высоким риском развития ХСНсФВ, смертности или сочетания сердечно-сосудистых госпитализаций и смерти в течение 10 лет наблюдения у пациентов хотя бы с 1 фактором риска СН [143]. Значение галектина-3 в группе больных ХСНсФВ было значимо выше, чем в группе сравнения (1,27 [0,8; 1,54] нг/мл vs 1,03 [0,6; 1,34], соответственно). Это существенно более низкие значения галектина-3, чем в большинстве других работ по данной теме, при этом, максимальная определяемая концентрация в используемом наборе для анализа равна 10 нг/мл. Однако, Снеткова А.А. с соавт. также получили относительно низкие значения галектина-3 у пациентов с СД и ХСНсФВ (0,92 [0,89; 1,01] нг/мл), при этом показав его прогностическую ценность как предиктора сердечно-сосудистой регоспитализации. Также, схожие значения галектина-3 у пациентов с ХСНсФВ получены в работе Малиновой Л.И. с соавт. – 2,13 [0,98; 3,5] нг/мл [23, 37]. Выявлена обратная корреляция между СКФ и галектином-3, демонстрирующая связь данного биомаркера с ухудшением функции почек. Кроме того, повышение галектина-3 коррелировало с увеличением значения sST2, что отражает

межбиомаркерное взаимодействие.

HIF-1 α и CML – это наименее изученные биомаркеры в контексте их определения у больных с ХСН. Особенно мало информации о них в отечественных источниках, не установлены их четкие референсные значения.

Схожие данные по уровню HIF-1 α у стабильных пациентов с ХСНсФВ продемонстрированы в работе Ефремовой Е.В. с соавт., где среднее значение биомаркера составило 0,05 [0,04; 0,07] нг/мл. Кроме того, что авторы использовали тест-систему того же производителя [8]. На сегодня известно, что регуляция HIF-1 α при ХСН носит не линейный, а «U-образный» характер, поэтому как недостаток, так и избыток сигнала могут быть неблагоприятны. На начальных стадиях ХСНсФВ у пациентов с КРМС умеренная активация HIF-1 α способствует переключению миокарда на гликолитический метаболизм, поддержанию перфузии и временной стабилизации насосной функции. По мере прогрессирования СН и истощения энергетических резервов происходит «срыв» адаптивного ответа, HIF-1 α снижается, что ассоциируется с неспособностью поддерживать адекватный уровень гликолиза, ангиогенеза и антиапоптоза [136].

CML является продуктом конечного гликирования, что находит отражение в патогенезе КРМС. Была выявлена явная статистическая разница между средними уровнями биомаркера в основной группе и группе сравнения (322,97 [92,12; 368,35] пг/мл vs 60 [55,97; 75,86] пг/мл). Повышение значения CML ассоциировано с более тяжелым ФК ХСН, а также может предсказывать наступление ККТ (смерть, трансплантация сердца, госпитализация по поводу ОДСН). Willemsen S. с соавт. отмечают, что у больных с сохраненной ФВЛЖ высокие уровни CML и других продуктов конечного гликирования ассоциируются с неблагоприятным исходом, но увеличение CML при ХСН может быть преимущественно следствием почечной дисфункции [54, 146]. Нами получены обратная корреляционная связь уровня CML с результатом Т6Х и СКФ, но прямые корреляции с индексированным объемом левого предсердия и СДЛА, количеством баллов по индексу Чарлсон и шкале H2FPEF, что демонстрирует усугубление функционального статуса и ремоделирования сердца у пациентов с КРМС и ХСНсФВ.

С нарушением углеводного и липидного обмена (в частности гликофинголипидов) связано и снижение уровня α -Gal A у исследуемых основной группы (6,21 [4,3; 23,1] мкмоль/л/ч vs 52,5 [45,3; 69,6] мкмоль/л/ч в группе сравнения). Так, при установленной болезни Фабри дефицит фермента вызывает накопление глоботриаозилцерамида и последующий инфильтративный МФ. При КРМС и ХСНсФВ развивается лизосомальная дисфункция с нарушением аутофагии. Снижение активности лизосомных гидролаз (к классу которых относится α -Gal A) – часть этого процесса. Это приводит к накоплению недеградированных субстратов (в том числе гликофинголипидов), дальнейшему МФ, апоптозу и соответствующему прогрессированию СН [70, 148]. Это доказывается полученными обратными корреляционными связями α -Gal A с Т6Х, количеством баллов по ШОКС, шкале H2FPEF, уровнем CML, индексированным объемом левого предсердия, и прямой пропорциональной связью со значением ИГФ ЛЖ.

Анализ ЭхоКГ-параметров среди пациентов основной группы демонстрирует процессы ремоделирования сердца. По мере усугубления ФК ХСН нарастал уровень индексированного объема левого предсердия, толщина задней стенки ЛЖ, СДЛА, ИГФ ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ, относительная толщина стенки ЛЖ. Nishihara T. с соавт. обнаружили, что даже умеренная лёгочная гипертензия (СДЛА ≥ 20 мм рт.ст.) серьезно увеличивает риск повторных сердечно-сосудистых госпитализаций у пациентов с ХСНсФВ. Было выявлено, что повышение E/e' является значимым фактором риска такого неблагоприятного исхода [111]. ИГФ ЛЖ позволяет более точно оценить дисфункцию насосной системы сердца. В исследовании Лариной В.Н. с соавт. изучались пожилые пациенты с ХСН и СД, где 65,1% участников имели сохраненную ФВЛЖ. Получены схожие результаты: пороговое значение ИГФ ЛЖ для предсказания декомпенсации сердечно-сосудистого заболевания с последующей госпитализацией у данной когорты пациентов составляет $\leq 21,4\%$ [21].

Оценка КЖ была включена в исследование, по причине того, что низкий его уровень у пациентов с ХСН ассоциирован с более высоким риском госпитализаций

и смертности. Для этого были использованы валидированные для больных с СН и удобные в интерпретации опросники EQ-5D-5L и KCCQ. Полученный средний индекс EQ-5D-5L, равный 0,897 [0,842; 0,947] в основной группе, показывает, что ХСНсФВ является тяжелым синдромом, снижающим КЖ больного. Это соответствует крупным международным данным, где пациенты с ХСНсФВ определяют свое КЖ значимо хуже, чем лица без СН. Было получено, что количество баллов по опросникам EQ-5D-5L и KCCQ было значимо выше у мужчин, чем у женщин – 0,971 [0,941; 1] vs 0,917 [0,842; 0,971] и 66,8 [60,6; 73,2] vs 61,61 [52,52; 67,67]. Такие же гендерные различия в определении КЖ обнаружены и в исследовании Ravera A. с соавт., где женщины показали более низкие оценки (индекс EQ-5D-5L – 0,62 против 0,73; KCCQ – 44 против 53; $p < 0,001$) [131].

В регистре PURSUIT-HFrEF улучшение КЖ имело прогностическое значение у пациентов с ХСНсФВ независимо от течения СН [104]. Выявленные значимые корреляции индекса EQ-5D-5L и баллов по опроснику KCCQ с ожирением (ИМТ, окружность талии - отрицательная связь), тяжестью ХСН (ШОКС, H2FrEF, HFrEF, NT-proBNP - отрицательная связь), коморбидностью (индекс Чарлсон - отрицательная связь), функцией почек (СКФ - положительная связь), демонстрируют, что низкое КЖ ассоциировано с более выраженной симптоматикой, сопутствующей патологией.

Анализ медикаментозной терапии при ХСН – это необходимый инструмент для повышения эффективности, безопасности и клинической значимости лечения. Обнаружены высокая частота применения иРААС (99,1%), недостаточное использование иНГЛТ2 (24,5% на старте, 38,7% через год) и АМКР (20% и 21,7% соответственно), что типично для терапии ХСНсФВ в реальной клинической практике и согласуется с результатами регистров, где не более 20% пациентов достигают оптимальной болезнь-модифицирующей терапии [40]. Субанализ исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН продемонстрировал низкую частоту достижения целевых доз препаратов, только 22,9% пациентов с ХСНсФВ принимают иРААС в целевой дозе, 37,2% получают 50–99% от целевой дозы, а 32,0% остаются на дозе

<50%. Для β -АБ целевые дозы достигаются еще реже, только у 10,5% больных с ХСНсФВ; 33,4% получают 50–99% целевой дозы, а 39,1% менее 50% от целевой. АМКР в целевой дозе принимают 16,2% исследуемых, 39,8% пациентов принимают их в дозе 50-99% от целевой, а 23-25% не получают АМКР, несмотря на отсутствие противопоказаний. При ХСНсФВ сам факт использования иНГЛТ2 означает применение препаратов в целевой дозе, но частота их назначения остается самой низкой среди всех средств базисной терапии ХСН, составив 23,2% к концу наблюдения [28]. В исследовании Chakrala T. с соавт. всего 19 из 1081 пациента с ХСНсФВ (1,8%) были рекомендованы иНГЛТ2, при том, что не было выявлено противопоказаний к их назначению, а гипогликемия и инфекции мочевыводящих путей не были напрямую связаны с применением иНГЛТ2 [127].

Полученные результаты по анализу используемой РБМТ среди пациентов основной группы во многом объясняются недостаточной приверженностью к лечению (в среднем 6–7 баллов по MMAS-8, 47% интегральной приверженности по КОП-25). Систематический обзор Báez-Gutiérrez N. и соавт., включивший более 2 миллионов больных с ХСН, показал, что основными причинами низкой приверженности являются возраст > 75 лет, женский пол, почечная недостаточность, большое количество назначенных лекарств, забывчивость, отсутствие посторонней поддержки. Авторы выявили, что приверженность субоптимальна для всех классов препаратов: около 70% пациентов длительно принимают β -АБ, гораздо меньше АМКР и иНГЛТ2 (~40–60%). Адекватная приверженность ($\geq 80\%$) была ассоциирована со снижением госпитализаций на 20-30% и смертности на 15-25% [52]. Это подтверждает полученные данные о том, что улучшение приверженности повышает КЖ (в формате прироста общей оценки по опроснику KCCQ).

