

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Профиль биомаркеров и краткосрочный прогноз кардиоренометаболического фенотипа хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Пономарева О. В.^{1,2*}, Смирнова Е. А.¹, Никифоров А. А.¹, Никифорова Л. В.¹

¹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»
Минздрава России, Рязань, Россия

²ГБУ РО «Городская клиническая больница №11», Рязань, Россия

Цель. Изучить биомаркерный профиль, клинические и эхокардиографические характеристики пациентов кардиоренометаболического фенотипа хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), их влияние на полугодовой прогноз.

Материал и методы. Проведено проспективное исследование 80 пациентов кардиоренометаболического профиля ХСНсФВ. Проанализированы анамнез, клиничко-демографические данные, сопутствующая патология, выполнен иммуноферментный анализ сыворотки крови для определения концентраций N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), галектина-3, растворимой формы супрессора опухоленности 2 (sST2), фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа (HIF-1 α), карбоксиметиллизина (CML), проведены тест с шестиминутной ходьбой и эхокардиографическое исследование с оценкой диастолической функции левого желудочка.

Результаты. Средний уровень NT-proBNP составил 125,8 [109,4; 146,9] пг/мл, галектина-3 — 1,2 [0,9; 1,4] нг/мл, sST2 — 1,5 [0,4; 3,8] нг/мл, HIF-1 α — 0,13 $\pm$ 0,049 нг/мл, CML — 346,69 $\pm$ 50,63 пг/мл. В течение шести месяцев повторно по любой причине госпитализированы 36,3% пациентов, 18,8% из них — по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. Методами ROC-анализа и бинарной логистической регрессии выявлены клинические, лабораторные и инструментальные предикторы ранней регоспитализации по сердечно-сосудистой причине: факт такой госпитализации в предшествующие 6 мес., увеличение конечного диастолического размера левого желудочка >5,05 см, систолического давления в легочной артерии >24,5 мм рт.ст., >6,5 баллов по шкале H2FPEF, снижение уровня скорости клубочковой фильтрации <36,97 мл/мин/1,73 м², индекс коморбидности Чарлсон >5,5 баллов, уровень галектина-3 <1,5 нг/мл. На основании полученных данных разработана модель прогнозирования повторной госпитализации в течение 6 мес. наблюдения, чувствительность которой составила 66,7%, специфичность — 89,1%.

Заключение. Предикторами ранней повторной госпитализации пациентов кардиоренометаболического фенотипа ХСНсФВ являются факт госпитализации по сердечно-сосудистой причине в предшествующие 6 мес., увеличение конечного диастолического размера левого желудочка, систолического давления в легочной артерии, снижение скорости клубочковой фильтрации, индекс коморбидности Чарлсон, уровень галектина-3 и средний балл по шкале H2FPEF.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса, диастолическая дисфункция, коморбидность, кардиоренометаболический фенотип, биомаркеры, галектин-3, прогноз.



Для цитирования: Пономарева О. В., Смирнова Е. А., Никифоров А. А., Никифорова Л. В. Профиль биомаркеров и краткосрочный прогноз кардиоренометаболического фенотипа хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(4):362-371. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3184. EDN: FGCVZU

Biomarker profile and short-term prognosis of “cardio-reno-metabolic phenotype” in chronic heart failure with preserved ejection fraction

Ponomareva O. V.^{1,2*}, Smirnova E. A.¹, Nikiforov A. A.¹, Nikiforova L. V.¹

¹Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

²City Clinical Hospital №11, Ryazan, Russia

Aim. To study the biomarker profile, clinical and echocardiographic characteristics of patients with the “cardio-reno-metabolic phenotype” of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), as well as their impact on the six-month prognosis.

Material and methods. A prospective study of 80 patients with “cardio-reno-metabolic phenotype” of HFpEF was conducted. Anamnesis, clinical and demographic data, concomitant pathology were analyzed, enzyme immunoassay of blood serum was performed to determine the concentrations of the N-terminal fragment of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), galectin-3, soluble form of tumor suppressor 2 (sST2), hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 α), carboxymethyllysine (CML), a six-minute walk test and echocardiographic examination with assessment of left ventricular diastolic function were performed.

Results. On average, the NT-proBNP level was 125.8 [109.4; 146.9] pg/ml, galectin-3 — 1.2 [0.9; 1.4] ng/ml, sST2 — 1.5 [0.4; 3.8] ng/ml, HIF-1 α — 0.13 $\pm$ 0.049 ng/ml, CML — 346.69 $\pm$ 50.63 pg/ml. Within six months, 36.3% of patients were rehospitalized for any reason, 18.8% of them for cardiovascular diseases. A history of hospitalisation for a cardiovascular cause (decompensated CHF, uncontrolled hypertension, angina, rhythm disturbance) was an important risk factor for rehospitalisation during the six-month observation period. Using ROC analysis and binary logistic regression, clinical, laboratory, and instrumental predictors of early rehospitalisation for cardiovascular causes were identified: a history of such hospitalisation within the previous 6 months, left ventricular end-diastolic dimension greater than 5.05 cm, systolic pulmonary artery pressure greater than 24.5 mm Hg, H2FPEF score greater than 6.5 points, glomerular filtration

rate less than 36.97 ml/min/1.73m², Charlson Comorbidity Index greater than 5.5 points, and galectin-3 level less than 1.5 ng/ml. Based on the data obtained, a model for predicting re-hospitalisation during 6 months of observation was developed, the sensitivity of which was 66.7%, specificity — 89.1%.

Conclusion. Predictors of early rehospitalisation for cardiovascular reasons for patients with the “cardio-reno-metabolic phenotype” of HFpEF include the history of hospitalisation for cardiovascular reasons in the previous 6 months, an increase in the left ventricular end-diastolic dimension, elevated systolic pulmonary artery pressure, decreased glomerular filtration rate, Charlson comorbidity index, galectin-3 level, and the mean H2FPEF score.

Keywords: heart failure, preserved ejection fraction, “cardio-reno-metabolic phenotype”, biomarkers, galectin-3, prognosis.

