ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧЕРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
КАРДИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.И.ЧАЗОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Соболевская Мария Сергеевна

КЛИНИЧЕСКИЕ, ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА/ТЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

3.1.20. Кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук
Овчинников Артем Германович

Москва – 2026

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ 4

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 15

1.1 Клинические факторы риска неблагоприятного течения и прогноза сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса 16

1.2 Биологические маркеры неблагоприятного течения и прогноза сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса 19

1.3 Гемодинамические нарушения, влияющие на течение и прогноз сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса 23

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 30

2.1 Критерии включения пациентов в исследование 31

2.2 Критерии невключения пациентов в исследование 31

2.3 Дизайн исследования: 32

2.4 Методы исследования 33

2.4.1 Общеклинические методы обследования и оценка качества жизни 34

2.4.2 Инструментальные методы обследования 34

2.4.3 Лабораторные методы исследования 43

2.4.4 Статистическая обработка результатов..... 44

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... 46

3.1 Выявление клинических предикторов неблагоприятного прогноза сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса 46

3.2 Прогностическая ценность клинических, эхокардиографических и биомаркерных показателей..... 61

3.3 Влияние отдельных факторов на время до наступления неблагоприятного исхода СНсФВ (смерти по любой причине или госпитализации из-за обострения СН): метод множительных оценок Каплана-Мейера 64

3.4 Выявление независимых предикторов неблагоприятного прогноза сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (смерти/госпитализации из-за обострения сердечной недостаточности): регрессионная модель Кокса 78

3.5 Выявление клинических и гемодинамических предикторов неблагоприятного течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса 80

3.6 Предикторы развития дисфункции правого желудочка при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса 89

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ 96

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 105

ВЫВОДЫ 106

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 108

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 109

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 111

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Распространенность сердечной недостаточности с тенденцией к росту, значительная частота госпитализаций и высокий уровень смертности ставит ее в ранг приоритетных проблем кардиологии. [35]. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) остается основным параметром оценки пациентов с сердечной недостаточностью (СН), стратификации риска и их терапевтического ведения [77]. Одной из значимых и нерешенных проблем современной кардиологии остается хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ). Нерешенность проблемы обусловлена как отсутствием достоверно эффективной патогенетической терапии, так и недостаточной чувствительностью, и специфичностью используемых диагностических критериев СНсФВ.

СНсФВ представляет собой многофакторный синдром, который характеризуется различными этиологическими и патофизиологическими механизмами [48]. Гетерогенность этого состояния может объяснять неэффективность большинства лекарственных препаратов, применяемых для лечения СН, что было подтверждено в рандомизированных клинических исследованиях. Кроме того, СНсФВ зачастую ассоциирована с коморбидностью, что сопровождается наличием неспецифических симптомов и затрудняет диагностику и лечение основного заболевания [12].

Сохранённую фракцию выброса имеют около 50% больных с сердечной недостаточностью, а в некоторых регистрах - до 60% [31,156]. Течение СНсФВ характеризуется тяжестью и неблагоприятным прогнозом, который зависит от степени диастолической дисфункции и давления наполнения левого желудочка (ЛЖ) [96,112,168]. Однако выраженная диастолическая дисфункция и повышенное давление наполнения левого желудочка в состоянии покоя, как правило, выявляют лишь на поздних этапах развития сердечной недостаточности, либо в период обострения патологии. У пациентов с более ранними стадиями заболевания,

которые сохраняют эуволюмический статус, давление наполнения в покое остается в пределах нормы — его рост наблюдается исключительно при физической нагрузке [48]. Данная особенность связана с тем, что при СНсФВ самым частым нарушением диастолической функции является изолированное замедление расслабления ЛЖ [6], при котором давление наполнения в покое обычно нормальное, эхокардиографические признаки повышенного давления наполнения отсутствуют, а уровень мозгового натрийуретического гормона находится в пределах нормы. Поэтому у многих больных с СНсФВ определить тяжесть заболевания и переносимость нагрузки представляется возможным лишь с помощью диастолического стресс-теста (ДСТ), позволяющего оценить резервные возможности сердца (прежде всего, диастолический, систолический, хронотропный, левопредсердный резервы), от сохранности которых зависит нормальная переносимость нагрузки.

При СНсФВ у пациентов основной причиной преждевременного прекращения нагрузки является повышение давления наполнения ЛЖ и отсутствие должного прироста скорости расслабления (снижение диастолического резерва), однако, у многих больных выявляются и другие нарушения, каждое из которых вносит свою лепту в плохую переносимость нагрузок: недостаточный прирост сократимости обоих желудочков (снижение систолического резерва) и частоты сердечных сокращений (снижение хронотропного резерва), дисфункция левого предсердия (ЛП) (снижение предсердного резерва), снижение вазодилатационного резерва и нарушение системной вазодилататорной реактивности сосудов [39]. Степень истощения этих резервов играет важную роль в прогнозе и стратификации пациентов с СНсФВ.

Стандартизированные клинические и эхокардиографические параметры, широко применяемые при оценке прогноза у больных со сниженной фракцией выброса, зачастую оказываются недостаточно информативными у пациентов с СНсФВ. В этой связи становится всё более актуальным поиск новых инструментов индивидуализированной стратификации риска.

Степень разработанности темы исследования

Степень изученности проблемы сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) в последние годы значительно расширилась благодаря крупным национальным и международным исследованиям [16,42,92,123,145,165]. Установлена роль основных факторов риска развития и прогрессирования СНсФВ, к которым относятся возраст, артериальная гипертензия, ожирение, метаболический синдром, ишемическая болезнь сердца и хроническая болезнь почек [7,14,17,27,40]. В многочисленных современных исследованиях показано, что сопутствующие заболевания способствуют развитию хронического микрососудистого воспаления, которое запускает каскад патологических изменений: от энергодефицита и нарушения релаксации кардиомиоцитов до формирования диффузного фиброза миокарда [15,17,24].

Эти патогенетические процессы приводят к увеличению ригидности сердечной мышцы и повышению давления заполнения левого желудочка, что лежит в основе формирования венозного легочного застоя и ухудшения оксигенации крови - ключевых проявлений клинической картины СНсФВ. Тканевая допплер эхокардиография с определением показателя E/e’ зарекомендовала себя как надежный инструмент для объективной диагностики и подтверждения высокого давления заполнения, что отражено во множестве клинических руководств и публикаций последнего десятилетия [9,19].

К гемодинамическим предикторам относят снижение периферической перфузии, повышение давления наполнения левого желудочка, наличие легочной гипертензии и выраженную диастолическую дисфункцию [1,17].

Биологические маркеры (NT-proBNP, GDF-15, ST2, вчСРБ) в последние годы всё чаще рассматриваются как индикаторы риска, отражающие степень гемодинамического стресса, воспаления и фиброза миокарда. Их использование для прогноза неблагоприятных исходов показало высокую информативность, иногда превосходящую эхокардиографические параметры [5,23].

Вопрос клинических, гемодинамических и биологических предикторов неблагоприятного течения и прогноза сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ) является предметом активного научного интереса как в отечественной, так и в зарубежной кардиологии. Российские авторы подробно анализируют влияние возрастных, коморбидных и структурно-функциональных факторов, а также расширяют спектр лабораторных маркеров стратификации риска [8,13,28].

Значительный вклад внесли международные рандомизированные исследования [53,65,131,143,147], включая проекты TOPCAT, PARAGON-HF, EMPEROR-Preserved, I-PRESERVE, CHARM-Preserved, которые помогли выявить гетерогенность фенотипов СНсФВ и способствовали развитию персонифицированного подхода к лечению.

СНсФВ по-прежнему остается нерешенной проблемой современной кардиологии, что связано с недостаточным пониманием патофизиологических процессов, лежащих в основе развития и прогрессирования данной патологии. Недостаточная изученность патогенеза СНсФВ является препятствием в разработке эффективной патогенетической терапии, в связи с этим в настоящее время терапия СНсФВ направлена преимущественно на лечение коморбидностей и застоя. Вместе с тем, созданные современные алгоритмы лечения пациентов с СНсФВ на основе применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, ингибиторов рецепторов ангиотензина и неприлизина и, при необходимости, петлевых диуретиков в сочетании с лечением коморбидных заболеваний, позволяют надеяться на снижение распространенности СНсФВ [9,16,33,34,94].

Отсутствие единого алгоритма диагностики и оценки прогноза СНсФВ, недостаточная чувствительность и специфичность существующих диагностических критериев СНсФВ побуждают к поиску новых методов верификации СНсФВ [36,50,121,122,144,146]. Рекомендованный диагностический алгоритм HFA-PEFF и шкала H2FPEF, учитывающие клинико-анамнестические

данные, эхокардиографические показатели и лабораторные биомаркеры, в отечественных исследованиях показали низкое соответствие результатов их применения [4,18,34].