Шкала H2FPEF отражает тяжесть диастолической дисфункции, лёгочной гипертензии и коморбидности, что делает её сильным предиктором неблагоприятного прогноза при ХСНсФВ [51]. Было получено, что повышение баллов по шкале H2FPEF предсказывало сердечно-сосудистую регоспитализацию как в краткосрочном, так и в долгосрочном исходе.

Снижение СКФ – классический маркер кардиоренального континуума при ХСНсФВ. ХБП определяется как ключевой фактор коморбидности при ХСНсФВ, значимо увеличивая риск повторных госпитализаций, что также подтверждается в регистре ESC-HF-LT [56, 71, 87].

Низкие значения галектина-3 явились предиктором ранней сердечно-сосудистой регоспитализации. С одной стороны, это может быть связано с применением тест-системы, так как согласно инструкции, максимальная определяемая концентрация составляет 10 нг/мл, с другой стороны, на уровень галектина-3 могла повлиять медикаментозная терапия ХСН и сопутствующих заболеваний. Также, уровень галектина-3 не изучался в динамике. Известно, что важным стимулятором экспрессии этой молекулы является альдостерон, поэтому необходимо учитывать влияние терапии иРААС и АМКР [59, 143].

Уменьшение активности α -Gal A как предиктора неблагоприятного исхода через 12 месяцев обосновывается лизосомальной дисфункцией при кардиоренометаболических нарушениях: снижение фермента ведет к накоплению гликофинголипидов и дальнейшему МФ [57]. Повышение уровня E/e' свидетельствует о прогрессировании МФ, усугублении ДДЛЖ и, соответственно, ухудшении прогноза пациента с ХСНсФВ. Курение усиливает эндотелиальную дисфункцию, воспаление и атеросклероз, что ускоряет прогрессирование КРМС и ХСНсФВ. В обзоре Park J.J. показано, что курение ассоциировано с более высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД и ХСН, за счёт усугубления микрососудистой дисфункции и ремоделирования миокарда [118]. В крупных исследованиях, посвященных ХСНсФВ (OPTIMIZE-HF, Medicare), активное курение входило в число независимых предикторов неблагоприятного прогноза [67, 117].

Мужской пол показал себя фактором риска наступления ККТ среди пациентов с КРМС и ХСНсФВ. Работа Liang M. с соавт. свидетельствует, что у мужчин с ХСНсФВ риск смерти и комбинированных исходов выше, чем у женщин, даже после учёта возраста и сопутствующих заболеваний [101]. Повторные сердечно-сосудистые госпитализации и потребность в интенсификации

диуретической терапии однозначно неблагоприятно влияют на прогноз и качество жизни пациентов с ХСН [20]. В исследовании TOPCAT показано, что сам факт госпитализации по поводу СН у пациентов с ХСНсФВ существенно повышает последующий риск смерти; ближайшие месяцы после выписки – период максимального риска [142]. В I-PRESERVE также продемонстрировано, что кумулятивное число госпитализаций по поводу ХСНсФВ линейно увеличивает смертность и риск новых декомпенсаций [99, 145].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХСНсФВ – это сложный, полиорганный, системный синдром, который характеризуется значительной заболеваемостью и смертностью. Сохраненная ФВЛЖ не является показателем благополучия больного, такие пациенты имеют равноценный неблагоприятный прогноз, как и при ХСН со сниженной ФВЛЖ. Коморбидность лежит в основе патофизиологии ХСНсФВ, в особенности наличие СД, АГ, ожирения и ХБП, что проявляется развитием КРМС. В современном мире прогрессивно растет количество пациентов, имеющих избыточную массу тела, нарушения липидного и углеводного обмена, функции почек, поэтому важно сфокусироваться на проблеме фенотипирования больных с ХСНсФВ, поиске факторов, влияющих на прогноз пациента. Диагностика ХСНсФВ в условиях реальной клинической практики часто затруднена, не существует четких прогностических инструментов для стратификации риска коморбидных больных с ХСНсФВ. Требуются дополнительные данные по эффективной медикаментозной терапии этого гетерогенного синдрома.

Это послужило основанием для проведения настоящего исследования, целью которого явилась оценка прогностического значения социально-демографических, клинических, лабораторных и инструментальных показателей, КЖ, применяемой терапии и приверженности к ней у пациентов с КРМС и ХСНсФВ.

Первым этапом исследования стал ретроспективный анализ 215 медицинских карт стационарного больного с ХСН, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии ГБУ РО ГКБ №11, для получения представления о клинико-демографическом портрете пациентов. Установлено, что ХСНсФВ является доминирующей формой СН среди госпитализированных, ФВЛЖ \geq 50% имели 71,2% пациентов. Среди причин госпитализации при ХСНсФВ лидировали: ФП – 50,3% случаев, АГ – 20,2%, острая декомпенсация ХСН – 13,7%. Анализ клинико-демографической характеристики пациентов в зависимости от ФВЛЖ выявил, что среди больных с ХСНсФВ преобладали женщины, 1 и 2А стадия заболевания, 1-2 ФК ХСН. В группе пациентов с ХСНсФВ было больше мужчин,

чаще встречалась 2Б стадия СН и 3-4 ФК, разницы по возрасту между группами не получено. Также, для пациентов с ФВЛЖ \leq 49% было характерно более длительное пребывание в стационаре и палате интенсивной терапии. С одинаковой частотой среди двух групп регистрировались такие проявления СН как одышка (при нагрузке, в покое), паркосизмальная ночная одышка, отек легких. Периферические отеки, асцит, гидроперикард, гидроторакс чаще встречались при ХСНсФВ. Средняя ФВЛЖ при ХСНсФВ составила 58,0 [53,0; 63,5]% vs 40,0 [33,5; 45,0]% при ХСНнФВ, $p < 0,05$. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями при ХСНсФВ стали: АГ (98,6%), дислипидемия (84,3%), ФП (63,3%), ХБП (50,9%), ожирение (47,7%), ЦВБ (45,7%), ИБС (43,1%), заболевания щитовидной железы (40,5%), СД 2 типа (26,7%). При анализе результатов лабораторных исследований выявлено недостаточно частое определение NT-proBNP (12,4% при ХСНсФВ vs 50,0% при ХСНнФВ, $p < 0,05$). E/e' также редко измерялся, всего в 6,5% случаев. Это ограничивает возможность объективного применения на практике верификационных шкал H2FPEF и HFA-PEFF.

Следующей частью ретроспективного этапа стало проведение кластерного анализа для получения клинко-фенотипических профилей среди изучаемых пациентов. Выявлено 3 феногруппы: фенотип №1 (30,1% больных ХСНсФВ) составили «хрупкие» мультиморбидные больные старческого возраста, фенотип №2 (40,5%) представляли «кардиоренометаболические» пациенты пожилого возраста с преобладанием ИБС, для фенотипа №3 (29,4%) были характерны пациенты с КРМС пожилого возраста, часто имеющие ФП. С учетом высокой распространенности компонентов КРМС среди исследуемой когорты, можно заключить, что к этому фенотипу относится 69,9% от всех пациентов с ХСНсФВ.

Проведенный анализ медикаментозной терапии выявил высокую частоту назначения иРААС при выписке: 89,2% при ХСНсФВ и 83,9% при ХСНнФВ. β -АБ рекомендовались в 54,1% случаев при ХСНсФВ, 71,4% при ХСНнФВ. Значимо реже назначались АМКР (46,4% и 12,8%, соответственно), а иНГЛТ2 в терапии СН использовались только при ФВЛЖ \leq 49% (37,5% пациентов), пациенты с ХСНсФВ (5,4%) получали иНГЛТ2 в рамках лечения СД 2 типа. Среди основных

противопоказаний к применению разных классов РБМТ выявлены: симптомная гипотония – 4,9%, гиперкалиемия на момент выписки – 4,4%, значимые нарушения функции почек – 5,4%, пациентов на момент выписки наблюдалась гиперкалиемия, тяжелые нарушения проводимости сердца – 4,9%. Во время госпитализации больные с ХСНнФВ больше нуждались в применении диуретиков (79,3%), антикоагулянтов (72,0%), дигоксина (38,0%). Пациенты с ХСНсФВ чаще получали БКК (48,4%), антиаритмические средства (13,7-25,5%). Препараты РБМТ в терапии СН при выписке в обеих группах чаще назначаются в субоптимальных дозах, чем в целевых.

Через 24 месяца в группе с ХСНнФВ умерло 46,5% пациентов, в группе ХСНсФВ – 13,0%, $p < 0,001$. Наступление ККТ (смерть по любой причине + повторная сердечно-сосудистая госпитализация) произошло у 63,0% пациентов с ХСНсФВ в феногруппе №1, 50,0% - в феногруппе №2, 57,8% - в феногруппе №3 ($p = 0,389$). Для больных с ФВЛЖ $\leq 49\%$ ККТ зарегистрирована у 70,7%, в то время как у пациентов с КРМС и ХСНсФВ она произошла в 53,3% случаев, $p < 0,05$. Различий в бессобытийной выживаемости между пациентами разных фенотипов ХСНсФВ и ХСНнФВ не установлено ($p = 0,078$).

Учитывая высокую распространенность пациентов с КРМС и ХСНсФВ, проспективный этап исследования посвящен изучению клинических, лабораторных и инструментальных особенностей данного профиля. Он представляет собой проспективное когортное исследование, включившее 110 больных, имеющих проявления КРМС и установленный диагноз ХСНсФВ, а также группу сравнения (31 человек, без СН, ожирения, ХБП, ИБС, СД). Основная группа была подразделена на амбулаторных (42,7%) и госпитализированных (57,3%). Все участники подписали добровольное информированное согласие, набор пациентов производился в 2023-2025 г.

