

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

На правах рукописи



Кожевникова Мария Владимировна

**Метаболомное профилирование в диагностике и прогнозировании
хронической сердечной недостаточности различной этиологии**

3.1.20. Кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН
Беленков Юрий Никитич

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	18
1.1 Классификации хронической сердечной недостаточности	19
1.2 Фенотипирование хронической сердечной недостаточности	25
1.3 Патогенез хронической сердечной недостаточности	29
1.3.1 Этиология хронической сердечной недостаточности	30
1.3.2 Современные представления об изменениях структуры и функции сердца при артериальной гипертензии	31
1.3.3 Изменения структуры и функции сердца при ишемической болезни сердца.....	32
1.3.4 Молекулярные механизмы ремоделирования сердца	33
1.3.4.1 Кардиомиоциты: гибель кардиомиоцитов и гипертрофия	34
1.3.4.2 Внеклеточный матрикс и фибробласты: фиброз	36
1.4 Метаболические нарушения в патогенезе сердечной недостаточности	37
1.4.1 Энергетический метаболизм сердца	37
1.4.2 Изменения энергетического метаболизма на разных этапах сердечно-сосудистого континуума.....	39
1.5 Метаболомное профилирование.....	44
1.5.1 Метаболомное профилирование у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца.....	44
1.5.2 Метаболомное профилирование у пациентов с хронической сердечной недостаточностью	48
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
2.1 Общий протокол клинического исследования, дизайн исследования	50
2.2 Методы обследования.....	58
2.2.1 Общеклинические методы обследования	58
2.2.2 Лабораторные методы обследования	58
2.2.3 Инструментальные исследования.....	59

2.2.4 Исследование метаболомного профиля.....	61
2.2.4.1 Забор крови и пробоподготовка для последующего определения метаболитов	61
2.2.4.2 Целевое метаболомное профилирование.....	61
2.3 Методы статистической обработки.....	62
2.3.1 Предварительная подготовка данных	62
2.3.2 Оценка влияния факторов	63
2.3.3 Описательная статистика, различия p-value	63
2.3.4 Анализ выживаемости	64
2.3.5 Построение взвешенных корреляционных сетей	65
2.3.6 Построение классификационных моделей машинного обучения	65
2.3.6.1 Подготовка данных для обучения	65
2.3.6.2 Выбор алгоритмов машинного обучения	66
2.3.6.3 Процесс обучения моделей машинного обучения.....	67
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	69
3.1 Характеристика участников исследования.....	69
3.1.1 Характеристика исследуемых групп пациентов	69
3.1.2 Сравнительный анализ лабораторных обследований пациентов исследуемых групп.....	75
3.1.3 Характеристика пациентов группы хронической сердечной недостаточности	77
3.2 Метаболомный анализ	81
3.2.1 Дизайн метаболомного анализа и подготовка данных.....	81
3.2.2 Применение метода главных компонент для устранения выбросов	82
3.2.3 Обнаружение факторов, оказывающих влияние на результат метаболомного профилирования.....	83
3.3 Сравнительный метаболомный анализ исследуемых групп (контроль, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность).....	86

3.4 Анализ групп по стадиям хронической сердечной недостаточности на основе сердечно-сосудистого континуума	91
3.4.1 Распределение пациентов по этапам сердечно-сосудистого континуума	91
3.4.2 Сравнительный метаболомный анализ групп пациентов, распределенных по стадиям сердечной недостаточности на основе сердечно-сосудистого континуума.....	96
3.5 Сравнительный метаболомный анализ у пациентов с различными фенотипами хронической сердечной недостаточности по фракции выброса левого желудочка	106
3.6 Кластеризация пациентов с хронической сердечной недостаточностью на основе метаболомного профилирования	112
3.6.1 Иерархическая кластеризация на основе метаболомного анализа	113
3.6.2 Сравнительный анализ значимых метаболитов в классификационной модели кластеризации	115
3.6.3 Корреляционный анализ значимых метаболитов с параметрами ремоделирования миокарда.....	120
3.6.4 Клинический анализ групп кластеризации, основанный на метаболомном профилировании.....	122
3.7 Анализ связи сопутствующей патологии с изменением метаболомного профиля	131
3.8 Анализ выживаемости пациентов с хронической сердечной недостаточностью	135
3.8.1 Выживаемость пациентов с хронической сердечной недостаточностью	135
3.8.2 Сравнительный анализ выживаемости у пациентов с различной траекторией изменения фракции выброса левого желудочка	136
3.8.3 Сравнительный анализ выживаемости у пациентов с различными метаболомными кластерами.....	142
3.9 Клинические примеры определения метаболомных кластеров сердечной недостаточности	149
3.9.1 Клинический пример кластера 1.....	149

3.9.2 Клинический пример кластера 2.....	152
3.9.3 Клинический пример кластера 3.....	156
3.9.4 Клинический пример кластера 4.....	159
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	164
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	197
ВЫВОДЫ	200
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	202
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	203
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	208

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Последние десятилетия ознаменовались высоким ростом заболеваемости сердечной недостаточностью (СН). В настоящее время более 64 миллионов человек во всем мире страдают СН, и, как ожидается, распространенность будет продолжать расти [106]. Сердечная недостаточность по-прежнему ассоциирована с высокой летальностью, достигающей 50% в течение 5 лет [106, 195]. Одной из сложностей, сопутствующих диагностике и лечению СН, является ее высокая гетерогенность, которая объясняется разнообразием причин возникновения СН, патофизиологических механизмов ее развития, наличием сопутствующих заболеваний и факторов окружающей среды. Для принятия правильного решения в отношении выбора тактики ведения большую роль играет классификация заболевания, так как именно она определяет алгоритм ведения пациента. На сегодняшний день предложено несколько классификаций СН, каждая из которых имеет преимущества и недостатки [32, 52, 234]. Стремительное развитие молекулярно-биологических, генетических и биоинформационных технологий, а также появление широкого спектра визуализирующих методик привели к эволюции представлений о патофизиологии СН и послужили толчком для внедрения нового подхода к дифференцированию пациентов с СН – фенотипированию. Поиск фенотипов основан на сочетании клинической характеристики пациентов и данных об уникальных патофизиологических механизмах, учитывающих разнообразие изменений, происходящих на системном уровне [234]. Одним из перспективных направлений стало биомаркерное фенотипирование, то есть определение белковых, липидных, транскриптомных и других сигнатур заболевания [161]. Однако большинство исследований в этой области относятся к фенотипированию сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ). В то же время с течением времени возможно изменение фенотипа по ФВ благодаря современной медикаментозной

терапии сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) [6]. Последние исследования говорят о том, что именно динамика фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) во многом может определять прогноз заболевания [162]. Таким образом, фенотипирование СН вне зависимости от ФВ представляет собой значимую и нерешенную проблему, требующую специализированного исследования и внимания. Искусственный интеллект (ИИ) и машинное обучение (МО) приобретают все большую доказательность в медицинских исследованиях. МО позволяет обнаружить скрытые зависимости и паттерны, совокупность которых определяет фенотип хронической сердечной недостаточности (ХСН), а такие методы, как кластеризация, используются для группировки пациентов на основе их клинических и патофизиологических признаков. Это помогает идентифицировать сходство и различие между пациентами, выявлять особенности каждого фенотипа и прогнозировать исходы лечения [86]. Алгоритмы МО могут предсказывать риск развития ХСН и оценивать прогресс заболевания. Такие предиктивные модели являются ценным инструментом в клинической практике для принятия решений.

Среди современных методик поиска вариантов фенотипирования ХСН особый интерес представляют омиксные науки, в частности, метаболомика – наука о низкомолекулярных соединениях, являющихся продуктами обмена веществ. Ремоделирование сердца и развитие СН сопровождается целым каскадом событий на молекулярном уровне, включая нарушение метаболизма миокарда, процессов нейрогуморальной регуляции, апоптоза и электромеханической диссоциации. Учитывая высокую энергетическую потребность миокарда, системные нарушения метаболизма и нарушения непосредственно сердечного метаболизма могут инициировать порочный круг, который участвует в формировании каскада сердечно-сосудистого континуума (ССК) [22, 69, 105]. Поскольку метаболомный профиль является наиболее близкой характеристикой клинического фенотипа, то его оценка представляет собой мощный инструмент для выявления лиц с различным течением ХСН.

К сожалению, на сегодняшний день накоплено мало знаний в отношении метаболомного профиля пациентов с ХСН, а возможности его использования для диагностики бессимптомных вариантов ХСН и фенотипирования ХСН не изучены вовсе. В связи с чем определение характера различий метаболомного профиля пациентов на разных этапах ССК представляется крайне актуальным. Кроме того, создание классификационных моделей на основе машинного обучения позволит улучшить стратификацию пациентов с ХСН, что является особо актуальным для своевременной диагностики СН и планирования дальнейшего лечения.

Степень разработанности темы исследования

Взгляд на патогенез заболеваний во многом изменился с появлением новых омиксных технологий. Применение метаболомного подхода в доклинических и клинических научных исследованиях привлекает все больше внимания со стороны научного сообщества. Несмотря на накопленные знания в отношении изменения метаболомного профиля при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), остается до конца не изученным, какие именно нарушения метаболизма лежат в основе развития отдельных вариантов ХСН [197]. Общим недостатком большинства исследований является их ретроспективный характер, а также отсутствие критериев отбора участников исследования по этиологическому фактору [144, 236]. Ранее проведен сравнительный анализ метаболомного профиля пациентов с различными фенотипами ХСН по ФВ ЛЖ и при различных стадиях ХСН [143, 233]. Однако комплексной оценки возможностей метаболомного профилирования для диагностики пациентов с ХСН при использовании различных классификаций ранее не проводилось. Стремительное развитие биоинформатики и методов машинного обучения, способных анализировать большие объемы биомедицинских данных, открыло новые перспективы для фенотипирования заболеваний, позволяя выявлять особенности и закономерности, связанные с различными признаками [73]. Значимость фенотипирования для стратификации пациентов ХСН не вызывает сомнения [158]. В то же время сочетание

метаболического профилирования с биоинформационной обработкой данных прежде не использовалось для фенотипирования ХСН. Резюмируя, машинное обучение на основе метаболического профилирования может стать надежным инструментом для диагностики и прогнозирования ХСН.

Цель и задачи исследования

Проанализировать особенности метаболического профиля при различных вариантах хронической сердечной недостаточности и разработать алгоритм ее диагностики, фенотипирования и прогнозирования на основе метаболического профилирования с использованием машинного обучения.

Для реализации поставленной цели сформулированы следующие задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ метаболического профиля здоровых добровольцев, пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение этих заболеваний, с помощью целевого метаболического анализа.
2. Выявить особенности метаболического профиля, характерные для разных стадий сердечной недостаточности на основе сердечно-сосудистого континуума.
3. Разработать алгоритм диагностики стадий сердечной недостаточности, соответствующих сердечно-сосудистому континууму, на основе метаболического профилирования с использованием машинного обучения.
4. Установить особенности метаболического профиля, характерные для разных фенотипов сердечной недостаточности по уровню фракции выброса левого желудочка.
5. Разработать алгоритм диагностики фенотипов сердечной недостаточности по уровню фракции выброса левого желудочка на основе метаболического профилирования с использованием машинного обучения.

6. Разработать алгоритм фенотипирования хронической сердечной недостаточности с использованием кластеризации по метаболомному профилю.

7. Определить предикторы смерти от всех причин на основании траектории изменения фракции выброса левого желудочка и фенотипирования с использованием метаболомного анализа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Научная новизна

Впервые изучены особенности метаболомного профиля пациентов с такими ССЗ, как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ХСН гипертонического и ишемического генеза.

Впервые оценены возможности интеграции методов хромато-масс-спектрометрического анализа биологических образцов и биоинформатического анализа с использованием мультипараметрических классификационных моделей на основе машинного обучения для диагностики фенотипов ХСН по ФВ и вариантов ХСН по стадиям, соответствующим этапам сердечно-сосудистого континуума.

Впервые для стратификации пациентов с ХСН проведена иерархическая кластеризация на основе метаболомного анализа с использованием машинного обучения и дана клиническая интерпретация полученным кластерам.

Впервые предложен новый вариант фенотипирования ХСН на основе метаболомного профилирования. Анализ выживаемости позволил выявить новые предикторы неблагоприятного прогноза пациентов с ХСН: изменение ФВ и наличие метаболомного кластера, соответствующего фенотипу «ишемическая кардиомиопатия». Разработан новый алгоритм ведения пациентов с ХСН в зависимости от метаболомного фенотипа.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования позволили более детально описать метаболические изменения, происходящие на разных этапах ССК и при разных вариантах ХСН. Полученные данные служат дополнительным доказательством необходимости пересмотра существующей классификации ХСН. Полученные данные могут явиться фундаментальным заделом для дальнейшего развития области омиксных наук – метаболомики в отечественной кардиологии. Создание классификационных моделей на основе машинного обучения позволит улучшить стратификацию пациентов с ХСН, что является особо актуальным для своевременной диагностики ХСН и планирования дальнейшего лечения. Использование простых лабораторных тестов на основе масс-спектрометрии может значительно упростить диагностику ХСН и обеспечить их внедрение на всех уровнях здравоохранения. Выявлены фенотипы ХСН на основе метаболомного профилирования и предложена клиническая интерпретация выделенных групп. Разработан персонифицированный подход к лечению ХСН, основанный на патофизиологических механизмах и клинических данных. Установлены предикторы неблагоприятного прогноза ХСН: снижение ФВ $\geq 5\%$ и/или наличие метаболомного фенотипа «ишемическая кардиомиопатия».

Методология и методы исследования

Методологические принципы основаны на цели и задачах исследования. Расчет выборки для исследования проводился при помощи программы Metabonalyt. Проведен анализ научных источников, в которых исследователи предыдущих лет использовали метаболомное профилирование изучения ССЗ. Все пациенты и здоровые добровольцы подтвердили свое участие в исследовании, подписав письменное информированное согласие. Участниками исследования стали здоровые добровольцы и пациенты с ССЗ: артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью.

Дизайн исследования предполагал однократное исследование метаболомного профиля плазмы на этапе включения пациентов в исследование с дальнейшим наблюдением группы пациентов с ХСН в течение 3 лет для оценки развития конечной точки (смерть от всех причин). Метаболомный анализ был осуществлен с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в комбинации с высокоточным масс-спектрометром (Waters Corp, Милфорд, США) [24]. Для обработки полученных данных применялось программное обеспечение Target Lynx (Уотерс, Массачусетс, США) [26]. Для оценки метаболических путей использовалась база KEGG PATHWAY Database. Статистическая обработка проводилась с использованием машинного обучения.

Положения, выносимые на защиту

1. Метаболомные профили пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение этих заболеваний, имеют различия по 25 метаболитам, относящимся к группе ацилкарнитинов, нейромедиаторам, метаболитам катаболизма триптофана и аминокислотам, что позволяет использовать метаболомное профилирование для верификации этих заболеваний. Полученные данные были использованы для обучения классификационных моделей машинного обучения.

2. Сравнительный анализ метаболомного профиля на разных стадиях ХСН, соответствующих этапам ССК, позволил дать характеристику основных патофизиологических процессов на этих этапах. Установлено проградидентное изменение ряда метаболитов по мере прогрессирования ССЗ: снижение образования оксида азота (NO) (снижение аргинина и его метаболитов), активация воспаления (повышение метаболитов катаболизма триптофана, повышение метионина), нарастание окислительного стресса (альтернация сульфоксид метионина, цитруллина, орнитина), смещение энергетического метаболизма в сторону снижения обмена жирных кислот (повышение ацилкарнитинов) и

увеличения анаплероза (изменение метаболитов глутамин-орнитин-пролинового цикла) и гликолиза (снижение таурина, аланина). Алгоритм машинного обучения на основе метаболомного профилирования дает возможность с высокой точностью дифференцировать стадии ХСН по этапам ССК, что позволяет предложить методику как новый диагностический метод.

3. Сходство метаболомных профилей пациентов с ФВЛЖ < 40% и пациентов с ФВ ЛЖ 41% – 49% указывает на патофизиологическую общность СНунФВ и СНнФВ. Для СНсФВ характерно преобладание процессов, связанных с оксидативным стрессом, в то время как для СН и ФВ < 50% характерна активация воспаления и снижение энергетического метаболизма обмена жирных кислот. Алгоритм машинного обучения на основе метаболомного профилирования дает возможность с высокой точностью дифференцировать пациентов с СНсФВ и пациентов с ФВ < 50% (AUC ROC 0,96), что позволяет рекомендовать эту методику для диагностики СНсФВ.

4. При помощи иерархической кластеризации на основе метаболомного профилирования выделены четыре метаболомных фенотипа ХСН (AUC ROC 0,96), потенциально отражающих различия в патофизиологии. Установлены клинические характеристики метаболомных кластеров, позволяющие разделить пациентов на 4 фенотипа: СНсФВ, метаболический фенотип, фенотип «ишемическая кардиомиопатия» и фенотип «тяжелая декомпенсация сердечной недостаточности». Предложен персонализированный подход к ведению пациентов, относящихся к разным метаболомным фенотипам ХСН.

5. Анализ выживаемости показал важность изменения траектории ФВ как фактора предсказания неблагоприятных клинических исходов. Альтернатива ФВ в сторону снижения на $\geq 5\%$ ассоциирована с 3-кратным повышением риска смерти от всех причин. Метаболомный фенотип «ишемическая кардиомиопатия» является независимым предиктором неблагоприятного прогноза и ассоциирован с 2,9-кратным повышением риска смерти.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам паспорта кардиологии 3, 5, 10, 13.

Степень достоверности и апробация результатов

Всесторонний анализ проведенных ранее научно-исследовательских работ подтверждает достоверность информации об актуальности работы и обоснованности выбранных методик исследования. С учетом расчета выборки в исследование было включено достаточное количество участников для анализа полученных результатов. Достоверность полученных данных подтверждается использованием современной методики метаболомного профилирования, включившего количественный анализ 93 эндогенных метаболитов в плазме пациента, с инструментальным анализом на тройном квадрупольном масс-спектрометре Waters TQ-S-micro (Waters Corp, Милфорд, Коннектикут, США) и анализом жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС). Применяемые методы были валидированы в соответствии с рекомендациями по валидации биоаналитических методов. Достоверность данных подчеркивается аналогичными данными, полученными исследователями других стран, в другой популяции. Кроме того, используемые в работе статистические методики с применением машинного обучения позволяют с высокой точностью описать закономерности, полученные в ходе научно-исследовательской работы. Достоверность научных положений и выводов диссертации обеспечена клинической апробацией результатов и публикацией результатов в российских и международных базах данных, включая высокорейтинговые журналы.

Основные результаты диссертации представлены в виде 32 докладов (17 устных и 15 постерных) на Российских национальных конгрессах кардиологов

(Москва, 2020, 2021, 2022, 2023 гг.), национальных конгрессах «Сердечная недостаточность» (Санкт-Петербург, 2020 и 2023 гг.), Европейском конгрессе по сердечной недостаточности (Heart Failure Congress 2018–2020 гг., 2024 г.), I Международном конгрессе «Генетика и сердце» (Москва, 2020 г.), X Междисциплинарной научно-практической конференции Московского городского научного общества терапевтов (Москва, 2020 г.), XXV юбилейном кардиологическом форуме с международным участием «Неделя здорового сердца в Нижнем Новгороде» (онлайн-формат, 2021 г.), научно-практической конференции кардиологов Тюменской области (онлайн-формат, 2021 г.), международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2021 г., 2024 г.), XXVII Международной научно-практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни» (Москва, 2022 г.), форуме молодых кардиологов «Движение вверх» (Москва, 2023 г.), совете экспертов «Путь пациента с хронической сердечной недостаточностью: взгляд терапевта, кардиолога и гериатра» (Москва, 2023 г.), Всероссийской научно-практической конференции «Медицинская весна» (Москва, 2023 г.), Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2023 г.), Сеченовском международном биомедицинском саммите: «Мегатренды в биомедицине» (Москва, 2023 г., 2024 г.), I Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Метаболомные исследования в медицине и фармации» (Москва, 2024 г.), Международной конференции «Инновационные подходы к решению проблем современной кардиологии» (Узбекистан, 2024 г.), конференции Американской кардиологической ассоциации (Индия, 2024 г.).

Результаты исследования подтверждены патентом RU 2 814 392 C1. «Способ диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса». Заявка 2023116406, дата начала отсчета срока действия патента – 22.06.2023, дата регистрации – 28.02.2024.

Личный вклад автора

Вклад соискателя ученой степени заключается в выстраивании собственной концепции идеи исследования, постановке цели и задач, планировании и координации этапов исследования, поиске информационных ресурсов в базах данных eLibrary, Pubmed, «КиберЛенинка» академия Google, Human metabolom Database, обзоре научной литературы, выборе объекта исследования, разработке методологии и дизайна исследования, проведении обследования участников, анализе и интерпретации данных, формулировании выводов, разработке алгоритмов и практических рекомендаций, а также в поиске финансовой поддержки для проведения научно-исследовательской работы.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 39 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 10 научных статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed (из них 4 Q1), 6 иных публикаций, 1 монография, 1 патент, 18 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 8 зарубежных конференций).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 234 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, включающего 238 источников,

среди которых 53 отечественных и 185 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 47 рисунками и 47 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является актуальной проблемой в кардиологии, имеет высокую распространенность и значительно снижает продолжительность жизни. По эпидемиологическим оценкам, в 2017 г. более 64,3 миллионов людей страдали ХСН [107]. При этом годовая смертность среди пациентов с ХСН составляет по разным данным от 15% – 30%, а 5-летняя смертность может достигать 50% – 75% [50, 92]. Течение ХСН протекает с частыми периодами ухудшения, которые требуют обращения за медицинской помощью или госпитализации. По данным исследования NCDR PINACLE, у каждого шестого пациента с ХСН декомпенсация развивалась в течение 18 месяцев после постановки диагноза, в целом уровень повторной госпитализации в течение 30 дней после выписки из стационара составил 56% [18, 50, 80]. Возрастающая распространенность ХСН связана с увеличением выживаемости людей с ССЗ, совершенствованием диагностических и лечебных методик и общей большей продолжительностью жизни населения в целом. Это ведет к увеличению расходов здравоохранения на лечение ХСН во всем мире [203].

Трудности диагностики и лечения ХСН определяются ее высокой гетерогенностью. Проблема разнообразия ХСН обусловлена влиянием различных факторов на ее развитие, включая генетическую предрасположенность, окружающую среду, наличие сопутствующих заболеваний, характер физиологических механизмов и патологических изменений и особенности ремоделирования миокарда. Все это представляет собой важный нерешенный комплекс вопросов и требует специализированного исследования и внимания. Кроме того, гетерогенность ХСН также проявляется в различных патофизиологических механизмах, лежащих в основе развития синдрома. В одних случаях доминирующая роль принадлежит нейрогуморальной активации, в то время как в других решающую роль играют гемодинамические нарушения или вариант миокардиального повреждения. Это разнообразие патофизиологических

механизмов обуславливает индивидуальный подход к диагностике и лечению ХСН.

Классификация ХСН в первую очередь определяет унификацию подходов к диагностике и лечению этого заболевания, а также критерии проведения клинических исследований [1]. Множество классификаций предложено для определения вариантов ХСН. Последние годы акцентированы на поиске фенотипов, или вариантов ХСН, объединенных общими клиническими и/или патофизиологическими признаками. Предполагается, что принципы категоризации должны опираться на уникальную патофизиологию сердечно-сосудистой системы и учитывать многогранность изменений, происходящих на системном уровне при этом синдроме [234]. Однако до сих пор вопрос классификации и фенотипирования ХСН остается нерешенным и требует дальнейшего изучения.

1.1 Классификации хронической сердечной недостаточности

В настоящее время для определения различных подмножеств ХСН разработано несколько классификаций, основанных на разных признаках и принципах. Выбор классификационного признака (свойства объекта) для разделения пациентов с ХСН является наиболее важной задачей.

Еще в начале прошлого столетия Лангом Г.Ф. был поднят вопрос о создании единой классификации. В 1935 г. было предложено деление ХСН на 3 стадии по степени выраженности клинических проявлений, и эта классификация надолго вошла в клиническую практику как классификация Стражеско Н.Д. и Василенко В.Х. [27]. С развитием новых методик и трансформацией понимания значимости гемодинамических нарушений эта классификация претерпела некоторые изменения. В настоящее время в Клинических рекомендациях Минздрава России 2020 г. предлагается следующее стадирование ХСН:

I стадия. Начальная стадия заболевания (поражения) сердца. Гемодинамика не нарушена. Скрытая СН. Бессимптомная дисфункция ЛЖ.

IIА стадия. Клинически выраженная стадия заболевания (поражения) сердца. Нарушения гемодинамики в одном из кругов кровообращения, выраженные умеренно. Адаптивное ремоделирование сердца и сосудов.

IIБ стадия. Тяжелая стадия заболевания (поражения) сердца. Выраженные изменения гемодинамики в обоих кругах кровообращения. Дезадаптивное ремоделирование сердца и сосудов.

III стадия. Конечная стадия поражения сердца. Выраженные изменения гемодинамики и тяжелые (необратимые) структурные изменения органов мишеней (сердца, легких, сосудов, головного мозга, почек). Финальная стадия ремоделирования органов [50].

Представленная классификация имеет ограничение, которое затрудняет ее широкое использование, а именно необходимость оценки и расчета ряда эхокардиографических параметров для определения адаптивного и дезадаптивного ремоделирования [32]. В практической кардиологии эта классификация по стадиям трактуется врачами как разделение пациентов по тяжести клинических проявлений (первоначальный вариант классификации, предложенный Лангом Г.Ф.).

Классификация, основанная на переносимости пациентами физических нагрузок, используется повсеместно и позволяет оценить функциональный статус пациента на текущий момент [1].

Наибольшему обсуждению подлежит классификация на основе ФВ ЛЖ, предложенная Европейским обществом кардиологов и принятая Российским обществом кардиологов в 2016 г. [2, 50]. Разделение пациентов на категории по уровню ФВ, в первую очередь, было связано с наличием большого количества РКИ, проведенных в 1980-1990-х по оценке эффективности нейрогуморальных антагонистов у пациентов с низкой ФВЛЖ. Эта группа пациентов была выбрана как категория ХСН с наиболее высокой смертностью. Накопленная доказательная база позволила создать рекомендации для лечения пациентов с низкой ФВ и включить лекарства в перечень жизненно необходимых для этой категории больных. Но дальнейшие эпидемиологические исследования [82, 122] показали, что практически у половины пациентов с ХСН отсутствует значимое снижение

ФВЛЖ, однако течение заболевания тяжелое и сопровождается большим количеством госпитализаций [122]. Тогда появилось понятие «диастолическая» и «систолическая» СН. Однако с появлением новых визуализирующих и инвазивных методик взгляд на такое деление был пересмотрен. Ранее долгое время считалось, что использование ФВ позволяет классифицировать пациентов на группы систолической и диастолической дисфункции ЛЖ. Последующие исследования показали, что хотя ФВ является показателем сократительной функции сердца, она не полностью отражает систолическую дисфункцию миокарда [85]. В то же время у пациентов с диастолической дисфункцией и сохраненной ФВ выявляется наличие систолической дисфункции, что проявляется в уменьшении глобального продольного стрейна левого желудочка (GLS). Одной из причин, объясняющих, почему снижение GLS часто предшествует снижению ФВ ЛЖ, является то, что при концентрической гипертрофии, характерной для СНсФВ, объем ЛЖ является небольшим и может практически полностью закрыться во время систолы [164]. В то же время систолическая дисфункция, выражающаяся в снижении насосной функции сердца, неразрывно связана с диастолической дисфункцией из-за замедления релаксации миокарда и потери регенераторных сил, что приводит к ухудшению наполнения ЛЖ. Таким образом, исследования демонстрируют, что граница между систолической и диастолической СН не всегда является четкой.

Таким образом, разделение пациентов по уровню ФВ ЛЖ имеет ряд нерешенных вопросов. Так, до настоящего времени обсуждаются значения для оценки «нормальности» ФВ ЛЖ. Пороговый уровень ФВ $> 50\%$ для определения СНсФВ был определен благодаря крупным популяционным исследованиям [1]. Некоторые РКИ использовали пороговый уровень для разделения пациентов на СНнФВ и СНсФВ ФВЛЖ 45% , что внесло еще большую неясность в классификацию. Выделение СН с «промежуточной», или позднее названной «умеренно сниженной» ФВ, в диапазоне $40\% - 49\%$ было обусловлено попыткой разработать тактику ведения таких пациентов. Дальнейшая оценка эффективности нового класса антагонистов рецепторов неприлизина в комбинации с валсартаном против валсартана в исследованиях PARAMOUNT PARAGON-HF и PARADIGM-

HF показала эффективность нейрогуморальной блокады у пациентов с диапазоном ФВ до 60% [200]. Сравнимые результаты были получены для группы лекарственных средств – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера второго типа (иНГКТ2), которые показали наивысшую эффективность у пациентов с фракцией выброса (ФВ) менее 60% в исследованиях EMPEROR-preserved и DELIVER [31]. Такие данные заставили экспертов задуматься о пороге «нормальности» ФВ ЛЖ для классификации ХСН. Тяжесть течения и прогноз ХСН у пациентов с ФВ > 60% в значительной степени обусловлены рестриктивным типом поражения миокарда при амилоидозе и других болезнях накопления либо же наличием кардиомиопатии с выраженной гипертрофией миокарда ЛЖ. Помимо этого, возраст и пол также оказывают значимое влияние на жесткость миокарда и значение ФВ. Следовательно, эта классификация не позволяет учесть всех аспектов, ассоциированных с тяжестью и характером течения ХСН.

Важно учитывать, что синдром ХСН является динамическим. Применение рекомендованной оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) позволяет изменить траекторию течения болезни с возможностью улучшения до полного или частичного восстановления ФВ ЛЖ. Хотя СНунФВ выделена как самостоятельный фенотип ХСН, необходимо учитывать, что пациенты с частичным восстановлением ФВ часто попадают в группу СНунФВ, равно как и пациенты с СНсФВ, у которых ФВ ЛЖ снизилась. Поэтому существует мнение, что нельзя рассматривать СНунФВ как биологический или клинический синоним ХСН с восстановленной ФВ [109]. Более того, прогноз пациентов с восстановленной ФВ значительно лучше, чем пациентов с сохраняющейся систолической дисфункцией [162]. Так, было принято решение о включении СН с восстановленной ФВ как отдельную группу в клинические рекомендации Американского кардиологического сообщества в 2022 г. [56].

Все вышесказанное служит причиной сомнений, нарастающих в кардиологическом сообществе, в отношении терминологии и категоризации ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ [50].

Попытка создания классификации по примеру классификации онкологических заболеваний, объединяющей описание фенотипа и особенности патогенетических изменений, включая генетические аспекты, была осуществлена в 2014 г. Всемирной ассоциацией сердца для категоризации кардиомиопатий [218]. Система MOGES состоит из пяти частей: морфофункциональный фенотип (M), экстракардиальные проявления (O), наследственность (G), этиология (E), включая генетический дефект/воспаление/инфекционная природа, и функциональный статус (S). На сегодняшний день система MOGES не нашла широкого применения, в первую очередь, из-за сложности и необходимости анализа большого количества данных [94]. Тем не менее большим преимуществом этой классификации является упоминание об этиологии и патогенетических аспектах. Безусловно, это крайне важная информация для принятия решения о выборе способа ведения пациента, особенно сегодня, когда появляется все больше таргетных препаратов для отдельных нозологий (в частности АТТР амилоидоза).

Наконец, общепризнана классификация, основанная на стадировании ХСН в соответствии с постулатами прогрессирования ССЗ – этапами сердечно-сосудистого континуума, принятая клиническими руководствами АСС/АНА [56]. Классификация выделяет стадии:

- А – пациенты с высоким риском СН, но без структурной болезни сердца или симптомов СН;
- В – структурная болезнь сердца, но без признаков или симптомов СН;
- С – структурная болезнь сердца с предыдущими или текущими симптомами СН;
- D – рефрактерная СН, требующая специализированных вмешательств [1].

Такая классификация имеет сходство, с принятой в Российской Федерации классификации Стражеско Н.Д. и Василенко В.Х. [19], так как базируется на принципе комбинации степени выраженности клинических проявлений и морфофункциональных особенностей сердца. В то же время ключевой особенностью этой классификации является наличие стадии А или риска развития ХСН. Таким образом, классификация АСС/АНА учитывает прогностические

нюансы, которые упускаются в других классификациях. По сути, стадия А включает в себя наличие наиболее распространенных факторов риска (ФР) для многих различных заболеваний (АГ, сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), ожирение)). Если ориентироваться только на ФР, то практически половина населения будет отнесена к пациентам с СН. Это может стать проблемой для недооценки серьезности ХСН как грозного синдрома, определяющего плохой прогноз, а также большой проблемой для системы здравоохранения в отношении решения вопросов о льготном обеспечении населения ЛС и условиях страхования. Все кардиологические сообщества сходятся в одном мнении, что крайне важно сосредоточиться на распознавании, профилактике и лечении этих факторов риска, но также важно дифференцировать тех, у кого СН, от тех, кто подвержен риску СН [234]. При кажущейся простоте классификации отнесение пациента к той или иной стадии сопряжено с большими трудностями. Это обусловлено необходимостью оценки большого количества данных, включая детали анамнеза, различные эхокардиографические параметры, расчетные индексы, глобальную продольную деформацию (GLS) и уровни N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-pro BNP) или мозгового натрийуретического пептида (BNP) [38, 56]. Важно отметить, что оценка уровня натрийуретических пептидов (НУП) является обязательным условием, так как позволяет переклассифицировать пациентов со стадией А в стадию В [183]. Таким образом, не существует простых и надежных методов диагностики существующих стадий ХСН по принципу прогрессирования заболевания.

Вышеизложенное говорит о нарастающей потребности в пересмотре существующих классификаций ХСН с четким определением диагностических подходов к категоризации и методов лечения различных групп пациентов.

Возможно, для дальнейшей разработки терапевтических подходов необходим новый взгляд на классифицирование ХСН со смещением акцентов в сторону молекулярных механизмов. Для улучшения понимания гетерогенного характера ХСН необходимо проводить дальнейшие исследования, включающие в себя генетические, молекулярные, клинические и эпидемиологические подходы.

Такие исследования могут помочь выявить маркеры, позволяющие разделить пациентов, имеющих разный прогноз и ответ на лечение, а также определить наиболее эффективные стратегии лечения в зависимости от конкретных характеристик пациента.

1.2 Фенотипирование хронической сердечной недостаточности

Альтернативой классификации ХСН на основе клинических признаков, симптомов и данных о структурном и функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы (ССС) стало фенотипирование, которое позволяет выявить различия в физиологических, патофизиологических и генетических характеристиках пациентов, что может повлиять на выбор терапии и прогноз заболевания. Толчком к такому подходу послужило развитие научных технологий и появление новых методов исследования, таких как генетические, молекулярные и биоинформационные. Выявление патофизиологических сигнатур позволяет объединять пациентов в группы для предсказания прогноза заболевания и оптимизации лечения для каждого индивидуального пациента.

Сегодня фенотипирование является широко применяемым инструментом в медицине и может включать различные параметры и исследования, такие как:

1. Клиническое фенотипирование: оценка симптомов, данных физикального обследования, анамнеза, наследственности и иных данных, собранных врачом.
2. Фенотипирование на основе изображений: оценка данных различных видов визуализирующих исследований, таких как ЭХОКГ, компьютерная и магнитно-резонансная томография сердца, позитронно-эмиссионная томография, сцинтиграфия и др.
3. Биомаркерное фенотипирование: исследование концентрации белковых, транскриптомных, липидомных и метаболомных маркеров.
4. Генетическое фенотипирование: изучение генетических вариантов и мутаций для определения возможного наследственного компонента заболевания.

В будущем ожидается, что фенотипирование будет продолжать развиваться и станет еще более точным и информативным, благодаря разработкам в генетике, биохимии, визуализирующих и информационных технологиях.

Одним из наиболее перспективных направлений являются технологии машинного обучения, предоставляющие новые возможности для анализа и интерпретации данных. Главная цель машинного обучения в фенотипировании – выявить скрытые зависимости в данных, которые могут быть недоступны для обычных статистических методов. Одной из основных возможностей использования машинного обучения в фенотипировании является классификация заболеваний на подтипы или фенотипы с помощью методов кластеризации. Это позволяет идентифицировать группы пациентов с общими характеристиками и установить связи между этими группами и прогнозируемыми результатами или эффективностью лечения [86].

Для достижения этих целей в фенотипировании используются различные методы машинного обучения [73], включая:

- 1) кластерный анализ: позволяет группировать пациентов на основе их схожих фенотипических характеристик;
- 2) классификацию: позволяет разделить пациентов на заданные классы или подтипы на основе их характеристик и признаков;
- 3) регрессию: используется для построения модели, которая предсказывает значения для определенных фенотипических признаков на основе других характеристик;
- 4) анализ изображений: современные методы машинного обучения позволяют анализировать медицинские изображения, такие как снимки с помощью МРТ или КТ.

Однако стоит отметить, что машинное обучение в фенотипировании не является абсолютным инструментом и требует аккуратного подхода и интерпретации результатов. Позитивные результаты и новые открытия, полученные благодаря машинному обучению, должны быть подтверждены дополнительными исследованиями.

Целесообразность фенотипирования ХСН была подтверждена многочисленными исследованиями. Наибольшие достижения были достигнуты в профилировании фенотипа СНсФВ. В 2015 г. Шах и соавт. опубликовали новые результаты феномеппинга СНсФВ, используя ряд подробных клинических, лабораторных и инструментальных данных у 397 пациентов с СН и методов статистического обучения для создания трех уникальных феногрупп [160]. Клиническое фенотипирование получило самое большое распространение ввиду доступности данных для анализа [112, 148, 158]. В основном клинические фенотипы основаны на сочетании таких факторов, как возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ) и наличие сопутствующих заболеваний. Такой подход к фенотипированию хорошо себя зарекомендовал и нашел свое отражение в согласительном документе – научном заявлении Ассоциации сердечной недостаточности, Европейской ассоциации сердечного ритма, Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертонии «Профилирование фенотипа пациента при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса для принятия терапевтических решений» [158]. Несмотря на всю привлекательность клинического фенотипирования с точки зрения простоты использования, данный подход имеет ряд ограничений, так как не предоставляет полного представления о механизмах развития и течения заболевания, что затрудняет подбор патогенетической терапии.

Безусловно, в основе многих кластеризаций лежат данные о структурных и функциональных изменениях сердца, полученные как при помощи ЭХОКГ, так и при помощи более сложных технологий, включая магнитно-резонансную томографию (МРТ) с гадолинием и ядерно-магнитно-резонансную спектроскопию [163, 164, 165]. Основными преимуществами этих методик является возможность дифференцирования различных этиологических групп ХСН, в особенности это важно для верификации типа кардиомиопатии (воспалительная, болезни накопления, наследственная и т.д.), что значимо для выбора терапии. Ограничениями этих методик остается низкая доступность из-за дорогостоящего оборудования, необходимости технического обслуживания, большого опыта

оператора и сравнительно длительного времени сканирования [163, 164]. Биомаркерное фенотипирование на основе белков получило широкое применение. В исследовании, опубликованном в 2020 г., Стинен С. и соавт. выполнили кластеризацию 392 пациентов с СНсФВ на основе определения 415 белковых маркеров. В результате было выделено 2 кластера, имевших различия по фенотипу и выживаемости. Выявленные маркеры ассоциировались с активацией иммунной системы, каскадами трансдукции сигналов и метаболизмом [97]. Аналогичное исследование было опубликовано в 2021 г., где авторы на основе профиля протеинов описали 4 кластера СНсФВ [131]. Наряду с циркулирующими биомаркерами, проводилась кластеризация пациентов по данным секвенирования РНК биоптатов правого желудочка. Результаты оказались впечатляющими, так как генотипы пациентов с СНсФВ различались, и авторам удалось выделить кластеры на основе генотипирования, которые продемонстрировали как специфичный профиль для СНсФВ, так и группу пациентов с СНсФВ со схожим с СНнФВ профилем. Таким образом, авторы предположили, что лечение этой подгруппы пациентов с СНсФВ с использованием терапии, рекомендованной для СНнФВ, может быть эффективным [150].

Представленные исследования показывают, что фенотипирование в контексте ХСН является важным методом для классификации пациентов и изучения их патофизиологической характеристики. Одно из главных преимуществ фенотипирования ХСН – это более индивидуализированный и точный подход к определению подтипов заболевания, позволяющий более подробно описать особенности каждого пациента, включая клинические, генетические, молекулярные и функциональные характеристики. Такой подход представляется удобным и доступным, в то же время он охватывает только группу пациентов с СНсФВ и не учитывает обширную группу пациентов с низкой и умеренно сниженной ФВ. Учитывая динамичность траектории ФВ в ходе естественного течения заболевания или на фоне терапии, биомаркерное фенотипирование пациентов со всем спектром ФВ имеет особое значение для определения

особенностей патогенеза и обнаружения потенциальных терапевтических мишеней.

1.3 Патогенез хронической сердечной недостаточности

В 2021 г. с целью стандартизации подхода к пониманию СН было представлено универсальное определение СН, которое объединило в себя диагностические характеристики клинического синдрома, гемодинамические и физиологические аспекты. Согласно универсальному определению, разработанному совместно Американским обществом сердечной недостаточности, Ассоциацией сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов и Японского общества сердечной недостаточности, сердечная недостаточность представляет собой клинический синдром, характеризующийся симптомами и/или признаками, вызванными структурными и/или функциональными изменениями сердца и подтверждающимся наличием повышенного уровня НУП и/или объективных признаков застоя в малом и/или большом кругах кровообращения [25, 234]. Таким образом, в основе клинического синдрома лежит ремоделирование сердца, представляющее собой каскад молекулярных, клеточных и интерстициальных альтернаций, которые клинически проявляются в виде изменений размера, формы и функции сердца в ответ на действие патологических факторов. Такими патологическими факторами могут выступать перегрузка давлением вследствие артериальной гипертензии (АГ), инфаркт миокарда (ИМ) с последующим формированием зоны фиброза и нарушением геометрии сердца, нарушения ритма сердца или болезни накопления, приводящие к диастолической дисфункции, и другие причины. Такое последовательное развитие ССЗ и их осложнений получило название сердечно-сосудистого континуума (Рисунок 1) [89].

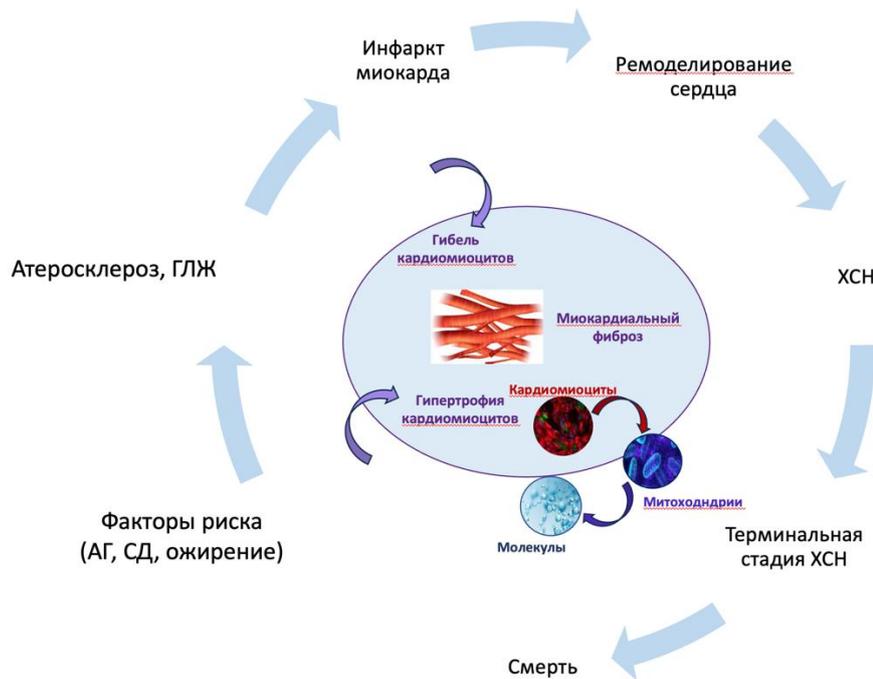


Рисунок 1 – Модифицированная схема сердечно-сосудистого континуума [7]

1.3.1 Этиология хронической сердечной недостаточности

Синдром хронической сердечной недостаточности может явиться финалом любого ССЗ. Как уже было сказано ранее, наиболее значимыми факторами риска служат АГ, СД, ожирение и атеросклероз, напрямую вовлеченные в метаболические и молекулярные патогенетические механизмы развития ХСН. Необходимо отметить, что сочетание традиционных ФР обуславливает более быстрое прогрессирование ХСН. По данным Chamberlain А.М. (2020 г.), для пациентов с ХСН характерна большая распространенность коморбидных заболеваний при сравнении с пациентами, сопоставимыми по полу и возрасту, но не имеющими признаков ХСН. В своем исследовании авторы показали, что 73% случаев ХСН обусловлены сочетанием аритмии, АГ и ИБС [194]. Недавно проведенный анализ 108638 пациентов с впервые установленным диагнозом ХСН показал, что у пациентов с ХСН на момент верификации диагноза было в среднем 4 сопутствующих заболевания. Наиболее распространенными из них явились АГ (65%), ИБС (50%), хроническая болезнь почек (43%), фибрилляция предсердий (41%), остеоартрит (36%), сахарный диабет (27%), ожирение (23%),

онкологические заболевания (23%) и депрессия (22%). Также авторы продемонстрировали крайне важные данные изменения в демографии СН, которая в последние годы стала развиваться в более старшем возрасте, но при наличии меньшего количества традиционных сердечно-сосудистых ФР, таких как алкоголь, курение, АГ и дислипидемия. При этом обращают на себя внимание значительные половые различия по ФР между группами пациентов с ХСН [193]. По данным проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с ХСН в Российской Федерации «ПРИОРИТЕТ-ХСН» [41], ведущую роль в формировании ХСН играет АГ и ИБС, вносящие вклад в этиологию ХСН в 75,8% и 48,5% соответственно [42].

Таким образом, АГ и ИБС играют ключевую роль в патогенезе ХСН. Поэтому последующий обзор будет сфокусирован на роли этих заболеваний в формировании ремоделирования сердца, нарушении его функции, активации нейрогуморальных систем и дальнейшем присоединении симптомов и признаков ХСН.

1.3.2 Современные представления об изменениях структуры и функции сердца при артериальной гипертензии

Артериальная гипертензия, выступая ключевым патологическим фактором ремоделирования сердца, способствует как систолической, так и диастолической дисфункции сердца. Гемодинамически ремоделирование сердца при АГ обусловлено перегрузкой давлением, сопровождаемой увеличением постнагрузки. Повышенная жесткость артерий приводит к более быстрому распространению пульсовой волны, более раннему отражению и приходу обратных пульсовых волн во время поздней систолы вместо диастолы. Таким образом, ранний возврат пульсовой волны в систолу увеличивает центральное давление в аорте и, следовательно, постнагрузку на ЛЖ. Это приводит к возрастанию потребности миокарда в кислороде, а также снижению центрального диастолического артериального давления и, следовательно, коронарной перфузии и доставки

кислорода в миокард. Дисбаланс между повышенной потребностью миокарда в кислороде и сниженной коронарной перфузией приводит к ишемии миокарда при отсутствии гемодинамически значимого стенозирования коронарных артерий [220]. В ответ на повышенное напряжение стенки ЛЖ происходит ее утолщение и увеличение массы ЛЖ, что приводит к уменьшению напряжения стенки и развитию структурного паттерна, известного как концентрическая гипертрофия. С другой стороны, увеличение объема крови может способствовать увеличению радиуса камеры, что сформирует эксцентрическую гипертрофию [152]. Изменения геометрии и наполнения ЛЖ, в свою очередь, ведут к нарушению структуры и функции левого предсердия (ЛП). Объем ЛП является важным биомаркером, характеризующим как величину, так и продолжительность диастолической дисфункции ЛЖ [92].

Помимо хронической гемодинамической перегрузки, есть и другие факторы, такие как фиброз. Интерстициальные изменения могут влиять на структуру и массу миокарда. Эти механизмы будут рассмотрены позже.

1.3.3 Изменения структуры и функции сердца при ишемической болезни сердца

Для ИБС наиболее характерным изменением геометрии и функции сердца являются дилатационный тип поражения с развитием систолической дисфункции. С точки зрения кардиомеханики ремоделирование левого желудочка проявляется в изменении его формы от эллипсоида вращения с соотношением длинного размера камеры к короткому 2×1 к более сферической форме, когда размеры желудочка практически сравниваются. В результате этого возрастает напряжение стенки желудочка, как описывалось выше, нарушается биоэнергетика миокарда, развивается асинхронное сокращение волокон миокарда и, как следствие, повышается потребление миокардом кислорода [126, 199]. Изменение формы желудочка приводит к растяжению папиллярных мышц, что в свою очередь обуславливает появление относительной митральной регургитации, которая ведет

к еще большему снижению сердечного выброса [125]. Более того, повышение конечного диастолического объема левого желудочка и давления в его полости вызывает субэндокардиальную ишемию миокарда, которая усугубляет дисфункцию желудочка, снижает толерантность к физической нагрузке и повышает риск развития жизненно угрожающих желудочковых аритмий [125, 186].

1.3.4 Молекулярные механизмы ремоделирования сердца

Ремоделирование сердца является следствием сложной серии транскрипционных, сигнальных, структурных и функциональных событий на клеточном и тканевом уровнях, которые влияют на размер, массу, геометрию, функцию и электрическую активность сердца. Сначала эти реакции могут быть адаптивными, но если они сохраняются с течением времени, то приобретают черты патологических и вызывают дальнейшее повреждение миокарда по порочному кругу. Основу ремоделирования сердца составляют многочисленные ключевые молекулярные пути и клеточные процессы, затрагивающие все компоненты сердечной ткани: кардиомиоциты (КМ), фибробласты, эндотелиальные и иммунные клетки. Молекулярные, клеточные и гистологические признаки ремоделирования могут различаться в зависимости от причины и тяжести повреждения сердца. Структурные изменения в сердце во многом определяются потерей КМ вследствие некроза, некроптоза, апоптоза или аутофагии и фиброзом, обусловленным пролиферацией фибробластов и реорганизацией внеклеточного матрикса (ВМ). При этом дисфункция митохондрий и метаболические нарушения способствуют развитию и прогрессированию ремоделирования сердца путем снижения его сократительной способности. Кроме того, микрососудистая эндотелиальная дисфункция ведет к увеличению выработки активных форм кислорода (АФК), способствует инфильтрации лейкоцитов и приводит к разрежению капилляров и гипоксии тканей. В дополнение к привлекаемым иммунным клеткам, резидентные макрофаги могут изменять свой профиль и

взаимодействовать с миоцитами и немиеоцитами, способствуя клеточным и молекулярным изменениям (Рисунок 2).

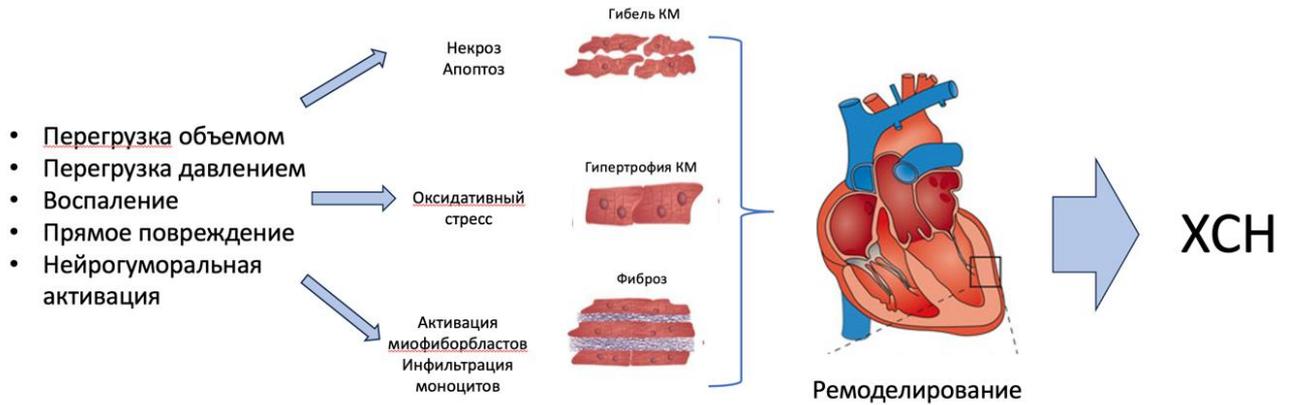


Рисунок 2 – Основные молекулярные механизмы, лежащие в основе ремоделирования сердца [7]

Таким образом, существует сложная межклеточная взаимосвязь между различными типами клеток, присутствующими в миокарде, посредством цитокинов, факторов роста и некодирующих РНК.

1.3.4.1 Кардиомиоциты: гибель кардиомиоцитов и гипертрофия

Считается, что большинство взрослых КМ являются терминально дифференцированными клетками и, следовательно, не пролиферируют; скорее, они реагируют на стресс ростом или гибелью. Коллагеновый каркас связывает соседние КМ межклеточными распорками, которые выравнивают миофиламенты, обеспечивая равномерное распределение силы с предотвращением саркомерной деформации.

При инфаркте миокарда (ИМ) происходит миграция макрофагов, моноцитов и нейтрофилов в зону инфаркта; это инициирует внутриклеточную передачу сигналов и нейрогормональную активацию, которая способствует запуску реакций воспаления [132]. Количество погибших КМ, стимуляция симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также выброс

натрийуретических пептидов определяют гемодинамику [33]. Постинфарктное ремоделирование можно условно разделить на раннюю фазу (в пределах 72 часов) и позднюю фазу (более 72 часов) [35]. В позднюю фазу происходит глобальное перестроение ЛЖ, прогрессирующая дилатация переход пограничной зоны миокарда в рубец и ухудшение его сократительной функции [206]. Как только происходит потеря КМ, оставшиеся КМ подвергаются повышенному давлению и/или объемной нагрузке и становятся гипертрофированными [153]. Этот компенсаторный ответ может стать неадаптивным в долгосрочной перспективе, приводя к гибели оставшихся КМ. В условиях ишемии или перегрузки давлением процесс апоптоза может запускаться при участии цитокинов и повышения АФК [159].

На клеточном уровне гипертрофия кардиомиоцитов характеризуется увеличением размера клеток, улучшенным синтезом белка и усиленной организацией саркомера [77]. Считается, что эти реакции опосредуются механочувствительными молекулами. Было предложено, что саркомерный Z-диск и связанные с ним белки управляют механической передачей сигнала, вызванной стрессом, процессом, называемым «механотрансдукцией» [76]. Помимо механической нагрузки, КМ реагируют на ряд других сигналов роста, включая цитокины, факторы роста, катехоламины, вазоактивные пептиды и гормоны [72].

В зависимости от целевого рецептора гуморальные стимулы можно разделить на 2 основные группы:

– с участием факторов роста, таких как инсулиноподобный фактор роста-1 и трансформирующий фактор роста бета (ТФР-β), которые действуют на рецепторы, связанные с тирозинкиназой, и отвечают за адаптивную (физиологическую) гипертрофию [36];

– с участием молекул, активирующих рецепторы, связанные с G-белком, таких как катехоламины, ангиотензин II (АТ-II) и эндотелин-1, ассоциированных с прогрессированием сердечной недостаточности [111].

Это убедительно свидетельствует о том, что при физиологической и патологической гипертрофии задействованы разные сигнальные пути [8].

1.3.4.2 Внеклеточный матрикс и фибробласты: фиброз

Фиброз сердца выступает ключевым патофизиологическим элементом, который оказывает влияние на систолическую и диастолическую дисфункцию миокарда, а также на развитие аритмий. Поскольку регенерационные способности сердца взрослого человека ограничены, значительная гибель кардиомиоцитов при инфаркте миокарда приводит к репаративному фиброзу, обеспечивающему сохранение структурной целостности ЛЖ [102]. С другой стороны, патофизиологические стимулы, такие как перегрузка давлением, перегрузка объемом, метаболическая дисфункция и старение, могут вызывать интерстициальный и периваскулярный фиброз [10, 15].

Под воздействием патологического стресса фибробласты активируются и дифференцируются в миофибробласты, которые продуцируют большое количество структурных белков (например, коллаген и фибронектин), матричных белков, а также ферментов, факторов роста, цитокинов и некодирующих РНК [11]. Это ведет к интенсивному отложению коллагеновых волокон, вызывая фиброз миокарда. Механизмы индукции фибробластов зависят от типа первичного повреждения миокарда. В случае развития ишемии миокарда анаэробный гликолиз становится доминирующим источником производства энергии, в то время как гликолиз играет второстепенную роль [31]. Нейрогуморальные пути стимулируют фибробласты как напрямую, так и через иммунные клетки [10]. В регуляции фиброза также участвуют цитокины и факторы роста, такие как фактор некроза опухоли- α , интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-10, ИЛ-11), хемокины, представители семейства ТФР- β , а также тромбоцитарные факторы роста [102].

1.4 Метаболические нарушения в патогенезе сердечной недостаточности

1.4.1 Энергетический метаболизм сердца

Насосная функция сердца обеспечивается превращением химической энергии в механическую. Этот процесс сложен и включает не только биохимию переноса энергии, но и метаболическую регуляцию, и транскрипционный, трансляционный, а также посттрансляционный контроль активности ферментов. Более того, он полностью зависит от метаболизма энергетических субстратов [207]. 90% энергии КМ обеспечивается митохондриями за счет окислительного фосфорилирования аденозиндифосфат (АДФ) и аденозинтрифосфат (АТФ). Скорость энергетического обмена, а не содержание АТФ в тканях является основной движущей силой энергетического метаболизма [62, 185]. Скорость оборота АТФ прямо пропорциональна скорости потребления кислорода, доставки и использования субстрата [118].

Энергетический метаболизм сердца включает три основных компонента:

1. Утилизацию субстрата – поглощение клетками в основном свободных жирных кислот и глюкозы, расщепление этих компонентов путем бета-окисления и гликолиза и вхождение образующихся промежуточных метаболитов в цикл Кребса.
2. Окислительное фосфорилирование – производство АТФ дыхательной цепью митохондрий.
3. Перенос и утилизацию АТФ – передача энергии миофибриллам.

Контрактильная функция миокарда определяется процессами, связанными с преобразованием механической энергии. Окислительное фосфорилирование осуществляется через работу электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) и АТФ-синтазы митохондрий. Никотинамидадениндинуклеотид (НАДН) и флавинадениндинуклеотид (ФАДН₂), произведенные в реакциях катаболизма, передают атомы водорода ферментам дыхательной цепи. Электроны, перемещаемые через ЭТЦ, теряют энергию, используемую для перекачки протонов

H^+ из матрикса в межмембранное пространство. В конечном счете, электроны взаимодействуют с кислородом, восстанавливая его до воды. АТФ-синтаза использует энергию, полученную от протонного электрохимического градиента, для синтеза АТФ из АДФ. Далее митохондриальная креатинкиназа катализирует перенос высокоэнергетической фосфатной связи из АТФ на креатин, образуя фосфокреатин и АТФ. Фосфокреатин, являясь более мелкой молекулой, быстро диффундирует из митохондрий в миофибриллы, где миофибриллярная креатинкиназа способствует восстановлению АТФ из фосфокреатина. Образующийся свободный креатин затем возвращается в митохондрии [138].

Выбор энергетических субстратов в КМ имеет решающее значение для получения постоянного и максимального образования АТФ. В физиологических условиях митохондрии сохраняют динамическое и гомеостатическое состояние, регулируя метаболические пути и клеточные ионы, что закладывает основу для нормального функционирования клеток. Любое отклонение от этого гомеостатического состояния приводит к митохондриальной дисфункции, включая повышенный уровень митохондриального Ca^{2+} , повреждение мембран и ферментов митохондрий и дефекты ЭТЦ, которые являются факторами, способствующими клеточному апоптозу и некрозу.

В здоровом сердце митохондриальное окисление жирных кислот (ОЖК) является основным источником производства энергии, в то время как гликолиз играет второстепенную роль. В случае развития ишемии миокарда анаэробный гликолиз становится доминирующим источником производства энергии, в то время как митохондриальное ОЖК снижается, что приводит к продукции лактата и снижению внутриклеточного рН [6]. Различные факторы, включая старение и ишемию миокарда, могут привести к нарушению метаболической гибкости, снижению способности окислять жирные кислоты и повышению зависимости от метаболизма глюкозы [223].

Глюкоза имеет гидрофильную природу, поэтому не может проходить через базальную мембрану путем простой пассивной диффузии. В связи с этим поглощение глюкозы КМ опосредуется транспортерами глюкозы. Затем глюкоза

фосфорилируется до глюкозо-6-фосфата гексокиназой или преобразуется в сорбит полиольным путем. Глюкозо-6-фосфат включается в различные метаболические пути, такие как гликолиз, пентозофосфатный путь (ПФП) и путь биосинтеза гексозамина. Гликолиз играет центральную роль в метаболизме глюкозы в клетке, однако АТФ, образованный в результате гликолиза, составляет лишь небольшую часть общего пула АТФ в нормальном сердце. В цитозоле пируват может быть дополнительно использован для образования аланина аланинтрансаминазой или восстановлен до лактата лактатдегидрогеназой. С другой стороны, пируват окисляется пируватдегидрогеназой с образованием ацетил-КоА, участвующего в цикле трикарбоновых кислот в митохондриях.

Метаболические изменения и характер ремоделирования сердца значительно различаются в зависимости от внешнего фактора (перегрузка давлением, перегрузка объемом, ИМ, СД, старение и т.д.) [34, 44]. И хотя остается ряд спорных и нерешенных вопросов, исследования последних лет позволяют сформулировать гипотезы об изменениях в промежуточном метаболизме, которые могут повлиять на ремоделирование сердца на разных этапах сердечно-сосудистого континуума [26].

1.4.2 Изменения энергетического метаболизма на разных этапах сердечно-сосудистого континуума

На первом этапе сердечно-сосудистого континуума – этапе ФР основным пусковым механизмом изменения метаболизма миокарда служит ожирение и появление инсулинорезистентности. Как обсуждалось выше, основным субстратом энергетического метаболизма в здоровом сердце служат жирные кислоты (ЖК). Скорость их поглощения сердцем, в первую очередь, определяется концентрацией незатерифицированных ЖК в плазме [141]. Концентрация ЖК в сыворотке крови строго регулируется и представляет собой баланс между синтезом посредством индуцируемого гормонально-чувствительной липазой расщепления триглицеридов жировой ткани и синтезом с помощью

глицеролфосфатацилтрансферазы. Поскольку гормональная липаза активируется катехоламинамином и ингибируется инсулином, это позволяет концентрации ЖК в плазме расти в периоды, когда подача глюкозы ограничена (например, при физических нагрузках или голодании), что приводит к более высокой скорости поглощения и утилизации кардиомиоцитов [141, 169]. Движение жирных кислот в кардиомиоцит происходит либо путем пассивной диффузии, либо путем опосредованного белком транспорта через сарколемму через транслоказу жирных кислот или белок, связывающий жирные кислоты. Оказавшись внутри клетки, контроль ОЖК происходит на уровне митохондриального поглощения ЖК карнитин-пальмитоилтрансферазой 1 (CPT1). CPT1 связан с наружной митохондриальной мембраной и опосредует транспортировку длинноцепочечных жирных кислот через мембрану, связывая жирную кислоту из ацил-КоА с длинноцепочечным ацилкарнитином, который затем транспортируется в митохондрии [135]. CPT1 ингибируется малонил-КоА, являющийся важным регулятором ОЖК в сердце. Метаболизм ЖК, несмотря на большую потенциальную энергию, не может обеспечить большую окислительно-восстановляемую силу митохондрий. Причины этого заключаются в архитектуре метаболизма жирных кислот посредством β -окисления и в нарушениях митохондриальной мембраны в ответ на стойкое повышение свободных жирных кислот (СЖК). В процессе β -окисления только 50% восстановительных эквивалентов способны передавать электроны в комплекс I цепи переноса электронов, тогда как оставшаяся половина передается посредством FADH₂ в комплекс II. Это приводит к снижению выхода АТФ и потере эффективности митохондрий. Нарастание концентрации СЖК в сердце сопровождается 25% – 48% повышением потребности в кислороде. Помимо этого, при накоплении СЖК увеличивается экспрессия разобщающих белков, которые снижают эффективность митохондрий, позволяя протонам проникать в матрикс по путям, не генерирующим АТФ [146]. Поскольку дефицит АТФ в первую очередь оказывает влияние на диастолу, первым проявлением становится диастолическая дисфункция.