Основными инструментальными методами диагностики являются эхокардиография с оценкой фракции выброса, индексов массы миокарда, диастолического стресс-теста (ДСТ), оценки давления заполнения левого желудочка, а также анализа деформации левого предсердия [24,105]. Диастолический стресс-тест позволяет точно верифицировать СНсФВ, в том числе и у пациентов с симптомами диастолической дисфункции, формирующихся только при физической нагрузке [123]. Однако частота применения всех необходимых эхокардиографических маркеров и проведения ДСТ в практике пока невысока, что снижает точность выявления СНсФВ [61].

Современные исследования фокусируются на комбинированных подходах к диагностике, которые включают оценку клинического состояния пациента, гемодинамических показателей как в состоянии покоя, так и при нагрузке, а также натрийуретических пептидов, индекса глобальной функции левого желудочка объединении эхокардиографии (в том числе с диастолическим стресс-тестом) и лабораторной диагностики (биомаркеры, связанные с миокардиальным стрессом и фиброзом), позволяющие составить более полную характеристику ремоделирования сердца при СНсФВ и улучшить раннюю диагностику [17,24]. Прогностическая значимость истощения диастолического, систолического, хронотропного, предсердного и вазодилатационного резервов до настоящего времени остается недостаточно изученной.

Высокая распространенность фенотипа СНсФВ, особенно среди пожилых пациентов, атипичность и скудность клинических проявлений, отсутствие эффективной медикаментозной терапии, способной существенно улучшить прогноз и продлить жизнь, подчёркивают важность своевременной диагностики, упрощающей и ускоряющей выявление данной патологии.

Особенно актуальным является выявление клинических, гемодинамических и биологических предикторов, способных прогнозировать течение болезни и определять риск осложнений.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: в рамках ретроспективного когортного анализа определить клинические, гемодинамические и биологические (биомаркерные) предикторы неблагоприятного прогноза/течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

Задачи исследования

1. Оценить отдаленный прогноз (общую смертность и частоту госпитализаций из-за обострения СН) в крупной амбулаторной когорте пациентов с СНсФВ.
2. Определить прогностическую значимость клинических, лабораторных и гемодинамических (в покое и при нагрузке - резервы сердца) показателей у амбулаторных пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса.
3. На основании многофакторного регрессионного анализа выявить независимые предикторы неблагоприятного прогноза сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса по клиническим, гемодинамическим и биомаркерным показателям.
4. Выявить особенности клинического течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса при длительном наблюдении за амбулаторной когортой пациентов с СНсФВ.
5. На основании многофакторного регрессионного анализа выявить независимые предикторы тяжелого течения СНсФВ среди клинических, гемодинамических и биомаркерных показателей.

Научная новизна

Впервые продемонстрирована высокая прогностическая значимость ослабления резервов сердца при СНсФВ, оценённых с помощью диастолического стресс-теста, что подчеркивает их значимость не только для оценки переносимости физической нагрузки, но и для прогнозирования исхода заболевания. Показано, что прогноз пациентов с СНсФВ в большей степени зависит именно от состояния резервов сердца, чем от структурно-функциональных показателей сердца, оцененных в покое.

Впервые на большой амбулаторной когорте пациентов с СНсФВ проведено комплексное изучение течения заболевания, включающее оценку динамики клинического состояния, диастолической функции левого желудочка, состояния резервов сердца, фиброза миокарда, легочной гемодинамики и структурно-функциональных показателей правых камер сердца.

Впервые на большой амбулаторной выборке пациентов с СНсФВ проведено сопоставление прогностической значимости показателей клинического, гемодинамического и биомаркерного доменов, включая как стандартные, так и новые показатели: деформацию миокарда, резервы сердца, маркеры фиброза и воспаления.

Впервые при длительном наблюдении за амбулаторной когортой пациентов с СНсФВ выявлены независимые предикторы неблагоприятного прогноза/тяжелого течения СНсФВ и определены подгруппы высокого риска, требующие более тщательного наблюдения и/или более интенсивного медикаментозного лечения.

Впервые на большой отечественной когорте пациентов с СНсФВ показана прогностическая роль биомаркера фиброза GDF-15.

Практическая значимость работы

Современные возможности эффективного лечения СНсФВ ограничены, а прогностическая значимость определена лишь для общепринятых клинических и

стандартных эхокардиографических показателей в покое. Оценка состояния резервов сердца, а также биологических маркеров воспаления и фиброза привносит дополнительную прогностическую информацию к известным стандартным клиническим и гемодинамическим предикторам, оценивающим состояние сердца в покое. Более точная оценка прогноза и течения СНсФВ позволяет выявлять подгруппы пациентов, требующих более тщательного наблюдения и более интенсивного лечебного вмешательства.

Методология и методы исследования

Методология исследования построена в соответствии с поставленными задачами. Использовались современные методы диагностики, обследования и лечения пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса.

Положения, выносимые на защиту

1. Определена связь неблагоприятного прогноза СНсФВ с выраженной диастолической дисфункцией левого желудочка, нарушением структурно-функционального состояния левого предсердия, признаками повышения легочного сосудистого сопротивления и ослаблением ключевых резервов сердца.
2. Функциональные показатели левого предсердия имеют высокую прогностическую значимость при СНсФВ, при этом LASr в покое демонстрирует наибольшую предсказательную способность среди исследованных эхокардиографических показателей; величина ФВ ЛЖ с неблагоприятным исходом не ассоциируется.
3. Среди клинических показателей неблагоприятный исход СНсФВ ассоциируется с фибрилляцией предсердий, более высоким функциональным классом СН и старшим возрастом, а среди биологических показателей - с повышением маркера гемодинамического стресса NT-proBNP и маркера фиброза GDF-15.

4. При комплексном анализе клинических, гемодинамических и биологических показателей независимыми предикторами неблагоприятного исхода СНсФВ являются фибрилляция предсердий любой формы и снижение диастолического резерва левого желудочка, проявляющееся более выраженным повышением отношения E/e′ при физической нагрузке.

5. В отдаленном периоде у пациентов с СНсФВ отмечается прогрессирование клинических и гемодинамических нарушений, наиболее выраженное в отношении легочной гемодинамики и структурно-функционального состояния правых отделов сердца; переход в систолическую дисфункцию ЛЖ наблюдается редко.

6. При длительном наблюдении за пациентами с СНсФВ независимыми предикторами развития дисфункции правого желудочка явились фибрилляция предсердий, более высокий индекс массы тела, укорочение времени ускорения кровотока в выносящем тракте правого желудочка, отражающее более высокое лёгочное сосудистое сопротивление, и больший базальный размер правого желудочка.

Внедрение результатов в практику

Результаты проведённого диссертационного исследования внедрены в клиническую и научную деятельность отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, лаборатории фиброза миокарда и сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных данных обеспечена включением репрезентативной выборки пациентов, корректно построенным дизайне исследования, использовании актуальных и высоко информативных клинических, лабораторных и инструментальных методик исследования. Современные методы

статистической обработки полученной информации позволили сформулировать обоснованные выводы и практические рекомендации.

Апробация диссертационного исследования была проведена 07.04.2025г. на заседании учёного совета НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (протокол № 126). По итогам апробации диссертация рекомендована к защите.

Основные результаты и положения настоящей диссертационной работы были представлены и доложены в виде устных и постерных докладов в разные годы на Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше» 2023 г. (Москва), 2024 г. (Москва) и на XXV Юбилейном национальном конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность 2024» 2024 г. (г. Москва)**.**

Внедрение в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, лаборатории фиброза миокарда и сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно осуществил поиск и критический анализ литературных данных по теме диссертационного исследования, на основе чего были сформулированы цель и задачи работы, разработан дизайн исследования. Лично выполнены: отбор пациентов в соответствии с критериями включения, их последующее наблюдение, формирование базы данных, статистическая обработка полученных результатов, их анализ и интерпретация. Подготовка публикаций в изданиях, рекомендованных перечнем Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, а также написание диссертационной работы полностью выполнены автором.

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 7 печатных работ, включающих 4 научные статьи в рецензируемых изданиях, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, в изданиях, индексируемых в международной базе данных RSCI -1.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.20. Кардиология: п.12 Возрастные, половые, этнические особенности патологии сердечно-сосудистой системы; п.13. Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией; п.15. Исследование распространенности заболеваний кардиологического профиля. Профилактическая кардиология.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста и включает введение, четыре главы, выводы, практические рекомендации, а также список литературы, содержащий 169 источников, из которых 36 - отечественные и 133 - зарубежные. Материал работы иллюстрирован 18 таблицами и 28 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Распространенность хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) ежегодно увеличивается, и в настоящее время более половины всех пациентов с сердечной недостаточностью имеют сохраненную фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [69,152]. СНсФВ сопровождается высокой частотой госпитализаций и высокой смертностью: согласно обсервационным данным, каждый второй пациент с СНсФВ повторно поступает в стационар в течение первого полугодия после выписки, а 5-летняя выживаемость среди таких пациентов достигает 65% [69]. Для снижения риска госпитализации и смертности у пациентов с сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса рекомендуется назначение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, блокаторов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов неприлизина. Также предпринимаются попытки применения бета-блокаторов (Infeld M, 2022) и экспериментальные методы лечения, включая создание межпредсердного шунта для сброса крови из левого предсердия в правое (SJ Shah, et al., 2022). Однако на сегодняшний день существует ограниченное число подходов к лечению СНсФВ с доказанной эффективностью, в отличие от СН с низкой ФВ ЛЖ.