Основными сопутствующими состояниями среди больных с КРМС и ХСНсФВ являлись: АГ – 99,1%, ХБП (стадии 3А и выше) – 83,6%, СД 2 типа – 68,2%, дислипидемия – 65,5%, ожирение – 64,5%, ИБС – 58,2%, ФП – 37,3%. Между пациентами с КРМС и группой сравнения получена разница в уровне

изучаемых биомаркеров. NT-proBNP: 261,25 [220,71; 382,25] vs 63,3 [51,7; 68,9] пг/мл ($p < 0,001$), sST2: 1,73 [0,5; 4,56] vs 1,46 [0,42; 4,8] нг/мл ($p = 0,846$), галектин-3 [1,27 [0,8; 1,54] vs 1,03 [0,6; 1,34] нг/мл ($p = 0,024$), CML: 322,97 [92,12; 368,35] vs 60 [55,97; 75,86] пг/мл ($p < 0,001$). Уровни HIF-1 α и α -Gal A были снижены у больных основной группы, составив 0,11 [0,06; 0,15] vs 0,17 [0,11; 0,24] нг/мл ($p = 0,001$) и 6,21 [4,3; 23,1] vs 52,5 [45,3; 69,6] мкмоль/л/ч ($p < 0,001$), соответственно. Получено, что медиана NT-proBNP значимо возрастает по мере увеличения стадии и ФК ХСН (от 220,7 пг/мл при 1 стадии, 1 ФК до 358,7 пг/мл при 2Б стадии, 3-4 ФК, $p < 0,05$). Медиана галектина-3 у пациентов с ХСН 1 стадии составила 1,0 нг/мл, тогда как при 2Б стадии – 1,7 нг/мл, $p < 0,001$. Значение HIF-1 α имело тенденцию к снижению по мере усугубления СН: от 0,17 нг/мл при ХСН 1 стадии, 1 ФК до 0,11 пг/мл при ХСН 2Б стадии, 3-4 ФК, $p < 0,05$. Показатели ЭхоКГ также ухудшались в зависимости от ФК ХСН. Индексированный объем левого предсердия увеличивался от 31,5 при 1 ФК до 46,3 мл/м² при 3 ФК ($p = 0,036$), толщина задней стенки ЛЖ возрастала от 1,0 до 1,35 см при 4 ФК ($p < 0,001$), индекс массы миокарда ЛЖ – от 119,0 до 139,6 г/м² ($p = 0,006$), относительная толщина стенки ЛЖ – от 0,45 до 0,49 ($p = 0,024$), ИГФ ЛЖ – от 26,45% до 21,5% ($p = 0,014$), СДЛА – от 24,0 мм рт.ст. до 45,0 мм рт. ст. ($p = 0,011$), E/e' – от 8,06 до 12 ($p = 0,024$). Получена взаимосвязь между снижением функции почек, маркерами окислительного стресса и нарушения метаболизма сфинголипидов (CML и α -Gal A) в прогрессировании СН, $p < 0,05$.

Параметры КЖ были значимо ниже у пациентов основной группы, чем в группе сравнения. Расчетный индекс EQ-5D-5L составил 0,897 [0,842; 0,947] vs 1 [0,98; 1] ($p < 0,05$), оценка по ВАШ – 60 [48,7; 75] vs 90 [80; 95] ($p < 0,05$), соответственно. КЖ определялось лучше у мужчин, чем у женщин – 0,971 [0,941; 1] vs 0,917 [0,842; 0,971] ($p < 0,05$), общий балл КССQ: 66,8 [60,6; 73,2] vs 61,61 [52,52; 67,67] ($p < 0,05$). Изучаемые категории КЖ были сопоставимы в амбулаторной и стационарной подгруппах, но госпитализированные пациенты хуже оценивали состояние своего здоровья по ВАШ при включении в исследование, через 6 месяцев наблюдения этот показатель сравнивался в обеих

подгруппах, а через 12 месяцев оценка по ВАШ снизилась до исходного уровня, будучи значимо ниже у ранее госпитализированных пациентов.

Интегральная приверженность к терапии при ХСНсФВ была ниже среднего 47,0 [41,0; 69,5]%, приверженность к лекарственной терапии и медицинскому сопровождению – средняя (56,0 [47,0; 75,0]% и 51,0 [44,8; 72,0]% соответственно). Приверженность к изменению образа жизни оказалась хуже по сравнению с другими доменами 40,0 [32,0; 61,0]%, $p < 0,05$. При оценке по MMAS-8 основная группа показала результат в 7 [6; 7] баллов, сопоставимый с группой сравнения (6 [6; 7] баллов). Комбинацию иРААС и иНГЛТ2 получали 24,5% больных, иРААС+иНГЛТ2+АМКР и квадротерапию по 6,4%. Через 12 месяцев применение иРААС+ИНГЛТ2 увеличилось до 38,7%, иРААС+иНГЛТ2+АМКР до 11,3%, квадротерапии до 9,4% ($p < 0,05$).

Предикторами повторной сердечно-сосудистой госпитализации через 6 месяцев среди пациентов с КРМС и ХСНсФВ стали: СКФ (при значении равном 47,2 мл/мин/1,73м² или ниже, $p = 0,005$), NT-proBNP выше 268,03 пг/мл ($p = 0,014$), повышение СДЛА ≥ 29 мм рт. ст. ($p = 0,029$). Разработана прогностическая модель неблагоприятного исхода, включившая в себя количество баллов по шкале H2FPEF (ОШ=1,457), СКФ (ОШ=0,956), уровень галектина-3 (ОШ=0,378), $p < 0,001$.

Факторами такого неблагоприятного исхода через 12 месяцев наблюдения у изучаемых пациентов явились: NT-proBNP $\geq 173,29$ пг/мл ($p = 0,009$), HIF-1 $\alpha \leq 0,14$ нг/мл ($p = 0,023$), CML $\geq 305,54$ пг/мл ($p = 0,005$), α -Gal A $\leq 42,72$ мкмоль/л/ч ($p = 0,003$), ЛПВП $\leq 1,9$ ммоль/л ($p = 0,006$), ИГФ ЛЖ $\leq 22,4\%$ ($p = 0,036$), СДЛА ≥ 29 мм рт. ст. ($p = 0,003$), E/e' ≥ 13 ($p = 0,031$). Предикторами сердечно-сосудистой регоспитализации в течение года, вошедшими в модель логистической регрессии стали: уровень α -Gal A (ОШ=0,98), количество баллов по шкале H2FPEF (ОШ=1,469), факт сердечно-сосудистой регоспитализации за последний год (ОШ=6,153), курение (ОШ=12,05), значение E/e' (ОШ=1,195). Общая летальность в основной группе составила 3,6%, госпитализированы по сердечно-сосудистой причине – 36,4%. За 24 месяца ККТ достигли 50,0% пациентов. Риск возрастал у мужчин (ОР=1,84; 95% ДИ: 1,03–3,27), госпитализированных при

включении (ОР=1,88; 95% ДИ: 1,04–3,4), повторно госпитализированных через 6 месяцев (ОР=18,7; 95% ДИ: 8,42–41,53), нуждавшихся в усилении диуретической терапии к году наблюдения (ОР=2,34; 95% ДИ: 1,29–4,25).

Таким образом, настоящее исследование позволило получить новые данные о современном клинико-демографическом портрете коморбидных больных с ХСНсФВ, факторах риска неблагоприятного исхода, подходах к диагностике и медикаментозной терапии в реальной клинической практике. Получены данные о биомаркерном профиле пациентов с КРМС и ХСНсФВ, роли анамнестических, клинических и эхокардиографических параметров в их прогнозе.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с КРМС представляют наиболее часто встречающийся фенотип ХСНсФВ в кардиологическом отделении многопрофильного стационара, распространенность которого составляет 69,9%. Это пожилые коморбидные больные с преобладанием ИБС (40,5%) или ФП (29,4%), сопоставимые по наличию ожирения/избыточной массы тела, АГ, ХБП (стадии 3А и выше), дислипидемии и нарушениям углеводного обмена. Они реже получают иНГЛТ2 (7,5% vs 37,5%, $p < 0,05$) по сравнению с пациентами с ФВЛЖ $\leq 49\%$, остальные препараты РБМТ используются в нецелевых дозах. Данный фенотип ХСНсФВ характеризуется лучшим двухлетним прогнозом по сравнению с ХСНнФВ (частота ККТ 53,3% vs 70,7%, $p < 0,05$).

2. У больных с КРМС повышенные уровни NT-proBNP (261,25 [220,71; 382,25] пг/мл, $p < 0,001$), галектина-3 (1,27 [0,8; 1,54] нг/мл, $p = 0,024$), СМЛ (322,97 [92,12; 368,35] пг/мл, $p < 0,001$), а также снижение HIF-1 α (0,11 [0,06; 0,15] нг/мл, $p = 0,001$) и α -Gal A (6,21 [4,3; 23,1] мкмоль/л/ч, $p < 0,001$) ассоциированы с тяжестью ХСНсФВ, ремоделированием сердца по эхокардиографическим параметрам, ожирением, снижением СКФ.

3. Госпитализированные пациенты с КРМС и ХСНсФВ продемонстрировали более низкие показатели КЖ по сравнению с амбулаторными, как на этапе включения в исследование (50 [40; 70] vs 70 [60; 80] баллов по ВАШ, $p < 0,05$), так и через 12 месяцев наблюдения (50 [50; 70] vs 70 [60; 80] баллов, $p = 0,001$), что обусловлено большим количеством повторных сердечно-сосудистых госпитализаций (44,4% vs 25,5%, $p < 0,05$). Больные с КРМС и ХСНсФВ имеют недостаточную интегральную приверженность к терапии по опроснику КОП-25 – ниже среднего 47,0 [41,0; 69,5] %, по шкале MMAS-8 – среднюю (7 [6; 7] баллов). Частота применения иНГЛТ2 через 12 месяцев увеличилась с 24,5% до 38,7%, однако большинство пациентов принимают субоптимальные дозы иРААС – 53,9%, β -АБ – 89,5%.

