

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.И. Шведов, А.В. Беляков, К.Р. Агаларова, В.И. Подзолков

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить профиль кардиобиомаркеров (N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида – NT-proBNP, растворимого стимулирующего фактора роста, кодируемого геном 2, – sST2, галектина-3, копептина) в кластерах, выделенных на основании клинико-anamnestических и функциональных данных, у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной (ХСНсФВ) и умеренно сниженной фракцией выброса (ХСНунФВ) левого желудочка (ЛЖ).

Материалы и методы. В исследование включены 135 пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ > 40%. Все больные подписали информированное согласие. **Результаты.** В исследовании пациенты были старшего возраста – 76 [65; 82] лет; 56% – женщины. Наиболее частыми коморбидными заболеваниями явились гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца, в том числе перенесенный острый инфаркт миокарда, хроническая болезнь почек (ХБП), ожирение и фибрилляция предсердий (ФП). В ходе кластерного анализа выделено 4 кластера: 1-й – ишемический, в котором преобладали мужчины в возрасте 64,0 [57,5; 76,3] года с ишемической болезнью сердца и перенесенным инфарктом миокарда и хронической обструктивной болезнью легких; 2-й – гипертонический, представленный пожилыми женщинами 80,0 [74,3; 85,5] года с гипертонической болезнью; 3-й – дезадаптивный с полиорганной дисфункцией – представлен пожилыми женщинами, имеющими ФП, признаки легочной гипертензии, более низкую ФВ ЛЖ (48 [43; 54]%) и ХБП; 4-й – кардиометаболический – включал пациенток в возрасте 71,0 [60,0; 78,0] года, страдающих ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, ХБП и ФП. У больных 3-го кластера выявлены более высокие концентрации NT-proBNP (1640 [746; 2218] пг/мл; $p=0,0015$), sST2 (25,2 [17,0; 54,5] нг/мл) и галектина-3 – 11,8 [9,5; 14,3] нг/мл и наибольшая однолетняя летальность – 33,3%.

Заключение. Выделено 4 кластера больных с ХСН с ФВ ЛЖ > 40%: ишемический, гипертонический, кардиометаболический и дезадаптивный с полиорганной дисфункцией, отличающийся более высокими показателями NT-proBNP и худшим прогнозом выживаемости. Эти результаты подтверждают гетерогенность ХСНсФВ и ХСНунФВ и создают предпосылки для разработки персонализированных подходов к терапии.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса, умеренно сниженная фракция выброса, фенотипирование, кардиальные биомаркеры, кластеры, коморбидность

Для цитирования: Драгомирецкая Н.А., Толмачева А.В., Иванников А.А., Шведов И.И., Беляков А.В., Агаларова К.Р., Подзолков В.И. Фенотипические кластеры и профиль биомаркеров у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка. Терапевтический архив. 2024;96(12):1137–1143. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203003

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к его наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях нарушения баланса нейрогормональных систем, сопровождающийся неадекватной перфу-

зией органов и тканей и проявляющийся комплексом симптомов: одышкой, слабостью, сердцебиением, повышенной утомляемостью и задержкой жидкости [1].

По данным современных эпидемиологических исследований, более 50% всех пациентов с ХСН имеют сохраненную (ХСНсФВ) и умеренно сниженную фракцию выброса

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] **Драгомирецкая Наталья Александровна** – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского.
E-mail: dragomiretskaya_n_a@staff.sechenov.ru

Толмачева Анастасия Витальевна – аспирант каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Иванников Александр Александрович – аспирант каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Шведов Илья Игоревич – аспирант каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Беляков Артем Владиславович – студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Агаларова Камила Руслановна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

[✉] **Natalia A. Dragomiretskaya.**
E-mail: dragomiretskaya_n_a@staff.sechenov.ru;
ORCID: 0000-0002-6531-6255

Anastasia V. Tolmacheva. ORCID: 0000-0001-6319-4162

Alexander A. Ivannikov. ORCID: 0000-0002-9738-1801

Ilya I. Shvedov. ORCID: 0000-0001-9722-6097

Artyom V. Belyakov. ORCID: 0000-0003-3071-4349

Kamila R. Agalarova. ORCID: 0009-0009-4722-5526

Valery I. Podzolkov. ORCID: 0000-0002-0758-5609

Phenotypic clusters and biomarkers profile in patients with chronic heart failure with preserved and mildly reduced left ventricular ejection fraction

Natalia A. Dragomiretskaya✉, Anastasia V. Tolmacheva, Alexander A. Ivannikov, Ilya I. Shvedov, Artyom V. Belyakov, Kamila R. Agalarova, Valery I. Podzolkov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the profile of cardiac biomarkers (NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide, sST2 – soluble growth stimulation expressed gene 2, galectin-3, copeptin) in clusters of patients with chronic heart failure with preserved (CHFpEF) and mildly reduced (CHFmrEF) left ventricular (LV) ejection fraction (EF).