В современных обзорах подчеркивается необходимость комплексной оценки клинических, биологических и гемодинамических факторов риска с целью выделения пациентов с СНсФВ, нуждающихся в более тщательном наблюдении и индивидуализации лечения [29]

Ограниченность эффективных методов лечения СНсФВ обусловлена гетерогенностью пациентов и сложностями диагностики этого состояния, что повлияло на результаты клинических исследований [3]. В настоящее время продолжаются исследования, посвященные выделению определенных фенотипов СНсФВ и разработке персонализированной терапии для них, а также совершенствованию алгоритмов диагностики СНсФВ.

Важной задачей в лечении СНсФВ также является разработка надежных прогностических моделей, которые позволили бы не только заранее выявить пациентов из группы высокого риска, но и выбрать оптимальный метод лечения и дальнейшего наблюдения пациентов. Кроме того, определение факторов, способствующих неблагоприятному прогнозу, поспособствует разработке новых таргетных методов лечения СНсФВ.

Целью настоящего обзора являлась оценка роли основных имеющихся клинических, гемодинамических и биохимических маркеров в неблагоприятном-прогнозе СНсФВ. Поиск оригинальных исследований и систематических обзоров, посвященных оценке прогноза СНсФВ осуществлялся в базе данных PubMed/MEDLINE (англоязычные публикации) и в базе данных РИНЦ (исследования на русском языке).

1.1 Клинические факторы риска неблагоприятного течения и прогноза сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Согласно обсервационным исследованиям, пожилой возраст, а также наличие сопутствующих заболеваний относятся к факторам риска неблагоприятного прогноза при СНсФВ. Полиморбидность и полиорганное вовлечение является отличительной чертой пациентов с СНсФВ. По мере старения у пациентов увеличивается число сопутствующих заболеваний, таких как анемия, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, осложняющих лечение и оказывающих большое влияние на прогноз [74].

Доказано, что артериальная гипертензия является одним из основных факторов риска развития СН и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Согласно Фремингемскому исследованию 91% участников с СН страдают артериальной гипертензией [77]. Современные модели прогнозирования риска показывают, что как повышенное систолическое артериальное давление, так и повышенное диастолическое артериальное давление связаны с частотой

наступления конечных точек при СНсФВ [72]. Кроме того, повышение пульсового артериального давления также является фактором риска неблагоприятного прогноза [148].

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является распространенным осложнением артериальной гипертензии и важным фактором риска развития СНсФВ. Исследование Овчинникова А.Г. с соавторами продемонстрировало, что у 72% пациентов с бессимптомной ГЛЖ в течение 8 лет развивается СНсФВ [112]. ГЛЖ способствует развитию и прогрессированию диастолической дисфункции ЛЖ путем замедления расслабления миокарда, повышения жесткости кардиомиоцитов и избыточного отложения коллагена в интерстициальном пространстве миокарда. Кроме того, наличие ГЛЖ повышает риск развития нарушений ритма сердца, таких как фибрилляция предсердий (ФП) и желудочковые аритмии [62]. По данным ряда исследований выраженность ГЛЖ коррелирует с неблагоприятным прогнозом при СНсФВ. Так, в крупном исследовании PARAGON-HF ГЛЖ являлась независимым предиктором госпитализаций по поводу СН и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СНсФВ [137].

Ожирение и дефицит массы тела являются значимыми факторами, влияющими на прогноз пациентов с СНсФВ. Исследования выявили U-образную зависимость между индексом массы тела (ИМТ) и комбинированной конечной точкой, включающей смертность и госпитализации по поводу сердечной недостаточности, где наибольший риск наблюдался у пациентов с ИМТ менее 23,5 кг/м² и более 35 кг/м² [68, 119]. Пациенты с ожирением и метаболическим синдромом имеют повышенный риск сердечно-сосудистых событий и госпитализаций по поводу СН [6, 161].

Низкий уровень физической активности также связан с неблагоприятным прогнозом. Соблюдение минимального рекомендованного уровня физической активности (не менее двух раз в неделю) снижает риск неблагоприятных исходов на 19% по сравнению с пациентами с СНсФВ, не соблюдающими рекомендации [120].

Сахарный диабет 2 типа является независимым фактором риска развития СНсФВ и значительно ухудшает её течение [92]. У пациентов с СНсФВ и сахарным диабетом 2 типа наблюдаются более низкое качество жизни, повышенная частота госпитализаций и высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [83]. В крупном регистре у пациентов с СН и сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных из-за декомпенсации СН, трехлетняя выживаемость была на 28% ниже по сравнению с пациентами без диабета [43].

Фибрилляция предсердий является частым осложнением СНсФВ. По данным эпидемиологических исследований, у двух третей пациентов с СНсФВ развивается фибрилляция предсердий. Это состояние связано с ухудшением симптомов СН, снижением качества жизни и увеличением риска госпитализаций и смертности по сравнению с пациентами с синусовым ритмом. Исследование Xie Z et al. показало, что катетерная абляция фибрилляции предсердий у пациентов с СНсФВ улучшает прогноз [167].

Выраженность симптомов СН, а также более высокий функциональный класс СН (по NYHA) в значительной степени определяют прогноз неблагоприятных событий для пациентов [34]. Пациенты с III-IV функциональным классом СНсФВ по NYHA чаще достигают комбинированной конечной точки, включающей госпитализации по поводу СН и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, по сравнению с пациентами со II функциональным классом. Стоит отметить, что в данном исследовании диагноз СНсФВ был установлен на основании инвазивного измерения давления заклинивания легочной артерии, при этом все пациенты прошли ангиографическое исследование для исключения ишемической болезни сердца, которая часто сопутствует СНсФВ [56]. Недавняя предшествующая госпитализация по поводу декомпенсации СН также является надежным предвестником неблагоприятного прогноза. Установлено, что пациенты с СНсФВ, с недавней госпитализацией по поводу обострения СН и более тяжелыми симптомами имеют высокий риск последующих повторных госпитализаций и смерти [154].

1.2 Биологические маркеры неблагоприятного течения и прогноза сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Определение биомаркеров играет важную роль как для диагностики, так и для стратификации риска пациентов с СН. Хотя основным компонентом шкал прогнозирования риска при СН являются натрийуретические пептиды (НУП), число маркеров, отражающих те или иные патофизиологические механизмы, задействованные при СНсФВ, продолжает расти.

Биологически активный натрийуретический пептид В-типа (BNP) и его неактивный N-концевой фрагмент (NT-proBNP) вырабатываются в миокарде желудочков в ответ на растяжение кардиомиоцитов и/или повышение давления. Основные физиологические эффекты BNP включают натрийурез, вазодилатацию, подавление активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы [111]. Определение уровня натрийуретических пептидов широко применяется для диагностики и оценки прогноза сердечной недостаточности (СН), включая СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ). В исследованиях PARAGON-HF и I-PRESERVE NT-proBNP продемонстрировал свою надежность как предиктор смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализаций по поводу СН [35,138]. Российские ученые подтвердили прогностическую значимость уровня NT-proBNP>746 пг/мл и концентрации sST2 >27,1 нг/мл как факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с СНсФВ [25].

Jhund PS et al. также провели анализ исследования I-PRESERVE и показали, что повышение концентрации NT-proBNP в динамике было связано с увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализации по поводу СН, а снижение — с тенденцией к сокращению этого риска [76].

Однако хорошо известно, что НУП отражают лишь одно из многих важных звеньев патогенеза СН, и интерпретация результатов определения концентрации этих пептидов зачастую бывает затруднена ввиду зависимости концентрации НУП

от функции почек, индекса массы тела, тиреоидного статуса, возраста и пола пациентов [91]. Кроме того, при сопоставимом риске неблагоприятных исходов, уровень НУП у пациентов с СНсФВ может быть в несколько раз ниже по сравнению с пациентами с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (СНнФВ) [141]. Это определяет актуальность поиска новых, современных маркеров оценки прогноза и эффективности терапии при СНсФВ.