For citation: Ponomareva O. V., Smirnova E. A., Nikiforov A. A., Nikiforova L. V. Biomarker profile and short-term prognosis of “cardio-reno-metabolic phenotype” in chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(4):362-371. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3184. EDN: FGCVZU

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): olga.ponomaryeva@yandex.ru

Received/Поступила: 16.04.2025

Review received/Рецензия получена: 02.06.2025

Accepted/Принята в печать: 04.08.2025

Введение

Согласно данным исследования ПРИОРИТЕТ, хроническая сердечная недостаточность (СН) с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) является преобладающим фенотипом в нашей стране, а основными сопутствующими некардиальными заболеваниями выступают хроническая болезнь почек (ХБП) (43,2%), ожирение (37,8%) и сахарный диабет (СД) (26,7%) [1]. Американская кардиологическая ассоциация выделяет проблему сочетанного влияния ХБП, нарушений углеводного обмена, артериальной гипертензии, ожирения в самостоятельное понятие «кардиоренометаболического» синдрома. Одной из финальных точек развития данного патологического каскада является СН, и в настоящее время активно обсуждается отдельный фенотип таких больных с СН [2]. Почти 70% пациентов с ХСНсФВ страдают от избыточного веса, СД, дислипидемии, ухудшения функции почек и имеют артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС), фибрилляцию предсердий (ФП). Показано, что лица с ожирением, СД, дислипидемией, ИБС, ХБП и СН имеют высокую смертность и повышенную частоту повторных госпитализаций [3, 4]. С учетом небольшого количества исследований, посвященных кардиоренометаболическому синдрому у пациентов с СН, существует необходимость изучения исходов у данной категории больных, а также выявления оптимальных биомаркеров, имеющих диагностический и прогностический потенциал [5]. Для более подробного изучения авторами данной работы выбраны 5 биомаркеров. Во-первых, N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), как «золотой стандарт» в диагностике СН. Галектин-3, в свою очередь, является сигнальной молекулой, передающей паракринный сигнал фибробластам и, таким образом, запускающей процессы пролиферации фибробластов и депозицию проколлагена [6]. Растворимая форма супрессора туморогенности 2 (sST2) связывает интерлейкин-33 и блокирует эффекты кардиопр-

тективного комплекса: способствует фиброзу, ремоделированию и воспалительной инфильтрации миокарда. Во многих исследованиях sST2 показан как независимый прогностический фактор неблагоприятного прогноза при ХСН [7]. Также пациент с ХСНсФВ подвержен влиянию гипоксии, запускающей фиброз миокарда и диастолическую дисфункцию (особенно в случае курения, ожирения, ХБП). Фактор, индуцируемый гипоксией 1α (HIF-1α) способствует адаптации тканей к ней, но в условиях нарушенной метаболической гибкости его высокий уровень предполагает избыточный воспалительный ответ со стороны клеток иммунной системы и может рассматриваться как фактор миокардиального фиброза [8, 9]. Конечные продукты гликирования, основным из которых является карбоксиметиллизин (CML), были предложены в качестве факторов, влияющих на СН и связанных с тяжестью и прогнозом заболевания. CML можно обнаружить в продуктах питания, особенно жареных и приготовленных на гриле, его образование ускоряется при гиподинамии, курении, употреблении высокоуглеводной и высококалорийной пищи [10].

Цель исследования — изучить профиль биомаркеров, выявить клинические и инструментальные предикторы неблагоприятного полугодового прогноза у пациентов кардиоренометаболического фенотипа ХСНсФВ.

Материал и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ 13.09.2023 г. За период с 01.10.2023 по 31.05.2024 включено 80 человек: 40 амбулаторных и 40 пациентов, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии ГБУ РО ГКБ. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: возраст старше 18 лет на момент регистрации данных, наличие избыточной массы тела или ожирения, нарушений углеводного обме-

на, ХБП, ранее установленный диагноз ХСНсФВ в амбулаторной карте (ф. 025/у) или медицинской карте стационарного больного (ф. 003/у).

Критерии не включения: отсутствие подписанной формы добровольного информированного согласия; наличие тяжелых пороков сердца, ХБП С5, хирургического вмешательства давностью <6 мес., онкологических заболеваний вне ремиссии, системных заболеваний соединительной ткани, алкогольной и наркотической зависимости, психических заболеваний, беременности, острых и хронических инфекционных заболеваний.

Обследование и лечение пациентов выполнялось в соответствии с действовавшими клиническими рекомендациями по ХСН 2020 г. [11]. Все госпитализированные больные имели признаки декомпенсации ХСН на фоне ухудшения течения основного заболевания: пароксизма фибрилляции/трепетания предсердий/наджелудочковой тахикардии (45,0%), неконтролируемой АГ (20,0%), стабильной стенокардии напряжения III функционального класса (ФК) (20,0%); у 15,0% пациентов декомпенсация ХСН была связана с несоблюдением рекомендаций врача, пропуском приема препаратов. Все больные в стационаре получали диуретики внутрь, 42,5% пациентов потребовалось внутривенное введение петлевых диуретиков. Амбулаторная группа (группа I) отобрана согласно критериям включения, при активном вызове в рамках диспансерного наблюдения пациентов с ХСН. Взятие крови для определения биомаркеров у подгруппы пациентов, проходивших лечение в стационаре (группа II), осуществлялся после устранения симптомов декомпенсации СН (на $9,04 \pm 1,9$ сутки), у амбулаторных пациентов — в день обращения. Проведен иммуноферментный анализ сыворотки крови (тест-система от Cloud-Clone Corp., КНР) для определения уровней NT-proBNP (диапазон определения 39-2500 пг/мл, минимальная определяемая концентрация 17 пг/мл, 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). Выполнялся подсчет количества баллов по шкалам для верификации ХСНсФВ — шкале H2FPEF и HFA-PEFF. Индекс коморбидности рассчитывался по методике Чарлсон, оценка качества жизни проводилась с использованием Европейского опросника качества жизни (EQ-5D-5L, EuroQol Five-Dimensional Five-Level Questionnaire) и Канзасского опросника для пациентов с кардиомиопатией (KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire). Дальнейшее наблюдение через 6 мес. осуществлялось путем телефонного контакта с пациентом/его родственниками, уточнялись

витальный статус, причины повторных госпитализаций, ФК ХСН, динамика фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Статистический анализ данных проводился с помощью программного обеспечения «SPSS» (IBM Company, США). Проверка распределения количественных данных выполнялась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные данные при ненормальном распределении представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q25; Q75]), показатели с нормальным распределением описаны в формате ($M \pm SD$), сравнение в двух независимых выборках проводилось с применением критерия Манна–Уитни. Для анализа «до/после» количественных переменных использовался критерий Вилкоксона. Качественные переменные представлены в виде абсолютных и относительных величин, значимость различий между ними оценивалась при помощи критерия Хи-квадрат (χ^2), в дополнение с двусторонним точным тестом Фишера. Корреляционный анализ выполнен с использованием тестов Спирмена, Фи (ф), V Крамера. Для получения прогностической модели и выявления пороговых уровней исследуемых показателей применялся ROC-анализ и метод бинарной логистической регрессии. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Средний возраст пациентов составил 70 [65; 74] лет, преобладали женщины (68,8% vs 31,3%, $p < 0,05$). Курение в анамнезе зарегистрировано у 32,5%, 15,0% являлись курильщиками на момент включения. Средние значения индекса массы тела (ИМТ) составили $32,8 \text{ кг/м}^2$ [31,2; 36,5], окружности талии — 104 см [98; 114], теста с шестиминутной ходьбой — 311 м [270; 385]. ХСН I стадии (по Стражеско–Василенко) установлена у 6,3% больных, IIA — у 83,7%, IIB — у 10,0%. ФК I имели 6,3% исследуемых, ФК II — 70,0%, ФК III — 22,4%, ФК IV — 1,3%, причем ФК II чаще встречался в амбулаторной группе (85,0%), а ФК III среди госпитализированных больных — 35,0% ($p < 0,05$). Пациенты в стационаре имели более высокий балл по шкале оценки клинического состояния (6 [5; 7] vs 5 [4; 6], $p < 0,05$). Клиническая характеристика пациентов с кардиометаболическим фенотипом ХСНсФВ представлена в табл. 1. Амбулаторные пациенты имели большее значение индекса Чарлсон по сравнению с госпитализированными (7 [6; 8] vs 6 [5; 7], $p < 0,05$). Частота сопутствующей патологии среди включенных пациентов представлена на рис. 1.