На этапе прогрессирования атеросклероза и ремоделирования сердца, как уже говорилось ранее, перфузия миокарда снижается, что сопровождается его гипоксией. При этом снижается митохондриальное окислительное фосфорилирование и изменяется внутриклеточный pH. При дефиците кислорода активизируется анаэробный путь производства энергии – гликолиз, повышается уровень лактата при перегрузке Ca^{2+} , что приводит к снижению сократительной способности миокарда и дальнейшему прогрессированию ишемии [21, 130, 140]. При отсутствии или низком кровотоке β -окисление ЖК уменьшается или прекращается, а длинноцепочечные ЖК накапливаются в митохондриях [61]. Повышенные длинноцепочечные ЖК ингибируют активность пируват дигидрофосфата, уменьшая аэробное окисление глюкозы, увеличивая внутриклеточную молочную кислоту и содержание H^+ , а также усугубляя повреждение от КМ [123]. Повышенный уровень длинноцепочечных аминокислот (АК) ингибирует ОЖК, что приводит к гиперполяризации мембраны митохондрий и стимулирует выработку ROS в митохондриях сердца, усугубляя повреждение [96]. Необходимо отметить, что, несмотря на увеличение гликолиза, ОЖК остается основным источником энергии сердца. Изменение функции митохондрий приводит к повышению промежуточных сукцинатов цикла ТСА, ацилкарнитина и ацил-КоА. Таким образом, изменение используемого субстрата и дисфункция митохондрий приводят к дальнейшему прогрессированию ИБС и ремоделированию сердца.

При сердечной недостаточности активность митохондриальной креатинкиназы может снижаться до 20% от должной, а активность миофибриллярной креатинкиназы может снизиться до 50% по сравнению с нормальными значениями. Потери высокоэнергетических фосфатов и активности креатинкиназы вызывают серьезное снижение передачи АТФ, то есть уменьшение потока энергии внутри клетки и, следовательно, сокращение доставки энергии к миофибриллам до 71%.

Когда увеличивается потребление АТФ, АДФ стимулирует активность АТФ-синтазы, тем самым ускоряя поток электронов через цепь переноса электронов (ЭТЦ) и окисляя НАДН и ФАДН₂. Одновременно с этим повышается ритма и

амплитуды изменения уровня цитозольного Ca^{2+} способствует его увеличенному усвоению митохондриями, где ион Ca^{2+} активирует цикл Кребса, преобразуя НАД⁺ и ФАД в их восстановленные формы. К тому же продукты цикла Кребса, такие как изоцитрат, малат и НАДН, являются субстратами для ферментов, которые регенерируют НАДФН. НАДФН, в свою очередь, активирует важнейшие антиоксиданты, такие как пероксиредоксин, глутатионпероксидазу и глутаредоксин.

Когда присутствие АФК превышает способность внутренних антиоксидантных систем справляться с этими свободными радикалами, возникает окислительный стресс [13]. Избыточная продукция АФК играет значительную роль в развитии ремоделирования миокарда из-за прямого действия АФК на окисление ДНК, белков и липидных мембран, а также уменьшение биодоступности оксида азота (NO). Сигнальный путь, связанный с NO, представляет собой один из наиболее важных регуляторов функции сердца и сосудов. Влияние NO реализуется путем связывания с растворимой гуанилатциклазой (pГЦ), которая служит единственным внутриклеточным рецептором NO и ферментом, катализирующим превращение гуанозинтрифосфата в циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) [21]. Действие цГМФ в отношении предотвращения ремоделирования миокарда определяется как гемодинамическими эффектами – снижением пред- и постнагрузки на сердце в результате повышения вазодилатации [6], так и воздействием цГМФ на протеинкиназу G (PKG), которая фосфорилирует определенные белки, приводя к уменьшению гипертрофии и апоптоза [6]. Снижение активности сигнального пути NO-pГЦ-цГМФ приводит к активации процессов аутофагии, апоптоза или некроза с дальнейшим отложением коллагена и замедлением его деградации в миокарде [21]. Появление участков фиброза ведет к формированию эксцентрического ремоделирования ЛЖ.

АФК активируют различные пути передачи сигнала, участвующие в индукции пролиферации фибробластов, активации металлопротеиназ, индукции апоптоза, изменения в белках, транспортирующих кальций, и активации сигнальных путей гипертрофии [184].

Низкоуровневое воспаление, индуцированное окислительным стрессом, считается одним из основных патогенетических механизмов СНсФВ. Воспалительная реакция, индуцируемая врожденной иммунной системой, обеспечивает сердцу кратковременную адаптацию к повышенному стрессу (физиологическое воспаление) в ответ на повреждение миокарда. Хронические воспалительные процессы могут привести к необратимой дисфункции и ремоделированию миокарда. Иммунные клетки, особенно макрофаги, составляют до 10% клеточной популяции сердца. Макрофаги могут быть поляризованы в провоспалительный (M1) или противовоспалительный (M2) фенотипы. M1 макрофаги выделяют провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) [45]. Для поддержания провоспалительных функций, метаболизм макрофагов и нейтрофилов M1 опирается на гликолиз, обуславливающий повышенную активность ПФП, необходимого для образования НАДФ, используемого в синтезе провоспалительных липидных медиаторов. Повышение регуляции гликолиза и ПФП в макрофагах M1 отражает снижение активности и укорочение цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), что приводит к накоплению сукцината и стабилизации гипоксически-индуцируемого фактора-1 α , который способствует провоспалительным и гликолитическим процессам. Наоборот, макрофаги M2 зависят от окислительного фосфорилирования, полностью интактного ЦТК, и подавления гликолиза и ПФП [139]. Макрофаги M2 также катаболизируют глютамин, чтобы способствовать накоплению α -кетоглутарата, который эпигенетически подавляет передачу сигналов энхансера легкой цепи ядерного фактора активированных В-клеток (NF- κ B), одного из основных провоспалительных сигнальных путей [14]. Другим механизмом поддержания воспаления служит активация симпатoadреналовой системы (САС) и РААС [93, 219].

Существующие данные о связи между нарушениями метаболизма и развитием ХСН продолжают накапливаться благодаря большому количеству исследований в этом направлении. В то же время не до конца понятно, какие

изменения предшествуют отклонениям метаболизма, свойственным ХСН. Дальнейшие исследования девиаций метаболизма у пациентов с ХСН могут помочь выявить ключевые метаболические пути, предшествующие развитию заболевания. Понимание предшествующих нарушений в метаболическом профиле при ХСН может помочь выявить более ранние биомаркеры этого заболевания и разработать стратегии профилактики и индивидуального подхода к лечению [22].

1.5 Метаболомное профилирование

Нарушения метаболизма при различных заболеваниях могут быть выявлены при помощи ВЭЖХ тандемной масс-спектрометрии, характеризующегося высоким уровнем воспроизводимости и точности. Метаболомный метод анализа является эффективным инструментом в исследовании метаболизма и метаболитов различных биологических систем, позволяя выявлять закономерности в системных нарушениях. Являясь прямым отражением всех метаболических отклонений, происходящих в организме в данный момент времени, метаболом выступает в роли уникального «зеркала» фенотипических особенностей.

1.5.1 Метаболомное профилирование у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца

Одной из основных областей исследования метаболомики является изучение профиля при наличии факторов риска, таких как метаболический синдром (МС), ожирение и АГ [28, 29, 30, 209]. Так, в многочисленных клинических исследованиях было установлено, что при АГ изменяются концентрации следующих метаболитов: ВСАА, треонин, фенилаланин, глицин, серин, холин, ацилкарнитинов [81, 168, 180]. В экспериментальной модели была продемонстрирована связь ремоделирования миокарда при АГ с изменением метаболомного профиля кардиомиоцитов. Нарушение синтеза жирных кислот ассоциируется с гипертрофией миокарда и ухудшением диастолической функции.

Подобные исследования проводились и в отношении ишемической болезни сердца (ИБС). Обнаружена связь между содержанием холина, длинноцепочечных ацилкарнитинов и сфингомиелинов в плазме крови с наличием метаболического синдрома (МС) и ИБС [83, 175]. Собственные исследования также продемонстрировали повышение уровня метаболитов кинуренинового пути катаболизма триптофана [26, 189]. В серии работ была продемонстрирована роль метаболитов кинуренинового пути (КП) в развитии таких патологических состояний, как инфекции, онкологические заболевания, аутоиммунные заболевания и ССЗ [167, 211]. Более того, популяционные исследования выявили связь метаболитов КП с риском смертности от всех причин и ССЗ [167]. В экспериментальных исследованиях доказано, что некоторые метаболиты КП могут вызывать апоптоз Т и В клеток [211]. Наиболее изученным в контексте воспаления является метаболит 3-НАА, выступающий в роли противовоспалительного метаболита, способного влиять на высвобождение ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-17, ИЛ-20, ФНО и интерферона гамма различными иммунными клетками [74]. В клинических наблюдениях установлено, что у пациентов с ИБС нарушено соотношение метаболитов КП и триптофана [187]. Несмотря на большое количество работ, остается до конца неясным, могут ли метаболиты триптофана выступать в качестве маркеров ИБС и связаны ли подобные нарушения с провоспалительным состоянием. Ведь за последнее десятилетие наше понимание патофизиологии ИБС существенно изменилось. В настоящий момент воспаление рассматривается как один из основных механизмов развития эндотелиальной дисфункции и, как следствие, атеросклероза [196]. С каждым годом накапливаются данные, подтверждающие роль воспаления в патогенезе ИБС. Например, исследование CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcomes Study) показало, что применение канакинумаба, моноклонального антитела к ИЛ-1 β , улучшает прогноз у пациентов с ИБС [53, 66]. Также исследования с колхицином – COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) и LoDoCo (Low Dose Colchicine) – подтвердили значимость противовоспалительной терапии для замедления прогрессирования атеросклероза и улучшения прогнозов у пациентов

с ИБС [217]. Стоит отметить, что данные по использованию колхицина у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ ограничены одним исследованием, которое оценило эффективность и безопасность этого препарата. В результате исследования было отмечено снижение уровня маркеров воспаления, однако эффекта в отношении конечных точек достигнуто не было [67]. Обнадёживающие результаты этих исследований, такие как снижение частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ИБС, стимулируют дальнейшие научные исследования в этой области. Воспалительные маркеры на сегодняшний день рассматриваются в качестве предикторов ССЗ. Прогностическая ценность одного из маркеров воспаления (ИЛ-6) была продемонстрирована для лиц с доказанной ИБС [75]. Объяснением этому может служить тот факт, что воспалительное звено атерогенеза в значительной мере регулируется провоспалительными цитокинами, включая ИЛ-6, который является важным медиатором и индуктором катаболизма триптофана [26]. Практически 90% катаболизма триптофана осуществляется через кинурениновый путь, который запускается любой из двух гемсодержащих оксидоредуктаз: индоламин-2,3-диоксигеназой (IDO) или родственной триптофан-2,3-диоксигеназой. При воспалении IDO активируется преимущественно в дендритных клетках и макрофагах под действием провоспалительных маркеров, таких как ФНО- α , ИЛ-6 и интерферон гамма [116]. В литературе описаны работы, в которых повышение уровня IDO ассоциировано с увеличением количества ИЛ-6 при злокачественных новообразованиях [182], а также атеросклерозе и сердечно-сосудистых заболеваниях [59].

Дисфункция эндотелия рассматривается также в качестве одного из ключевых патогенетических механизмов развития ХСН. Наши исследования показали, что нарушение функции эндотелия сопровождается изменением уровней циркулирующих метаболитов [29]. Исследования метаболизма при хронической сердечной недостаточности (ХСН) показывают, что сдвиг от митохондриального окислительного метаболизма жирных кислот к гликолизу, а также рассогласование между гликолизом и окислением глюкозы играют ключевую роль в развитии ХСН и связанных функциональных нарушений [26, 149]. В серии исследовательских

работ было продемонстрировано снижение уровней ферментов окисления жирных кислот и увеличение содержания продуктов гликолиза у пациентов с ХСН [63, 158]. Напротив, изменение сердечного метаболизма в виде более оптимального использования глюкозы кардиомиоцитами приводило к улучшению функции сердца. Таким образом, метаболические изменения при ХСН могут рассматриваться в качестве дополнительного пути развития и прогрессирования заболевания. При этом в некоторых случаях, таких как ожирение или СД 2 типа, метаболические нарушения могут являться одной из основных причин развития ХСН [44, 156]. Жирные кислоты и углеводы являются ключевыми энергетическими ресурсами сердца. При ожирении происходит переключение энергетического обмена, в связи с чем жирные кислоты становятся более предпочтительным источником ацетил-КоА для цикла трикарбоновых кислот. Хотя существует консенсус в отношении того, что адипонектин стимулирует окисление жирных кислот в скелетных мышцах посредством сигнального механизма аденозинмонофосфата, сывороточные уровни адипонектина существенно ниже у пациентов с ожирением по сравнению с лицами без ожирения [129]. Взаимосвязь между инсулинорезистентностью и метаболическими нарушениями продемонстрирована в ряде работ. Например, исследование Mahendran Y. и соавт. [104], показало, что повышенная инсулинорезистентность коррелирует с увеличением уровня циркулирующих аминокислот с разветвленной боковой цепью (ВСАА). Известно, что нарушения метаболизма ВСАА тесно связаны с различными стадиями прогрессирования ССЗ [70]. У пациентов с нарушением обмена глюкозы выявлена связь между содержанием ВСАА, уровнем кальция и гликированного гемоглобина (HbA1c), что может отражать кальций-зависимые механизмы, связывающие ВСАА с метаболическими нарушениями [213].

1.5.2 Метаболомное профилирование у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

В настоящее время появляется все больше клинических исследований метаболомных профилей пациентов с ХСН. Однако большинство исследований являются ретроспективными или включают пациентов с различными механизмами развития ХСН. Есть данные о значении метаболомного профиля у пациентов с ХСН. В исследовании Delles C. и соавт., анализировавших метаболомные профили 5341 пациента из исследования PROSPER и 7330 человек из FINRISK, обнаружена положительная связь фенилаланина и отрицательная связь ацетата с риском развития ХСН [22, 155]. Однако работа не была лишена недостатков: образцы для ЯМР-спектроскопии были 20-летней давности, что могло привести к деградации метаболитических соединений, и пациенты не были разделены по этиологии ХСН и характеру течения, что могло исказить результаты [22]. В исследовании Wang C.H. на 712 пациентах с различными стадиями ХСН также оценивалась прогностическая ценность аминокислот. Такие аминокислоты, как гистидин, орнитин и фенилаланин, показали сопоставимую с NT-proBNP диагностическую значимость [236]. Более масштабное исследование с длительным периодом наблюдения (в среднем 12 лет) было проведено Andersson C. и соавт., которые проанализировали связь 217 циркулирующих в крови метаболитов с развитием ХСН, которая была диагностирована у 219 участников исследования из 2336 [26, 145]. Необходимо отметить, что на момент проведения исследования диагностические критерии ХСН отличались от тех критериев, которые используются в настоящее время. Важно отметить, что на момент проведения исследования диагностические критерии ХСН отличались от современных, и отсутствие данных о заболеваемости участников, принимаемой ими терапии и других факторов, влияющих на метаболомный профиль, являлось существенным ограничением исследования [26].

Прогностическая значимость метаболомного профилирования изучалась в исследовании Lanfear и соавт. Критерием включения в исследование было наличие ХСН с ФВ ЛЖ < 50%. Авторы описали метаболомный профиль, ассоциированный

с тяжестью течения ХСН, а также описали метаболиты – предикторы смертности у больных ХСН [210]. Отличительной особенностью этого исследования была выборка исследуемых, подавляющее большинство которых относились к афроамериканцам. В связи с чем дальнейшее изучение особенностей метаболомного профиля у лиц различных географических регионов и этнических когорт представляется актуальным.

В Российской Федерации недавние исследования продемонстрировали положительную корреляцию ацетона выдыхаемого воздуха, измеренного при помощи масс-спектрометрии и НУП у пациентов с ХСН, и сохранной ФВ ЛЖ [4, 177].

Резюмируя вышесказанное, можно говорить, что нарушения метаболизма сопутствуют развитию и прогрессированию таких ССЗ, как ожирение, АГ и ИБС, являющимися основными причинами ХСН. Однако общим недостатком большинства этих работ явилась разнородность группы ХСН по этиологическому признаку, в связи с чем интерпретация патогенетических механизмов весьма затруднительна.

Таким образом, применение методов метаболомного профилирования является доступным альтернативным подходом для стратификации пациентов на разных стадиях сердечно-сосудистого континуума, что крайне актуально для разработки нового алгоритма фенотипирования и персонализированного подхода к диагностике и лечению ХСН. Для решения таких задач необходимо применение инструментов искусственного интеллекта, основанных на алгоритмах классификации контролируемого машинного обучения. Основываясь на разработанных моделях, полученных с применением МО, становится возможным выполнять количественные прогнозы, а также идентифицировать значимые потенциальные биомаркеры с помощью отбора информативных признаков, облегчая предварительное исследование, основанное на гипотезах.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общий протокол клинического исследования, дизайн исследования

Исследование выполнено на кафедре госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Набор пациентов проводился на базах отделения кардиологии №1 Университетской клинической больницы №1 Сеченовского Университета и отделения кардиологии Городской клинической больницы им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения города Москвы. Лаборатория фармакокинетики и метаболомного анализа Института трансляционной медицины и биотехнологии Сеченовского Университета явилась базой для проведения метаболомного профилирования.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, принятой на 18-й Генеральной ассамблее ВМА. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета и проводилось по решению Ученого совета Сеченовского Университета. От всех участников исследования получено информированное согласие на участие в исследовании.

Набор участников исследования проводился с сентября 2017 г. по декабрь 2023 г. Начало набора пациентов проводилось совместно с Коробковой Екатериной Олеговной в рамках ее диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на Рисунке 3. Всего было скринировано более 2500 пациентов. По результатам скрининга в соответствии с критериями включения/невключения в исследование было включено 498 человек. Основную группу составили 218 пациентов ХСН, из которых 175 пациентов с ХСН ишемической этиологии и 43 пациента с ХСН, осложнившей течение АГ. Группами сравнения стали 108 пациентов с АГ без признаков ХСН и 89 пациентов с ИБС без

признаков ХСН. Группа контроля была представлена 83 участниками исследования без признаков ССЗ.

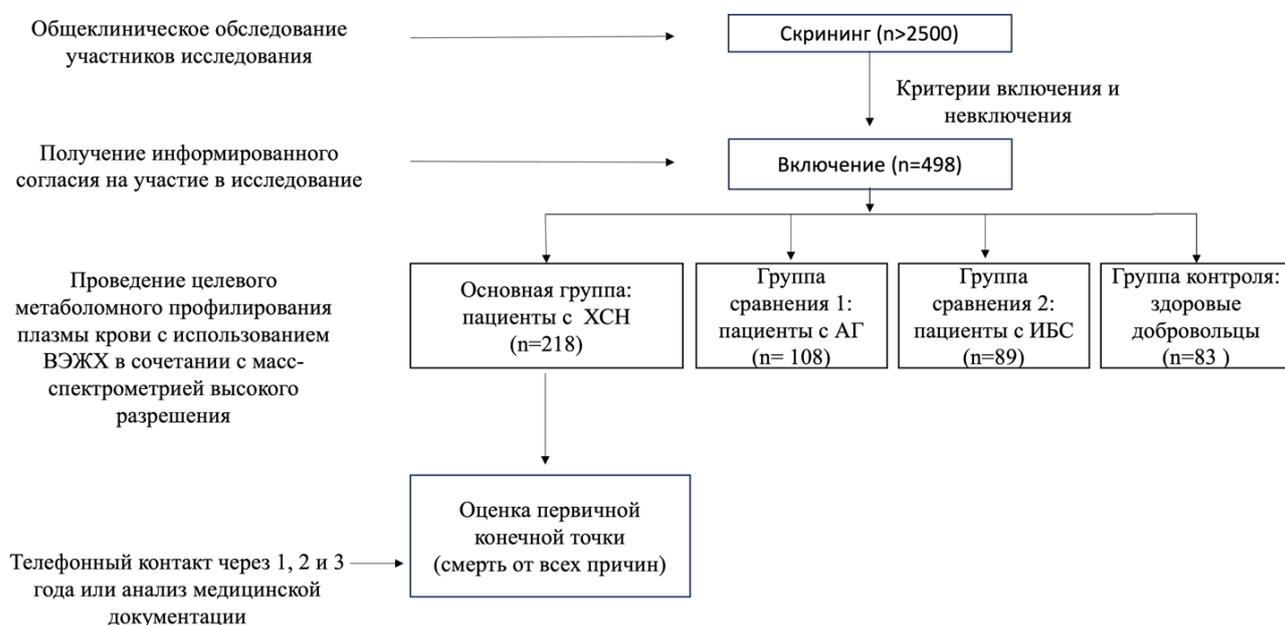


Рисунок 3 – Дизайн исследования

Критерии включения, невключения и исключения пациентов из исследования различались для разных групп исследования.

Критерии включения пациентов в исследование (основная группа: ХСН):

- возраст более 40 лет;
- наличие ХСН согласно клиническим рекомендациям Минздрава России 2020 года. Критерии диагностики сердечной недостаточности представлены в Таблице 1;
- наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Таблица 1 – Критерии диагностики сердечной недостаточности [19, 50]

Тип СН		СНнФВ	СНунФВ	СНсФВ
Критерии	1	Симптомы ± Признаки*	Симптомы ± Признаки*	Симптомы ± Признаки*
	2	ФВЛЖ <40%	ФВЛЖ 40-49%	ФВЛЖ ≥50%
	3		<p>1. Повышение уровня При постепенном начале: NT-proBNP ≥ 125 пг/мл BNP ≥ 35 пг/мл При остром начале: NT-proBNP ≥ 300 пг/мл BNP ≥ 100 пг/мл [43]</p> <p>2. Как минимум один из дополнительных критериев: а. увеличение левого предсердия (ИОЛП >34 мл/м²) и гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) (индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) >115 у мужчин и >95 г/м² у женщин) б. диастолическая дисфункция (наличие более 2 критериев)</p> <p>1) ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана на уровне межжелудочковой перегородки (< 7 см/сек) и боковой стенки (<10 см/сек) (е.); 2) E /e' (> 14); 3) индекс объема ЛП (ИОЛП) (> 34 мл/м²); 4) максимальная скорость трикуспидальной регургитации (> 2,8 м/с) [18, 19]</p>	<p>1. Повышение уровня При постепенном начале: NT-proBNP ≥ 125 пг/мл BNP ≥ 35 пг/мл При остром начале: NT-proBNP ≥ 300 пг/мл BNP ≥ 100 пг/мл</p> <p>2. Как минимум один из дополнительных критериев: а. увеличение левого предсердия (ИОЛП >34 мл/м²) и ГЛЖ (ИММЛЖ >115 у мужчин и >95 г/м² у женщин) б. диастолическая дисфункция (наличие более 2 критериев)</p> <p>1) ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана на уровне межжелудочковой перегородки (< 7 см/сек) и боковой стенки (<10 см/сек) (е.); 2) E /e' (> 14) 3) ИОЛП (> 34 мл/м²); 4) максимальная скорость трикуспидальной регургитации (> 2,8 м/с) [18,19]</p>
<p>Примечание: * симптомы ХСН: одышка, ортопноэ, отеки лодыжек, пароксизмальная ночная одышка, снижение толерантности к физическим нагрузкам, повышенная утомляемость). Признаки ХСН: повышение центрального венозного давления в яремных венах, гепатоюгулярный рефлюкс, третий тон (ритм галопа), смещение верхушечного толчка влево.</p>				

Критерии не включения пациентов в исследование (основная группа: ХСН):

- острые формы ишемической болезни сердца (острый коронарный синдром, инфаркт миокарда);
- наследственные и приобретенные (токсическая, воспалительная, стресс-индуцированная, послеродовая) кардиомиопатии;
- подтвержденный МРТ острый, рецидивирующий или хронический миокардит, перикардит;
- врожденные и приобретенные пороки сердца;
- острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторная ишемическая атака в течение предшествующих 6 месяцев;
- острая почечная недостаточность, хроническая болезнь почек (ХБП) 5 стадии;
- хроническое легочное сердце;
- бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких;
- тяжелые нарушения функции печени (синдром цитолиза и явления печеночно-клеточной недостаточности);
- язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки в фазе обострения;
- хронический панкреатит в фазе обострения;
- злокачественные новообразования;
- гипертиреоз;
- синдром Иценко-Кушинга, сахарный диабет 1 типа;
- СД 2 типа в стадии декомпенсации;
- тромбоцитопении любого генеза, геморрагический синдром;
- хронические вирусные и бактериальные инфекции;
- системные, аутоиммунные заболевания;
- психическое заболевание;
- злоупотребление алкоголем или применение наркотических веществ;
- вегетарианская диета;
- беременность, лактация.

Критерии включения пациентов в исследование (группа сравнения 1: АГ):

- возраст более 35 лет;
- наличие АГ согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества «Артериальная гипертензия у взрослых», 2020 г.
- наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения пациентов в исследование (группа сравнения 1: АГ):

- острая и хроническая сердечная недостаточность;
- ИБС (наличие клинических признаков стенокардии, или безболевой ишемии миокарда по данным холтеровского мониторирования (ХМ), или атеросклероза коронарных артерий (КА), подтвержденного коронароангиографией (КАГ), или стресс-индуцированной ишемии миокарда);
- вторичная АГ;
- острая почечная недостаточность, ХБП 5 стадии;
- хроническое легочное сердце;
- тромбоцитопении любого генеза, геморрагический синдром;
- ОНМК или транзиторная ишемическая атака в течение предшествующих 6 месяцев;
- тяжелые нарушения функции печени (синдром цитолиза и явления печеночно-клеточной недостаточности);
- язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки в фазе обострения;
- наследственные и приобретенные (токсическая, воспалительная, стресс-индуцированная, послеродовая) кардиомиопатии;
- острые формы ишемической болезни сердца (острый коронарный синдром, инфаркт миокарда);
- бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких;
- острый, рецидивирующий или хронический миокардит, перикардит;
- хронические вирусные и бактериальные инфекции;
- хронический панкреатит в фазе обострения;

- заболевания щитовидной железы (гипотиреоз и гипертиреоз);
- злокачественные новообразования;
- врожденные и приобретенные пороки сердца;
- аутоиммунные заболевания;
- синдром Иценко-Кушинга, сахарный диабет (СД) 1 типа;
- СД 2 типа в стадии декомпенсации;
- вегетарианская диета;
- беременность и лактация;
- злоупотребление алкоголем, наркотиками.

Критерии включения пациентов в исследование (группа сравнения 2: ИБС):

- возраст более ≥ 40 лет;
- пол мужской и женский;
- наличие ИБС, согласно клиническим рекомендациям «Стабильная ишемическая болезнь сердца» Минздрава России 2020 года (наличие стресс-индуцированной ишемии миокарда, наличие стенозирующего атеросклероза коронарных артерий по данным коронароангиографии или мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) коронарных артерий или наличие инфаркта миокарда в анамнезе);
- наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения пациентов в исследование (группа сравнения 2: ИБС):

- острая и хроническая сердечная недостаточность;
- острая почечная недостаточность, ХБП 5 стадии;
- хроническое легочное сердце;
- тромбоцитопении любого генеза, геморрагический синдром;
- ОНМК или транзиторная ишемическая атака в течение предшествующих 6 месяцев;
- тяжелые нарушения функции печени (с синдромом цитолиза и явлениями печеночно-клеточной недостаточности);
- язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки в фазе обострения;

- наследственные и приобретенные (токсическая, воспалительная, стресс-индуцированная, послеродовая) кардиомиопатии;
- острые формы ишемической болезни сердца (острый коронарный синдром, инфаркт миокарда);
- бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких;
- острый, рецидивирующий или хронический миокардит, перикардит;
- хронические вирусные и бактериальные инфекции;
- хронический панкреатит в фазе обострения;
- заболевания щитовидной железы (гипотиреоз и гипертиреоз);
- злокачественные новообразования;
- врожденные и приобретенные пороки сердца;
- аутоиммунные заболевания;
- синдром Иценко-Кушинга, сахарный диабет (СД) 1 типа;
- СД 2 типа в стадии декомпенсации;
- вегетарианская диета;
- беременность и лактация;
- злоупотребление алкоголем, наркотиками.

Критерии включения в группу контроля (здоровые добровольцы):

- наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании;
- возраст более 18 лет;
- отсутствие клинических и лабораторно-инструментальных признаков поражения сердечно-сосудистой системы.

Критерии невключения в группу контроля (здоровые добровольцы):

- наличие клинических и лабораторно-инструментальных признаков поражения сердечно-сосудистой системы.
- вегетарианская диета;

Критерии исключения из исследования для всех групп:

- отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
- развитие событий, входящих в критерии невключения.

План исследования

Во время этапа скрининга для пациентов, госпитализированных либо в отделении кардиологии №1 Университетской клинической больницы №1, либо в кардиологическом отделении ГКБ имени А.К. Ерамишанцева, проводилась комплексная клиническая оценка. Эта оценка включала в себя сбор анамнеза, анализ медицинской документации, физикальное обследование, измерение роста, веса, артериального давления и пульса. Также оценивались признаки застоя в малом и большом кругах кровообращения посредством аускультации легких и сердца, определения наличия отеков и асцита, а также пальпации и перкуссии печени и оценки пульсации яремных вен. Кроме того, были проведены анализы крови, включая липидный спектр (общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП)), уровень углеводного обмена, креатинина, наличие протеинурии, N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP). Из инструментально-диагностических процедур выполнялись электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (ЭХО-КГ). В случаях подозрения на ишемическую болезнь сердца или у пациентов с уже подтвержденной ИБС и ХСН ишемической этиологии при наличии соответствующих показаний проводилась визуализация коронарного русла с помощью мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий (МСКТ-ангиография) либо коронароангиографии (КАГ). На основе результатов обследования пациенты были отобраны для участия в исследовании в соответствии с установленными критериями. После согласия на участие в исследовании пациенты были включены в группы для проведения дальнейшего анализа метаболомного профиля плазмы крови, включая забор крови, центрифугирование (в течение 20 минут при ускорении 2000 g) и замораживание образцов при низкой температуре (-80°C). Для группы ХСН спустя 1, 2 и 3 года от включения пациента в исследование оценивалось развитие первичной конечной точки, которой являлась смерть от всех причин.

2.2 Методы обследования

2.2.1 Общеклинические методы обследования

Первичный осмотр, включавший сбор жалоб, анамнеза, уточнение демографических данных (пол, возраст) и клинических данных: вес, рост, расчет индекса массы тела (ИМТ), оценка физикальных данных: кожного покрова, костно-мышечной системы, аускультация легких и сердца, измерение АД, подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС), пальпация и перкуссия живота, проводился на этапе скрининга пациентов. Всем пациентам группы ХСН проводилась оценка по шкале клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева (2000 г.) [19].

Шестиминутный шаговый тест ходьбы (6ШТХ) проводился по стандартному протоколу [71]. В результате пройденной дистанции оценивается функциональный класс (ФК): IФК (426–550), IIФК (301–425), IIIФК (151–300), IVФК – менее 150 м.

2.2.2 Лабораторные методы обследования

Вакуумные пробирки с активатором свертывания Improvacuter 5 мл (биохимический анализ крови) и вакуумные пробирки с активатором свертывания и гелем Lind-Vac 5 мл (анализ уровня тиреотропного гормона (ТТГ) были использованы для забора крови.

Клинический анализ крови выполнялся с использованием гематологического анализатора XP 300 (Sysmex®). Оценивались: уровень лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

Для проведения биохимического анализа использовался биохимический анализатор ADVIA® 2400 (Siemens Healthcare Diagnostics®) и реагенты ADVIA. Оценивались следующие параметры: общий белок, альбумин, креатинин, глюкоза, общий холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП, ЛПОНП, мочевая кислота, печеночные ферменты (аспартатаминотрансфераза (АСТ),

аланинаминотрансфераза (АЛТ)), общий билирубин, С-реактивный белок (СРБ). Дополнительно проводился анализ уровня фибриногена [26].

Так как наличие гипертиреоза было критерием невключения в исследование, проводился анализ ТТГ.

2.2.3 Инструментальные исследования

Всем пациентам выполнялись следующие инструментальные методы исследования:

- ЭКГ на аппарате Spacelabs (система Хеллиге, Германия);
- ЭХО-КГ с использованием эхокардиографа Vivid7 Dimension/Vivid 7 PRO версии 6.0.x (GE, Германия).

ЭХОКГ была выполнена с помощью метода двумерной эхокардиографии в режимах В и М, импульсной и непрерывной доплерографии в горизонтальном положении на спине лежа, а также в положении лежа на левом боку [5].

Оценивались следующие параметры:

- конечный диастолический размер (КДР) и/или объем левого желудочка (КДО);
- конечный систолический размер (КСР) и/или объем левого желудочка (КСО);
- толщина задней стенки левого желудочка в конце диастолы (ТЗС);
- толщина межжелудочковой перегородки в конце диастолы (ТМЖП);
- размеры правого желудочка в конце диастолы (ПЖ);
- объем левого предсердия (ОЛП);
- объем правого предсердия (ОПП);
- диаметры восходящей аорты;
- диаметр легочного ствола на уровне между синусами и бифуркацией [49].

У лиц с нормальной массой тела все полученные размеры и объемы камер сердца, диаметры аорты и масса миокарда левого желудочка были проиндексированы на площадь поверхности тела [16]:

– индекс относительной толщины миокарда (ИОТ), рассчитанный по формуле:

$$\text{ИОТ} = (2 \times \text{ТЗСд}) / \text{КДР ус/ед.} \quad (1)$$

– масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ):

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 \times [1,04 \times (\text{МЖП} + \text{КДР} + 3\text{СЛЖ}) * 3 - \text{КДР} * 3] + 0,6 \text{ г.} \quad (2)$$

– индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ):

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{Площадь поверхности тела, г/м}^2. \quad (3)$$

– индекс объема левого предсердия (ИОЛП):

$$\text{ИОЛП} = \text{Объем левого предсердия (ОЛП, мл)} / \text{Площадь поверхности тела, мл/м}^2 \text{ [16].} \quad (4)$$

Для оценки систолической функции сердца оценивались:

– фракция выброса ЛЖ:

$$\text{ФВ} = (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО} * 100\%. \quad (5)$$

– наличие участков нарушений локальной сократимости сердца.

Для оценки диастолической функции левого желудочка оценивались:

– максимальная скорость трикуспидальной регургитации в непрерывно волновом режиме, отношение показателей трансмитрального потока в фазу раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ (Е/А);

– максимальные скорости движения медиальной (e'm) и латеральной (e'l) частей фиброзного кольца митрального клапана в режиме тканевой доплерографии;

– максимальная скорость пика Е трансмитрального диастолического потока и отношение Е/e'mean [26, 49].

Для оценки наличия застойных явлений в легких выполнена рентгенография органов грудной клетки.

Визуализация и оценка степени поражения КА с помощью КАГ (на ангиографической системе GE Innova 2100IQ) или мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) (компьютерный томограф Canon Medical Systems, Aquilion ONE) проводились пациентам с целью верификации ИБС или в случае наличия показаний у пациентов с уже диагностированной ИБС.

2.2.4 Исследование метаболомного профиля

2.2.4.1 Забор крови и пробоподготовка для последующего определения метаболитов

Протокол исследования предполагал исключение приема витаминов и/или биологически активных добавок за 3 дня до забора крови. В исследование не включались пациенты, придерживающиеся вегетарианской диеты.

Забор крови проводили всем участникам исследования натощак во временной интервал 8:00 – 9:00 утра. Для забора крови использовались пробирки, содержащие дегидратированную дикалиевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты. После забора крови проводилось центрифугирование на скорости 2000 об/мин в течение 20 минут. Хранение плазмы осуществлялось при температуре - 80 °С [24, 26].

2.2.4.2 Целевое метаболомное профилирование

Целевое метаболомное профилирование проводилось в лаборатории фармакокинетики и метаболомного анализа Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАУО ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Для количественного анализа целевых метаболитов были выбраны методы высокоэффективной жидкостной хроматографии на оборудовании Waters Acquity I с масс-спектрометром Waters TQ-S-micro (Waters Corp, Милфорд, США) и масс-спектрометрии высокого разрешения на оборудовании Waters TQ-S-micro (Waters Corp, Милфорд, США).

Для целевого метаболомного профилирования были определены группы метаболитов, продемонстрировавшие значимые отклонения в ранее выполненном нецелевом метаболомном профилировании, а именно ацилкарнитины с разной

длиной цепи, аминокислоты, метаболиты катаболизма триптофана, метаболиты орнитинового цикла, нейромедиаторы.

Подготовка проб аминокислот, интермедиатов метаболизма аргинина и метионина заключалась в осаждении белков с последующим инструментальным анализом на тройном квадрупольном масс-спектрометре Waters TQ-S-micro (Waters Corp, Милфорд, Коннектикут, США). Подготовка образцов для определения профиля катаболитов ацилкарнитина и триптофана заключалась в жидкостно-жидкостной экстракции с последующим анализом ЖХ-МС/МС. Применяемые методы были валидированы в соответствии с рекомендациями по валидации биоаналитических методов и включали оценку селективности, линейности, прецизионности и достоверности, извлечения, матричного эффекта и стабильности методов [58].

Обработка метаболомных данных проводилась с применением программного обеспечения Target Lynx (Уотерс, Массачусетс, США). Валидизация методики выполнялась согласно рекомендациям FDA США и European medicines agency (EMA) по валидации биоаналитических методов (EMA, 2019; USFDA, 2018) по показателям: селективность, линейность, правильность, прецизионность, степень извлечения, эффект матрицы и стабильность. Для идентификации метаболитов были применены сервисы библиотеки масс-спектральной информации Golm Metabolome Database [26].

2.3 Методы статистической обработки

2.3.1 Предварительная подготовка данных

Результаты метаболомного анализа представляют собой двумерную матрицу, где исследуемые образцы расположены по строкам, признаки (оцениваемые в результате метаболомного профилирования метаболиты) по столбцам, а каждая ячейка содержит абсолютное значение концентрации соответствующего метаболита в образце. Предобработку данных проводили с использованием

интерпретируемого языка Python. Для устранения выбросов данных использовали метод главных компонент (МГК). Метод главных компонент применяется для понижения размерности данных за счет поиска линейных комбинаций ортогональных друг другу, тем самым отражая разнообразие в исследуемых метаболитах. При сопоставлении двух главных компонент возможно проведение визуального сопоставления исследуемых объектов и определение выбросов. Пропущенные значения в матрице заменяли на медианное значение концентрации в соответствующей группе пациентов.

2.3.2 Оценка влияния факторов

Для оценки влияния различных клинических факторов на концентрации метаболитов в плазме был выполнен корреляционный анализ. Далее выполнялось исследование данных факторов на модели классификации, поочередно добавляя каждый из факторов в рабочую матрицу в качестве нового признака и изучая изменение метрик качества классификационных моделей, а также «важность» данного фактора в модели. В случае, если введение нового признака не оказывало значимого влияния на метрики качества классификационной модели, делался вывод об отсутствии его влияния на общее качество предсказания.

2.3.3 Описательная статистика, различия p-value

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) и StatTech v. 3.0.5 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Для оценки нормальности распределения использовались критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и критерий Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) [24]. Среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD) использовались при описательной статистике параметров с нормальным распределением. Для отличного от нормального распределения применялись медиана (Me) и нижние и верхние квартили [$Q1$ - $Q3$].

Качественные показатели представлялись в абсолютных числах (n) и процентах (%). Для сравнения показателей использовались параметрические и непараметрические методы. При сравнении двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, применялся t-критерий Стьюдента (при равных дисперсиях) и t-критерия Уэлча (при неравных дисперсиях). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. При многогрупповом сравнении по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, проводился однофакторный дисперсионный анализ, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Фишера (при равных дисперсиях) и критерия Уэлча (при неравных дисперсиях). Непараметрический критерий Краскела-Уоллиса был использован при сравнении количественных показателей нескольких групп, распределение которого отличалось от нормального [24]. При выявлении статистически значимых различий проводилось дальнейшее апостериорное попарное сравнение групп с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Категориальные переменные нескольких независимых групп сравнивались при помощи критерия хи-квадрат Пирсона. Корреляционный анализ выполнялся с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении) или коэффициента корреляции Спирмена (при ненормальном распределении). Теснота и направление связи между двумя количественными показателями было оценено с помощью шкалы Чеддока: 0–0,3 – очень слабая связь; 0,3–0,5 – слабая; 0,5–0,7 – средняя; 0,7–0,9 – высокая; 0,9–1 – очень высокая. Различия считались значимыми при $p < 0,05$ [24].

2.3.4 Анализ выживаемости

Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. Для анализа выживаемости пациентов и факторов, оказывающих влияние

на риск, использовался метод регрессии Кокса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

2.3.5 Построение взвешенных корреляционных сетей

Для поиска нелинейных взаимосвязей между метаболитами был применен анализ с помощью корреляционных сетей. Debiased sparse partial correlation (DSPC) применялся отдельно к каждой группе пациентов, разделенных по разным признакам. Данные визуализированы с помощью программы Cytoscape. Экспериментальные измерения были загружены в корреляционный калькулятор. Программа выполняет нормализацию (автоматическое масштабирование), затем выполняет корреляционный анализ Пирсона. Данные были отобраны в диапазоне коэффициента корреляции Пирсона +/-1. Результат был визуализирован в Metscape. Ширина связей между метаболитами пропорциональна значению коэффициента частичной корреляции (pcor) в диапазоне от -1 до -0,4 и от 0,4 до 1. Метаболиты, не имеющие значимых корреляционных связей с другими метаболитами, не отображены на графиках. Каждый узел сети представляет определенный метаболит. Размер узла пропорционален количеству значимых корреляционных связей данного метаболита с другими метаболитами. Ширина связей основана на значениях pcor. Метаболиты разделены на химические группы и обозначены разными цветами.

2.3.6 Построение классификационных моделей машинного обучения

2.3.6.1 Подготовка данных для обучения

Для грамотного построения моделей машинного обучения требуется разделение имеющегося набора данных на обучающую и тестовую выборки. В данной работе тестовая (отложенная) выборка содержала 30% от общей выборки. Далее в силу несбалансированности классов рассматриваемых групп пациентов для

обучающей выборки использовали метод random oversampling. Основным принципом, заложенным в данную функцию, является увеличение количества образцов в миноритарном классе за счет случайного дублирования существующих объектов данного класса. Таким образом, возможно улучшение производительности моделей машинного обучения.

2.3.6.2 Выбор алгоритмов машинного обучения

Для выбора наиболее подходящих диагностических моделей машинного обучения были рассмотрены пять наиболее популярных алгоритмов: логистическая регрессия, метод опорных векторов, k-ближайших соседей, случайный лес и градиентный бустинг. Логистическая регрессия и метод опорных векторов являются линейными классификаторами, служащими для категоризации набора точек данных в дискретный класс в соответствии с линейной комбинацией объясняющих переменных. В случае логистической регрессии предполагается существование линейной комбинации независимых переменных, которые могут самым оптимальным способом объяснить зависимую переменную (отношение объекта к классу). Соответственно, при применении логистической регрессии проводится оценка оптимальных весов признаков (метаболитов), которые максимально минимизируют ошибку модели, достижение чего возможно за счет применения методов максимального правдоподобия или градиентного спуска.

Принцип метода опорных векторов основан на построении оптимальной гиперплоскости, представляющей собой (N-1)-мерное подпространство в многомерном пространстве данных, наилучшим образом разделяющее данные по классам. Построение гиперплоскости осуществляется таким образом, чтобы максимизировать зазор между ней и ближайшими образцами каждого класса.

Метод классификации k-ближайших соседей основан на принципе ближайших соседей, где классификация нового образца основывается на классах его ближайших k соседей в обучающем наборе данных.

Алгоритм случайного леса является непараметрическим ансамблевым методом, основанным на комбинации нескольких деревьев решений, называемых «случайными деревьями». Каждое дерево строится на основе случайной подвыборки обучающих данных и случайного подмножества признаков, что вносит «случайность» в процесс построения каждого дерева. Это способствует уменьшению корреляции между деревьями и повышает разнообразие моделей. При получении нового образца дерево принимает решение на основе своей структуры и признаков, а окончательное решение модели строится на основе голосования и усреднения прогнозов отдельных деревьев.

Алгоритм градиентного бустинга также является ансамблевым методом, основанным на сочетании «слабых» моделей. Каждая последующая модель строится с учетом ошибок предыдущих. Алгоритм предсказывает разницу между фактическими значениями и предсказаниями текущей модели, после чего модель обновляется за счет предсказаний слабой модели с определенным коэффициентом для приближения к оптимальному предсказанию. Таким образом, финальное предсказание осуществляется с учетом предсказаний всех «слабых» моделей.

Для каждого из описанных выше алгоритмов проводилась настройка его гиперпараметров с использованием функции GridSearchCV с k-fold кросс-валидацией (k=30).

2.3.6.3 Процесс обучения моделей машинного обучения

Оценку качества алгоритмов выполняли с использованием наиболее распространенных метрик качества классификационных моделей: матрица ошибок, площадь под кривой ошибок (AUC ROC), точность, полнота и f1-score. Для каждого сравнения алгоритм с наилучшим сочетанием метрик качества принимался за наиболее подходящий.

Важность признаков (метаболитов) для каждой соответствующей классификации определяли с использованием функции feature importance (пакет sklearn [35], Python).

Для кластеризации образцов пациентов с ХСН применяли метод иерархической кластеризации и метод k-ближайших соседей по первой главной компоненте.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Характеристика участников исследования

3.1.1 Характеристика исследуемых групп пациентов

Проведено наблюдательное исследование. Всего в исследование вошло 498 участников: 218 (43,8%) пациентов ХСН – основная группа; 108 (21,7%) пациентов АГ без признаков ХСН – группа сравнения №1; 89 (17,9%) пациентов с ИБС без признаков ХСН – группа сравнения №2. В группу контроля вошло 83 здоровых добровольца. Группа контроля была представлена преимущественно лицами молодого и среднего возраста, без признаков ожирения и статистически значимо отличалась от остальных исследуемых групп по возрасту (31,0 [26,0-44,0]) и ИМТ (23 [21,0-27,0]) ($p < 0,001$). Группа пациентов с АГ статистически значимо отличалась по возрасту (62,0 [52,0-68,0]) от исследуемой группы ИБС (67,0 [62,0-73,0], $p < 0,001$) и ХСН (68,0 [63,0-73,0], $p < 0,001$). Данные представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Демографические характеристики участников исследования

Показатели	Группа				Критерий p
	Контроль ¹ (n=83)	ХСН ² (n=218)	АГ ³ (n=108)	ИБС ⁴ (n=89)	
	Абс. и % Me и [Q ₁ – Q ₃]	Абс. и % Me и [Q ₁ – Q ₃]	Абс. и % Me и [Q ₁ – Q ₃]	Абс. и % Me и [Q ₁ – Q ₃]	
Пол, n (%) (мужчины)	35 (42,2)	132 (60,6)	53 (49,1)	43 (48,3)	0,016* $p_{1-2} = 0,025$
Возраст, лет	31,0 [26,0-44,0]	68,0 [63,0-73,0]	62,0 [52,0-68,0]	67,0 [62,0-73,0]	<0,001* $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{3-2} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
ИМТ, кг/м ²	24,028 [23,2;24,84]	32,13 [31,23;33,0]	30,42 [29,44;31,4]	29,95 [28,8;31,07]	<0,001* $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$
Примечание: * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).					

Группа ХСН была представлена подгруппами: ХСН+АГ (43 пациента с ХСН, осложнившей течение АГ) и ХСН+ИБС (175 пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС) (Таблицы 3–4).

Таблица 3 – Демографические характеристики, сопутствующие заболевания, ассоциированные состояния пациентов с ССЗ

Показатели	Группа				Критерий p
	ХСН+АГ ¹ (n=43)	ХСН+ИБС ² (n=175)	АГ ³ (n =108)	ИБС ⁴ (n=89)	
	Абс. и % Ме и [Q ₁ – Q ₃]	Абс. и % Ме и [Q ₁ – Q ₃]	Абс. и % Ме и [Q ₁ – Q ₃]	Абс. и % Ме и [Q ₁ – Q ₃]	
Пол, n (%) (мужчины)	16 (37,2)	116 (66,6)	53 (49,1)	43 (48,3)	0,001* p ₁₋₂ = 0,003 p ₂₋₃ =0,021 p ₂₋₄ =0,021
Возраст, лет	70,0 [64,0-74,0]	68,0 [63,0-72,0]	62,0 [52,0-68,0]	67,0 [62,0-73,0]	<0,001* p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001
ИМТ, кг/м ²	34,7 [32,53;36,89]	31,49 [30,52;32,46]	30,42 [29,44;31,4]	29,95 [28,8;31,07]	<0,001* p ₁₋₂ <0,007 p ₁₋₃ <0,002 p ₁₋₄ <0,001
Ожирение, n (%)	31 (72,1)	89 (50,9)	52 (48,1)	48 (53,9)	0,053
ОНМК, n (%)	8 (18,6)	28 (16,0)	1 (2,5)	8 (15,7)	0,134
НТГ, n (%)	5 (11,6)	36 (20,6)	13 (13,1)	12 (14,6)	< 0,000001* p ₃₋₄ = 0,035 p ₃₋₂ < 0,000
СД, n (%)	13 (30,2)	79 (45,1)	15 (15,2)	28 (34,1)	
ФП, n (%)	27 (62,8)	110 (62,9)	11 (10,2)	24 (27,0)	< 0,001* p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001 p ₃₋₄ = 0,004
COVID, n (%)	6 (14,0)	46 (26,3)	8 (8,2)	14 (27,5)	0,002* p ₂₋₃ = 0,002 p ₃₋₄ = 0,009

Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 4 – Сравнение групп ХСН+ИБС и ИБС по анамнестическим данным о перенесенных коронарных событиях

Анамнестические данные	Группа		Критерий p
	ХСН+ИБС (n=175)	ИБС (n=89)	
	Абс. и %	Абс. и %	
ПИКС, n (%)	125 (71,4)	37 (45,1)	< 0,001
БАП, стентирование в анамнезе, n (%)	46 (26,3)	34 (38,2)	0,046
АКШ, n (%)	13 (7,4)	6 (8,1)	0,854

Подгруппа ХСН+АГ значительно отличалась от групп сравнения (группа АГ и группа ИБС) по возрасту. Группы ИБС и ХСН+ИБС были сопоставимы по возрасту. Подгруппа ХСН+АГ характеризовалась более старшим возрастом включенных больных (70,0 [64,0-74,0]), среди которых преобладали женщины (62,8%) и лица с ожирением (72%). ИМТ был статистически значимо выше в подгруппе ХСН+АГ по сравнению с другими исследуемыми группами ($p < 0,001$). Подгруппу ХСН+ИБС составили преимущественно мужчины (66,3%), 115 (65,7%) пациентов этой группы имели нарушения углеводного обмена, 125 (71,4%) пациентов перенесли ИМ, что было статистически значимо чаще по сравнению с группой ИБС (37 (45,1%), $p < 0,001$). Распространенность ФП была высокой и сопоставимой между подгруппами ХСН+АГ (62,8%) и ХСН+ИБС (62,9%). При этом в группах сравнения АГ (10,2%) и ИБС (27,0%) частота ФП была статистически значимо ниже, чем в подгруппах ХСН ($p < 0,001$). Частота перенесенного ОНМК была сопоставима между исследуемыми группами. Более половины пациентов подгрупп ХСН+АГ и ХСН+ИБС страдали ХБП 3–4 стадии (Рисунок 4). При этом статистически значимые отличия были достигнуты только между группами ХСН+ИБС и АГ ($p < 0,001$).

Указания на перенесенную новую коронавирусную инфекцию в анамнезе статистически чаще встречались в группах пациентов с ИБС (14 (27,5%)) и ХСН+ИБС (46 (26,3%)) по сравнению с пациентами с АГ (8 (8,2%)).

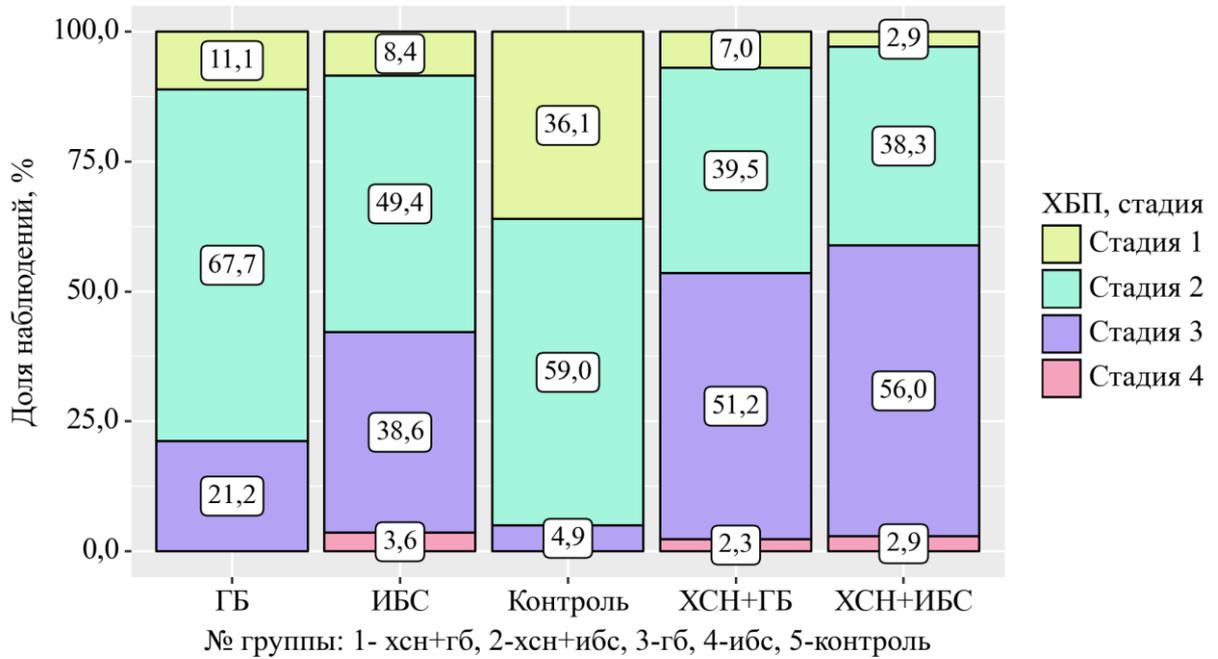


Рисунок 4 – Распределение пациентов исследуемых групп по стадиям хронической болезни почек

Все пациенты группы ХСН были включены в исследование в момент госпитализации с признаками декомпенсации ХСН: 67% пациентов имели отеки, 36,2% – ортопноэ, 40,36% – одышку. В группе ИБС 25,8% имели отеки, что может объясняться высокой частотой приема антагонистов кальция в данной группе и одышку (15%), которая возможно являлась эквивалентом стенокардии (Таблица 5).

Таблица 5 – Клинические симптомы у пациентов исследуемых групп

Показатели	Группа				Критерий p
	Контроль ¹ (n=83)	ХСН ² (n=218)	АГ ³ (n=108)	ИБС ⁴ (n=89)	
	Абс. и % Me и [Q ₁ – Q ₃]	Абс. и % Me и [Q ₁ – Q ₃]	Абс. и % Me и [Q ₁ – Q ₃]	Абс. и % Me и [Q ₁ – Q ₃]	
Общая слабость, n (%)	6 [7,2]	120 [67,4]	3 [21,4]	23 [45,1]	< 0,000001* p ₂₋₃ = 0,002773 p ₂₋₄ = 0,014848 p ₂₋₁ < 0,000001 p ₄₋₁ = 0,033826
Одышка, n (%)	0 [0]	88 [40,36]	12 [30,0]	13 [15,0]	< 0,000001* p ₂₋₃ < 0,000001 p ₂₋₄ = 0,000013 p ₂₋₁ < 0,000001

Продолжение Таблицы 5

					$p_{3-4} = 0,000616$ $p_{4-1} < 0,000001$
Ортопноэ, n (%)	0 [0,0]	79 [36,2]	0 [0,0]	0 [0,0]	$< 0,000001^*$ $p_{2-3} < 0,000001$ $p_{2-4} = 0,000013$ $p_{2-1} < 0,000001$
Перебои в работе сердца, n (%)	11 [13,2]	59 [27,0]	25 [23,2]	8 [8,9]	$0,000126^*$ $p_{2-3} = 0,006865$ $p_{3-4} = 0,000039$
Отеки, n (%)	0 [0,0]	147 [67%]	2 [1,85]	23 [25,8]	$< 0,000001^*$ $p_{2-3} = 0,000009$ $p_{2-4} < 0,000001$ $p_{2-1} < 0,000001$
Примечание: * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).					

На момент включения в исследование все пациенты с ХСН (100%) находились на терапии ингибиторами РААС, из них 42,7% находились на терапии ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитором (АРНИ), 36,7% – ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и 26,6% блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА). Ожидаемо, распределение терапии РААС между группами определялось показаниями к назначению АРНИ и было статистически значимо различно между исследуемыми группами. Бета-адреноблокаторами (БАБ) получали 86,2%, участников группы ХСН, что было статистически значимо более часто, чем назначение этого класса препарата пациентам с АГ и ИБС. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМРК) получали 73,4% пациентов из группы ХСН по сравнению с 20,9% в группе ИБС и 3% в группе АГ. Необходимо отметить, что часть пациентов включалась в исследование до появления рекомендаций о необходимости назначения квадротерапии при СНнФВ, и, вероятно, по этой причине процент назначения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГКТ2) в группе ХСН был низкий 17,0% и сопоставимый с группой ИБС. Одна пятая часть пациентов ХСН получали терапию дигоксином. С учетом большой распространенности ФП среди пациентов ХСН, прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) получали более 70% больных этой группы, что было в 2 раза чаще, чем в группах ИБС и АГ. Статистически значимых различий в терапии блокаторами кальциевых каналов

(БКК), нитратами, амиодароном между группами достигнуто не было. На момент включения в исследование статины принимали 55% пациентов группы ХСН, 46% пациентов с АГ и 74% пациентов группы ИБС; гипогликемическую терапию по поводу сахарного диабета – 28,0% и 13,0%, 23,3% соответственно (Таблица 6).

Таблица 6 – Исходная терапия пациентов групп ХСН, АГ и ИБС

Лекарственный препарат	Группа			Критерий p
	ХСН ¹ (n=218)	АГ ² (n=108)	ИБС ³ (n=89)	
	Абс. и %	Абс. и %	Абс. и %	
иАПФ	80 (36,7)	60 (61,2)	42 (48,8)	< 0,001* p ₁₋₂ < 0,001
АРА	55 (25,2)	24 (24,2)	21 (24,4)	0,978
АРНИ	76 (42,7)	0 (0,0)	2 (3,9)	< 0,001* p ₁₋₂ = 0,003 p ₁₋₃ < 0,001
БАБ	188 (86,2)	48 (48,5)	60 (69,8)	< 0,001* p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,002 p ₂₋₃ = 0,003
иНГКТ2	37 (17,0)	0 (0,0)	8 (15,7)	0,019* p ₁₋₂ = 0,015 p ₂₋₃ = 0,017
АМКР	160 (73,4)	3 (3,0)	18 (20,9)	0,001 p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001
Диуретики	166 (76,1)	45 (41,6)	26 (29,2%)	0,001 p ₁₋₂ < 0,00001 p ₁₋₃ < 0,000002 p ₂₋₃ < 0,043
Дигоксин	45 (20,6)	1 (2,5)	1 (2,0)	< 0,001* p ₁₋₂ = 0,012 p ₁₋₃ = 0,004
Статины	121 (55,5)	46 (46,5)	63 (73,3)	< 0,001* p ₁₋₂ = 0,009 p ₂₋₃ < 0,001
Гипогликемические средства	61 (28,0)	13 (13,1)	20 (23,3)	0,015* p ₁₋₂ = 0,011
ПОАК	153 (70,2)	21 (21,2)	29 (33,7)	< 0,001* p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001
Антиагреганты	90 (41,28)	27 (25,0%)	51 (57,3)	< 0,001* p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₂ < 0,001

Продолжение Таблицы 6

Амиодарон	16 (7,3)	9 (9,1)	10 (11,6)	0,483
БКК	50 (22,9)	28 (28,3)	25 (29,1)	0,421
Нитраты	2 (0,9)	0 (0,0)	1 (1,2)	0,596

3.1.2 Сравнительный анализ лабораторных обследований пациентов исследуемых групп

При анализе общеклинического анализа крови было показано, что группа ХСН характеризовалась более низкими значениями уровня гемоглобина и эритроцитов по сравнению с контрольной группой и группой пациентов с АГ. Обнаружено статистически значимое различие уровней лейкоцитов и СОЭ в исследуемых группах, при этом прослеживается четкая тенденция к их повышению на каждом этапе сердечно-сосудистого континуума. Другие воспалительные маркеры, такие как фибриноген и СРБ, превышали референтные значения и были статистически значимо выше в группе пациентов ИБС по сравнению с другими исследуемыми группами. Таким образом, группы ХСН и ИБС характеризуются наличием признаков воспаления (Таблица 7).

Таблица 7 – Сравнение лабораторных показателей в исследуемых группах

Лабораторные показатели	Группа				Критерий p
	Контроль ¹ (n=83)	ХСН ² (n=218)	АГ ³ (n=108)	ИБС ⁴ (n=89)	
	M ± SD Me и [Q ₁ – Q ₃]	M ± SD Me и [Q ₁ – Q ₃]	M ± SD Me и [Q ₁ – Q ₃]	M ± SD Me и [Q ₁ – Q ₃]	
Гемоглобин, г/л	135,57 [128,89; 142,25]	133,85 [128,65; 139,06]	140,69 [136,9; 144,47]	143,10 [136,96; 149,25]	0,000095* p ₃₋₂ = 0,000089 p ₄₋₂ = 0,036415
Эритроциты, млн	4,78 [4,55;5,01]	4,55 [4,37;4,73]	4,77 [4,65;4,89]	4,89 [4,68;5,1]	< 0,001* p _{x2-1} = 0,047 p ₃₋₄ = 0,015
Лейкоциты, тыс.	5,81 [5,34;6,29]	7,52 [6,91;8,13]	6,10 [5,61;6,59]	7,03 [6,09;7,96]	< 0,000001* p ₂₋₁ < 0,0000 p ₃₋₁ = 0,0270

Продолжение Таблицы 7

					p ₄₋₁ = 0,0000 p ₃₋₂ < 0,0000 p ₄₋₂ = 0,0063 p ₄₋₃ = 0,0178
Тромбоциты, тыс.	260,34 [245,80; 274,88]	242,63 [221,40; 263,85]	258,48 [241,93; 275,04]	241,89 [215,56; 268,22]	0,410
СОЭ, мм/час	7,57 [5,95;9,19]	15,73 [13,41;18,05]	10,87 [8,37; 13,36]	14,00 [9,95;18,04]	0,000009* p ₂₋₁ = 0,000 p ₃₋₁ = 0,0294 p ₄₋₁ = 0,0058
Фибриноген, г/л	3,04 [2,79;3,30]	4,09 [3,78;4,41]	3,45 [3,20;3,69]	3,90 [3,43;4,38]	<0,001* p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₂ <0,001
СРБ, мг/л	1,85 [1,31;6,00]	7,74 [4,10;11,24]	2,92 [1,44;7,29]	12,22 [6,04;18,40]	< 0,000001* p ₂₋₁ < 0,0000 p ₃₋₂ = 0,0000 p ₄₋₂ = 0,0033
Глюкоза, ммоль/л	5,51 [4,85;5,24]	7,14 [6,21;8,07]	5,99 [5,63;6,36]	6,60 [5,93;7,29]	< 0,000001* p ₂₋₁ < 0,0000 p ₃₋₁ = 0,0000 p ₄₋₁ < 0,0000 p ₃₋₂ = 0,0246
Общий холестерин, ммоль/л	4,73 [4,42;5,05]	4,35 [3,91;4,79]	5,63 [5,26;6,00]	4,41 [3,81;5,01]	< 0,000001* p ₂₋₁ < 0,0000 p ₄₋₁ = 0,016 p ₃₋₂ < 0,0000 p ₄₋₂ = 0,016 p ₄₋₃ = 0,0000
ЛПНП, ммоль/л	2,85 [2,58;3,11]	2,60 [2,22;2,98]	3,61 [3,28;3,91]	2,72 [2,20;3,25]	0,000022* p ₁₋₂ = 0,0486 p ₂₋₃ = 0,0000 p ₃₋₄ = 0,0006
ЛПОНП, ммоль/л	0,46 [0,32;0,59]	0,72 [0,62;0,81]	0,77 [0,61;0,92]	0,78 [0,48;1,08]	0,000039* p ₂₋₁ = 0,0001 p ₃₋₁ = 0,0000 p ₄₋₁ = 0,0210
Триглицериды, ммоль/л	0,98 [0,69;1,28]	1,57 [1,36;1,78]	1,72 [1,37;2,06]	1,38 [1,18;1,58]	0,000002* p ₂₋₁ = 0,000 p ₃₋₁ < 0,0000 p ₄₋₁ = 0,0043
ЛПВП, ммоль/л	1,54 [1,37;1,71]	1,21 [1,04;1,37]	1,34 [1,25;1,44]	1,21 [1,08;1,33]	< 0,000001* p ₂₋₁ < 0,0000 p ₄₋₁ = 0,0025 p ₃₋₂ < 0,000 p ₄₋₂ = 0,0022
Мочевая кислота, мкмоль/л	273,77 [243,35; 304,29]	415 [381,65; 449,88]	343,99 [320,94; 367,04]	328,12 [292,04;	< 0,000001* p ₂₋₁ < 0,0000 p ₃₋₁ = 0,0002 p ₄₋₁ = 0,0006

Продолжение Таблицы 7

				264,19]	$p_{3-2} = 0,0000$ $p_{4-2} = 0,0000$
Креатинин, мкмоль/л	84,02 [79,78;88,25]	102,94 [95,65; 110,22]	88,82 [84,57; 93,05]	94,13 [84,63; 84,63]	$< 0,000001^*$ $p_{2-1} < 0,0000$ $p_{4-1} = 0,0032$ $p_{3-2} < 0,0000$ $p_{4-2} = 0,0169$
Калий, ммоль/л	4,43 [4,23;4,63]	4,65 [4,47;4,85]	4,68 [4,52;4,85]	4,63 [4,37;4,90]	$0,014632^*$ $p_{3-2} = 0,0141$
Общий белок, г/л	72,86 [71,05;74,68]	69,12 [66,81;71,44]	71,82 [70,67; 72,97]	69,38 [67,71; 71,05]	$< 0,000001^*$ $p_{2-1} = 0,0000$ $p_{4-1} = 0,0022$ $p_{3-2} = 0,0006$ $p_{4-3} = 0,0141$
СКФ, мл/мин/1,73м ²	84,26 [80,18;88,34]	57,21 [55,07;59,34]	70,83 [68,11; 73,53]	62,23 [58,35; 66,11]	$< 0,001^*$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,03$ $p_{1-4} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{2-4} = 0,001$
Примечание: *различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).					