Определение уровня сердечных тропонинов является «золотым стандартом» диагностики повреждения миокарда. Хотя прогностическая значимость тропонинов при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) изучена меньше, чем при сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса (СНнФВ), исследования показали, что повышенные уровни высокочувствительного тропонина I (вч-тропонин) у пациентов с СНсФВ связаны с повышенным риском внутрибольничной смертности, более длительным пребыванием в стационаре и риском повторной госпитализации [110]. Кроме того, вторичный анализ данных 34 233 пациентов с декомпенсацией СНсФВ выявил, что повышенный уровень вч-тропонина I связан с повышенным риском 30-дневной смертности, 30-дневной повторной госпитализации и смертности в течение года после выписки. Комбинация NT-proBNP и высокочувствительного тропонина I предоставляет дополнительную независимую прогностическую информацию при СН [119]. Было показано, что комбинация NT-proBNP и вч-тропонина I добавляет дополнительную и независимую прогностическую информацию при СН. В частности, при СНнФВ на основании результатов исследования EMPEROR-Reduced была разработана надежная модель риска неблагоприятных исходов на основе биомаркеров, а именно сочетания NT-proBNP и вч-тропонина I [126]. Прогностическая значимость комбинации NT-proBNP и вч-тропонина I также была установлена и на основании данных исследования EMPEROR-Preserved, включавших пациентов с СНсФВ [125].

Одну из ключевых ролей в развитии и прогрессировании СНсФВ играет хроническое системное воспаление. По данным исследований биомаркеров при

СНсФВ по сравнению с СННФВ наблюдался более высокий уровень маркеров воспаления, таких как высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-α и др. [150]. При этом в отношении ряда маркеров была выявлена связь с тяжестью течения и неблагоприятным прогнозом СНсФВ. В нескольких работах была показана связь между повышенным уровнем вчСРБ и риском неблагоприятных исходов при СНсФВ, в том числе после поправки на уровни НУП [64,151]. Более поздние исследования выявили более сильную прогностическую значимость при СНсФВ по сравнению с СННФВ уровня СРБ как для смертности от всех причин, так и, в частности, для смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [85].

Фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15), представляющий собой маркер воспаления, экспрессируется в различных типах клеток в ответ на повреждение ткани, ишемию или стресс. Исследования показали, что повышенный уровень GDF-15 в крови является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий, смерти от всех причин, повторной госпитализации по поводу СН и комбинированной конечной точки (смерть от всех причин и первая госпитализация по поводу СН) у пациентов с СНсФВ, и его прогностическое значение может быть выше, чем у NT-proBNP [75,163].

Эндотелиальная дисфункция является одним из ключевых звеньев патогенеза СНсФВ. Фактор фон Виллебранда представляет собой гликопротеин, секретируемый эндотелиальными клетками сосудов и мегакариоцитами, и считается маркером повреждения и дисфункции эндотелиальных клеток. В исследовании Kleber ME et al. фактор фон Виллебранда служил независимым фактором риска смертности от всех причин у пациентов с СНсФВ после поправки на возраст, пол, индекс массы тела, NT-proBNP, функцию почек [79].

Учитывая, что N-оксид триметиламина (ТМАО) является одним из важных метаболитов кишечной флоры, и процесс его метаболизма тесно связан с возникновением сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому повышенные уровни ТМАО могут ускорить прогрессирование СН, провоцируя окислительный стресс и

воспаление, способствуя фиброзу миокарда, влияя на митохондриальный энергетический обмен и другие процессы [162]. Dong Z et al. определили, что уровни ТМАО в плазме у пациентов с СНсФВ значительно превосходили таковые у контрольной группы, не имеющей СН [57]. В экспериментальных исследованиях на мышиных моделях СНсФВ была выявлена связь циркулирующего ТМАО с выраженностью фиброза миокарда и диастолической дисфункции ЛЖ [134]. Данные о прогностическом значении ТМАО при СНсФВ противоречивы. Schuett K et al. не выявили корреляции между уровнем ТМАО в крови и прогнозом при СНсФВ [136]. Однако в ряде исследований повышение концентрации ТМАО в сыворотке крове было связано с риском неблагоприятных исходов, в том числе смертности и госпитализаций по поводу СН [77,134].

Остеопонтин, представляя собой белок, который играет важную роль в межклеточной коммуникации между кардиомиоцитами и компонентами внеклеточного матрикса, а также в регуляции ангиогенеза и восстановлении тканей, стимулирует трансформацию фибробластов в миофибробласты и синтез белков внеклеточного матрикса. Повышенная экспрессия этого белка коррелирует с развитием фиброза и увеличением риска сердечной недостаточности [36]. Исследование Tromp J. и соавторов показало, что остеопонтин является значимым прогностическим маркером смертности от всех причин и риска повторных госпитализаций у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в течение 18 месяцев, но не у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса [150]. В многофакторной прогностической модели при СНсФВ, которая включала демографические, клинические и биохимические параметры, концентрация остеопонтина в плазме оказалась независимым предиктором смерти от всех причин [132].

В представлении о патофизиологии СНсФВ важную роль играет оценка маркеров фиброза и ремоделирования миокарда. Экспериментальные и клинические исследования демонстрируют связь галектина-3 с развитием СН и участие его в различных процессах, которые играют роль в патогенезе СНсФВ,

включая пролиферацию миофибробластов, фиброгенез, воспаление, ремоделирование сердца и сосудов [165]. В исследовании Wu et al. уровни галектина-3 как в плазме, так и в миокарде коррелировали с тяжестью диастолической дисфункции [162]. На сегодняшний день прогностическая значимость галектина-3 была доказана в нескольких исследованиях с участием пациентов с СНсФВ. В исследовании PRIDE уровень галектина-3 в плазме коррелировал с повышенным давлением наполнения (более высоким соотношением E/e') [157]. Кроме того, самые высокие уровни галектина-3 в крови были связаны с более высоким риском 4-летней смертности, независимо от размеров и функции ЛЖ [139].

ST2-рецептор, относящийся к семейству рецепторов интерлейкина-1, продуцируется фибробластами и кардиомиоцитами в ответ на растяжение кардиомиоцитов и/или перегрузку давлением. Установлено, что высокий уровень растворимого ST2 ассоциирован с фиброзом миокарда, гипертрофией и неблагоприятным ремоделированием сердца [159]. Определение растворимого ST2 может быть полезным при стратификации риска пациентов с СНнФВ. К примеру, в исследовании PARADIGM-HF исходный уровень растворимого ST2 оказался независимым предиктором госпитализации по поводу СН, сердечно-сосудистой смерти и их комбинации [106]. Однако прогностическая значимость растворимого ST2 при СНсФВ неоднозначна: имеющиеся на сегодняшний день исследования носили в основном ретроспективный характер и значительно отличались по критериям включения [138].

1.3 Гемодинамические нарушения, влияющие на течение и прогноз сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Основным гемодинамическим нарушением при СНсФВ является повышение давления наполнения ЛЖ, обусловленное диастолической дисфункцией [168]. Многочисленными исследованиями было доказано, что повышенное давление

наполнения ЛЖ является основной причиной сердечной одышки и низкой переносимости физической нагрузки у пациентов с СНсФВ, а прогноз у пациентов с СНсФВ зависит от выраженности нарушения диастолической функции и уровня давления наполнения ЛЖ в покое [38,58]. Однако при СНсФВ самым распространенным нарушением диастолической функции является изолированное замедление расслабления миокарда. В состоянии покоя давление наполнения левого желудочка обычно остается в пределах нормы, а эхокардиографические признаки повышенного давления наполнения отсутствуют. Уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) может быть незначительно повышен или находиться в пределах нормы. [47]. В исследовании Obokata M. et al. у 44% пациентов с СНсФВ было зафиксировано давление наполнения ЛЖ менее 15 мм рт. ст. в покое, которое значительно увеличивалось при физической нагрузке, превышая 25 мм рт. ст. [107]. Поэтому у многих больных с СНсФВ оценить переносимость нагрузки и тяжесть заболевания можно лишь с помощью диастолического стресс-теста, в ходе которого можно в том числе оценить резервные возможности организма, включая диастолический, систолический, хронотропный и левопредсердный резервы, что влияет на способность пациента переносить физическую нагрузку. Согласно европейским рекомендациям по диагностике СНсФВ, диастолический стресс-тест является ключевым элементом диагностического алгоритма при СНсФВ [107].

В ряде исследований была выявлена высокая прогностическая ценность диастолического стресс-теста. В работе Holland D. et al. установлено, что увеличение давления наполнения при физической нагрузке связано с неблагоприятным прогнозом у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ). Худший прогноз наблюдался у пациентов с ишемией миокарда во время нагрузки [71]. В исследовании Shim C. et al. выявлено, что у больных с повышением давления в легочной артерии при физической нагрузке, соотношение E/e’ >15 (свидетельствующее о повышенном давлении наполнения) при нагрузке в 50 Вт является независимым предиктором

неблагоприятного прогноза [142]. В инвазивном исследовании Dorfs S. et al., в котором участвовали 355 человек с подозрением на СНсФВ, было продемонстрировано, что давление наполнения левого желудочка (ЛЖ) как в состоянии покоя, так и при физической нагрузке с высокой точностью предсказывает прогноз [58].