Materials and methods. The study included 135 patients with CHF and LV EF>40%. All patients signed informed consent.

Results. Patients in the study were of senior age – 76 [65; 82] years; 56% are women. The most common comorbid diseases were hypertension and ischemic heart disease, including previous AMI, CKD, obesity and AF. During the cluster analysis, 4 clusters were identified: 1 – “ischemic”, in which men aged 64 [57.5; 76.3] years old with coronary artery disease and previous myocardial infarction and COPD. 2 – “hypertensive”, represented by elderly women 80.0 [74.3; 85.5] years old with arterial hypertension. 3 – “maladaptive with multiple organ disorders” – represented by elderly women with AF, signs of pulmonary hypertension, lower LV EF (48 [43; 54]%) and CKD. 4 – “cardiometabolic” – included female patients aged 71 [60.0; 78.0] years old, with obesity and type 2 diabetes, CKD and AF. In patients of cluster 3 there were higher concentrations of NT-proBNP (1640 [746; 2218] pg/ml; $p=0.0015$), sST2 (25.2 [17.0; 54.5] ng/ml) and galectin-3 – 11.8 [9.5; 14.3] ng/ml and the highest one-year mortality rate – 33.3%.

Conclusion. Four distinct clusters of CHF with LV EF>40% patients were identified that differed in clinical characteristics, heart failure biomarkers and prognosis: ischemic, hypertensive, cardiometabolic and maladaptive with multiple organ dysfunction. These results confirm the heterogeneity of CHFpEF and CHFmrEF and create the prerequisites for the development of personalized approaches to therapy.

Keywords: chronic heart failure, preserved left ventricular ejection fraction, mildly reduced left ventricular ejection fraction, phenotyping, cardiac biomarkers, clusters, comorbidities

For citation: Dragomiretskaya NA, Tolmacheva AV, Ivannikov AA, Shvedov II, Belyakov AV, Agalarova KR, Podzolkov VI. Phenotypic clusters and biomarkers profile in patients with chronic heart failure with preserved and mildly reduced left ventricular ejection fraction. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(12):1137–1143. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203003

(ХСНунФВ) левого желудочка (ЛЖ) [2, 3]. Более значимый рост числа пациентов с диастолической дисфункцией специалисты объясняют увеличением средней продолжительности жизни населения и увеличением бремени заболеваний, являющихся основными этиологическими факторами ХСНсФВ, таких как гипертоническая болезнь (ГБ), ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД 2), фибрилляция предсердий (ФП) и др. [4]. Гетерогенность этиологических факторов и коморбидных заболеваний, многообразие патогенетических механизмов и отсутствие четких фармакологических подходов к лечению синдрома ХСНсФВ и ХСНунФВ создают основу для более детального изучения данных подгрупп больных. Одним из перспективных и изучаемых направлений по преодолению разнородности в группах пациентов с ФВ ЛЖ>40% является фенотипирующий подход к диагностике и лечению указанного синдрома [5, 6].

В соответствии с клиническими рекомендациями повышенный уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (НУП) – NT-proBNP – в сыворотке крови в настоящее время служит «золотым стандартом» лабораторной диагностики ХСНсФВ и ХСНунФВ и рассматривается как маркер неблагоприятного прогноза ХСН [1]. Однако повышение одного этого показателя не может характеризовать активацию всех звеньев патогенеза ХСН, в связи с чем для выявления полиорганных нарушений и оценки прогноза продолжает разрабатываться мультимаркерная диагностическая стратегия с применением комплекса биомаркеров с разными патофизиологическими эффектами [7, 8].

Очевидно, что необходимость использования панели из нескольких биологически активных молекул объясняется большим разнообразием и сложностью биохимических процессов и нейрогуморальных взаимоотношений, приводящих к клиническим проявлениям ХСН. При этом мультимаркерный подход должен быть персонифицирован, т.е.

направлен на детальное выявление наиболее значимых особенностей течения заболевания у конкретных пациентов [8–10]. В связи с этим важным становится поиск новых диагностических и прогностических биомаркеров фиброза и миокардиального стресса [11, 12], из которых наиболее актуальными и широко изучаемыми являются стимулирующий фактор роста, кодируемый геном 2 (growth stimulation expressed gene 2 – ST2), галектин-3 и нейрогормон копеппин [13–15].