Гиперурикемия была выявлена в группах ХСН+АГ и ХСН+ИБС. При этом повышение уровня креатинина было характерно только для группы ХСН+ИБС, что статистически значимо отличало ее от остальных изучаемых групп. Хотя уровень общего белка и альбумина был статистически значимо снижен в подгруппе ХСН+ИБС по сравнению с контрольной группой, признаков гипоальбуминемии в когорте исследуемых больных выявлено не было.

3.1.3 Характеристика пациентов группы хронической сердечной недостаточности

Исследуемая группа пациентов с ХСН была представлена в равном соотношении пациентами с СНнФВ ($n=81$, 37,0%) и СНсФВ ($n=50$, 40,0%) и в меньшей степени пациентами СНунФВ ($n=50$, 23%) (Рисунок 5).

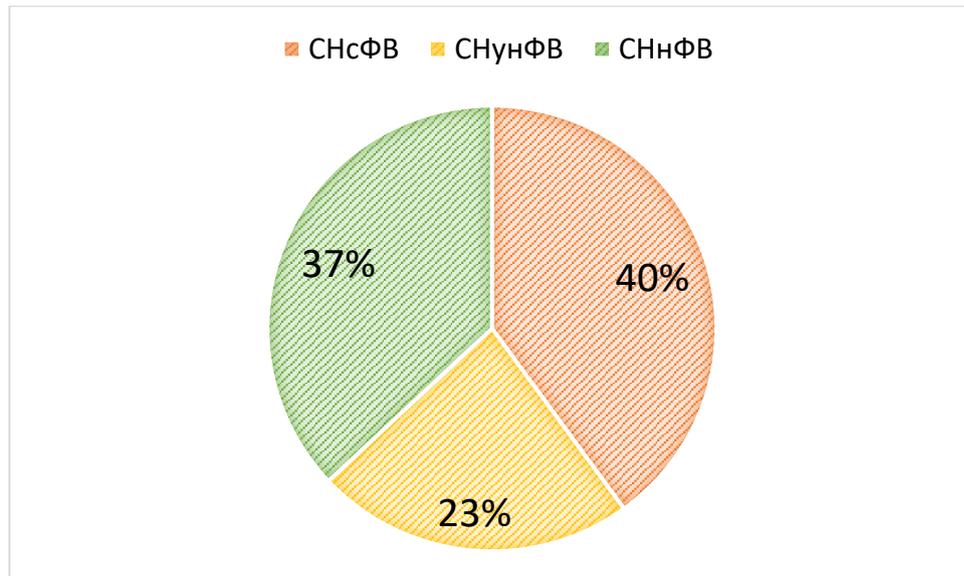


Рисунок 5 – Распределение пациентов ХСН по фенотипам хронической сердечной недостаточности на основании ФВ

Половину пациентов группы ХСН составили больные с IV ФК по данным опроса и шестиминутного теста ходьбы (6ШТХ) (47,9%). 33% пациентов имели III ФК по NYHA, 19,1% пациентов имели II ФК по NYHA (Рисунок 6).

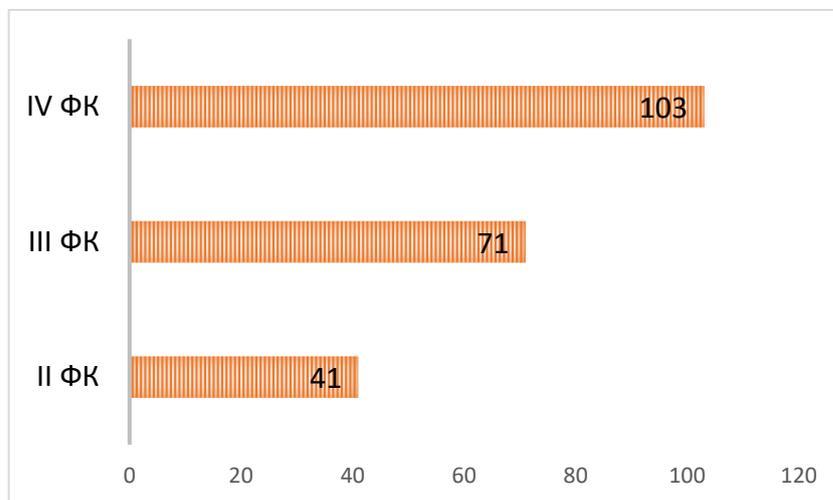


Рисунок 6 – Распределение пациентов ХСН по функциональному классу ХСН

Уровень NT-proBNP, пг/мл, был оценен у пациентов группы ХСН и составил у пациентов с синусовым ритмом 1372 [337; 2947], у пациентов с ФП – 2396 [980-3262]. При сравнении подгрупп ХСН по этиологическому признаку (ХСН+АГ и

ХСН+ИБС) было установлено, что группы статистически значимо различались по уровню NT-proBNP ($p=0,002$) (Таблица 8).

Подгруппа ХСН+АГ характеризовалась преобладанием фенотипа СНсФВ (90,7%), II-III ФК по NYHA и с преимущественным застоем по одному кругу кровообращения (2а стадия, 76,7%). Подгруппа пациентов ХСН+ИБС, напротив, была представлена в 46,3% фенотипом СНнФВ, 26,3% СНунФВ и 27,4% СНсФВ (Рисунок 7). Пациенты этой подгруппы имели более тяжелое течение ХСН: в 90% случаев III-IV ФК по NYHA, и в половине случаев застой по обоим кругам кровообращения (Рисунок 8). Различия по всем параметрам между подгруппами были статистически значимы.

Таблица 8 – Сравнительная характеристика подгрупп пациентов ХСН+АГ и ХСН+ИБС

Показатели		Подгруппа		Критерий p
		ХСН+АГ (n=43)	ХСН+ИБС (n=175)	
		Абс. и % или Ме и [Q ₁ – Q ₃]	Абс. и % или Ме и [Q ₁ – Q ₃]	
Уровень NT- proBNP, пг/мл	Общий	968 [295; 2695]	2393[946; 3382]	0,002
	ФП	1387 [591-2866]	2444 [1168-3420]	0,002
	синусовый ритм	365 [147; 1261]	1578 [563-3213]	< 0,001*
ФВ, n (%)		56 ± 6	42 ± 12	< 0,001*
ФК по NYHA, n (%)	II ФК	23 (54,8)	18 (10,4)	< 0,001*
	III ФК	19 (45,2)	52 (30,1)	
	IV ФК	0 (0,0)	103 (59,5)	
Стадии ХСН, n (%)	1 стадия	1 (2,3)	1 (0,6)	0,014
	2а стадия	33 (76,7)	96 (55,2)	
	2б стадия	9 (20,9)	77 (44,3)	

Примечание: * различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

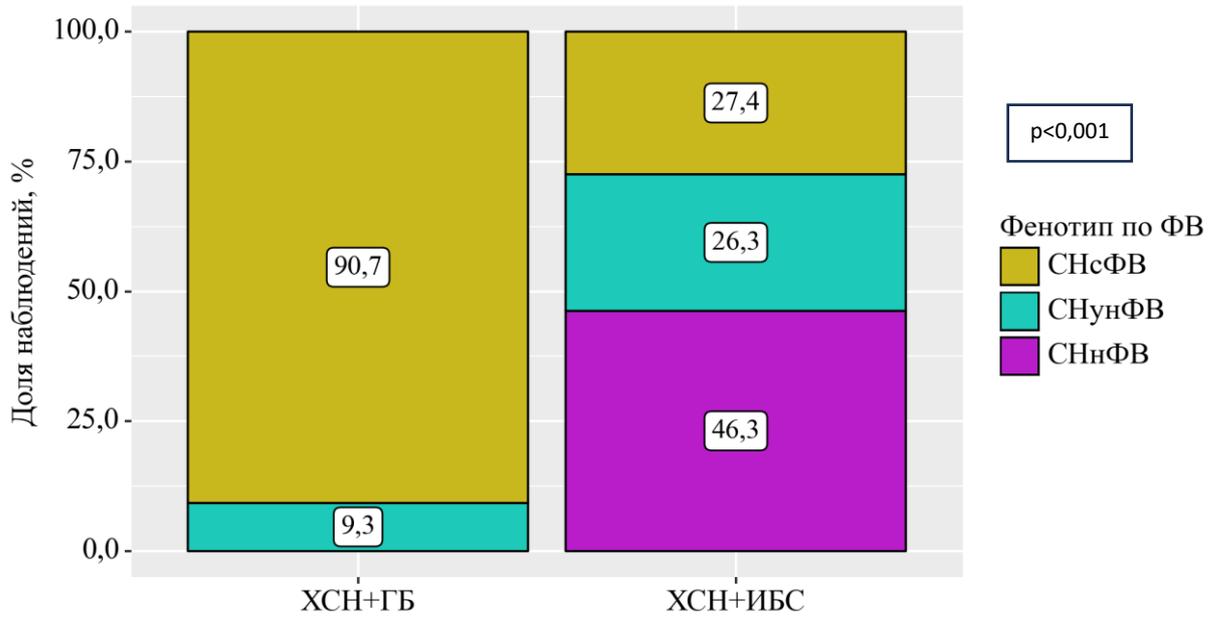


Рисунок 7 – Распределение пациентов групп ХСН+АГ и ХСН+ИБС по фенотипам хронической сердечной недостаточности на основании ФВ

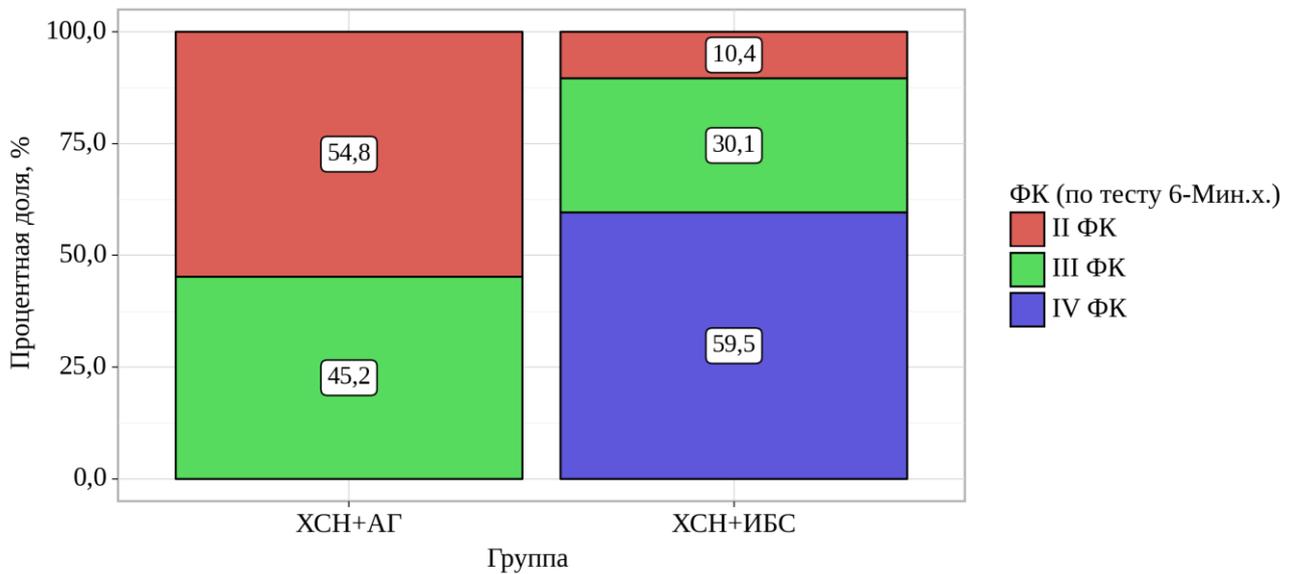


Рисунок 8 – Распределение пациентов групп ХСН+АГ и ХСН+ИБС по функциональному классу на основании теста шестиминутной ходьбы

3.2 Метаболомный анализ

3.2.1 Дизайн метаболомного анализа и подготовка данных

Для реализации задач исследования был построен дизайн метаболомного анализа, согласно которому создание групп для сравнения определялось конкретной задачей на каждом этапе. На первом этапе сравнивался метаболомный профиль всех участников исследования (группы контроля, АГ, ИБС и ХСН). На втором этапе в анализ вошли только данные пациентов с ССЗ. Была проведена перегруппировка участников исследования в соответствии с классификацией ХСН по стадиям сердечно-сосудистого континуума. В третий этап анализа вошли только пациенты группы ХСН, которые были разделены на 3 группы согласно фенотипу ФВ ЛЖ. И, наконец, на 4 этапе проводилась кластеризация пациентов группы ХСН по метаболомному профилю (Рисунок 9).

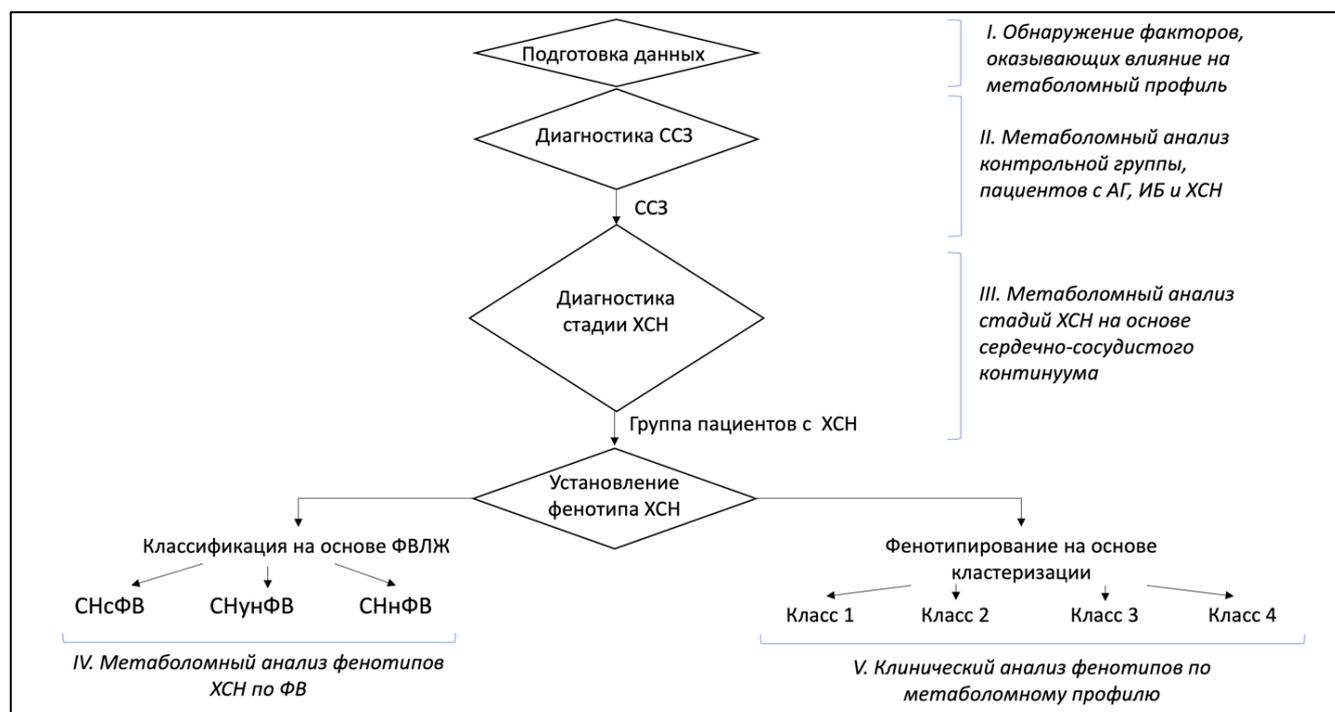


Рисунок 9 – Дизайн метаболомного анализа

3.2.2 Применение метода главных компонент для устранения выбросов

Для устранения выбросов был проведен метод главных компонент, который выявил объекты датасета, которые необходимо было удалить. График МГК отражает положения всех рассматриваемых образцов относительно двух главных компонент. Эллипс на графике соответствует 95% пределу Т-квадрата распределения Хотеллинга. Образцы за пределами эллипса рассматриваются как выбросы (Рисунок 10).

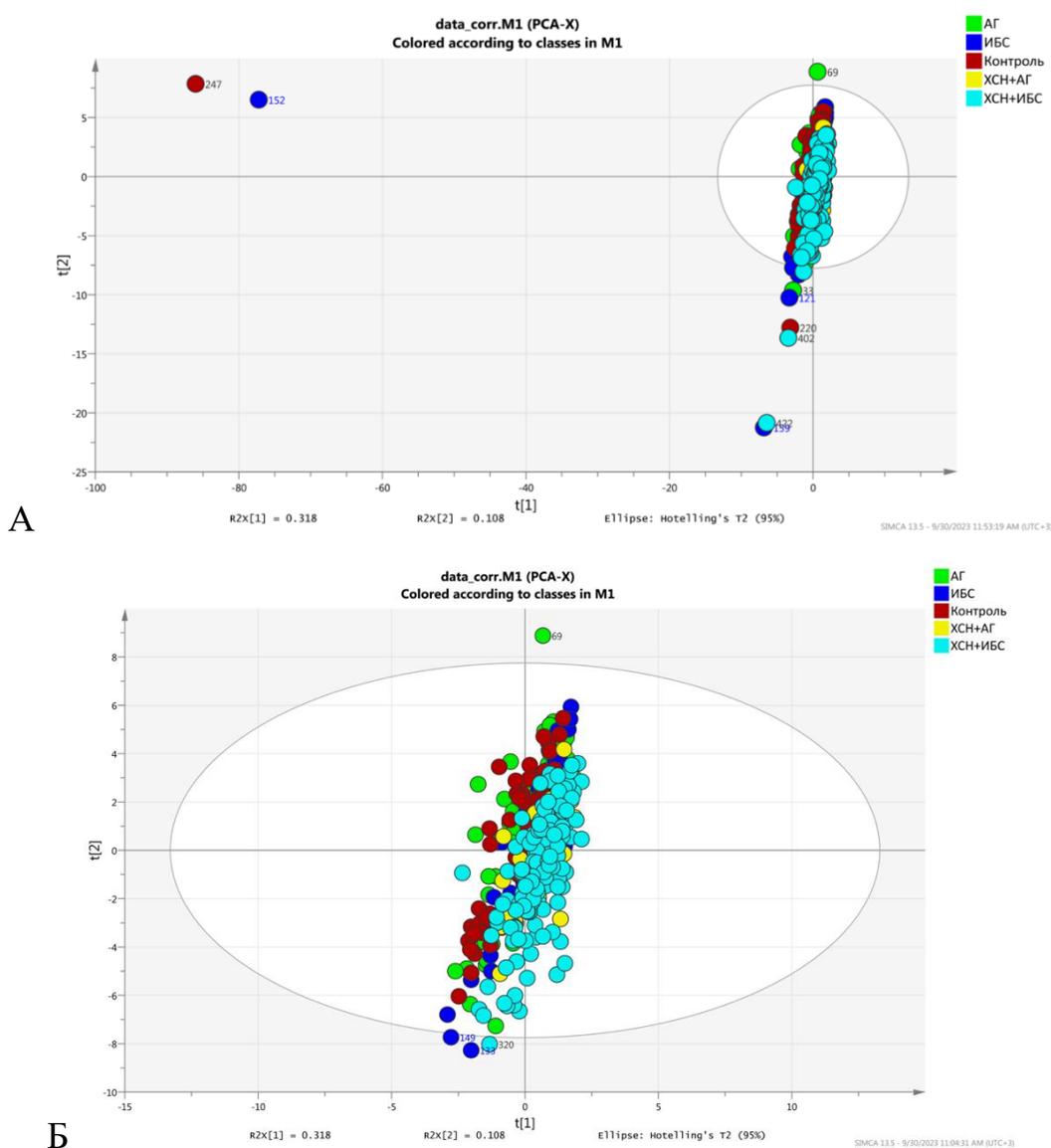


Рисунок 10 – График метода главных компонент до удаления выбросов (А), график метода главных компонент после устранения выбросов (Б)

3.2.3 Обнаружение факторов, оказывающих влияние на результат метаболомного профилирования

В силу того, что изменения в метаболомном профиле могут быть вызваны не столько исследуемой патологией, а и связанными с ней факторами риска, была проведена поочередная оценка их влияния на предсказание разрабатываемых нами классификационных моделей. Оценку проводили по следующим факторам риска: пол, возраст, наличие ожирения, наличие нарушений углеводного обмена, наличие дислипидемии, наличие фибрилляции предсердий. В первую очередь, проводили корреляционный анализ между рассматриваемыми клиническими факторами и абсолютными концентрациями метаболитов. В результате из перечисленных факторов только возраст и наличие фибрилляции предсердий (ФП) имели значимые слабые корреляции с изучаемыми метаболитами (Таблица 9). Была выявлена слабая корреляция ($0,3 < |r| < 0,7$) между возрастом и аргинином, гистидином и гомоаргинином, а также между ФП и длинноцепочечными ацилкарнитинами (C16-1, C18-1, C18-2).

Таблица 9 – Факторы риска, обладающие корреляцией с метаболитами, и соответствующие коэффициенты корреляции

Клинический фактор	Метаболит	r
Возраст, лет	Аргинин	-0,300
	Гистидин	-0,311
	Гомоаргинин	-0,312
Фибрилляция предсердий	C16-1	0,324
	C18-1	0,380
	C18-2	0,362

Примечание: C16-1 – гексадеценилкарнитин, C18-1 – октадеценилкарнитин, C18-2 – линоилкарнитин.

Далее была построена многоклассовая классификационная модель, разделяющая пациентов без ССЗ, пациентов с АГ, пациентов с ИБС и пациентов с ХСН. Логистическая регрессия была выбрана как наиболее оптимальный метод классификации (Таблица 10).

Таблица 10 – Метрики качества модели на основе логистической регрессии

Логистическая регрессия				
C=0,05, penalty = 'l2'				
	Без ССЗ	АГ	ИБС	ХСН
Без ССЗ	12	3	1	0
АГ	1	14	1	4
ИБС	1	7	6	2
ХСН	0	0	2	41
Точность	0,77			
Полнота	0,77			
F1	0,76			
AUC ROC	0,90			

Далее поочередно добавлялись факторы возраста и наличия фибрилляции предсердий в рассматриваемое пространство признаков, а также оценивалась значимость признаков, необходимая для выявления их вклада в результат предсказания модели. Проведенный анализ продемонстрировал значимость возраста как фактора, способного оказывать влияние на результат метаболомного профилирования (Таблица 11).

Таблица 11 – Метрики качества модели классификации при добавлении в пространство признаков значения факторов риска: возраста и фибрилляции предсердий

+ возраст (RF: max_depth=30, max_features=20, min_samples_leaf=1, n_estimators=50, random_state=42)					+ ФП (RF: max_depth=30, max_features=20, min_samples_leaf=1, n_estimators=50, random_state=42)				
Матрица ошибок									
	Без ССЗ	АГ	ИБС	ХСН		Без ССЗ	АГ	ИБС	ХСН
Без ССЗ	14	2	0	0	Без ССЗ	12	1	2	1
АГ	3	11	3	3	АГ	0	16	1	3
ИБС	0	4	9	3	ИБС	2	4	4	6
ХСН	0	0	0	43	ХСН	1	0	0	42
Точность		0,81			Точность		0,78		
Полнота		0,81			Полнота		0,78		
F1		0,80			F1		0,75		
AUC ROC		0,96			AUC ROC		0,91		

Продолжение Таблицы 11

Rank	Признак	Коэф.	Rank	Признак	Коэф.
1	Возраст	0,158	1	Гистамин	0,08
2	Гистамин	0,078	2	С18-1	0,04
3	Серотонин	0,037	3	Серотонин	0,04
4	С18-1	0,032	4	ФП	0,03
5	С16-1-ОН	0,029	5	С16-1-ОН	0,028
6	5-метокситриптамин	0,028	6	Уридин	0,027
7	Уридин	0,025	7	5-метокситриптамин	0,026

В результате проведения оценки влияния факторов риска и выявления значимого фактора (возраст) была проведена поправка результатов метаболомного профилирования на возраст. Для получения скорректированных значений результатов метаболомного профилирования для каждого метаболита в различных возрастных интервалах с шагом 5 лет были установлены коэффициенты линейной регрессионной модели. Пример применения поправки на возраст для метаболита асимметричный диметиларгинин (АДМА) представлен на Рисунке 11.

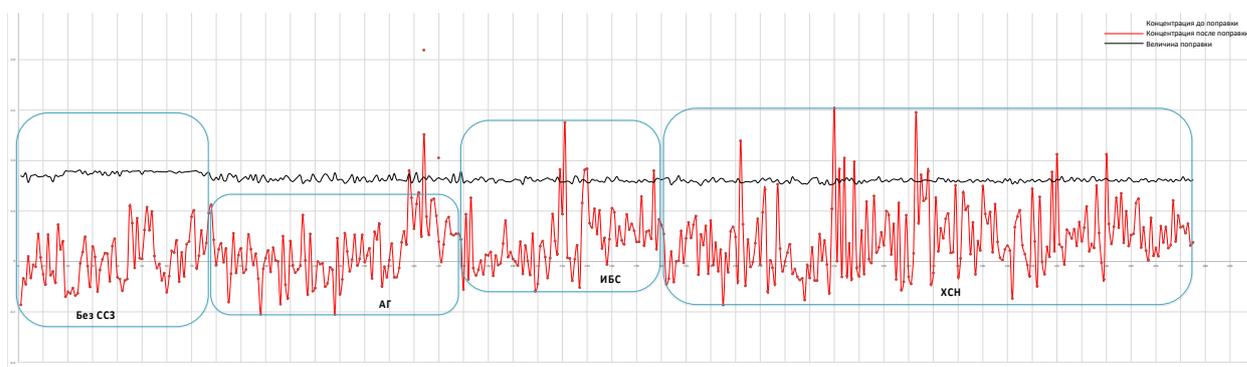


Рисунок 11 – Пример поправки на возраст для метаболита АДМА

3.3 Сравнительный метаболомный анализ исследуемых групп (контроль, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность)

На первом этапе был проведен анализ 93 метаболитов с использованием метода главных компонент (PCA) для понижения размерности до двух главных компонент у 4-х основных исследуемых групп (лица без ССЗ, пациенты с АГ, ИБС и ХСН) (Рисунок 12).

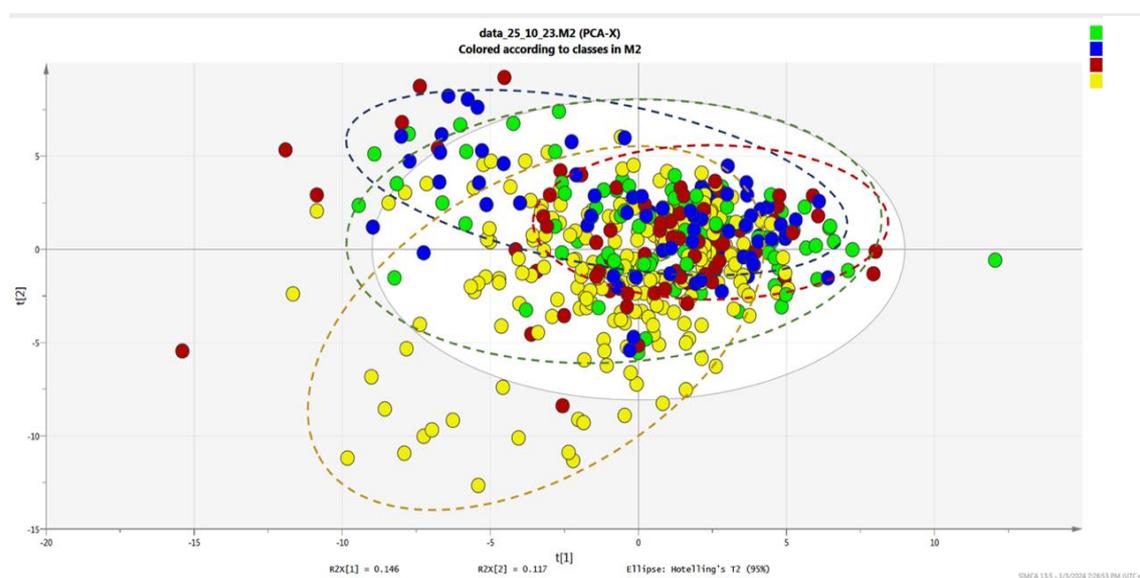


Рисунок 12 – Распределение групп пациентов с помощью метода главных компонент. Зеленый цвет: группа артериальной гипертензии, синий цвет: группа контроля, красный цвет: группа ишемической болезни сердца, желтый цвет: группа хронической сердечной недостаточности

Далее рассматриваемые группы пациентов классифицировали с использованием алгоритма случайного леса. Метрики качества классификационной модели представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Метрики качества классификационной модели разделения пациентов на группы: контроль, АГ, ИБС и ХСН

Матрица ошибок				
	Контроль	АГ	ИБС	ХСН
Контроль	16	0	0	0
АГ	4	13	2	1

Продолжение Таблицы 12

ИБС	0	9	5	2
ХСН	0	0	0	43
Точность	0,85			
Полнота	0,85			
F1-метрика	0,83			
Площадь под кривой ошибок	0,96			

Данный анализ подтвердил статистически значимое отличие метаболомных профилей участников контрольной группы, пациентов с АГ, ИБС и ХСН [23]. Наиболее значимый вклад в разделение рассматриваемых групп вносят следующие метаболиты, представленные в Таблице 13 (данные получены по результатам перестановочного теста по оценке значимости признаков классификационной модели – mean permutation feature importance).

Таблица 13 – Метаболиты, вносящие вклад в разделение исследуемых групп (контроль, АГ, ИБС и ХСН)

Показатели	Группа				Критерий p *	Вклад метаболита в модель
	Контроль ¹ (n=83)	АГ ² (n=108)	ИБС ³ (n=89)	ХСН ⁴ (n=218)		
	Абс. и % Ме и [Q ₁ – Q ₃]	Абс. и % Ме и [Q ₁ – Q ₃]	Абс. и % Ме и [Q ₁ – Q ₃]	Абс. и % Ме и [Q ₁ – Q ₃]		
С16-1-ОН	-0,001 [0,005; 0,003]	-0,001 [-0,007; 0,006]	-0,003 [-0,009; 0,002]	-0,008 [-0,011; -0,006]	< 0,000001 p ₃₋₁ = 0,0193 p ₄₋₁ < 0,0000 p ₄₋₂ < 0,0000 p ₄₋₃ < 0,0000	0,132
Серотонин	-0,03 [-0,08; 0,12]	-0,07 [-0,16; 0,18]	-0,17 [-0,22; -0,03]	-0,22 [-0,25; -0,16]	< 0,000000 p ₂₋₁ = 0,0281 p ₃₋₁ < 0,0000 p ₄₋₁ < 0,0000 p ₃₋₂ = 0,0002 p ₄₋₂ < 0,0000 p ₄₋₃ = 0,0000	0,082
5-Метокситриптамин	0,009 [-0,002; 0,021]	-0,007 [-0,017; 0,003]	-0,019 [-0,030; -0,008]	-0,075 [-0,082; -0,069]	< 0,000001 p ₄₋₁ < 0,0000 p ₄₋₂ < 0,0000 p ₄₋₃ < 0,0000	0,030
Норадреналин	-0,01 [-0,72; 0,52]	-0,36 [-1,12; -0,21]	-0,58 [-1,70; -0,10]	-1,48 [-1,71; -1,08]	< 0,000001 p ₂₋₁ = 0,0293 p ₃₋₁ = 0,0000 p ₄₋₁ < 0,0000 p ₃₋₂ = 0,0293	0,027

Продолжение Таблицы 13

					$p_{4-2} < 0,0000$ $p_{4-3} < 0,0000$	
Цитидин	0,001 [-0,003; 0,005]	0,001 [-0,003; 0,004]	-0,007 [0,002; -0,011]	-0,008 [-0,011; -0,006]	$< 0,000001$ $p_{2-1} < 0,000$ $p_{3-4} < 0,0000$ $p_{4-1} < 0,0000$ $p_{3-2} = 0,0032$ $p_{4-2} < 0,0000$	0,024
Триптамин	0,000 [-0,000; 0,001]	-0,001 [-0,000; 0,001]	-0,001 [-0,001; 0,000]	0,001 [-0,001; 0,001]	$< 0,000001$ $p_{2-1} < 0,0000$ $p_{3-1} < 0,0000$ $p_{4-1} < 0,0000$ $p_{4-2} = 0,0238$	0,010
Уридин	0,10 [-0,083; 0,48]	-0,91 [-1,69; -0,01]	-1,32 [-1,97; -0,77]	-1,88 [-2,18; -1,57]	$< 0,000001$ $p_{2-1} < 0,0000$ $p_{3-1} < 0,0000$ $p_{4-1} < 0,0000$ $p_{3-2} = 0,0187$ $p_{4-2} < 0,0000$ $p_{4-3} = 0,0000$	0,009
Гистамин	0,022 [0,007; 0,037]	-0,111 [0,007; -0,123]	-0,140 [-0,154; -0,126]	-0,164 [-0,172; -0,155]	$< 0,000001$ $p_{2-1} < 0,0000$ $p_{3-1} < 0,0000$ $p_{4-1} < 0,0000$ $p_{3-2} = 0,0095$ $p_{4-2} < 0,0000$ $p_{4-3} = 0,0251$	0,008
Таурин	0,39 [-4,88; 12,62]	-5,51 [-10,95; 7,87]	-9,44 [-12,89; -0,91]	-9,19 [-13,624; -3,404]	$< 0,000001$ $p_{2-1} = 0,0018$ $p_{3-1} < 0,0000$ $p_{4-1} < 0,0000$ $p_{3-2} = 0,0094$ $p_{4-2} = 0,0000$	0,008
Ксантуреновая кислота	-0,002 [-0,006; 0,007]	0,001 [-0,005; 0,010]	0,001 [-0,006; 0,009]	0,003 [-0,005; 0,015]	0,0263 $p_{4-1} = 0,0188$	0,007
Антралиловая кислота	0,165 [-0,024; 0,0353]	0,148 [-0,013; 0,308]	0,270 [0,091; 0,450]	0,007 [-0,101; 0,116]	$< 0,000001$ $p_{2-1} = 0,0004$ $p_{3-1} = 0,0054$ $p_{4-1} < 0,0000$ $p_{4-3} = 0,0296$	0,006
Метанефрин	-0,001 [-0,003; 0,004]	-0,002 [-0,004; 0,001]	-0,002 [-0,004; 0,003]	0,000 [-0,003; 0,004]	0,0137 $p_{4-2} = 0,0116$	0,006
Серин	-0,43 [-22,62; 38,95]	-14,54 [-32,82; 11,27]	-13,55 [-26,70; 11,17]	-3,70 [-18,88; 12,60]	0,0078 $p_{1-2} = 0,0242$	0,006
C6-DC	-0,002 [-0,003; 0,002]	-0,003 [-0,005; 0,003]	-0,004 [-0,005; -0,001]	-0,004 [-0,005; -0,002]	$< 0,000001$ $p_{2-1} = 0,0149$	0,006

Продолжение Таблицы 13

					$p_{3-1} < 0,0000$ $p_{4-1} < 0,0000$ $p_{3-2} = 0,0086$ $p_{4-2} = 0,00$	
Аргинин	4,05 [-10,0; 25,37]	0,92 [-14,08; 18,09]	1,44 [-9,67; 12,37]	-6,83 [-16,85; 11,59]	0,0028 $p_{1-4} = 0,0048$	0,005
Аспарагин	8,33 [-32,69; 30,35]	5,20 [-28,61; 38,08]	14,80 [-6,67; 59,74]	13,06 [-17,40; 52,64]	0,01746	0,005
Бетаин	0,28 [-4,08; 5,06]	4,48 [-0,27; 13,41]	11,22 [4,76; 18,67]	14,58 [8,13; 24,51]	$< 0,000001^*$ $p_{1-2} = 0,0023$ $p_{1-3} < 0,0000$ $p_{4-1} < 0,0000$ $p_{3-2} = 0,0023$ $p_{2-4} < 0,0000$ $p_{4-3} = 0,0082$	0,005
Гистидин	-0,29 [-11,57; 25,93]	3,94 [-18,00 ; 18,73]	-1,61 [-10,67 ; 25,05]	2,15 [-13,07 ; 14,75]	0,7773	0,005
C10-1	0,006 [-0,01; 0,04]	-0,003 [-0,02;0,02]	-0,003 [0,07; 0,03]	0,002 [0,01;0,0]	0,1943	0,005
Мелатонин	0,000 [-0,001; 0,003]	-0,005 [-0,008; 0,000]	-0,007 [-0,01; -0,002]	-0,009 [-0,01; -0,006]	$< 0,000001$ $p_{2-1} = 0,0000$ $p_{3-1} < 0,0000$ $p_{4-1} < 0,0000$ $p_{3-2} = 0,0068$ $p_{4-2} < 0,0000$ $p_{4-3} = 0,0068$	0,004
Аспаргатная кислота	1,01 [-3,10; 5,30]	2,18 [-1,23;7,18]	1,98 [-1,93; 5,66]	1,53 [-1,68; 6,12]	0,4482	0,003
Карнозин	0,001 [-0,005; 0,006]	0,000 [-,005; 0,005]	-0,007 [- 0,012;- 0,002]	-0,016 [- 0,019;- 0,013]	$< 0,000001^*$ $p_{2-1} = 0,0000$ $p_{3-1} < 0,0000$ $p_{4-1} < 0,0000$ $p_{4-2} < 0,0000$ $p_{4-3} = 0,0000$	0,002
Глицин	-1,06 [-37,87; 62,89]	-65,46 [-99,88; -13,71]	-64,99 [-94,91; -29,32]	-75,18 [-105,62; -35,94]	$< 0,000001$ $p_{2-1} < 0,0000$ $p_{3-4} < 0,0000$ $p_{4-1} < 0,0000$	0,002
3-ОН-антрапиловая кислота	-0,01 [-0,04; 0,04]	-0,01 [-0,03;0,02]	0,02 [-0,03; 0,09]	-0,01 [- 0,03; 0,11]	0,0168	0,001

Продолжение Таблицы 13

C0	-2,20 [-8,52; 5,53]	0,44 [-6,71; 12,40]	1,47 [-4,39; 11,93]	4,84 [-4,82; 16,47]	0,0015 $p_{4-1} = 0,0007$	0,001
Примечание: * критерий χ^2 с поправкой на множественное сравнение методом Бонферрони; C0-L – карнитин, C6-DC – адипоилкарнитин, C10-1 – деценоилкарнитин, C16-ОН – 3-гидроксигексадеканойлкарнитин.						

Установлено, что концентрации 12 метаболитов прогредиентно изменяются по мере прогрессирования ССЗ. Так, значения серотонина, норадреналина, цитидина, триптамина, уридина, гистамина, таурина, антраиловой кислоты, C6-DC, мелатонина и карнозина были снижены в группе АГ, еще более низкие значения выявлены в группе ИБС и самые низкие в группе ХСН. Обратная зависимость обнаружена для бетаина. Выявлены метаболиты, концентрации которых значимо отличаются в группе ХСН от всех остальных групп – снижен 5-метокситриптамин, и повышена ксантуреновая кислота. Концентрации аргинина ($p=0,003$) и метанефрина ($p=0,014$) были статистически значимо снижены, а концентрации C0 ($p=0,005$) повышена в группе ХСН по сравнению с группой контроля.

Повышение концентрации C16-ОН и снижение глицина было выявлено у пациентов с ССЗ по сравнению с группой контроля, при этом основная группа и группы сравнения не различались статистически по уровню этих метаболитов.

Уровни гистидина, аспартагной кислоты и C10-1 не различались в исследуемых группах.

Таким образом, группы значимо различались по концентрации ряда аминокислот, катаболитам метаболизма триптофана, короткоцепочечным ацилкарнитинам, нейромедиаторам. Выявленные изменения свидетельствуют о постепенном нарастании окислительного стресса и воспаления по мере прогрессирования ССЗ.

3.4 Анализ групп по стадиям хронической сердечной недостаточности на основе сердечно-сосудистого континуума

3.4.1 Распределение пациентов по этапам сердечно-сосудистого континуума

Все включенные в исследование пациенты с ССЗ были распределены по стадиям ХСН согласно классификации Американской ассоциации сердца/Американской ассоциации по сердечной недостаточности. При распределении большая часть пациентов из группы АГ и часть пациентов из группы ИБС были отнесены к стадии высокого риска ХСН (130 пациентов, 31,9%). Стадия предсердной недостаточности была представлена преимущественно пациентами из группы ИБС и в меньшей степени пациентами из группы АГ (60 пациента, 14,7%). Все пациенты группы ХСН были разделены на стадии 1 (n=118, 28,9%) и 2 (n=100, 24,5%) в практически равном соотношении (Рисунок 13).

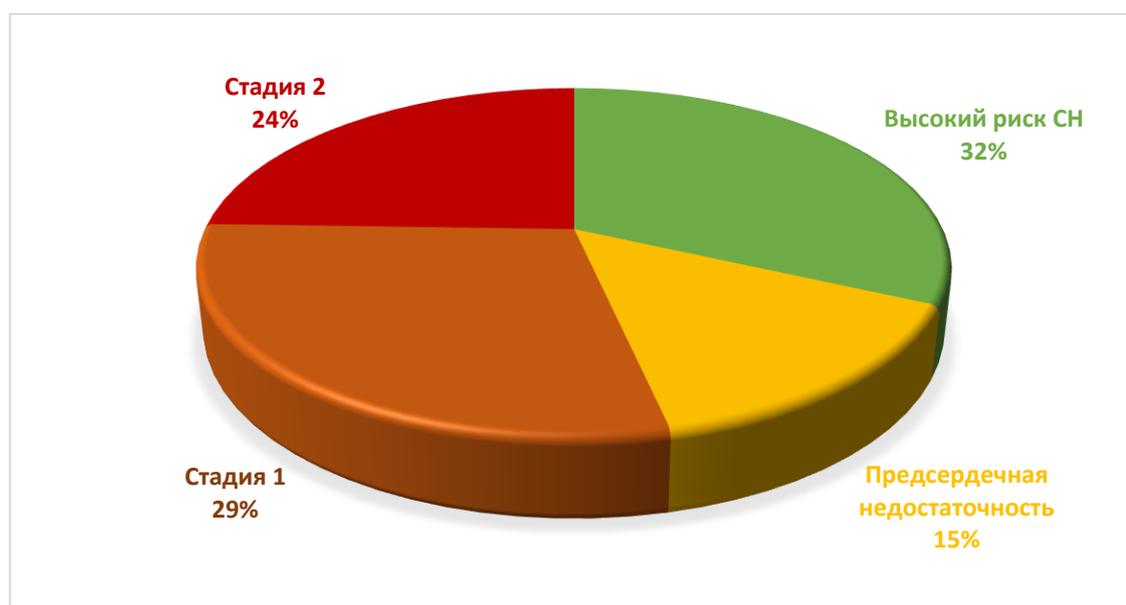


Рисунок 13 – Распределение пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями по стадиям ХСН

При анализе этиологического фактора, определяющего стадию ХСН, было выявлено, что группу высокого риска СН составляли преимущественно пациенты с АГ (73,8%) и в меньшей степени пациенты с ИБС. Противоположенная

закономерность была выявлена для группы предсердечной недостаточности, которую в 80% случаев составили пациенты с ИБС. Все пациенты с ХСН+АГ относились к стадии 1 ХСН, пациенты с ХСН ишемической этиологии были представлены как в группе стадии 1, так и стадии 2 (Рисунок 14). Пациенты различались по основным параметрам ремоделирования и функциональным параметрам сердца, отражая этапы ССК: преобладание гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции на первых стадиях, с развитием дилатации полостей сердца, относительной митральной недостаточности, снижения сократительной способности миокарда и нарастанию ЛГ на поздних стадиях (Рисунок 15, Таблица 14). Таким образом, стадирование ХСН полностью соответствует понятию о сердечно-сосудистом континууме.

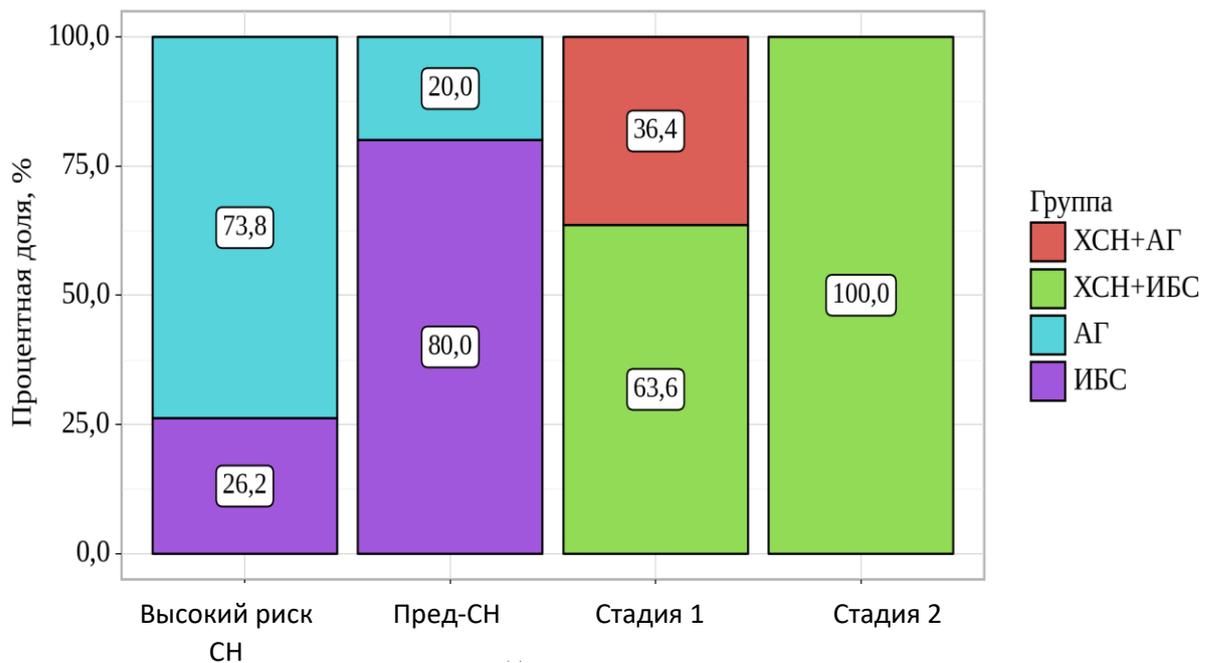


Рисунок 14 – Этиология пациентов с различными стадиями ХСН

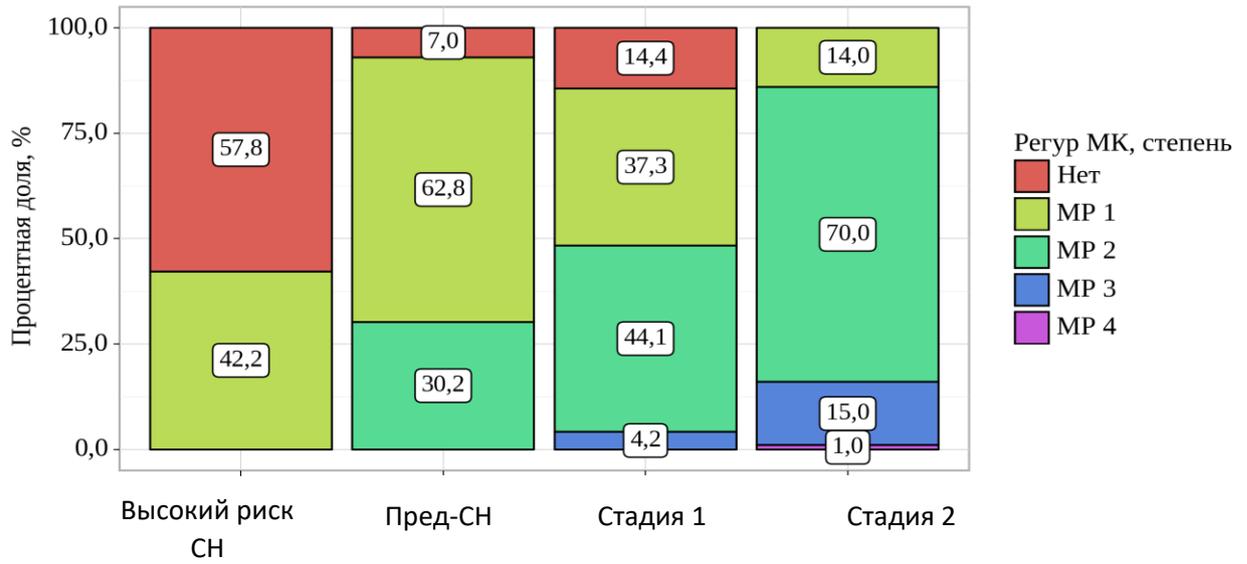


Рисунок 15 – Степень митральной регургитации в зависимости от стадии ХСН

Таблица 14 – Эхокардиографические параметры у пациентов с различными стадиями ХСН

Определяемый параметр	Норма	Высокий риск СН СН ¹ (n=130)		Пред-СН ² (n=60)		Стадия 1 ³ (n=118)		Стадия 2 ⁴ (n=100)		p-value
		Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
КДО, Мл	67–155 (м), 56– 104 (ж)	89,00	75,5;107	102,00	89;121	113,00	92;152	153,50	107,5;181	<0,001
ИКДО, мл/м ²	<75 (м), <62 (ж)	55,52	50,855;62,66	60,70	54,62;66,42	68,05	56,28;81,92	85,63	67,11;103,04	<0,001
КСО, Мл	22–58 (м), 19– 49 (ж)	36,00	30;42	42,50	35;53	55,00	41;80	91,65	56;122	<0,001
КДР, см	≤5,8 (м), ≤5,2 (ж)	4,70	4,6;5	4,90	4,6;5,1	5,00	4,7;5,5	5,60	4,85;6	<0,001
КСР, см	≤4 (м), ≤3,5 (ж)	3,20	2,8;3,3	3,40	3,1;3,55	3,70	3,3;4,3	4,50	3,6;5,05	<0,001
МЖП, мм	≤10 (м), ≤9 (ж)	10,00	9;11	12,50	12;13	12,00	11;14	12,00	11;13	<0,001
ТЗС, мм	≤10 (м), ≤9 (ж)	10,00	10;11	12,00	11;12	12,00	10;12	11,00	10;12	<0,001
ОТС, мм		0,43	0,4;0,46	0,48	0,45;0,51	0,45	0,407;0,5	0,42	0,34;0,48	<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	≤95 (ж), ≤ 115 (м)	86,85	72,81;101,67	117,25	97,34;130,27	116,50	101,808;136,27	129,00	111,1;146,5	<0,001
УО, Мл	60-100	53,00	46;65	62,00	50;68	59,00	50;68	57,00	46,5;68,5	<0,001
ФВ, %	>52 (м), >54 (ж)	60,00	57;62	57,00	55;61	52,50	43;58	40,00	30;47,5	<0,001
Е/А	>0,8	0,80	0,69;1,17	0,70	0,61;0,8	0,76	0,68;0,82	0,79	0,75;1,7	<0,001
Е/Em (N<8)	≤8	7,00	5,7;7,6	9,25	7,7;10,7	10,00	9,3;10,9	15,00	15;15	<0,001
ПЖ БД, см	<4,2	3,00	2,5;3,2	3,30	3;3,5	3,55	3;4,1	4,20	3,6;4,65	<0,001
ТПС ПЖ, см	<25	0,30	0,3;0,4	0,40	0,4;0,4	0,40	0,4;0,4	0,40	0,3;0,4	<0,001
ПЗРЛП, см		3,50	3,4;3,8	3,95	3,7;4,4	4,40	4,1;4,7	4,70	4,45;5	<0,001
ОЛП, мл	18-58 (м), 22–52 (ж)	51,50	43;60	66,50	56;80	77,00	64;93	92,50	76,5;112	<0,001

Продолжение Таблицы 14

ИОЛП, мл/м ²	≤34	32,63	28,49;37,13	38,96	33,13;49,49	45,32	36,992;55,72	53,25	44,91;65,58	<0,001
ОПП, мл	18-58 (м), 22-52 (ж)	46,00	38,2;52	50,50	43;60	58,00	47;78	73,00	51;89	<0,001
ИОПП, мл/м ²		28,26	24,64;34,05	27,16	22,09;32,70	32,04	27,41;41,43	40,19	31,20;49,56	<0,001
НПВ, см	<2,1	2,00	1,9;2,1	2,00	1,9;2,1	2,00	1,6;2,2	2,20	1,9;2,45	<0,001
СДЛА, мм рт.ст.	<31	24,00	21;26	25,00	21;30	33,00	26;45	45,00	33,5;56	<0,001

Примечание: E/e' – отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу, E/A – отношение скоростей раннего (E) и позднего (A) наполнения левого желудочка; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; КДО – конечно-диастолический объем; ИКДО – индексированный КДО; КСО – конечно-систолический объем; ИКСО – индексированный КСО; УО – ударный объем; ИУО – индексированный УО; МЖП – межжелудочковая перегородка; ТЗС – толщина задней стенки (левого желудочка); ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ИОТМ – индекс относительной толщины миокарда (левого желудочка); ПЗР ЛП – передне-задний размер левого предсердия; ОЛП – объем левого предсердия; ИОЛП – индексированный ОЛП; ПЖБД – базальный диаметр правого желудочка; ТПС ПЖ – толщина передней стенки правого желудочка; ОПП – объем правого предсердия; ИОПП – индексированный ОПП; ИКА – индексированный размер корня аорты; ВО – восходящий отдел (аорты); ИВОА – индексированный размер ВО аорты; НПВ – нижняя полая вена; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

В результате проведенного анализа было продемонстрировано, что новая классификация ХСН, предложенная РКО в 2023 г., соответствует ССК и в дальнейшем будет использоваться как один из вариантов разметки для построения классификационных моделей.

3.4.2 Сравнительный метаболомный анализ групп пациентов, распределенных по стадиям сердечной недостаточности на основе сердечно-сосудистого континуума

Далее была определена цель сравнения метаболомных профилей пациентов, относящихся к соседним группам на разных этапах сердечно-сосудистого континуума. Для этого группа лиц без признаков ССЗ была исключена из дальнейшего анализа. Анализ проводился для групп, разделенных по классификации ХСН по стадиям, отражающим этапы сердечно-сосудистого континуума, описанным выше: стадия высокого риска ХСН, стадия предсердечной недостаточности, стадия 1, стадия 2.

Последовательно проводился попарный анализ: группа высокого риска – предсердечная недостаточность; предсердечная недостаточность – стадия 1; стадия 1 – стадия 2.

Первым этапом стал анализ метаболитов, концентрации которых различаются в группах сравнения и построение метаболомных сетей, характерных для различных групп. Вторым этапом для каждой группы сравнения были выявлены значимые соотношения метаболитов на основе результатов анализа взвешенных корреляционных сетей. Те соотношения, которые значимо различали рассматриваемые группы, были добавлены в рабочие датасеты для дальнейшей классификации. И, наконец, третий этап включал в себя построение классификационных моделей машинного обучения для определения диагностически значимых метаболомных профилей.

При сравнении метаболитов группы высокого риска ХСН и предсердечной недостаточности выявлено повышение уровня треонина, пантотеновой кислоты,

бетаина, симметричного и асимметричного диметиларгинина, креатина, кортизола, аспарагина, цитруллина, кинуренина, индолмасляной кислоты, 5НТР, хиналоновой кислоты и снижение уровня: глутамина, кармозина, гистамина, аденозина, цитидина, дофамина, эпинефрина и норэпинефрина, метионина, диметилглицина, триптамина, серотонина в группе предсердечной недостаточности по сравнению с группой высокого риска ХСН (Рисунок 16).

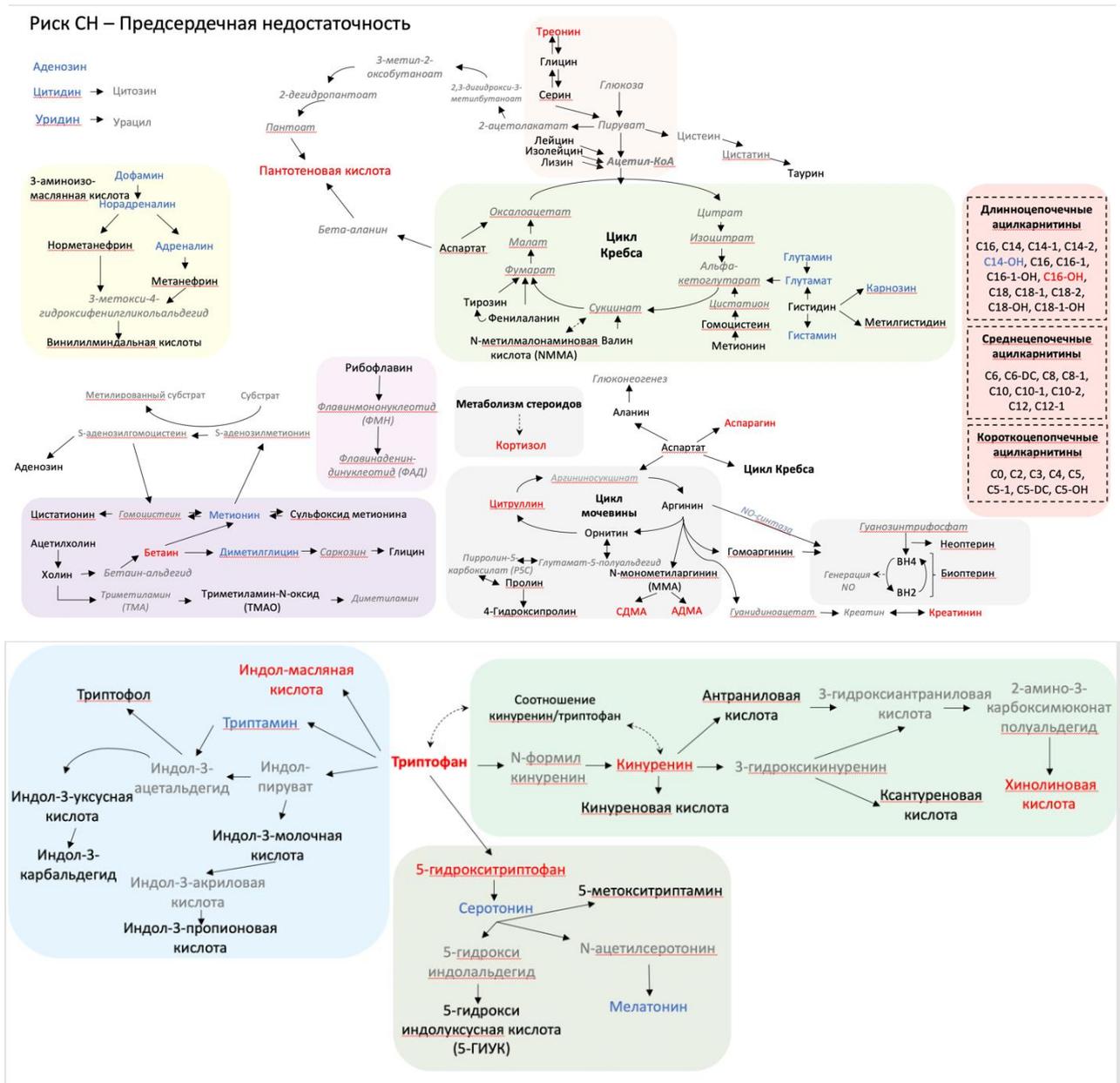


Рисунок 16 – Схемы метаболических путей, где цветом отображается направление значимых (p -value < 0,05) изменений концентрации метаболитов у пациентов с предсердечной недостаточностью относительно пациентов с высоким риском СН. Красный цвет – повышение концентрации, синий цвет – снижение концентрации

Значимые связи между метаболитами на основе взвешенных корреляционных сетей между группой высокого риска ХСН и группой предсердечной недостаточности представлены на Рисунке 17 и описаны в Таблице 15. Значимыми считались значения, порог силы корреляции которых был выше 0,7. Далее каждое соотношение проверялось на предмет наличия статистически значимых различий между группами. Значимые соотношения в результате были добавлены в классификационную модель.