При СНсФВ основной причиной преждевременного прекращения нагрузки является повышение давления наполнения ЛЖ и отсутствие должного прироста скорости расслабления (снижение диастолического резерва). При этом у многих пациентов также наблюдается снижение систолического резерва, когда ЛЖ не может в должной мере увеличить свою сократимость при нагрузке. Исследования показали, что ухудшение систолического резерва приводит к снижению толерантности к нагрузкам, уменьшению присасывающего действия ЛЖ и сердечного выброса, а также к повышению давления наполнения ЛЖ [46,149]. Согласно работе Kosmala W. et al., нарушение как диастолического, так и систолического резервов является независимым предиктором неблагоприятного прогноза и усиливает прогностическую значимость клинических показателей и NT-proBNP [81].

Несмотря на уменьшение диастолического резерва, у пациентов с бессимптомной диастолической дисфункцией нормальное наполнение ЛЖ обеспечивается за счет увеличения сократимости ЛП [45]. При СНсФВ также отмечается ослабление резерва сокращения ЛП, и требуемый прирост наполнения ЛЖ во время нагрузки возможен только за счет повышения среднего давления в ЛП. На ранних стадиях заболевания среднее давление в ЛП увеличивается только во время нагрузки, но впоследствии, из-за увеличения жесткости ЛП, оно остается повышенным и в состоянии покоя [114].

Дисфункция ЛП при СНсФВ рассматривается не только как следствие повышения давления наполнения Л, но и как самостоятельный компонент патогенеза заболевания. Показатели деформации миокарда ЛП обладают большей чувствительностью к его ранним функциональным нарушениям, чем

традиционные параметры, и могут использоваться для оценки тяжести заболевания [21].

Нарушение диастолического резерва потенциально является модифицируемым фактором. В проспективном исследовании СНсФВ и выраженной гипертрофией ЛЖ терапия сакубитрилом/валсартаном сопровождалось снижением давления наполнения ЛЖ в покое и при нагрузке, улучшением диастолического резерва, уменьшения массы миокарда ЛЖ и повышением переносимости физической нагрузки [10].

Использование диастолической трансторакальной стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой (диастолический стресс-тест) с целью улучшения диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, показало, что функциональные нарушения ЛП являются самыми ранними патофизиологическими нарушениями при переходе от бессимптомного течения заболевания к СНсФВ [99]. Увеличение размера ЛП является надежным ультразвуковым показателем, отражающим дисфункцию и повышенное давление в полости ЛП, и служит предиктором неблагоприятного прогноза при СН, в том числе СНсФВ [108]. Однако оценка лишь объемных показателей часто недостаточна для выявления дисфункции ЛП. Анализ деформации ЛП является надежным методом выявления дисфункции ЛП, а снижение его резервуарной функции обладает прогностической значимостью при СНсФВ [135].

Хроническое повышение давления в ЛП приводит к патологическому ремоделированию легочного сосудистого русла, развитию легочной гипертензии и нередко, как следствие, дисфункции ПЖ [66]. Исследования демонстрируют тесную связь между легочной гипертензией и прогнозом при СНсФВ. В нескольких работах было установлено, что более высокое систолическое давление в легочной артерии коррелирует с увеличением числа повторных госпитализаций у пациентов с СНсФВ [70,80]. Кроме того, повышенное систолическое давление в ПЖ, а также снижение систолической функции ПЖ ассоциировано с более высоким риском смертности при СНсФВ [86,98]. Не случайно исследователями выделен отдельный

фенотип СНсФВ – со смешанной пост-/прекапиллярной легочной гипертензией, характеризующийся более выраженным нарушением толерантности к физическим нагрузкам и худшим прогнозом [113].

Кроме того, у некоторых пациентов с СНсФВ присутствует ограничение легочного сосудистого резерва, которое проявляется как неспособность снизить легочное сосудистое сопротивление при нагрузке [45]. Оценка долгосрочных прогностических последствий нарушения функции сердечно-сосудистой системы при СНсФВ во время физической нагрузки у пациентов, проходивших инвазивное сердечно-легочное тестирование с физической нагрузкой, позволила установить, что нарушение легочного сосудистого резерва также связано с неблагоприятными клиническими исходами [73].

Функция ПЖ – одна из основных детерминант прогноза пациентов с СНсФВ и легочной гипертензией. В ряде работ описан вклад динамики систолической функции ПЖ в прогноз пациентов с СНсФВ. Результаты метаанализа Gorter TM et al. продемонстрировали, что снижение значения показателя систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (TAPSE) на 5 мм ассоциируется с увеличением риска госпитализаций по поводу СН на 38% и риска летального исхода на 26% у пациентов с СНсФВ [63]. В исследовании Melenovsky V, et al. наличие дисфункции ПЖ у пациентов с СНсФВ ассоциировалось с увеличением риска летального исхода от всех причин в 2,2 раза после поправки на уровень систолического давления в легочной артерии (СДЛА) [95]. Такой показатель, как правожелудочково-артериальное сопряжение, оцененное как отношение TAPSE к СДЛА по данным эхокардиографии, также является мощным предиктором выживаемости у пациентов с СНсФВ. Значение TAPSE/СДЛА <0,35 мм/мм рт.ст. ассоциируется с десятикратным увеличением риска летального исхода у пациентов с СН [67].

Дисфункция ПЖ при СНсФВ не опосредована исключительно высокой постнагрузкой, обусловленной легочной гипертензией [95]. Многие пациенты с близким к нормальному давлению в легочной артерии в покое также имеют

дисфункцию ПЖ. У пациентов с СНсФВ при сохранной функции ПЖ в покое встречается также ослабление правожелудочкового резерва, что подчеркивает тот факт, что патофизиология СНсФВ не ограничена лишь нарушением диастолической функции ЛЖ [45]. Дисфункция ПЖ связана с ремоделированием правых отделов сердца. Было показано, что увеличение диаметра, площади и толщины стенки ПЖ предсказывает неблагоприятный исход при СНсФВ [51].

При СНсФВ основной причиной преждевременного прекращения нагрузки является повышение давления наполнения ЛЖ и отсутствие должного прироста скорости расслабления (снижение диастолического резерва), однако, у многих больных можно выявить и другие нарушения, каждое из которых вносит свою лепту в плохую переносимость нагрузок: недостаточный прирост сократимости обоих желудочков (снижение систолического резерва) и частоты сердечных сокращений (снижение хронотропного резерва), дисфункция ЛП(снижение предсердного резерва) и др. Больные с СНсФВ могут различаться по степени истощения этих резервов; прогностическая значимость этих различий не ясна.

Выводы по обзору литературы

В настоящем обзоре были рассмотрены различные клинические, гемодинамические и биохимические факторы, определяющие неблагоприятный прогноз и течение СНсФВ. Недавние достижения в области ранней диагностики и подходов к лечению пациентов с СНсФВ, возможно, смогут способствовать улучшению прогноза и течения заболевания у таких больных. Однако на сегодняшний день возможности эффективного лечения СНсФВ ограничены, а прогностическая значимость определена лишь для общепринятых клинических и стандартных эхокардиографических показателей в покое.

Несмотря на значительное количество исследований факторов риска неблагоприятного течения СНсФВ, диагностика и стратификация риска далека от совершенства, остается нерешенной проблема обнаружения независимых

предикторов неблагоприятного прогноза/тяжёлого течения СНсФВ, которая позволит выявлять больных, требующих более тщательного наблюдения и/или более интенсивного медикаментозного лечения, а также будет способствовать разработке новых таргетных методов лечения СНсФВ. Поиск более точных и чувствительных предикторов для стратификации риска неблагоприятного прогноза при СНсФВ мировым научным сообществом продолжается.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение исследования осуществлялось на базе Отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России. Исследование было одобрено Этическим комитетом НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России (протокол № 273 заседания Комитета от 22 ноября 2021 г.).

Все участники исследования предоставили подписанное информированное добровольное согласие.

Исследование выполнено в формате одноцентрового ретроспективного анализа. В анализ были включены клинико-инструментальные данные 543 пациентов, ранее (в период с января 2013 года до сентября 2020 года) прошедших первичное обследование в отделе амбулаторных лечебно-диагностических технологий Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, по результатам которого им был установлен диагноз хронической сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ).

Прогностическая информация (причина и дата смерти, причина и дата госпитализаций, текущее клиническое состояние) получена путём телефонного контакта с пациентами и их родственниками (медиана интервала между первичным визитом и звонком составила 5,4 года, диапазон 3-7 лет), а также при анализе данных медицинской документации из доступных электронных информационных ресурсов. Прогностическая информация была доступна для 348 пациентов. Первичной комбинированной конечной точкой исследования являлось наступление хотя бы одного из неблагоприятных событий: смерть по любой причине или госпитализация по поводу обострения сердечной недостаточности.