Амбулаторные пациенты отличались меньшим уровнем NT-proBNP, выполненным до включения в исследование с целью верификации диагноза ХСН, по сравнению с госпитализированными пациента-

Таблица 1. Клинико-инструментальная характеристика пациентов кардиоренометаболического фенотипа ХСНсФВ

Симптом/признак	Амбулаторные пациенты, n (%) или Me [Q25; Q75]	Госпитализированные пациенты, n (%) или Me [Q25; Q75]	p-value
Одышка при нагрузке	37 (92,5)	30 (75,0)	0,034
Одышка в покое	3 (7,5)	11 (27,5)	0,019
Ощущение нехватки воздуха	1 (2,5)	4 (10,0)	0,166
Общая слабость	31 (77,5)	19 (47,5)	0,01
Повышенная утомляемость	19 (47,5)	11 (27,5)	0,105
Сердцебиение	14 (35,0)	11 (27,5)	0,63
Перебои в работе сердца	8 (20,0)	18 (45,0)	0,017
Дискомфорт за грудиной	14 (35,0)	21 (52,5)	0,115
Периферические отеки	9 (22,5)	17 (42,5)	0,056
Систолическое АД, мм рт.ст.	120 [118; 140]	140 [120,7; 158,2]	0,007
Диастолическое АД, мм рт.ст.	80 [70; 80]	80 [80; 90]	0,005
Влажные хрипы в легких	0 (0,0)	2 (5,0)	0,571
Сухие хрипы	5 (12,5)	4 (10,0)	0,571
Отек легких	0 (0,0)	1 (2,5)	0,314
Гидроторакс	0 (0,0)	3 (7,5)	0,241
Гидроперикард	0 (0,0)	1 (2,5)	0,314
Индекс массы тела, кг/м ²	32,8 [31,4; 35,2]	32,85 [31,2; 37,1]	0,422
СКФ, мл/мин/1,73м ²	53,2 [48,7; 58,7]	49,4 [41,6; 59,6]	0,228
Фракция выброса левого желудочка, %	62 [57; 65]	60 [55; 64]	0,481
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	128,5±22,5	130,5±16,8	0,686
Относительная толщина стенки левого желудочка	0,47 [0,43; 0,5]	0,46 [0,42; 0,5]	0,733
Индексированный объем левого предсердия, мл/м ²	39,4±8,7	41,7±9,4	0,333
E/e'	9,8 [8; 11]	9 [7,5; 11,1]	0,476
СДЛА, мм рт.ст.	28 [23; 34]	29,5 [24; 36,5]	0,343
Дистанция в тесте с шестиминутной ходьбой, м	315,5 [291,3; 389,8]	299 [249; 376]	0,134
Балл по шкале H2FPEF	6 [5; 6,75]	6 [5; 7]	0,262
Балл по шкале HFA-PEFF	4 [4; 5]	4 [4; 5]	0,899
Общий балл по опроснику KCCQ	66,6 [60,1; 73,2]	61,61 [51,51; 67,67]	0,004
Оценка качества жизни по ВАШ (опросник EQ-5D-5L), %	70 [56; 80]	50 [40; 70]	0,002

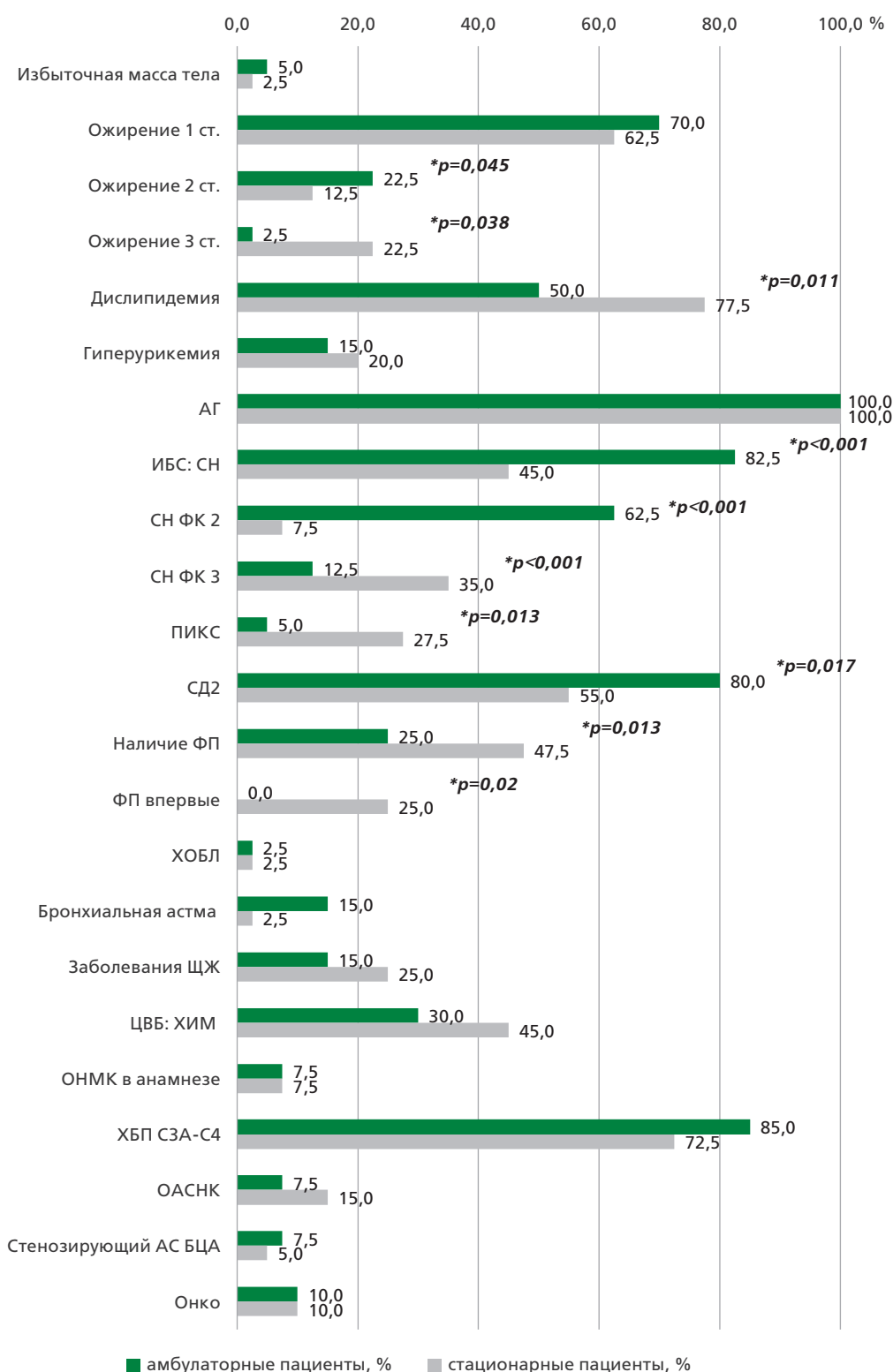
АД — артериальное давление, ВАШ — визуально-аналоговая шкала, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, E/e' — отношение пиковой скорости трансмитрального потока в раннюю диастолу к пиковой скорости движения митрального кольца в раннюю диастолу, EQ-5D-5L — Европейский опросник качества жизни, KCCQ — Канзасский опросник для пациентов с кардиомиопатией