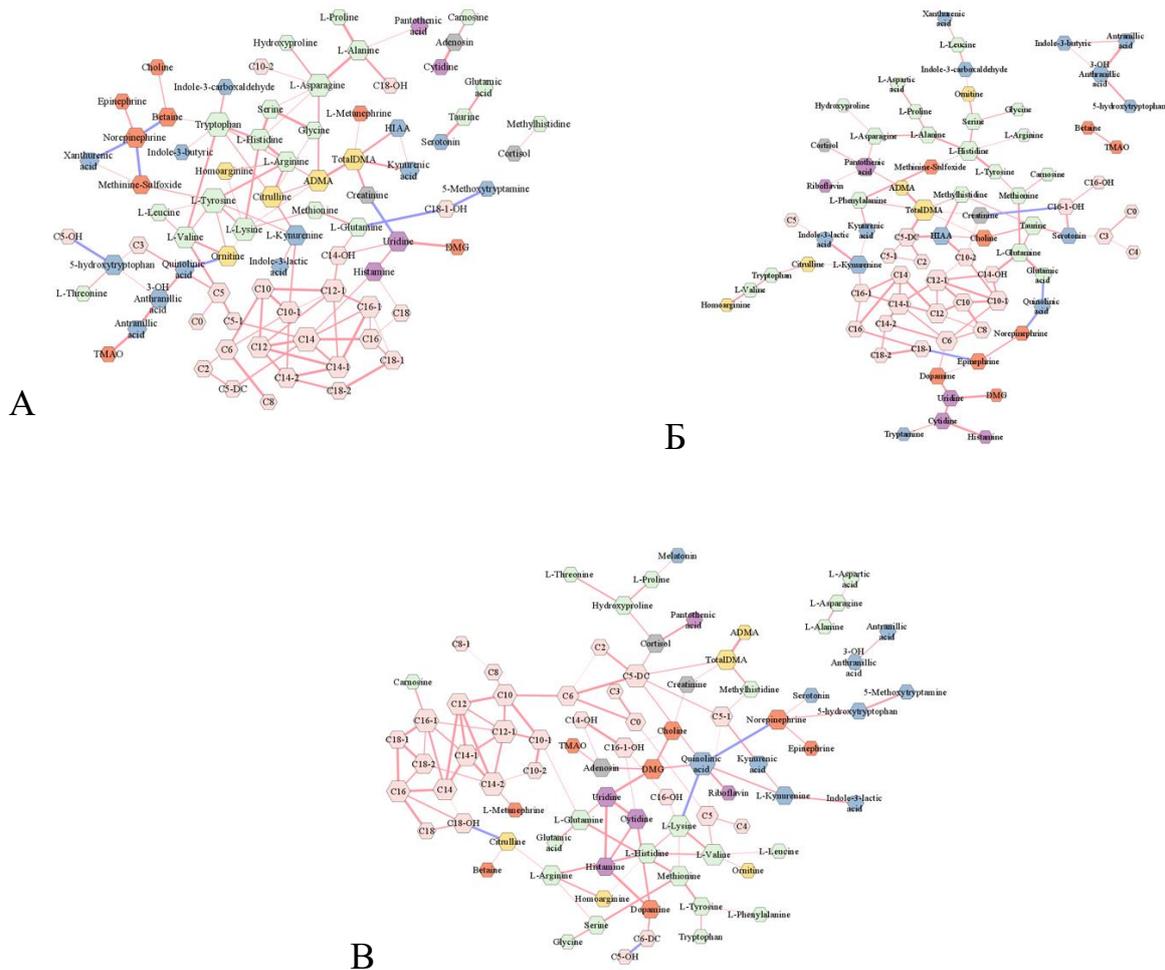


Рисунок 17 – Корреляционная сеть (группа пациентов с высоким риском ХСН) (А), корреляционная сеть (группа пациентов с предсердечной недостаточностью) (Б), корреляционная сеть (группа пациентов со стадией 1 ХСН) (В)

Таблица 15 – Значимые связи между метаболитами на основе взвешенных корреляционных сетей между группой пациентов с высоким риском ХСН и группой с предсердечной недостаточностью

Связь метаболит-метаболит	Направление связи	p-corr	Специфичная группа	p-val
Цитидин – Гистамин	Положительная	1	Пред-СН	0,003
C5 – C5-1	Положительная	0,796	Высокий риск СН	0,03
C12 – C12-1	Положительная	0,636	Высокий риск СН	0,048

Примечание: C5 – изовалерилкарнитин, C5-1 – тиглилкарнитин, C 12- додеканойлкарнитин, C12-1 – додеценнойлкарнитин; связь; p-corr – сила связи, p-val – значимость связи.

Потенциальные маркеры – метаболиты, характеризующие различия между группами высокого риска ХСН и предсердечной недостаточности и пригодные для построения моделей были включены в датасет. Наиболее оптимальным алгоритмом был определен алгоритм случайного леса со следующими гиперпараметрами: (max_depth=10, max_features=40, min_samples_leaf=1, n_estimators=20, random_state=42). Площадь под ROC-кривой составила 0,91. Метрики качества модели представлены в Таблице 16. В Таблице 17 представлены наиболее значимые метаболиты, участвующие в формировании модели.

Таблица 16 – Метрики качества классификационной модели при рассмотрении групп пациентов с высоким риском ХСН и предсердечной недостаточностью

Случайный лес		
Матрица ошибок		
	Предсердечная недостаточность	Высокий риск СН
Предсердечная недостаточность	7	3
Высокий риск СН	0	21
Точность	0,90	
Полнота	0,90	
F1	0,90	
AUC ROC	0,91	

Таблица 17 – Наиболее значимые метаболиты, участвующие в формировании модели высокого риска ХСН и предсердечной недостаточности

Признак	Коэффициент
Глутамат	0,095110
Рибофлавин	0,047560
Норадреналин	0,046793
Креатинин	0,046047

Продолжение Таблицы 17

Гистамин	0,034574
Кинуренин	0,034497
Глицин	0,032025
Треонин	0,031287
Таурин	0,029045
С6-DC	0,028837
Индол-3-молочная кислота	0,028125
Мелатонин	0,027824
Метионин	0,026730
С4	0,024206
Антраниловая кислота	0,023562
С18-ОН	0,023442
Бетаин	0,022095
5-гидрокситриптофан	0,018746
Глутамин	0,016635
С12	0,016598
Аспарагин	0,016531
Триптофан	0,015343
С12-1	0,014085
С16-ОН	0,013590
Дофамин	0,013142
Аденозин	0,012323
Цитруллин	0,012302
С14-ОН	0,0122
С14	0,011750
Индол-3-карбоксальдегид	0,011730
С0	0,011086
Пролин	0,010919
Примечание: С0-L – карнитин, С4 – бутирилкарнитин, С6-DC – адипоилкарнитин, С12 – додеcanoилкарнитин, С12-1 – додеcеноилкарнитин, С14 – тетрадекадиеноилкарнитин, С14-ОН – 3-гидроксигексадекадиеноилкарнитин, С16-ОН – 3-гидроксигексадеканoилкарнитин, С18-ОН – 3-гидроксиоктадуcеноилкарнитин.	

Таким образом, классификационная модель демонстрирует хорошую диагностическую значимость для дифференцирования предсердечной недостаточности и высокого риска ХСН.

Сравнительный анализ метаболитов группы предсердечной недостаточности и группы пациентов с ХСН стадии 1 показал повышение уровня пантотеновой кислоты, холина, метионина сульфоксида, ТМАО, ацилкарнитинов: С18-1, С18-

ОН, С8-1, С3, С5, С5-ОН и снижение уровня рибофлавина, цитруллина, гомаргина, индол-3-пропионой кислоты, 5НТР, серотонина и 5-метокситриптамина, С16-1-ОН, С16-ОН в группе, в подгруппе ХСН стадии 1 по сравнению с предсердечной недостаточностью (Рисунок 18).

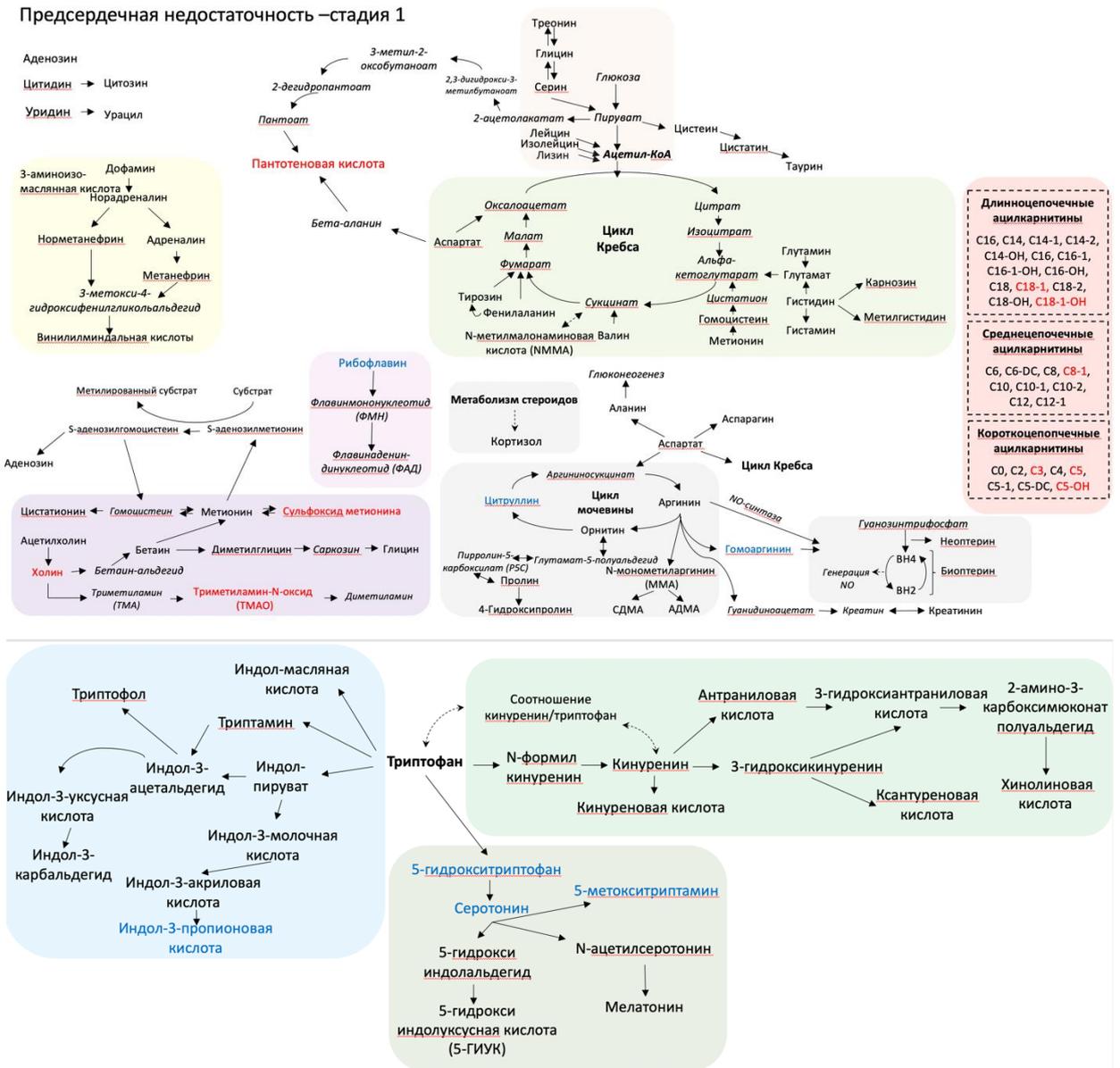


Рисунок 18 – Схемы метаболических путей, где цветом отображается направление значимых (p -value < 0,05) изменений концентрации метаболитов у пациентов со стадией 1 ХСН относительно пациентов с предсердечной недостаточностью

Дальнейший анализ позволил выявить значимые корреляционные связи между метаболитами в исследуемых группах (Таблица 18).

Таблица 18 – Значимые связи между метаболитами на основе взвешенных корреляционных сетей между группой добровольцев с предсердечной недостаточностью и группой со стадией 1 ХСН

Связь метаболит-метаболит	Направление корреляции	p-corr	Специфичная группа	p-val
Метионин-сульфоксид – Фенилаланин	Положительная	0,616	Пред-СН	0,021
Холин – Таурин	Положительная	0,604	Пред-СН	0,011
Дофамин – С6-DC	Положительная	0,577	стадия 1	0,016
С10-1 – С14-ОН	Положительная	0,665	Пред-СН	0,048
Примечание: С6-DC – адипоилкарнитин, С 10-1 деценоилкарнитин, С14-ОН – 3-гидроксигексадекадиеноилкарнитин; p-corr – сила связи; p-val – значимость связи.				

Далее была построена классификационная модель машинного обучения на основе выделенных метаболитов. Наиболее оптимальным алгоритмом был алгоритм случайного леса со следующими гиперпараметрами: max_depth=30, max_features=20, min_samples_leaf=1, n_estimators=20, random_state=42. Установлены наиболее значимые метаболиты, участвующие в формировании модели (Таблица 19). Модель продемонстрировала высокую точность с площадью под ROC-кривой 0,97 (Таблица 20).

Таблица 19 – Наиболее значимые метаболиты, участвующие в формировании модели «предсердечная недостаточность – ХСН стадии 1»

Метаболит	Коэффициент
С16-1-ОН	0,095401
С18-1-ОН	0,064302
Норадреналин	0,061225
5-метокситриптамин	0,053749
Рибофлавин	0,042611
3-ОН-антраниловая кислота	0,041393
Мелатонин	0,035239
Серотонин	0,033065
С14	0,032754
С6-DC	0,028277
5- гидрокситриптофан	0,026701
Дофамин	0,023301
Глутамин	0,022210
Фенилаланин	0,018934
С5-ОН	0,017653
С16-ОН	0,014978
Гоаргинин	0,014302
Гистидин	0,014256
Карнозин	0,014090

Продолжение Таблицы 19

Триптамин	0,013751
Глицин	0,013155
Аспарагиновая кислота	0,013062
Креатинин	0,012976
C18-ОН	0,012808
Кинуренин	0,012267
C18-1	0,011819
Уридин	0,011703
C14-1	0,01136
Серин	0,010591
Индол-3-карбоксальдегид	0,010547
Индол-3-пропионовая кислота	0,01021
Примечание: C6-DC – адиоилкарнитин, C14 – тетрадеканоилкарнитин, C14-1 – тетрадецеаноилкарнитин, C16-1-ОН – 3-гидроксипальмитолеилкарнитин, C18-1 – октадецеаноилкарнитин, C18-1-ОН – 3-гидроксиктадецеаноилкарнитин.	

Таблица 20 – Матрица ошибок и метрики качества модели сравнения пациентов с предсердечной недостаточностью и ХСН стадии 1

Случайный лес		
Матрица ошибок		
	Предсердечная недостаточность	Стадия 1
Предсердечная недостаточность	7	3
Стадия 1	2	21
Точность	0,85	
Полнота	0,85	
F1	0,85	
AUC ROC	0,97	

Таким образом, модель с очень высокой точностью может дифференцировать пациентов с предсердечной недостаточностью и пациентов с ХСН стадии 1.

Сравнительный анализ метаболитов группы ХСН стадии 1 и группы пациентов с ХСН стадии 2 показал повышение уровня СДМА, метилгистидина: C18-1, C18-2, C16-1, C14-2, C10-2, C5-DC и снижение уровня лизина, таурина, валина, глутамина, глутамата, гистидина, карнозина, аланина, аргинина, гомаргинина, ТМАО, холина, C0, C5, C5-ОН в группе, в подгруппе ХСН стадии 2 по сравнению с ХСН стадии 1 (Рисунок 19).

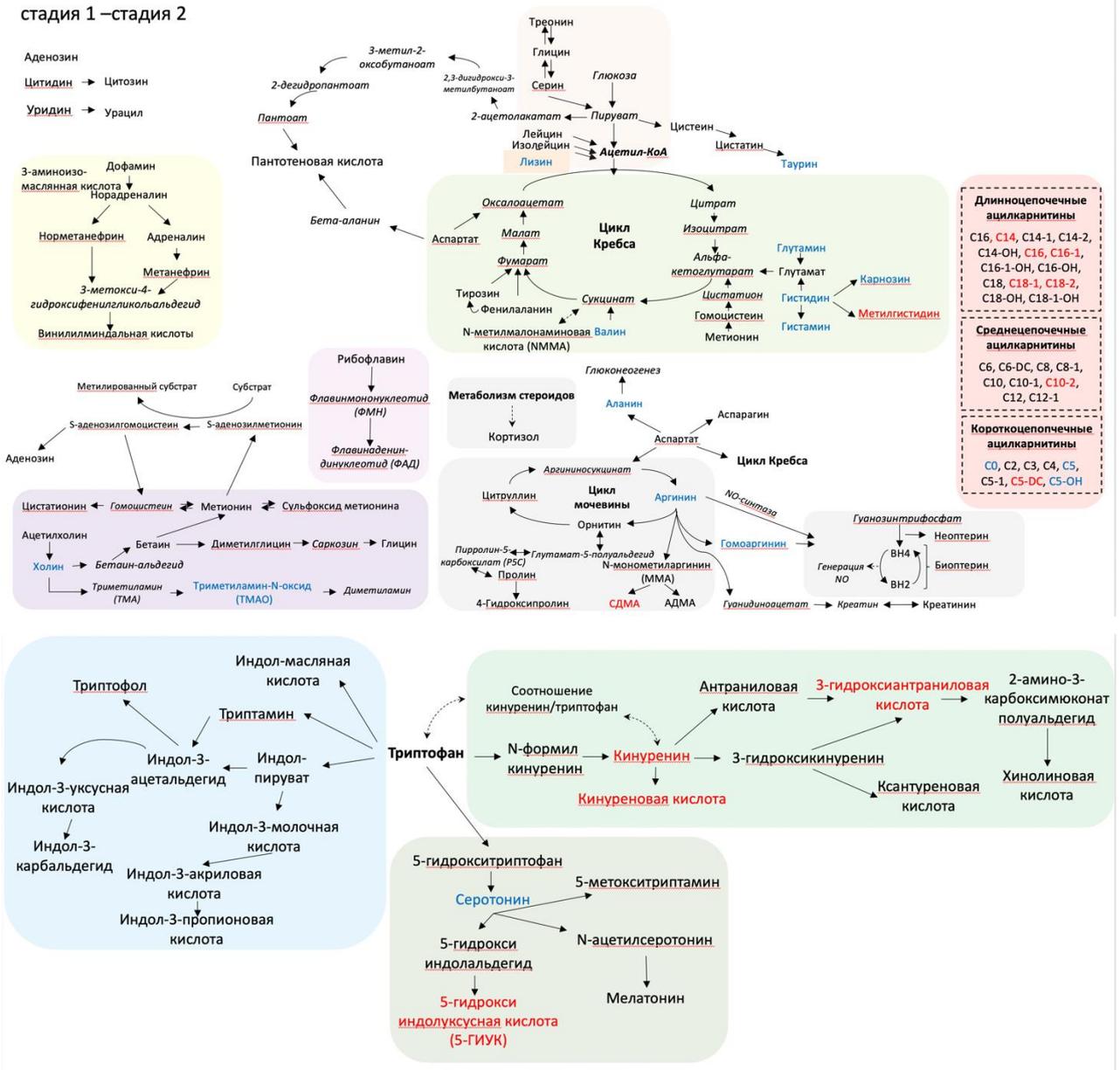


Рисунок 19 – Схемы метаболических путей, где цветом отображается направление значимых ($p\text{-value} < 0,05$) изменений концентрации метаболитов у пациентов со стадией 1 ХСН относительно пациентов с предсердечной недостаточностью

Классификационная модель для сравнения групп ХСН стадии 1 и ХСН стадии 2 не показала высокой точности (AUC ROC – 0,81) (Таблица 21). Значимые метаболиты в сравнении представлены в Таблице 22.

Таблица 21 – Метрики качества модели при сравнении пациентов с ХСН стадия 1 и пациентов с ХСН стадия 2

Случайный лес (max_depth=10, max_features = 40, min_samples_leaf=1, n_estimators=20, random_state=42)		
Матрица ошибок		
	Стадия 1	Стадия 2
Стадия 1	22	9
Стадия 2	7	17
Точность	0,71	
Полнота	0,71	
F1	0,71	
AUC ROC	0,81	

Таблица 22 – Значимые метаболиты модели при сравнении пациентов с ХСН стадия 1 и пациентов с ХСН стадия 2

Метаболит	Коэффициент
C18-1	0,040640
ТМАО	0,036346
C18-2	0,027838
3-ОН-антраниловая кислота	0,025888
5- гидрокситриптофан	0,025507
Гоаргинин	0,024108
НИАА	0,023713
Метилгистидин	0,021181
Кинуренин	0,020920
Гистидин	0,020240
C16	0,020102
Гистамин	0,018047
Аланин	0,017916
Адреналин	0,017626
C8	0,017571
Триптамин	0,017421
Кинуреновая кислота	0,016724
Лизин	0,016625
Глицин	0,016401
Гидроксипролин	0,015635
Аргинин	0,015159
Таурин	0,014934
5-метокситриптамин	0,014639
Кортизол	0,014266
Холин	0,014196
Индол-3-уксусная кислота	0,014037
Пантотеновая кислота	0,013706
C14-2	0,013417
C5-DC	0,013168
Аспарагиновая кислота	0,012642
C16-1-ОН	0,012577
C12-1	0,012322
Тирозин	0,012283

Продолжение Таблицы 22

C18-ОН	0,012092
C5-1	0,010907
Метионин-сульфоксид	0,010852
Цитидин	0,010475
Примечание: ТМАО – триметиламиноксид, C8 – октаноилкарнитин, C10 – деценоилкарнитин, C5-DC – глутарилкарнитин, C6-DC – адипоилкарнитин, C14 – тетрадекадиеноилкарнитин C16 – гексадеканоилкарнитин, C18-1 октадеценоилкарнитин, C18-ОН – 3-гидроксиоктадуценоилкарнитин, C18-2 – линолеилкарнитин.	

Таким образом, представленная классификационная модель говорит о схожести метаболомного профиля пациентов с ХСН 1 и 2 стадиями и не позволяет использовать ее для дифференциальной диагностики.

Проведенный анализ сравнения метаболомного профиля у пациентов с риском развития ХСН, предсердной недостаточности, ХСН стадии 1 и стадии 2 позволяет сделать вывод, что метаболомный профиль претерпевает значимые изменения на каждом этапе сердечно-сосудистого континуума. Классификационные модели машинного обучения могут с высокой точностью предсказать наличие у пациента предсердной недостаточности и ХСН стадии 1. В связи с этим модель может использоваться для диагностики ранних стадий ХСН, но малоинформативна для 2 стадии ХСН.

3.5 Сравнительный метаболомный анализ у пациентов с различными фенотипами хронической сердечной недостаточности по фракции выброса левого желудочка

Дальнейший анализ проводился для группы пациентов с ХСН, соответствующей универсальному определению ХСН и критериям диагностики ХСН, принятым на сегодняшний день.

Анализ взвешенных корреляционных сетей продемонстрировал различие корреляционных связей в группах пациентов с СНнФВ, СНунФВ и СНсФВ, соответственно (Рисунок 20).

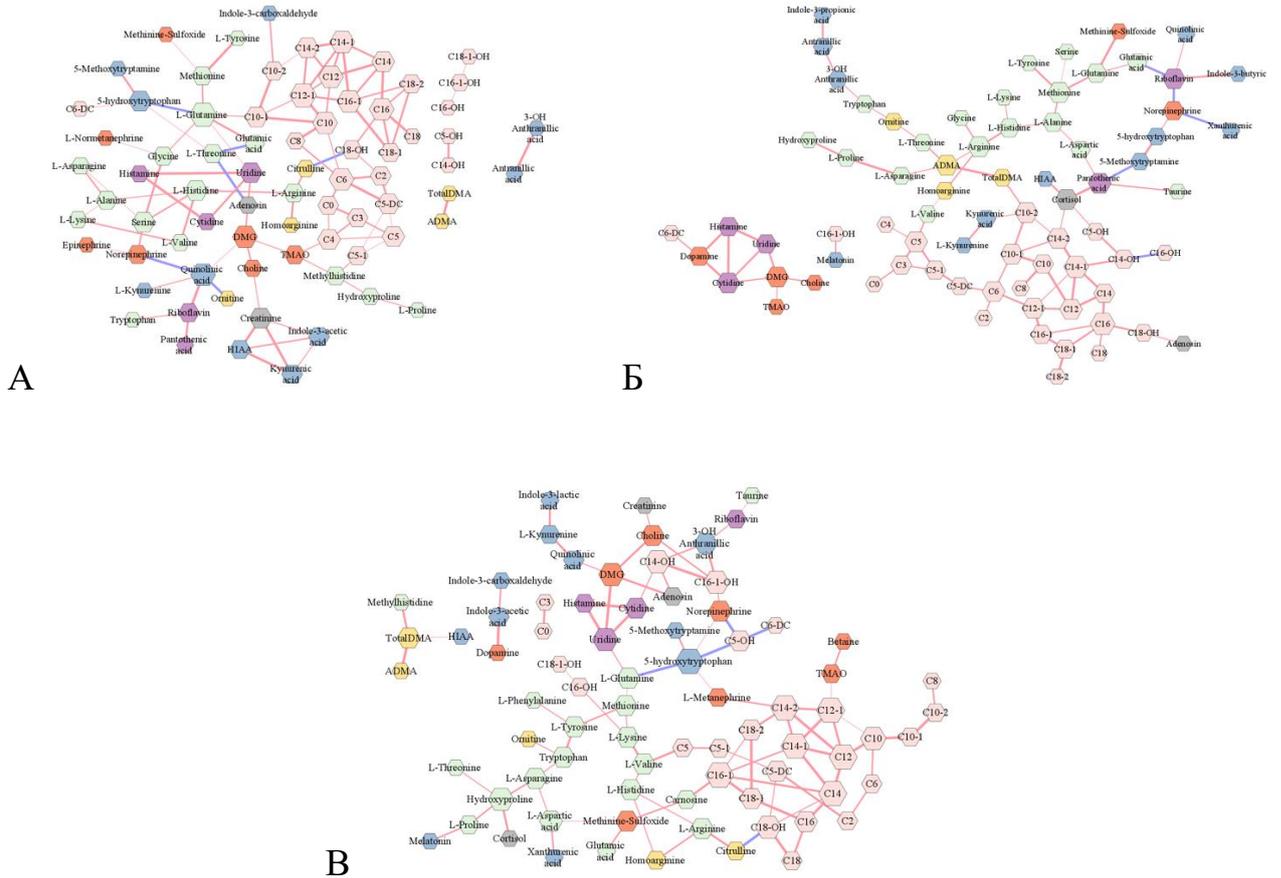


Рисунок 20 – Корреляционная сеть (группа пациентов с СНнФВ) (А), корреляционная сеть (группа пациентов с СНунФВ) (Б), корреляционная сеть (группа пациентов с СНсФВ) (В)

Метаболиты, характеризующие различия между группами были включены в датасет для построения модели. Был выбран алгоритм случайного леса со следующими гиперпараметрами: $\max_depth=10$, $\max_features=20$, $\min_samples_leaf=1$, $n_estimators=50$, $random_state=42$. Метрики качества классификации представлены в Таблице 23.

Таблица 23 – Матрица ошибок и метрики качества модели

Случайный лес			
$\max_depth=10, \max_features = 20, \min_samples_leaf=1, n_estimators=50, random_state=42$			
	СНсФВ	СНнФВ	СНунФВ
СНсФВ	15	2	0
СНнФВ	7	8	1
СНунФВ	4	3	3
Точность	0,60		
Полнота	0,60		

Продолжение Таблицы 23

F1	0,58
AUC ROC	0,74

В результате была получена относительно слабая точность классификации (AUC ROC – 0,74; точность – 0,60). Тогда была выдвинута гипотеза о том, что метаболомный профиль при фенотипе СНнФВ и СНунФВ может быть схож, но значительно отличаться от профиля при СНсФВ. Для проверки этой гипотезы была построена классификационная модель с группами СНсФВ и объединенная группа СНнФВ+СНунФВ. Новая модель продемонстрировала более точный результат (точность – 0,81; AUC ROC – 0,92) (Таблица 24).

Таблица 24 – Матрица ошибок и метрики качества модели сравнения пациентов с СНсФВ и пациентов с СНнФВ + СНунФВ

Случайный лес		
max_depth=10, max_features=20, min_samples_leaf=1, n_estimators=50, random_state=42		
	СНсФВ	СНнФВ + СНунФВ
СНсФВ	14	3
СНнФВ + СНунФВ	5	21
Точность	0,81	
Полнота	0,81	
F1	0,81	
AUC ROC	0,92	

Принимая во внимание тот факт, что СНунФВ клинически имеет общие черты как с СНнФВ, так и с СНсФВ, была построена альтернативная модель с разметкой СНнФВ в сравнении с СНсФВ+СНунФВ. Анализ продемонстрировал низкое качество данной модели с площадью под ROC-кривой – 0,67 (Таблица 25).

Таблица 25 – Матрица ошибок и метрики качества модели сравнения пациентов с СНнФВ и пациентов с СНсФВ + СНунФВ

Логистическая регрессия		
C=0,005, penalty = 'l2'		
	СНсФВ+СНунФВ	СНнФВ
СНсФВ+СНунФВ	23	4
СНнФВ	9	7
Точность	0,70	
Полнота	0,70	

Продолжение Таблицы 25

F1	0,68
AUC ROC	0,67

В этой связи было принято решение применять разметку, разделяющую группу пациентов с СНсФВ и объединенную группу пациентов с СНнФВ и пациентов СНунФВ. Был проведен анализ взвешенных корреляционных сетей для групп СНсФВ и группы СНнФВ+СНунФВ и выявлены значимые связи (Таблица 26).

Таблица 26 – Значимые связи между метаболитами на основе взвешенных корреляционных сетей между группой добровольцев с СНсФВ и группой с СНунФВ + СНнФВ

Связь метаболит-метаболит	Направление корреляции	p-corr	Специфичная группа	p-val
5- гидрокситриптофан – 5-метокситриптамин	Положительная	0,864	СНнФВ + СНунФВ	0,04
C12 – C14-2	Положительная	0,978	СНсФВ	0,017
C12-1 -C14-2	Положительная	0,783	СНсФВ	0,008
C14-ОН – C5-ОН	Положительная	0,701	СНнФВ+ СНунФВ	0,001
Глутамат – Глутамин	Положительная	0,852	СНнФВ +СНунФВ	0,0009
Идол-3-масляная кислота – Кинуренин	Положительная	0,864	СНсФВ	0,005
Кинуренин – Хинолиновая кислота	Положительная	0,71	СНсФВ	0,004
Лизин – Валин	Положительная	0,814	СНсФВ	0,008
Хинолиновая кислота – Рибофлавин	Положительная	0,962	СНнФВ +СНунФВ	0,0002
Примечание: C12 – додеcanoилкарнитин, C12:1 – додеценоилкарнитин, C14 - тетрадеcanoилкарнитин, C14:1 – тетрадеценоил, C14:2 – тетрадекадиеноилкарнитин, C14ОН – 3-гидроксигексадекадиеноилкарнитин.				

Таким образом, подгруппа СНсФВ характеризовалась повышением содержания аминокислот (серина, лизина, таурина, глутамата, гистидина, метионина, норэпинефрина, холина, аспартата, аргинина, орнитина), метаболитов индольного пути катаболизма триптофана (индол-3-уксусной кислоты, индол-3-пропионовой кислоты), среднепочечных ацилкарнитинов (C8-1, C5-DC, C5-ОН) и снижением содержания треонина, глутамина, рибофлавина, бетаина,

диметилглицина, СДМА и АДМА, индолмасляной кислоты, триптофана, кинуренина, кинуреновой кислоты, 3-ОН-антраниловой кислоты, хинолоновой кислоты, 5НТР, 5-метокситриптамина, длинноцепочечных ацилкарнитинов C14, C14-1, C14-2, C14-ОН, C16, C16-1, C16-1-ОН, C18-1, C18-2, среднецепочечных C6-DC, C8, C10-1, C10-2, C12, C12-1 и короткоцепочечных C2, C5-1 ацилкарнитинов (Рисунок 21) [222].

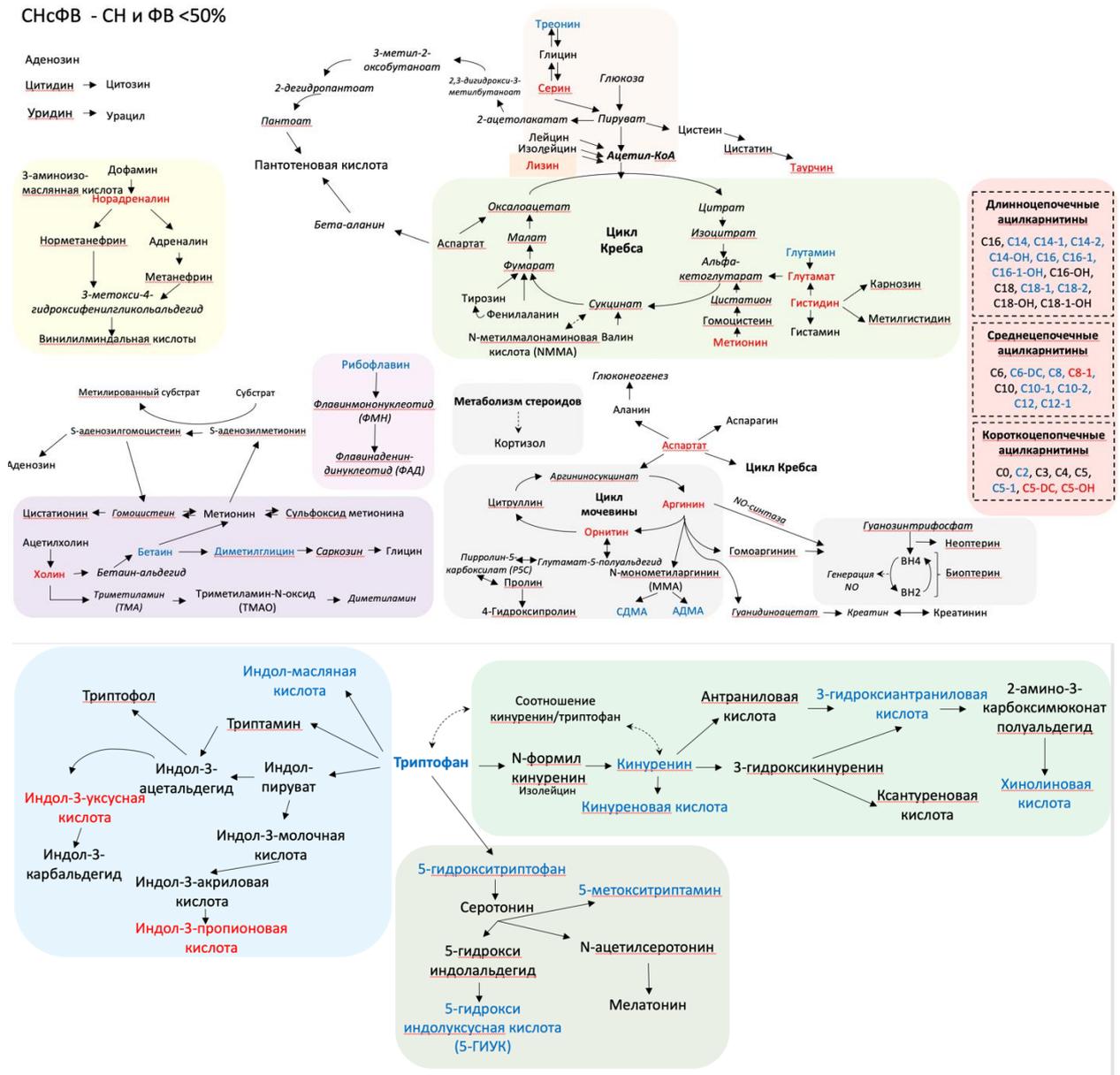


Рисунок 21 – Схемы метаболических путей, где цветом отображается направление значимых (p-value < 0,05) изменений концентрации метаболитов у пациентов с СНсФВ относительно пациентов с СНунФВ и СНнФВ

Добавив в пространство признаков классификационной модели значимые соотношения метаболитов, были получены следующие метрики качества, представленные в Таблице 27.

Таблица 27 – Матрица ошибок и метрики качества модели сравнения пациентов с СНсФВ и пациентов с СНнФВ+СНунФВ с добавленными значимыми соотношениями метаболитов

Случайный лес		
max_depth=10, max_features=40, min_samples_leaf=1, n_estimators=50, random_state=42		
	СНсФВ	СНнФВ + СНунФВ
СНсФВ	23	3
СНнФВ + СНунФВ	2	15
Точность	0,88	
Полнота	0,88	
F1	0,88	
AUC ROC	0,96	

Модель продемонстрировала площадь AUC ROC – 0,96. Наиболее значимыми метаболитами, участвовавшими в формировании модели, стали метаболиты катаболизма триптофана, средне- и длинноцепочечные ацилкарнитины, метаболиты катаболизма аргинина, аминокислоты, участвующие в обмене пирувата (Таблица 28).

Таблица 28 – Ключевые метаболиты, формирующие классификационную модель с соответствующими коэффициентами

Метаболиты	Коэффициенты
Кинуреновая кислота	0,086658
Хинолиновая кислота	0,071322
Кинуренин	0,039199
НИАА	0,035661
Индол-3-пропионовая кислота	0,027395
Триптофан	0,025699
Глутамат/Глутамин	0,024962
С5-DC	0,024053
Бетаин	0,022750
Индол-3-молочная кислота/Кинуренин	0,022182
Норадреналин	0,021285
С8-1	0,021166
Антралиловая кислота	0,020213
Орнитин	0,018073

Продолжение Таблицы 28

Рибофлавин	0,016169
АДМА	0,016100
ТМАО	0,015907
Лейцин	0,014023
Лизин	0,013802
С16-1-ОН	0,013656
С10-2	0,013240
С8	0,013200
Триптамин	0,012809
Цитидин	0,011663
Индол-3-масляная кислота	0,011422
Мелатонин	0,011078
Аргинин	0,010925
С6-DC	0,0108
С18-1-ОН	0,010714
С18-1	0,010206
С18-2	0,01006
Примечание: АДМА – асимметричный диметиларгинин, СДМА – симметричный диметиларгинин С8 – октаноилкарнитин, С10 – деценоилкарнитин, С5-DC глутарилкарнитин, С6-DC – адипоилкарнитин, С16-ОН – 3-гидроксипальмитолеилкарнитин, С18-1 октадеценилкарнитин, С18-1-ОН – 3-гидроксиктадеценилкарнитин С18- 2 линолеилкарнитин.	

Таким образом, метаболомное профилирование позволило с высокой точностью (AUC ROC – 0,96) дифференцировать пациентов с СНсФВ от пациентов с СНнФВ и СНунФВ, что говорит о возможности применения данного метода для диагностики этого фенотипа ХСН.

3.6 Кластеризация пациентов с хронической сердечной недостаточностью на основе метаболомного профилирования

С учетом полученных в ходе исследования данных о возможности использования метаболомного профиля для дифференцирования разных вариантов и стадий ХСН было предположено, что циркулирующие метаболиты могут явиться детерминантами-классификаторами ХСН. Таким образом, пациенты ХСН были

распределены на кластеры при помощи биостатистической обработки результатов количественного определения выделенных метаболитов плазмы крови.

3.6.1 Иерархическая кластеризация на основе метаболомного анализа

Для создания новой классификации ХСН на основе метаболомного фенотипа был применен метод кластеризации. Были рассмотрены несколько видов кластеризации: k-средняя кластеризация и иерархическая кластеризация. Наилучшее качество было получено для иерархической кластеризации (Рисунок 22).

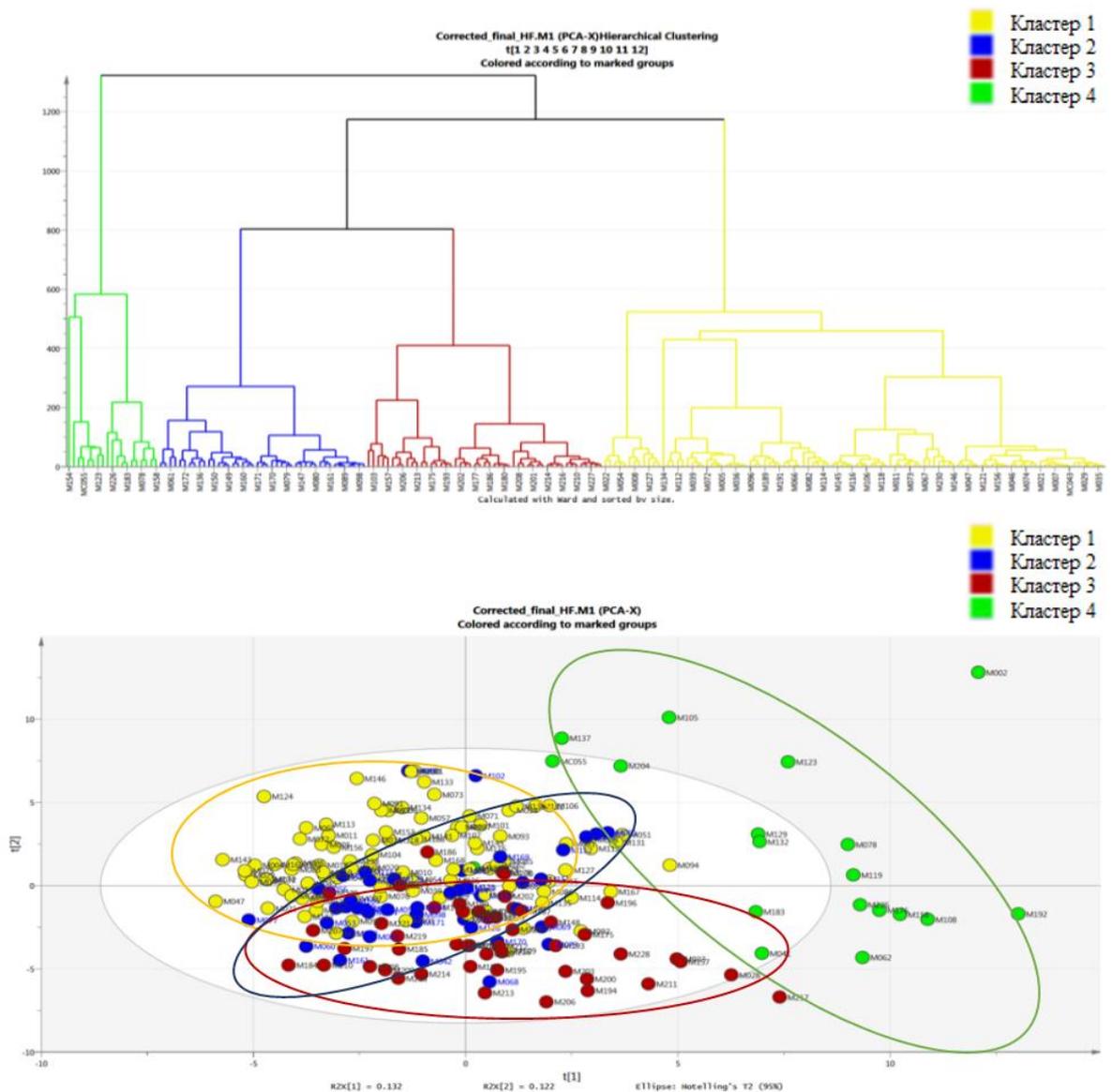


Рисунок 22 – Иерархическая кластеризация на основе первой главной компоненты с разделением на четыре кластера

Для оценки качества новой классификации на основе проведенной кластеризации были получены следующие метрики качества, представленные в Таблице 29. Модель продемонстрировала высокую прогностическую значимость с площадью под ROC-кривой – 0,96.

Таблица 29 – Метрики качества модели новой классификации по фенотипу ХСН на основе результатов иерархической кластеризации

Случайный лес				
max_depth=30, max_features=20, min_samples_leaf=1, n_estimators=20, random_state=42				
	Класс 1	Класс 2	Класс 3	Класс 4
Класс 1	2	0	0	2
Класс 2	0	8	0	0
Класс 3	0	0	10	0
Класс 4	0	0	0	21
Точность	0,95			
Полнота	0,95			
F1	0,95			
AUC ROC	0,96			

Далее были выделены 26 наиболее значимых метаболитов для данной классификации, относящихся преимущественно к классу ацилкарнитинов, метаболитов триптофан-кинуренинового и триптофан-серотонинового путей, и несколько аминокислот (Таблица 30).

Таблица 30 – Значимость метаболитов классификационной модели

Метаболит	Коэффициент
3-ОН-антраниловая кислота	0,012187
5- гидрокситриптофан	0,108709
5-метокситриптамиин	0,012245
Глутамин	0,017077
Глутамат	0,015874
Ксантуреновая кислота	0,044266
Метионин-сульфоксид	0,015424
Норадреналин	0,062169
Рибофлавин	0,097329
Серин	0,010361
Триптофан	0,012440
Хинолиновая кислота	0,046849
C10	0,014466
C12	0,021110
C12-1	0,011517

Продолжение Таблицы 30

C14	0,024074
C14-2	0,012508
C16	0,012894
C16-1	0,013381
C18-1	0,020430
C5-1	0,016631
C5-DC	0,017531
C5-OH	0,091142
C6	0,018899
C6-DC	0,068441
C8-1	0,016041
Примечание: C5-DC глутарилкарнитин, C5-OH – 3-гидроксиизовалерилкарнитин, C6 – гексаноилкарнитин, C6-DC – адипоилкарнитин, C8-1 – октеноилкарнитин, C10 – деканоилкарнитин, C12 – додеканоилкарнитин, C12-1 – додеценилкарнитин, C14 – тетрадекадиеноилкарнитин, C 14-2 – тетрадекадиеноилкарнитин, C16 – гексадеканоилкарнитин, C 16-1 – гексадеценилкарнитин, C18-1 октадеценилкарнитин.	

Таким образом, данные первого этапа кластеризации позволили разделить всех пациентов с ХСН на 4 кластера при помощи биостатистической обработки метаболомного профиля. В этой классификации наибольшую значимость продемонстрировали 26 метаболитов. Далее для оценки характера метаболических нарушений, характерных для каждого кластера, было проведен сравнительный анализ 4 кластеров по значимым метаболитам.

3.6.2 Сравнительный анализ значимых метаболитов в классификационной модели кластеризации

Метаболиты кинуренинового пути катаболизма триптофана (3-ОН-антраниловая кислота, хинолоновая кислота и ксантуреновая кислота) были значимо повышены в кластере 3 по сравнению с другими кластерами (Рисунок 23, Таблица 31). При этом метаболиты серотонинового пути (5-гидрокситриптофан, 5-метокситриптамин) в кластере 1 были значимо снижены по сравнению с другими группами. Глутамин был значимо снижен во втором – 197,07 [-260,79; -102,13;] и третьем кластерах -184,97 [-249,56; -31,72] по сравнению с 1 кластером -64,73 [-238,27; 87,32] и 4 кластером -85,98 [-262,49;308,88].

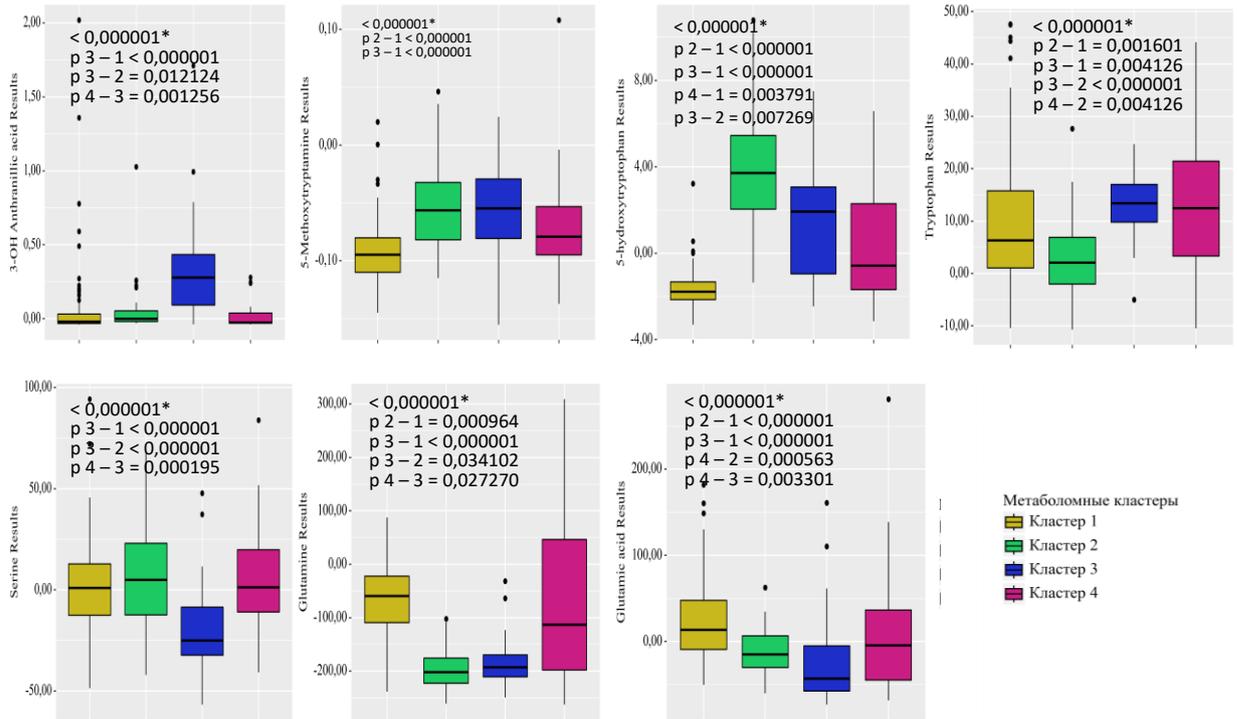


Рисунок 23 – Метаболиты катаболизма триптофана и глутамин-глутаматного цикла в группах кластеризации по метаболомному профилированию

Таблица 31 – Сравнительный анализ метаболитов в кластерах

Метаболит	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	Кластер 4	p
	Mean Minimum Maximum	Mean Minimum Maximum	Mean Minimum Maximum	Mean Minimum Maximum	
3-ОН-антраниловая кислота	0,06 [-0,04 2,02]	0,05 [-0,03 1,03]	0,31 [-0,04 1,71]	0,04 [-0,04 0,28]	$< 0,000001^*$ $p\ 3-1 < 0,0000$ $p\ 3-2 = 0,0121$ $p\ 4-3 = 0,0012$
5-гидрокситриптофан	-1,68 -3,30 3,22	4,05 -1,35 10,79	1,59 -2,45 7,50	0,56 -3,14 6,58	$< 0,000001^*$ $p\ 2-1 < 0,0000$ $p\ 3-1 < 0,0000$ $p\ 4-1 = 0,0037$ $p\ 3-2 = 0,007$ $p\ 4-2 = 0,0013$
5-метокситриптамин	-0,09 -0,15 0,02	-0,05 -0,12 0,05	-0,05 -0,16 0,02	-0,07 -0,14 0,11	$< 0,000001^*$ $p\ 2-1 < 0,0000$ $p\ 3-1 < 0,0000$
Глутамат	23,38 -50,50 181,80	-12,50 -60,08 62,60	-28,87 -73,07 160,83	16,90 -68,31 281,13	$< 0,000001^*$ $p\ 2-1 = 0,0009$ $p\ 3-1 < 0,0000$ $p\ 3-2 = 0,0341$ $p\ 4-3 = 0,0272$

Продолжение Таблицы 31

Глутамин	-64,73 -238,27 87,32	-197,07 -260,79 -102,13	-184,97 -249,56 -31,72	-85,98 -262,49 308,88	< 0,000001* p 2 – 1 < 0,0000 p 3 – 1 < 0,0000 p 4 – 2 = 0,0005 p 4 – 3 = 0,0033
Метионин	-0,83 -16,88 25,10	-9,13 -19,80 8,28	-13,11 -25,50 6,18	1,92 -16,22 27,93	< 0,000001* p 1 – 2 < 0,0000 p 1 – 3 < 0,0000 p 2 – 3 = 0,0215 p 2 – 4 = 0,0095 p 3 – 4 = 0,0005
Норадреналин	-1,45 -2,07 0,60	-0,74 -1,46 -0,06	-1,80 -2,15 -1,12	-1,38 -2,10 -0,58	<< 0,000001* p 2 – 1 < 0,000 p 3 – 1 < 0,0000 p 3 – 2 < 0,0000 p 4 – 2 = 0,0000 p 4 – 3 = 0,0003
Хинолоновая кислота	-0,02 -0,18 0,97	-0,05 -0,15 0,48	0,61 -0,07 0,99	0,42 -0,07 2,22	< 0,000001* p 3 – 1 < 0,0000 p 4 – 1 = 0,0003 p 3 – 2 < 0,000 p 4 – 2 = 0,0003 p 4 – 3 = 0,0393
Рибофлавин	-0,03 -0,06 0,13	-0,03 -0,05 -0,01	0,02 -0,05 0,14	0,00 -0,05 0,06	< 0,000001* p 3 – 1 < 0,0000 p 4 – 1 = 0,007 p 3 – 2 < 0,0000 p 4 – 2 = 0,0163 p 4 – 3 = 0,0417
Серин	1,66 -48,59 94,15	7,14 -41,99 67,77	-21,23 -56,62 47,71	5,69 -40,82 83,94	< 0,000001* p 3 – 1 < 0,0000 p 3 – 2 < 0,0000 p 4 – 3 = 0,0001
Триптофан	10,13 -10,40 47,59	2,59 -10,69 27,65	13,43 -4,99 24,70	11,94 -10,44 44,15	< 0,000001* p 2 – 1 = 0,0016 p 3 – 1 = 0,0041 p 3 – 2 < 0,0000 p 4 – 2 = 0,0041
Ксантуреновая кислота	0,01 -0,01 0,13	-0,01 -0,01 0,02	0,01 0,00 0,04	0,01 -0,01 0,05	< 0,000001* p 2 – 1 < 0,0000 p 3 – 2 < 0,0000 p 4 – 2 = 0,0000
C10	-0,02 -0,07 0,14	-0,02 -0,06 0,08	0,00 -0,08 0,10	0,09 -0,05 0,29	< 0,000001* p 4 – 1 < 0,0000 p 4 – 2 < 0,0000 p 4 – 3 = 0,000

Продолжение Таблицы 31

C12	-0,02 -0,06 0,03	-0,01 -0,05 0,05	0,00 -0,05 0,10	0,05 -0,03 0,14	0,000001* p 3 – 1 = 0,0280 p 4 – 1 = 0,0000 p 4 – 2 = 0,0000 p 4 – 3 = 0,0079
C12-1	-0,01 -0,03 0,04	-0,01 -0,02 0,01	0,00 -0,03 0,05	0,03 -0,02 0,09	< 0,000001* p 3 – 1 = 0,000 p 4 – 1 < 0,0000 p 3 – 2 = 0,0062 p 4 – 2 = 0,0000 p 4 – 3 = 0,0154
C14-1	0,00 -0,04 0,08	0,00 -0,03 0,05	0,02 -0,04 0,17	0,06 -0,02 0,11	0,000003* p 4 – 1 = 0,0000 p 3 – 2 = 0,0380 p 4 – 2 = 0,0000 p 4 – 3 = 0,0130
C14-2	0,00 -0,02 0,04	0,00 -0,01 0,03	0,01 -0,02 0,09	0,04 -0,01 0,09	0,000001* p 3 – 1 = 0,0025 p 4 – 1 = 0,0000 p 4 – 2 = 0,0038
C16	0,00 -0,04 0,05	0,01 -0,04 0,06	0,02 -0,03 0,12	0,03 -0,03 0,13	0,000734* p 4 – 1 = 0,0031
C16-1	0,00 -0,01 0,01	0,00 -0,01 0,01	0,01 -0,01 0,04	0,01 0,00 0,03	< 0,000001* p 2 – 1 = 0,0461 p 3 – 1 = 0,0000 p 4 – 1 = 0,0000 p 4 – 2 = 0,0072
C18-1	0,08 -0,06 0,30	0,15 -0,02 0,41	0,22 -0,05 0,67	0,24 -0,01 0,47	< 0,000001* p 1 – 2 = 0,0000 p 1 – 3 < 0,0000 p 1 – 4 = 0,0009 p 2 – 3 = 0,0306
C5	0,01 -0,03 0,11	0,01 -0,04 0,11	0,00 -0,04 0,11	0,05 -0,02 0,15	0,000068* p 3 – 1 = 0,0017 p 4 – 2 = 0,0380 p 4 – 3 = 0,0001
C5-1	0,00 -0,01 0,01	0,00 -0,01 0,02	0,00 -0,01 0,01	0,01 -0,01 0,04	0,000002* p 4 – 1 < 0,0000 p 4 – 2 = 0,0001 p 4 – 3 = 0,0000
C6	0,00 -0,04 0,06	0,01 -0,03 0,05	0,00 -0,03 0,07	0,06 -0,04 0,25	< 0,000001* p 2 – 1 = 0,025 p 4 – 1 < 0,0000 p 4 – 2 = 0,0054

Продолжение Таблицы 31

С8	-0,04	-0,01	-0,01	0,15	< 0,000001* p 2 – 1 = 0,0017 p 3 – 1 = 0,0031 p 4 – 1 < 0,0000 p 4 – 2 = 0,0012 p 4 – 3 = 0,0003
	-0,15	-0,13	-0,13	-0,02	
	0,41	0,26	0,21	0,31	
Примечание: С5-DC глутарилкарнитин, С5-ОН – 3-гидроксиизовалерилкарнитин, С6 – гексаноилкарнитин, С6-DC – адипоилкарнитин, С8-1 – октеноилкарнитин, С10 – деканоилкарнитин, С12 – додеканоилкарнитин, С12-1 – додеценилкарнитин, С14 – тетрадекадиеноилкарнитин, С 14-2 – тетрадекадиеноилкарнитин, С16 – гексадеканоилкарнитин, С 16-1 – гексадеценилкарнитин, С18-1 октадеценилкарнитин.					

Повышение рибофлавина было характерно для кластера 3. Норэпинефрин был статистически значимо повышен в кластере 2 по сравнению со всеми изучаемыми группами, в то время как в кластере 3 были самые низкие значения этого показателя. Кластер 3 характеризовался снижением серина по сравнению с другими подгруппами. Наконец, длинно- и среднецепочечные ацилкарнитины, равно как и метаболиты С5, С5-1, С5-DC, были статистически значимо выше в кластере 4 по сравнению с другими кластерами (Рисунок 24).

Проведенный анализ позволил описать метаболомный профиль, специфический для каждого кластера и клинического варианта, характерного для этого кластера. Далее для более глубокого понимания значения тех или иных нарушений в метаболических путях для развития специфических фенотипов ХСН был проведен корреляционный анализ и поиск ассоциаций изменения метаболомного профиля с клиническими параметрами, как у всех пациентов с ССЗ, так и в группе пациентов с ХСН.

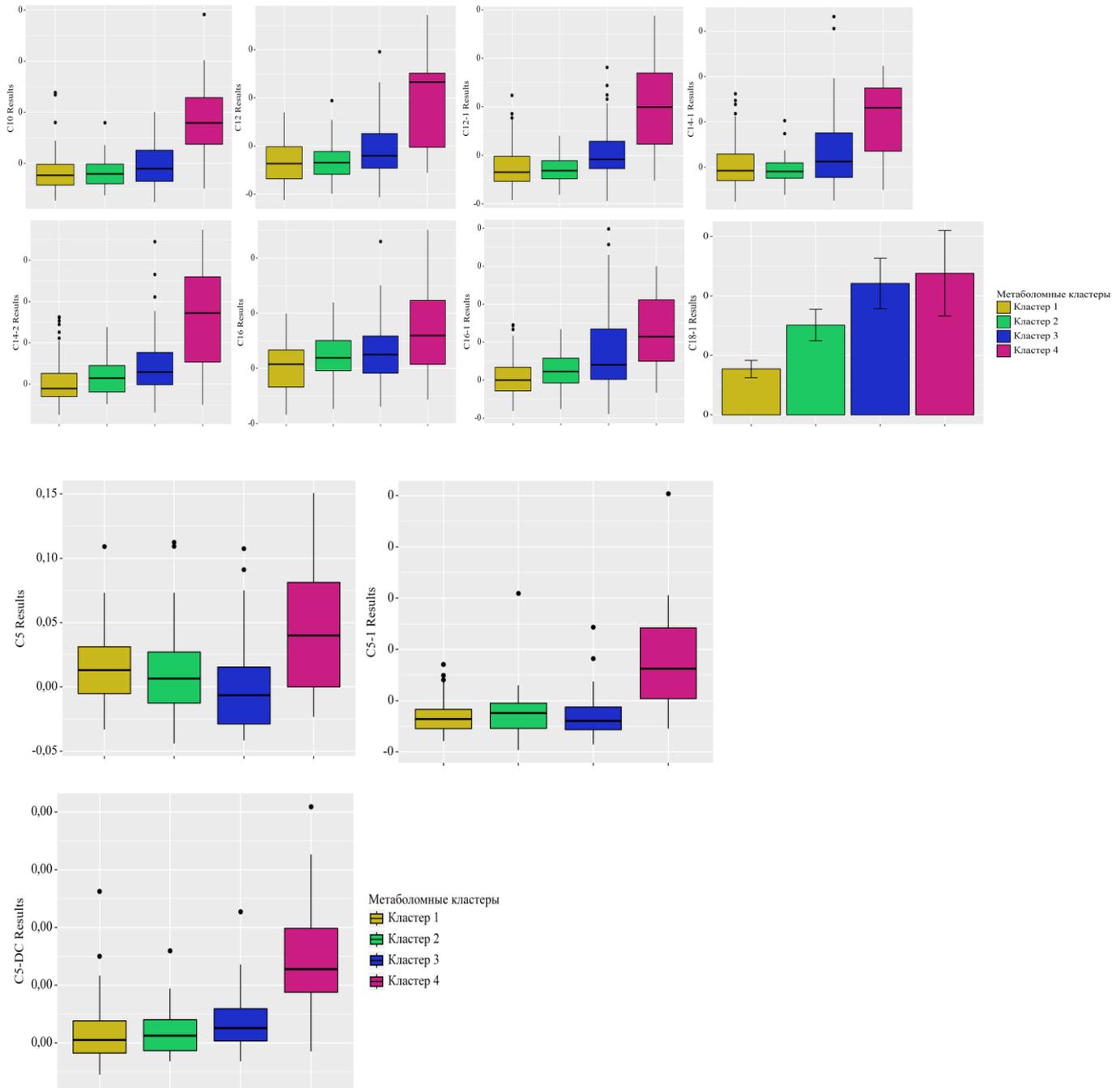


Рисунок 24 – Различия ацилкарнитинов между метаболомными кластерами ХСН

3.6.3 Корреляционный анализ значимых метаболитов с параметрами ремоделирования миокарда

Корреляционный анализ показал наличие значимых связей: прямых связей слабой силы 5-МТА, хинолоновой кислоты, C5-DC и C12-1 с объемными и размерными показателями ЛЖ; обратную связь слабой силы хинолоновой кислоты,

С18-1 и С5DC с ФВ ЛЖ; прямой связи С12-1, С16-1, С18-1 с ОЛП, ОПП, НПВ, СДЛА; также наличие связи с СДЛА хинолоновой кислоты, С14, С14-2, С16; прямую связь слабой силы С16-1, С18-1 и С5-DC с размерами ПЖ (Рисунок 25).