Всем больным, с которыми удалось установить контакт, было предложено повторное обследование в отделе амбулаторных лечебно-диагностических технологий, в ходе которого была оценена динамика клинического и

гемодинамического состояния по сравнению с первичным визитом (вторичная конечная точка).

Диагноз СНсФВ выставлялся на основании выявления у пациента симптомов или признаков сердечной недостаточности, сохраненной фракции выброса левого желудочка (> 50%) и признаков повышения давления наполнения левого желудочка в покое (диастолическая дисфункция II–III степени) или при физической нагрузке (в ходе диастолического стресс-теста). Так как у значительной части пациентов с инвазивно подтверждённой СНсФВ уровень натрийуретических пептидов может оставаться в пределах нормы [96-98], их повышение не включалось в перечень обязательных критериев для отбора.

2.1 **Критерии включения пациентов в исследование**

Пациенты включались в исследование на основании следующих критериев: возраст старше 40 лет, сердечная недостаточность I-III функционального класса (по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца); сохранённая фракция выброса (ФВ) ЛЖ (≥50%); признаки повышения давления наполнения ЛЖ в покое (диастолическая дисфункция II-III степени) или при физической нагрузке (в ходе диастолического стресс-теста); а также согласие на участие в исследовании (подписанное информированное согласие) на момент начала исследования.

2.2 **Критерии невключения пациентов в исследование**

Критериями невключения пациентов стали: постоянная форма фибрилляции или трепетания предсердий на этапе отбора; констриктивный перикардит или значимый перикардиальный выпот; значимое поражение клапанов сердца (стеноз любой степени тяжести любого клапана или II-IV степень регургитации); ишемия миокарда, возникшая во время проведения диастолического стресс-теста; гипертрофическая/рестриктивная кардиомиопатия; незначительная/бессимптомная ХСН (0-I ФК).

2.3 Дизайн исследования

Данное ретроспективное исследование с проспективной частью выполнено в Отделе амбулаторных лечебно-диагностических технологий. Из общей выборки в 543 пациента, прошедших ранее первичное полноценное клинико-инструментальное обследование в указанном подразделении, получить сведения удалось по 348 пациентам, которые были включены в текущее исследование (Рисунок 1).

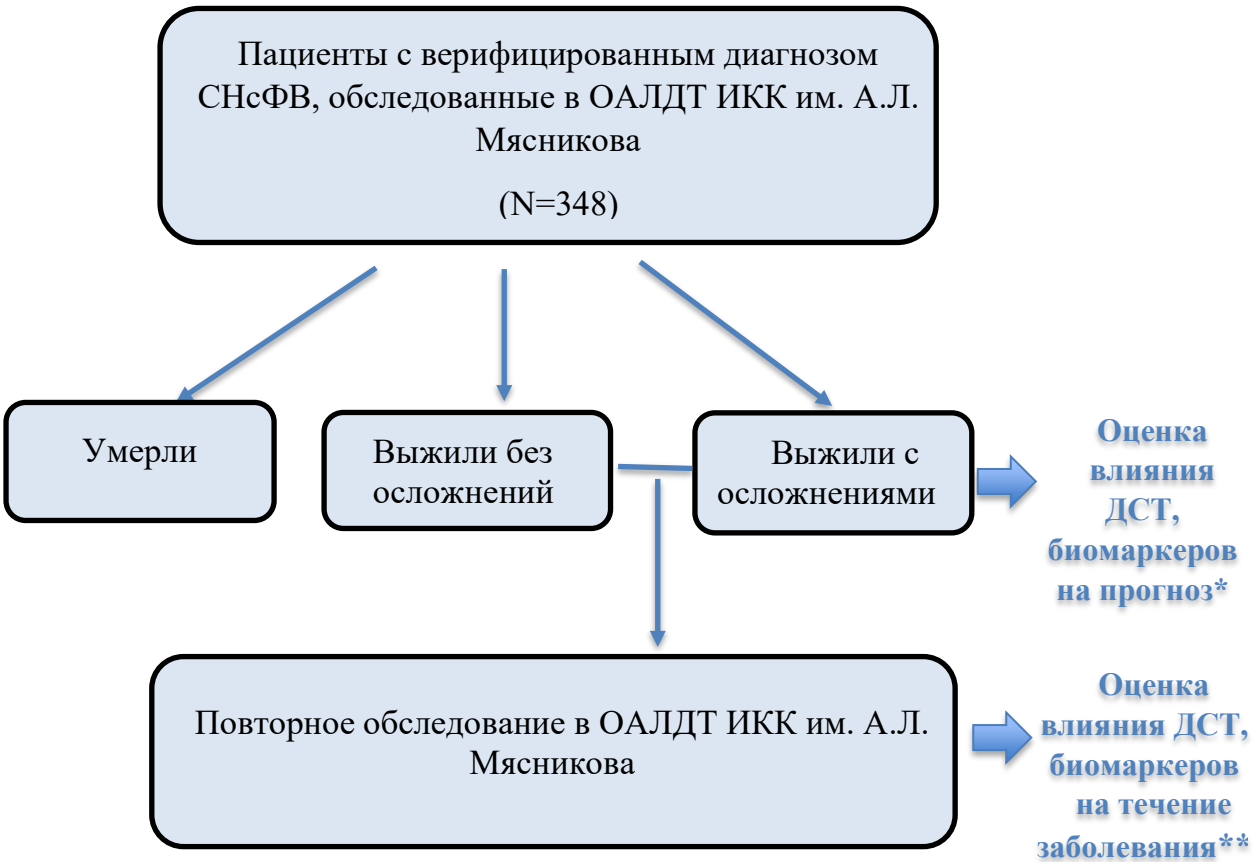


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Примечание: * объединены данные по общей смертности и госпитализациям, связанным с сердечно-сосудистыми заболеваниями;

** повышение функционального класса согласно классификации NYHA, усугубление диастолической дисфункции, прогрессирование нарушений работы правого желудочка, увеличение концентрации NT-proBNP.

В ходе повторного обследования, предложенного выжившим пациентам, была оценена динамика клинического и гемодинамического состояния по сравнению с первичным визитом (есть/нет прогрессия функционального класса СН, появление/нарастание дисфункции ПЖ, повышение степени диастолической дисфункции, значимый рост мозгового натрийуретического пептида и др.), после чего все заявленные клинические, гемодинамические и биологические показатели были оценены на предмет способности предсказывать неблагоприятное течение СНсФВ.

Прогностическая информация, включающая причину и дату смерти, причину и дату госпитализаций и проч., полученная при контакте с больным или родственниками, легла в основу оценки прогностической значимости заявленных клинических, гемодинамических и биологических показателей, проведенной с помощью кривых Каплан-Майера, логистического регрессионного анализа и других статистических методов.

2.4 Методы исследования

Всем пациентам было проведено стандартное общеклиническое обследование, включавшее сбор жалоб и анамнеза, а также физикальное исследование. Комплекс клинико-инструментальной диагностики предусматривал оценку клинического состояния с определением функционального класса сердечной недостаточности, выполнение теста шестиминутной ходьбы, заполнение Миннесотского опросника качества жизни, проведение трансторакальной эхокардиографии в покое и при проведении диастолического стресс-теста. Лабораторная часть обследования включала определение уровней NT-proBNP, маркёров воспаления (вчСРБ, MCP-1) и показателей фиброза (PICP, ST2, GDF-15, галектина-3).

2.4.1 Общеклинические методы обследования и оценка качества жизни

Стандартное клиническое обследование пациентов включало сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр с оценкой основных жизненно-важных показателей – артериальное давление, частоты дыхательных движений, частоты и ритма сердечных сокращений, а также характеристик телосложения, степени выраженности одышки, наличия переферических отеков и других клинически значимых признаков.

Оценка толерантности пациентов к физической нагрузке оценивалась с помощью теста 6-минутной ходьбы (6-МТХ), который проводился в размеченном коридоре. При появлении жалоб на выраженную одышку или других симптомов исследование прекращалось. До и после прохождения дистанции проводились измерение параметров АД, ЧСС, сатурации.

Функциональный статус сердечной недостаточности определялся в соответствии с классификацией Нью-Йоркской ассоциации сердца NYHA [52]

Миннесотский опросник качества жизни заполнялся пациентом самостоятельно и включал 21 пункта, которые отражали различные аспекты воздействия ХСН на повседневную жизнь пациентов. Каждый пункт оценивался по 6-балльной шкале Ликерта [130].