ми (127,9 пг/мл [67,7; 275,1] vs 349 пг/мл [212,7; 1144,7], $p < 0,05$). Средние значения изучаемых биомаркеров составили: NT-proBNP — 125,8 пг/мл [109,4; 146,9], sST2 — 1,5 нг/мл [0,4; 3,8], HIF-1 α — 0,13±0,049 нг/мл, галектин-3 — 1,2 [0,9; 1,4] нг/мл, CML — 346,69±50,63 пг/мл. Значимых различий в показателях между амбулаторными и госпитализированными пациентами не выявлено. Биомаркерный профиль больных представлен на рис. 2.

При анализе эхокардиограмм установлено, что медиана ФВ ЛЖ — 61,5% [55; 64]. Средний индексированный объем левого предсердия составил 40,4±9,05 мл/м², конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ — 5,2 см [4,9; 5,5], конечный систолический размер ЛЖ 3,5 см [3,2; 3,9], конечный диастолический объем ЛЖ — 124 мл [112; 141], конечный систолический объем ЛЖ — 47 мл [42; 57], индекс массы миокарда ЛЖ — 129,4±20,1 г/м², относи-

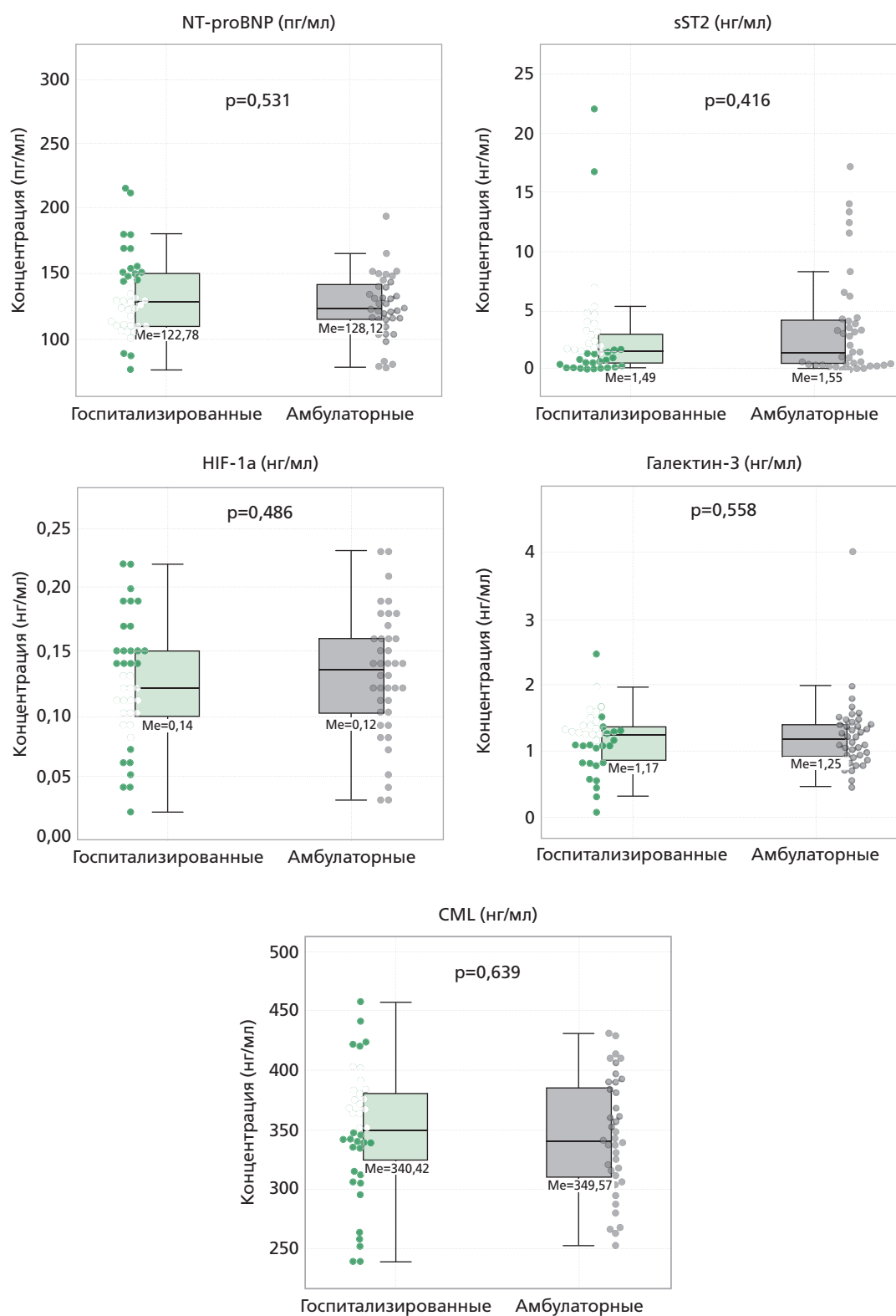
тельная толщина стенки ЛЖ — 0,46 мм [0,42; 0,5], E/e' — 9,2 [7,6; 11], систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 29 мм рт.ст. [23,2; 35]. Также был рассчитан индекс глобальной функции ЛЖ — 22,6% [18,3; 25,5] [12].