Идентификация и характеристика фенотипов ХСН, в том числе с использованием различных биомаркеров, необходимы как для лучшего понимания патофизиологии ХСНсФВ и ХСНунФВ, так и для оптимизации стратегий лечения и улучшения прогноза пациентов. Однако в настоящее время данные о фенотипических группах больных с ХСНсФВ и ХСНунФВ весьма немногочисленны и противоречивы, и в ранее проведенных исследованиях редко учитываются уровни кардиобиомаркеров (КБМ), что и определило **цель** нашего **исследования**: на основании использования клинико-анамнестических, антропометрических и функциональных характеристик провести кластерный анализ пациентов с ХСНсФВ и ХСНунФВ ЛЖ и изучить уровни КБМ миокардиального стресса – NT-proBNP, фиброза – растворимого (soluble) ST2 (sST2), галектина-3 и нейрогормона копеппина в выделенных кластерах.

Материалы и методы

В проспективное одноцентровое исследование включены 135 пациентов (76 женщин и 59 мужчин) с ФВ ЛЖ>40%, госпитализированных в терапевтическую клинику УКБ №4 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» с клиникой ХСН II–IV функционального класса. Критериями включения были диагноз ХСН, установленный на основании клинической картины заболевания,

повышения NT-proBNP>125 пг/мл, параметров ЭхоКГ, возраст старше 18 лет. Критериями невключения явились отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании, возраст младше 18 лет, беременность и кормление грудью, ФВ ЛЖ<40% на момент данной госпитализации или в анамнезе, наличие таких сопутствующих заболеваний, как злокачественные новообразования, острая и тяжелая хроническая болезнь почек (ХБП) со снижением скорости клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, СКФСКД-EPI) <15 мл/мин/1,73 м² и печени, воспалительные заболевания, активная острая или хроническая инфекция, анемия тяжелой степени, СД 1-го типа.

При проведении исследования были соблюдены положения Хельсинкской декларации. Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (протокол №22-22 от 03.11.2022).

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование выполнялось всем больным в соответствии с российскими стандартами проведения ЭхоКГ у взрослых [16] трансторакальным методом на аппарате TOSHIBA XARIO SSA-660A (Япония). ФВ ЛЖ определяли методом Simpson, величину систолического давления в легочной артерии (СДЛА) рассчитывали с помощью модифицированного уравнения Бернулли на основании скорости трикуспидальной регургитации. Легочной гипертензией считали превышение максимального значения СДЛА в покое >30 мм рт. ст.

Всем больным наряду со стандартным физикальным, лабораторным и инструментальным обследованием проводилось количественное определение уровня сывороточных биомаркеров (NT-proBNP, sST2, галектина-3, копептина) плазмы крови методом иммуноферментного анализа.

Статистическую обработку результатов проводили в программах Statistica 12.0, Jamovi 3.2.2. При статистической обработке данных для количественных переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое (*M*) ± стандартное отклонение (*σ*); для переменных с ненормальным распределением – медиану, 25-й и 75-й перцентили – *Me* [Q25; Q75]. Достоверность различий средних значений оценивали с помощью: *t*-критерия Стьюдента (*p* – при нормальном распределении) и *U*-критерия Манна–Уитни (*p* – для переменных с ненормальным распределением). При сравнении частотных показателей для оценки достоверности использовали критерий χ² по Пирсону. Для выявления статистически значимых различий между группами применен критерий Краскела–Уоллиса (one-way ANOVA) с последующим анализом парных различий. Статистически значимым для всех используемых параметров принималось значение менее 0,05. Кластерный анализ выполнен на языке программирования Python версии 3.11, с использованием библиотек Pandas, Numpy и Scikit-learn. Для кластерного анализа использовался алгоритм *k*-средних, оценку качества разделения кластеров проводили на основании значения силуэтной меры связывания, равного 0,02. Оценку выживаемости проводили через 12 мес после включения пациента в исследование. Для анализа 12-месячной выживаемости применен метод Каплана–Мейера, для сравнения кривых использовали log-rank test.

Результаты

Пациенты, включенные в исследование, были преимущественно старшего возраста – 76 [65; 82] лет; 56% из них – женщины. Наиболее частыми коморбидными за-

Параметр	Кластер, %			
	1 (n=30)	2 (n=42)	3 (n=30)	4 (n=33)
Пол				
женский	63,3	38,1	36,7	39,4
мужской	36,7	61,9	63,3	60,6
Возраст старше 75 лет	26,7	71,4	70,0	33,3
ГБ	93,3	100	93,3	97,0
ИБС	80,0	73,8	53,3	54,5
ПИКС	63,3	42,9	36,7	33,3
ФП	23,0	31,0	90,0	72,7
СД 2-го типа	23,3	26,2	13,3	48,5
ХОБЛ	33,3	16,7	23,3	18,2
Пневмония	20,0	33,3	53,3	51,5
Анемия	13,3	19,0	23,3	18,2
СКФ<60 мл/мин/1,73 м ²	6,7	85,7	86,7	87,9
Индекс массы тела >30 кг/м ²	80,0	33,3	23,3	100
СДЛА>30 мм рт. ст.	26,7	23,8	90,0	45,5

Рис. 1. Тепловая карта результатов кластерного анализа пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ>40%. Кластерный анализ выполнен на языке программирования Python версии 3.11 с использованием библиотек Pandas, Numpy и Scikit-learn с применением алгоритма *k*-средних.