2.4.2 Инструментальные методы обследования

Электрокардиография

В процессе обследования применялась современная диагностическая аппаратура — электрокардиограф «Shiller CARDIOVIT AT-2», произведенный в Швейцарии. Техническое оснащение позволило выполнить комплексную регистрацию электрической активности сердца по 12 стандартным отведениям. Оценивались ритмичность сердечных сокращений, выявление нарушений проводимости, признаки ишемии миокарда, определялась электрической позиции сердца, анализ формы и продолжительности основных компонентов ЭКГ.

Трансторакальное эхокардиографическое исследование

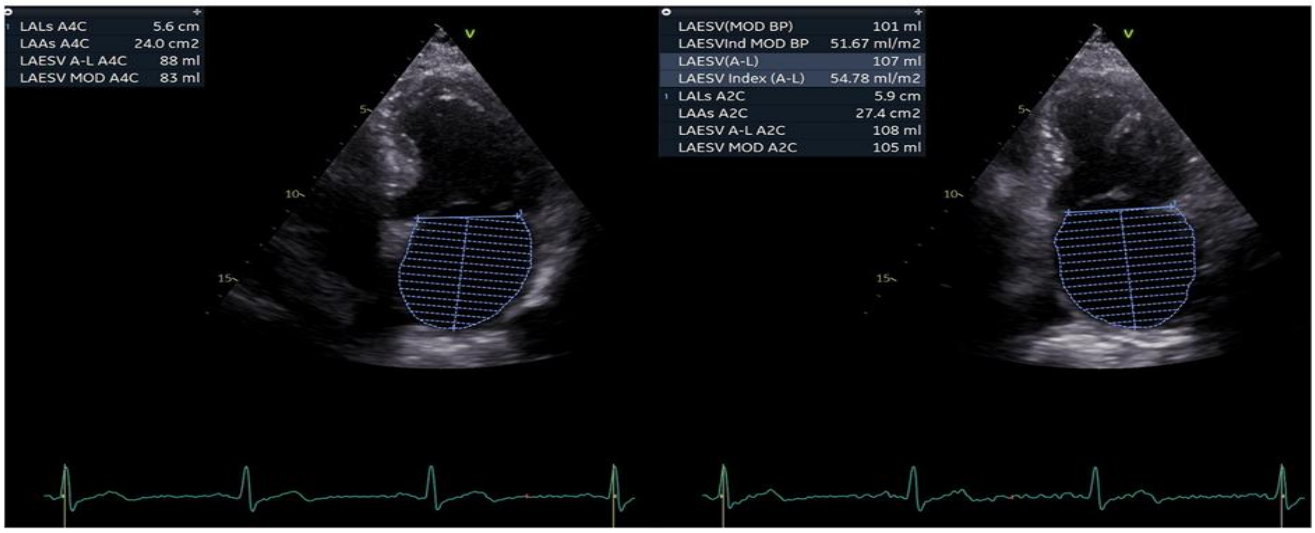
Трансторакальное эхокардиографическое исследование проводилось в соответствии со стандартным протоколом с применением ультразвуковых аппаратовы iE33 фирмы Philips, Vivid S-70 и Vivid E95 фирмы GE Healthcare с ЭКГ-синхронизацией. Для повышения точности измерений усреднялись значения, полученные в 5 последовательных сердечных циклах. В ходе исследования определялись структурные и функциональные показатели сердца, допплеровские показатели диастолической функции обоих желудочков, показатели лёгочной гемодинамики, деформации миокарда.

В ходе исследования выполнялась комплексная оценка морфологии и систолической функции левого желудочка. В соответствии с современными клиническими рекомендациями [88] у каждого пациента определяли ряд ключевых показателей: конечно-диастолические размер и объём ЛЖ, переднезадний размер и максимальный объём левого предсердия, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, масса миокарда и фракция его выброса [88]. Объёмы и фракция выброса рассчитывали методом дисков, обеспечивающим высокую воспроизводимость. Массу миокарда определяли по данным одномерной ЭхоКГ. Для учёта индивидуальных различий все объёмные показатели и массу миокарда индексировали к площади поверхности тела. Диагноз гипертрофии ЛЖ основывался на общепринятых пороговых значениях индекса массы миокарда: >115 г/м² у мужчин и >95 г/м² у женщин.

При обводе (трассировке) эндокарда ЛП ушко ЛП, а также устья лёгочных вен исключались из контура обвода, что позволяло предотвратить искусственное завышение объёма предсердия (Рисунок 2). Полученные показатели индексировались к площади поверхности тела. В норме максимальный объём не превышает 34 мл/м^2.

Оценка диастолической функции ЛЖ. Состояние диастолической функции ЛЖ оценивалось с использованием импульсного доплеровского исследования трансмитрального кровотока и кровотока в легочных венах, тканевого

доплеровского исследования диастолического подъёма основания ЛЖ [105]. При этом определялись максимальные скорости раннего диастолического наполнения (E) и наполнения в систолу предсердий (A), их соотношение (E/A), максимальная скорость диастолического подъёма основания ЛЖ в раннюю диастолу (e’) и соотношение E/e’.



Максимальный объём ЛП = 101 мл (*бипланова оценка по методу дисков*)
Индекс объёма ЛП = 51,7 мл/м^2

Рисунок 2 – Методика расчёта максимального объёма левого предсердия. Расчёт максимального объёма левого предсердия (ЛП) выполнялся методом двухмерной эхокардиографии. Измерения проводили в апикальных четырёх- и двухкамерных проекциях в фазу конечной систолы. Контур ЛП формировали трассировкой границы кровь-ткань; на уровне митрального клапана его замыкали прямой линией между противоположными точками митрального кольца. При трассировке исключали ушко ЛП и устья лёгочных вен.

Движение основания ЛЖ в фазу диастолы анализировалось на основании апикального доступа. Зона измерения размещалась в области митрального кольца и охватывала межжелудочковую перегородку и боковую стенку ЛЖ. С целью снижения влияния на результаты соседних сегментов усреднялись показатели скорости e’ для этих двух зон. Степень выраженности диастолической дисфункции ЛЖ оценивалась на основании критериев, предложенных Американским эхокардиографическим обществом (2016 г.) [105].

Оценка размеров и систолической функции ПЖ. В соответствии с действующими рекомендациями [88] показатели диаметра проксимального участка выносящего тракта (в норме <3,5 см) и базального размера ПЖ (в норме <4,2 см) позволяли судить о расширении ПЖ (Рисунок 3, А и Б)). Показатель TAPSE - амплитуда смещения плоскости трикуспидального клапана в систолу, измеренная в М-режиме из верхушечной четырёхкамерной позиции. Скорость смещения основания ПЖ к верхушке в систолу (s'ПЖ), зафиксированная в импульсно-волновом тканевом допплеровском режиме [133] использовался для оценки сократимости ПЖ. [127]. При измерении TAPSE определяли максимальное расстояние, на которое смещался боковой участок кольца трикуспидального клапана от диастолы до систолы. Курсор М-режима направлялся через эту зону (Рисунок 3, Г и Д). Там же размещалась зона измерения для s'ПЖ (Рисунок 3, В). Нормативные значения: TAPSE> 1,6 см; s'ПЖ> 9,5 см/с [88].

Оценка диастолической функции ПЖ. В соответствии с действующими рекомендациями [88] Диастолическая функция ПЖ анализировалась по скорости движения основания ПЖ в раннюю диастолу (e'ПЖ; норма $\geq 7{,}8$ см/с) соотношению скоростей раннего диастолического наполнения и наполнения в систолу предсердий (E/A ТК; норма 0,8–2,1); трикуспидальному соотношению E/e' (E/e'ТК; норма $\leq 6{,}0$); соотношению скоростей систолического и антероградного диастолического кровотока в центральной печёночной вене (S/D ПВ; норма > 1); индексу максимального объёма правого предсердия (ПП): ≤ 32 мл/м² у мужчин и ≤ 27 мл/м² у женщин и центральному венозному давлению (ЦВД): 0–5 мм рт. ст. [88, 133].

В рамках методики регистрации транстрикуспидального кровотока измерительная зона в импульсном режиме размещалась в приносящем тракте правого желудочка строго над местом смыкания створок трикуспидального клапана -э то позволяло регистрировать максимальные значения скорости кровотока. Скорость e' определяли в четырёхкамерной позиции, устанавливая контрольный объём в области боковой части трикуспидального кольца.