	3-ОН АК	5-ГТ	5-МТА	Глутамат	Глутамин	Метиани н	Адренал ин	Хинол. Кислота	Рибофла вин	Серин	Триптофа н	Ксантур.к ислота
КДО, Мл	0,029	0,015	0,347	-0,057	-0,042	-0,144	-0,141	0,332	0,119	-0,303	0,099	0,186
КСО, Мл	0,056	0,043	0,335	-0,097	-0,082	-0,183	-0,180	0,416	0,200	-0,299	0,124	0,183
КДР, сМ	0,010	0,017	0,354	-0,090	-0,038	-0,171	-0,133	0,348	0,110	-0,292	0,120	0,209
КСР, сМ	0,039	0,017	0,363	-0,083	-0,056	-0,175	-0,144	0,397	0,169	-0,276	0,143	0,206
МЖП, ММ	0,020	0,023	-0,099	0,030	0,000	0,068	0,067	-0,066	-0,009	0,077	-0,064	-0,083
ТЗС, ММ	-0,018	0,024	-0,066	-0,005	-0,040	0,038	0,145	-0,043	-0,034	0,088	-0,137	-0,133
ИОТС (ЗС)	-0,012	-0,003	-0,290	0,064	0,000	0,144	0,163	-0,261	-0,096	0,242	-0,154	-0,204
ММЛЖ, г	-0,024	-0,002	0,204	-0,024	-0,028	-0,083	-0,031	0,213	0,050	-0,165	0,008	0,091
ИММЛЖ, г/М2	-0,059	0,007	0,113	-0,105	-0,049	-0,081	-0,069	0,167	0,071	-0,072	0,018	0,062
УО, Мл	-0,123	-0,118	0,206	0,137	0,108	-0,040	0,051	0,054	-0,099	-0,188	-0,069	0,122
ФВ, %	-0,145	-0,115	-0,232	0,199	0,167	0,181	0,196	-0,401	-0,238	0,223	-0,155	-0,128
Е/А	0,109	0,107	0,077	-0,013	-0,003	0,004	-0,088	0,034	-0,121	0,027	0,008	0,139
EmI, сМ/с (N>10)	0,200	0,179	0,285	-0,272	0,029	0,016	0,357	-0,115	0,206	0,352	0,231	0,258
Ems, сМ/с (N>8)	0,099	0,045	0,146	-0,159	0,153	0,077	0,304	-0,206	0,245	0,410	0,006	0,239
Е/Em (N<8)	-0,308	-0,182	-0,187	0,484	0,226	0,407	-0,160	0,146	-0,066	0,074	0,198	0,226
ПЖ БД, сМ	0,121	0,137	0,200	-0,126	-0,203	-0,234	-0,072	0,290	0,113	-0,222	0,127	0,035
ТСГЖ, сМ	-0,208	-0,194	0,031	0,154	0,146	-0,105	-0,014	-0,017	0,013	-0,031	-0,062	0,077
ПЗРЛП, сМ	0,080	0,081	0,268	-0,083	-0,094	-0,106	-0,054	0,239	0,106	-0,212	0,116	0,136
ОЛП, Мл	0,070	0,089	0,292	-0,099	-0,137	-0,113	-0,081	0,261	0,108	-0,214	0,124	0,134
ИОЛП, Мл/М2	0,039	0,086	0,190	-0,203	-0,150	-0,085	-0,155	0,175	0,111	-0,110	0,181	0,135
С ПП, сМ2	0,110	-0,268	0,075	0,292	0,276	0,023	0,143	0,270	0,023	-0,078	-0,200	0,096
ОПП, Мл	0,082	0,059	0,227	-0,085	-0,125	-0,154	-0,132	0,339	0,121	-0,268	0,139	0,150
ИОПП, Мл/М2	-0,036	-0,015	0,065	-0,043	-0,034	-0,024	-0,073	0,115	-0,009	-0,062	0,127	0,064
НПВ, сМ	0,080	0,139	0,327	0,023	-0,083	-0,165	-0,064	0,287	0,121	-0,274	0,139	0,145
СДЛА, ММ.р.т.ст.	0,041	0,094	0,150	-0,089	-0,188	-0,214	-0,130	0,301	0,150	-0,217	0,115	0,085

	С10	С12	С12-1	С14	С14-2	С16	С16-1	С18-1	С5-1	С5-DC	С5-ОН	С6-DC	С8-1
КДО, Мл	0,136	0,195	0,230	0,154	0,189	0,078	0,159	0,206	0,166	0,322	-0,100	0,210	-0,217
КСО, Мл	0,155	0,232	0,292	0,225	0,238	0,128	0,235	0,282	0,214	0,365	-0,152	0,250	-0,264
КДР, сМ	0,187	0,256	0,281	0,202	0,206	0,129	0,180	0,240	0,191	0,335	-0,060	0,160	-0,213
КСР, сМ	0,193	0,272	0,328	0,254	0,231	0,139	0,233	0,280	0,194	0,348	-0,110	0,156	-0,234
МЖП, ММ	-0,040	-0,069	-0,037	-0,064	-0,009	0,015	-0,072	-0,085	-0,033	-0,077	0,009	0,000	-0,011
ТЗС, ММ	-0,111	-0,091	-0,076	-0,060	-0,032	0,032	-0,063	-0,039	-0,054	-0,110	-0,037	0,079	-0,065
ИОТС (ЗС)	-0,218	-0,235	-0,247	-0,166	-0,158	-0,054	-0,144	-0,175	-0,173	-0,274	0,021	-0,081	0,090
ММЛЖ, г	0,127	0,166	0,189	0,137	0,182	0,142	0,102	0,133	0,110	0,198	-0,054	0,173	-0,151
ИММЛЖ, г/М2	0,089	0,106	0,106	0,113	0,161	0,114	0,084	0,096	0,034	0,117	-0,041	0,123	-0,114
УО, Мл	0,093	0,029	0,033	-0,098	-0,006	-0,086	-0,092	-0,098	0,001	0,027	0,100	0,014	0,021
ФВ, %	-0,137	-0,228	-0,287	-0,289	-0,261	-0,200	-0,298	-0,360	-0,176	-0,375	0,231	-0,279	0,283
Е/А	0,151	0,108	0,185	0,075	0,233	0,088	0,119	0,197	0,045	0,095	-0,117	0,088	0,038
EmI, сМ/с (N>10)	0,162	0,227	0,298	0,420	0,148	0,287	0,492	0,489	0,029	0,449	-0,029	-0,034	-0,180
Ems, сМ/с (N>8)	0,099	0,047	0,087	0,062	0,143	-0,002	0,165	0,132	0,000	0,042	-0,090	-0,006	-0,093
Е/Em (N<8)	0,008	0,061	0,058	0,080	-0,041	0,399	-0,050	0,113	0,237	0,209	0,374	-0,278	0,501
ПЖ БД, сМ	0,143	0,237	0,281	0,255	0,290	0,255	0,306	0,358	0,071	0,319	-0,166	0,232	-0,207
ТСГЖ, сМ	0,015	0,027	0,057	0,024	0,013	-0,006	-0,007	-0,076	-0,045	0,051	0,097	-0,116	0,085
ПЗРЛП, сМ	0,094	0,200	0,286	0,244	0,264	0,220	0,300	0,328	0,044	0,201	-0,145	0,192	-0,231
ОЛП, Мл	0,128	0,208	0,302	0,256	0,285	0,195	0,317	0,348	0,048	0,206	-0,206	0,220	-0,207
ИОЛП, Мл/М2	0,048	0,105	0,178	0,195	0,214	0,135	0,265	0,281	-0,060	0,066	-0,157	0,179	-0,180
С ПП, сМ2	0,150	0,189	0,169	0,266	0,054	0,132	0,206	0,083	0,130	0,121	0,054	-0,102	0,183
ОПП, Мл	0,102	0,221	0,324	0,293	0,255	0,240	0,352	0,389	0,057	0,222	-0,144	0,239	-0,199
ИОПП, Мл/М2	0,022	0,119	0,170	0,226	0,171	0,183	0,270	0,270	-0,048	0,075	-0,037	0,070	-0,036
НПВ, сМ	0,144	0,257	0,331	0,323	0,253	0,259	0,363	0,394	0,056	0,220	-0,166	0,130	-0,223
СДЛА, ММ.р.т.ст.	0,128	0,249	0,330	0,363	0,343	0,323	0,440	0,461	0,018	0,241	-0,176	0,179	-0,153

Рисунок 25 – Корреляционный анализ значимых для кластеризации метаболитов с эхокардиографическими параметрами (* различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$))

Полученные данные позволяют сделать предположение, что средне- и длинноцепочечные ацилкарнитины ассоциированы перегрузкой объемом на фоне гиперволемии, о чем свидетельствует их прямая корреляция с уровнем СДЛА, объемами левого и правого предсердий и расширением НПВ. А хинолоновая кислота с C5-DC в большей степени отражают систолическую дисфункцию и дилатацию ЛЖ.

3.6.4 Клинический анализ групп кластеризации, основанный на метаболомном профилировании

При сравнительном анализе 4 кластера не различались по возрасту. При сравнении групп по полу установлено, что в группе 3 преобладали мужчины (77,6%), что значимо отличало эту группу от группы 2, в которой мужчины и женщины были представлены в равных долях (мужчин – 51,2%), $p=0,037$. Группы статистически не различались по наличию ожирения, однако кластер 2 характеризовался наличием ожирения в 67,4% случаев, в то время как доля ожирения в кластерах 3 и 4 составила менее 47%. Статистически значимых различий по степени тяжести ХБП между группами не выявлено, однако кластер 4 характеризовался большим процентом ХБП 3 стадии (72,2%) и статистически значимо более высокими цифрами уровня креатинина, чем во 2 и 1 кластерах (124,0 [103,5; 149,5], $p<0,05$) (Таблица 32). Группы не различались по наличию нарушений углеводного обмена и фибрилляции предсердий. Дислипидемия статистически чаще была установлена в группах 2 и 1, вероятно, это обусловлено более частым приемом статинов в группах 3 и 4. Гиперурикемия встречалась часто во всех группах, однако кластер 4 характеризовался наличием гиперурикемии в 87,5% случаев. ИМ в анамнезе достоверно реже встречался в группе 3 (26,5%) по сравнению с группой 2 (53,5%). В группах 4 и 1 ПИКС был установлен в 31,6% и 47,1 % случаев соответственно (Рисунок 26).

Таблица 32 – Клиническая характеристика метаболомных кластеров

Показатель	Категории	Кластеризация по метаболомному профилю				p
		Кластер 1 ¹ (n=104)	Кластер 2 ² (n=43)	Кластер 3 ³ (n=49)	Кластер 4 ⁴ (n=18)	
Пол, %	Женский	45 (43,3)	21 (48,8)	11 (22,4)	6 (33,3)	0,037* p ₂₋₃ = 0,048
	Мужской	59 (56,7)	22 (51,2)	38 (77,6)	12 (66,7)	
Ожирение, %		58 (55,8)	29 (67,4)	23 (46,9)	8 (44,4)	0,186
АГ		40 (53,3)	16 (37,2)	11 (22,4)	5 (27,7)	0,208
ХБП, %	Стадия 1	5 (4,8)	0 (0,0)	2 (4,1)	1 (5,6)	0,631
	Стадия 2	39 (37,5)	18 (41,9)	22 (44,9)	4 (22,2)	
	Стадия 3	57 (54,8)	25 (58,1)	24 (49,0)	13 (72,2)	
	Стадия 4	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,0)	3 (2,9)	
Нарушения углеводного обмена, %	НТГ	25 (24,04)	7 (16,27)	4 (8,13)	4 (22,2)	0,892
	СД	39 (37,5)	20 (46,5)	24 (48,98)	8 (44,44)	0,655
Фибрилляция предсердий, %		62 (59,6)	29 (67,4)	33 (67,3)	11 (61,1)	0,729
Дислипидемия, %		87 (83,7)	37 (86,0)	32 (65,3)	11 (61,1)	0,011
Гиперурикемия, %		44 (51,2)	12 (35,3)	25 (54,3)	14 (87,5)	0,007* p ₁₋₂ = 0,003 p ₁₋₄ = 0,035
ПИКС, %		49 (47,1)	23 (53,5)	13 (26,5)	6 (31,6)	0,028* p ₂₋₃ = 0,049
Примечание: используемый метод – Хи-квадрат Пирсона.						

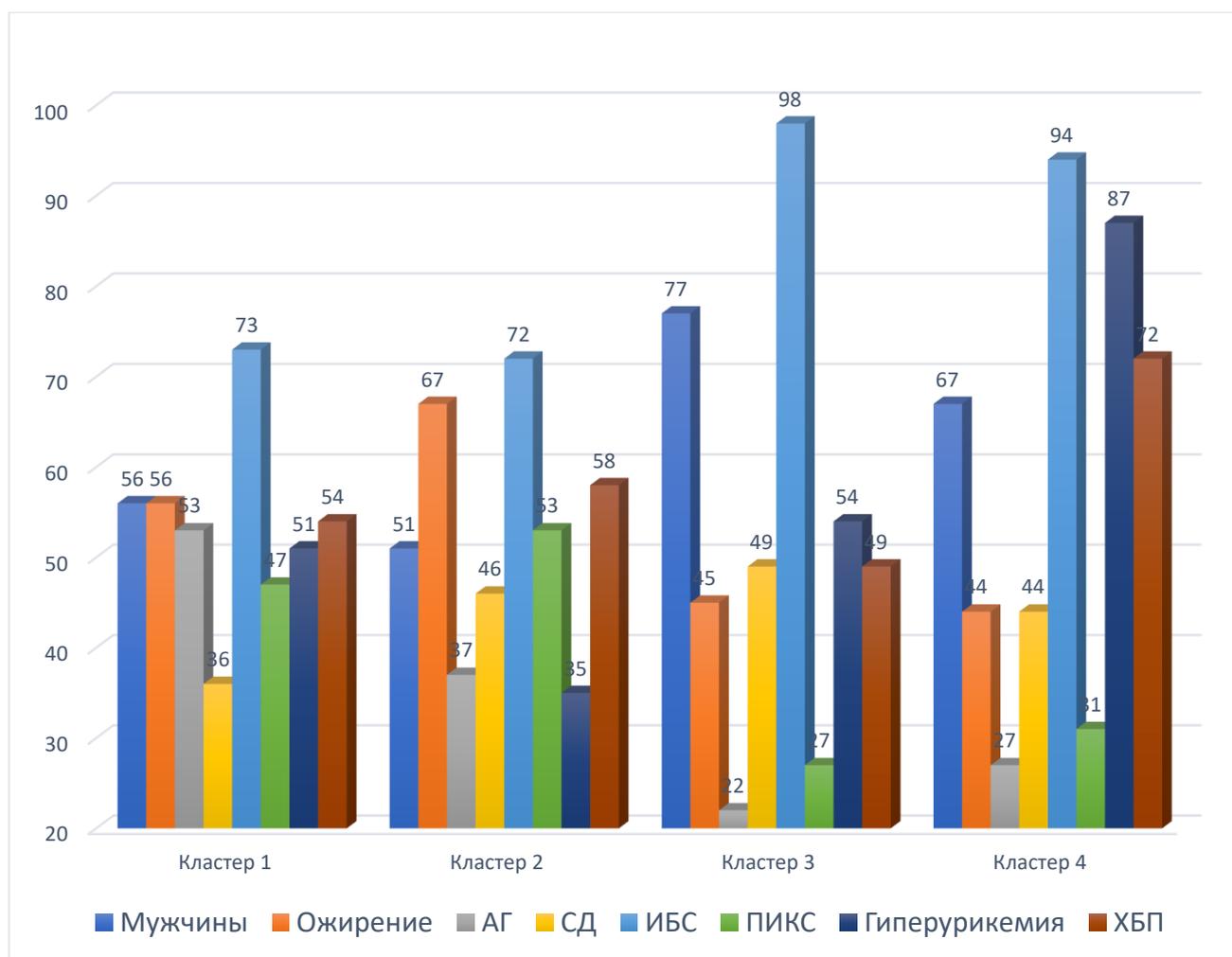


Рисунок 26 – Клиническая характеристика метаболомных кластеров

Постоянная форма ФП чаще встречалась в кластере 4, однако различия между группами были статистически незначимыми ($p=0,108549$) (Рисунок 27). Пароксизмальная неустойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) чаще регистрировалась среди пациентов 4 кластера (15,8%), в то время как ее распространенность в других кластерах: 5,8% – для кластера 1; 0% – для кластера 2 и 8,2 % – для кластера 3. Различия между группами были статистически незначимыми.

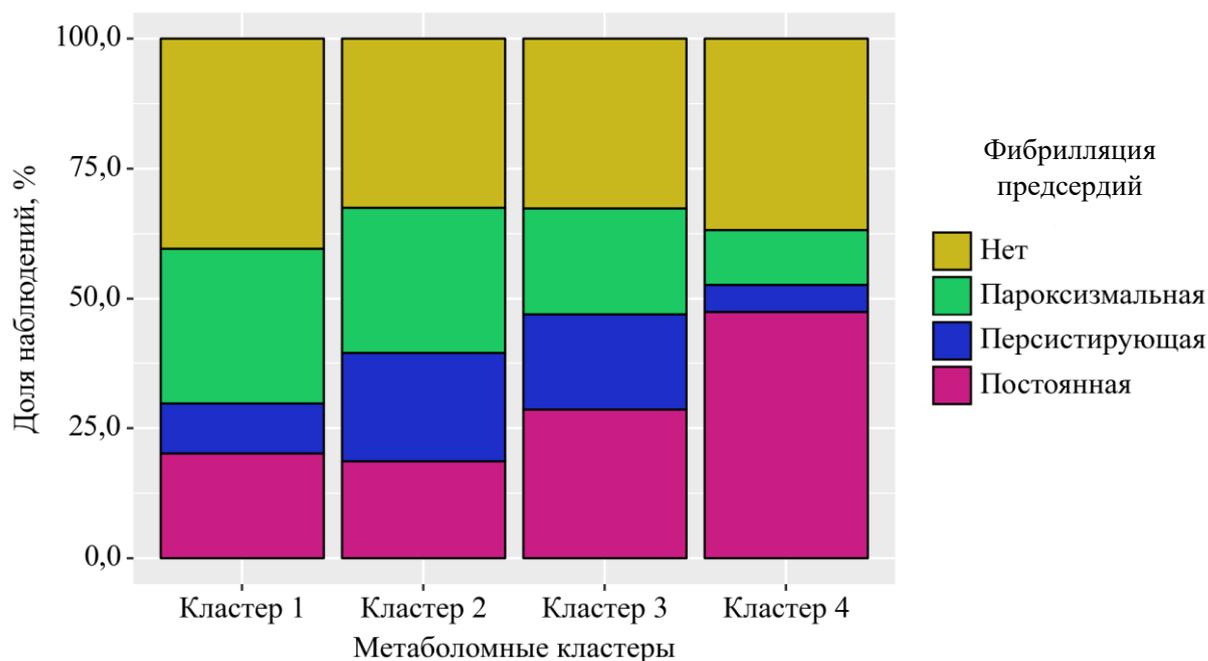


Рисунок 27 – Распределение вариантов фибрилляции предсердий в метаболомных кластерах

Клиническое течение было схоже в изучаемых группах. Пациенты не различались по ФК, как измеренному в бШТХ, так и при помощи шкалы ШОКС, что может быть обусловлено исходно тяжелым состоянием большей части участников исследования. В то же время кластер 3 характеризовался преобладанием отеков, которые были выявлены в 91,8% случаев, что значимо отличало эту группу от пациентов 1 и 2 кластера, в которых только в половине процентов случаев были отеки ($p_{\text{кластер 2} - \text{кластер 3}} = 0,000024$, $p_{\text{кластер 3} - \text{кластер 4}} = 0,000004$) (Рисунок 28), и отсутствием одышки в 11% случаев, тогда как другие кластеры в 100% характеризовались наличием одышки. Обращало на себя внимание различия цифр АД, так для кластера 1 было характерно наличие гипотонии, в то время как в кластере 1 и 2 преобладали пациенты с артериальной гипертензией. Пациенты кластера 4 имели тахикардию (Таблица 33).

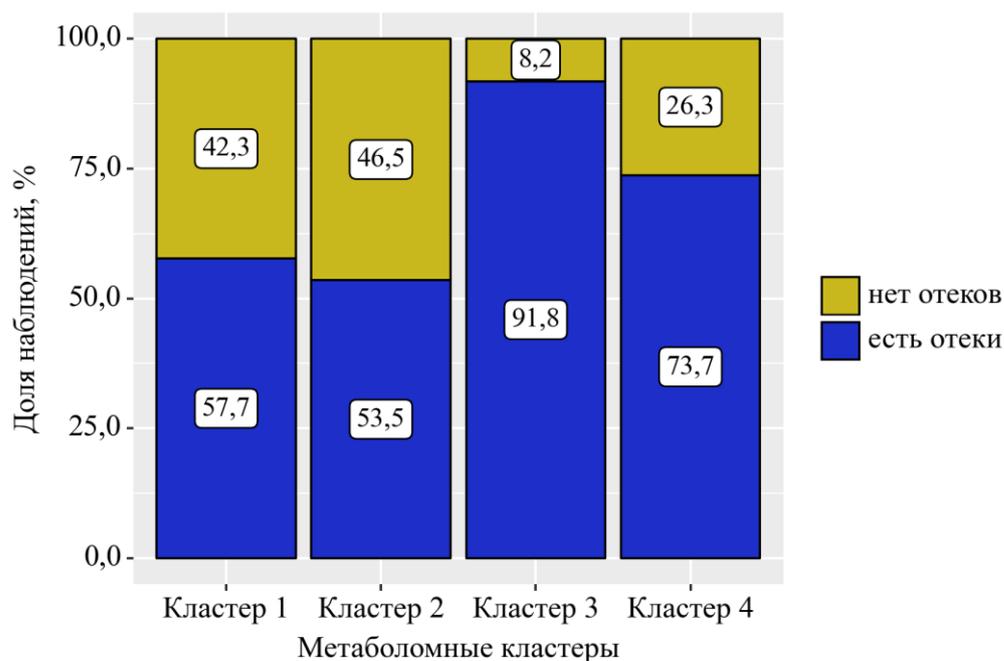


Рисунок 28 – Наличие отеков в исследуемых метаболомных кластерах

Таблица 33 – Уровень артериального давления, измеренного на визите включения в исследование у пациентов, относящихся к разным метаболомным кластерам

Показатель	Категории	Значение			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
САД, мм рт. ст.	кластер 1 ¹	128,4	124,36-132,5	104	0,018* P ₄₋₂ = 0,041 P ₂₋₃ =0,039
	кластер 2 ²	132,2	125,89-138,57	43	
	кластер 3 ³	120,4	114,46-126,35	49	
	кластер 4 ⁴	119,42	109,88-128,96	19	
ЧСС, удары в минуту	кластер 1	78	764 – 99	104	0,023483* p ₁₋₄ = 0,037
	кластер 2	88	72 – 104	43	
	кластер 3	88	78 – 114	49	
	кластер 4	94	0 – 119	19	

Примечание: различия показателей статистически значимы (p<0,05).

При сравнении этиологических факторов формирования ХСН в разных кластерах было показано, что кластер 3 и 4 практически полностью представлены пациентами с ИБС. В то же время кластер 1 и 2 в 27% случаев были представлены ХСН+АГ (Таблица 34).

Таблица 34 – Распределение пациентов по этиологии в метаболомных кластерах

Категории	Кластеризация				p
	кластер 1 ¹	кластер 2 ²	кластер 3 ³	кластер 4 ⁴	
ХСН+АГ	28 (26,9)	12 (27,9)	1 (2,0)	1 (5,3)	0,0005* p ₂₋₃ = 0,0019 p ₃₋₄ = 0,0015
ХСН+ИБС	76 (73,1)	31 (72,1)	48 (98,0)	18 (94,7)	

Примечание: различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Группы статистически значимо отличались по уровню NT-proBNP: крайне высокие значения, превышающие в 10 раз таковые в кластере 2, были установлены для кластера 4, высокие были характерны и для кластера 3, кластер 1 характеризовался промежуточным уровнем НУП (Таблица 35).

Таблица 35 – Уровень NT-proBNP у пациентов, относящихся к разным метаболомным кластерам

Категории	NT-proBNP, пг/Мл		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	
кластер 1 ¹	1547,50	367,25 – 3867,75	< 0,000001* p ₂₋₁ = 0,000365 p ₄₋₁ = 0,000672 p ₃₋₂ = 0,000066 p ₄₋₃ = 0,000066
кластер 2 ²	821,00	414,00 – 2500,00	
кластер 3 ³	4934,50	1898,00 – 11946,50	
кластер 4 ⁴	8467,00	5685,25 – 11126,50	

Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05); NT-proBNP – концевой фрагмент мозгового натрийуретического фермента.

При сравнении кластеров по показателям ЭХОКГ было показано статистически значимое различие групп по размерам полостей сердца: для кластера 3 и 4 была характерна более выраженная дилатация ЛЖ, ЛП и ПП по сравнению с кластером 1 и 2. Группы значимо различались по уровню ФВ ЛЖ, средние значения которой составляли менее 37% в группах 3 и 4; 47% – в группе 2; 50% – в группе 1, и по уровню СДЛА, которое также было повышено в группах 3 и 4 по сравнению с группой 1 (Таблица 36). Таким образом, группы значимо различались по структурным и функциональным параметрам сердца.

Таблица 36 – Сравнительная характеристика параметров эхокардиографии в группах, отнесенных к различным кластерам по метаболомному профилю

Показатели	Кластер 1		Кластер 2		Кластер 3		Кластер 4		P
	Me	Q1 – Q3	Me	Q1 – Q3	Me	Q1 – Q3	Me	Q1 – Q3	
КДО, мл	115,5 95,0 – 160,0	111,0 90,0 – 148,0	156,0 128,0 – 196,0	165,5 131,0 – 195,0	0,000014* Pкластер 2 – кластер 4 = 0,011701 Pкластер 1 – кластер 4 = 0,013597 Pкластер 3 – кластер 2 = 0,000597 Pкластер 1 – кластер 3 = 0,000352				
Индекс КДО ЛЖ, мл/м ²	69,27 58,58 – 89,54	67,57 55,22 – 79,28	88,23 71,215 – 114,51	101,32 85,11 – 115,81	0,000003* Pкластер 2 – кластер 4 = 0,005763 Pкластер 1 – кластер 4 = 0,006316 Pкластер 3 – кластер 2 = 0,000300 Pкластер 1 – кластер 3 = 0,000145				
КСО, мл	56,5 40,0 – 92,0	51,0 45,6 – 86,0	93,0 64,0 – 135,0	106,5 70,0 – 142,0	< 0,000001* Pкластер 2 – кластер 4 = 0,007661 Pкластер 1 – кластер 4 = 0,006293 Pкластер 3 – кластер 2 = 0,000122 Pкластер 1 – кластер 3 = 0,000007				
КДР, см	5,0 4,7 – 5,6	5,0 4,6 – 5,4	5,7 5,2 – 6,4	5,9 5,3 – 6,0	0,000025* Pкластер 2 – кластер 4 = 0,022782 Pкластер 1 – кластер 4 = 0,048467 Pкластер 3 – кластер 2 = 0,000338 Pкластер 1 – кластер 3 = 0,000434				
МЖП, мм	12 11 – 13	12 12 – 14	12 11 – 13	12 11 – 13	0,553526				

Продолжение Таблицы 36

КСР, см	3,8 3,3 – 4,5	3,7 3,4 – 4,4	4,7 3,8 – 5,2	4,7 4,1 – 5,3	0,000012* Rкластер 2 – кластер 4 = 0,010262 Rкластер 1 – кластер 4 = 0,012856 Rкластер 3 – кластер 2 = 0,000513 Rкластер 1 – кластер 3 = 0,000384
ТЗС, мм	11 10 – 12	12 11 – 12	11 10 – 12	10 10 – 12	0,194404
ИОТС	0,45 0,39 – 0,48	0,48 0,42 – 0,50	0,38 0,34 – 0,45	0,39 0,33 – 0,45	0,000321* Rкластер 2 – кластер 4 = 0,035081 Rкластер 3 – кластер 2 = 0,002439 Rкластер 1 – кластер 3 = 0,004315
ММЛЖ, г	240,0 207,0 – 286,0	239,9 207,0 – 276,0	257,6 219,7 – 305,3	267,5 230,0 – 287,0	0,195944
ИММЛЖ, г/м ²	119,0 102,0 – 138,03	120,2 103,0 – 136,0	127,9 110,6 – 147,6	133,5 117,0 – 149,0	0,160276
УО, мл	59 50 – 70	53 45 – 68	59 51 – 67	55 47 – 63	0,368827
ФВ, %	50 38 – 58	48 42 – 55	38 28 – 46	34 26 – 49	< 0,000001* Rкластер 2 – кластер 4 = 0,043767 Rкластер 1 – кластер 4 = 0,003714 Rкластер 3 – кластер 2 = 0,000635 Rкластер 1 – кластер 3 < 0,000001
Е/А	0,77 0,70 – 0,86	0,74 0,70 – 0,82	0,79 0,78 – 1,80	1,05 0,73 – 2,10	0,137817
ПЖ БД, см	3,6 3,1 – 4,2	3,7 3,4 – 4,4	4,1 3,6 – 4,6	4,2 3,9 – 4,6	0,000236* Rкластер 1 – кластер 4 = 0,013817 Rкластер 1 – кластер 3 = 0,001197
ТСПЖ желудочка, см	0,4 0,4 – 0,4	0,4 0,3 – 0,4	0,4 0,3 – 0,4	0,4 0,4 – 0,4	0,428627
ОЛП, мл	80 64 – 100	83 68 – 99	90 77 – 114	103 73 – 125	0,008557* Rкластер 1 – кластер 3 = 0,019097

Продолжение Таблицы 36

ИОЛП, мл/м ²	48,11 38,47 – 56,34	46,22 41,03 – 56,66	54,02 43,12 – 4259	59,71 46,71 – 71,90	0,007029* R _{кластер 1 – кластер 3} = 0,039134
ОПП, мл	61 46 – 80	57 46 – 75	78 60 – 89	79 52 – 97	0,001295* R _{кластер 3 – кластер 2} = 0,008059 R _{кластер 1 – кластер 3} = 0,007842
ИОПП, мл/м ²	35,05 28,98 – 46,07	32,11 26,35 – 44,12	36,00 30,00 – 44,48	42,19 32,91 – 57,88	0,180816
НПВ, см	2,0 1,7 – 2,2	1,9 1,7 – 2,4	2,2 2,0 – 2,4	2,2 1,8 – 2,5	0,005653* R _{кластер 1 – кластер 3} = 0,004867
СДЛА, мм рт.ст.	35 27 – 48	38 27 – 51	42 34 – 54	50 35 – 62	0,002664* R _{кластер 1 – кластер 4} = 0,029069 R _{кластер 1 – кластер 3} = 0,011055
Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05).					

Распределение кластеров по фенотипам ХСН на основе ФВЛЖ продемонстрировало статистически значимые различия между группами. Так, кластер 3 отличался от кластера 1 и 2 доминированием СНнФВ и СНунФВ (91,2%), а кластер 1 в 54,8% случаев включал пациентов с СНсФВ и 17,3% СНунФВ, также как и кластер 2, который на 44,2% был представлен СНсФВ и на 55,8% пациентами с ФВ < 49% ($p_{2-3} = 0,000290$, $p_{3-4} = 0,000001$) (Рисунок 29).

При сравнении клинических характеристик метаболических кластеров была выявлена схожесть кластера 3 и 4. В то же время кластер 4 отличается значимо более тяжелым состоянием пациентов по сравнению со всеми кластерами. Кластер 1 полностью соответствует классической модели СНсФВ. Кластер 2 имеет схожие черты со всеми представленными кластерами и наиболее соответствует модели выраженного метаболического синдрома.

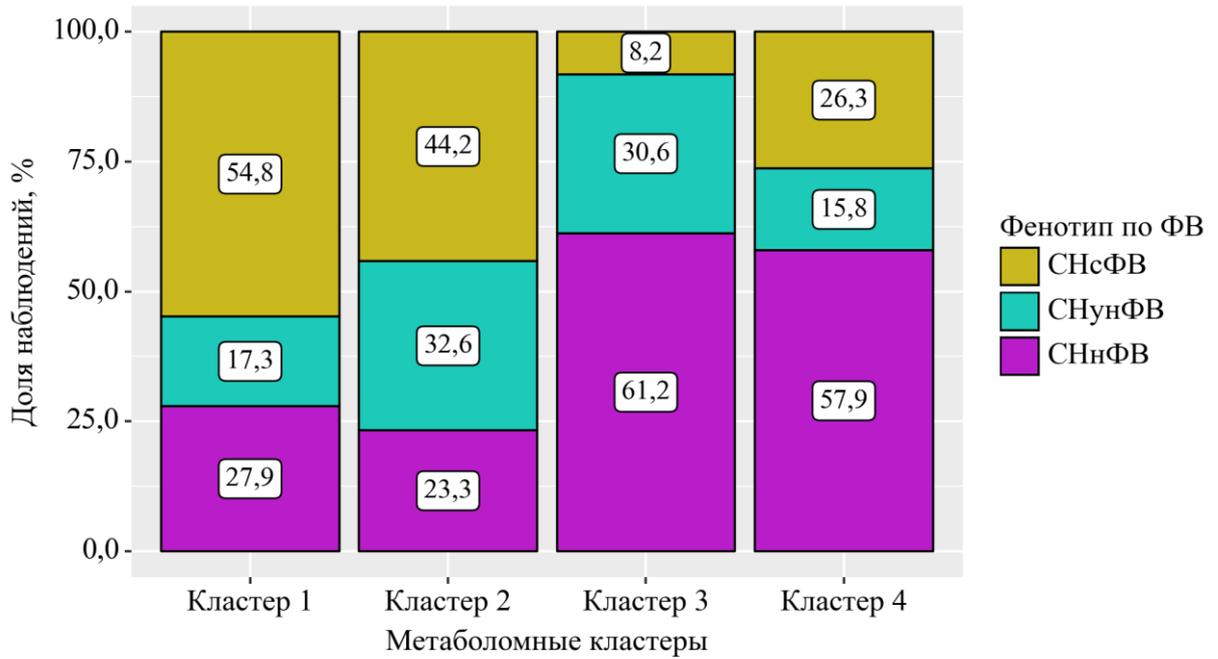


Рисунок 29 – Распределение фенотипов по фракции выброса левого желудочка среди пациентов, относящихся к разным метаболомным кластерам

Кластер 3 характеризовался большим процентом пациентов, имеющих гемодинамически значимое стенозирующее поражение миокарда, дилатационный тип поражения сердца и низкий процент реваскуляризирующих вмешательств в анамнезе. Таким образом, проведенный анализ позволил клинически охарактеризовать кластеры, основанные на метаболомном профилировании.

3.7 Анализ связи сопутствующей патологии с изменением метаболомного профиля

Учитывая тот факт, что метаболомные кластеры различались по пропорции пациентов, страдающих сопутствующими заболеваниями: ожирением, СД 2 типа, ХБП и ФП, был проведен дополнительный анализ связи 24 метаболитов, значимо различающих кластеры, с вышеуказанными заболеваниями.

Выявлены статистически значимые различия уровней триптофана, С5 и С6 при наличии ожирения и без у пациентов с ХСН (Таблица 37). Корреляций изучаемых метаболитов с ИМТ хотя были статистически значимыми, имели слабую тесноту связи по шкале Чеддока. Анализ связи нарушений углеводного

обмена и изучаемых 24 метаболитов выявил зависимость наличия СД 2 типа с повышением С5-1 ($p=0,0004$). Выявлена прямая корреляция умеренной силы валина и глюкозы крови ($r=0,331$, $p=0,000001$) (Рисунок 30) [47].

Таблица 37 – Сравнительный анализ уровня значимых метаболитов у пациентов с ожирением и без

Показатель	Категории	М ± SD	95% ДИ	n	p
Триптофан	Без ожирения	11,54 ± 11,65	9,20 – 13,87	98	0,043799*
	Ожирение	8,34 ± 11,48	6,26 – 10,43	119	
С5	Без ожирения	0,0020	-0,0154 – 0,0243	98	0,005951*
	Ожирение	0,0140	-0,0054 – 0,0358	119	
С6	Без ожирения	-0,0094	-0,0178 – 0,0070	98	0,017361*
	Ожирение	0,0017	-0,0125 – 0,0178	119	

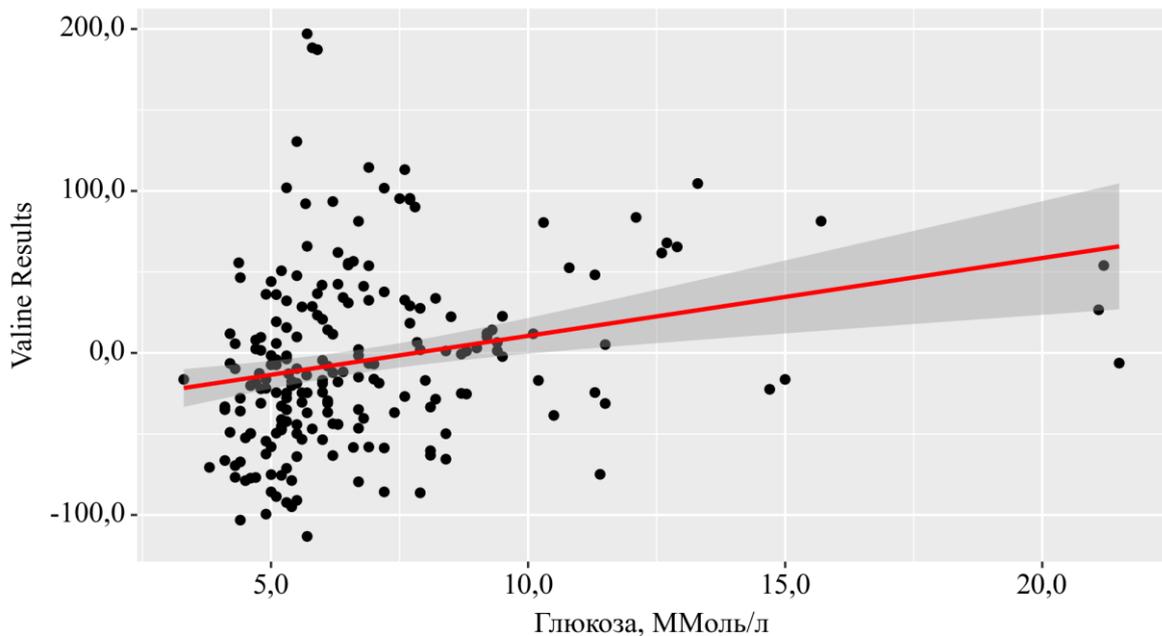


Рисунок 30 – Корреляция уровня глюкозы и валина у пациентов с ХСН

С помощью критерия Краскела-Уоллиса в группе ХСН было проведено сравнение различных стадий ХБП по 24 метаболитам и установлена связь тяжести течения ХБП с ацилкарнитинами: С0, С8, С10, С12-1, С14-1, С14-2 (Рисунок 31).

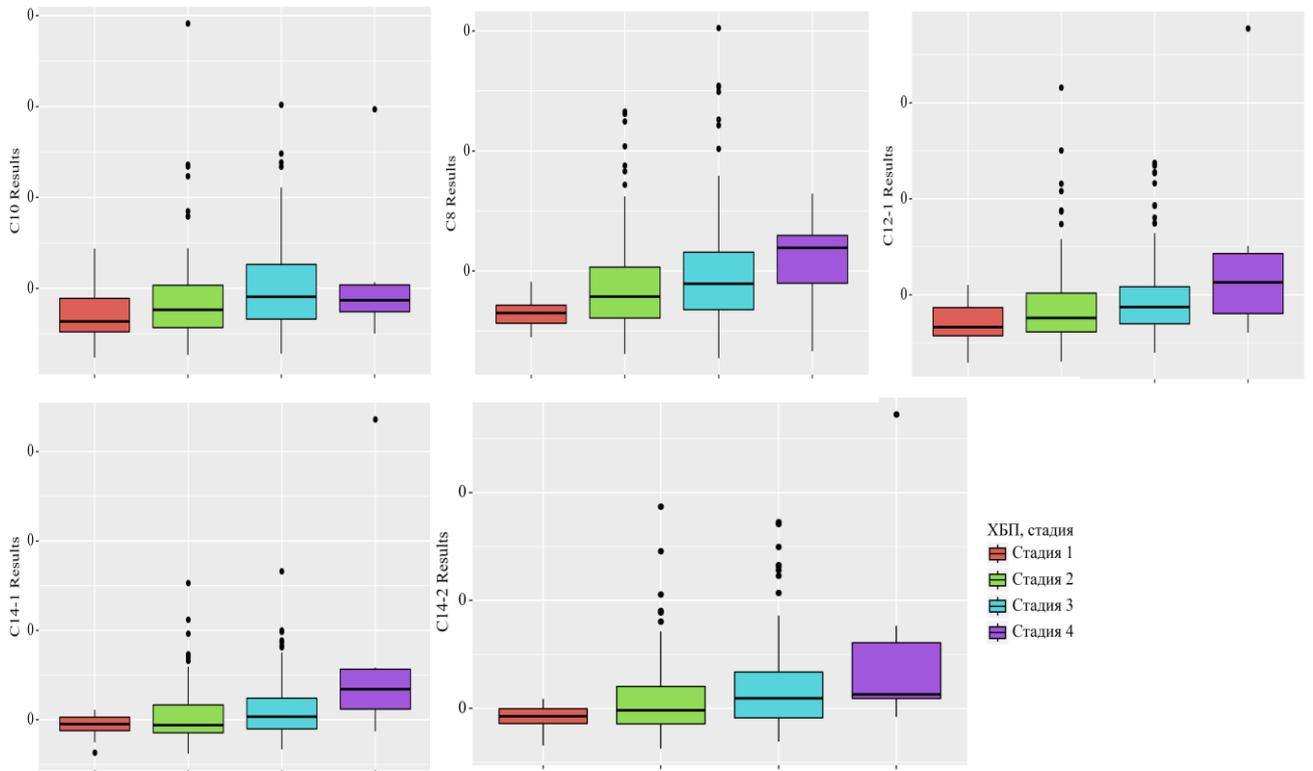


Рисунок 31 – Уровень ацилкарнитинов, участвующих в кластеризации при различных стадиях ХБП

При этом корреляционный анализ не выявил значимых связей с вышеуказанными метаболитами, в то же время обнаружена сильная связь СКФ ($r=0,546$, $p<0,000001$) с гистамином (Рисунок 32) [14].

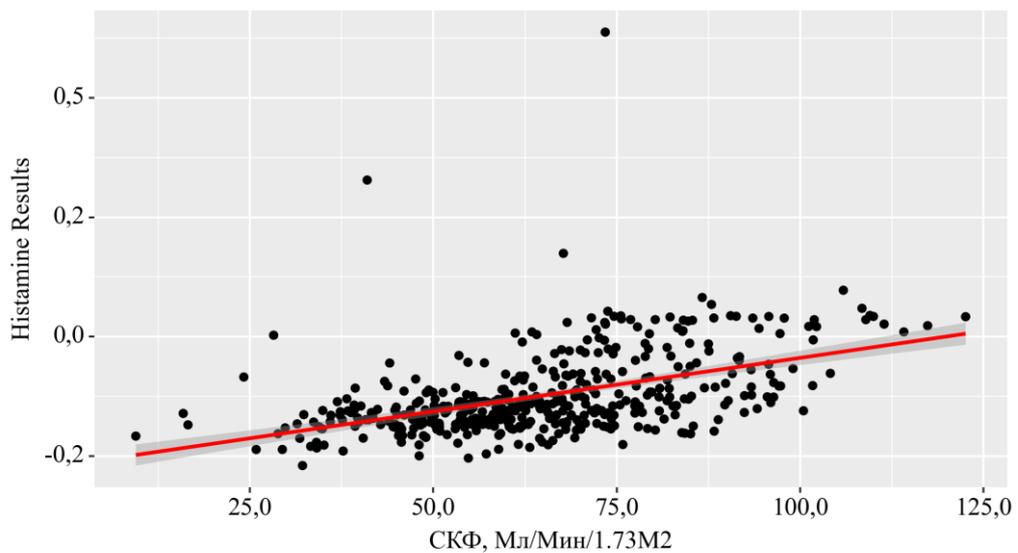


Рисунок 32 – Корреляция гистамина и СКФ

Анализ Краскела-Уоллиса показал статистически значимое снижение уровня глутамина (-155,62 [-201,41; 63,62] vs -94,40 [-187,13; 37,16], $p=0,028$), повышение С16-1 (0,0035 [-0,0000; 0,0087] vs 0,0004 [-0,0028; 0,0046], $p=0,0004$) и повышение С18-1 (0,1363 [0,0622; 0,2141] vs 0,0822 [0,0282; 0,1624], $p=0,0067$) в подгруппе ФП/трепетание предсердий по сравнению с подгруппой синусового ритма (Рисунок 33). Электрокардиостимулятор (ЭКС) был установлен у 8 пациентов. Статистически значимых различий изучаемых метаболитов между подгруппой ЭКС и другими подгруппами не выявлено.

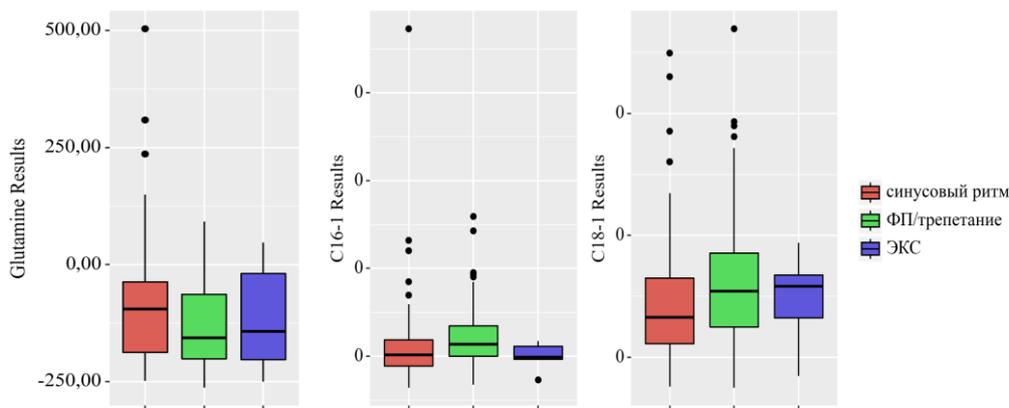


Рисунок 33 – Сравнительный анализ метаболитов, значимых в кластеризации, с наличием фибрилляции/трепетания предсердий

Таким образом, у пациентов с ХСН выявлена связь ожирения с изменением концентрации триптофана и короткоцепочечных ацилкарнитинов, СД 2 типа с С5-1, связь степени тяжести ХБП с коротко- и среднецепочечными ацилкарнитинами и гистамином, длинноцепочечных ацилкарнитинов и глутамина с наличием ФП/трепетания, что может вносить вклад в формирование метаболомных кластеров.

3.8 Анализ выживаемости пациентов с хронической сердечной недостаточностью

3.8.1 Выживаемость пациентов с хронической сердечной недостаточностью

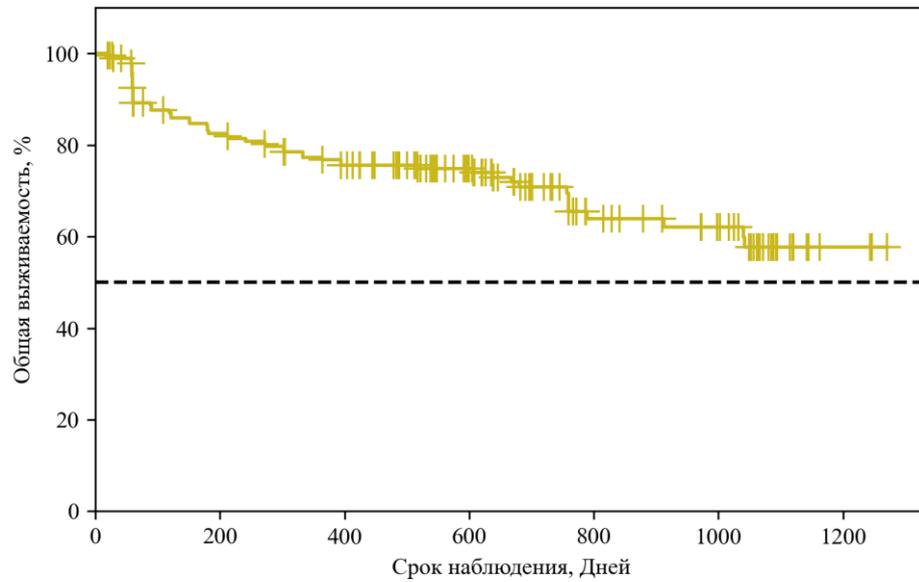
В среднем период наблюдения пациентов из группы ХСН составил 542,37 [16; 1271] дней. За время наблюдения смерть от всех причин наступила у 57 (26,14%) пациентов. Годовая летальность составила 14% (n=31).

Для проведения анализа Каплан-Мейера пациенты, которые прекратили наблюдение в течение 1 месяца после выписки из стационара, были исключены из анализа (n=24). 25-й перцентиль составил 481,64 дня. Анализ показал, что общая выживаемость в течение 2-х лет составила 74,8% (Таблица 38). При этом половина смертей произошла в первые 2 месяца наблюдения (n=29) (Рисунок 34).

Таблица 38 – Значения общей выживаемости пациентов группы ХСН

Срок наблюдения	Общая выживаемость	95% ДИ
0,0	100,0	100,0 – 100,0
200,0	83,1	76,8 – 87,8
400,0	76,0	69,1 – 81,7
600,0	75,3	68,2 – 81,0
800,0	64,3	54,9 – 72,3
1000,0	62,5	52,7 – 70,9
1200,0	58,1	47,0 – 67,6

Трехлетний риск летального исхода пациентов с ХСН составил 41,9% [32,4; 53,0] (Таблица 39).



Наблюдений	193	147	124	86	41	32	3
Цензурировано	0	14	25	62	98	106	133
Событий	0	32	44	45	54	55	57

Рисунок 34 – Кривая общей выживаемости пациентов группы ХСН

Таблица 39 – Значения риска летального исхода пациентов группы ХСН

Срок наблюдения	Риск летального исхода	95% ДИ
0,0	0,0	0,0 – 0,0
200,0	16,9	12,2 – 23,2
400,0	24,0	18,3 – 30,9
600,0	24,7	19,0 – 31,8
800,0	35,7	27,7 – 45,1
1000,0	37,5	29,1 – 47,3
1200,0	41,9	32,4 – 53,0

3.8.2 Сравнительный анализ выживаемости у пациентов с различной траекторией изменения фракции выброса левого желудочка

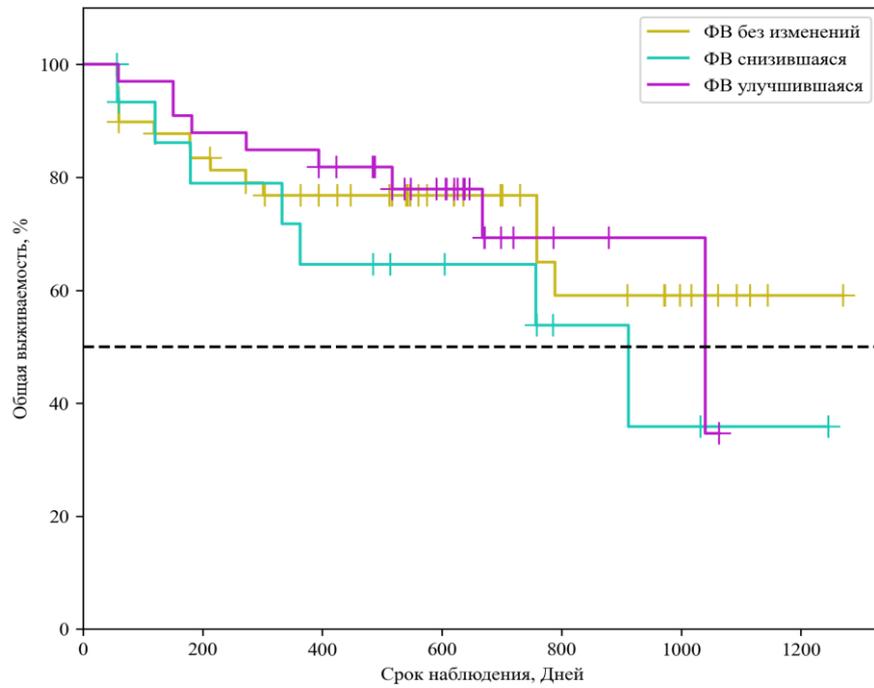
Дизайн исследования предполагал в конце наблюдения только телефонный контакт с пациентом для оценки развития конечных точек. Тем не менее была проанализирована информация из медицинской документации пациентов из группы ХСН, регулярно обращавшихся за медицинской помощью в клинические центры исследования на протяжении периода наблюдения (n=98) [9]. Было установлено, что у 49 (50%) пациентов за время наблюдения не было отмечено

значимых отклонений уровня ФВ ЛЖ (менее 5%), у 16 (16,3%) было отмечено снижение ФВ и у 33 (33,7%) пациентов на фоне лечения отмечено улучшение или восстановление ФВЛЖ. При анализе принимаемой терапии было установлено, что 8 (8,2%) пациентов регулярно принимали оптимальную рекомендованную терапию (ОМТ), 31 (31,6%) пациент принимал только два класса рекомендуемой терапии, остальные 59 (60,2%) пациентов принимали 3 из четырех рекомендуемых классов лекарственных средств. Пациенты, находящиеся на ОМТ, имели лучшую выживаемость 87,5% по сравнению с пациентами, принимавшими 3 класса препаратов (54,9%), и пациентами, принимавшими 2 класса препаратов (52,0%). За время наблюдения инфаркт миокарда развился у 8 (8,2%) пациентов, 7 из них было выполнено чрескожное коронарное вмешательство, стентирование инфаркт-связывающей артерии. Двум пациентам (2%) было выполнено АКШ в плановом порядке. Значимой связи изменения ФВ с принимаемой терапией, перенесенным ИМ или реваскуляризацией не выявлено (Таблица 40).

Таблица 40 – Связь изменения фракции выброса с принимаемой терапией, перенесенными коронарными событиями

Категории	Альтернатива ФВ			p
	ФВ без изменений	ФВ снизившаяся	ФВ улучшившаяся	
Оптимальная терапия	4 (18,2)	0 (0,0)	4 (10,5)	0,599
Субоптимальная терапия	10 (45,5)	6 (54,5)	21 (55,3)	
Неоптимальная терапия	8 (36,4)	5 (45,5)	13 (34,2)	
ИМ	3 (5,4)	3 (14,3)	2 (3,8)	0,231
ЧКВ	3 (5,4)	2 (9,5)	2 (3,8)	0,51
АКШ	1 (1,8)	1 (4,8)	0 (0,0)	

Для оценки течения ХСН в исследуемых подгруппах (ФВ персистирующая, ФВ снизившаяся, ФВ улучшившаяся) был проведен анализ Каплан-Мейера (Рисунок 35).



ФВ без изменений							
Наблюдений	49	39	30	20	10	6	1
Цензурировано	0	2	8	18	25	29	34
Событий	0	8	11	11	14	14	14
ФВ снизившаяся							
Наблюдений	16	11	9	7	3	2	1
Цензурировано	0	2	2	4	7	7	8
Событий	0	3	5	5	6	7	7
ФВ улучшившаяся							
Наблюдений	33	29	26	16	3	2	0
Цензурировано	0	0	1	10	22	23	24
Событий	0	4	6	7	8	8	9

Рисунок 35 – Кривая общей выживаемости в зависимости от альтернации ФВ

Анализ показал, что в течение 1000 дней наиболее худший прогноз имели пациенты со снизившейся ФВ ЛЖ вне зависимости от исходного уровня ФВ. Однако в дальнейшем выживаемость сравнилась между пациентами со снизившейся и улучшившейся ФВ (Таблица 41).

Таблица 41 – Значения общей выживаемости при различных траекториях изменения фракции выброса левого желудочка

Срок наблюдения	ФВ без изменений		ФВ снизившаяся		ФВ улучшившаяся	
	Общая выживаемость	95% ДИ	Общая выживаемость	95% ДИ	Общая выживаемость	95% ДИ
0,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0
200,0	83,4	69,6 – 91,4	79,0	47,9 – 92,7	87,9	70,9 – 95,3
400,0	76,8	61,9 – 86,4	64,6	34,7 – 83,5	81,8	63,9 – 91,4

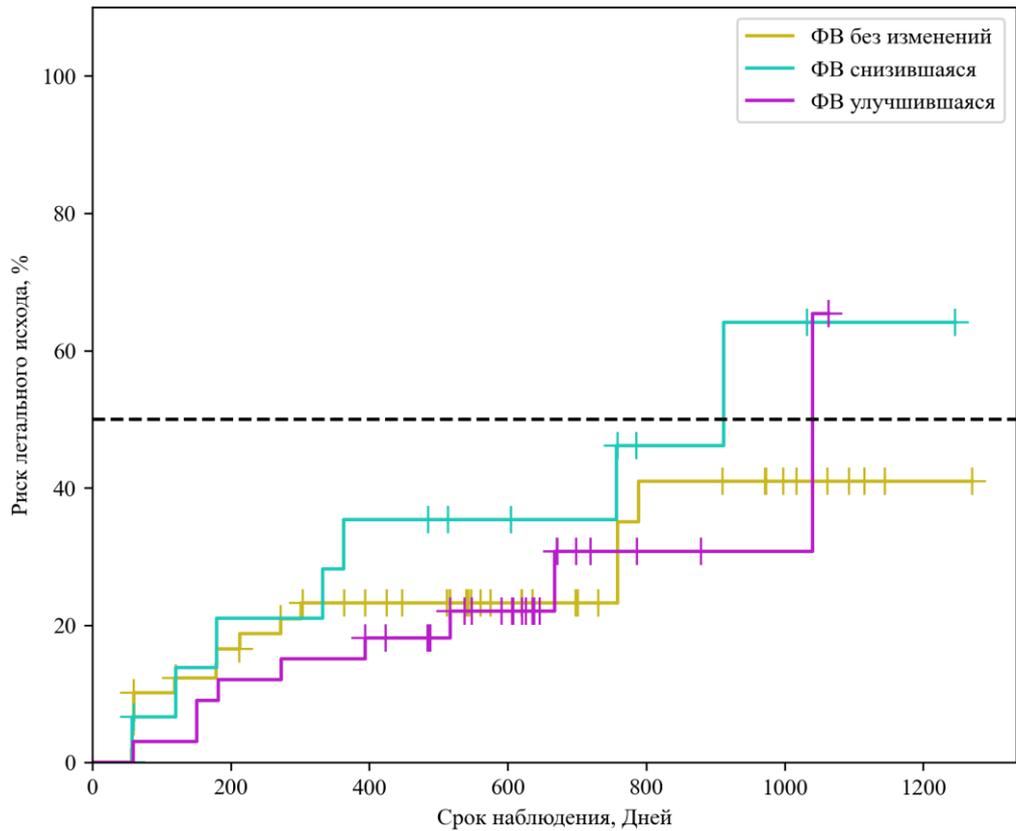
Продолжение Таблицы 41

600,0	76,8	61,9 – 86,4	64,6	34,7 – 83,5	77,9	59,0 – 88,9
800,0	59,1	36,9 – 75,7	53,8	23,5 – 76,8	69,3	43,8 – 84,9
1000,0	59,1	36,9 – 75,7	35,9	7,4 – 66,9	69,3	43,8 – 84,9
1200,0	59,1	36,9 – 75,7	35,9	7,4 – 66,9	34,6	1,8 – 75,7

Медиана срока дожития в группе ФВ без изменений не была достигнута, медиана срока дожития в группе ФВ снизившаяся составила 757 дней от начала наблюдения (95% ДИ: 121 – ∞ дней), медиана срока дожития в группе ФВ улучшившаяся составила 1040 дней от начала наблюдения (95% ДИ: 668 – ∞ дней). Наиболее благоприятный прогноз имели пациенты с постоянной ФВ на протяжении периода наблюдения (Таблица 42, Рисунок 36).

Таблица 42 – Значения риска летального исхода при различных траекториях изменения фракции выброса левого желудочка

Срок наблюдения	ФВ без изменений		ФВ снизившаяся		ФВ улучшившаяся	
	Риск летального исхода	95% ДИ	Риск летального исхода	95% ДИ	Риск летального исхода	95% ДИ
0,0	0,0	0,0 – 0,0	0,0	0,0 – 0,0	0,0	0,0 – 0,0
200,0	16,6	8,6 – 30,4	21,0	7,3 – 52,1	12,1	4,7 – 29,1
400,0	23,2	13,6 – 38,1	35,4	16,5 – 65,3	18,2	8,6 – 36,1
600,0	23,2	13,6 – 38,1	35,4	16,5 – 65,3	22,1	11,1 – 41,0
800,0	40,9	24,3 – 63,1	46,2	23,2 – 76,5	30,7	15,1 – 56,2
1000,0	40,9	24,3 – 63,1	64,1	33,1 – 92,6	30,7	15,1 – 56,2
1200,0	40,9	24,3 – 63,1	64,1	33,1 – 92,6	65,4	24,3 – 98,2



ФВ без изменений							
Наблюдений	49	39	30	20	10	6	1
Цензурировано	0	2	8	18	25	29	34
Событий	0	8	11	11	14	14	14
ФВ снизившаяся							
Наблюдений	16	11	9	7	3	2	1
Цензурировано	0	2	2	4	7	7	8
Событий	0	3	5	5	6	7	7
ФВ улучшившаяся							
Наблюдений	33	29	26	16	3	2	0
Цензурировано	0	0	1	10	22	23	24
Событий	0	4	6	7	8	8	9

Рисунок 36 – Кривая риска летального исхода в зависимости от альтернати ФВ

Однако различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, не были статистически значимы ($p=0,337096$) (Таблица 43, Рисунок 37).

При оценке взаимосвязи общей выживаемости с изучаемыми факторами с помощью метода регрессии Кокса статистически значимых отличий получено не было.

Таблица 43 – Изменения рисков «умершие» в зависимости от влияния траектории изменения ФВ

Фактор риска	Unadjusted		Adjusted	
	HR; 95% ДИ	p	HR; 95% ДИ	p
ФВ снизившаяся	1,896; 0,711 – 5,059	0,201106	1,896; 0,711 – 5,059	0,201
ФВ улучшившаяся	0,829; 0,325 – 2,114	0,694436	0,829; 0,325 – 2,114	0,694

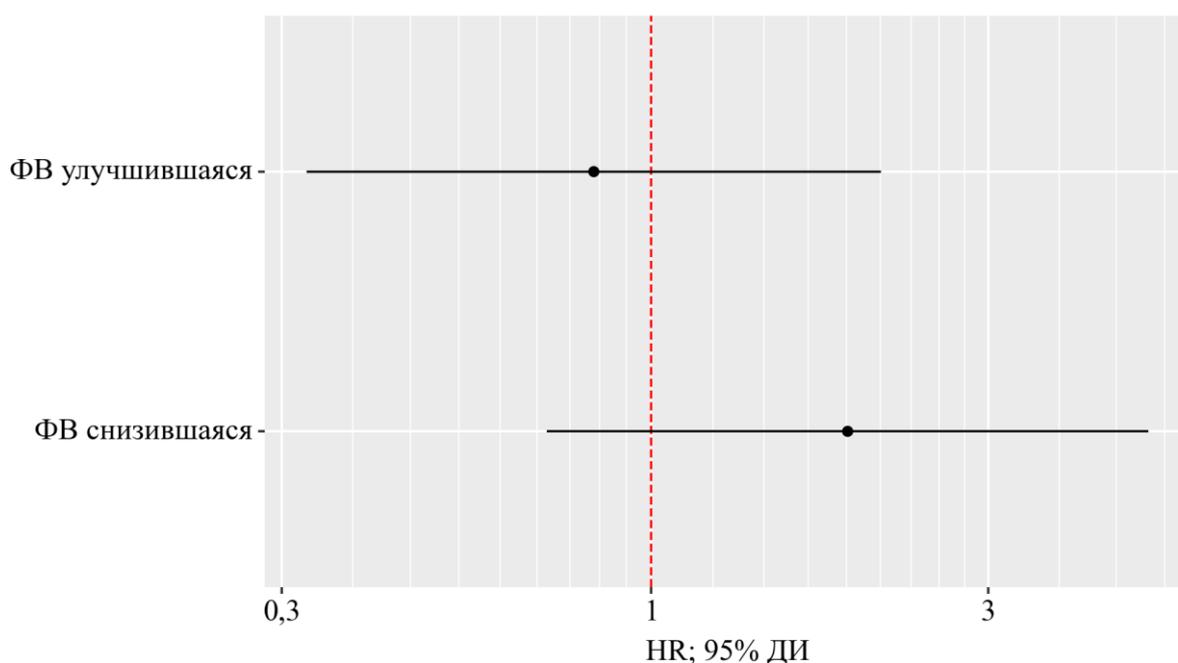


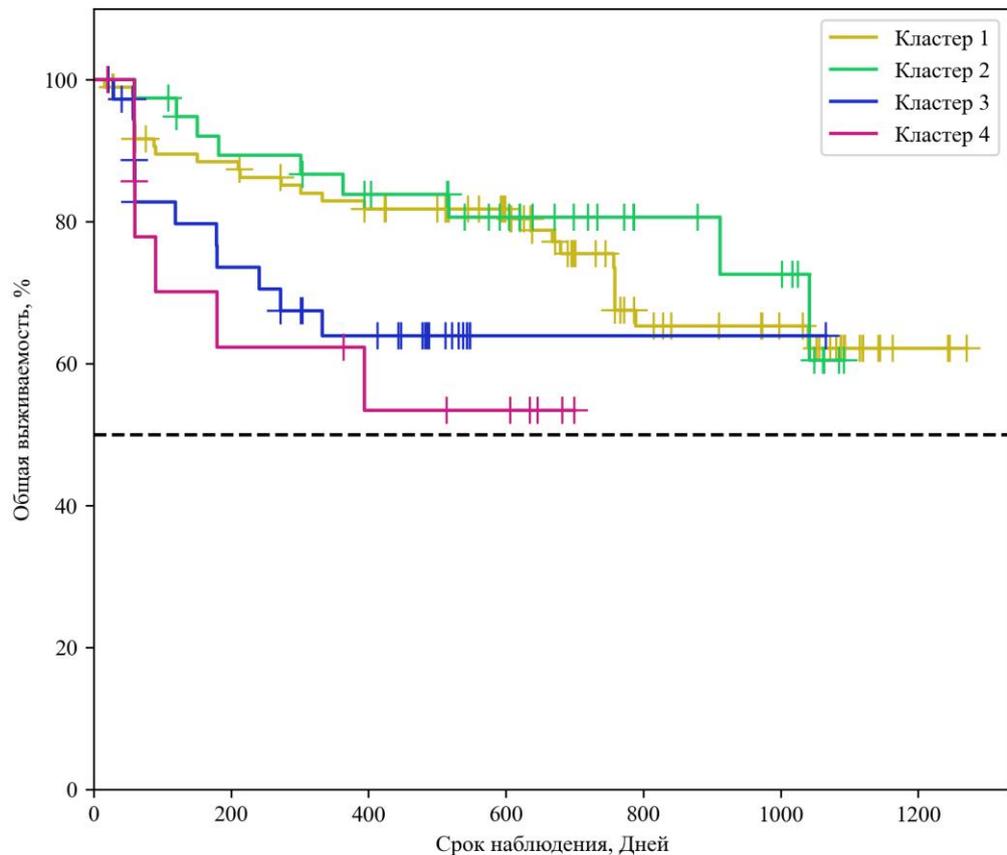
Рисунок 37 – Оценки отношения рисков с 95% ДИ для изучаемых факторов смерти

Анализ показал увеличение риска развития смерти от всех причин в группе пациентов со снизившейся ФВ ЛЖ (HR 1,896; 0,711–5,059) по сравнению с пациентами с улучшившейся ФВ (HR 0,829; 0,325–2,114). В то же время статистически значимого отличия между группами получено не было. Однако отсутствие различий может быть обусловлено маленькой численностью групп.