Примечание. ПИКС – постинфарктный кардиосклероз.

Fig. 1. Clustered heat map of patients with chronic heart failure with left ventricular ejection fraction <40%. Cluster analysis was performed in the Python programming language version 3.11, using the Pandas, Numpy and Scikit-learn libraries using the *k*-means algorithm.

болеваниями явились ГБ (96,3%) и ишемическая болезнь сердца – ИБС (67,4%), в том числе перенесенный острый инфаркт миокарда – ОИМ (41,5%), ХБП (68,8%), ожирение (60,7%), постоянная и пароксизмальная форма ФП (51,1%).

На основании кластерного анализа с использованием клинико-анамнестических, антропологических и функциональных характеристик выделено 4 фенотипические группы, данные о которых представлены на рис. 1 в виде тепловой карты.

В 1-м кластере (*n*=30, 22%) преобладали относительно молодые пациенты мужского пола, в возрасте 64,0 [57,5; 76,3] года с сохраненной ФВ ЛЖ (56 [49; 61]%), страдающие ГБ (93%) и ИБС (90%), в том числе с перенесенным ОИМ в анамнезе (57%), что позволило обозначить данный фенотип как **ишемический**. Среди некардиальных коморбидных заболеваний в этом кластере отмечен высокий процент хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (33%), что соответствует высокой частоте позитивного статуса курения.

Во 2-м кластере (*n*=42, 31%) преобладали пациенты женского пола (61,9%) более старшего возраста по сравнению с другими группами – 80,0 [74,3; 85,5] года, имеющие длительный анамнез ГБ (100%) и клинические признаки поражения органов-мишеней в виде ИБС и ХБП. Данный фенотип получил название **«гипертонический»**. Медиана ФВ ЛЖ составила 56 [50; 62]%.

В 3-м кластере (*n*=30, 22%) отмечена высокая частота встречаемости лиц женского пола (63,3%) старшего воз-

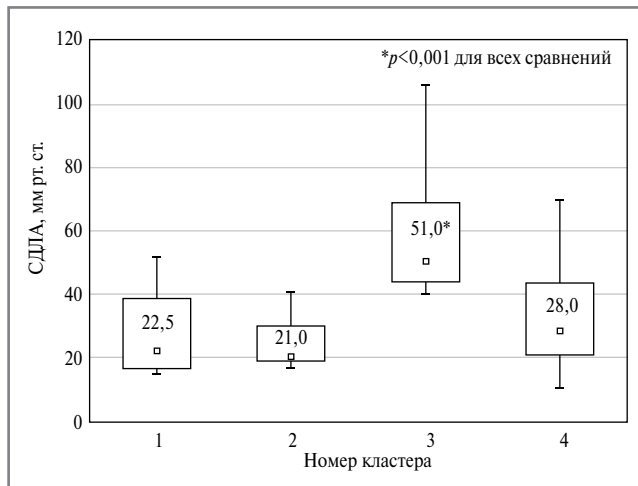


Рис. 2. Показатели СДЛА в кластерах пациентов. При сравнении групп использовали критерий Краскела–Уоллиса.

Fig. 2. Pulmonary artery systolic pressure in patient clusters. The Kruskal–Wallis test was used.

раста, 90% которых страдали пароксизмальной или постоянной формой ФП и имели ЭхоКГ-признаки легочной гипертензии. Медиана максимального СДЛА по данным ЭхоКГ составила 51 [44,5; 68,5] мм рт. ст., что было значительно выше по сравнению с показателями в других кластерах ($p<0,05$; рис. 2). У 90% имелось снижение показателя СКФ СКД-EP1 – менее 60 мл/мин/1,73 м², а у 17% – менее 30 мл/мин/1,73 м². В 23% случаев диагностирована анемия легкой и средней степени тяжести. Для пациентов 3-го кластера также характерными явились значительно более низкие показатели ФВ ЛЖ – 48 [43; 54]% ($p<0,05$). С учетом всех выявленных особенностей данный фенотип обозначен как **дезадаптивный с полиорганной дисфункцией**.

Последний 4-й кластер ($n=33$, 25%) представлен относительно молодыми (до 75 лет) больными женского пола (60,6%). Все они имели ожирение различной степени выраженности, у 48,5% диагностирован СД 2, у 25% – нарушение толерантности к углеводам, что позволило обозначить его как **кардиометаболический**. Помимо метаболических нарушений у пациентов отмечалась высокая частота встречаемости ХБП (87,9%) и ФП (72,7%).