Через 6 мес. скончался 1 пациент по причине повторного ишемического инсульта, 22,5% потребовалось усиление диуретической терапии, распределение по ФК значимо не изменилось (ФК I ХСН имели 6,5% пациентов, ФК II — 77,5%, ФК III — 10,0%). Госпитализированы по любой причине — 36,3%, по причине сердечно-сосудистых заболеваний — 18,8%, большинство из которых — включенные в исследование в стационаре (27,5% vs 5,0%, $p < 0,001$). Медиана ФВ ЛЖ снизилась за 6 мес. до 60% [50; 64] ($p < 0,05$), средний показатель ФВ ЛЖ был значимо выше в подгруппе амбулаторных пациентов (63 % [58; 65] vs 52 % [45,7; 59], $p < 0,05$).



АГ — артериальная гипертензия, АС — атеросклероз, БЦА — брахиоцефальные артерии, ОАСНК — облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, онко — онкологические заболевания, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СН — стенокардия напряжения, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЦВБ: ХИМ — цереброваскулярная болезнь: хроническая ишемия мозга, ЩЖ — щитовидная железа

Рисунок 1. Структура коморбидности у пациентов кардиоренометаболического фенотипа ХСНсФВ.



CML — карбоксиметиллизин, HIF-1α — фактор индуцируемый гипоксией 1α,
Me — медиана, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид,
sST2 — растворимая форма супрессора туморогенности 2

Рисунок 2. Биомаркерный профиль у амбулаторных и стационарных пациентов кардиоренометаболического фенотипа ХСНсФВ.

Выявлена статистически значимая связь предшествующего стационарного лечения с повторной госпитализацией через 6 мес. (ϕ , V Крамера = 0,593, $p < 0,001$). Повышение уровня галектина-3 коррелировало со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов ($r = -0,247$, $p < 0,05$). Обнаружено влияние повышения уровня sST2 на усугубление ФК ХСН через 6 мес. (прямая связь, умеренной силы, ϕ , V Крамера = 0,348, $p < 0,05$). Также выявлена прямая связь средней силы между стадией ХБП и ФК ХСН через 6 мес. (ϕ , V Крамера = 0,348, $p < 0,05$).

При проведении ROC-анализа выявлены предикторы сердечно-сосудистой регоспитализации (рис. 3). E/e' показал эффективность в прогнозировании госпитализации через 6 мес. по любой причине. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила $0,68 \pm 0,074$ с 95% доверительным интервалом (ДИ): 0,533-0,823; $p = 0,028$. Пороговое значение E/e' в точке cut-off равно 8,75. Чувствительность и специфичность — 76,2% и 52,9%, соответственно. Обнаружена взаимосвязь повторной сердечно-сосудистой госпитализации через 6 мес. и уровня КДР (AUC = $0,814 \pm 0,08$ с 95% ДИ: 0,658-0,97; $p = 0,005$). КДР в точке cut-off равно 5,05 см. Чувствительность

и специфичность — 78,6% и 64,3%, соответственно. Выявлена взаимосвязь вышеописанного исхода через 6 мес. и уровня СДЛА (AUC = $0,847 \pm 0,071$ с 95% ДИ: 0,707-0,987; $p = 0,002$). СДЛА в точке cut-off = 24,5 мм рт.ст. Чувствительность и специфичность — 92,9% и 57,1%. Влияние предшествующего в течение 6 мес. стационарного лечения на раннюю регоспитализацию подтвердилось ROC-анализом (AUC = $0,644 \pm 0,077$ с 95% ДИ: 0,493-0,794; $p = 0,008$).

Для построения прогностической модели поиск предикторов проводился среди факторов, показавших различия между амбулаторными и госпитализированными пациентами. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

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

$$z = 8,909 + (-2,406)X_{\text{Галектин-3}} + (-0,111)X_{\text{СКФ}} + (-0,996)X_{\text{Индекс Чарлсон}} + 0,747X_{\text{H2FPEF}},$$

где P — вероятность наступления ранней сердечно-сосудистой регоспитализации, $X_{\text{Галектин-3}}$ — уровень галектина-3 (нг/мл), $X_{\text{СКФ}}$ — значение СКФ (мл/мин/1,73 м²), $X_{\text{Индекс Чарлсон}}$ — индекс коморбидности Чарлсон в баллах, X_{H2FPEF} — количество баллов по шкале H2FPEF.