4. Пациенты с КРМС и ХСНсФВ характеризуются неблагоприятным

прогнозом, уже в первые 6 месяцев наблюдения 2,7% умерли, 18,2% госпитализированы по сердечно-сосудистой причине. Факторами риска повторной госпитализации явились СКФ $\leq 47,2$ мл/мин/1,73м², $p=0,005$, NT-proBNP $\geq 268,03$ пг/мл, $p=0,014$, СДЛА ≥ 29 мм рт. ст., $p=0,029$. Разработана математическая модель, позволяющая на основании количества баллов по шкале H2FPEF (ОШ=1,457), СКФ (ОШ=0,956), и уровня галектина-3 (ОШ=0,378) с чувствительностью 70,0% и специфичностью 74,4% прогнозировать повторную сердечно-сосудистую госпитализацию.

5. Летальность больных с КРМС и ХСНсФВ за год наблюдения составила 3,6%, сердечно-сосудистая госпитализация – 36,4%. Предикторами повторной госпитализации по сердечно-сосудистой причине через 12 месяцев стали NT-proBNP $\geq 173,29$ пг/мл ($p=0,009$), HIF-1 α $\leq 0,14$ нг/мл ($p=0,023$), CML $\geq 305,54$ пг/мл ($p=0,005$), α -Gal A $\leq 42,72$ мкмоль/л/ч ($p=0,003$), ЛПВП $\leq 1,9$ ммоль/л ($p=0,006$), ИГФ ЛЖ $\leq 22,4\%$ ($p=0,036$), СДЛА ≥ 29 мм рт. ст. ($p=0,003$), E/e' ≥ 13 ($p=0,031$). Разработана математическая модель, которая с чувствительностью 91,7% и специфичностью 73,6% позволяет прогнозировать сердечно-сосудистую госпитализацию в течение 12 месяцев на основании уровня α -Gal A (ОШ=0,98), количества баллов по шкале H2FPEF (ОШ=1,469), факта сердечно-сосудистой госпитализации за последний год (ОШ=6,153), курения в настоящий момент (ОШ=12,05), значения E/e' (ОШ=1,195). Установлены факторы риска смерти от всех причин и/или госпитализации по сердечно-сосудистой причине: мужской пол (ОР=1,84), госпитализация при включении (ОР=1,88), повторная сердечно-сосудистая госпитализация через 6 месяцев (ОР=18,7), усиление диуретической терапии (ОР=2,34).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При определении предтестовой вероятности ХСНсФВ у коморбидного пациента следует отдавать предпочтение алгоритму H2FPEF, основанному на клинических критериях, как более удобному и простому в использовании инструменту, обладающему высокой прогностической ценностью.

2. У больных с КРМС и ХСНсФВ рекомендуется проводить стратификацию риска с использованием разработанных прогностических моделей. Целесообразно определять и рассматривать уровни NT-proBNP $\geq 173,29$ пг/мл и α -Gal A $\leq 42,72$ мкмоль/л/ч в качестве независимых маркеров повышенного риска повторной госпитализации по сердечно-сосудистой причине в течение 12 месяцев. Необходимо оптимизировать терапию путем назначения иНГЛТ2, а также титровать дозы препаратов других классов РБМТ до целевых, поскольку такие пациенты демонстрируют высокий риск смерти от всех причин и/или повторной сердечно-сосудистой госпитализации, сопоставимый с «хрупкими» мультиморбидными больными и ХСНсФВ.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В настоящей работе основной фокус направлен на оценку кардиометаболических нарушений, дисфункции почек и не учитывалась роль печёночной дисфункции в развитии и прогрессировании ХСНсФВ, а также смена парадигмы от КРМС к кардио-рено-гепато-метаболическому синдрому. Перспективным направлением является включение оценки функции печени в диагностический алгоритм пациентов с КРМС и ХСНсФВ для выделения подгруппы максимального риска.

Важно изучить динамику уровней протеомных биомаркеров в ответ на лекарственную терапию. Необходимы проспективные исследования с повторными измерениями и подробной оценкой МФ и диастолической функции с использованием диастолического стресс-теста, спекл-трекинг-ЭхоКГ, магнитно-резонансной томографии.

Перспективным направлением является продолжение поиска оптимальной комбинации биомаркеров в диагностике и прогнозе пациентов с КРМС и ХСНсФВ. Изучение микроРНК, метаболитов позволит идентифицировать новые биомаркеры с большей прогностической ценностью.

Перспективным представляется использование методов машинного обучения для персонализированного фенотипирования и прогнозирования риска у пациентов с ХСНсФВ, позволяющих проанализировать большой объем клинико-демографических, анамнестических, функциональных, лабораторных, инструментальных данных с использованием больших языковых моделей. Это позволит выявлять новые фенотипы больных, предсказывать индивидуальный риск госпитализации на момент первичной диагностики, рекомендовать оптимальную схему терапии для каждого пациента. Внедрение результатов в клинические калькуляторы, мобильные приложения, веб-интерфейсы, позволят практикующему врачу быстро определить риск пациента и получить рекомендации по интенсификации лечения.

Таким образом, перспективы развития темы включают оценку функции

печени, изучение динамики биомаркеров, поиск новых молекул с высокой прогностической ценностью, а также внедрение методов машинного обучения и цифровых калькуляторов для персонализированной стратификации риска у пациентов с КРМС и ХСНсФВ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

α -Gal A – альфа-галактозидаза А (англ. Alpha-galactosidase A)

β -АБ – бета-адреноблокаторы

CML – карбоксиметиллизин (англ. Carboxymethyllysine)

GLS – глобальная продольная деформация левого желудочка (англ. Global longitudinal strain of the left ventricle)

HIF-1 α – фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа (англ. Hypoxia-inducible factor 1-alpha)

NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического пептида (В-типа) (англ. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide)

STE – спекл-трекинг-эхокардиография (англ. Speckle-tracking echocardiography)

sST2 – растворимая форма супрессора туморогенности 2 (англ. Soluble suppression of tumorigenicity 2)

АД – артериальное давление

АГ – артериальная гипертензия

аГПП1 – агонисты глюкагонподобного пептида-1

АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов

АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор

БА – бронхиальная астма

БАК – биохимический анализ крови

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ВКМ – внеклеточный матрикс

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка

ЕОК – Европейское общество кардиологов

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИГФ – индекс глобальной функции

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

иНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортёра 2 типа

иРААС – ингибиторы ренин-ангиотензиальдостероновой системы

ИФА – иммуноферментный анализ

КДО – конечный диастолический объём

КЖ – качество жизни

КРМС – кардиоренометаболический синдром

КСО – конечный систолический объём

КТ – компьютерная томография

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МАУ – микроальбуминурия

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

МРТ – магнитно-резонансная томография

МС – метаболический синдром

МФ – миокардиальный фиброз

НУП – натрийуретические пептиды

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности

ОР – относительный риск

ОТС – относительная толщина стенки

ОШ – отношение шансов

ПРИТ – палата реанимации и интенсивной терапии

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РБМТ – рекомендованная болезнь-модифицирующая терапия

РНК – рибонуклеиновая кислота

СД – сахарный диабет

СДЛА – среднее (расчетное) давление в легочной артерии

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

СОАС – синдром обструктивного апноэ сна

Т6Х – тест с шестиминутной ходьбой

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ТР – трикуспидальная регургитация

ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса

ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев, Ф.Т. К вопросу о возможности использования европейского (HFA-PEFF) и американского (H2FPEF) алгоритмов диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в условиях реальной российской клинической практики / Ф.Т. Агеев, Е.Б. Яровая, А.Г. Овчинников. – Текст (визуальный) : непосредственный // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 12. – С. 4-10. doi 10.18087/cardio.2022.12.n2280.
2. Агеев, Ф.Т. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников. – Текст (визуальный) : непосредственный // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 7. – С. 44-53. doi 10.18087/cardio.2022.7.n2058.
3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 9. – С. 230-329. doi 10.15829/1560-4071-2024-6117.
4. Ассоциации уровней адипоцитокинов и метаболических гормонов у молодых людей 25-44 лет с сахарным диабетом 2 типа и абдоминальным ожирением / Е.В. Каштанова, Я.В. Полонская, Л.В. Щербакова [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Ожирение и метаболизм. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 14-23. doi 10.14341/omet12974.
5. Бабуков, Р.М. Сравнение эхокардиографических методик Тейхольца и Симпсона в оценке систолической функции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца / Р.М. Бабуков, Ф.Л. Бартош. – Текст (визуальный) : непосредственный // Лучевая диагностика и терапия. – 2015. – № 1. – С. 76-81.
6. Батюшин, М.М. Хроническая болезнь почек: современное состояние проблемы / М.М. Батюшин. – Текст (визуальный) : непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 6. – С. 938-947. doi 10.20996/1819-6446-2020-11-06.
7. Бердибеков, Б.Ш. Количественная оценка миокардиального фиброза с

применением магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием при некоронарогенных желудочковых аритмиях / Б.Ш. Бердибеков, С.А. Александрова, Е.З. Голухова. – Текст (визуальный) : непосредственный // Креативная кардиология. – 2021. – Т. 15, № 3. – С. 342-353. doi 10.24022/1997-3187-2021-15-3-342-353.

8. Биомаркеры миокардиальной и почечной дисфункции при хронической сердечной недостаточности / Е.В. Ефремова, А.М. Шутов, А.С. Подусов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Нефрология и диализ. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 181-188.

9. Галектин-3 как маркер кардиоренального синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью. / В.И. Подзолков, Н.А. Драгомирецкая, А.В. Казадаева [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2022. – Т. 18, № 2. С. 153-159. doi 10.20996/1819-6446-2022-04-04

10. Гямджян, К.А. Клиническая ценность определения галектина-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / К.А. Гямджян, В.Г. Кукес, М.Л. Максимов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Медицинский Совет. – 2017. – № 7. – С. 63-68. doi 10.21518/2079-701X-2017-7-63-68.