При оценке профиля КБМ у больных 3-го кластера выявлены наиболее высокие концентрации NT-proBNP, sST2 и галектина-3. Однако уровни статистической значимости достигли только различия уровня NT-proBNP ($p=0,0015$; рис. 3).

Пациенты 3-го кластера отличались не только большим количеством кардиальных и некардиальных коморбидных заболеваний, более выраженными структурно-функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы, высокими уровнями КБМ и полиорганной дисфункцией, но и максимальными показателями 12-месячной летальности – 33,3% (рис. 4).

Значимые различия выживаемости выявлены при сравнении 2 и 3-го кластеров. Достоверных различий однолетней летальности между другими кластерами не обнаружено.

Обсуждение

В настоящее время именно пациенты с ФВ ЛЖ >40% составляют наибольший пул всех больных с ХСН, и с каж-



Рис. 3. Показатели КБМ в исследуемых кластерах.

По основной оси (столбчатые диаграммы) – уровни галектина-3, sST2, коцептина (нг/мл). По вспомогательной оси (линейный график) – уровни NT-proBNP (пг/мл).

Fig. 3. Cardiac biomarkers in the clusters. The main axis (bar graphs) shows levels of galectin-3, sST2, copeptin (ng/ml). The extra axis (line graph) shows NT-proBNP levels (pg/ml).

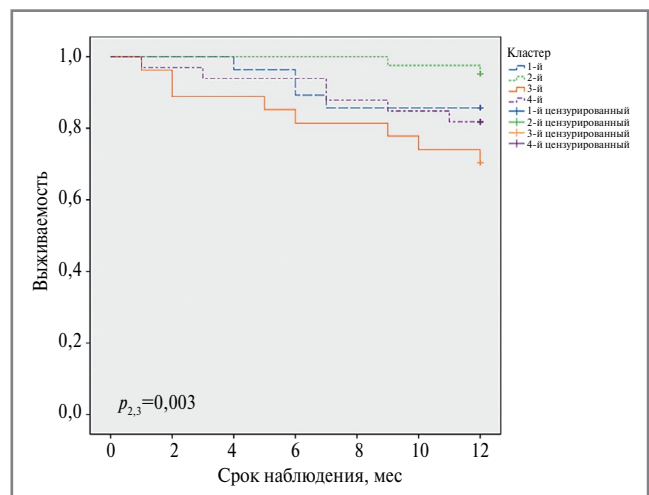


Рис. 4. Кривые 12-месячной выживаемости Каплана–Мейера пациентов в кластерах (logrank test).

Fig. 4. 12-month Kaplan–Meier survival curves of patients by cluster (logrank test).

дым годом их число продолжает расти [3]. Взаимное влияние множества коморбидных заболеваний, сложность патофизиологических механизмов и обусловленные этими факторами особенности клинической картины считаются основными причинами ограниченности эффективных вариантов лечения пациентов данных подгрупп [6, 14]. Эти особенности стали причиной формирования нового диагностического подхода, а именно разделения пациентов на фенотипические кластеры с целью выделения более однородных групп для персонализированной оценки прогноза и определения подхода к терапии [5].

Вместе с тем анализ доступных данных литературы показал, что не сформировано общепринятое представление о кластерах больных с ХСНсФВ >40% и не разработано универсальной клинко-лабораторной модели каждого кластера. Именно поэтому в настоящий момент под фенотипами ХСН по умолчанию понимаются группы, выделяемые только на основании величины ФВ ЛЖ.

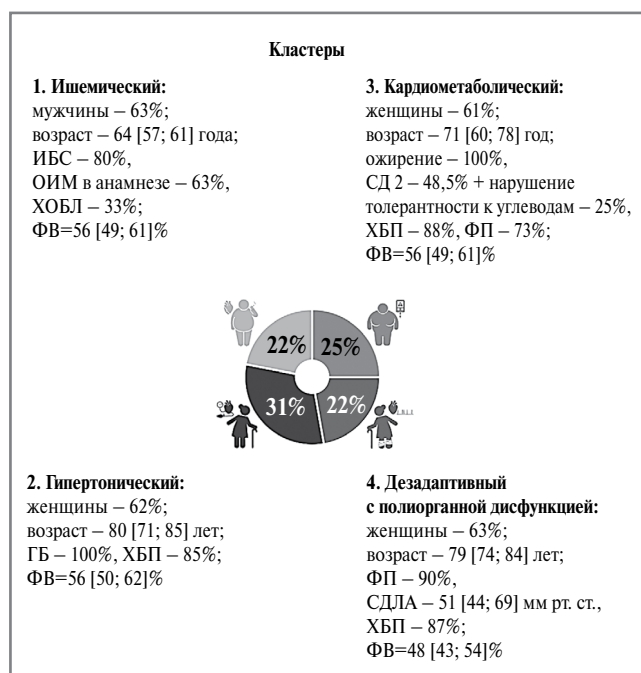


Рис. 5. Фенотипические кластеры пациентов с ХСНсФВ и ХСНунФВ.