Таким образом, изменение траектории ФВ может быть использовано для оценки прогноза пациентов с ХСН.

3.8.3 Сравнительный анализ выживаемости у пациентов с различными метаболомными кластерами

С использованием программы StatTech v. 4.1.2 был проведен анализ общей выживаемости у исследуемых групп в зависимости от метаболомной кластеризации (Рисунок 38).



Кластер 1							
Наблюдений	99	82	71	58	29	22	3
Цензурировано	0	6	11	24	44	51	69
Событий	0	11	17	17	26	26	27
Кластер 2							
Наблюдений	39	33	29	22	11	9	0
Цензурировано	0	2	4	10	21	22	30
Событий	0	4	6	7	7	8	9
Кластер 3							
Наблюдений	38	24	18	1	1	1	0
Цензурировано	0	5	8	25	25	25	26
Событий	0	9	12	12	12	12	12
Кластер 4							
Наблюдений	15	8	6	5	0	0	0
Цензурировано	0	2	3	4	9	9	9
Событий	0	5	6	6	6	6	6

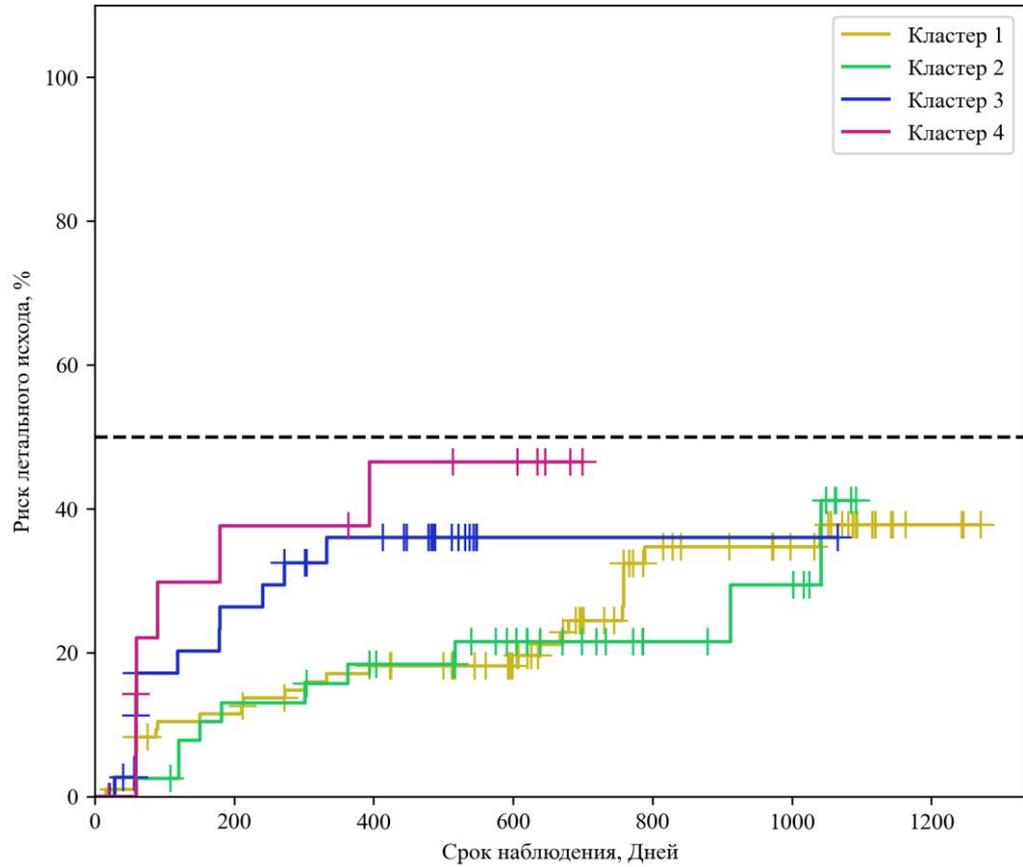
Рисунок 38 – Кривая общей выживаемости в зависимости от метаболомного кластера

Анализ показал, что кластер 4 был связан с наиболее низкой выживаемостью, причем большая часть летальных исходов произошла в первый год наблюдения (Таблица 44). 75 перцентиль срока дожития в группе кластер 4 составил 90 дней от начала наблюдения (95% ДИ: 59 – ∞ дней).

Таблица 44 – Значения общей выживаемости в разных кластерах по метаболомному профилю

Срок наблюдения	Кластер 1		Кластер 2		Кластер 3		Кластер 4	
	Общая выживаемость	95% ДИ						
0,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0
200,0	88,5	80,1 – 93,4	89,4	74,1 – 95,9	73,6	55,3 – 85,3	62,3	31,7 – 82,4
400,0	81,8	72,3 – 88,3	83,9	67,6 – 92,4	63,9	45,1 – 77,8	53,4	23,9 – 76,0
600,0	81,8	72,3 – 88,3	80,7	63,5 – 90,3	63,9	45,1 – 77,8	53,4	23,9 – 76,0
800,0	65,3	52,3 – 75,5	80,7	63,5 – 90,3	63,9	45,1 – 77,8	53,4	23,9 – 76,0
1000,0	65,3	52,3 – 75,5	72,6	48,4 – 86,8	63,9	45,1 – 77,8	53,4	23,9 – 76,0
1200,0	62,2	48,3 – 73,3	60,5	29,7 – 81,2	63,9	45,1 – 77,8	53,4	23,9 – 76,0

Кластер 3 характеризовался высокой летальностью в течение 1 года, однако трехлетняя выживаемость в этой группе оказалась самая высокая. 75 перцентиль срока дожития в группе кластер 3 составил 180 дней от начала наблюдения (95% ДИ: 59 – ∞ дней). Кластер 1 и 2 показали более стабильное течение болезни и более высокую выживаемость, чем кластер 4. Для первого кластера 75 перцентиль срока дожития составил 757 дней от начала наблюдения (95% ДИ: 302–1040 дней), для кластера 2 он составил 912 дней от начала наблюдения (95% ДИ: 151 – ∞ дней) (Рисунок 39, Таблица 45). Однако различия общей выживаемости между кластерами, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, не были статистически значимы ($p=0,082075$).



Кластер 1							
Наблюдений	99	82	71	58	29	22	3
Цензурировано	0	6	11	24	44	51	69
Событий	0	11	17	17	26	26	27
Кластер 2							
Наблюдений	39	33	29	22	11	9	0
Цензурировано	0	1	3	9	20	21	29
Событий	0	5	7	8	8	9	10
Кластер 3							
Наблюдений	38	24	18	1	1	1	0
Цензурировано	0	5	8	25	25	25	26
Событий	0	9	12	12	12	12	12
Кластер 4							
Наблюдений	15	8	6	5	0	0	0
Цензурировано	0	2	3	4	9	9	9
Событий	0	5	6	6	6	6	6

Рисунок 39 – Кривая риска летального исхода в зависимости от кластера

Таблица 45 – Значения риска летального исхода в разных кластерах по метаболомному профилю

Срок наблюдения	Кластер 1		Кластер 2		Кластер 3		Кластер 4	
	Риск летальн. исхода	95% ДИ						
0,0	0,0	0,0 – 0,0	0,0	0,0 – 0,0	0,0	0,0 – 0,0	0,0	0,0 – 0,0

Продолжение Таблицы 45

200,0	11,5	6,6 – 19,9	10,6	4,1 – 25,9	26,4	14,7 – 44,7	37,7	17,6 – 68,3
400,0	18,2	11,7 – 27,7	16,1	7,6 – 32,4	36,1	22,2 – 54,9	46,6	24,0 – 76,1
600,0	18,2	11,7 – 27,7	19,3	9,7 – 36,5	36,1	22,2 – 54,9	46,6	24,0 – 76,1
800,0	34,7	24,5 – 47,7	19,3	9,7 – 36,5	36,1	22,2 – 54,9	46,6	24,0 – 76,1
1000,0	34,7	24,5 – 47,7	27,4	13,2 – 51,6	36,1	22,2 – 54,9	46,6	24,0 – 76,1
1200,0	37,8	26,7 – 51,7	39,5	18,8 – 70,3	36,1	22,2 – 54,9	46,6	24,0 – 76,1

Для оценки взаимосвязи кластеров с общей выживаемостью был использован метод регрессии Кокса. Далее представлена модель пропорциональных рисков:

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(0,059 \times X_{\text{Возраст, лет}} + 0,519 \times X_{\text{Пол (1- Мужской; 2- женский): male}} - 0,226 \times X_{\text{Метаболомные кластеры: Кластер 2}} + 0,751 \times X_{\text{Метаболомные кластеры: Кластер 3}} + 0,944 \times X_{\text{Метаболомные кластеры: Кластер 4}}, \quad (6)$$

где $h_i(t)$ – прогнозируемый риск «умершие» для i -того элемента наблюдения (в %), $h_0(t)$ – базовый риск «умершие» за определенный временной период t (в %), $X_{\text{Возраст, лет}}$ – возраст, лет, $X_{\text{Пол (1- Мужской; 2- женский): male}}$ – пол (1 – мужской; 2 – женский): male, $X_{\text{Метаболомные кластеры: Кластер 2}}$ – метаболомные кластеры: кластер 2, $X_{\text{Метаболомные кластеры: Кластер 3}}$ – метаболомные кластеры: кластер 3, $X_{\text{Метаболомные кластеры: Кластер 4}}$ – метаболомные кластеры: кластер 4.

Отношение рисков смерти от всех причин для кластера 4 было значимо выше по сравнению с другими кластерами (HR 2,586; 1,047–6,386), $p=0,041$. При наличии метаболомного кластера 4 риск смертности увеличивался в 2,569 раза. Кластер 3 также характеризовался высоким риском смертности (HR 1,995; ДИ 0,986–4,036), $p=0,04$ (Таблица 46, Рисунок 40). При наличии кластера 3 риск смерти увеличивался в 2,119 раза. Возраст также явился значимым фактором, увеличивая риски в 1,061 раза.

Таблица 46 – Изменения риска смерти от всех причин в зависимости от влияния кластера по метаболомному профилю

Фактор риска	Unadjusted		Adjusted	
	HR; 95% ДИ	p	HR; 95% ДИ	p
Возраст, лет	1,044; 1,009 – 1,080	0,013145*	1,061; 1,022 – 1,102	0,001943*
Пол (1 – мужской; 2 – женский): male	1,318; 0,760 – 2,285	0,325425	1,680; 0,924 – 3,054	0,088926
Метаболомные кластеры: кластер 2	0,824; 0,387 – 1,754	0,615989	0,798; 0,375 – 1,700	0,558806
Метаболомные кластеры: кластер 3	2,014; 0,994 – 4,079	0,051987	2,119; 1,036 – 4,332	0,039671*
Метаболомные кластеры: Кластер 4	2,586; 1,047 – 6,386	0,039393*	2,571; 1,042 – 6,343	0,040347*

Примечание: * влияние предиктора статистически значимо (p<0,05).

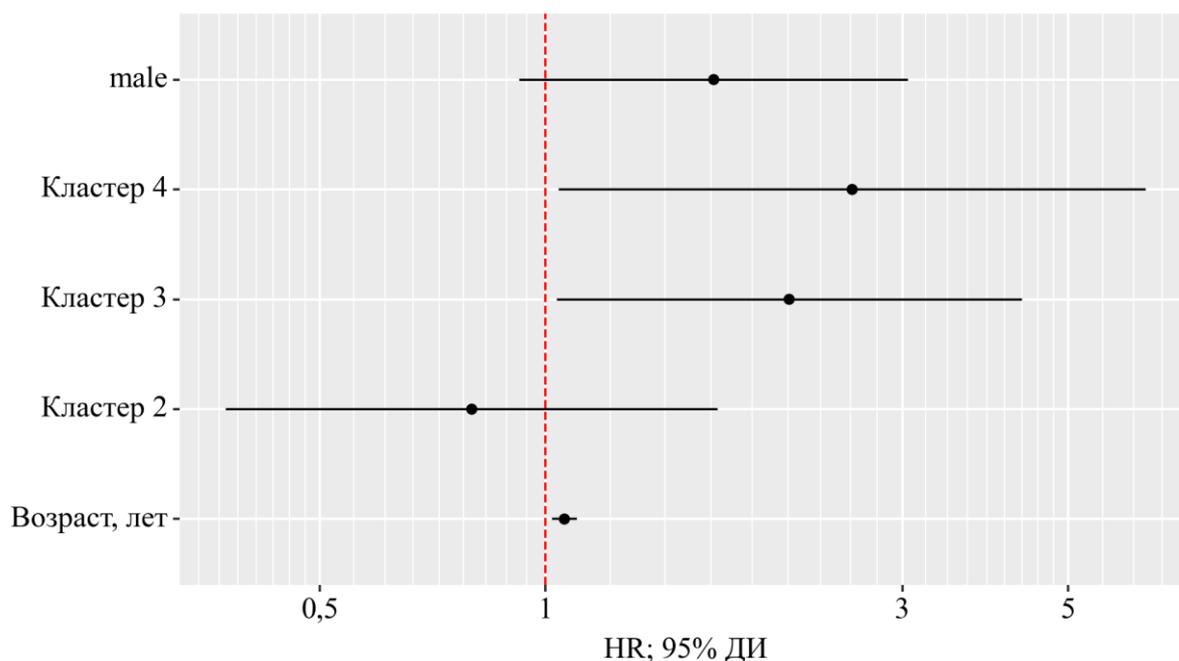


Рисунок 40 – Оценка отношения рисков с 95% ДИ для изучаемых факторов смерти

Проведенный анализ продемонстрировал значимое увеличение риска смертности от всех причин для кластера 3 и 4. Пациенты, относящиеся к кластерам 3 и 4, имеют наиболее худший прогноз. Таким образом, кластеризация на основе метаболомного профилирования позволяет прогнозировать течение ХСН.

Для определения прогностической значимости совокупности факторов – альтернации ФВ ЛЖ и метаболомных кластеров – была построена модель с включением трех вариантов траектории ФВ в течение наблюдения, пола, возраста и метаболомных кластеров. С помощью метода регрессии Кокса, оценка взаимосвязи метаболомных кластеров и альтернации ФВ с общей выживаемостью позволила построить следующую модель пропорциональных рисков.

$$\begin{aligned}
 h_i(t) = h_0(t) \times \exp(& - 0,184 \times X_{\text{Метаболомные кластеры: Кластер 2}} + 1,058 \times X_{\text{Метаболомные}} \\
 & \text{кластеры: Кластер 3} + 0,310 \times X_{\text{Метаболомные кластеры: Кластер 4}} + 0,062 \times X_{\text{Возраст, лет}} + 0,174 \\
 & \times X_{\text{Пол (1 – Мужской; 2 – женский): male}} + 1,101 \times X_{\text{Альтернация ФВ: ФВ снизившаяся}} + 0,155 \times \\
 & X_{\text{Альтернация ФВ: ФВ улучшившаяся}},
 \end{aligned} \tag{7}$$

где $h_i(t)$ – прогнозируемый риск «умершие» для i -того элемента наблюдения (в %), $h_0(t)$ – базовый риск «умершие» за определенный временной период t (в %), $X_{\text{Метаболомные кластеры: Кластер 2}}$ – метаболомные кластеры (0 – кластер 1, 1 – кластер 2), $X_{\text{Метаболомные кластеры: Кластер 3}}$ – метаболомные кластеры (0 – кластер 1, 1 – кластер 3), $X_{\text{Метаболомные кластеры: Кластер 4}}$ – метаболомные кластеры (0 – кластер 1, 1 – кластер 4), $X_{\text{Возраст, лет}}$ – возраст, лет, $X_{\text{Пол (1- Мужской; 2- женский): male}}$ – пол (1 – мужской; 2 – женский) (0 – female, 1 – male), $X_{\text{Альтернация ФВ: ФВ снизившаяся}}$ – альтернация ФВ (0 – ФВ без изменений, 1 – ФВ снизившаяся), $X_{\text{Альтернация ФВ: ФВ улучшившаяся}}$ – альтернация ФВ (0 – ФВ без изменений, 1 – ФВ улучшившаяся).

Факторами, значимо влияющими на прогноз в модели, оказались возраст, снижение ФВ и наличие кластера 3. Изменение траектории ФВ в сторону снижения связано с трехкратным повышением риска смерти от всех причин. Кластер 3 ассоциировался с увеличением смертности от всех причин в 2,880 раза (Таблица 47, Рисунок 41).

Таблица 47 – Изменения рисков смерти в зависимости от влияния отдельных факторов

Фактор риска	Unadjusted		Adjusted	
	HR; 95% ДИ	p	HR; 95% ДИ	p
Кластер 2	0,976; 0,375 – 2,543	0,960164	0,832; 0,313 – 2,212	0,7117
Кластер 3	2,326; 0,882 – 6,135	0,088071	2,880; 1,062 – 7,810	0,0376*
Кластер 4	1,434; 0,315 – 6,525	0,641375	1,364; 0,294 – 6,326	0,6919
Возраст, лет	1,028; 0,983 – 1,075	0,225647	1,064; 1,007 – 1,125	0,0282*
Пол, мужской	1,030; 0,486 – 2,184	0,938263	1,191; 0,529 – 2,679	0,6733
Альтернатива ФВ: ФВ снизившаяся	1,726; 0,687 – 4,335	0,245158	3,008; 1,035 – 8,743	0,0430*
Альтернатива ФВ: ФВ улучшившаяся	1,071; 0,454 – 2,527	0,875978	1,168; 0,481 – 2,835	0,7320

Примечание: * влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$).

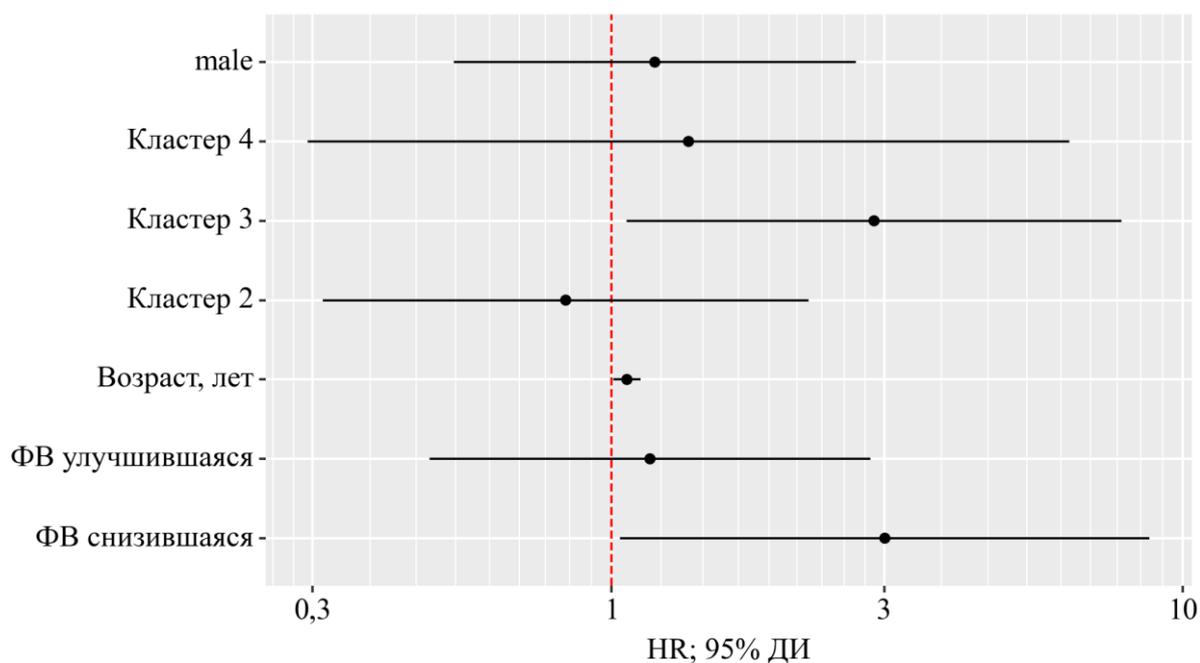


Рисунок 41 – Оценки отношения рисков с 95% ДИ для изучаемых факторов смерти

3.9 Клинические примеры определения метаболомных кластеров сердечной недостаточности

Клинические примеры демонстрируют возможности метаболомного профилирования для быстрого и простого в использовании фенотипирования ХСН, которое может явиться дополнением к существующей классификации. Более того, фенотипирование на основе метаболомного профилирования позволяет охарактеризовать патогенетические процессы и дает возможность определить приоритеты в подборе терапии, включая назначение дополнительных лекарственных средств.

3.9.1 Клинический пример кластера 1

Пациент Р. 74 лет, госпитализирован в отделение кардиологии №1 УКБ №1 с жалобами на одышку при небольшой физической нагрузке, перебои в работе сердца, нестабильность цифр АД, отеки ног.

В анамнезе: в течение многих лет страдает артериальной гипертензией с максимальным повышением АД до 210/140 мм рт.ст. В 2016 г. перенес ОНМК по ишемическому типу. Со слов больного, около 20 лет страдает пароксизмальной формой ФП. В 2017 г. перенес инфаркт миокарда. В сентябре 2019 г. был госпитализирован по поводу нестабильной стенокардии, проведена КАГ, при которой были выявлены: стеноз ствола левой коронарной артерии до 40%, стеноз передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) до 70%, стеноз диагональной ветви (ДВ) до 70%, стеноз правой коронарной артерии до 50%. Проведены баллонная ангиопластика и стентирование ПМЖА и ДВ. В последующем боли в области сердца беспокоили редко, однако стала беспокоить одышка при небольших физических нагрузках.

Объективное обследование: Рост 166 см, вес 75 кг. ИМТ 27,22 кг/м². Кожный покров обычной окраски, чистый. Температура тела 36.6 С. Над легкими аускультативно дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧДД 16 в

минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный с ЧСС 80 ударов в минуту. АД 120 и 80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный. Симметричные отеки голеней и стоп.

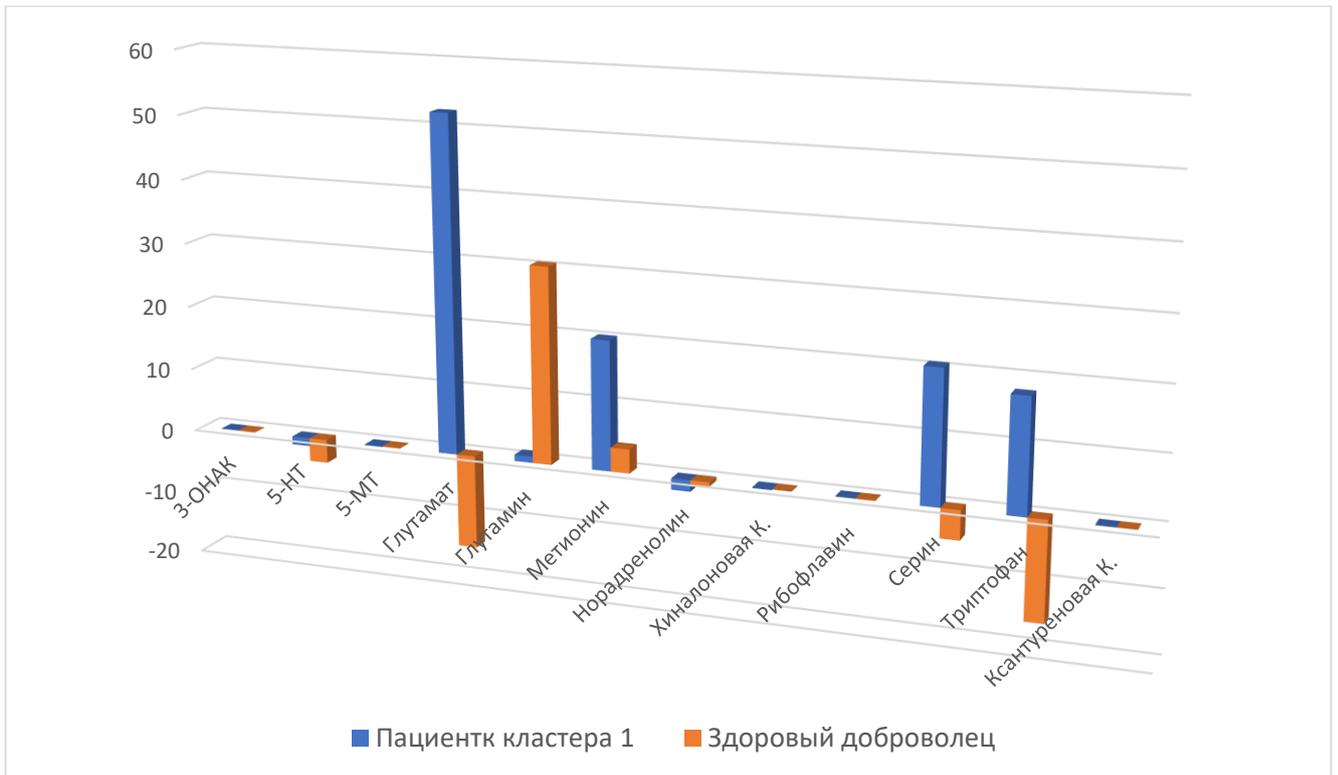
Лабораторные исследования: В общем анализе крови и общем анализе мочи отклонений не выявлено. В биохимическом анализе крови обращает на себя внимание наличие гипергликемии (глюкоза: 6.3 ммоль/л), повышение уровня NT-proBNP 1642 пг/мл.

Электрокардиография: ритм синусовый с ЧСС 41-69 в минуту, синусовая аритмия, изменения процессов реполяризации по передне-боковой стенке.

Рентгенография органов грудной клетки: на обзорных рентгенограммах органов грудной свежих очаговых и инфильтративных изменений нет. Легочный рисунок усилен за счет сосудистого компонента. Корни легких прикрыты расширены. Заключение: Признаки застоя по малому кругу кровообращения.

Эхокардиография: КДР 4,5 см, КСР 2,8 см, КДО 70 мл, КСО 31 мл, ФВ 56%, незначительная гипертрофия миокарда левого желудочка (толщина межжелудочковой перегородки 11 мм, толщина задней стенки 11 мм), ОТС 0,49, ИММЛЖ 188 г/м², объем левого предсердия 56 мл, объем правого предсердия 52 мл, диастолическая дисфункция (Е/А 0,6), уплотнение стенок аорты и створок аортального и митрального клапанов.

С учетом выявленных эхокардиографических нарушений и повышения NT-proBNP можно судить о наличии у пациента СНсФВ. Кластеризация на основе метаболомного профилирования определила у пациента наличие кластера 1. Различия значимых в кластеризации метаболитов у пациента Р. в сравнении со здоровым добровольцем представлены на Рисунке 42.



А) Метаболиты катаболизма триптофана, аминокислоты и норадреналин, рибофлавин



Б) Ацилкарнитины

Рисунок 42 – Сравнение уровней значимых в кластеризации метаболитов у пациента, относящегося к кластеру 1 и здорового добровольца

Таким образом, у пациента имеет место наличие хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, III ФК по NYHA. Фенотип – «СНсФВ» – кластер 1.

Необходимо начать терапию согласно клиническим рекомендациям по лечению СНсФВ. Так как метаболические нарушения кластера 1 указывают на наличие эндотелиальной дисфункции, то приоритет при выборе антигипертензивной терапии должен отдаваться препаратам, с доказанным положительным эффектом в отношении улучшения функции эндотелия, в частности иАПФ.

Пациенту была назначена терапия:

1. Дапаглифлозин 10 мг
2. Торасемид 5 мг
3. Периндоприл 10 мг
4. Амлодипин 5 мг
5. Бисопролол 5 мг
6. Розувастатин 20 мг
7. Ацетилсалициловая кислота 100 мг

3.9.2 Клинический пример кластера 2

Пациентка Н. 73 лет поступила в отделение кардиологии №1 УКБ №1 с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке и в покое, на отеки нижних конечностей, общую слабость.

Из анамнеза: известно, что длительное время страдает гипертонической болезнью с максимальными подъемами АД до 190/100 мм.рт.ст. В 2016 г. перенесла острое нарушение мозгового кровообращения, тогда же была диагностирована постоянная форма фибрилляции предсердий, тахисистолия желудочков. Получала постоянную терапию БРА, бета-блокаторами, аспирин, аторвастатином. Настоящее ухудшение последние 2 месяца, когда стала отмечать постепенное нарастание одышки, слабости, в течение последней недели появились отеки нижних конечностей.

При осмотре: Рост 160 см, вес 78 кг. ИМТ 30,47 кг/м². Кожный покров обычной окраски, чистый. Температура тела в пределах нормальных значений. Над легкими аускультативно дыхание жесткое, ослаблено, в нижних отделах выслушиваются мелкопузырчатые хрипы. ЧДД 19 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм неправильный с ЧЖС 78-88 ударов в минуту. АД 136 и 80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный. Отеки нижних конечностей до уровня колен.

Лабораторное обследование: В общем анализе крови и общем анализе мочи отклонений не выявлено. В биохимическом анализе крови обращает на себя внимание наличие гиперурикемии (мочевая кислота 457 мМоль/л), дислипидемии (общий холестерин 3,7 мМоль/л, ЛПНП 2,57 мМоль/л, ЛПВП 0,38 мМоль/л, триглицериды 0,9 мМоль/л). Уровень NT-proBNP 376 пг/мл.

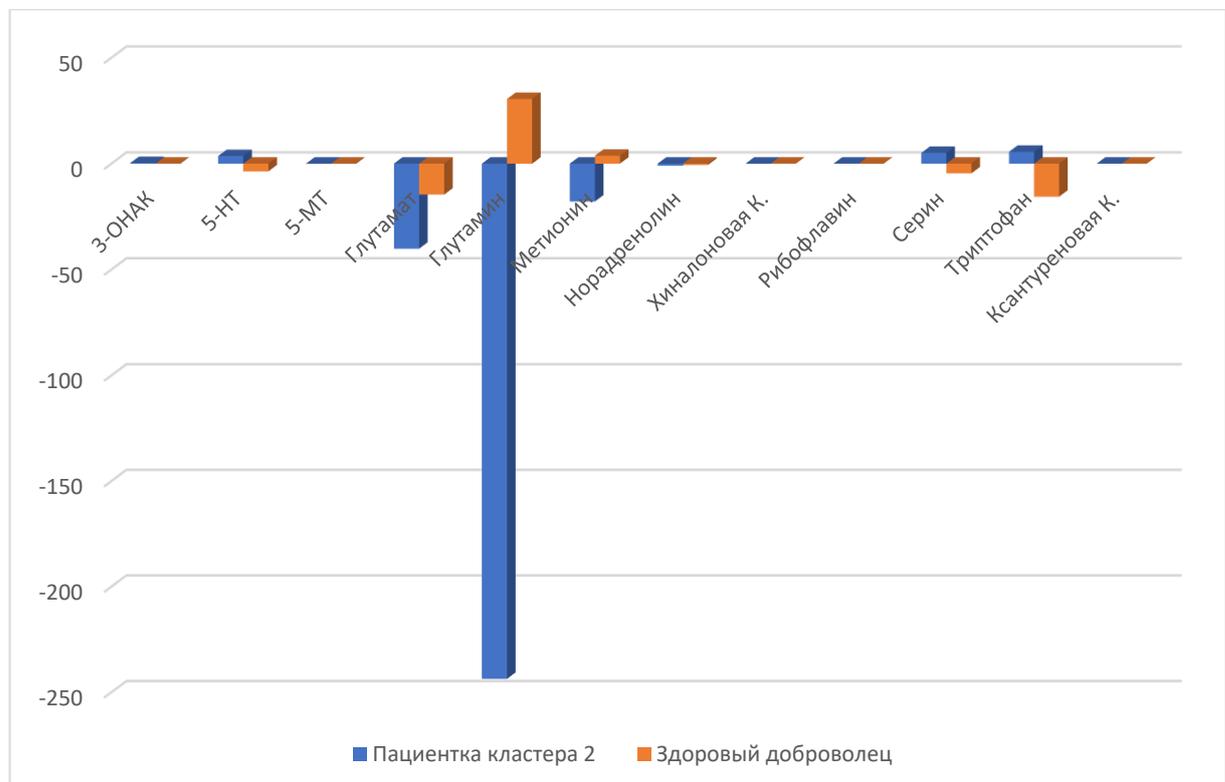
Электрокардиография: ритм фибрилляции предсердий с ЧЖС ср. 86 в минуту.

Рентгенография органов грудной клетки: на обзорных рентгенограммах органов грудной свежих очаговых и инфильтративных изменений нет. Легочный рисунок усилен за счет сосудистого компонента. Корни легких прикрыты расширены. В правой плевральной полости небольшое количество жидкости. Заключение: Признаки застоя по малому кругу кровообращения. Правосторонний малый гидроторакс.

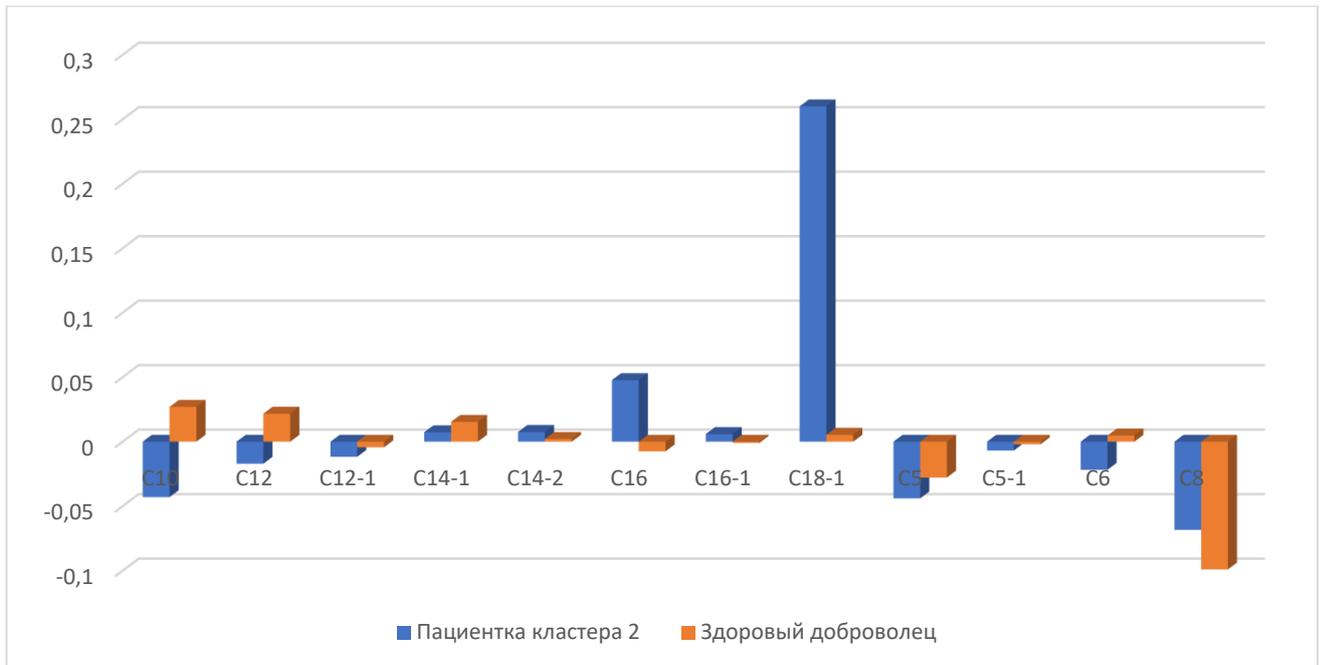
Эхокардиография: КДР 4,3 см, КСР 2,8 см, КДО 85 мл, КСО 28 мл, ФВ 50%, гипертрофия миокарда левого желудочка (ТМЖП 16 мм, ТЗС 14 мм), ОТС 0,70, ИММЛЖ 187 г/м², расширение левого и правого предсердий и правого желудочка (объем левого предсердия 74 мл, объем правого предсердия 58 мл, правый желудочек 4,1 см), аортальная недостаточность 1 степени, митральная недостаточность 2 степени, трикуспидальная недостаточность 2 степени, легочная гипертензия (СДЛА 50 мм рт.ст.), уплотнение стенок аорты и створок аортального и митрального клапанов. НПВ не расширена, коллабирует более <50%. Диастолическая функция миокарда левого желудочка не определялась –

фибрилляция предсердий. Заключение: Расширение левого и правого предсердий, правого желудочка. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Глобальная сократительная способность миокарда левого диффузно сохранена (ФВ 50 %). Уплотнение стенок аорты, структур аортального клапана, митрального клапана. Недостаточность митрального клапана 2 ст. Недостаточность трикуспидального клапана 2 ст. Легочная гипертензия (СДЛА 50 мм рт.ст.).

Таким образом у пациентки – СНсФВ, признаки дилатации полостей сердца и легочной гипертензии. По характеру эхокардиографических нарушений пациентка может относиться как к кластеру 1, так и к кластеру 2. Для верификации метаболомного фенотипа ХСН проведена кластеризация на основе метаболомного профилирования согласно которой, пациентка относится к кластеру 2. Различия значимых в кластеризации метаболитов у пациентки Н. в сравнении со здоровым добровольцем представлены на Рисунке 43.



А) Метаболиты катаболизма триптофана, аминокислоты и норадреналин, рибофлавин



Б) Ацилкарнитины

Рисунок 43 – Сравнение уровней значимых в кластеризации метаболитов у пациента, относящегося к кластеру 4 и здорового добровольца

Таким образом у пациентки имеет место хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, III ФК по NYHA. Фенотип – «Метаболический фенотип» - кластер 2.

Учитывая особенности изменений метаболомного профиля кластера 2, свидетельствующие об активации САС, характер фенотипических проявлений: наличие ожирения и ФП и особенностей ремоделирования миокарда (преобладание гипертрофии и фиброза) наиболее предпочтительным представляется инициация терапии иНКГТ2 в сочетании с бета-блокаторами, иАПФ и верошпироном, несмотря на сохраненную ФВ ЛЖ. Также, учитывая наличие ожирения, целесообразно добавление семаглутида.

Пациентке назначена стартовая терапия:

1. Фуросемид 40 мг в/в
2. Эмпаглифлозин 10 мг
3. Периндоприл 5 мг
4. Бисопролол 5 мг

5. Верошпирон 25 мг
6. Семаглутид 0,25 мг
7. Розувастатин 20 мг
8. Аликсабан 5 мг x 2p/д

3.9.3 Клинический пример кластера 3

Пациент Н. 66 лет госпитализирован в отделение кардиологии ГКБ им. А.К. Ерамишанцева с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке и в покое, отеки нижних конечностей.

В анамнезе: длительно страдает артериальной гипертензией с максимальными значениями АД 190/100 мм.рт.ст. В 2019 году, ретроспективно диагностирован перенесенный ИМ, по поводу АВ-блокады 2 степени был имплантирован электрокардиостимулятор. С 2020 г. беспокоит одышка. В течение 2х недель отметил постепенное нарастание одышки, отечного синдрома.

При осмотре: Рост 178 см, вес 90 кг. ИМТ 28,40 кг/м². Кожный покров бледно-розовый, чистый. Температура тела в пределах нормальных значений. Над легкими аускультативно дыхание жесткое, ослабленное в нижних отделах, хрипы в нижних отделах. ЧДД 19 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный с ЧСС 75 ударов в минуту. АД 120 и 80 мм.рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный. Отеки голеней и стоп симметричные.

Выполнено обследование: общий анализ крови, биохимический анализ крови, анализ мочи, оценка уровня NT-proBNP, электрокардиография, эхокардиография, компьютерная томография органов грудной клетки.

В общем анализе крови и общем анализе мочи отклонений не выявлено. В биохимическом анализе крови обращает на себя внимание наличие дислипидемии (общий холестерин 3,08 ммоль/л, ЛПНП 2,48 ммоль/л, ЛПВП 0,58 ммоль/л), гипергликемии (6,0 ммоль/л). Уровень NT-proBNP 22564 пг/мл.

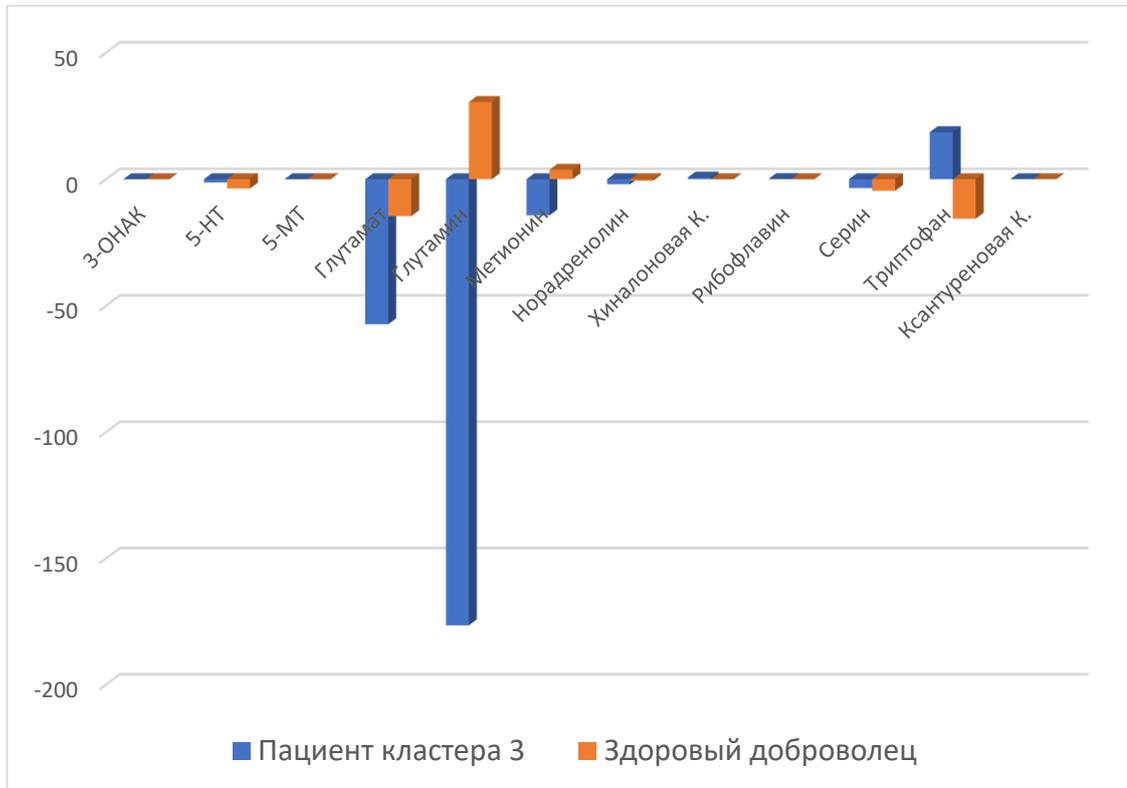
Электрокардиография: ритм навязанный ЭКС с ЧСС 57 уд/мин.

Компьютерная томография органов грудной клетки. Легкие частично компримированы за счет жидкости в плевральных полостях объемом справа до 200мл, слева до 860мл, в задне базальных отделах определяются участки гиповентиляции. По всем долям легких определяются участки центрилобулярной эмфиземы. Трахея и главные бронхи не расширены проходимы, в трахее определяется пристеночное содержимое. Средостение не смещено, структуры его дифференцированы. Внутригрудные лимфоузлы не увеличены. Сердце обычно расположено, увеличено. Аорта не расширена. Перикард не утолщен, в полости его жидкость не определяется. Костные структуры грудной клетки - без деструктивных изменений. Заключение: КТ картина застойных изменений в обоих легких. Двусторонний гидроторакс. Кардиомегалия. Эмфизема легких.

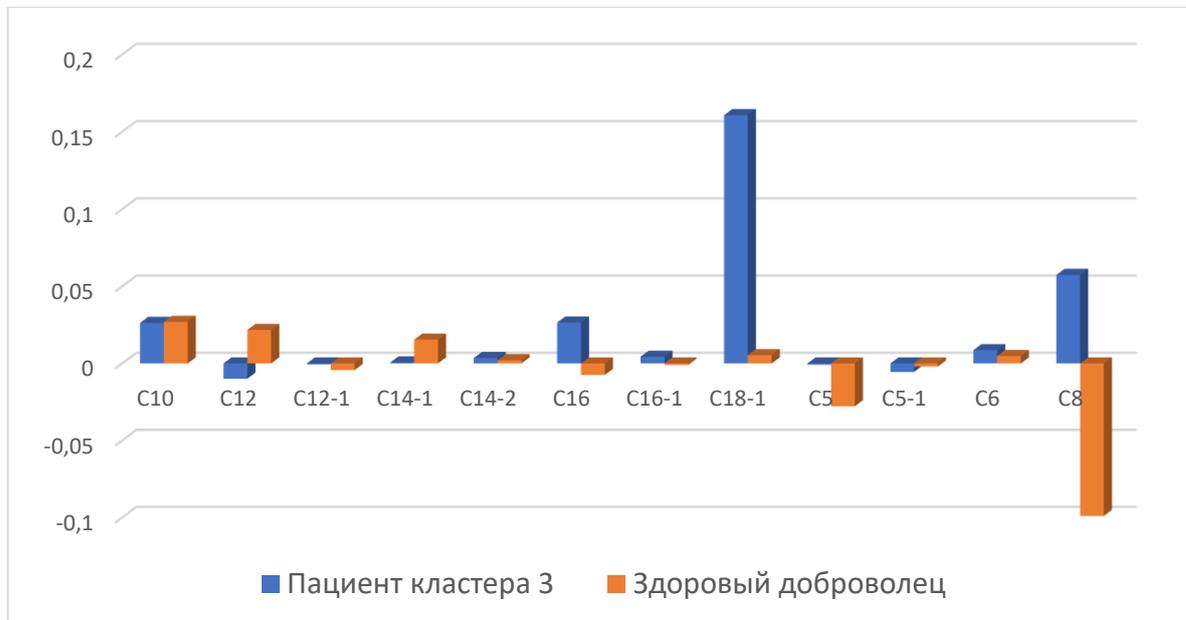
Эхокардиография: КДР 6,8 см, КСР 5,7 см, КДО 240 мл, КСО 165 мл, ФВ 30%, гипертрофия миокарда левого желудочка (толщина межжелудочковой перегородки 12 мм, толщина задней стенки 12 мм), ОТС 0,35, ИММЛЖ 233 г/м², расширение всех камер сердца (объем левого предсердия 135 мл, ИОЛП 64 мл/м² (N <34; объем правого предсердия 89 мл, ИОПП 42 мл/м² (N м <31; ж <29), правый желудочек 4,3 см), митральная недостаточность 2 степени, трикуспидальная недостаточность 2 степени, легочная гипертензия (СДЛА 54 мм рт.ст.), уплотнение стенок аорты и створок аортального и митрального клапанов. Нижняя полая вена 2,2 см, коллабирует на вдохе <50%. Диастолическая функция миокарда левого желудочка не определялась – ритм ЭКС. Заключение: Расширение левого предсердия, левого желудочка, правого предсердия, правого желудочка. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Глобальная сократительная способность миокарда левого диффузно снижена (ФВ 30 %). Уплотнение стенок аорты, структур аортального клапана, митрального клапана. Недостаточность митрального клапана 2 ст. Недостаточность трикуспидального клапана 2 ст. Легочная гипертензия (СДЛА 54 мм рт.ст.). Электрод ЭКС в правых отделах.

Таким образом у пациента – СНнФВ, признаки дилатации полостей сердца и легочной гипертензии. Пациент может относиться как к кластеру 2, так и к кластеру 3 или 4. Кластеризация на основе метаболомного профилирования позволила

определить у пациента наличие кластера 3. Сравнение значимых в кластеризации метаболитов пациента и здорового добровольца представлены в Рисунке 44.



А) Метаболиты катаболизма триптофана, аминокислоты и норадреналин



Б) Ацилкарнитины

Рисунок 44 – Сравнение уровней значимых в кластеризации метаболитов у пациента, относящегося к кластеру 3 и здорового добровольца

Таким образом у пациента хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, III ФК по NYHA. Фенотип – «Ишемическая кардиомиопатия» - кластер 3.

Необходимо начать терапию согласно клиническим рекомендациям по лечению СНнФВ. Так как кластер 3 характеризуется признаками наличия активного воспаления, то целесообразно к терапии добавить колхицин. С учетом высокого риска смерти характерного для этого метаболомного фенотипа, необходимо проведение КАГ для решения вопроса о реваскуляризации миокарда. С целью дополнительного антиангинального эффекта целесообразно добавление триметазида. Для достижения целевых уровней липидов, необходимо усилить гиполипидемическую терапию.

Пациенту назначена терапия со стартовых доз:

1. Сакубитрил/валсартан 100 мг x 2 р/д
2. Дапаглифлозин 10 мг
3. Бисопролол 2,5 мг
4. Верошпирон 25 мг
5. Фуросемид 60 мг
6. Розувастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг
7. Ацетилсалициловая кислота 100 мг
8. Колхицин 0,5 мг
9. Триметазидин 80 мг

3.9.4 Клинический пример кластера 4

Пациент: мужчина, 68 лет госпитализирован в отделение кардиологии ГКБ им. А.К. Ерамишанцева с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке и в покое, общую слабость.

В анамнезе: сбор анамнеза затруднен в связи с когнитивными нарушениями. Известно, что в 2017 г. перенес инфаркт миокарда передней стенки. После выписки

лекарственные препараты не принимал, за медицинской помощью не обращался. В течение последнего месяца стала нарастать одышка, слабость

При осмотре: Рост 178 см, вес 99 кг. ИМТ 31,24 кг/м². Кожный покров бледно-розовый, чистый. Температура тела в пределах нормальных значений. Над легкими аускультативно дыхание везикулярное, ослабленное, хрипы не выслушиваются. ЧДД 19 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм неправильный с ЧЖС 98 ударов в минуту. АД 130 и 80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный. Симметричные отеки голеней и бедер.

Лабораторные исследования: В общем анализе крови и общем анализе мочи отклонений не выявлено. В биохимическом анализе крови обращает на себя внимание наличие гиперурикемии (595,8 мкмоль/л), гипергликемия (глюкоза 9,8 ммоль/л), уровень гликированного гемоглобина 6,6%, гипоальбуминемия (20,7 г/л), СКФ 47 мл/мин. Уровень NT-proBNP 17443 пг/мл.

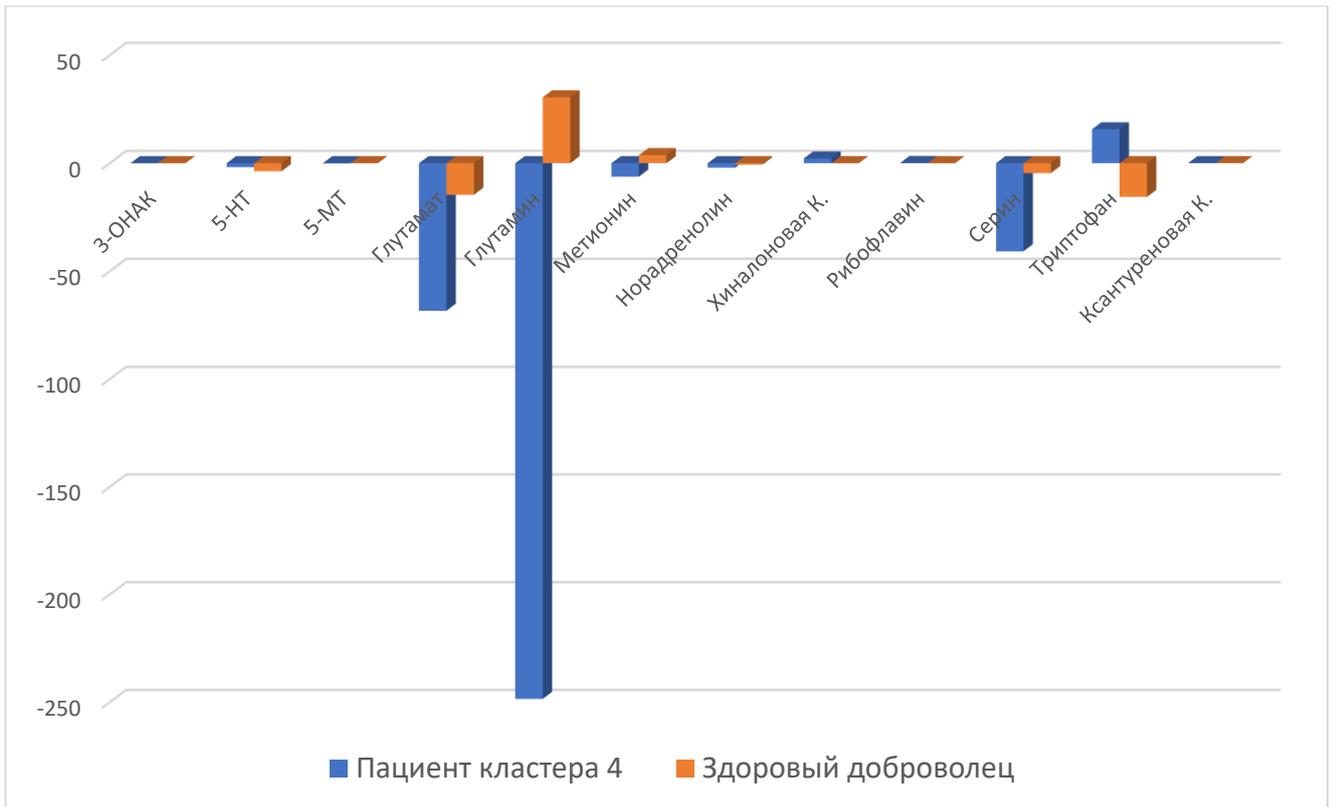
Электрокардиография: фибрилляция предсердий с ЧСС= 86-153 уд/мин, электрическая ось SI-SII-SIII Соколов=39,7, желудочковая экстрасистолия

Рентгенография органов грудной клетки: на обзорных рентгенограммах органов грудной клетки в прямой проекции лежа определяется выраженное расширение сердечной тени в поперечнике, в нижнем отделе справа жидкость. Видимых отделах легких без явных очаговых и инфильтративных теней. Органы средостения несколько смещены влево в нижнем отделе. Легочный рисунок усилен. Корни легких прикрыты тенью сердца. Заключение: Кардиомегалия. Малый гидроторакс справа

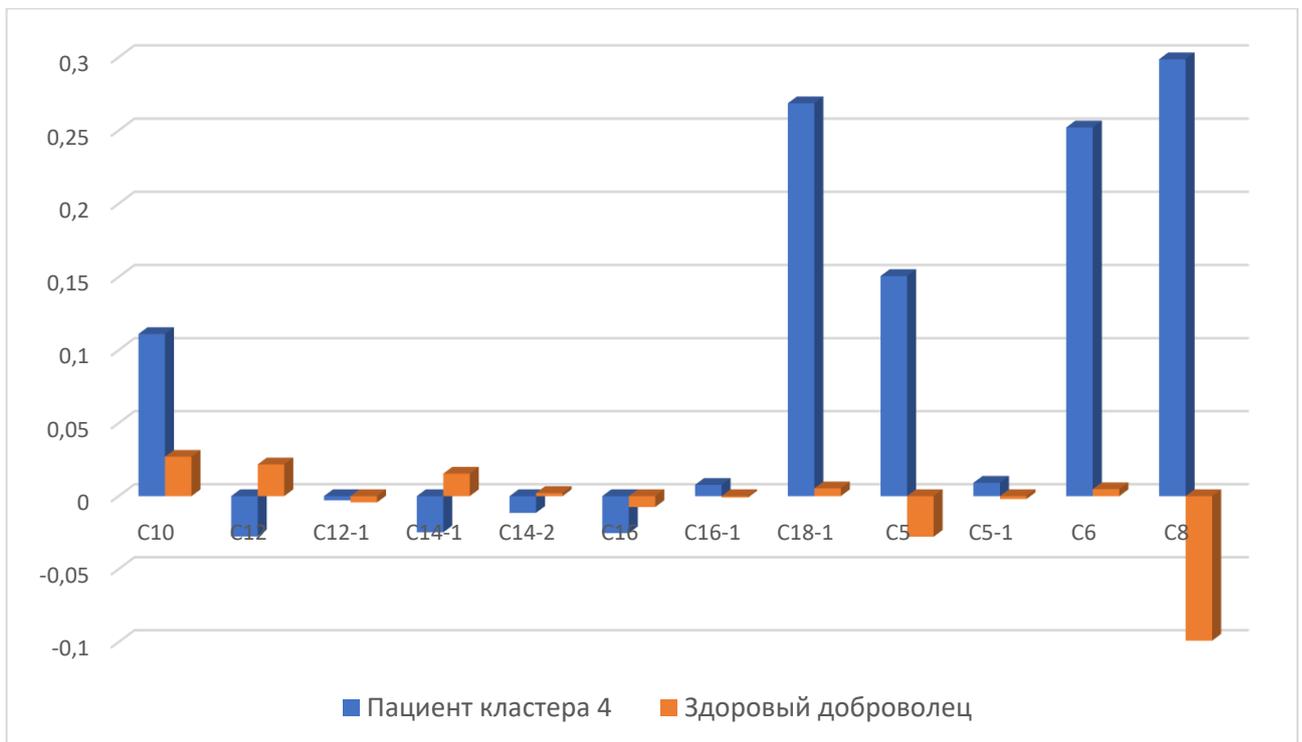
Эхокардиография: Левое предсердие: передне-задний размер 5,2 см. ОЛП 132 мл. ИОЛП 60 мл/м². Левый желудочек КДР 6,4 см, КСР 5,8 см; КДО 288 мл, КСО 211 мл, УО 77 мл. Индекс КДО 132 мл/м². ТМЖП 1,2 см, ТЗСЛЖ 1,2 см. ИММЛЖ 188 г/м², ОТС 0,37. Сократительная функция левого желудочка: диффузно снижена ФВ 26%. Нарушение локальной сократимости: четких зон гипокинезии на момент осмотра нет. Правое предсердие: в 4-х камерной позиции ОПП 97 мл. ИОПП 44 мл/м². Правый желудочек: базальный диаметр 4,6 см.

Аортальный клапан: 3-х створчатый, створки уплотнены, мелкие кальцинаты на створках. Раскрытие створок в систолу в пределах нормы. Митральный клапан: створки уплотнены, мелкие кальцинаты на створках. Подвижность створок нормальная. Трикуспидальный клапан: створки не изменены, подвижность створок без особенностей. НПВ расширена, 2,5 см. Реакция нижней полой вены на фазы дыхания: меньше 50%. Расхождение листков перикарда по задней стенке ЛЖ 8 мм, за ПП 15 мм, за ПЖ 7 мм, за боковой стенкой ЛЖ 10 мм. Допплеровское исследование внутрисердечных кровотоков МР 2 степени, ТР 2 степени. Расчетное систолическое давление в легочной артерии: 49 мм.рт.ст. Диастолическая функция миокарда левого желудочка не оценивалась — нарушение ритма. Заключение: Расширение левого предсердия, левого желудочка, правого предсердия, правого желудочка. Экцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка. Глобальная сократительная способность миокарда левого желудочка диффузно снижена (ФВ 26 %). Уплотнение стенок аорты. Уплотнение и кальциноз структур аортального клапана, митрального клапана. Недостаточность митрального клапана 2 ст. Недостаточность трикуспидального клапана 2 ст. Умеренная легочная гипертензия (СДЛА 49 мм рт.ст.). Умеренное количество жидкости в полости перикарда (около 200 мл).

Таким образом у пациента – СНнФВ, признаки дилатации полостей сердца и легочной гипертензии. По эхокардиографическим характеристикам пациент может относиться как к кластеру 2, так и к кластеру 3 или 4. Для верификации фенотипа ХСН была использована кластеризация на основе метаболомного анализа, в результате которой было установлено наличие у пациента 4 метаболомного кластера – фенотип «Тяжелая декомпенсация ХСН». Сравнение значимых в кластеризации метаболитов пациента и здорового добровольца представлены в Рисунке 45.



А) Метаболиты катаболизма триптофана, аминокислоты и норадреналин



Б) Ацилкарнитины

Рисунок 45 – Сравнение уровней значимых в кластеризации метаболитов у пациента, относящегося к кластеру 4 и здорового добровольца

Так как кластер 4 характеризуется более тяжелым клиническим состоянием пациентов, нарушением функции почек и наличием гипотонии, то лечение этой категории пациентов должно быть осторожным в отношении быстрой титрации ОМТ. Значимое повышение ацилкарнитинов, характеризующее этот кластер говорит о выраженных застойных явлениях и обуславливает необходимость стартовой интенсивной диуретической терапии. Особое внимание должно быть уделено ритмурежению, что в данном случае может быть достигнуто добавлением к терапии дигоксина. Наконец, характерные для этого кластера нарушения сигнализации NO заставляют задуматься о применении дополнительных лекарственных средств, в частности верицигуата.

Пациенту была назначена стартовая терапия:

1. Фуросемид 80 мг в/в
2. Сакубитрил/валсартан 50 мг x 2р/д
3. Дапаглифлозин 10 мг
4. Верошпирон 50 мг
5. Метопролол сукцинат 25 мг
6. Дигоксин 0,25 мг
7. Верицигуат 2,5 мг
8. Равароксабан 20 мг
9. Аторвастатин 20 мг
10. Аллопуринол 100 мг

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Представление о развитии и прогрессировании ХСН базируется в настоящее время на концепциях ремоделирования сердца и сердечно-сосудистого континуума, предложенных в 1991 году Dzau V. и Braunwald E. [89]. Понятие «ремоделирование сердца» определяется как молекулярные, клеточные и интерстициальные изменения, которые клинически проявляются в виде изменений размера, формы и функции сердца в ответ на действие патологических факторов. При этом ремоделирование происходит почти в середине континуума, и ему предшествует целый каскад событий на уровне метаболизма миокарда, нарушений процессов нейрогуморальной регуляции, апоптоза и электромеханической диссоциации. ХСН, по сути, является терминальной стадией сердечно-сосудистого континуума. Однако достижения последних десятилетий в отношении разработки новых способов диагностики и лечения этого синдрома позволяют остановить процесс прогрессирования ремоделирования, а также предотвратить дальнейшее усугубление нейрогуморальных нарушений и нарушений метаболизма клеток, что, несомненно, ведет к улучшению прогноза при ХСН. Течение ХСН может значительно различаться в зависимости от целого ряда факторов: причины развития, возраста, пола, наличия сопутствующих заболеваний, характера структурных и функциональных нарушений сердца и других факторов. Именно эти факторы учитываются при создании различных классификации ХСН (то есть распределение пациентов по общим характеристикам), которые своей задачей ставят выделение вариантов ХСН, которые могут определить подходы к лечению этих групп пациентов. Крайне важно правильно подобрать классификационные признаки, чтобы они отражали патогенетические процессы, лежащие в основе развития ХСН в конкретном случае. Экспертами предложены и обсуждаются разные варианты классификации ХСН. Особую актуальность приобретает вопрос выявления риска развития ХСН на первых этапах сердечно-сосудистого континуума для своевременного начала терапевтических вмешательств и профилактики развития симптоматической ХСН [52]. Таким образом, изменения

представлений об эволюции ХСН заставили задуматься о пересмотре имеющейся классификации ХСН.