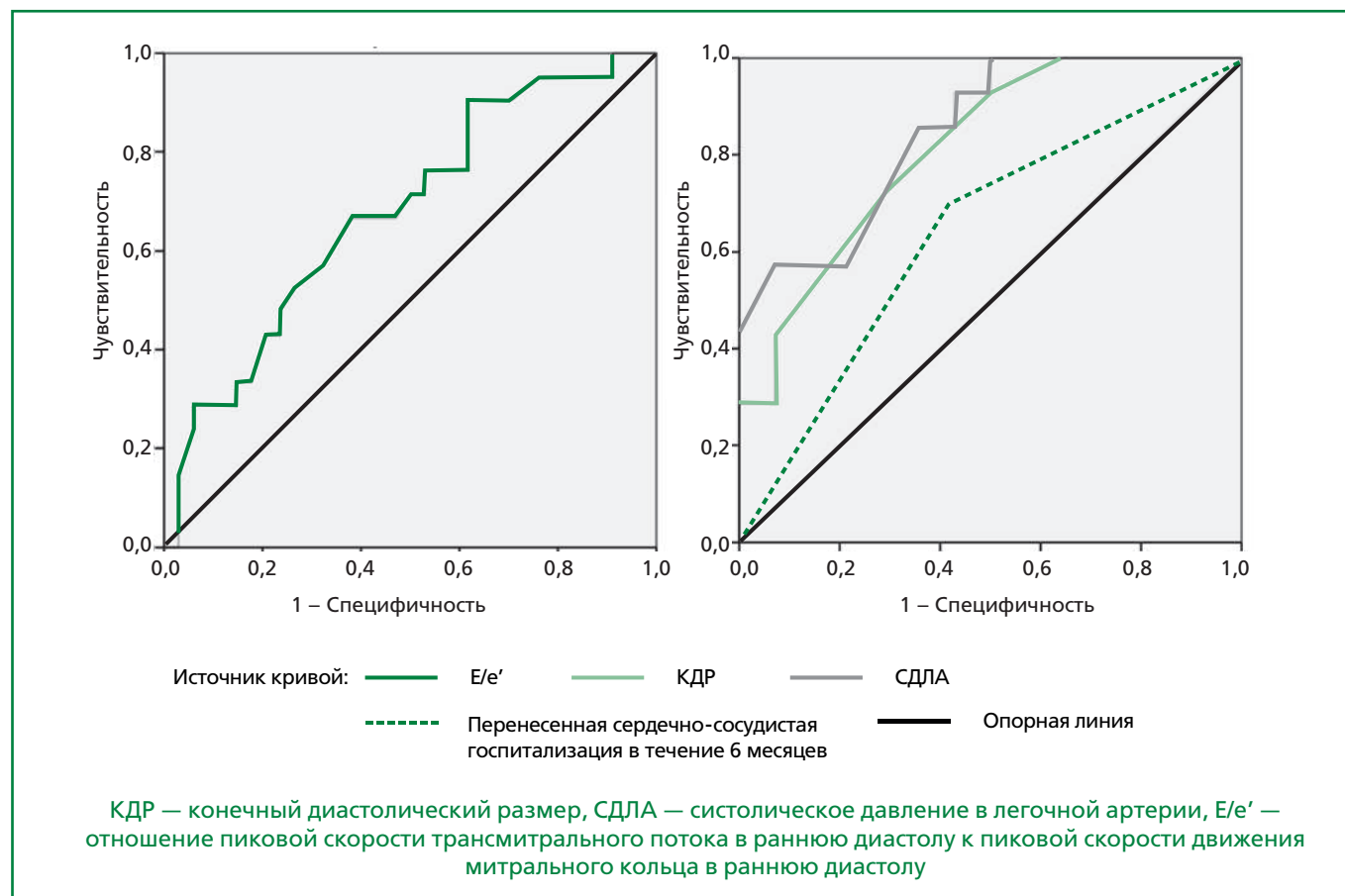


Рисунок 3. Предикторы ранней регоспитализации у пациентов кардиоренометаболического профиля ХСНсФВ по данным ROC-анализа.

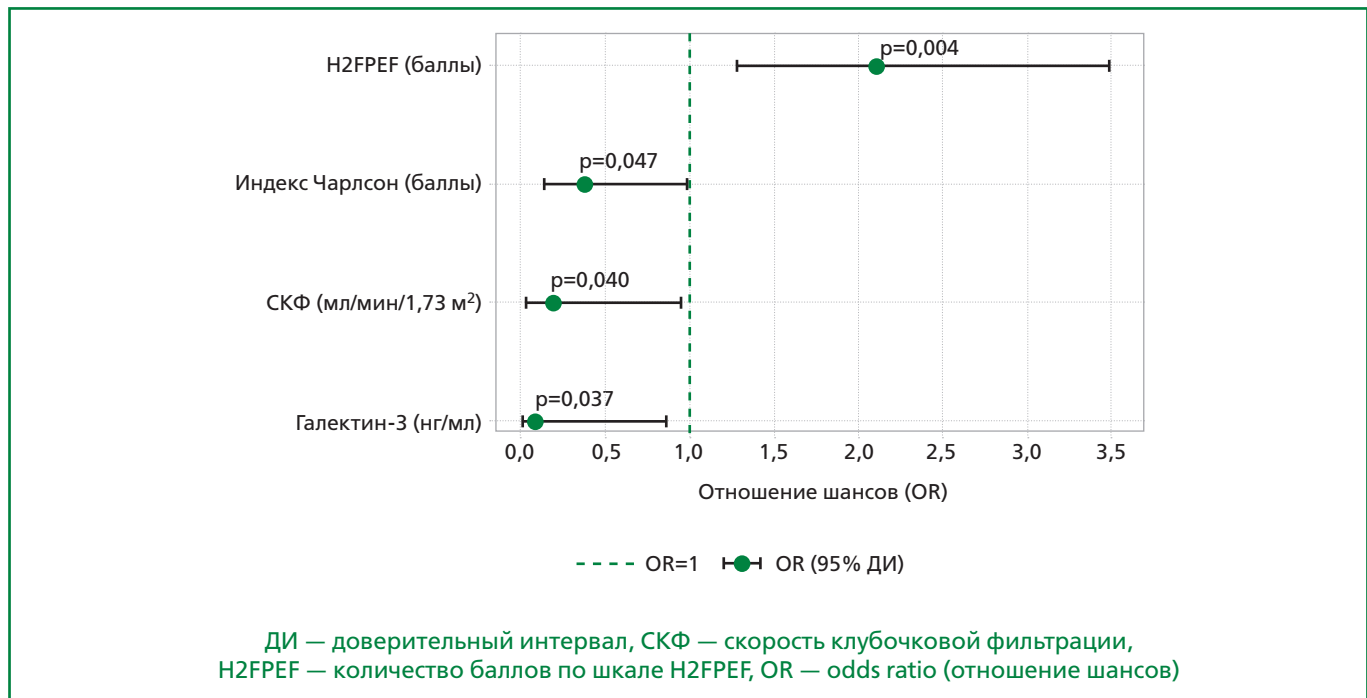


Рисунок 4. Предикторы регоспитализации в течение 6 мес. по сердечно-сосудистой причине для пациентов кардиоренометаболического фенотипа ХСНсФВ.

Полученная модель является статистически значимой, $p < 0,001$. Согласно коэффициенту детерминации Найджелкерка, она учитывает 51,8% факторов, определяющих возможность ранней сердечно-сосудистой регоспитализации. При использовании ранговой корреляции Спирмена установлена статистически значимая прямая связь заметной силы ($p = 0,514$; $p < 0,001$) между ожидаемыми и наблюдаемыми значениями. Чувствительность = 66,7%, специфичность = 89,1%. Графическое изображение этих данных представлено на рис. 4. Оптимальными пороговыми значениями, с наибольшей чувствительностью прогнозирующими риск неблагоприятного исхода, являются: H2FPEF = 6,5 баллов, индекс Чарлсон = 5,5 баллов, СКФ = 36,97 мл/мин/1,73 м², галектин-3 = 1,5 нг/мл.

Обсуждение

ХСНсФВ, в частности кардиоренометаболический фенотип, является многогранным процессом, включающим в себя множество патогенетических факторов, комплексно действующих на больного [13]. ХСНсФВ сложно однозначно диагностировать лабораторными методами. NT-proBNP — наиболее изученный биомаркер, проявляющий при этом широкую вариабельность диагностических пороговых значений в зависимости от пола, возраста, ритма сердца (синусовый или фибрилляция предсердий), наличия ожирения, острой декомпенсации СН, ХБП [14]. Все

больше данных свидетельствует о том, что это не идеальный маркер ХСНсФВ. Существует много внешних факторов, изменяющих его пороговый уровень (< 125 пг/мл), при том, что у больных регистрируются признаки застоя в лёгких, ремоделирования сердца и три четверти пациентов с ХСНсФВ нуждаются в применении диуретиков [15]. Показано, что у симптомных пациентов с уровнем NT-proBNP < 125 пг/мл наблюдалось ухудшение глобальной продольной деформации ЛЖ за 3 года наблюдения. У здоровых людей из контрольной группы такого прогрессирования не обнаружено. Кроме того, женский пол, ожирение, возраст < 75 лет, анемия, длительный прием валсартана+сакубитрила, перенесенный инфаркт миокарда могут снижать значение NT-proBNP. Такие пациенты имеют схожую выраженность симптомов и снижение качества жизни по данным опросников, как и больные с высокими показателями [15, 16]. Таким образом, невысокие значения NT-proBNP у пациентов в возрасте до 75 лет, страдающих ожирением, следует рассматривать не как критерий исключения ХСН, а, напротив, как повод для настороженности в отношении возможного неблагоприятного прогноза.