Fig. 5. Phenotypic clusters of patients with chronic heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction.

Попытки создания более персонализированных моделей течения ХСНсФВ проводятся примерно 10 лет. Авторы сообщают о выделении от 3 до 7 фенотипических кластеров, основанных на оценке как кардиальных и некардиальных коморбидных заболеваний, так и основных механизмов, лежащих в основе патогенеза ХСНсФВ [6, 17–19]. Одним из первых исследований по фенотипированию пациентов с ХСНсФВ стала работа S. Shah и соавт. (2015 г.) [17], в которой среди пациентов с ХСНсФВ выделено 3 кластера: 1-й – относительно молодые пациенты с низкими уровнями BNP и низким риском госпитализации и смерти; 2-й – пациенты с ожирением, высокой распространенностью СД 2 и синдрома обструктивного апноэ во время сна; 3-й – более пожилые коморбидные пациенты с большей выраженностью почечной дисфункции, наличием легочной гипертензии, дисфункцией правого желудочка и высокими уровнями BNP.

Следует обратить внимание на то, что в основе выделения фенотипов ХСН авторами положены такие функциональные, анамнестические и антропометрические показатели, как ФВ ЛЖ, возраст пациентов, наличие ожирения, ГБ, ИБС, СД 2, признаки почечной дисфункции, а также уровни NT-proBNP, которые использовались и в нашем исследовании. Данные параметры также применялись для фенотипирования в ставшем классическим крупном исследовании Шведского регистра СН [6], включающем 6909 пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ > 50%. По сравнению с нашим исследованием пациенты Шведского регистра были несколько более старшего возраста – 80 [72; 86] лет, но основную когорту также представляли лица женского пола с высокой распространенностью ГБ, ИБС и ФП. В результате кластерного анализа авторами выделено 5 фенотипических групп: 1-й кластер (10% пациентов) – молодые пациенты с низким бременем сопутствующих заболеваний и высокой

долей имплантируемых внутрисердечных устройств; у пациентов 2-го кластера (30%) отмечалась высокая частота встречаемости ГБ и ФП без СД 2; пациенты 3-го кластера (25%) отличались более старшим возрастом и имели множество сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний; пациенты 4-го кластера (15%) страдали ожирением, СД 2 и ГБ; 5-й кластер (20%) представлен пациентами старшего возраста с ИБС, ГБ и ХБП, которым чаще всего назначались диуретики. Худший прогноз отмечен у наиболее коморбидных пациентов 3 и 5-го кластеров.

Сведения об использовании кластерного анализа в фенотипировании больных с ХСН без систолической дисфункции имеются и в отечественной литературе, что указывает на глобальность проблемы и заинтересованность ученых всего мира в поиске путей ее решения. В исследовании Ф.Т. Агеева и соавт. основной целью выделения фенотипов заявлена разработка теоретической базы для персонализированного подхода к лечению сердечно-сосудистых заболеваний [19].

Хотя данные представленных исследований имеют много общих черт с результатами нашей работы, но нельзя не отметить и наличие в каждом из них индивидуальных черт, обусловленных особенностями выборки, критериями включения и невключения пациентов и поставленными целями. Наше исследование имело некоторые особенности по сравнению с ранее проведенными: пул пациентов расширен путем включения больных с ХСНунФВ, этиологическими факторами ХСН у более чем 95% пациентов была ИБС в сочетании с артериальной гипертензией. Более редкие причины ХСН, такие как кардиомиопатии, клапанные пороки сердца и амилоидоз, представлены единичными наблюдениями. Указанные ограничения исследования не позволяют экстраполировать полученные нами данные на больных с неишемической природой ХСН. В отличие от Шведского регистра только 5 (3,7%) пациентов в нашем исследовании имели имплантируемые внутрисердечные устройства (электрокардиостимуляторы), в связи с чем данные параметры не нашли отражения при проведении кластерного анализа.

В нашем исследовании в результате кластеризации выделено 4 кластера, сопоставимых по числу пациентов, но весьма неоднородных по полу, возрасту и коморбидной патологии (рис. 5).

По результатам наших наблюдений в 3 из 4 кластеров большая доля пациентов имела признаки ХБП, что указывает на влияние сопутствующие кардиальной (артериальной гипертензии) и некардиальной (СД 2) патологии не только на развитие ХСН, но и на прогрессирование почечной дисфункции [20]. Именно высокой распространенностью ХБП, вероятно, можно объяснить отсутствие значимых различий концентраций галектина-3, уровень которого, по данным ранее проведенных исследований, имеет обратные корреляции с величиной СКФ и мало зависит от величины ФВ ЛЖ и степени тяжести ХСН [21].