11. Дорошенко, Д.А. Трансторакальная эхокардиография у взрослых : методические рекомендации / Д.А. Дорошенко, М.А. Беневская, Н.Н. Ветшева. – Москва : ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020. – 42 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.

12. Ефремова, Л.С. Связь биомаркеров воспаления с показателями липидного обмена в патогенезе хронической сердечной недостаточности с умеренно сниженной фракцией выброса у больных сахарным диабетом / Л.С. Ефремова, Л.В. Васильева. – Текст (визуальный) : непосредственный // Атеросклероз. – 2023. – Т. 19, № 3. – С. 282-283. doi 10.52727/2078-256X-2023-19-3-282-283

13. Кардиоренальный континуум: клинико-патогенетические взаимосвязи между хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией

выброса и дисфункцией канальцев почек / Е.С. Левицкая, М.М. Батюшин, Д.И. Закусилов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 9. – С. 120-130. doi 10.15829/1728-8800-2024-4063.

14. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН) / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S6. – С. 3-164. doi 10.18087/cardio.2475.

15. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью / А.М. Алиева, Е.В. Резник, Э.Т. Гасанова [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Архивъ внутренней медицины. – 2018. – Т. 43, № 5. – С. 333-345.

16. Кобалава, Ж.Д. Ингибиторы SGLT2: обоснование и перспективы применения при сердечной недостаточности / Ж.Д. Кобалава, П.В. Лазарев, С.В. Виллевалде. – Текст (визуальный) : непосредственный // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 2. – С. 42-54. doi 10.18087/cardio.2018.2.10087.

17. Кожевникова, М.В. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее / М.В. Кожевникова, Ю.Н. Беленков. – Текст (визуальный) : непосредственный // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 5. – С. 4-16. doi 10.18087/cardio.2021.5.n1530.

18. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское руководство / О.М. Драпкина, А.В. Концевая, А.М. Калинина [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 3. – С. 113-418. doi 10.15829/1728-8800-2024-3996.

19. Концепция междисциплинарного согласительного документа по кардио-рено-гепато-метаболическому синдрому / Е. В. Шляхто, С.В. Недогода, А.Ю. Бабенко [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 1S. – С. 7-15. doi 10.15829/1560-4071-2025-6533.

20. Ларина, В.Н. Перспективы прогнозирования и профилактики ухудшения течения хронической сердечной недостаточности: аналитический обзор / В.Н. Ларина, И.К. Скиба. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 9. – С. 99-106. doi 10.15829/1560-4071-2024-5854.

21. Ларина, В.Н. Прогностическая роль индекса глобальной функции левого желудочка и его компаньона (спутника) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом / В.Н. Ларина, В.И. Лунев. – Текст (визуальный) : непосредственный // FOCUS Эндокринология. – 2024. – Т. 2, № 5. – С. 6-11. doi 10.62751/2713-0177-2024-5-2-1.

22. Ларина, В.Н. Фенотипирование амбулаторных пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и неблагоприятным прогнозом / В.Н. Ларина, В.И. Лунев. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 3. – С. 105-112. doi 10.15829/1560-4071-2024-5759.

23. Натрийуретические пептиды и галектин-3 у пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / Л.И. Малинова, Р.А. Подболотов, Т.В. Поварова [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – Т. 11, № 1. – С. 41-46.

24. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) / Ю.Н. Беленков, Ю.А. Васюк, А.С. Галявич [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2010. – Т. 11, № 1. – С. 3-62.

25. Николаев, Н.А. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25) / Н.А. Николаев, Ю.П. Скирденко. – Текст (визуальный) : непосредственный // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – Т. 27, № 1. – С. 74-78.

26. Никулина, Н.Н. Актуализация позиций глифлозинов в алгоритмах лечения пациентов с сердечной недостаточностью: хронология успеха / Н.Н.

Никулина. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2022. – Т. 30, № 3. – С. 411-421. doi 10.17816/PAVLOVJ109598.

27. Павлюкова, Е.Н. Сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса левого желудочка: роль диастолического стресс-теста в алгоритмах диагностики / Е.Н. Павлюкова, Д.А. Кужель. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 96-102. doi 10.15829/1560-4071-2021-4147.

28. Применение рекомендованной болезнью-модифицирующей терапии у амбулаторных пациентов с хронической сердечной недостаточностью в реальной клинической практике: субанализ исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН / Е.В. Шляхто, Ю.Н. Беленков, С.А. Бойцов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 11S. – С. 28-41. doi 10.15829/1560-4071-2025-6517.

29. Прогностические алгоритмы прогрессирования хронической сердечной недостаточности в зависимости от клинического фенотипа / Е.А. Полунина, Л.П. Воронина, Е.А. Попов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 41-47. doi 10.15829/1728-8800-2019-3-41-47.

30. Проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ПРИОРИТЕТ-ХСН): обоснование, цели и дизайн исследования / Е.В. Шляхто, Ю.Н. Беленков, С.А. Бойцов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 6. – С. 7-14. doi 10.15829/1560-4071-2023-5456.

31. Распространенность хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации. Данные ЭПОХА-ХСН / И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Журнал Сердечная недостаточность. – 2006. – Т. 7, № 1. – С. 4-7.

32. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного

многоцентрового исследования пациентов с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек в Российской Федерации (ПРИОРИТЕТ-ХБП) / Е.В. Шляхто, Г.П. Арутюнов, М.М. Батюшин [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 11S. – С. 92-104. doi 10.15829/1560-4071-2025-6515.

33. Роль фактора, индуцируемого гипоксией, 1α при адаптации к гипоксии в патогенезе новой коронавирусной болезни 2019 / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, С.Н. Райцев [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2024. – Т. 32, № 1. – С. 133-144. doi 10.23888/НМЖ202432133-144.

34. Сережина, Е.К. Особенности фенотипирования пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / Е.К. Сережина, А.Г. Обрезан. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 3S. – С. 77-82. doi 10.15829/1560-4071-2023-5348.

35. Сложности в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в реальной клинической практике: диссонанс между клиникой, эхокардиографическими изменениями, величиной натрийуретических пептидов и шкалой N2FPEF / Ю.В. Мареев, А.А. Гарганеева, О.В. Тукиш [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 12S. – С. 37-45. doi 10.18087/cardio.n695.

36. Сложные вопросы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на эхокардиографические исследования / А.А. Иванова, О.Н. Джигоева, Е.А. Лавренова [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 5. – С. 79-85. doi 10.15829/1728-8800-2023-3565.

37. Снеткова, А.А. Диагностическая ценность уровня галектина-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа / А.А. Снеткова, Н.Ю. Тимофеева, В.С. Задионченко. – Текст (визуальный) : непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 139-143.

38. Терещенко, С.Н. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С.Н. Терещенко, А.С. Галявич, Т.М. Ускач. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 311-374. doi 10.15829/1560-4071-2020-4083.

39. Фенотипические кластеры и профиль биомаркеров у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка / Н.А. Драгомирецкая, А.В. Толмачева, А.А. Иванников [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96, № 12. – С. 1137-1143. doi 10.26442/00403660.2024.12.203003.

40. Характеристика и исходы у амбулаторных пациентов с сердечной недостаточностью в Российской Федерации: результаты крупного проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН / Е.В. Шляхто, Ю.Н. Беленков, С.А. Бойцов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 11S. – С. 9-27. doi 10.15829/1560-4071-2025-6516.

41. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 / А.С. Галявич, С.Н. Терещенко, Т.М. Ускач [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 11. – С. 251-349. doi 10.15829/1560-4071-2024-6162.

42. Цыганкова, О.В. Фенотипические кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса: новые данные и перспективы / О.В. Цыганкова, В.В. Веретюк. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 81-92. doi 10.15829/1560-4071-2021-4436.

43. Численность населения Российской Федерации по муниципальным образованиям на 1 января 2023 года (Статистический бюллетень) / Федеральная служба государственной статистики. – Текст: электронный. - URL: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13282>

44. Что такое «нормальная фракция выброса левого желудочка» и ее связь с патогенезом и эффективностью лечения сердечной недостаточности / Ф.Т. Агеев,

А.Г. Овчинников, С.Ф. Агеева [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Кардиология. – 2023. – Т. 63, № 6. – С. 69-74. doi 10.18087/cardio.2023.6.n2404.

45. Экспертное мнение по применению диуретиков при хронической сердечной недостаточности. Общество специалистов по сердечной недостаточности / В.Ю. Мареев, А.А. Гарганеева, Ф.Т. Агеев [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 12. – С. 13-47. doi 10.18087/cardio.2020.12.n1427.

46. ЭПОХА-ХСН – зеркало проблем лечения сердечно-сосудистых заболеваний в реальной клинической практике / И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Кардиология. – 2024. – Т. 64, № 11. – С. 48-61. doi 10.18087/cardio.2024.11.n2808.

47. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee / M.M. Kittleson, G.S. Panjath, K. Amancherla [et al.]. – Text : visual // Journal of the American College of Cardiology. – 2023. – Vol. 81, № 18. – P. 1835-1878. doi: 10.1016/j.jacc.2023.04.004.

48. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / T.A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.]. – Text : visual // European Heart Journal. – 2023. – Vol. 44, № 37. – P. 3627-3639. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195.

49. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010 / Y. Gerber, S.A. Weston, M.M. Redfield [et al.]. – Text : visual // JAMA Internal Medicine. – 2015. – Vol. 175, № 6. – P. 996-1004. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0924.

50. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales [et al.]. – Text : visual // Journal of Chronic Diseases. – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373-383. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.

51. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction / Y.N. Reddy, R.E. Carter, M. Obokata [et al.]. – Text : visual // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138, № 9. – P. 861-870. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.