Галектин-3 во многих исследованиях показал значимую связь с диагнозом ХСНсФВ. Крупное обсервационное исследование Diast-CHF включило 1386 человек с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ и хотя бы 1 фактор риска развития ХСНсФВ (наличие АГ, СД, апноэ во сне, атеросклероза периферических артерий, перенесенного инфаркта/инсульта). За время 10-летнего наблюдения установлено, что уровень галек-

тина-3 более 13,57 нг/мл предсказывал развитие ХСНсФВ, смертность от всех причин и сердечно-сосудистых госпитализаций, независимо от NT-proBNP [17]. В. М. Вассоуче и соавт. продемонстрировали пользу галектина-3 в верификации ХСНсФВ, выявив значимую разницу в его уровнях по сравнению с контрольной группой, обнаружили положительную корреляцию между повышенным уровнем галектина-3 и степенью диастолической дисфункции, фиброза миокарда, показали, что галектин-3 является независимым прогностическим фактором не только повторной госпитализации при ХСНсФВ, но и общей смертности [18]. При этом, имеются работы, в которых более низкие уровни галектина-3 имеют значение у пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ, ХСНсФВ и метаболическими нарушениями. В исследовании А. А. Снетковой и соавт. средний уровень этого биомаркера у больных с СД и ХСНсФВ составил 0,92 нг/мл [0,89; 1,01] [19]. В представленной работе низкие значения галектина-3 явились предиктором ранней сердечно-сосудистой регоспитализации. С одной стороны, низкие показатели галектина-3 могут быть связаны с применением тест-систем другого производителя, так как согласно инструкции, максимальная определяемая концентрация составляет 10 нг/мл, с другой стороны, на его уровень могла повлиять медикаментозная терапия ХСН и сопутствующих заболеваний. Известно, что важным стимулятором экспрессии этой молекулы является альдостерон, поэтому необходимо учитывать влияние терапии антагонистами альдостерона, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина II [17].

В научных работах по изучению sST2 при ХСНсФВ получены самые разные уровни этого показателя — от 0,26 нг/мл до 67,9 нг/мл, данные о его клинической пользе противоречивы. В работе В. И. Подзолкова и соавт. предиктором неблагоприятного прогноза (смерти по любой причине) у пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ >40% явилось пороговое значение sST2 >27,1 нг/мл [20]. Применение логарифмического масштабирования позволяет сгладить эти различия. Выявлено, что при динамическом повышении sST2 на единицу логарифмического увеличения ($\ln$, $e \approx 2,72$), в 6,52 раза увеличивался риск комбинированной конечной точки смерти от всех причин и госпитализации по поводу декомпенсации СН [21].

Повышенный уровень CML ассоциирован с более тяжелым функциональным классом ХСН и является независимым предиктором увеличения смертности у пациентов как с ХСНсФВ, так и с ХСН с низкой ФВ ЛЖ [22]. HIF-1 α и CML — это новые молекулы, не имеющие четких референсных значений и требующие дальнейшего изучения их роли в патогенезе ХСН и влиянии на прогноз больных.

Эхокардиографические параметры демонстрируют важные гемодинамические изменения. Уве-

личение КДР указывает на дилатацию ЛЖ, связанную с перегрузкой объемом или давлением, является признаком прогрессирующего ремоделирования сердца, ухудшает его функцию, увеличивает риск осложнений. Повышение СДЛА свидетельствует об увеличении нагрузки на правый желудочек, может привести к его дисфункции и дальнейшему ухудшению прогноза. Установлено, что высокое СДЛА связано с повышенным риском госпитализаций и смертности у пациентов с ХСНсФВ [23].

В основе ХСНсФВ и ХБП лежат схожие патофизиологические механизмы, такие как чрезмерная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем, а также повышенный окислительный стресс, что способствует увеличению жесткости сосудов и может вызывать гипертрофию ЛЖ, фиброз миокарда и диастолическую дисфункцию [24]. Проведенное исследование подтверждает данный факт, демонстрируя отрицательное влияние снижения ренальной функции на краткосрочный прогноз пациента.

Таким образом, получена модель прогнозирования ранней сердечно-сосудистой регоспитализации у пациентов кардиоренометаболического профиля ХСНсФВ. Следует отметить, что J. Ну и соавт. была разработана прогностическая номограмма для оценки риска 30-дневной повторной госпитализации у пациентов с сердечной недостаточностью. С использованием LASSO-регрессии были выделены 13 независимых предикторов, включая возраст, пол, уровень цистатина С, альбумина, ширины распределения эритроцитов, нейтрофилов, NT-proBNP, высокочувствительного тропонина Т, миоглобина, ФВ ЛЖ, КДР, а также наличие дислипидемии, фибрилляции предсердий. Построенная модель продемонстрировала удовлетворительные характеристики (AUC = 0,653; 95% ДИ: 0,608-0,698) [25]. Полученная в представленном исследовании модель уникальна именно для применения среди пациентов кардиоренометаболического профиля ХСНсФВ и удобна для практического врача — формула включает в себя всего 4 показателя, при этом охватывает клинические, лабораторные аспекты, а также ЭхоКГ-параметры через призму шкалы H2FPEF. Использование данного прогностического инструмента позволит легко выявлять пациентов высокого риска раннего неблагоприятного исхода в реальной клинической практике.

Ограничения исследования

Ограничениями исследования являются малая выборка пациентов, короткое время наблюдения, отсутствие контрольной группы здоровых добровольцев и анализа медикаментозной терапии.

Заключение

Обнаружен значимый вклад факта сердечно-сосудистой госпитализации, показателей КДР, СДЛА, H2FPEF-баллов, СКФ и галектина-3 в прогнозировании неблагоприятных краткосрочных исходов у больных кардиоренометаболического фенотипа ХСНсФВ. Учитывая вышеперечисленные ограничения, очерчи-

ваются перспективы для дальнейшего исследования в этой области.

Отношения и Деятельность: нет.
Relationships and Activities: none.