Пересмотр классификации ведет за собой необходимость разработки новых методов диагностики для новых фенотипов или стадий ХСН. С учетом значимости метаболических нарушений при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, особенно при хронической сердечной недостаточности (ХСН), и подтвержденной эффективности метаболомного профилирования для выявления этих изменений [69, 142], в данном исследовании был проведен анализ возможности применения метаболомного профилирования для диагностики различных фенотипов и стадий ХСН на основе существующих и современных классификаций ХСН. Далее будут подробно обсуждены изученные классификации и диагностические возможности метаболомного профилирования для верификации фенотипов по ФВ и стадий ХСН, а также для фенотипирования ХСН.

Известно, что основными факторами развития ремоделирования сердца являются такие заболевания и состояния, как АГ, СД 2 типа, ожирение, ИБС, нарушения ритма сердца, кардиомиопатии, хроническая обструктивная болезнь легких и кардиотоксичность. По промежуточным данным исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН, в этиологической структуре ХСН основная роль отводится АГ (75,8%) и ИБС (48,5%) [42]. Такие эпидемиологические данные легли в основу разработки дизайна настоящего исследования, в ходе которого пациенты ССЗ были разделены на 3 группы: пациенты с АГ, пациенты с ИБС и группа пациентов с ХСН, развившейся как осложнение АГ и/или ИБС. Все другие состояния, которые могли привести к развитию ХСН, стали критериями невключения в исследование. Строгость критериев отбора была обусловлена необходимостью минимизации возможного влияния других факторов на изменения метаболомного профиля.

На первом этапе был проведен сравнительный анализ метаболомных профилей лиц без признаков ССЗ и пациентов с АГ, ИБС и ХСН. Было установлено, что метаболомный профиль пациентов 4-х групп различается, причем наиболее значимые различия получены для 25 метаболитов (группа средне- и длинноцепочечных ацилкарнитинов (С-0, С6-DC, С-10-1 С16-1-ОН), метаболиты

цикла мочевины (аргинин, аспарагин, аспартагная кислота), метаболиты катаболизма триптофана (5-метокситриптамин, триптамин, ксантуреновая кислота, антраниловая кислота, 3-ОН-антраниловая кислота), нейромедиаторы (норадреналин, серотонин) метаболиты ацетилхолина (бетаин, метионин, глицин) и аминокислоты (тирозин, карнозин, цитидин, таурин, серин) [26].

Воспаление рассматривается как один из базовых механизмов прогрессирования ССЗ. Последние годы активно обсуждается роль продуктов катаболизма триптофана в индукции воспаления [231]. Как правило, триптофан участвует в трех основных метаболических путях, включая путь производства серотонина, путь кинуренина и путь индола [209]. В настоящем исследовании было установлено, что для пациентов с ССЗ характерно нарушение обмена триптофана. Следуя по ССК, можно отметить, что на этапе развития ИБС отмечается повышение уровня кинуренина и его производных, метаболитов катаболизма триптофана, что подтверждает гипотезу активации провоспалительных сигнальных путей при ИБС [58]. Данная связь подтверждается наличием корреляции с уровнем СРБ и мочевой кислоты всех основных катаболитов КП: кинуренина, кинуреновой кислоты, хинолоновой кислоты. В дальнейшем при развитии ХСН отмечается снижение уровня триптофана и снижение метаболитов кинуренинового и серотонинового путей, что указывает на ускорение их деградации во время воспаления, вызванного сердечно-сосудистой дисрегуляцией. Важно отметить, что при сравнении уровня катаболитов триптофана в группах пациентов с ИБС и ХСН ишемического генеза отмечается снижение их значений в группе ХСН [48]. Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что активное воспаление на этапе прогрессирования атеросклероза и развития ИБС снижается после перенесенных коронарных событий, гибели кардиомиоцитов и замещения их фиброзной тканью. Необходимо подчеркнуть, что именно снижение концентраций катаболитов КП отличает группу СНсФВ от группы пациентов с СНнФВ и СНунФВ. При этом в группе пациентов с ХСН+ИБС значения превышают таковые в группе ХСН+АГ. В ранее опубликованных работах установлена связь усиленного преобразования триптофана по кинурениновому

пути с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти (ССС) [115]. Ускорение этого преобразования имеет сильную связь с окислительным стрессом, воспалением и иммунной активацией. Считается, что индоламин-2,3-диоксигеназа (ИДО) играет незначительную роль в метаболизме триптофана при нормальных обстоятельствах, но активация экспрессии этого фермента провоспалительными цитокинами способствует распаду триптофана по КП с увеличением продукции хинолиновой и ксантуреновой кислот. Кроме того, увеличивается и экспрессия фермента кинуренинмонооксигеназы, приводящей к повышенному образованию хинолиновой и ксантуреновой кислот. Стоит отметить, что последняя вносит существенный вклад в развитие метаболического синдрома и диабета [48]. Гамма-интерферон считается наиболее мощным цитокином-индуктором ИДО, который после связывания с промоторной областью ИДО, индуцирует его экспрессию в различных типах клеток [64, 113, 114, 119]. Метаболизм триптофана играет ключевую роль в контроле гипервоспаления и индукции долгосрочной иммунной толерантности. Эти эффекты обусловлены способностью ИДО изменять локальный и системный баланс кинуренина и триптофана. Этот баланс оказывает прямое влияние на метаболические и иммунные сигнальные пути, которые регулируют противовоспалительный ответ в клетках, обладающих активностью ИДО, таких как антиген-презентирующие клетки и эпителиальные клетки. Более того, этот баланс изменяет функцию соседних клеток, например, Т-лимфоцитов, создавая локальную (а иногда и системную) среду с повышенным содержанием кинуренина и сниженным уровнем триптофана [212]. Несмотря на то, что степень нарушения катаболизма триптофана может различаться в зависимости от заболевания, в недавнем исследовании комплексного анализа метаболизма триптофана при 13 различных хронических воспалительных заболеваниях было установлено, что нарушение метаболизма триптофана по КП является объединяющей чертой хронических воспалительных заболеваний [213]. Связь между метаболитами КП и системным воспалительным ответом при ИБС была продемонстрирована в исследовании, проведенном Фаруком А. и его коллегами во время операции аортокоронарного шунтирования [214]. В ходе исследования было

отмечено повышение уровней кинуренина, ИЛ-6 и количества лейкоцитов в плазме крови во время АКШ. Однако соотношение триптофан/кинуренин было снижено. Также было обнаружено, что существует положительная корреляция между уровнями лейкоцитов и ИЛ-6, в то время как соотношение триптофан/кинуренин демонстрировало отрицательную корреляционную связь с количеством лейкоцитов [48]. Аналогичные изменения в виде снижения уровня циркулирующего триптофана и нарушения соотношения кинуренин/триптофан характерно для пациентов с ожирением [157, 216, 225]. Кроме того, для ожирения характерно снижение уровня серотонина (5-НТ) и повышение уровня его метаболита 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-НИАА). Эти результаты согласуются с гипотезой о сдвиге деградации триптофана под влиянием активности ИДО в сторону пути кинуренина в ущерб пути синтеза серотонина при ожирении [227].

Когортное исследование здоровья Nordaland предоставило важные данные о связи метаболитов КП с сердечно-сосудистой смертностью. В частности, в этом исследовании было установлено, что уровень СРБ положительно коррелирует с уровнями кинуренина, 3-гидроксикинуренина и 3-гидроксиантраниловой кислоты, и отрицательно коррелирует с уровнями ксантуреновой кислоты и триптофана. В настоящем исследовании получены аналогичные данные о положительной корреляции умеренной силы СРБ с уровнем кинуренина и кинурениновой кислоты у пациентов с ССЗ. Результаты исследования Nordaland показали, что кинуренин и антраниловая кислота были положительно связаны с риском смертности от всех причин, в то время как триптофан и ксантуриновая кислота напротив ассоциировались с благоприятным прогнозом. Причем выявлена связь метаболитов КП с сердечно-сосудистой смертностью [121, 167].

Появляется все больше доказательств связи катаболизма триптофана с развитием СН, что во многом объясняется вкладом воспаления в патогенез ремоделирования сердца и микрососудистой дисфункции. Так, работа Lund et al. усиливает и подтверждает связь СН с повышением уровней кинуренина, хинолоновой кислоты и других метаболитов КП вне зависимости от наличия ИБС.

Сравнивая прогностическую ценность NT-proBN и кинуренина в отношении развития тяжелой систолической дисфункции, кинуренин продемонстрировал более высокую точность [171]. При этом в серии работ было показано, что повышенные уровни метаболитов КП ассоциировались с большей смертностью от всех причин у пациентов с ХСН [147, 170, 202]. Особый интерес представляет обнаружение обратной зависимости между уровнями ксантуриновой кислоты и смертностью: увеличение уровня которой было последовательно связано с уменьшением смертности как у пациентов с ХСН, так и в контрольной группе. Оценка кинуренина в двух независимых проспективных когортах пациентов с ХСН и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором для первичной профилактики внезапной сердечной смерти, также показала связь повышенной концентрации этого маркера со смертностью [225]. Таким образом, метаболиты кинуренинового пути и связанные с ними ферменты играют важную роль в оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний и могут использоваться в качестве биомаркеров для предсказания серьезных сердечно-сосудистых событий. Учитывая накопленный опыт, большинство исследователей различных клинических направлений: онкология, гастроэнтерология, неврология и кардиология, сходятся во мнении о роли катаболизма триптофана в различных физиологических и патологических процессах и возможности разработки новых терапевтических подходов, направленных на регуляцию этих процессов [228, 229, 230, 232]. Такие ферменты, как ИДО, триптофан-2,3-дегидрогеназа, кинуренин-3-монооксигеназа и триптофан гидроксилаза, существенно влияют на скорость и направление метаболизма триптофана, что делает их основными мишенями для разработки фармакологических препаратов. Эти ферменты могут экспрессироваться в различных органах, тканях и клетках сердечно-сосудистой системы. Наиболее важными клеточными типами являются кардиомиоциты, эндотелиальные клетки, фибробласты, гладкомышечные клетки и иммунные клетки. Экспрессия РНК ферментов в этих клетках может различаться. Согласно данным Human Protein Atlas¹, экспрессия ИДО, который является ферментом,

¹ <http://www.proteinatlas.org>

ограничивающим скорость КП, не обнаруживается в кардиомиоцитах, фибробластах и дендритных клетках у здоровых людей. Однако этот фермент присутствует в низких концентрациях в эндотелиальных, гладкомышечных и Т-клетках и высокой концентрации в макрофагах и моноцитах. Это подтверждается транскриптомным анализом тканей здорового человека [120]. В последние годы значительное внимание уделяется исследованию ингибиторов этих ферментов, поскольку нарушения в метаболизме триптофана оказывают значительное влияние на возникновение и развитие широкого спектра заболеваний. Исследования ингибиторов ИДО показало их потенциал в улучшении противоопухолевого иммунного ответа, что особенно актуально при лечении рака [87, 98]. Сейчас активно исследуются комбинации ингибиторов ИДО с другими препаратами, особенно с ингибиторами контрольных точек иммунитета, такими как ингибиторы PD-1 и CTLA-4. Данные комбинационные подходы имеют целью улучшить эффективность противоопухолевой терапии за счет синергетического действия на иммунную систему [237].

Таким образом, полученные в ходе настоящего исследования данные в отношении изменения катаболизма триптофана представляют интерес для дальнейшего изучения возможностей терапии, направленной на регуляцию метаболизма триптофана, как потенциально выгодной терапевтической стратегии лечения ССЗ.

Учитывая центральную роль сигнализации NO в эндотелиальной функции, пролиферации гладких мышц, тромбозе и воспалении, дисфункция NOS является мощным фактором патофизиологии ССЗ [154]. Метаболиты, которые наиболее значительно дифференцировали рассматриваемые группы, в настоящем исследовании были связаны с промежуточными продуктами метаболизма аргинина, преимущественно включающими путь цикла мочевины. L-аргинин является основным субстратом NOS для производства NO [214]. По сравнению с симметричным диметиларгинином (СДМА), асимметричный диметиларгинин (АДМА) ингибирует эндогенную NOS и, следовательно, снижает соотношение AOR; таким образом, повышение уровней АДМА предполагает ингибирование

производства NO. В настоящее время есть веские доказательства того, что NO имеет важные аутокринные и паракринные эффекты в миокарде в физиологических условиях. NO, как правило, играет адаптивную роль, влияя на инотропную функцию, регулируя диастолическую функцию, частоту сердечных сокращений и β -адренергическую реакцию. Исследования на сегодняшний день показывают, что сокращение экспрессии или активности eNOS может приводить к дезадаптивным реакциям. Однако пространственные и временные характеристики этих изменений и их связь с тяжестью заболевания остаются плохо изученными [84]. Настоящее исследование подчеркивает связь дефицита субстрата NOS с прогрессированием ССЗ, в частности ХСН. Был описан альтернативный путь метаболизма аргинина, связанный с повышенной активностью аргиназы, которая синтезирует орнитин из аргинина, что коррелирует со снижением уровня NO. Известно, что провоспалительные и проразрешающие макрофаги (оба присутствуют в прогрессировании и регрессии атеросклероза соответственно) определяются экспрессией в них ферментов, метаболизирующих аргинин. В провоспалительных макрофагах аргинин используется для производства NO, тогда как в проразрешающих макрофагах он превращается в орнитин. Еще одним значимым метаболитом аргинина служит гомаргинин, который синтезируется из аргинина и лизина. Предполагается, что гомаргинин играет защитную роль в ССЗ и атеросклерозе. Доказано, что низкие концентрации гомаргинина являются независимым предиктором смерти у пациентов с ХСН [234]. Наибольшее значение нарушение метаболизма аргинина имеет при СНсФВ. Так, у пациентов с этим фенотипом установлена ассоциация патофизиологических изменений сердца были обнаружены с низкой концентрацией аргинина, высокой концентрацией АДМА и снижением соотношения Аргинин/АДМА в крови [235]. А высокие циркулирующие концентрации гомаргинина коррелировали с лучшей переносимостью физических нагрузок и более легким течением СН. Влияние сигнального пути Аргинин/NO в патофизиологии СНсФВ было продемонстрировано в модели ожирения на крысах. Авторы обнаружили значимое снижение циркулирующего аргинина и пришли к выводу, что воспалительные

клетки в крови и сердце потребляют аргинин и, вероятно, гомоаргинин через аргиназу 1 и индуцируемую NO синтазу и выделяют орнитин и цитруллин. В сочетании с доказательствами снижения оборота NO у крыс было высказано предположение, что биодоступность аргинина ниже для эндотелиальной NO-синтазы [68]. Таким образом даже нормальные уровни аргинина могут ассоциироваться с нарушением продукции NO[^] как следствие снижения его биодоступности. Глобальный коэффициент биодоступности аргинина может определяться как отношение уровней L-аргинина к сумме уровней его основных метаболитов (L-аргинин / [L-цитруллин+L-орнитин]) [117]. Именно снижение соотношения аргинин/орнитин является предиктором сердечно-сосудистой смерти [57].

Ранее проведенные исследования метаболомного профилирования подтверждают связь преимущественно длинноцепочечных ацилкарнитинов с ССЗ и демонстрируют их влияние на прогноз [127, 128, 212]. Так, в систематическом обзоре, опубликованном в 2017 г., было показано, что лица с более высокими уровнями коротко-, средне-, и длинноцепочечных ацилкарнитинов имели повышенный риск ССЗ [81]. По-видимому, это объясняется значимостью ацилкарнитинов в энергетическом метаболизме, а именно в окислении жирных кислот, обеспечивающем до 95% выработки АТФ сердцем [69]. При смещении баланса и замедлении ОЖК происходит накопление неполностью окисленных жирных кислот в митохондриях, что способствует липотоксичности и внутриклеточному ацидозу, усиливающим угнетение выработки энергии в КМЦ и усугубляющим оксидативный стресс, что приводит к деградации органелл, к апоптозу КМЦ и в конечном итоге гибели жизнеспособного миокарда [169, 189, 190, 204]. В свою очередь, действительно, несколько работ показали связь АК с ХСН и систолической дисфункцией [63, 192]. В экспериментальных работах на мышинных моделях авторы описывают данные изменения в рамках десинхронизации окисления глюкозы и ЖК в КМЦ гипертрофированного миокарда с ингибированием митохондриального фермента CPT-1/2 и рецепторов

PPAR α , PGC1 α непосредственно избытком АК, что приводит к ограничению β -окисления и формированию липотоксичности [190].

В настоящем исследовании наблюдались значительные различия в уровне таких аминокислот, как ВСАА, аланина и тирозина, являющегося ароматической кислотой. Связь аминокислот плазмы (в частности, валина, лейцина, изолейцина, аланина и пролина) с развитием ССЗ была показана в ряде исследований [103, 134, 214]. В экспериментальных моделях была доказана роль ВСАА в развитии ССЗ. В мышинной модели при нарушении катаболизма ВСАА и их накоплении подавляется метаболизм глюкозы. Накопление ВСАА сопровождалось повышением восприимчивости миокарда к ишемической и реперфузионной травме [210]. Усиление же катаболизма ВСАА или нормализация использования глюкозы приводили к уменьшению повреждения. В другом экспериментальном исследовании перегрузка давлением приводила к нарушению катаболизма ВСАА и окислительному стрессу [78]. Постоянное накопление ВСАА у метаболически скомпрометированных мышей замедляет метаболизм глюкозы и усиливает уязвимость к ишемической реперфузионной травме. При этом было продемонстрировано, что усиление метаболизма ВСАА способствует использованию жирных кислот сердцем и в конечном итоге восстановлению систолической и диастолической функций сердца. Ароматические аминокислоты фенилаланин и тирозин принимают участие в катаболизме как ацетил-КоА, так и фумарата. Цикл орнитина поддерживает цикл Кори, который использует аланин/лактат и, следовательно, является частью энергетического метаболизма [209]. Одним из основных путей метаболизма фенилаланина является его преобразование в тирозин. В свою очередь, роль тирозина заключается в его использовании в разных тканях для синтеза катехоламинов (дофамин, норадреналин, адреналин), йодтиронинов (тироксин, трийодтиронин) и пигмента меланина [5]. Считается, что влияние тирозина на ССС связано с регуляцией катехоламинов [5]. В настоящем исследовании наиболее высокие уровни тирозина были обнаружены у пациентов группы ХСН [5, 46]. Это может быть объяснено предположением Mahbub M.H. и соавт., которые показали, что АА имеют

гидрофобные или громоздкие остатки, которые могут быть релевантны для связывания биоактивных пептидов с ангиотензин-превращающим ферментом, тем самым увеличивая его активность [32]. Наши данные согласуются с результатами, полученными Juan C. и соавт., которые установили значимое повышение уровня фенилаланина у пациентов с ИБС по сравнению с контрольной группой и группой ИБС без ИМ [5, 178].

Еще одним наблюдением стало постепенное снижение уровня норадреналина и адреналина по мере прогрессирования ССЗ, с наиболее низкими значениями у пациентов симптомной ХСН. Это связано, в первую очередь, с терапией, которую принимали включенные в исследование пациенты. Так, группа пациентов с ХСН получала наиболее мощную нейрогуморальную блокаду (комбинация β -блокаторов, АРНИ или иАПФ). Это предположение было подтверждено данными анализа влияния этих классов препаратов на уровень норадреналина, который подтвердил снижение нейромедиатора у пациентов, получающих терапию.

Таким образом, установлено, что изменения метаболомного профиля затрагивают нарушение энергетического обмена уже на ранних стадиях ССК и по мере прогрессирования ССЗ усугубляются. Выявленные нарушения в метаболических путях свидетельствуют об активации воспаления, окислительного стресса, нарушениях синтеза белков, что в дальнейшем приводит к апоптозу, гипертрофии КМ, фиброзу и, как следствие, к ремоделированию миокарда. Полученные различия метаболомного профиля пациентов с АГ, ИБС и ХСН, осложнившей течение этих заболеваний, демонстрирует возможность использования метаболомного профилирования для дифференциации ССЗ.

После того, как было доказано, что метаболомный профиль позволяет дифференцировать пациентов с различными ССЗ и верифицировать наличие ХСН, была проведена перегруппировка пациентов с ССЗ в соответствии с классификацией ХСН по этапам ССК. Предпосылками для создания этой классификации, как уже было сказано ранее, стала необходимость сменить фокус в сторону профилактики развития симптомной ХСН, прогноз которой остается

крайне неутешительным. Первоначально классификация по стадиям, соответствующим ССК, была предложена Американским кардиологическим сообществом (АСС/АНА) в 2005 г. Этот способ классификации хронической сердечной недостаточности основывается на оценке совокупности заболеваний и предлагает следующие стадии: стадия А – пациенты с риском развития ХСН, но без симптомов или признаков заболевания, отсутствием структурных изменений сердца, а также без генетических маркеров и биомаркеров; стадия В – наличие структурных изменений сердца без признаков ХСН; стадия С – ремоделирование сердца с симптомами ХСН; стадия D – пациенты с крайне тяжелым течением заболевания, требующие высокотехнологичных методов лечения, таких как имплантация искусственного левого желудочка или трансплантация сердца [50]. С одной стороны, такая классификация учитывает важность выявления пациентов с признаками ремоделирования миокарда на доклиническом этапе (до появления симптомов). Еще одним ее преимуществом является ее универсальность в отношении применения как для пациентов с СНнФВ, так и для пациентов с СНсФВ. В то же время проведенные ранее РКИ основывались в основном на классификации по ФВ и не учитывали классификацию по стадиям, поэтому основные клинические рекомендации по лечению пациентов, имеющиеся на сегодняшний день, не учитывают эти стадии. Еще одним спорным вопросом остается выделение стадии А, к которой, по сути, относятся все лица с ФР ССЗ (АГ, ожирение, СД 2 типа, ИБС), являющимися самыми распространенными заболеваниями повсеместно. Популяционные исследования показывают, что к стадии А относится до 40% взрослого населения [174]. Такие наблюдения ставят под сомнение необходимость отнесения пациентов с общими для множества хронических заболеваний ФР к категории лиц с ХСН. Проект новой классификации ХСН РКО 2023 года предложил несколько модифицированную классификационную модель, в которой пациенты с ССЗ разделяются на 4 группы:

- 1) Риск развития сердечной недостаточности – наличие заболеваний и состояний, которые представляют высокий риск развития ХСН. На этом этапе

отсутствуют симптомы и признаки ХСН, структурное поражение сердца, а также генетические маркеры и биомаркеры.

2) Предсердечная недостаточность – отсутствие симптомов и признаков ХСН в настоящем и прошлом, но наличие признаков структурного и/или функционального поражения сердца и/или повышение уровня мозгового натрийуретического пептида.

3) Проявляющаяся клинически сердечная недостаточность (стадия 1) – наличие симптомов и признаков ХСН в настоящем или прошлом, вызванных нарушением структуры и/или функции сердца.

4) Далеко зашедшая, клинически тяжелая сердечная недостаточность (стадия 2) – тяжелые симптомы и признаки ХСН в покое, повторные госпитализации по поводу ХСН, несмотря на попытки оптимизации терапии ХСН или непереносимость терапии [32].

В настоящем исследовании 408 пациентов с ССЗ были отнесены к вышеописанным 4 стадиям. Результаты исследования продемонстрировали, что группа высокого риска на 73,8% была представлена пациентами с АГ, в то время как группа предсердечной недостаточности на 80% состояла из пациентов с ИБС и только на 20% из пациентов с АГ. Все пациенты группы ХСН, осложнившей течение АГ (пациенты с фенотипами СНсФВ и СНунФВ), относились к ХСН стадии 1. Группа пациентов со стадией 2 была представлена ХСН ишемической этиологии. Таким образом, распределение пациентов по стадиям ХСН подтверждает распределение пациентов по этапам сердечно-сосудистого континуума. Далее проводилось попарное поэтапное сравнение пациентов различных групп по новой классификации. Обнаружено, что метаболомный профиль пациентов с предсердечной недостаточностью значительно отличался от профиля пациентов с высоким риском ХСН. Для пациентов с предсердечной недостаточностью было характерно: снижение уровня нейромедиаторов; повышение уровня диметиларгининов, ассоциированных, по данным литературы, с наличием атеросклероза [151], и повышение метаболитов КП катаболизма триптофана, связанных с активацией провоспалительных цитокинов [231],

снижение метаболитов серотонинового пути катаболизма триптофана; повышение ацилкарнитинов с короткой и длинной цепью и, наконец, повышение ТМАО. Полученные данные могут объясняться превалированием ИБС в структуре группы «предсердечная недостаточность» и являться в большей степени характеристикой прогрессирующего атеросклероза. Однако для ответа на этот вопрос требуются дополнительные исследования. При сравнении группы предсердечная недостаточность и ХСН стадии 1 установлено, что для симптомной ХСН характерен другой паттерн метаболомного профиля: снижение метаболитов, участвующих в образовании NO. Сигнальный путь NO–pГЦ–цГМФ регулирует биоэнергетику клеток и представляет собой один из ключевых механизмов поддержания гомеостаза тканей и органов [6]. Дефицит АТФ, который служит источником и энергетическим субстратом для синтеза нуклеотидов – АМФ и гуанозинмонофосфата (ГМФ), приводит к снижению образования из ГМФ цГМФ – активатора протеинкиназы G (ПКГ) [6]. Подавление этого пути уменьшает вазопротективные (снижение пред- и постнагрузки на сердце в результате вазодилатации) и кардиопротективные (уменьшение гипертрофии, апоптоза) свойства ПКГ.

Для 2 стадии ХСН (по сравнению с 1-й стадией) характерно значимое повышение длинноцепочечных ацилкарнитинов и активация катаболизма триптофана по КП, что, вероятно, объясняется вовлечением в патологический процесс многих органов и систем в результате застоя, включая почки и печень. Таким образом, изменения метаболомного профиля на разных стадиях подтверждают патогенетическую обоснованность предложенной классификации.

Полученные в настоящем исследовании данные перекликаются с данными Мей-Линг Ченга и соавт., которые оценивали метаболомные профили пациентов с ХСН на разных стадиях. Авторами были продемонстрированы значительные различия концентрации метаболитов в плазме крови, таких как гистидин, фенилаланин, орнитин, спермин, спермидин, фосфатидилхолины и таурин, среди пациентов на разных стадиях СН. Как и в нашем исследовании, для пациентов с наиболее тяжелым течением ХСН было характерно нарушение цикла глутамат-

орнитин-пролин и снижение уровня гистидина, аргинина и глутамина. Как уже говорилось ранее, при СН происходит смещение баланса в сторону гликолиза. Гистидин, который может быть преобразован в глутамат, попадает в цикл Кребса в виде альфа-кетоглутарата, который снабжает орнитин. Глюкоза может быть преобразована в фосфорибосилпирофосфат, который необходим для биосинтеза гистидина. Чрезмерное потребление глюкозы в качестве источника энергии может ухудшить способность клеток восполнять дефицит гистидина [137]. Аналогично данным представленного исследования, в настоящей работе было установлено снижение аргинина и гомаргинина, аминокислот, участвующих в синтезе NO.

Так как основной целью работы была оценка возможности использования метаболомного профилирования для диагностики ХСН, были использованы методы машинного обучения как наиболее перспективного метода оценки метаболомных данных и построены классификационные модели попарного различия стадий.

В результате было установлено, что вышеописанная методика позволяет с большой диагностической точностью верифицировать предсердную недостаточность как при сравнении с группой высокого риска СН, так и при сравнении с группой стадии 1. Этот результат представляется крайне важным, так как с клинической точки зрения диагностика предсердной недостаточности вызывает большие трудности. В предложенном проекте рекомендаций РКО 2023 г. критерии диагностики предсердной недостаточности описаны, как «наличие структурных или функциональных нарушений или повышение НУП при отсутствии симптомов и признаков». В клинических рекомендациях АСС/АНА 2022 г. приведены более четкие критерии: морфологические – ИОЛП ≥ 29 мл/м², ИММЛЖ $> 116/95$ г/м², ТПЖ $> 0,42$, ТМЖП ≥ 12 мм; функциональные – ФВ ЛЖ $< 50\%$, GLS $< 16\%$, среднее значение E/e' ≥ 15 , септальное e' < 7 см/с, латеральное e' < 10 см/с, скорость TP $> 2,8$ м/с, СДЛА > 35 мм рт. ст.; биомаркерные – BNP ≥ 35 пг/мл, NT-proBNP ≥ 125 пг/мл [3]. Как видно, для постановки диагноза врачу необходимо оценить и сопоставить большое количество эхокардиографических и лабораторных параметров. Такой подход крайне

неудобен, требует значительных временных затрат и не может найти широкого применения в клинической практике. В связи с этим полученные данные являются обнадеживающими в отношении открытия нового, простого перспективного способа диагностики предсердной недостаточности. Безусловно, для оценки чувствительности и специфичности предложенного в настоящем исследовании подхода необходимы дополнительные исследования на большей выборке пациентов.

Низкая диагностическая значимость методики машинного обучения для дифференции пациентов с ХСН 1 и 2 стадий свидетельствует об отсутствии значимых различий метаболомного профиля у этих пациентов. С клинической точки зрения дополнительные маркеры для диагностики ХСН стадии 2 не имеют большого значения, так как клиническая картина позволяет дифференцировать ХСН стадии 1 и ХСН стадии 2, и дополнительные медикаментозные и немедикаментозные средства лечения будут определяться в первую очередь клиническим статусом пациента.

В настоящее время в клинической практике широко используется способ классификации, который в 2016 году был предложен Европейским кардиологическим обществом и основывался на выделении 3 фенотипов ХСН по уровню фракции выброса ФВЛЖ [2]. Основанием к такому разделению была попытка простимулировать исследования по изучению характеристик, патофизиологии и подходов к лечению пациентов с ФВ ЛЖ 40% – 49% (промежуточной) [32]. Однако последующие годы показали, что ХСН с промежуточной ФВ носит черты как ХСН с сохраненной ФВ, так и ХСН с низкой ФВ. При этом отнесение пациента к подгруппе с умеренной сниженной (промежуточной) или к низкой ФВ ЛЖ полностью зависит от квалификации врача, проводящего эхокардиографию [32]. В 2024 г. были опубликованы результаты анализа, показавшего, что до 7% пациентов имеют ФВ= 40%, и, следовательно, при изменении классификации до 32% группы СНунФВ (ФВ = 40% – 49%, согласно классификации 2016 г.) были реклассифицированы в СНнФВ после изменения классификации в 2021 г. СНнФВ, определяемая как $ФВ \leq 40\%$, была связана с

немного более низким риском смертности (2% – 4%) по сравнению с СНнФВ, определяемой как $EF < 40\%$. Авторы предполагают, что цифры могут быть не точными из-за предпочтения врачей называть обобщенную цифру с 0 или 5 в окончании [124]. Проведенные РКИ не предоставили убедительных данных об эффективности отдельных классов препаратов для этой группы. Таким образом, в клинических рекомендациях для лечения когорты пациентов с СНунФВ предлагается подход ведения, аналогичный таковому для СНнФВ, однако с меньшим уровнем доказательности. Таким образом, признанная на сегодня классификация ХСН по уровню ФВ имеет ряд ограничений и вопросов. В экспертном сообществе стало нарастать сомнение в отношении необходимости такой классификации и выделения подгруппы СНунФВ. В то же время остается не ясным, к какой когорте отнести пациентов с СНунФВ, и насколько такая реклассификация патогенетически обоснована.

Обсуждается роль других факторов, которые могут определять фенотип сопутствующих заболеваний – возраст, пол и т.д. [161]. Одним из таких факторов является изменение системного метаболизма, лежащего в основе запуска сигнальных каскадов основных патофизиологических процессов ХСН: активации нейрогуморальных систем, низкоуровневого воспаления, дисфункции эндотелия, нарушения ионного обмена.

В собственном исследовании было показано, что использование метаболомного профилирования не позволяет классифицировать пациентов по 3 фенотипам ХСН по ФВ. Такое наблюдение послужило поводом попытки перегруппировать пациентов двумя способами, отнеся пациентов с СНунФВ либо к группе СНсФВ, либо к группе СНнФВ. В результате классификационные модели были построены для двух вариантов сравнения:

- 1) СНсФВ против СН и ФВ $< 50\%$;
- 2) СНнФВ против СН и ФВ $> 40\%$.

Установлено, что метаболомное профилирование позволяет с высокой точностью дифференцировать СНсФВ и СН и Ф $< 50\%$, в то время как не позволяет с высокой точностью разделить пациентов с СНнФВ и СН и ФВ $> 40\%$.

Дальнейший сравнительный анализ метаболомного профиля пациентов с СНсФВ и пациентов с СН и ФВ < 50% показал, что для пациентов с систолической дисфункцией характерно повышение уровня ацилкарнитинов. Наши данные полностью согласуются с исследованием Wynn G. Hunter и соавт. [143], в котором сравнивались метаболомные профили пациентов с ХСН и ФВ > 45% и пациентов с систолической дисфункцией (ФВ < 45%) и было показано, что уровни длинноцепочечных АК повышены у пациентов с СНнФВ по сравнению с пациентами с СНсФВ и значительно отличаются от уровней АК здоровых добровольцев, у которых их значение наименьшее [143]. Также в настоящем исследовании значимые различия были получены в концентрациях лизина, лейцина и метаболитах цикла глутамина у пациентов с СНсФВ и пациентов с ФВ Б 50%. Повышение аминокислот было значимым в группе пациентов с СНсФВ, что также согласуется с данными других исследователей [151]. Хотя оригинальное исследование не показало эффективности метаболомного профилирования для дифференциации пациентов по трем фенотипам ХСН на основе ФВ, в исследовании коллег из Китая были выявлены значимые различия метаболомных профилей пациентов с СНсФВ, СНунФВ и СНнФВ [179].

Полученные нами данные отражают сдвиг метаболизма в сторону разобщения гликолиза и ЦТК, который был продемонстрирован в экспериментальных работах [191, 238]. Так, в настоящем исследовании уровень глутамата был значимо повышен у пациентов с СНсФВ по сравнению с ХСН и ФВ < 50% и здоровыми добровольцами. При этом уровень субстрата глутамата–глутамина был снижен у всех пациентов с ХСН по сравнению со здоровыми добровольцами [26]. Накопление глутамата свидетельствует в пользу снижения анаэробных реакций, необходимых для работы ЦТК.

Установлено, что для СНсФВ было характерно повышение уровня норадреналина по сравнению с группой с систолической дисфункцией. Доказано, что окислительный стресс напрямую связан с повышенным тонусом СНС. Хроническая стимуляция β -адренергических рецепторов была напрямую связана с производством митохондриальных ROS через сигнализацию второго мессенджера,

опосредованную адренергическими рецепторами [198]. Хроническая симпатическая активация приводит к ROS-опосредованному инициированию митохондриально-зависимых каскадов гибели клеток. Следовательно, повышение уровня норадреналина у пациентов с СНсФВ свидетельствует в пользу активации САС и усугубления оксидативного стресса.

Таким образом, полученные данные позволяют говорить о том, что нарушения энергетического метаболизма при СНунФВ более схожи с таковыми при СНнФВ, а альтернация метаболизма при СНсФВ имеет свои отличительные особенности. Наши результаты подтверждаются наблюдениями других исследователей, изучавших метаболомный профиль пациентов с СНсФВ. Следовательно, полученные данные ставят под еще большее сомнение выделение фенотипа СНунФВ и свидетельствуют в пользу пересмотра классификации с выделением двух феногрупп СНсФВ и СНнФВ (ФВ < 50%). Более того, добавление вышеописанных метаболитов в классификационную модель машинного обучения, позволило достичь высокой точности верификации СНсФВ в сравнении с СН с ФВ < 50%.

Поскольку ХСН является гетерогенным синдромом, течение которого определяется не только характером ремоделирования миокарда, но и степенью выраженности сопутствующей патологии, метаболомный профиль пациентов с разными вариантами ХСН может различаться. Следовательно, метаболом, отражая системность изменений, может явиться перспективным классификатором ХСН.

В ходе настоящего исследования была проведена кластеризация пациентов с ХСН на основе метаболомного профилирования, которая позволила выделить 4 метаболомных кластера. Построение классификационной модели машинного обучения подтвердило высокую точность методики для разделения групп. Дальнейший сравнительный анализ клинических данных позволил выделить потенциальные фенотипические факторы, различающие метаболомные кластеры (Рисунок 46).

Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	Кластер 4
СНсФВ: 	Метаболический фенотип: 	Ишемическая кардиомиопатия: 	Тяжелая декомпенсация ХСН: 
СНсФВ	СНсФВ / СНнФВ	СНнФВ	СНнФВ
<ul style="list-style-type: none"> • NT-proBNP - 1500 пг/мл • АГ • Ожирение 56% • Дислипидемия • Гипертрофия ЛЖ • Ме ФВ 50% 	<ul style="list-style-type: none"> • NT-proBNP < 850 пг/мл • Ожирение 70% • АГ • Дислипидемия • ПИКС 53,5% • Гипертрофия миокарда • ФВ >40% - 77% 	<ul style="list-style-type: none"> • NT-proBNP - 5000 пг/мл • ИБС 98% • ПИКС 26% • Стенозирующий атеросклероз КА 95% • Реваскуляризация 30% • Правожелудочковая ХСН • Дилатация левых и правых отделов сердца • ФВ <40% - 92% 	<ul style="list-style-type: none"> • NT-proBNP > 8000 пг/мл • ИБС 95% • Постоянная форма ФП 50% • Гиперурикемия • Снижение СКФ • Бивентрикулярная ХСН • Гипотония • Тахисистолия • Дилатация левых отделов сердца • ЛГ
Триптофан-кинурениновый путь Триптофан-серотониновый путь Рибофлавин Норэпинефрин Ацилкарнитины Глутамин Метионин сульфоксид	Триптофан-кинурениновый путь Триптофан-серотониновый путь Рибофлавин Норэпинефрин Глутамин Метионин сульфоксид	Триптофан-кинурениновый путь Триптофан-серотониновый путь Рибофлавин Норэпинефрин Глутамин Метионин сульфоксид Серин	Триптофан-кинурениновый путь Рибофлавин Норэпинефрин Глутамин Ацилкарнитины Метионин сульфоксид

Рисунок 46 – Метаболомные фенотипы хронической сердечной недостаточности

Клинический анализ групп кластеризации, основанной на метаболомном профилировании, показал, что 4 кластера не различались по возрасту. Кластер 1 был представлен пациентами обоего пола, в 56% страдающими ожирением, более высокими цифрами офисного АД по сравнению с группами 3 и 4, 87% наличием признаков дислипидемии. По характеру структурных и функциональных изменений сердца данная группа характеризовалась нормальным размером полостей ЛЖ и ПЖ, дилатацией ЛП, в меньшей степени ПП, гипертрофией миокарда, наличием диастолической дисфункции, преимущественно сохраненной ФВ ЛЖ 50,0 [39,5; 57,25] и ЛГ 1 степени. Средние значения НУП в группе 1 составляли 1500 пг/мл. Метаболомный профиль отражал сдвиг в сторону гликолиза, с нарушением анаплероза ЦТК, с повышением уровня глутамата и относительным снижением триптофана и продуктов его катаболизма. Суммируя вышесказанное, группа имела типичный портрет пациента с СНсФВ, а ведущим патофизиологическим компонентом был оксидативный стресс.

Кластер 2 был наиболее близок по структуре заболеваемости пациентов и фенотипическим признакам к кластеру 1, однако данная группа была на 70% представлена пациентами, страдающими ожирением и большей долей пациентов,

перенесших ИМ (53,5%). Такие анамнестические данные нашли свое отражение в эхокардиографической характеристике пациентов кластера 2, которые имели более низкие средние значения ФВ ЛЖ по сравнению с кластером 1 (46,9+-9,37%) при схожих размерах полостей сердца и степени гипертрофии миокарда. Значения НУП в данной группе были наиболее низкими по сравнению с другими кластерами, что, вероятно, объясняется большой долей ожирения. Для этой группы характерно значимое повышение уровня норадреналина по сравнению с другими группами, более высокий уровень по сравнению с кластером 1 метаболитов триптофан-серотонинового пути и более низкие значения глутамин и метионина. В заключение, кластер 2 имеет фенотипическое сходство с кластером 1, однако пациенты этой группы имеют более выраженные метаболические нарушения вне зависимости от ФВ ЛЖ, что позволило описать этот кластер как «метаболический фенотип». Патолофизиологические особенности этого кластера – прогрессирующий оксидативный стресс и активация САС.

Кластер 3 значимо отличался от предшествующих 2-х по целому ряду параметров. Во-первых, группа была представлена в основном мужчинами (77,6%). Во-вторых, несмотря на наличие стенозирующего атеросклероза КА у 95% пациентов группы, лишь 26% пациентов имели в анамнезе ИМ и 30% реваскуляризацию. Клинически для кластера 3 были характерны признаки правожелудочковой СН – отеки регистрировались в 95,6% случаев, что значимо отличало эту группу от пациентов 2 и 4 кластера, в которых только в половине процентов случаев были отеки. Необходимо отметить, что, по данным других исследователей, дисфункция правого желудочка ассоциирована с неблагоприятным прогнозом [40]. Группа в 90,8% случаев была представлена пациентами с СНнФВ и СНунФВ и имела самые низкие средние значения ФВ (37,24+-10,49). Характер ремоделирования сердца значимо отличался от предшествующих 2-х групп наличием дилатации всех полостей сердца. Значения НУП в 2 раза превышали таковые в кластере 1 и в 5 раз в кластере 2. Метаболомный профиль демонстрирует повышение накопления продуктов катаболизма триптофана по кинурениновому и серотониновому пути, что может отражать

активацию воспаления. Резюмируя, метаболомный кластер 3 наиболее соответствует клиническому описанию «ишемическая кардиомиопатия».

Кластер 4 – самая малочисленная группа, представленная коморбидными пациентами с ИБС, гиперурикемией в 87,5% случаев, с ожирением (44%) и ХБП преимущественно 3 стадии (72,2%), наличием постоянной формы ФП в 50% случаев, проявляющейся тахисистолией, гипотонией. Отличительной особенностью этой группы является наличие тяжелой бивентрикулярной сердечной недостаточности с наиболее выраженным дилатационным поражением сердца, преимущественно низкой и умеренно сниженной ФВ (35%) и высокой ЛГ (48+-16 мм. рт. ст.) [27; 50]. Для этой группы характерно повышение всех групп метаболитов, по сравнению с другими группами, в особенности АК. Таким образом, кластер 4 соответствует фенотипу «тяжелой декомпенсации СН», с выраженным «метаболическим ремоделированием».

Подводя итог вышесказанному, классификация ХСН на основе метаболомного профилирования имеет клиническое значение, так как, по сути, отражает изменения метаболизма, свойственные определенным вариантам течения заболевания. Эти данные могут быть учтены при разработке подходов к лечению отдельных феногрупп.

Существуют различные подходы к фенотипированию ХСН [1, 51, 161, 164]. Фенотипический подход основан на выявлении особенностей клинической картины и патофизиологических механизмов развития ХСН, чтобы более точно классифицировать эту сложную и многообразную патологию. В связи с четкими клиническими рекомендациями по ведению пациентов с СНнФВ, основанными на большой доказательной базе, и отсутствием убедительных терапевтических подходов к ведению пациентов с СНсФВ и СНунФВ, большее внимание уделяется фенотипированию СН и ФВ > 40%. В то же время фенотипический подход имеет значение и для СНнФВ, так как отдельные акценты в терапии и ограничения применения отдельных ЛС могут зависеть от отдельных клинических проявлений (наличие метаболического синдрома, гипотонии, тахисистолии и т.д.). Подход персонализированного ведения пациентов с СНнФВ был отражен в методических

рекомендациях Индийского кардиологического сообщества в 2018 г. [133]. Отличительной особенностью собственного исследования является то, что кластеризация по метаболомному профилю проводилась у всей когорты пациентов вне зависимости от ФВ ЛЖ, что позволяет использовать данный метод как скрининговый еще до проведения ЭХОКГ у пациентов с симптомами ХСН.

Основными факторами, которые определяют различные фенотипы пациентов с СНсФВ на сегодняшний день являются: возраст, пол, ожирение, АГ, ИБС, СД 2 типа, ХОБЛ, тахисистолия, наличие ГЛЖ, ЛГ. Пол влияет практически на все аспекты сердечной недостаточности, от факторов риска до патофизиологии, фенотипов и исходов, включая качество жизни. Известно, что для мужского пола типична предрасположенность к обструктивной ишемической болезни сердца, с последующим развитием инфаркта миокарда, очаговым фиброзом и формированием СНнФВ. И наоборот, нарушение микроциркуляции играет ключевую роль в развитии СНсФВ [203]. Недавнее проспективное многонациональное исследование показало, что коронарная микрососудистая дисфункция присутствовала у 75% пациентов с СНсФВ и была связана с ее тяжестью, а также маркерами системной эндотелиальной дисфункции и воспаления [173]. На клеточном уровне эндотелиальное микрососудистое воспаление характеризуется нарушением сигнального пути NO. В экспериментальных работах продемонстрированы половые различия NO-сигнализации. В исследованиях, проведенных на грызунах с перегрузкой давления, были обнаружены заметные различия между полами: у самцов наблюдалась преимущественно эксцентричная гипертрофия ЛЖ, в то время как у самок, напротив, была выявлена концентрическая гипертрофия ЛЖ [100]. Интересно, что после индукции перегрузки давления поперечным сужением аорты экспрессия pNOS сердца быстро повышалась у самцов, в то время как она была у самок крыс наблюдался отложенный ответ, демонстрируя половозависимую регуляцию NOS, которая может объяснить половые различия в адаптивности миокарда в ответ на перегрузку давлением [90]. Исследование механизмов, опосредующих половые диморфизмы в ответ на ишемию/реперфузию, также поддерживает роль различий

в NO-сигнализации, в частности S-нитрозилирования между полами [215]. Значимость пола в формировании фенотипа ХСН была подтверждена в настоящем исследовании. Кластер 3 был представлен типичным вариантом макрососудистого поражения коронарных артерий у мужчин с формированием фенотипа СНнФВ. Важно отметить, что в данном исследовании доминирование нарушений сигнализации NO было отмечено в 4 кластере. В то же время метаболомный профиль кластера 3 отражал активацию воспаления, что согласуется с данными Полуниной Е.А., которая в своей работе на основании 48 параметров (клинических, эхокардиографических и лабораторных) выделила воспалительно-деструктивный кластер ХСН, который на 50% был представлен лицами мужского пола и характеризовался повышением СРБ [39].

Возраст является самостоятельным фактором развития и прогрессирования ХСН. В представленном исследовании медиана возраста пациентов с ХСН составила 68 лет. Это соответствует эпидемиологическим данным, средний возраст пациентов с СН в РФ в 2022 г. составлял 65 лет [42]. Возраст является параметром, позволяющим кластеризовать пациентов с ХСН в популяционных исследованиях. Так, кластерная модель 6909 пациентов с СНсФВ из Шведского реестра сердечной недостаточности (SwedeHF) и валидационная модель пациентов из реестра проекта СНЕСК-НФ показала значимость возраста в разделении групп. К примеру, в этом исследовании средний возраст кластера 1 составил 59 лет, кластера 2 – 77 лет, кластера 3 – 88 лет [112]. В фенотипической модели кластеров ХСН мы не выявили различий между группами по возрасту. Возможно, это обусловлено этиологией ХСН, участников исследования. В группу не входили пациенты с кардиомиопатиями и воспалительными заболеваниями миокарда, относящиеся к более молодой возрастной группе, и пациенты с амилоидозом, чаще встречаемым в старческом возрасте.

Эпидемиологические исследования выявили сильную, независимую корреляцию между ожирением и развитием ХСН [172]. Ожирение может иметь не только непосредственное воздействие на сосудистую стенку и миокард, но и вызывать системные изменения, которые могут способствовать развитию СНсФВ.

Среди наиболее изученных эффектов ожирения – гипертрофическое ремоделирование ЛЖ, увеличение жесткости миокарда, удлинение диастолы, измененное использование энергетического субстрата, сниженная доступность АТФ для миокарда и легкая систолическая дисфункция желудочков. Кроме того, ожирение связано с активацией нейрогормональной системы, системным воспалением и дисфункцией различных органов (скелетные мышцы, печень и почки), влияющих на развитие СНсФВ [156]. Кардиометаболический фенотип СНсФВ ранее был описан Агеевым Ф.Т. и Овчинниковым А.Г. в 2022 г. Этот фенотип характеризуется наличием низкоинтенсивного воспаления, повышенной жесткости ЛЖ и значительным повышением давления наполнения, усиливающегося при нагрузке [3]. В настоящем исследовании кардиометаболическому фенотипу СНсФВ наиболее соответствует кластер 1, который представлен группой пациентов с сохраненной ФВ, более половины из которых страдают ожирением. Важно отметить, что для этого кластера было характерно значимое повышение глутамина по сравнению со всеми остальными кластерами, однако его уровень был ниже при сравнении со здоровыми добровольцами. Кластер 2 был определен как метаболический фенотип. Его отличительной особенностью является преобладание среди пациентов лиц с ожирением и высокая доля пациентов с СД 2 типа, но отсутствие связи с систолической или диастолической дисфункцией сердца. Этот кластер фенотипически наиболее схож с «гипертоническим диабетическим кластером» в модели Alicia Uijl 2021 г. [112]. Эти пациенты были в основном мужчинами (67%), у многих были высокие значения ИМТ, и почти у всех пациентов была АГ (97%) и СД (95%). В представленном исследовании кластер 2 определялся самыми низкими значениями глутамина, сопоставимыми с таковыми в кластере 3. Глутамин обладает кардиопротективными свойствами, так как продукт его метаболизма глутамат используется для синтеза антиоксидантного глутатиона. Кроме того, глутамин является анаплеротической аминокислотой, которая, метаболизируясь в α -кетоглутарат, входит в цикл Кребса, генерируя АТФ. Наконец, глутамин также функционирует как предшественник L-аргинина для стимулирования синтеза NO

[88]. Таким образом, наши данные косвенно свидетельствуют об усилении оксидативного стресса и нарушении функции эндотелия у пациентов с ожирением. Данные настоящего исследования также согласуются с РКИ RELAX, в котором пациенты с ожирением по сравнению с пациентами без ожирения имели признаки дилатации ЛЖ и ЛП, а также отсутствие признаков активации нейрогуморальных систем (эндотелин-1, альдостерон) [79].

Особое значение имеет выделенный в представленном исследовании кластер 4, или тяжелая декомпенсация СН. При анализе научной литературы, публикаций, посвященных сравнению метаболомного профиля у различных по тяжести течения пациентов с ХСН, нет. В настоящем исследовании продемонстрировано значительное повышение уровня АК именно в этой, хотя и немногочисленной, подгруппе пациентов. Более того, при сравнении подгрупп по стадиям ХСН, согласно проекту рекомендаций 2023 г., стадия 2, или пациенты с тяжелой бивентрикулярной недостаточностью, характеризовалась также значительным повышением длинноцепочечных ацилкарнитинов. Корреляционный анализ показал связь длинноцепочечных ацилкарнитинов с размерами предсердий, размерами ПЖ, НПВ и СДЛА. Эти данные позволяют предположить, что уровень циркулирующих АК напрямую связан с застойными явлениями и перегрузкой сердца объемом. Также наше исследование показало связь ацилкарнитинов с ХБП. Существует мнение, что повышение АК связано с кишечной микробиотой, которая может изменяться при застое в большом кругу кровообращения в результате структурно-функциональных изменений желудочно-кишечного тракта, воспаления и избыточного бактериального роста. Помимо этого, из-за гипоперфузии функция кишечного барьера может нарушаться и приводить к перемещению компонент микробиоты кишечника в кровоток [208]. Другим потенциальным механизмом повышения ацилкарнитинов у этой когорты пациентов может быть их вазодинамический эффект в альвеолярно-капиллярном ложе. Экспериментальные модели демонстрировали ранее вазоконстриктивный эффект ДАК в коронарных артериях [221]. Это предположение подтверждается исследованием сравнения циркулирующих ацилкарнитинов у пациентов с ХСН с и

без ЛГ, которое показало, что ДАК значимо выше в группе пациентов с ЛГ [128]. А также исследованием различий метаболомного профиля при прекапиллярной, посткапиллярной и смешанной ЛГ [166]. Эти данные полностью согласуются с собственными наблюдениями корреляции длинноцепочечных ацилкарнитинов с уровнем СДЛА. Полученные данные могут в дальнейшем быть использованы для изучения эффективности терапии при различных фенотипах.

Клиническая характеристика метаболомных кластеров выявила различие групп по сопутствующей патологии: ожирению, СД 2 типа, ХБП и постоянной формой ФП. В связи с этим был проведен дополнительный анализ связи этих заболеваний с изменением 24 наиболее значимых для кластеризации метаболитов. В результате выявлены связи ожирения и СД 2 типа с изменением концентрации короткоцепочечных ацилкарнитинов и триптофана; ХБП с длинноцепочечными ацилкарнитинами и гистамином; ФП с глутамином и ацилкарнитинами. В связи с чем необходимы дальнейшие исследования для уточнения особенностей метаболомного профиля и роли нарушений в метаболических путях в развитии и прогрессировании коморбидной патологии.

Неутешительные эпидемиологические данные в отношении смертности пациентов с ХСН, о которых упоминалось ранее, послужили поводом, для поиска предикторов риска неблагоприятного прогноза. В реестре ESC-HF-LT, в котором приняли участие 12 440 пациентов с ОСН и ХСН из 21 европейской страны в период с 2011 по 2013 гг., годовая смертность составила 23,6% для острой СН и 6,4% для ХСН [99]. В настоящем исследовании годовая летальность достигла 14%. Низкая ФВ ЛЖ (< 40%) является доказанным фактором неблагоприятного прогноза. Однако современные медикаментозные и немедикаментозные методы лечения позволяют значительно уменьшить объемы ЛЖ и улучшить сократимость миокарда, а следовательно, привести к полной нормализации ФВ ЛЖ (т.е. > 50%) или частичному восстановлению ФВ ЛЖ (от 40% до 50%) [109]. По данным систематического обзора и метаанализа, опубликованного в 2021 г., у 22,4% пациентов с СНнФВ на фоне лечения происходит восстановление ФВ ЛЖ. При этом СН с восстановленной ФВ ассоциирована со снижением смертности на 56% и

снижением госпитализации по причине ССЗ на 60% по сравнению с пациентами с СНнФВ [16, 95]. Интересно, что при сравнении траекторий изменения ФВ ЛЖ с течением времени установлено, что пациенты с восстановленной ФВ ЛЖ имеют лучший прогноз даже по сравнению с пациентами с исходно сохраненной ФВ. В то же время наихудшим прогнозом обладают пациенты с исходной СНсФВ, но у которых развилось снижение ФВ.

Результаты собственного исследования демонстрируют аналогичную тенденцию. Улучшение ФВ на фоне терапии было отмечено у 35,5%. Анализ выживаемости показал, что при общей смертности 26,14% риск летального исхода в группе пациентов со снизившейся ФВ более чем на 5%, вне зависимости от уровня исходной, составил 56% с ранней летальностью в первый год наблюдения. Трехлетний риск летального исхода всех пациентов с ХСН составил 41,9%. При этом у пациентов с улучшившейся ФВ (СНулФВ) выживаемость в течение 3 лет была наиболее высокой и составляла 69,3%, однако в дальнейшем резко снизилась. В настоящем исследовании к значимому увеличению смертности в группе СНулФВ через 1000 дней наблюдения нужно относиться осторожно, в связи с небольшим количеством участников исследования, что могло повлиять на результаты. Таким образом, наши данные согласуются с результатами других исследователей и подтверждают важность изменения траектории ФВ в сторону снижения как фактора предсказания неблагоприятных клинических исходов.

Анализ выживаемости между пациентами, относящимися к разным метаболомным кластерам, показал, что кластеры 3 и 4 были связаны с наиболее низкой выживаемостью и ассоциировались с увеличением риска смертности в 2,5 раза. Наиболее благоприятный прогноз был характерен для пациентов, относящихся к 1 и 2 кластеру. Особого внимания требует кластер 3, так риск летального исхода наиболее высок в первый год наблюдения, что заставляет задуматься об интенсификации терапии и возможном пересмотре стратегии ведения. Важно отметить, что метаболомные кластеры не различались по траектории изменения ФВ. Сочетание оценки траектории ФВ и кластера позволило выявить факторы, оказывающие влияние на прогноз: снижение ФВ в динамике,

наличие кластера 3, увеличение возраста. Для оценки чувствительности и специфичности метода требуются дополнительные исследования на большей когорте пациентов.

Таким образом, для улучшения прогноза пациентов необходимо учитывать такие ФР, как снижение ФВ во время наблюдения пациента и наличие у пациента метаболомного фенотипа «ишемическая кардиомиопатия» и задумываться о возможном пересмотре терапевтической стратегии или ее интенсификации.

Принимая во внимание накопленный в медицинском сообществе опыт применения фенотипирования для определения подхода к лечению, результаты собственного исследования позволяют предложить персонализированный подход к ведению пациентов с ХСН. Метаболомное профилирование позволило определить 4 кластера, характеризующихся определенными клиническими профилями и особенностями патофизиологических нарушений. Несмотря на общие рекомендации по ведению пациентов с СНнФВ и СНсФВ, эффективность некоторых лекарств может варьироваться в пределах подгрупп пациентов. Далее будут высказаны предположения по возможным рекомендациям для лечения пациентов, относящихся к разным метаболомным фенотипам.

Основные принципы клинической практики диктуют необходимость раннего и быстрого начала лечения, модифицирующего прогноз, в соответствии с клиническими рекомендациями [50]. Необходимо отметить, что так как настоящее исследование не продемонстрировало значимых различий метаболомного профиля СНнФВ и СНунФВ и выявленные схожие метаболические нарушения позволили объединить эти группы по патогенетическому признаку, то предлагается в ведении пациентов СНунФВ руководствоваться принципами лечения пациентов с СНнФВ. Для достижения оптимальных клинических результатов при инициации терапии препаратами первой линии предлагается начальная интенсификация терапии, в первую очередь, теми ЛС, которые могут оказать воздействие на патофизиологические изменения, характерные для каждого кластера. Так, при выборе антигипертензивной терапии для лечения пациентов 1 кластера, сопровождаемого выраженной активацией процессов окислительного стресса и

нарушениями функции эндотелия, целесообразно отдать предпочтение препаратам с доказанной эффективностью в отношении улучшения функции сосудов – ингибиторам РААС, дигидропиридиновым антагонистам кальция и индапамиду [12, 65]. Кластер 2, представленный в большей степени пациентами с СН и ФВ > 40%, большой долей пациентов с ожирением и СД, наибольшую пользу может получить от терапии иНГКТ2. Принимая во внимание признаки активации симпатoadреналовой системы в этой группе, необходимо рассмотреть вопрос раннего начала терапии бета-блокаторами и ингибиторами РААС. И, наконец, особенности структурных нарушений сердца в виде превалирования ГЛЖ заставляет задуматься о назначении АМКР как препарата, позволяющего замедлить фиброз и снизить давление диастолического наполнения ЛЖ [1]. Недавние исследования, доказавшие эффективность семаглутида в лечении пациентов с ожирением и ХСН [201], дают большую надежду на возможность использования этого класса препаратов для лечения пациентов кластера 2. Как уже говорилось ранее, пациенты, относящиеся к кластеру 3, требуют особого внимания в связи с неблагоприятным прогнозом. Клинической особенностью этой подгруппы являлась большая доля пациентов с обструктивным поражением коронарных артерий и низким процентом реваскуляризирующих вмешательств в анамнезе. Согласно клиническим рекомендациям, пациентам с обструктивным поражением коронарных артерий, вне зависимости от уровня ФВ ЛЖ, рекомендована реваскуляризация миокарда с уровнем доказательности 2А. Таким образом, пациенты, относящиеся к метаболомному кластеру 3, должны быть обсуждены на кардиологическом консилиуме на предмет возможности проведения реваскуляризирующего вмешательства. В случае невозможности проведения хирургического лечения необходимо к терапии добавить немедикаментозные методы лечения, в частности усиленную наружную контрпульсацию [17, 20]. Медикаментозная терапия должна включать 4 класса препаратов первой линии для лечения СНнФВ и ранолазин или триметазидин для усиления антиангинального эффекта. Более того, триметазидин [224] и ранолазин [181] обладают свойствами частичного ингибирования ОЖК, что, как предполагается, может быть полезным

в случае его гиперактивации. Метаболомное профилирование позволило выявить признаки активации воспаления в этой подгруппе, что позволяет предположить, возможную эффективность канакинумаба и колхицина в лечении пациентов кластера 3. Ранее было показано, что канакинумаб (ингибитор интерлейкина 1 β) имеет доза-зависимую связь со снижением госпитализаций по поводу ХСН и смертности, связанной с ХСН при лечении пациентов, перенесших ИМ [66]. Аналогичные данные были получены в отношении колхицина, показавшего преимущество по сравнению с плацебо в предотвращении сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС [217]. Наконец, лечение пациентов 4 метаболомного кластера требует осторожного подхода, с учетом большой доли пациентов с более тяжелым ренальным поражением и признаками системного застоя. Инициация терапии должна проводиться комбинацией диуретиков, включая петлевые диуретики и ацетазоламид. Особое значение приобретает группа ЛС – иНГКТ2, которая продемонстрировала в серии исследований нефропротективный эффект. Учитывая большой процент пациентов с правожелудочковой СН в этой группе, терапия АМКР должна рассматриваться в дополнение к петлевым диуретикам, в случае СКФ – более 30 мл/мин. Высокая доля гипотонии в этой подгруппе определяет аккуратное отношение к титрации ингибиторов РААС и бета-блокаторов. Значимый вклад в прогрессирование дилатации ЛЖ в кластере 4 может вносить тахисистолия. В связи с этим большое внимание должно быть уделено выбору антиаритмической стратегии. Пациенты должны быть обсуждены на предмет возможности проведения изоляции устья легочных вен в случае ФП или имплантации CRT в случае синусового ритма в сочетании с блокадой ножек пучка Гиса. С целью дополнительного ритмоурежения может быть использован дигоксин. Наиболее перспективными дополнительными ЛС для этой подгруппы могут стать финеренон и верицигуат. С учетом значимой ЛГ в группе пациентов, относящихся к 4 метаболомному кластеру, значимому повышению в этой группе уровня длинноцепочечных АК и их доказанную в предыдущих исследованиях связь с различными вариантами ЛГ для кластера 4 эффективной стратегией лечения может быть применение верицигуата (Рисунок 47). Верицигуат, являясь

стимулятором растворимой гуанилатциклазы, восстанавливает угнетенный в условиях ХСН сигнальный путь NO-pГЦ-цГМФ. Результаты исследования VICTORIA подтверждают возможность использования верицигуата в дополнение к стандартной терапии у пациентов с СНнФВ выброса после эпизода декомпенсации, позволяя снижать риск госпитализации по причине СН и ССС [6, 235]. Важно отметить, что верицигуат не приводит к увеличению уровня креатинина и ухудшению функции почек, что крайне важно для лечения кластера 4 [6]. В настоящее время верицигуат рекомендован к применению у пациентов, перенесших эпизод декомпенсации СНнФВ после гемодинамической стабилизации (САД \geq 100 мм рт. ст., отсутствие внутривенной диуретической терапии в течение 24 ч), в дополнение к стандартной терапии [6, 37]. Препарат нового класса нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов – финеренон – в исследовании FIGARO-DKD показал снижение риска возникновения СН и улучшение исходов у пациентов с СН, ХБП и СД 2 типа [101]. В настоящее время проводятся исследования эффективности финеренона у пациентов с ХСН. Терапия финереноном является многообещающей и перспективной для кластера 4.