52. Adherence and persistence to heart failure guideline-directed medical therapy: A systematic review of studies based on electronic healthcare data / N. Báez-Gutiérrez, C. Galindo-García, H. Rodríguez-Ramallo [et al.]. – Text : visual // *Research in Social and Administrative Pharmacy*. – 2025. – Vol. 21, № 12. – P. 1013-1023. doi: 10.1016/j.sapharm.2025.07.005.

53. Advanced glycation end product signaling and metabolic complications: Dietary approach / M.I. Khan, F. Ashfaq, A.A. Alsayegh [et al.]. – Text : visual // *World Journal of Diabetes*. – 2023. – Vol. 14, № 7. – P. 995-1012. doi: 10.4239/wjd.v14.i7.995.

54. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications / J.W. Hartog, A.A. Voors, S.J. Bakker [et al.]. – Text : visual // *European Journal of Heart Failure*. – 2007. – Vol. 9, № 12. – P. 1146-1155. doi: 10.1016/j.ejheart.2007.09.009.

55. Age-stratified profiles and outcomes of patients with heart failure with preserved ejection fraction / S. Yamanaka, K. Nochioka, H. Hayashi [et al.]. – Text : visual // *European Journal of Heart Failure*. – 2024. – Vol. 16, № 1. – P. 2-11. doi: 10.1002/ehf2.14798.

56. Albuminuria as a marker of systemic congestion in patients with heart failure / E.M. Boorsma, J.M. Ter Maaten, K. Damman [et al.]. – Text : visual // *European Heart Journal*. – 2023. – Vol. 44, № 5. – P. 368-380. doi: 10.1093/eurheartj/ehac528.

57. Anderson–Fabry disease management: role of the cardiologist / M. Pieroni, M. Namdar, I. Olivotto [et al.]. – Text : visual // *European Heart Journal*. – 2024. – Vol. 45, № 16. – P. 1395-1409. doi: 10.1093/eurheartj/ehae148.

58. Association Between Use of Statins and Mortality in Patients With Heart Failure and Ejection Fraction of ≥ 50 / U. Alehagen, L. Benson, M. Edner [et al.]. – Text : visual // *Circulation: Heart Failure*. – 2015. – Vol. 8, № 5. – P. 862-870. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002143.

59. Baccouche, B.M. Galectin-3 and HFpEF: Clarifying an Emerging Relationship / B.M. Baccouche, E. Rhodenhiser. – Text : visual // *Current Cardiology Reviews*. – 2023. – Vol. 19, № 5. – P. 19-26. doi: 10.2174/1573403X19666230320165821.
60. Berezin, A.E. Biomarkers in Heart Failure: From Research to Clinical Practice / A.E. Berezin, A.A. Berezin. – Text : visual // *Annals of Laboratory Medicine*. – 2023. – Vol. 43, № 3. – P. 225-236. doi: 10.3343/alm.2023.43.3.225.
61. Bozkurt, B. Universal Definition and Classification of Heart Failure / B. Bozkurt, A. Coats, H. Tsutsui. – Text : visual // *Journal of Cardiac Failure*. – 2021. – Vol. 27, № 4. – P. 387-413. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
62. Cardiac metabolism in HFpEF: from fuel to signalling / F. Capone, C. Sotomayor-Flores, D. Bode [et al.]. – Text : visual // *Cardiovascular Research*. – 2023. – Vol. 118, № 18. – P. 3556-3575. doi: 10.1093/cvr/cvac166.
63. Cardiorenal benefits of finerenone: protecting kidney and heart / J.R. González-Juanatey, J.L. Górriz, A. Ortiz [et al.]. – Text : visual // *Annals of Medicine*. – 2023. – Vol. 55, № 1. – P. 502-513. doi: 10.1080/07853890.2023.2171110.
64. Cardiovascular and renal outcomes of glucagon-like peptide 1 receptor agonists among patients with and without type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials / F.B. Rivera, L.L.A. Cruz, J.V. Magalong [et al.]. – Text : visual // *American Journal of Preventive Cardiology*. – 2024. – Vol. 18, № 1. – P. 100679. doi: 10.1016/j.ajpc.2024.100679.
65. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association / C.E. Ndumele, J. Rangaswami, S.L. Chow [et al.]. – Text : visual // *Circulation*. – 2023. – Vol. 148, № 20. – P. 1606-1635. doi: 10.1161/CIR.0000000000001184.
66. Characteristics, prognosis and treatment response in distinct phenogroups of heart failure with preserved ejection fraction / J. Gu, J.A. Pan, H. Lin [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Cardiology*. – 2021. – Vol. 323, № 1. – P. 148-154. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.08.065.
67. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic

function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry / G.C. Fonarow, W.G. Stough, W.T. Abraham [et al.]. – Text : visual // Journal of the American College of Cardiology. – 2007. – Vol. 50, № 8. – P. 768-777. doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.064.

68. Characterization of subgroups of heart failure patients with preserved ejection fraction with possible implications for prognosis and treatment response / D.P. Kao, J.D. Lewsey, I.S. Anand [et al.]. – Text : visual // European Journal of Heart Failure. – 2015. – Vol. 17, № 9. – P. 925-935. doi: 10.1002/ejhf.327.

69. Characterization of the Progression From Ambulatory to Hospitalized Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / Y.N.V. Reddy, M. Obokata, A.D. Jones [et al.]. – Text : visual // Journal of Cardiac Failure. – 2020. – Vol. 26, № 11. – P. 919-928. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.08.008.

70. Chi, C. Lysosomal Abnormalities in Cardiovascular Disease / C. Chi, A.S. Riching, K. Song. – Text : visual // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, № 3. – P. 811. doi: 10.3390/ijms21030811.

71. Chronic Kidney Disease as a Comorbidity in Heart Failure / M. Szlagor, J. Dybiec, E. Młynarska [et al.]. – Text : visual // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, № 3. – P. 2988. doi: 10.3390/ijms24032988.

72. Clemente, G. Heart Failure: Is There an Ideal Biomarker? / G. Clemente, J.S. Soldano, A. Tuttolomondo. – Text : visual // Reviews in Cardiovascular Medicine. – 2023. – Vol. 24, № 11. – P. 310. doi: 10.31083/j.rcm2411310.

73. Clinical and prognostic significance of sST2 in heart failure: JACC review topic of the week / A. Aimo, J.L. Januzzi Jr., A. Bayes-Genis [et al.]. – Text : visual // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Vol. 74, № 17. – P. 2193-2203. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1039.

74. Clinical Phenogroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Detailed Phenotypes, Prognosis, and Response to Spironolactone / J.B. Cohen, S.J. Schrauben, L. Zhao [et al.]. – Text : visual // JACC: Heart Failure. – 2020. – Vol. 8, № 3. – P. 172-184. doi: 10.1016/j.jchf.2019.09.009.

75. Comparison of predictive value of NT-proBNP, sST2 and MMPs in heart

failure patients with different ejection fractions / W. Pan, D. Yang, P. Yu [et al.]. – Text : visual // *BioMed Central cardiovascular disorders*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 208. doi: 10.1186/s12872-020-01493-2.

76. Contemporary guideline-directed medical therapy in de novo, chronic, and worsening heart failure patients: First data from the TITRATE-HF study / J. Malgic, M.I. Wilde, P.R.D. Clephas [et al.]. – Text : visual // *European Journal of Heart Failure*. – 2024. – Vol. 26, № 7. – P. 1549-1560. doi: 10.1002/ejhf.3267.

77. Contemporary prevalence and correlates of incident heart failure with preserved ejection fraction / J.H. Gurwitz, D.J. Magid, D.H. Smith [et al.]. – Text : visual // *The American Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 123, № 5. – P. 393-400. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.10.022.

78. Contribution of Cardiovascular Reserve to Prognostic Categories of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Classification Based on Machine Learning / M. Przewlocka-Kosmala, T.H. Marwick, A. Dabrowski [et al.]. – Text : visual // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2019. – Vol. 32, № 5. – P. 604-615. doi: 10.1016/j.echo.2018.12.002.

79. Diagnostic and prognostic implications of heart failure with preserved ejection fraction scoring systems / V. Parcha, G. Malla, R. Kalra [et al.]. – Text : visual // *European journal of heart failure*. – 2021. – Vol. 8, № 4. – P. 2089-2102. doi: 10.1002/ehf2.13288.

80. Diffuse myocardial fibrosis: mechanisms, diagnosis and therapeutic approaches / B. López, S. Ravassa, M.U. Moreno [et al.]. – Text : visual // *Nature Reviews Cardiology*. – 2021. – Vol. 18, № 7. – P. 479-498. doi: 10.1038/s41569-020-00504-1.

81. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial / M. Packer, J. Butler, F. Zannad [et al.]. – Text : visual // *Circulation*. – 2021. – Vol. 144, № 16. – P. 1284-1294. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824.

82. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial / A. Peikert, F.A. Martinez, M. Vaduganathan [et al.]. – Text : visual // *Circulation: Heart Failure*. – 2022.

– Vol. 10, № 10. – P. e010080. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010080.

83. Elliott, W.C. Measurement of left ventricular volume in man by thermodilution / W.C. Elliott, F.J. Lane, R. Gorlin. – Text : visual // *The American Journal of Cardiology*. – 1964. – Vol. 13, № 1. – P. 106. doi: 10.1016/0002-9149(64)90274-7.

84. Epidemiologic characterization of heart failure with reduced or preserved ejection fraction populations identified using Medicare claims / R.J. Desai, M. Mahesri, K. Chin [et al.]. – Text : visual // *The American Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 134, № 4. – P. e241-e251. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.09.038.

85. Epidemiology of heart failure / A. Groenewegen, F.H. Rutten, A. Mosterd [et al.]. – Text : visual // *European journal of heart failure*. – 2020. – Vol. 22, № 8. – P. 1342-1356. doi: 10.1002/ejhf.1858.

86. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction: Results from the RICA Registry / J.C. Trullàs, J.I. Pérez-Calvo, A. Conde-Martel [et al.]. – Text : visual // *Medicina Clínica (English Edition)*. – 2021. – Vol. 157, № 1. – P. 1-9. doi: 10.1016/j.medcle.2020.05.045.

87. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions / M.G. Crespo-Leiro, S.D. Anker, A.P. Maggioni [et al.]. – Text : visual // *European journal of heart failure*. – 2016. – Vol. 18, № 6. – P. 613-625. doi: 10.1002/ejhf.566.

88. Evans, R.D. Fibrosis of the myocardium / R.D. Evans, F.R. Nuzum. – Text : visual // *California and Western Medicine*. – 1929. – Vol. 30, № 1. – P. 11-16. doi: 10.1054/cwm.1929.4.

89. Folsø, R. Determination of fraction of left ventricular volume ejected per beat and of ventricular end-diastolic and residual volumes. Experimental and clinical observations with a precordial dilution technic / R. Folsø, E. Braunwald. – Text : visual // *Circulation*. – 1962. – Vol. 25, № 4. – P. 674-685. doi: 10.1161/01.cir.25.4.674.

90. Frangogiannis, N.G. Cardiac fibrosis / N.G. Frangogiannis. – Text : visual // *Cardiovascular Research*. – 2021. – Vol. 117, № 6. – P. 1450-1488. doi: 10.1093/cvr/cvaa324.

91. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of

epidemiology / G. Savarese, P.M. Becher, L.H. Lund [et al.]. – Text : visual // *Cardiovascular Research*. – 2023. – Vol. 118, № 17. – P. 3272-3287. doi: 10.1093/cvr/cvac013.

92. Heart failure with preserved ejection fraction: recent concepts in diagnosis, mechanisms and management / A.B. Gevaert, R. Kataria, F. Zannad [et al.]. – Text : visual // *Heart*. – 2022. – Vol. 108, № 17. – P. 1342-1350. doi: 10.1136/heartjnl-2021-319605.

93. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Pieske, C. Tschope, R.A. De Boer [et al.]. – Text : visual // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40, № 40. – P. 3297-3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641.

94. How to Manage Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Practical Guidance for Clinicians / A.S. Desai, C.S.P. Lam, J.J.V. McMurray [et al.]. – Text : visual // *JACC: Heart Failure*. – 2023. – Vol. 11, № 6. – P. 619-636. doi: 10.1016/j.jchf.2023.03.011.

95. Identification of distinct phenotypic clusters in heart failure with preserved ejection fraction / A. Uijl, G. Savarese, I. Vaartjes [et al.]. – Text : visual // *European journal of heart failure*. – 2021. – Vol. 23, № 6. – P. 973-982. doi: 10.1002/ejhf.2169.

96. Identification of novel pheno-groups in heart failure with preserved ejection fraction using machine learning / Å.K. Hedman, C. Hage, A. Sharma [et al.]. – Text : visual // *Heart*. – 2020. – Vol. 106, № 5. – P. 342-349. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315481.

97. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND / F.P. Brouwers, R.A. de Boer, P. van der Harst [et al.]. – Text : visual // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34, № 19. – P. 1424-1431. doi: 10.1093/eurheartj/ehz066.

98. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care: JACC State-of-the-Art Review / J.A. Spertus, P.G. Jones, A.T. Sandhu [et al.]. – Text : visual // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 76, № 20. – P. 2379-2390. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.542.

99. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction / B.M. Massie, P.E. Carson, J.J. McMurray [et al.]. – Text : visual // *The New England Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 359, № 23. – P. 2456-2467. doi: 10.1056/NEJMoa0805450.
100. Left atrial dysfunction as the major driver of heart failure with preserved ejection fraction syndrome / A.G. Ovchinnikov, A. Potekhina, E. Belyavskiy [et al.]. – Text : visual // *Journal of Clinical Ultrasound*. – 2022. – Vol. 50, № 8. – P. 1073-1083. doi: 10.1002/jcu.23232.
101. Liang, M. Characteristics and long-term prognosis of patients with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: A systemic review and meta-analysis / M. Liang, B. Bian, Q. Yang. – Text : visual // *Clinical Cardiology*. – 2022. – Vol. 45, № 1. – P. 5-17. doi: 10.1002/clc.23754.
102. Lin, Y. Heart failure with preserved ejection fraction based on aging and comorbidities / Y. Lin, S. Fu, Y. Yao [et al.]. – Text : visual // *Journal of Translational Medicine*. – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 291. doi: 10.1186/s12967-021-02935-x.
103. Lobstein, T. *World Obesity Atlas 2022* / T. Lobstein, H. Brinsden, M. Neveux. – London : World Obesity Federation, 2022. – Текст (визуальный) : непосредственный.
104. Low Natriuretic Peptide Levels and Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction / T. Kondo , R. Campbell, P.S. Jhund [et al.]. – Text : visual // *JACC: Heart Failure*. – 2024. – Vol. 12, № 8. – P. 1442-1455. doi: 10.1016/j.jchf.2024.04.027.
105. Lu, S. The CKD-EPI 2021 Equation and Other Creatinine-Based Race Independent eGFR Equations in Chronic Kidney Disease Diagnosis and Staging / S. Lu, K. Robyak, Y. Zhu. – Text : visual // *The Journal of Applied Laboratory Medicine*. – 2023. – Vol. 8, № 5. – P. 952-961. doi: 10.1093/jalm/jfad061.
106. Machine learning based on biomarker profiles identifies distinct subgroups of heart failure with preserved ejection fraction / R.J. Woolley, D. Ceelen, W. Ouwkerk [et al.]. – Text : visual // *European Journal of Heart Failure*. – 2021. – Vol. 23, № 6. – P. 983-991. doi: 10.1002/ejhf.2144.
107. Meta-Analysis Global Group in Chronic (MAGGIC) Heart Failure Risk

Score: Validation of a Simple Tool for the Prediction of Morbidity and Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / J.D. Rich, J. Burns, B.H. Freed [et al.]. – Text : visual // Journal of the American Heart Association. – 2018. – Vol. 7, № 20. – P. e009594. doi: 10.1161/JAHA.118.009594.

108. Mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure: an individual patient level meta-analysis / P.S. Jhund, A. Talebi, A.D. Henderson [et al.]. – Text : visual // Lancet. – 2024. – Vol. 404, № 10458. – P. 1119-1131. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01733-1.

109. Myocardial interstitial fibrosis in the era of precision medicine. Biomarker-based phenotyping for a personalized treatment / S. Ravassa, A. González, A. Bayés-Genís [et al.]. – Text : visual // Revista Española de Cardiología (English Edition). – 2020. – Vol. 73, № 3. – P. 248-254. doi: 10.1016/j.rec.2019.09.010.

110. Naaman, S.C. Diabetic Nephropathy: Update on Pillars of Therapy Slowing Progression / S.C. Naaman, G.L. Bakris. – Text : visual // Diabetes Care. – 2023. – Vol. 46, № 9. – P. 1574-1586. doi: 10.2337/dci23-0030.

111. New Definition of Pulmonary Hypertension in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / T. Nishihara, E. Yamamoto, T. Tokitsu [et al.]. – Text : visual // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2019. – Vol. 200, № 3. – P. 386-388. doi: 10.1164/rccm.201901-0148LE.

112. Nouraei, H. Comparison of Unsupervised Machine Learning Approaches for Cluster Analysis to Define Subgroups of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction with Different Outcomes / H. Nouraei, S.W. Rabkin. – Text : visual // Bioengineering. – 2022. – Vol. 9, № 4. – P. 175. doi: 10.3390/bioengineering9040175.

113. NT-proBNP in insulin-resistance mediated conditions: overweight/obesity, metabolic syndrome and diabetes. The population-based Casale Monferrato Study / S. Baldassarre, S. Fragapani, A. Panero [et al.]. – Text : visual // Cardiovascular Diabetology. – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 119. doi: 10.1186/s12933-017-0601-z.

114. Omote, K. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Mechanisms and Treatment Strategies / K. Omote, F.H. Verbrugge, B.A. Borlaug. – Text : visual // Annual Review of Medicine. – 2022. – Vol. 73, № 1. – P. 321-337. doi: 10.1146/annurev-med-

042220-022745.

115. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study / R.S. Bhatia, J.V. Tu, D.S. Lee [et al.]. – Text : visual // *The New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 355, № 3. – P. 260-269. doi: 10.1056/NEJMoa051530.

116. Outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: mortality, readmission, and functional decline / G.L. Smith, F.A. Masoudi, V. Vaccarino [et al.]. – Text : visual // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – Vol. 41, № 9. – P. 1510-1518. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00185-2.

117. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population / R.K. Cheng, M. Cox, M.L. Neely [et al.]. – Text : visual // *American Heart Journal*. – 2014. – Vol. 168, № 5. – P. 721-730. doi: 10.1016/j.ahj.2014.07.008.

118. Park, J.J. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Heart Failure in Diabetes / J.J. Park. – Text : visual // *Diabetes & Metabolism Journal*. – 2021. – Vol. 45, № 2. – P. 146-157. doi: 10.4093/dmj.2020.0282.

119. Patient phenotype profiling in heart failure with preserved ejection fraction to guide therapeutic decision making. A scientific statement of the Heart Failure Association, the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology, and the European Society of Hypertension / S.D. Anker, M.S. Usman, M.S. Anker [et al.]. – Text : visual // *European Journal of Heart Failure*. – 2023. – Vol. 25, № 7. – P. 936-955. doi: 10.1002/ejhf.2894.

120. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction / S.J. Shah, D.H. Katz, S. Selvaraj [et al.]. – Text : visual // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131, № 3. – P. 269-279. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010637.