Особенностью дизайна данного исследования следует считать применение многомаркерного подхода с определением целого ряда нейрогуморальных маркеров (NT-proBNP, копептина) и маркеров воспаления и фиброза (галектина-3 и ST2) [17, 22], в то время как европейскими и отечественными авторами в предшествующих работах в качестве биомаркеров ХСН использовались преимущественно НУП [11, 12, 14]. В ранее опубликованных работах наиболее высокие уровни НУП отмечены у больных с более высоким бременем сопутствующей патологии и признаками более выраженной диастолической дисфункции.

В исследовании Е.А. Полуниной и соавт. на основании кластерного анализа клинических, инструментальных и лабораторных показателей, включая NT-proBNP, галектин-3, трансформирующий фактор роста β , матриксную металлопротеиназу I типа, ее тканевой ингибитор и ряд других молекул, 345 пациентов с ХСН и различным уровнем ФВ ЛЖ разделены на 4 кластера: фиброзно-ригидный, фиброзно-воспалительный, воспалительно-деструктивный, дилатационно-дезадаптивный [23]. Поскольку в данной работе проводилась кластеризация больных с ХСН с любым уровнем ФВ ЛЖ, в том числе менее 40%, использование выделенных авторами фенотипов на нашей когорте больных с ФВ ЛЖ > 40% представляется некорректным.

Перспективная часть исследования, посвященная оценке влияния изученных клинико-анамнестических факторов на течение ХСН с ФВ ЛЖ > 40% и ее исходы у обследованных пациентов, продемонстрировала худшие показатели однолетней выживаемости у пациентов в 3-м кластере. Характерно, что именно у этих больных имелось сочетание таких факторов, как возраст старше 75 лет, ФВ ЛЖ < 50% и повышенные уровни NT-proBNP, негативная предикторная роль которых показана ранее [24].

Заключение

На основании проведенного анализа выделено 4 кластера больных с ХСН с ФВ ЛЖ > 40%: ишемический, гипертонический, кардиометаболический и дезадаптивный с полиорганной дисфункцией. Пациенты последнего отличались значительно более высокими показателями NT-proBNP и худшим прогнозом выживаемости.

Ограничениями нашего исследования является его одноцентровый характер и относительно небольшое число участников с преимущественно гипертонической и ишемической природой ХСН.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) (протокол №22-22 от 03.11.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Minutes No. 22-22 dated 03.11.2022). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Список сокращений

ГБ – гипертоническая болезнь
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КБМ – кардиобиомаркер
ЛЖ – левый желудочек
НУП – натрийуретический пептид
ОИМ – острый инфаркт миокарда
СД – сахарный диабет
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ФВ – фракция выброса
ФП – фибрилляция предсердий
ХБП – хроническая болезнь почек
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
ХСНунФВ – хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса
ЭхоКГ – эхокардиография, эхокардиографический
CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) – Сотрудничество по эпидемиологии хронической болезни почек
NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида
sST2 (soluble growth stimulation expressed gene 2) – растворимый стимулирующий фактор роста, кодируемый геном 2

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083 [Russian Society of Cardiology (RSC) 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
2. Бойцов С.А. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):5-8 [Boytsov SA. Chronic heart failure: Evolution of etiology, prevalence and mortality over the past 20 years. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(1):5-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.01.201317
3. Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: A comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023;118(17):3272-87. DOI:10.1093/cvr/cvac013
4. Рейтлат О.М., Айрапетян А.А., Лазарева Н.В., и др. Создание регистров как один из механизмов улучшения медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью. Состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2023;95(9):739-45 [Reitlat OM, Airapetian AA, Lazareva NV, et al. Creation of registers as one of the mechanisms for improving medical care for patients with chronic heart failure. Problem state. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(9):739-45 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.09.202370
5. Цыганкова О.В., Веретюк В.В. Фенотипические кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса: новые данные и перспективы. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4436 [Tsygankova OV, Veretyuk VV. Phenotypic clusters in heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: new data and perspectives.

- Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4436 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4436
6. Uijl A, Savarese G, Vaartjes J, et al. Identification of distinct phenotypic clusters in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):973-82. DOI:10.1002/ehf.2169
 7. Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее. *Кардиология*. 2021;61(5):4-16 [Kozhevnikova MV, Belenkov YuN. Biomarkers in heart failure: Current and future. *Kardiologiya*. 2021;61(5):4-16 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.5.n1530
 8. Michalska-Kasiczak M, Bielecka-Dabrowa A, von Haehling S, et al. Biomarkers, myocardial fibrosis and co-morbidities in heart failure with preserved ejection fraction: An overview. *Arch Med Sci*. 2018;14(4):890-909. DOI:10.5114/aoms.2018.76279
 9. Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Скворцов А.А., и др. Многомаркерный подход в стратификации риска у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2019;59(1S):53-64 [Protasov VN, Narusov OYu, Skvortsov AA, et al. Multimarker approach in risk stratification of patients with decompensated heart failure. *Kardiologiya*. 2019;59(1S):53-64 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2637
 10. Moliner P, Lupón J, Barallat J, et al. Bio-profiling and bio-prognostication of chronic heart failure with mid-range ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2018;257:188-92. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.01.119
 11. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2022;27(2):625-43. DOI:10.1007/s10741-021-10105-w
 12. Гракова Е.В., Копьева К.В., Тепляков А.Т., и др. Прогностическая роль ST2 у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с нарушением углеводного обмена. *Терапевтический архив*. 2019;91(1):32-7 [Grakova EV, Kopeva KV, Teplyakov AT, et al. Prognostic role of ST2 in patients with chronic heart failure of ischemic etiology and carbohydrate metabolism disorders. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(1):32-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.01.000025
 13. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Казадаева А.В., и др. Взаимосвязи активности нейрогормональных систем и параметров внутрисердечной гемодинамики у больных хронической сердечной недостаточностью: фокус на галектин-3. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):4957 [Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Kazadaeva AV, et al. Relationships between the activity of neurohormonal systems and intracardiac hemodynamics in patients with heart failure: Focus on galectin-3. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):4957 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-4957
 14. Merino-Merino A, Gonzalez-Bernal J, Fernandez-Zoppino D, et al. The role of galectin-3 and ST2 in cardiology: A short review. *Biomolecules*. 2021;11(8):1167. DOI:10.3390/biom11081167
 15. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., и др. Значение копептина в диагностике и прогнозе течения сердечно-сосудистых заболеваний. *Клиническая медицина*. 2020;98(3):203-9 [Aliyeva AM, Almazova II, Pinchuk TV, et al. The value of copeptin in the diagnosis and prognosis of cardiovascular diseases. *Clinical Medicine*. 2020;98(3):203-9 (in Russian)]. DOI:10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209
 16. Алехин М.Н., Бартош-Зеленая С.Ю., Берестень Н.Ф., и др. Стандартизация проведения трансторакальной эхокардиографии у взрослых: консенсус экспертов Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) и Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики (РАСФД). *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2021;2:63-79 [Alekhin MN, Bartosh-Zelenaya SYu, Beresten NF, et al. Standardization of transthoracic echocardiography in adults: an expert consensus statement from the Russian Association of Specialists in Ultrasound Diagnostics in Medicine (RASUDM) and the Russian Association of Specialists in Functional Diagnostics (RASFD). *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2021;2:63-79 (in Russian)]. DOI:10.24835/1607-0771-2021-2-63-79
 17. Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015;131(3):269-79. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010637
 18. Segar MW, Patel KV, Ayers C, et al. Phenomapping of patients with heart failure with preserved ejection fraction using machine learning-based unsupervised cluster analysis. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(1):148-58. DOI:10.1002/ehf.1621
 19. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы. *Кардиология*. 2022;62(7):44-53 [Ageev FT, Ovchinnikov AG. Treatment of patients with heart failure and preserved ejection fraction: Reliance on clinical phenotypes. *Kardiologiya*. 2022;62(7):44-53 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2022.7.n2058
 20. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология*. 2021;25(5):10-82 [Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2021;25(5):10-82 (in Russian)]. DOI:10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-82
 21. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Казадаева А.В., и др. Галектин-3 как маркер кардиоренального синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022;18(2):153-9 [Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Kazadaeva AV, et al. Galectin-3 as a marker of cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(2):153-9 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-04.
 22. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Столбова С.К., Русин И.С. Ассоциации уровней NT-proBNP и гепсидина с клинико-лабораторными параметрами у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2587 [Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Stolbova SK, Rusinov IS. Associations of NT-proBNP and hepcidin levels with clinical and laboratory parameters in patients with heart failure with various severity of left ventricular systolic dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2587 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-88002020-2587
 23. Полунина Е.А., Воронина Л.П., Попов Е.А., и др. Прогностические алгоритмы прогрессирования хронической сердечной недостаточности в зависимости от клинического фенотипа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(3):41-7 [Polunina EA, Voronina LP, Popov EA, et al. Prognostic algorithms for the progression of chronic heart failure depending on the clinical phenotype. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(3):41-7 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-3-41-47
 24. 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 [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 Russian)]. DOI:10.20996/10.20996/1819-6446-2023-2919

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.12.2023



OMNIDOCTOR.RU