Метаболомное профилирование для принятия терапевтического решения



Рисунок 47 – Рекомендации по тактике ведения пациентов с ХСН в зависимости от метаболомного фенотипа

Таким образом, полученные данные позволяют в дополнение к рекомендованной терапии первой линии выбрать оптимальную для конкретного метаболомного фенотипа стратегию применения лечебных мероприятий второй линии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования получены важные данные в отношении изменения метаболизма на разных этапах ССК и доказана значимость метаболомного профилирования – количественного измерения уровня содержания метаболитов – для дифференциальной диагностики ССЗ. Именно метаболическое состояние клетки регулирует многие ее функции, включая их рост и апоптоз. Эти события происходят за счет активности метаболических интермедиатов, которые действуют как сигнальные факторы, индуцируя посттрансляционные и эпигенетические модификации или активируя внутриклеточные сигнальные пути. Таким образом, изменения в метаболических путях являются отражением патофизиологических процессов, происходящих в настоящий момент. Принимая во внимание многообразие патофизиологических механизмов развития ХСН при различных заболеваниях, состояниях и внешних воздействиях, формы и типы ХСН могут значительно варьировать. Это создает трудности для разработки классификации, подходящей для персонализированного подхода к терапии. Современные диагностические методики, основанные на масс-спектрометрии высокого разрешения в сочетании с машинным обучением, открывают широкие перспективы для более точной идентификации подтипов заболеваний, идентификации новых и независимых фенотипических характеристик, более точного предсказания прогноза заболевания и риска осложнений и быстрого, автоматизированного анализа больших объемов данных.

В настоящем исследовании были оценены возможности применения метаболомного профилирования для диагностики ХСН в соответствии с разными, принятыми на сегодняшний день классификациями. Проведенный метаболомный анализ продемонстрировал значимость классификационных моделей машинного обучения в дифференциации ХСН по стадиям, соответствующим ССК и фенотипам на основе ФВ. Наиболее сложной с дифференциально-диагностической точки зрения представляется стадия В классификации Американского кардиологического общества, или стадия предсердечной недостаточности по проекту классификации

РКО 2023 г. Согласно клиническим рекомендациям, для диагностики этой стадии необходима тщательная клиническая оценка и анализ значений большого количества параметров ЭХО-КГ, а также уровней НУП. При этом велика вероятность ошибки в распознавании ХСН, что может повлечь за собой несвоевременное начало необходимой терапии и, как следствие, неблагоприятный клинический исход. В данном исследовании методика машинного обучения на основе метаболомного профилирования позволила с высокой точностью верифицировать наличие предсердной недостаточности и дифференцировать эту стадию как от риска развития ХСН, так и от стадии 1 ХСН, что позволяет предложить использование данной методики для диагностики предсердной недостаточности и ХСН стадии 1. Интересные данные получены в ходе анализа возможности применения метаболомного профилирования для дифференцирования фенотипов ХСН по ФВ. Так, установлено сходство патофизиологических нарушений в группах СНунФВ и СНнФВ, что подтолкнуло к созданию классификационной модели для сравнения СНсФВ и СН и ФВ < 50%, которая, в свою очередь, подтвердила высокую предсказательную мощь для дифференциации этих групп. Полученные данные являются еще одним доказательством общности пациентов СНунФВ и СНнФВ, что может быть использовано для решения вопроса об изменении классификации ХСН по ФВ с выделением 2 фенотипов: сердечной недостаточности с сохраненной и сердечной недостаточности со сниженной ФВ. Наибольшее внимание в ходе исследования было уделено разработке новых фенотипов ХСН на основе метаболомного профилирования. Используя кластерный анализ, основанный на широком спектре циркулирующих метаболитов, были идентифицированы четыре отдельных кластера ХСН. При сравнении клинических характеристик метаболических кластеров была выявлена схожесть кластера 1 и 2. Кластер 1 полностью соответствует классической модели СНсФВ, в то время как кластер 2 имеет схожие черты со всеми представленными кластерами и наиболее соответствует модели выраженного метаболического синдрома. Отличительной особенностью кластера 3 было преобладание лиц мужского пола и наличие дилатационного типа

поражения миокарда в сочетании с обструктивным поражением коронарных артерий в 95% случаев. Кластер 4 отличается значимо более тяжелым состоянием пациентов и выраженными системными проявлениями по сравнению со всеми кластерами. Таким образом, проведенный анализ позволил клинически охарактеризовать кластеры, основанные на метаболомном профилировании. Предложенное фенотипирование ХСН на основе метаболомного профилирования имеет большое практическое значение, так как позволяет быстро определить патогенетический вариант течения ХСН и определить тактику ведения пациента. Характер метаболомного профиля позволил описать паттерны патогенетических изменений. В результате предложен алгоритм ведения пациентов с ХСН в зависимости от метаболомного фенотипа, где в дополнение к фундаментальным принципам лечения ХСН может быть использован персонифицированный подход для выбора дополнительной лекарственной терапии. Несомненно, для проверки эффективности и безопасности такой терапевтической стратегии требуются дальнейшие исследования. Наконец, исследование выявило факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом течения ХСН: изменение траектории ФВ в сторону снижения на $> 5\%$ и наличие метаболомного кластера «ишемическая кардиомиопатия» и «тяжелая декомпенсация сердечной недостаточности», что может быть использовано в клинической практике для оценки прогноза заболевания и пересмотра лечебной тактики в случае выявления признаков неблагоприятного прогноза.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены и описаны различия метаболомного профиля пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение ишемической болезни сердца или артериальной гипертензии по 25 метаболитам, относящихся к группе средне- и длинноцепочечных ацилкарнитинов, нейромедиаторам, метаболитам катаболизма триптофана и аминокислотам, что позволяет использовать метаболомное профилирование для верификации сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ).

2. Изменения метаболомного профиля по мере прогрессирования ССЗ указывают на развитие «метаболического ремоделирования» и проявляются постепенным снижением образования NO (снижение аргинина и его метаболитов), активацией воспаления (повышение метаболитов катаболизма триптофана, метионина), нарастанием окислительного стресса (таурин, сульфоксид метионин, цитруллин, орнитин) и смещением энергетического метаболизма в сторону снижения обмена жирных кислот (повышение ацилкарнитинов) и увеличения анаплероза (изменение метаболитов глутамин-орнитин-пролинового цикла) и гликолиза (снижение таурина, аланина).

3. Разработан алгоритм диагностики стадий хронической сердечной недостаточности, основанный на биостатистической обработке количественных показателей метаболомного профиля, который позволяет с высокой точностью диагностировать стадию – предсердечная недостаточность (AUC ROC – 0,91) и стадию ХСН 1 (AUC ROC – 0,97) и с меньшей точностью диагностировать стадию ХСН 2 (AUC ROC – 0,81).

4. Установлено, что метаболомный профиль пациентов с СНсФВ значительно отличается от профиля пациентов с ФВ < 50% (AUC ROC – 0,92), в то время как метаболомный профиль пациентов с СНнФВ имеет меньшее количество отличий от профиля пациентов с ФВ > 40% (AUC ROC – 0,67), что подтверждает патогенетическое сходство СНунФВ и СНнФВ. Для СНсФВ характерно

повышение метаболитов цикла мочевины, аминокислот, норадреналина, глутарилкарнитина и C5-ОН, а также снижение ацилкарнитинов с длинной и средней цепью по сравнению с пациентами с СН и ФВ < 50%.

5. Разработан алгоритм машинного обучения на основе метаболомного профилирования, позволяющий с высокой точностью дифференцировать пациентов с СНсФВ и пациентов с СН и ФВ < 50% (AUC ROC – 0,96), что позволяет использовать его для диагностики СНсФВ. При этом алгоритм машинного обучения на основе метаболомного профилирования демонстрирует низкую значимость в распределении пациентов по фенотипами СНсФВ, СНунФВ и СНнФВ (AUC ROC – 0,74), что не позволяет использовать его для диагностики СНунФВ.

6. Разработан алгоритм фенотипирования хронической сердечной недостаточности с использованием иерархической кластеризации по метаболомному профилю (AUC ROC – 0,96). Выявлены клинические характеристики метаболомных кластеров, позволяющие разделить пациентов на 4 фенотипа: СНсФВ, метаболический фенотип, фенотип «ишемическая кардиомиопатия» и фенотип «тяжелая декомпенсация сердечной недостаточности».

7. Установлено, что предикторами летального исхода у пациентов с хронической сердечной недостаточностью являются изменение траектории ФВ в сторону снижения на > 5%, ассоциированное с 3-кратным повышением риска, и наличие метаболомного фенотипа «ишемическая кардиомиопатия», связанное с 2,9-кратным повышением риска смерти от всех причин.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Предложенный алгоритм фенотипирования хронической сердечной недостаточности с помощью метаболомного профилирования может быть рекомендован для персонализированного подхода к ведению пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

2. Рекомендовано использование разработанных алгоритмов машинного обучения на основе метаболомного профилирования для диагностики хронической сердечной недостаточности. В частности, для диагностики стадии предсердной недостаточности и стадии 1 хронической сердечной недостаточности, а также для диагностики фенотипа хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

3. Рекомендовано определение траектории изменения фракции выброса левого желудочка для определения прогноза пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

4. Сходство изменений метаболомного профиля пациентов с хронической сердечной недостаточностью с умеренно сниженной и низкой фракцией выброса подтверждает общность этих фенотипов, что позволяет рекомендовать рассмотрение изменения классификации хронической сердечной недостаточности по фракции выброса левого желудочка с разделением пациентов на 2 фенотипа: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ > 50%) и сердечная недостаточность со сниженной фракцией левого желудочка (ФВ < 49%).

5. Применение биостатистической обработки методами машинного обучения количественных результатов комплексных метаболомных панелей в плазме крови рекомендовано для скринингового выявления АГ, ИБС и ХСН у лиц европеоидной расы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- 6ШТХ – шестиминутный шаговый тест ходьбы
- АГ – артериальная гипертензия
- АДФ – аденозиндифосфат
- АДМА – асимметричный диметиларгинин
- АК – аминокислоты
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АМРК – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
- АМФ – аденозинмонофосфат
- АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II
- АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор
- АСТ – аспаратаминотрансфераза
- АТ-II – ангиотензин II
- АТФ – аденозинтрифосфат
- АФК – активные формы кислорода
- БКК – блокаторы кальциевых каналов
- ВМ – внеклеточный матрикс
- ВСАА – аминокислоты с разветвленной боковой цепью
- ВЭЖК – высокоэффективная жидкостная хроматография
- ГЛЖ – гипертрофия ЛЖ
- ГМФ – гуанозинмонофосфат
- Е/А – отношение показателей трансмитрального потока в фазу раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ
- ЖХ-МС/МС – жидкостная хроматография с tandemной масс-спектрометрией
- иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИИ – искусственный интеллект
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ

ИМТ – индекс массы тела
иНГКТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа
ИОТ – индекс относительной толщины миокарда
КА – коронарные артерии
КАГ – коронароангиография
КДО – конечный диастолический объем левого желудочка
КДР – конечный диастолический размер
КМ – кардиомиоциты
КП – кинурениновый путь
КСО – конечный систолический объем левого желудочка
КСР – конечный систолический размер
ЛП – левое предсердие
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
МГК – метод главных компонент
ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ
МО – машинное обучение
МРТ – магнитно-резонансная томография
МС – метаболический синдром
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
НАДН – никотинамидадениндинуклеотид
НУП – натрийуретические пептиды
ОЖК – окисление жирных кислот
ОЛП – объем левого предсердия
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОПП – объем правого предсердия
ОСТ – оптимальная медикаментозная терапия
ПЖ – размеры правого желудочка в конце диастолы
ПКГ – протеинкиназа G

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

ПФП – пентозофосфатный путь

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

рГЦ – растворимая гуанилатциклаза

САС – симпатоадреналовая система

СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа

СЖК – свободные жирные кислоты

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

СНулФВ – сердечная недостаточность с улучшившейся фракцией выброса левого желудочка

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССК – сердечно-сосудистый континуум

ССС – сердечно-сосудистая система

ТЗС – толщина задней стенки левого желудочка в конце диастолы

ТМАО – триметиламин N-оксид

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки в конце диастолы

ТТГ – тиреотропный гормон

ТФР- β – трансформирующий фактор роста бета

ФАДН₂ – флавинадениндинуклеотид

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФНО- α – фактор некроза опухоли- α

ФП – фибрилляция предсердий

ФР – факторы риска

ХБП – хроническая болезнь почек

ХМ – холтеровское мониторирование

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат

ЦТК – цикл трикарбоновых кислот

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШОКС – школа клинического состояния

ЭКГ – электрокардиография

ЭТЦ – электрон-транспортная цепь

ЭХОКГ – эхокардиография

AUC ROC – площадь под кривой ошибок

BNP – мозговой натрийуретический пептид

GLS – глобальная продольная деформация

HbA1c – гликированный гемоглобин

IDO – индоламин-2,3-диоксигеназа

NF-κB – ядерный фактор активированных В-клеток

NO – оксид азота

NT-pro BNP N – терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

Ацилкарнитины:

C0 L-карнитин

C2 ацетилкарнитин

C3 пропионилкарнитин

C4 бутирилкарнитин

C5 изовалерилкарнитин

C5:1 тиглилкарнитин

C5DC глутарилкарнитин

C5OH 3-гидроксиизовалерилкарнитин

C6 гексаноилкарнитин

C6DC	адипоилкарнитин
C8	октаноилкарнитин
C8:1	октеноилкарнитин
C10	деcanoилкарнитин
C10:1	деценоилкарнитин
C10:2	декадиеноноилкарнитин
C12	додеканоилкарнитин
C12:1	додеценоилкарнитин
C14	тетрадеканоилкарнитин
C14:1	тетрадеценоил
C14:2	тетрадекадиеноилкарнитин
C14ОН	3-гидроксигексадекадиеноилкарнитин
C16	гексадеканоилкарнитин
C16:1	гексадеценоилкарнитин
C16:1ОН	3-гидроксипальмитолеилкарнитин
C16ОН	3-гидроксигексадеканоилкарнитин
C18	октадеканоилкарнитин
C18:1	октадеценоилкарнитин
C18:1ОН	3-гидроксиктадеценоилкарнитин
C18:2	линолеилкарнитин
C18ОН	3-гидроксиоктадуценоилкарнитин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности / Т.А. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 1. – С. 117-224.
2. Агеев, Ф.Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 20 лет спустя. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников // Кардиология. – 2023. – Т. 63, № 3. – С. 3-12.
3. Агеев, Ф.Т. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 7. – С. 44-53.
4. Анализ выдыхаемого воздуха в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний / А.А. Быкова, Л.К. Малиновская, П.Ш. Чомахидзе [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 7. – С. 61-67.
5. Ароматические аминокислоты: фенилаланин и тирозин у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / А.В. Кривова, М.В. Кожевникова, Е.О. Коробкова [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2022. – Т. 18, № 3. – С. 297-305.
6. Беленков, Ю.Н. Растворимая гуанилатциклаза: восстановление активности сигнального пути NO–pГЦ–цГМФ: новая возможность в терапии сердечной недостаточности / Ю.Н. Беленков, М.В. Кожевникова // Кардиология. – 2023. – Т. 63, № 5. – С. 68-76.
7. Беленков, Ю.Н. Современное представление о ремоделировании сердца и сердечно-сосудистом континууме / Ю.Н. Беленков, М.В. Кожевникова, Е.О. Коробкова // Клиническая физиология / Отв. редактор академик Ю.В. Наточкин, академик М.Д. Алиев. – М.: РАН, 2023. - 476 с.
8. Взгляд на гипертрофию миокарда с позиции транскриптомики и метаболомики / Г.А. Шакарьянц, М.В. Кожевникова, В.Ю. Каплунова [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 4. – С. 120-129.

9. Влияние перенесенной инфекции COVID-19 на функциональные изменения сердца в отдаленном периоде у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А.А. Агеев, М.В. Кожевникова, А.В. Емельянов [и др.] // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 12. – С. 23-29.
10. Влияние фармакотерапии на динамику маркеров обмена коллагена у больных хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса на фоне ишемической болезни сердца в старших возрастных группах / О.А. Осипова, Е.В. Гостева, Ж.Ю. Чефранова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 5. – С. 2651.
11. Внеклеточный матрикс сердца и его изменения при фиброзе миокарда / О.В. Гриценко, Г.А. Чумакова, И.В. Шевляков, Н.Г. Веселовская // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 6. – С. 107.
12. Возможный путь профилактики и лечения сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса: влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента на функцию эндотелия у пациентов с сопутствующими заболеваниями / Ю.И. Сафонова, М.В. Кожевникова, Ю.А. Данилогорская [и др.] // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 1. – С. 65-71.
13. Геннадьевна, К.Н. Физиологическая роль активных форм кислорода (субклеточный уровень) – взгляд клинициста / К.Н. Геннадьевна // Российский биотерапевтический журнал. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 29-35.
14. Гистамин как маркер кардиоренального синдрома / М.В. Кожевникова, Е.О. Коробкова, Д.А. Куцакина [и др.] // Медико-фармацевтический журнал "Пульс". – 2024. – Т. 26, № 6. – С. 47-56.
15. Гостева, Е.В. Хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса в гериатрической практике и методы ее коррекции : диссертация ... доктора медицинских наук : 14.01.30 / Гостева Елена Владимировна; [Место защиты: Государственный национальный исследовательский университет]. – Белгород, 2021. – 362 с.
16. Жбанов, К.А. Клиническая и прогностическая значимость нейрегулина-1 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохранной фракцией

выброса : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.20. / Жбанов Константин Александрович; [Место защиты: Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) ; Диссовет ДСУ 208.001.21]. – Москва, 2023. – 96 с.

17. Исследование EXCEL: длительное наблюдение эффективности медикаментозной и немедикаментозной реабилитации больных сердечной недостаточностью ишемической этиологии / Ю.Н. Беленков, А.С. Лишута, О.А. Слепова [и др.] // Кардиология. – 2024. – Т. 64, № 1. – С. 14-24.

18. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/Национального общества по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда (НОИСН) по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2020) / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, Т.М. Ускач [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2020. – № 3. – С. 6-76.

19. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 6S. – С. 8-158.

20. Клиническое наблюдение мультиморбидного пациента с сердечной недостаточностью и длительным лечением усиленной наружной контрпульсацией / А.С. Лишута, О.А. Слепова, Н.А. Николаева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 6. – С. 3982.

21. Кобалава, Ж.Д. Значение сигнального пути «оксид азота – растворимая гуанилатциклаза — циклический гуанозинмонофосфат» в патогенезе сердечной недостаточности и поиске новых терапевтических мишеней / Ж.Д. Кобалава, П.В. Лазарев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 3035.

22. Кожевникова, М.В. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее / М.В. Кожевникова, Ю. Н. Беленков // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 5. – С. 4-16.

23. Концентрации аминокислот с разветвленной цепью в плазме крови у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с пациентами с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца / М.В. Кожевникова, Е.О. Коробкова, А.В. Кривова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2023. – Т. 19, № 3. – С. 230-239.
24. Коробкова, Е.О. Метаболомное профилирование у больных артериальной гипертензией с дисфункцией эндотелия и метаболическим синдромом : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.05 / Коробкова Екатерина Олеговна; [Место защиты: ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)]. – Москва, 2021. – 101 с.
25. Коронарная и сердечная недостаточность : коллективная монография / А.Ю. Федоров, В.Ю. Усов, И.А. Трубачева [и др.]. – Томск: СТТ (Издательство «СТТ»), 2005. – 716 с.
26. Кривова, А.В. Метаболомное профилирование у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.20. / Кривова Анастасия Викторовна; [Место защиты: ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) ; Диссовет ДСУ 208.001.21]. – Москва, 2023. – 153 с.
27. Ланг, Г.Ф. Вопросы кардиологии. Выпуск 1: Вопросы патологии кровообращения и клиники сердечно-сосудистых болезней / Г.Ф. Ланг. – М.; Ленинград: Биомедгиз. Ленингр. отд-ние, 1936.
28. Лохов, П.Г. Метаболом плазмы крови для диагностики и оценки риска возникновения рака простаты, рака легкого и сахарного диабета 2-го типа : диссертация ... доктора биологических наук : 03.01.04 / Лохов Петр Генриевич; [Место защиты: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича»]. – Москва, 2015. – 307 с.

29. Метаболомное профилирование больных с метаболическим синдромом / Е.О. Коробкова, М.В. Кожевникова, И.С. Ильгисонис [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60. – № 3. – С. 37-43.
30. Метаболомное профилирование больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, М.В. Кожевникова [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 9. – С. 59-62.
31. Молекулярные маркеры фиброза при постинфарктном ремоделировании миокарда / О.Л. Барбараш, А.Г. Кутихин, Т.Б. Печерина [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2022. – Т. 7, № 1. – С. 17-30.
32. О классификации хронической сердечной недостаточности / А.С. Галявич, С.В. Недогода, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 9. – С. 13-18.
33. Обрезан, А.Г. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции / А.Г. Обрезан, Н.В. Куликов // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 9 (149). – С. 83-92.
34. Особенности сопряжения функционального и метаболического ремоделирования миокарда при коморбидном течении ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа / С.А. Афанасьев, Д.С. Кондратьева, М.В. Егорова [и др.] // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № 1. – С. 25-34.
35. Перуцкий, Д.Н. Основные концепции постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка / Д.Н. Перуцкий, Т.И. Макеева, С.Л. Константинов // Актуальные проблемы медицины. – 2011. – Т. 14, № 10 (105). – С. 51-59.
36. Печерина, Т.Б. Комплексная оценка клинических и молекулярно-генетических факторов развития и прогрессирования разных фенотипов постинфарктной сердечной недостаточности : диссертация ... доктора медицинских наук : 3.1.20. / Печерина Тамара Борзалиевна; [Место защиты: ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»]. – Кемерово, 2022. – 422 с.
37. Практические аспекты терапии верицигуатом у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. Резолюция совета экспертов /

- С.А. Бойцов, С.Н. Терещенко, С.В. Виллевалде [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 4. – С. 15-22.
38. Проблемы диагностики и эпидемиология хронической сердечной недостаточности / О.В. Пешева, М.Г. Полтавская, И.Ю. Гиверц [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 7, № 4. – С. 75-83.
39. Прогностические алгоритмы прогрессирования хронической сердечной недостаточности в зависимости от клинического фенотипа / Е.А. Полунина, Л.П. Воронина, Е.А. Попов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 41-47.
40. Прогностическое значение дисфункции правого желудочка у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / М.Р. Исламова, А.Ф. Сафарова, Ж.Д. Кобалава [и др.] // Кардиология. – 2023. – Т. 63, № 3. – С. 13-20.
41. 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.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 6. – С. 7-14.
42. 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 / Е.В. Шляхто, Ю.Н. Беленков, С.А. Бойцов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 10. – С. 93-103.
43. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 / П. Пониковский, А.А. Вурс, С.Д. Анкер [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – №. 1. – С. 7-81.
44. Ремоделирование сердца у больных с избыточной массой тела и ожирением при коморбидной кардиальной патологии / И.В. Логачева, Т.А. Рязанова, В.Р. Макарова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 144, № 4. – С. 40-46.

45. Сафонова, Ю.И. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента на функцию эндотелия, уровень E-селектина и эндотелина-1 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной и промежуточной фракцией выброса : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.05 / Сафонова Юлия Игоревна; [Место защиты: ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)]. – Москва, 2022. – 109 с.
46. Связь структурного ремоделирования миокарда и концентрации ароматических аминокислот у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / А.А. Агеев, М.В. Кожевникова, А.В. Кривова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № S7. – С. 15-15.
47. Связь циркулирующих аминокислот с разветвленной цепью у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с наличием углеводных нарушений / М.В. Кожевникова, В.Ю. Зекцер, М.Ф. Петрухнова [и др.] // Медико-фармацевтический журнал "Пульс". – 2024. – Т. 26, № 5. – С. 168-177.
48. Сравнительный анализ содержания триптофана и метаболитов кинуренинового и серотонинового путей у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / М.В. Кожевникова, А.В. Кривова, Е.О. Коробкова [и др.] // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 11. – С. 40-48.
49. Стандартизация проведения трансторакальной эхокардиографии у взрослых: консенсус экспертов Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) и Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики (РАСФД) / М.Н. Алехин, С.Ю. Бартош-Зеленая, Н.Ф. Берестень [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2021. – № 2. – С. 63-79.
50. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 311-374.

51. 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 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 4. – С. 81-92.
52. Шляхто, Е.В. Классификация сердечной недостаточности: фокус на профилактику / Е.В. Шляхто // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 1. – С. 7-8.
53. Эндотелиальная дисфункция и воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца и необструктивным поражением коронарных артерий / Н.Н. Пахтусов, А.О. Юсупова, Е.В. Привалова [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 1. – С. 52-58.
54. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure / C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 62, № 16. – P. e147-e239.
55. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker [et al.] // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37, № 27. – P. 2129-2200.
56. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / P.A. Heidenreich, B. Bozkurt, D. Aguilar [et al.] // Circulation. – 2022. – Vol. 145, № 18. – P. e895-e1032.
57. A Low Arginine/Ornithine Ratio is Associated with Long-Term Cardiovascular Mortality / Y. Shinoda, N. Masaki, Y. Hitomi [et al.] // J Atheroscler Thromb. – 2023. – Vol. 30(10). – P. 1364-1375.
58. A novel preliminary metabolomic panel for IHD diagnostics and pathogenesis / S. S. Markin, E.A. Ponomarenko, Y.A. Romashova [et al.] // Scientific Reports. – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 2651.

59. Abnormal kynurenine pathway of tryptophan catabolism in cardiovascular diseases / P. Song, T. Ramprasath, H. Wang, M.-H. Zou // Cellular and molecular life sciences: CMLS. – 2017. – Vol. 74, № 16. – P. 2899-2916.
60. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult – Summary Article / S.A. Hunt, W.T. Abraham, M.H. Chin [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 112, № 12. – P. 1825-1852.
61. Activated peroxisomal fatty acid metabolism improves cardiac recovery in ischemia-reperfusion // SpringerLink. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00210-013-0849-0>. – Текст : электронный.
62. Activation of pyruvate dehydrogenase by dichloroacetate has the potential to induce epigenetic remodeling in the heart / T. Matsushashi, T. Hishiki, H. Zhou [et al.] // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. – 2015. – Vol. 82. – P. 116-124.
63. Acylcarnitines: nomenclature, biomarkers, therapeutic potential, drug targets, and clinical trials / M. Dambrova, M. Makrecka-Kuka, J. Kuka [et al.] // Pharmacological Reviews. – 2022. – Vol. 74, № 3. – P. 506-551.
64. Amino acid metabolism inhibits antibody-driven kidney injury by inducing autophagy / K. Chaudhary, R. Shinde, H. Liu [et al.] // J. Immunol. – 2015. – Vol. 194. – P. 5713-5724.
65. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy effects in patients with heart failure with preserved and mid-range ejection fraction / J. Safonova, M. Kozhevnikova, Y. Danilogorskaya [et al.] // Cardiol Res. – 2021. – Vol. 12(6). – P. 363-368.
66. Anti-Inflammatory therapy with canakinumab for the prevention of hospitalization for heart failure / B.M. Everett, J.H. Cornel, M. Lainscak [et al.] // Circulation. – 2019. – Vol. 139, № 10. – P. 1289-1299.
67. Anti-inflammatory treatment with colchicine in stable chronic heart failure: a prospective, randomized study / S. Deftereos, G. Giannopoulos, V. Panagopoulou [et al.] // JACC. Heart failure. – 2014. – Vol. 2, № 2. – P. 131-137.
68. Arginine metabolism and nitric oxide turnover in the ZSF1 animal model for heart failure with preserved ejection fraction / P. Büttner, S. Werner, S. Baskal [et al.] // Sci Rep. – 2021. – Vol. 11(1). – P. 20684.

69. Assessing cardiac metabolism: a scientific statement from the American Heart Association / H. Taegtmeyer, M.E. Young, G.D. Lopaschuk [et al.] // *Circulation Research*. – 2016. – Vol. 118, № 10. – P. 1659-1701.
70. Association of dietary intake of branched-chain amino acids with long-term risks of CVD, cancer and all-cause mortality / B. Xu, M. Wang, L. Pu [et al.] // *Public Health Nutrition*. – 2021. – Vol. 25, № 12. – P. 1-11.
71. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test / ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2002. – Vol. 166, № 1. – P. 111-117.
72. Barry, S.P. Molecular regulation of cardiac hypertrophy / S.P. Barry, S.M. Davidson, P.A. Townsend // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. – 2008. – Vol. 40, № 10. – P. 2023-2039.
73. Basile, A.O. Informatics and Machine Learning to Define the Phenotype / A.O. Basile, M.D. Ritchie // *Expert review of molecular diagnostics*. – 2018. – Vol. 18, № 3. – P. 219-226.
74. Baumgartner, R. The interplay between cytokines and the Kynurenine pathway in inflammation and atherosclerosis / R. Baumgartner, M.J. Forteza, D.F.J. Ketelhuth // *Cytokine*. – 2019. – Vol. 122. – P. 154148.
75. Bouzidi, N. Relationship between serum interleukin-6 levels and severity of coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention / N. Bouzidi, H. Gamra // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 586.
76. Cardiac Hypertrophy: An Introduction to Molecular and Cellular Basis / M. Samak, J. Fatullayev, A. Sabashnikov [et al.] // *Medical Science Monitor Basic Research*. – 2016. – Vol. 22. – P. 75-79.
77. Cardiac hypertrophy: molecular and cellular events / J.E. Carreño, F. Apablaza, M. P. Ocaranza, J.E. Jalil // *Revista Espanola De Cardiologia*. – 2006. – Vol. 59, № 5. – P. 473-486.

78. Catabolic defect of branched-chain amino acids promotes heart failure / H. Sun, K. C. Olson, C. Gao [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133, № 21. – P. 2038-2049.
79. Characterization of the obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction: A RELAX trial ancillary study / Y.N.V. Reddy, G.D. Lewis, S.J. Shah [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2019. – Vol. 94, № 7. – P. 1199-1209.
80. Clinical course of patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction / J. Butler, M. Yang, M. A. Manzi [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 73, № 8. – P. 935-944.
81. Comprehensive metabolomic profiling and incident cardiovascular disease: a systematic review / M. Ruiz-Canela, A. Hruby, C. B. Clish [et al.] // *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. – 2017. – Vol. 6, № 10. – P. e005705.
82. Congestive heart failure despite normal left ventricular systolic function in a population-based sample: the Strong Heart Study* / R.B. Devereux, M.J. Roman, J.E. Liu [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2000. – Vol. 86, № 10. – P. 1090-1096.
83. Correlation of Serum Acylcarnitines with Clinical Presentation and Severity of Coronary Artery Disease / O. Deda, E. Panteris, T. Meikopoulos [et al.] // *Biomolecules*. – 2022. – Vol. 12, № 3. – P. 354.
84. Cotton, J.M. Nitric oxide and myocardial function in heart failure: friend or foe? / J.M. Cotton, M.T. Kearney, A.M. Shah // *Heart*. – 2002. – Vol. 88, № 6. – P. 564.
85. De Keulenaer, G.W. Systolic and diastolic heart failure: Different phenotypes of the same disease? / G.W. De Keulenaer, D.L. Brutsaert // *European Journal of Heart Failure*. – 2007. – Vol. 9, № 2. – P. 136-143.
86. Discovering biomarkers associated and predicting cardiovascular disease with high accuracy using a novel nexus of machine learning techniques for precision medicine / W. DeGroat, H. Abdelhalim, K. Patel [et al.] // *Scientific Reports*. – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 16.
87. Durable therapeutic efficacy utilizing combinatorial blockade against IDO, CTLA-4, and PD-L1 in mice with brain tumors / D.A. Wainwright, A.L. Chang, M. Dey [et al.] // *Clin Cancer Res*. – 2014. – Vol. 20. – P. 5290-5301.

88. Durante, W. The Emerging Role of l-Glutamine in Cardiovascular Health and Disease / W. Durante // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, № 9. – P. 2092.
89. Dzau, V. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement / V. Dzau, E. Braunwald // *American Heart Journal*. – 1991. – Vol. 121, № 4. – P. 1244-1263.
90. Effects of sex differences on constitutive nitric oxide synthase expression and activity in response to pressure overload in rats / X. Loyer, P. Oliviero, T. Damy [et al.] // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2007. – Vol. 293, № 5. – P. H2650-H2658.
91. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiac function and health status in chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis / J. Chen, C. Jiang, M. Guo [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2024. – Vol. 23, № 1. – P. 24.
92. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication // *EP Europace*. Oxford Academic. – URL: <https://academic.oup.com/europace/article/18/10/1455/2469926#126842262>. – Текст : электронный.
93. Ekholm, M. The impact of the renin-angiotensin-aldosterone system on inflammation, coagulation, and atherothrombotic complications, and to aggravated COVID-19 / M. Ekholm, T. Kahan // *Frontiers in Pharmacology*. – 2021. – Vol. 12. – Article 640185.
94. Elliott, P. Towards a New Classification of Cardiomyopathies / P. Elliott // *Current Cardiology Reports*. – 2023. – Vol. 25, № 4. – P. 229-233.
95. Energy metabolism disorders and potential therapeutic drugs in heart failure / Y. He, W. Huang, C. Zhang [et al.] // *Acta Pharmaceutica Sinica B*. – 2021. – Vol. 11, № 5. – P. 1098-1116.
96. Energy metabolism: A critical target of cardiovascular injury / Q. Li, S. Zhang, G. Yang [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2023. – Vol. 165. – P. 115271.
97. Enhanced clinical phenotyping by mechanistic bioprofiling in heart failure with preserved ejection fraction: insights from the MEDIA-DHF study (The Metabolic Road

to Diastolic Heart Failure) / S. Stienen, J.P. Ferreira, M. Kobayashi [et al.] // *Biomarkers*. – 2020. – Vol. 25, № 2. – P. 201-211.

98. Epcadostat plus pembrolizumab versus placebo plus pembrolizumab in patients with unresectable or metastatic melanoma (ECHO-301/KEYNOTE-252): a phase 3, randomised, double-blind study / G.V. Long, R. Dummer, O. Hamid [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2019. – Vol. 20. – P. 1083-1097.

99. 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.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2016. – Vol. 18, № 6. – P. 613-625.

100. Female sex and estrogen receptor- β attenuate cardiac remodeling and apoptosis in pressure overload / D. Fliegner, C. Schubert, A. Penkalla [et al.] // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2010. – Vol. 298, № 6. – P. R1597-R1606.

101. Finerenone reduces risk of incident heart failure in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes: analyses from the FIGARO-DKD trial / G. Filippatos, S.D. Anker, R. Agarwal [et al.] // *Circulation*. – 2022. – Vol. 145, № 6. – P. 437-447.

102. Frangogiannis, N.G. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities / N.G. Frangogiannis // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2019. – Vol. 65. – P. 70-99.

103. Gao, C. Branched chain amino acids metabolism in heart failure / C. Gao, L. Hou // *Frontiers in Nutrition*. – 2023. – Vol. 10. – Article 1279066.

104. Genetic evidence of a causal effect of insulin resistance on branched-chain amino acid levels / Y. Mahendran, A. Jonsson, C.T. Have [et al.] // *Diabetologia*. – 2017. – Vol. 60, № 5. – P. 873-878.

105. Gibb, A.A. Metabolic Coordination of Physiological and Pathological Cardiac Remodeling / A.A. Gibb, B.G. Hill // *Circulation Research*. – 2018. – Vol. 123, № 1. – P. 107-128.

106. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology / G. Savarese, P. M. Becher, L. H. Lund [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2022. – Vol. 118, № 17. – P. 3272-3287.
107. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / S.L. James, D. Abate, K.H. Abate [et al.] // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 392, № 10159. – P. 1789-1858.
108. Heart disease and stroke statistics – 2023 update: a report from the American Heart Association / C.W. Tsao, A.W. Aday, Z.I. Almarzooq [et al.] // *Circulation*. – 2023. – Vol. 147, № 8. – P. e93-e621.
109. Heart failure with recovered left ventricular ejection fraction: JACC Scientific Expert Panel / J.E. Wilcox, J.C. Fang, K.B. Margulies, D.L. Mann // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 76, № 6. – P. 719-734.
110. Homoarginine – an independent marker of mortality in heart failure / D. Atzler, M. Rosenberg, M. Anderssohn [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2013. – Vol. 168(5). – P. 4907-4909.
111. Hunter, J.J. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure / J.J. Hunter, K.R. Chien // *The New England Journal of Medicine*. – 1999. – Vol. 341, № 17. – P. 1276-1283.
112. Identification of distinct phenotypic clusters in heart failure with preserved ejection fraction / A. Uijl, G. Savarese, I. Vaartjes [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2021. – Vol. 23, № 6. – P. 973-982.
113. IDO expressing fibroblasts promote the expansion of antigen specific regulatory T cells / T.-A. Curran, R.B. Jalili, A. Farrokhi, A. Ghahary // *Immunobiology*. – 2014. – Vol. 219. – P. 17-24.
114. IDO1 plays an immunosuppressive role in 2,4,6-trinitrobenzene sulfate-induced colitis in mice / M. Takamatsu, A. Hirata, H. Ohtaki [et al.] // *J. Immunol*. – 2013. – Vol. 191. – P. 3057-3064.
115. Increases in plasma tryptophan are inversely associated with incident cardiovascular disease in the prevención con dieta mediterránea (PREDIMED) study / E.

- Yu, M. Ruiz-Canela, M. Guasch-Ferré [et al.] // *The Journal of Nutrition*. – 2017. – Vol. 147, № 3. – P. 314-322.
116. Interferon- γ and tumor necrosis factor- α mediate the upregulation of indoleamine 2,3-dioxygenase and the induction of depressive-like behavior in mice in response to bacillus calmette-guérin / J.C. O'Connor, C. André, Y. Wang [et al.] // *The Journal of Neuroscience*. – 2009. – Vol. 29, № 13. – P. 4200-4209.
117. *J Am Coll Cardiol* / W.H. Tang, Z. Wang, L. Cho [et al.]. – 2009. – Vol. 53. – P. 2061-2067.
118. Korvald, C. Myocardial substrate metabolism influences left ventricular energetics in vivo / C. Korvald, O. P. Elvenes, T. Myrnes // *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. – 2000. – Vol. 278, № 4. – P. H1345-1351.
119. Kynurenine is an endothelium-derived relaxing factor produced during inflammation / Y. Wang, H. Liu, G. McKenzie [et al.] // *Nat. Med.* – 2010. – Vol. 16. – P. 279-285.
120. Kynurenine Pathway Metabolites as Potential Clinical Biomarkers in Coronary Artery Disease / R. Gáspár, D. Halmi, V. Demján [et al.] // *Front Immunol*. – 2022. – Vol. 12. – P. 768560.
121. Kynurenines as Predictors of Acute Coronary Events in the Hordaland Health Study / S.J.P.M. Eussen, P.M. Ueland, S.E. Vollset [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 189. – P. 18-24.
122. Lam, C.S.P. Classification of heart failure according to ejection fraction / C.S.P. Lam, S.D. Solomon // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2021. – Vol. 77, № 25. – P. 3217-3225.
123. Lee, L. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment / L. Lee, J. Horowitz, M. Frenneaux // *European Heart Journal*. – 2004. – Vol. 25, № 8. – P. 634-641.
124. Left ventricular ejection fraction digit bias and reclassification of heart failure with mildly reduced vs reduced ejection fraction based on the 2021 definition and classification of heart failure / G. Savarese, P. Gatti, L. Benson [et al.] // *American Heart Journal*. – 2024. – Vol. 267. – P. 52-61.

125. Left ventricular shape is the primary determinant of functional mitral regurgitation in heart failure / T. Kono, H. N. Sabbah, H. Rosman [et al.] // *Journal of The American College of Cardiology*. – 1992. – Vol. 20, № 7. – P. 1594-1598.
126. Left ventricular shape, afterload and survival in idiopathic dilated cardiomyopathy / P.S. Douglas, R. Morrow, A. Ioli, N. Reichek // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1989. – Vol. 13, № 2. – P. 311-315.
127. Long-chain acylcarnitines and cardiac excitation-contraction coupling: links to arrhythmias / H. M. Aitken-Buck, J. Krause, T. Zeller [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 577856.
128. Long-chain acylcarnitines and monounsaturated fatty acids discriminate heart failure patients according to pulmonary hypertension status / M. Tremblay-Gravel, A. Fortier, C. Baron [et al.] // *Metabolites*. – 2021. – Vol. 11, № 4. – P. 196.
129. Lopaschuk, G.D. Cardiac energy metabolism in obesity / G.D. Lopaschuk, C.D. L. Folmes, W.C. Stanley // *Circulation Research*. – 2007. – Vol. 101, № 4. – P. 335-347.
130. Lopaschuk, G.D. Energy metabolic phenotype of the cardiomyocyte during development, differentiation, and postnatal maturation / G.D. Lopaschuk, J.S. Jaswal // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2010. – Vol. 56, № 2. – P. 130.
131. Machine learning based on biomarker profiles identifies distinct subgroups of heart failure with preserved ejection fraction / R.J. Woolley, D. Ceelen, W. Ouwerkerk [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2021. – Vol. 23, № 6. – P. 983-991.
132. Macrophage activation and polarization in post-infarction cardiac remodeling / A. Gombozhapova, Y. Rogovskaya, V. Shurupov [et al.] // *J Biomed Sci*. – 2017. – Vol. 24(1). – P. 13.
133. Management protocols for chronic heart failure in India / S. Mishra, J. C. Mohan, T. Nair [et al.] // *Indian Heart Journal*. – 2018. – Vol. 70, № 1. – P. 105-127.
134. McGarrah, R.W. Branched-chain amino acids in cardiovascular disease / R.W. McGarrah, P.J. White // *Nature Reviews. Cardiology*. – 2023. – Vol. 20, № 2. – P. 77-89.
135. McGarry, J.D. Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production / J.D. McGarry, D.W. Foster // *Annual Review of Biochemistry*. – 1980. – Vol. 49. – P. 395-420.

136. Measuring the Systemic Inflammatory Response to On- and Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Surgeries Using the Tryptophan/Kynurenine Pathway / A. Farouk, R.A. Hamed, S. Elsayy [et al.] // *J. Investig. Surg.* – 2022. – Vol. 35(8). – P. 1621-162.
137. Metabolic disturbances identified in plasma are associated with outcomes in patients with heart failure: diagnostic and prognostic value of metabolomics / M.-L. Cheng, C.-H. Wang, M.-S. Shiao [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2015. – Vol. 65, № 15. – P. 1509-1520.
138. Metabolic remodeling in hypertrophied and failing myocardium: a review / M.A. Peterzan, C.A. Lygate, S. Neubauer, O.J. Rider // *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology.* – 2017. – Vol. 313, № 3. – P. H597-H616.
139. Metabolic reprogramming in macrophage responses / Y. Liu, R. Xu, H. Gu [et al.] // *Biomarker Research.* – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. 11.
140. Metabolic support for the heart: complementary therapy for heart failure? / W.A. Heggermont, A.P. Papageorgiou, S. Heymans [et al.] // *European Journal of Heart Failure.* – 2016. – Vol. 18, № 12. – P. 1420-1429.
141. Metabolism of the human heart. II. Studies on fat, ketone and amino acid metabolism / R.J. Bing, A. Siegel, I. Ungar, M. Gilbert // *The American Journal of Medicine.* – 1954. – Vol. 16, № 4. – P. 504-515.
142. Metabolomic profiles, ideal cardiovascular health, and risk of heart failure and atrial fibrillation: insights from the framingham heart study / Y. Li, A. Gray, L. Xue [et al.] // *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease.* – 2023. – Vol. 12, № 12. – P. e028022.
143. Metabolomic profiling identifies novel circulating biomarkers of mitochondrial dysfunction differentially elevated in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: evidence for shared metabolic impairments in clinical heart failure / W.G. Hunter, J.P. Kelly, R.W. McGarrah [et al.] // *Journal of the American Heart Association.* – Vol. 5, № 8. – P. e003190.

144. Metabolomic profiling in patients with heart failure and exercise intolerance: kynurenine as a potential biomarker / T. Bekfani, M. Bekhite, S. Neugebauer [et al.] // *Cells*. – 2022. – Vol. 11, № 10. – P. 1674.
145. Metabolomic signatures of cardiac remodelling and heart failure risk in the community / C. Andersson, C. Liu, S. Cheng [et al.] // *ESC Heart Failure*. – 2020. – Vol. 7, № 6. – P. 3707-3715.
146. Mitochondrial energetics in the heart in obesity-related diabetes: direct evidence for increased uncoupled respiration and activation of uncoupling proteins / S. Boudina, S. Sena, H. Theobald [et al.] // *Diabetes*. – 2007. – Vol. 56, № 10. – P. 2457-2466.
147. Most Blood Biomarkers Related to Vitamin Status, One-Carbon Metabolism, and the Kynurenine Pathway Show Adequate Preanalytical Stability and Within-Person Reproducibility to Allow Assessment of Exposure or Nutritional Status in Healthy Women and Cardiovascular Patients / O. Midttun, M.K. Townsend, O. Nygård [et al.] // *J. Nutr.* – 2014. – Vol. 144(5). – P. 784-790.
148. Multimorbidity in patients with heart failure from 11 Asian regions: A prospective cohort study using the ASIAN-HF registry / J. Tromp, W.T. Tay, W. Ouwerkerk [et al.] // *PLOS Medicine*. – 2018. – Vol. 15, № 3. – P. e1002541.
149. Myocardial energy substrate metabolism in heart failure: from pathways to therapeutic targets / A. Fukushima, K. Milner, A. Gupta, G.D. Lopaschuk // *Current Pharmaceutical Design*. – 2015. – Vol. 21, № 25. – P. 3654-3664.
150. Myocardial gene expression signatures in human heart failure with preserved ejection fraction / V.S. Hahn, H. Knutsdottir, X. Luo [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143, № 2. – P. 120-134.
151. Myocardial metabolomics of human heart failure with preserved ejection fraction / V.S. Hahn, C. Petucci, M.-S. Kim [et al.] // *Circulation*. – 2023. – Vol. 147, № 15. – P. 1147-1161.
152. Nadruz, W. Myocardial remodeling in hypertension / W. Nadruz // *Journal of Human Hypertension*. – 2015. – Vol. 29, № 1. – P. 1-6.

153. Necroptosis mediated by impaired autophagy flux contributes to adverse ventricular remodeling after myocardial infarction / H. Zhang, Y. Yin, Y. Liu [et al.] // *Biochemical Pharmacology*. – 2020. – Vol. 175. – P. 113915.
154. Nitric oxide synthases in heart failure / R. Carnicer, M. J. Crabtree, V. Sivakumaran [et al.] // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2013. – Vol. 18, № 9. – P. 1078-1099.
155. Nuclear magnetic resonance-based metabolomics identifies phenylalanine as a novel predictor of incident heart failure hospitalisation: results from PROSPER and FINRISK 1997 / C. Delles, N. J. Rankin, C. Boachie [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2018. – Vol. 20, № 4. – P. 663-673.
156. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: new insights and pathophysiological targets / B.A. Borlaug, M.D. Jensen, D.W. Kitzman [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2022. – Vol. 118, № 18. – P. 3434.
157. Obesity-related dysregulation of the Tryptophan–Kynurenine metabolism: Role of age and parameters of the metabolic syndrome / H. Mangge, K.L. Summers, A. Meinitzer [et al.] // *Obesity*. – 2014. – Vol. 22. – P. 195-201.
158. 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.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2023. – Vol. 25, № 7. – P. 936-955.
159. Petry, A. Regulation of NADPH Oxidases by G Protein-Coupled Receptors / A. Petry, A. Görlach // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2019. – Vol. 30, № 1. – P. 74-94.
160. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction / S. J. Shah, D. H. Katz, S. Selvaraj [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131, № 3. – P. 269-279.
161. Phenomapping in heart failure with preserved ejection fraction: insights, limitations, and future directions / A.E. Peters, J. Tromp, S.J. Shah [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2022. – Vol. 118, № 18. – P. 3403-3415.

162. Phenotyping heart failure according to the longitudinal ejection fraction change: myocardial strain, predictors, and outcomes / J.J. Park, A. Mebazaa, I. Hwang [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – Vol. 9, № 12. – P. e015009.
163. Phenotyping heart failure by cardiac magnetic resonance imaging of cardiac macro- and microscopic structure: state of the art review / J. Pan, S.M. Ng, S. Neubauer, O.J. Rider // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. – 2023. – Vol. 24, № 10. – P. 1302-1317.
164. Phenotyping heart failure by echocardiography: imaging of ventricular function and haemodynamics at rest and exercise / O.A. Smiseth, E. Donal, E. Boe [et al.] // *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. – 2023. – Vol. 24, № 10. – P. 1329-1342.
165. Phenotyping heart failure using model-based analysis and physiology-informed machine learning / E. Jones, E.B. Randall, S.L. Hummel [et al.] // *The Journal of physiology*. – 2021. – Vol. 599, № 22. – P. 4991-5013.
166. Plasma acylcarnitines are associated with pulmonary hypertension / N. Luo, D. Craig, O. Ilkayeva [et al.] // *Pulmonary Circulation*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 211-218.
167. Plasma biomarkers of inflammation, the kynurenine pathway, and risks of all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality: The hordaland health study / H. Zuo, P.M. Ueland, A. Ulvik [et al.] // *American Journal of Epidemiology*. – 2016. – Vol. 183, № 4. – P. 249-258.
168. Plasma branched-chain and aromatic amino acids in relation to hypertension / M.H. Mahbub, N. Yamaguchi, R. Hase [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 12. – P. 3791.
169. Plasma fatty acid levels in infants and adults after myocardial ischemia / G.D. Lopaschuk, R. Collins-Nakai, P.M. Olley [et al.] // *American Heart Journal*. – 1994. – Vol. 128, № 1. – P. 61-67.
170. Plasma Kynurenine Predicts Severity and Complications of Heart Failure and Associates with Established Biochemical and Clinical Markers of Disease / T.B. Dschietzig, K.-H. Kellner, K. Sasse [et al.] // *Kidney Blood Pressure Res*. – 2019. – Vol. 44(4). – P. 765-776.

171. Plasma Kynurenines and Prognosis in Patients With Heart Failure / A. Lund, J.E. Nordrehaug, G. Slettom [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15(1). – P. e0230056.
172. Predictors of new-onset heart failure: differences in preserved versus reduced ejection fraction / J.E. Ho, A. Lyass, D.S. Lee [et al.] // *Circulation. Heart failure*. – 2013. – Vol. 6, № 2. – P. 279-286.
173. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF / S.J. Shah, C.S.P. Lam, S. Svedlund [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39, № 37. – P. 3439-3450.
174. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages / K.A. Ammar, S.J. Jacobsen, D.W. Mahoney [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, № 12. – P. 1563-1570.
175. Prognostic significance of metabolomic biomarkers in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease / E. Karagiannidis, D.V. Moysidis, A.S. Papazoglou [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2022. – Vol. 21(1). – P. 70.
176. Proteomic and transcriptomic analysis of heart failure due to volume overload in a rat aorto-caval fistula model provides support for new potential therapeutic targets – monoamine oxidase A and transglutaminase 2 / J. Petrak, J. Pospisilova, M. Sedinova [et al.] // *Proteome Science*. – 2011. – Vol. 9. – P. 69.
177. Proton transfer reaction mass spectrometry of exhaled breath in diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction / L.K. Malinovskaya, P.Sh. Chomakhidze, A.A. Bykova [et al.] // *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. – 2018. – Vol. 11, № 6. – P. 45.
178. Quantitative Assessment of Serum Amino Acids and Association with Early-Onset Coronary Artery Disease / C. Xuan, H. Li, Q.W. Tian [et al.] // *Clin Interv Aging*. – 2021. – Vol. 16. – P. 465-474.
179. Quantitative metabolomics reveals heart failure with midrange ejection fraction as a distinct phenotype of heart failure / H. Zhao, B. Shui, Q. Zhao [et al.] // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2021. – Vol. 37, № 2. – P. 300-309.

180. Rajaie, S. Dietary Choline and Betaine Intakes and Risk of Cardiovascular Diseases: Review of Epidemiological Evidence / S. Rajaie, A. Esmailzadeh // *ARYA Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 7, № 2. – P. 78-86.
181. RANoLazIne for the treatment of diastolic heart failure in patients with preserved ejection fraction: the RALI-DHF proof-of-concept study / L.S. Maier, B. Layug, E. Karwatowska-Prokopczuk [et al.] // *JACC. Heart failure*. – 2013. – Vol. 1, № 2. – P. 115-122.
182. Rational Design of Original Fused-Cycle Selective Inhibitors of Tryptophan 2,3-Dioxygenase / A. Kozlova, L. Thabault, M. Liberelle [et al.] // *Journal of medicinal chemistry*. – 2021. – Vol. 64, № 15. – P. 10967-10980.
183. Reclassification of pre-heart failure stages using cardiac biomarkers: the aric study / X. Jia, M. Al Rifai, C. E. Ndumele [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2023. – Vol. 11, № 4. – P. 440-450.
184. Redza-Dutordoir, M. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species / M. Redza-Dutordoir, D.A. Averill-Bates // *Biochimica Et Biophysica Acta*. – 2016. – Vol. 1863, № 12. – P. 2977-2992.
185. Relation between work and phosphate metabolite in the in vivo paced mammalian heart / R.S. Balaban, H.L. Kantor, L.A. Katz, R.W. Briggs // *Science*. – 1986. – Vol. 232(4754). – P. 1121-1123.
186. Relation of changes over time in ventricular size and function to those in exercise capacity in patients with chronic heart failure / V.G. Florea, M.Y. Henein, S.D. Anker [et al.] // *American Heart Journal*. – 2000. – Vol. 139, № 5. – P. 913-917.
187. Relation of kynurenine/tryptophan with immune and inflammatory markers in coronary artery disease / Y. Ozkan, M. K. Sukuroglu, M. Tulmac [et al.] // *Clinical Laboratory*. – 2014. – Vol. 60, № 3. – P. 391-396.
188. Relationship between exercise intervention and NO pathway in patients with heart failure with preserved ejection fraction / F. Baldassarri, E. Schwedhelm, D. Atzler [et al.] // *Biomarkers*. – 2018. – Vol. 23(6). – P. 540-550.

189. Relationship between the plasma acylcarnitine profile and cardiometabolic risk factors in adults diagnosed with cardiovascular diseases / A. Kukhareno, A. Brito, M. V. Kozhevnikova [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2020. – Vol. 507. – P. 250-256.
190. Relationship of Acylcarnitines to Myocardial Ischemic Remodeling and Clinical Manifestations in Chronic Heart Failure / Y.N. Belenkov, A.A. Ageev, M.V. Kozhevnikova [et al.] // *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. – 2023. – Vol. 10, № 10. – P. 438.
191. Remodeling of substrate consumption in the murine sTAC model of heart failure / A. Turer, F. Altamirano, G.G. Schiattarella [et al.] // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2019. – Vol. 134. – P. 144-153.
192. Reuter, S.E. Carnitine and acylcarnitines: pharmacokinetic, pharmacological and clinical aspects / S.E. Reuter, A.M. Evans // *Clinical Pharmacokinetics*. – 2012. – Vol. 51, № 9. – P. 553-572.
193. Risk factors for heart failure / C.A. Lawson, F. Zaccardi, I. Squire [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2020. – Vol. 13, № 2. – P. e006472.
194. Risk Factors for Heart Failure in the Community: Differences by Age and Ejection Fraction / A.M. Chamberlain, C.M. Boyd, S.M. Manemann [et al.] // *The American Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 133, № 6. – P. e237-e248.
195. Roger, V.L. Epidemiology of heart failure / V.L. Roger // *Circulation Research*. – 2021. – Vol. 128, № 10. – P. 1421-1434.
196. Role of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Link Between Inflammation and Hydrogen Sulfide / H.-J. Sun, Z.-Y. Wu, X.-W. Nie, J.-S. Bian // *Frontiers in Pharmacology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1568.
197. Rosano, G.M. Metabolic Modulation of Cardiac Metabolism in Heart Failure / G.M. Rosano, C. Vitale // *Cardiac Failure Review*. – 2018. – Vol. 4, № 2. – P. 99-103.
198. Rosca, M.G. Mitochondrial dysfunction in heart failure / M.G. Rosca, C.L. Hoppel // *Heart Failure Reviews*. – 2013. – Vol. 18, № 5. – P. 607-622.
199. Sabbah, H.N. Ventricular remodelling: consequences and therapy / H.N. Sabbah, S. Goldstein // *Eur Heart J*. – 1993. – Vol. 14. – P. 24-29.

200. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure / S.D. Solomon, M. Vaduganathan, B.L. Claggett [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141, № 5. – P. 352-361.
201. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity / M.N. Kosiborod, S.Z. Abildstrøm, B.A. Borlaug [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2023. – Vol. 389, № 12. – P. 1069-1084.
202. Serum Amine-Based Metabolites and Their Association with Outcomes in Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillator Patients / Y. Zhang, E. Blasco-Colmenares, A.C. Harms [et al.] // *Europace*. – 2016. – Vol. 18(9). – P. 1383-1390.
203. Sex differences in heart failure / C.S.P. Lam, C. Arnott, A.L. Beale [et al.] // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40, № 47. – P. 3859-3868.
204. Sharma, S. Carnitine homeostasis, mitochondrial function and cardiovascular disease / S. Sharma, S.M. Black // *Mitochondrial Mechanisms*. – 2009. – Vol. 6, № 1. – P. e31-e39.
205. Shengxian decoction protects against chronic heart failure in a rat model via energy regulation mechanisms / Z.-Q. Yang, Y.-Y. Han, F. Gao [et al.] // *BMC complementary medicine and therapies*. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 200.
206. Sutton, M.G. Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction / M.G. Sutton, N. Sharpe // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101, № 25. – P. 2981-2988.
207. Taegtmeyer, H. Cardiac Metabolism in Perspective / H. Taegtmeyer, T. Lam, G. Davogustto // *Compr Physiol*. – 2016. – Vol. 6, № 4. – P. 1675-1699.
208. Tang, W.H.W. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure / W.H.W. Tang, D.Y. Li, S.L. Hazen // *Nature reviews. Cardiology*. – 2019. – Vol. 16, № 3. – P. 137-154.
209. Target metabolome profiling-based machine learning as a diagnostic approach for cardiovascular diseases in adults / N.E. Moskaleva, K.M. Shestakova, A.V. Kukharensko [et al.] // *Metabolites*. – 2022. – Vol. 12, № 12. – P. 1185.
210. Targeted Metabolomic Profiling of Plasma and Survival in Heart Failure Patients / D.E. Lanfear, J.J. Gibbs, J. Li [et al.] // *JACC. Heart failure*. – 2017. – Vol. 5, № 11. – P. 823-832.

211. T-cell apoptosis by tryptophan catabolism / F. Fallarino, U. Grohmann, C. Vacca [et al.] // *Cell Death and Differentiation*. – 2002. – Vol. 9, № 10. – P. 1069-1077.
212. The association between acylcarnitine metabolites and cardiovascular disease in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus / S. Zhao, X.-F. Feng, T. Huang [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 212.
213. The association between branched-chain amino acids (bcaas) and cardiometabolic risk factors in middle-aged Caucasian women stratified according to glycemic status / J. Kubacka, P. Cembrowska, G. Sypniewska, A. Stefanska // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 10. – P. 3307.
214. The association of 9 amino acids with cardiovascular events in finish men in a 12-year follow-up study / R. Jauhiainen, J. Vangipurapu, A. Laakso [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2021. – Vol. 106, № 12. – P. 3448-3454.
215. The importance of biological sex and estrogen in rodent models of cardiovascular health and disease / C.L. Blenck, P.A. Harvey, J.F. Reckelhoff, L.A. Leinwand // *Circulation Research*. – 2016. – Vol. 118, № 8. – P. 1294-1312.
216. The kynurenine pathway is activated in human obesity and shifted toward kynurenine monooxygenase activation / M. Favennec, B. Hennart, R. Caiazzo [et al.] // *Obesity*. – 2015. – Vol. 23. – P. 2066-2074.
217. The low dose colchicine after myocardial infarction (LoDoCo-MI) study: A pilot randomized placebo-controlled trial of colchicine following acute myocardial infarction / T. Hennessy, L. Soh, M. Bowman [et al.] // *American Heart Journal*. – 2019. – Vol. 215. P. 62-69.
218. The MOGE(S) Classification of Cardiomyopathy for Clinicians / E. Arbustini, N. Narula, L. Tavazzi [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 64, № 3. – P. 304-318.
219. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Vascular Inflammation and Remodeling / M. Pacurari, R. Kafoury, P. B. Tchounwou, K. Ndebele // *International Journal of Inflammation*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 689360.
220. The role of ventricular – arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions / I. Ikonmidis, V.

Aboyans, J. Blacher [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Vol. 21, № 4. – P. 402-424.

221. The synthesis, and structure-activity relationships of some long chain acyl carnitine esters on the coronary circulation of the rat isolated heart / D.N. Criddle, G.H. Dewar, M. Radniknam [et al.] // *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 1991. – Vol. 43, № 9. – P. 636-639.

222. Threonine in different phenotypes of chronic heart failure with preserved ejection fraction / MF Petruhnova, AV Krivova, MV Kozhevnikova [et al.] // *Russian Open Medical Journal*. – 2024. – Vol. 13. – P. e0304.

223. Tran, D.H. Glucose Metabolism in Cardiac Hypertrophy and Heart Failure / D.H. Tran, Z.V. Wang // *Journal of the American Heart Association*. – 2019. – Vol. 8, № 12. – P. e012673.

224. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure / D. Gao, N. Ning, X. Niu [et al.] // *Heart (British Cardiac Society)*. – 2011. – Vol. 97, № 4. – P. 278-286.

225. Tryptophan breakdown is increased in euthymic overweight individuals with bipolar disorder: a preliminary report / E.Z. Reininghaus, R.S. McIntyre, B. Reininghaus [et al.] // *Bipolar Disord*. – 2014. – Vol. 16. – P. 432-440.

226. Tryptophan degradation as a systems phenomenon in inflammation – an analysis across 13 chronic inflammatory diseases / D.M.M. Harris, S. Szymczak, S. Schuchardt [et al.] // *EBioMedicine*. – 2024. – Vol. 102. – P. 105056.

227. Tryptophan Metabolic Pathways Are Altered in Obesity and Are Associated With Systemic Inflammation / S. Cussotto, I. Delgado, A. Anesi [et al.] // *Front. Immunol*. – 2020. – Vol. 11. – P. 557.

228. Tryptophan metabolism as a common therapeutic target in cancer, neurodegeneration and beyond / M. Platten, E.A.A. Nollen, U.F. Röhrig [et al.] // *Nat Rev Drug Discov*. – 2019. – Vol. 18. – P. 379-401.

229. Tryptophan Metabolism as a Pharmacological Target / M. Modoux, N. Rolhion, S. Mani, H. Sokol // *Trends Pharmacol. Sci*. – 2021. – Vol. 42(1). – P. 60-73.

230. Tryptophan metabolism in digestive system tumors: unraveling the pathways and implications / Y. Liang, J. Lu, W. Du // *Cell Commun. Signal.* – 2024. – Vol. 22(1). - P. 3467.
231. Tryptophan Metabolism in Inflammation: From Biomarker to Therapeutic Target / F.J.H. Sorgdrager, P.J.W. Naudé, I.P. Kema, E.A. Nollen // *Frontiers in Immunology.* – 2019. – Vol. 10. – P. 2565.
232. Tryptophan metabolites and incident cardiovascular disease: The EPIC-Norfolk prospective population study / C.J. Teunis, E.S.G. Stroes, S.M. Boekholdt [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2023. – Vol. 387. – P. 117344.
233. Understanding how heart metabolic derangement shows differential stage specificity for heart failure with preserved and reduced ejection fraction / F. Ferro, R. Spelat, C. Valente, P. Contessotto // *Biomolecules.* – 2022. – Vol. 12, № 7. – P. 969.
234. Universal definition and classification of heart failure: a report of the heart failure society of america, heart failure association of the european society of cardiology, japanese heart failure society and writing committee of the universal definition of heart failure / B. Bozkurt, A.J. Coats, H. Tsutsui [et al.] // *Journal of Cardiac Failure.* – 2021. – Vol. 9164. – doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
235. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction / P.W. Armstrong, B. Pieske, K.J. Anstrom [et al.] // *New England Journal of Medicine.* – 2020. – Vol. 382, № 20. – P. 1883-1893.
236. Wang, C.-H. Amino acid-based metabolic panel provides robust prognostic value additive to b-natriuretic peptide and traditional risk factors in heart failure / C.-H. Wang, M.-L. Cheng, M.-H. Liu // *Disease Markers.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 3784589.
237. Wyant, G.A. Expanding the Therapeutic World of Tryptophan Metabolism / G.A. Wyant, J. Moslehi // *Circulation.* – 2022. – Vol. 145(24). – P. 1799-1802.
238. Zeng, H. Sirtuin 3, endothelial metabolic reprogramming and heart failure with preserved ejection fraction / H. Zeng, J.-X. Chen // *Journal of cardiovascular pharmacology.* – 2019. – Vol. 74, № 4. – P. 315.