121. Phenomapping of patients with heart failure with preserved ejection fraction using machine learning-based unsupervised cluster analysis / M.W. Segar, K.V. Patel, C. Ayers [et al.]. – Text : visual // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – Vol. 22, № 1. – P. 148-158. doi: 10.1002/ejhf.1621.

122. Phenotypes of heart failure with preserved ejection fraction and effect of

spironolactone treatment / M. Choy, W. Liang, J. He [et al.]. – Text : visual // *European Journal of Heart Failure*. – 2022. – Vol. 9, № 4. – P. 2567-2575. doi: 10.1002/ehf2.13969.

123. Phenotypic clustering of heart failure with preserved ejection fraction reveals different rates of hospitalization / A. Casebeer, L. Horter, J. Hayden [et al.]. – Text : visual // *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown)*. – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 45-52. doi: 10.2459/JCM.0000000000001116.

124. Phenotyping of heart failure with preserved ejection fraction using electronic health records and echocardiography / M. Pierre-Jean, B. Marut, E. Curtis [et al.]. – Text : visual // *European Heart Journal Open*. – 2023. – Vol. 4, № 1. – P. oead133. doi: 10.1093/ehjopen/oead133.

125. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-proBNP: A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the ESC / A. Bayes-Genis, K.F. Docherty, M.C. Petrie [et al.]. – Text : visual // *European Journal of Heart Failure*. – 2023. – Vol. 25, № 11. – P. 1891-1898. doi: 10.1002/ejhf.3036.

126. Predictive Validity of a Medication Adherence Measure for Hypertension Control / D.E. Morisky, A. Ang, M. Krousel-Wood [et al.]. – Text : visual // *Journal of Clinical Hypertension*. – 2008. – Vol. 10, № 5. – P. 348-354. doi: 10.1111/j.1751-7176.2008.04050.x.

127. Prescribing patterns of SGLT-2 inhibitors for patients with heart failure: A two-center analysis / T. Chakrala, R.O. Prakash, J. Kim [et al.]. – Text : visual // *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*. – 2023. – Vol. 28, № 1. – P. 100286. doi: 10.1016/j.ahjo.2023.100286.

128. Prevalence of preclinical and clinical heart failure in the elderly. A population-based study in Central Italy / G.F. Mureddu, N. Agabiti, V. Rizzello [et al.]. – Text : visual // *European Journal of Heart Failure*. – 2012. – Vol. 14, № 7. – P. 718-729. doi: 10.1093/eurjhf/hfs052.

129. Prior Heart Failure Hospitalization and Outcomes in Patients with Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction / A. Malik, G.S. Gill, F.K. Lodhi [et al.]. – Text : visual // *The American Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 133, № 1. – P. 84-94. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.06.040.

130. Prognostic impact of improvement in quality of life after discharge in patients with ADHF with preserved ejection fraction regardless of the course of HF – PURSUIT-HFpEF registry / T. Kondo, T. Watanabe, T. Yamada [et al.]. – Text : visual // *European Heart Journal*. – 2023. – Vol. 44, № Suppl_2. – P. ehad655.1094. doi: 10.1093/eurheartj/ehad655.1094.

131. Quality of life in men and women with heart failure: association with outcome, and comparison between the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire and the EuroQol 5 dimensions questionnaire / A. Ravera, B.T. Santema, I.E. Sama [et al.]. – Text : visual // *European Journal of Heart Failure*. – 2021. – Vol. 23, № 4. – P. 567-577. doi: 10.1002/ejhf.2154.

132. Recurrent hospitalizations are associated with increased mortality across the ejection fraction range in heart failure / J. Huusko, S. Tuominen, R. Studer [et al.]. – Text : visual // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – Vol. 7, № 5. – P. 2406-2417. doi: 10.1002/ehf2.12792.

133. Redfield, M.M. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review / M.M. Redfield, B.A. Borlaug. – Text : visual // *Journal of the American Medical Association*. – 2023. – Vol. 329, № 14. – P. 827-838. doi: 10.1001/jama.2023.2020.

134. Reference values for lysosomal enzymes activities using dried blood spots samples – a Brazilian experience / K.B. Müller, M.D. Rodrigues, V.G. Pereira [et al.]. – Text : visual // *Diagnostic Pathology*. – 2010. – Vol. 5, № 1. – P. 65. doi: 10.1186/1746-1596-5-65.

135. Rucker, D. Defining the Phenotypes for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / D. Rucker, J. Joseph. – Text : visual // *Current Heart Failure Reports*. – 2022. – Vol. 19, № 1. – P. 445-457. doi: 10.1007/s11897-022-00582-x.

136. Sato, T. The roles of HIF-1 α signaling in cardiovascular diseases / T. Sato, N. Takeda. – Text : visual // *Journal of Cardiology*. – 2023. – Vol. 81, № 2. – P. 202-208. doi: 10.1016/j.jjcc.2022.09.002.

137. Shah, S.J. Phenotypic spectrum of heart failure with preserved ejection fraction / S.J. Shah, D.H. Katz, R.C. Deo. – Text : visual // *Heart Failure Clinics*. – 2014. – Vol. 10, № 3. – P. 407-418. doi: 10.1016/j.hfc.2014.04.008.

138. Small endogeneous peptide mitigates myocardial remodeling in a mouse model of cardioselective galectin-3 overexpression / S.D. Sonkawade, S. Pokharel, B. Karthikeyan [et al.]. – Text : visual // *Circulation: Heart Failure*. – 2021. – Vol. 14, № 9. – P. e008510. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008510.

139. Speckle tracking echocardiography in early disease stages: a therapy modifier? / G.E. Mandoli, M. Cameli, M.C. Pastore [et al.]. – Text : visual // *Journal of Cardiovascular Medicine*. – 2023. – Vol. 24, № 1. – P. e55-e66. doi: 10.2459/JCM.0000000000001422.

140. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction / B. Pitt, M.A. Pfeffer, S.F. Assmann [et al.]. – Text : visual // *The New England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 370, № 15. – P. 1383-1392. doi: 10.1056/NEJMoa1313731.

141. Sygitowicz, G. The diagnostic and therapeutic potential of galectin-3 in cardiovascular diseases / G. Sygitowicz, A. Maciejak-Jastrzębska, D. Sitkiewicz. – Text : visual // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 46-50. doi: 10.3390/biom12010046.

142. Temporal association between hospitalization event and subsequent risk of mortality among patients with stable chronic heart failure with preserved ejection fraction: insights from the TOPCAT trial / A. Pandey, K.V. Patel, C. Ayers [et al.]. – Text : visual // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Vol. 21, № 5. – P. 693-695. doi: 10.1002/ejhf.1460.

143. The diagnostic and prognostic value of galectin-3 in patients at risk for heart failure with preserved ejection fraction: results from the DIAST-CHF study / T.D. Trippel, M. Mende, H.D. Düngen [et al.]. – Text : visual // *European Journal of Heart Failure*. – 2021. – Vol. 8, № 2. – P. 829-841. doi: 10.1002/ehf2.13174.

144. The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019 / P.M. Seferović, P. Vardas, E.A. Jankowska [et al.]. – Text : visual // *European Journal of Heart Failure*. – 2021. – Vol. 23, № 1. – P. 906-914. doi: 10.1002/ejhf.2143.

145. The Hospitalization Burden and Post-Hospitalization Mortality Risk in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Results From the I-PRESERVE Trial (Irbesartan in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction) / P.E. Carson, I.S. Anand,

S. Win [et al.]. – Text : visual // JACC: Heart Failure. – 2015. – Vol. 3, № 6. – P. 429-441. doi: 10.1016/j.jchf.2014.12.017.

146. The role of advanced glycation end-products and their receptor on outcome in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction / S. Willemsen, J.W. Hartog, D.J. van Veldhuisen [et al.]. – Text : visual // American Heart Journal. – 2012. – Vol. 164, № 5. – P. 742-749. doi: 10.1016/j.ahj.2012.07.027.

147. The role of cardiac magnetic resonance imaging in the assessment of heart failure with preserved ejection fraction / C. Lau, M.M.M. Elshibly, P. Kanagala [et al.]. – Text : visual // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2022. – Vol. 9, № 18. – P. 922398. doi: 10.3389/fcvm.2022.922398.

148. The role of sphingolipids in heart failure / R. Hamouche, S.A. Summers, W.L. Holland [et al.]. – Text : visual // European Heart Journal Open. – 2025. – Vol. 5, № 3. – P. oeaf035. doi: 10.1093/ehjopen/oeaf035.

149. Three-dimensional flow images by reconstruction from two-dimensional vector velocity maps / L.N. Bohs, B.H. Friemel, J. Kisslo [et al.]. – Text : visual // Journal of the American Society of Echocardiography. – 1995. – Vol. 8, № 6. – P. 915-923. doi: 10.1016/s0894-7317(05)80016

150. Trends and opportunities in computable clinical phenotyping: A scoping review / T. He, A. Belouali, J. Patricoski [et al.]. – Text : visual // Journal of Biomedical Informatics. – 2023. – Vol. 140, № 1. – P. 104335. doi: 10.1016/j.jbi.2023.104335.

151. Trends in prevalence of comorbidities in heart failure clinical trials / M.S. Khan, A. Samman Tahhan, M. Vaduganathan [et al.]. – Text : visual // European Journal of Heart Failure. – 2020. – Vol. 22, № 9. – P. 1032-1042. doi: 10.1002/ejhf.1818.

152. Unexpectedly low natriuretic peptide levels in patients with heart failure / K.N. Bachmann, D.K. Gupta, M. Xu [et al.]. – Text : visual // JACC: Heart Failure. – 2021. – Vol. 9, № 3. – P. 192-200. doi: 10.1016/j.jchf.2020.11.007.

153. Valuation of the EQ-5D-3L in Russia / V. Omelyanovskiy, N. Musina, S. Ratushnyak [et al.]. – Text : visual // Quality of Life Research. – 2021. – Vol. 30, № 7. – P. 1997-2007. doi: 10.1007/s11136-021-02804-6.