Финансирование: нет.
Funding: none.

References / Литература

- Shlyakhto EV, Belenkov YuN, Boytsov SA, et al. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation "PRIORITET-CHF": initial characteristics and treatment of the first included patients. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(10):5593. (In Russ.) [Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации «ПРИОРИТЕТ-ХСН»: исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. Российский кардиологический журнал. 2023;28(10):5593]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5593.
- Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al.; American Heart Association. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. Circulation. 2023;148(20):1606-35. DOI:10.1161/CIR.0000000000001184.
- Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, et al. Clinical Phenogroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Detailed Phenotypes, Prognosis, and Response to Spironolactone. JACC Heart Fail. 2020;8(3):172-84. DOI:10.1016/j.jchf.2019.09.009.
- Gu J, Pan JA, Lin H, et al. Characteristics, prognosis and treatment response in distinct phenogroups of heart failure with preserved ejection fraction. Int J Cardiol. 2021;323:148-54. DOI:10.1016/j.ijcard.2020.08.065.
- Chen H, Chhor M, Rayner BS, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of current biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. Arch Cardiovasc Dis. 2021;114(12):793-804. DOI:10.1016/j.acvd.2021.10.007.
- McCullough PA, Olobatoke A, Vanhecke TE. Galectin-3: a novel blood test for the evaluation and management of patients with heart failure. Rev Cardiovasc Med. 2011;12(4):200-10. DOI:10.3909/ricm0624.
- Aimo A, Januzzi JL Jr, Bayes-Genis A, et al. Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2019;74(17):2193-203. DOI:10.1016/j.jacc.2019.08.1039.
- Ponomareva OV, Smirnova EA. Modern View on the Role of Myocardial Fibrosis and Its Biochemical Markers in Diagnosis of Chronic Heart Failure. Science of the young (Eruditio Juvenium). 2024;12(2):303-16. (In Russ.) [Пономарева О.В., Смирнова Е.А. Современный взгляд на роль фиброза миокарда и его биохимических маркеров в диагностике хронической сердечной недостаточности. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2024;12(2):303-16]. DOI:10.23888/HMJ2024122303-316.
- Kalinin RE, Suchkov IA, Raitsev SN, et al. Role of Hypoxia-Inducible Factor 1α in Adaptation to Hypoxia in the Pathogenesis of Novel Coronavirus Disease 2019. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2024;32(1):133-44. (In Russ.) [Калинин Р.Е., Сучков И.А., Райцев С.Н. и др. Роль фактора, индуцируемого гипоксией, 1α при адаптации к гипоксии в патогенезе новой коронавирусной болезни 2019. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2024;32(1):133-44]. DOI:10.17816/PAVLOVJ165536.
- Khan MI, Ashfaq F, Alsayegh AA, et al. Advanced glycation end product signaling and metabolic complications: Dietary approach. World J Diabetes. 2023;14(7):995-1012. DOI:10.4239/wjcd.v14.i7.995.
- 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. (In Russ.) [Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Larina VN, Lunev VI, Alekhin MN. Left ventricular global function index: prognostic value in patients with heart failure aged 60 years and older. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(5):2404. (In Russ.) [Ларина В.Н., Лунев В.И., Алехин М.Н. Индекс глобальной функции левого желудочка: прогностическое значение у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в возрасте 60 лет и старше. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2404]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2404.
- Capone F, Sotomayor-Flores C, Bode D, et al. Cardiac metabolism in HFpEF: from fuel to signalling. Cardiovasc Res. 2023;118(18):3556-75. DOI:10.1093/cvr/cvac166.
- Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6162. (In Russ.) [Галевич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6162]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-6162.
- Kondo T, Campbell R, Jhund PS, et al. Low Natriuretic Peptide Levels and Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. JACC Heart Fail. 2024;12(8):1442-55. DOI:10.1016/j.jchf.2024.04.027.
- Clemente G, Soldano JS, Tuttolomondo A. Heart Failure: Is There an Ideal Biomarker? Rev Cardiovasc Med. 2023;24(11):310. DOI:10.31083/j.rcm2411310.
- Trippel TD, Mende M, Düngen HD, et al. 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. ESC Heart Fail. 2021;8(2):829-41. DOI:10.1002/ehf2.13174.
- Baccouche BM, Rhodenhiser E. Galectin-3 and HFpEF: Clarifying an Emerging Relationship. Curr Cardiol Rev. 2023;19(5):19-26. DOI:10.2174/1573403X19666230320165821.
- Snetkova AA, Timofeeva NYu, Zadionchenko VS. Diagnostic value of galectin-3 level in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(2):139-43. (In Russ.) [Снеткова А.А., Тимофеева Н.Ю., Задюнченко В.С. Диагностическая ценность уровня галектина-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(2):139-43]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-2-139-143.
- Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Tolmacheva AV, et al. Prognostic significance of NT-proBNP and sST2 in patients with heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2023;19(4):310-9. (In Russ.) [Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Толмачева А.В. и др. Прогностическая значимость биомаркеров NT-proBNP и sST2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(4):310-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2919.
- Shi Y, Liu J, Liu C, et al. Diagnostic and prognostic value of serum soluble suppression of tumorigenicity-2 in heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2022;9:937291. DOI:10.3389/fcvm.2022.937291.
- Hartog JW, Voors AA, Bakker SJ, et al. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. Eur J Heart Fail. 2007;9(12):1146-55. DOI:10.1016/j.ejheart.2007.09.009.
- Obokata M, Reddy YNV, Borlaug BA. Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Understanding Mechanisms by Using Noninvasive Methods. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13(1 Pt 2):245-57. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.12.034.
- Bonacchi G, Rossi VA, Garofalo M, et al. Pathophysiological Link and Treatment Implication of Heart Failure and Preserved Ejection Fraction in Patients with Chronic Kidney Disease. Biomedicine. 2024;12(5):981. DOI:10.3390/biomedicine12050981.
- Hu J, He Z, Cheng L, et al. A Predictive Model of Early Readmission for Patients with Heart Failure. J Vasc Dis. 2022;1(2):88-96. DOI:10.3390/jvd1020010.

Сведения об Авторах/About the Authors

Пономарева Ольга Владимировна [Olga V. Ponomareva]

eLibrary SPIN 5495-9711, ORCID 0000-0003-1298-5524

Смирнова Елена Амишевна [Elena A. Smirnova]

eLibrary SPIN 6503-8046, ORCID 0000-0003-0334-6237

Никифоров Александр Алексеевич [Alexander A. Nikiforov]

eLibrary SPIN 8366-5282, ORCID 0000-0002-7364-7687

Никифорова Лариса Владимировна [Larisa V. Nikiforova]

eLibrary SPIN 8735-8565, ORCID 0000-0003-4369-0729