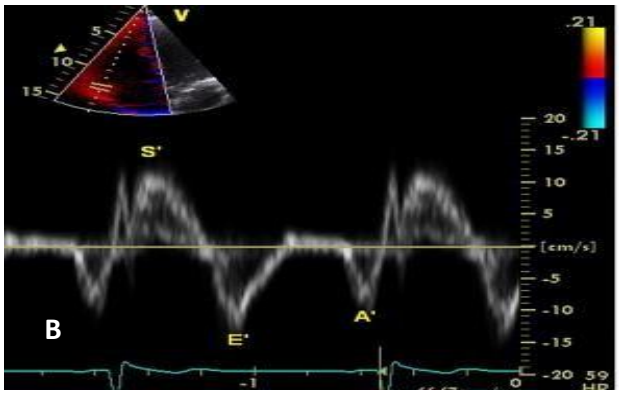
Базальный размер ПЖ **Проксимальный размер ВТ ПЖ**





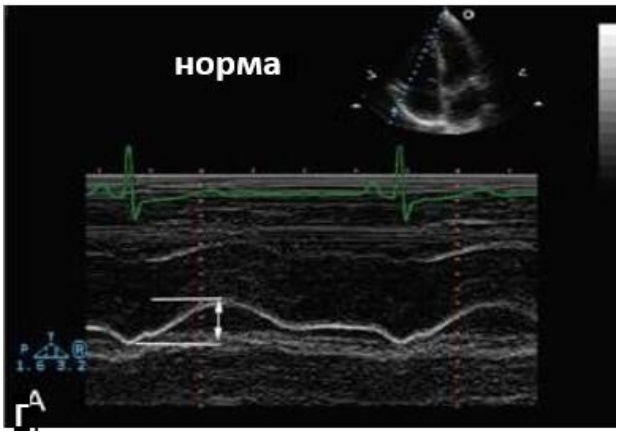
норма ≤ 3,5 норма ≤ 4,2

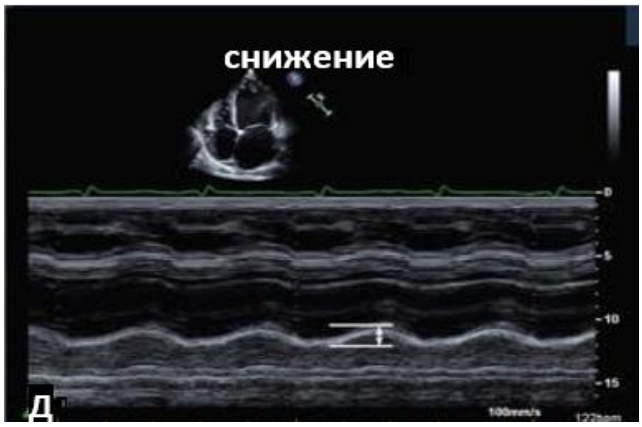
Скорость ś и é кольца трикуспидального клапана



норма s‘ ≥ 9,5 см/с; e‘ ≥ 7,8 см/с

TAPSE





TAPSE 2,4 см (при норме ≥ 1,7 см) TAPSE 1,3 см (при норме ≥ 1, 7 см)

Рисунок 3 — Определение ключевых морфометрических и функциональных показателей правого желудочка: базального размера правого желудочка (А), диаметра проксимального отдела его выносящего тракта (Б), скорости систолического смещения основания ПЖ (s‘ПЖ) и раннедиастолического смещения (e’ПЖ) (В), а также амплитуды движения кольца трикуспидального клапана в систолу (TAPSE; Г и Д)

Систолическое давление в лёгочной артерии определялось по максимальной скорости трикуспидальной регургитации и расчётному давлению в ПП [129]. Давление в правом предсердии оценивалось в соответствии с методикой оценки диаметра нижней полой вены и степени её спадения при глубоком вдохе, предложенной Moreno F., Hagan A., Holmen J. и соавт. [98].

В положении пациента лежа на спине измерялся диаметр нижней полой субкостальной позиции по длинной оси. Если при глубоком вдохе спадение нижней полой вены превышало 50%, а диаметр её был не более 21мм, то давление в правом предсердии считалось равным 3 мм рт. ст.

Если при глубоком вдохе диаметр нижней полой вены был больше 21мм и спадение не превышало 50%, то давление в правом предсердии оценивалось в 15 мм рт. ст.

Во всех остальных случаях ориентировались на вторичные признаки повышенного давления в ПП такие как: рестриктивный тип диастолического наполнения ПЖ; соотношение E/e’ ТК>6 и преобладание диастолического компонента кровотока в печёночных венах над систолическим.

Отрицательные значения всех трёх критериев позволяли оценивать давление в правом предсердии в 3 мм рт. ст. При положительных значениях всех трех критериев с минимальным от 35% коллабированием нижней полой вены на вдохе, давление в правом предсердии принималось равным 15 мм рт. ст. В промежуточных случаях показатель устанавливался на уровне 8 мм рт. ст. [133].

Состояние лёгочного сосудистого сопротивления оценивали косвенно по показателю времени ускорения кровотока в выносящем тракте ПЖ ($АсТ_{ВТПЖ}$). При этом: нормальным считалось значение ≥100 мс, а показатель ниже 70 мс свидетельствовал о повышенном ЛСС (Рисунок 4).

Оценка деформации миокарда

Оценка деформации миокарда Параметры деформации левых камер сердца определялись методом двумерной эхокардиографии с отслеживанием спекл-паттернов (speckle tracking).

Измерение $АсТ_{втпж}$

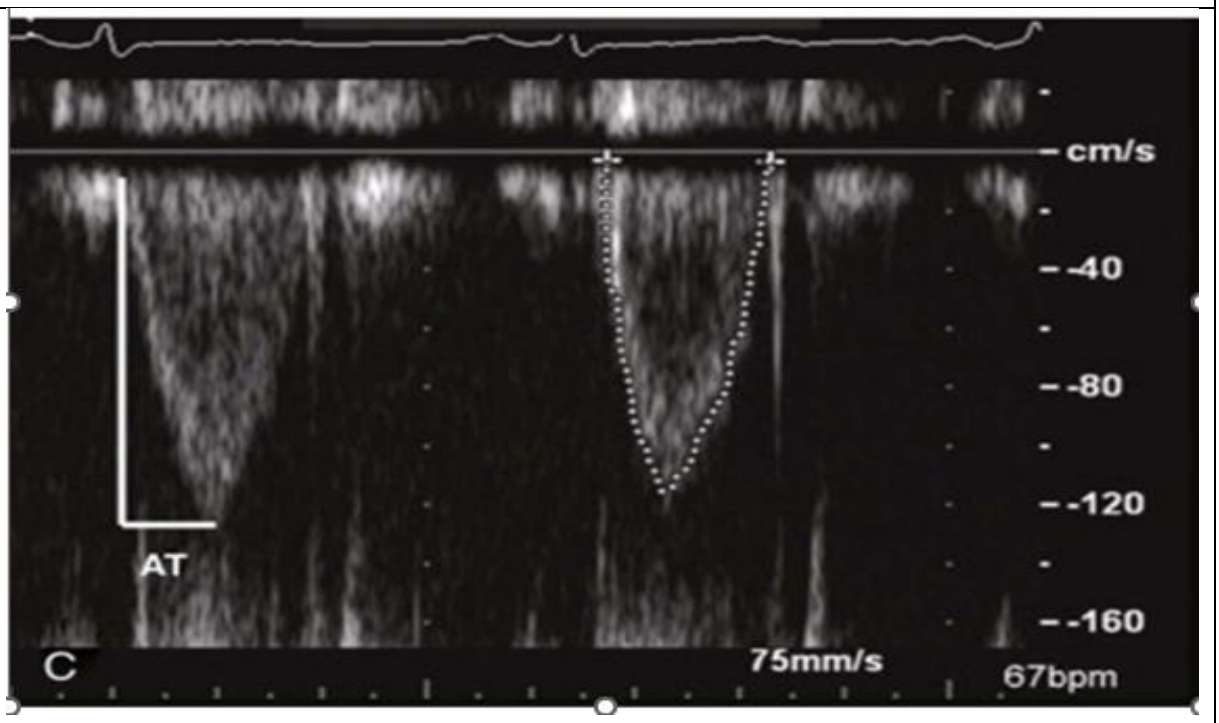


Рисунок 4 – Измерение времени ускорения кровотока в выносящем тракте правого желудочка для оценки лёгочного сосудистого сопротивления (ЛСС).

Анализировалась в фазу резервуара (LASr) глобальная продольная деформация левого желудочка (GLS) и глобальная продольная деформация левого предсердия в фазу резервуара (LASr). Исследование выполнялось в режиме off-line с применением специализированного программного комплекса (Echo-Pac, версия 203, GE Healthcare). Для анализа использовались двумерные видеопетли с частотой кадров 50–80 кадров/с

Снижение продольной систолической деформации ЛЖ и глобальной продольной деформации ЛП в резервуарную фазу типичны для больных с СНсФВ [95,96] и коррелируют с инвазивными показателями жесткости ЛЖ и уровнями НУП [53,83].

За точку отсчёта для определения нулевой базовой линии для кривых деформации ЛП была выбрана конечная диастола желудочков. Для определения показателя LASr (продольной деформации ЛП в резервуарную фазу) выполняли измерение деформации шести отдельных сегментов левого предсердия в

апикальной четырёхкамерной позиции, после чего вычисляли среднее значение (Рисунок 5).

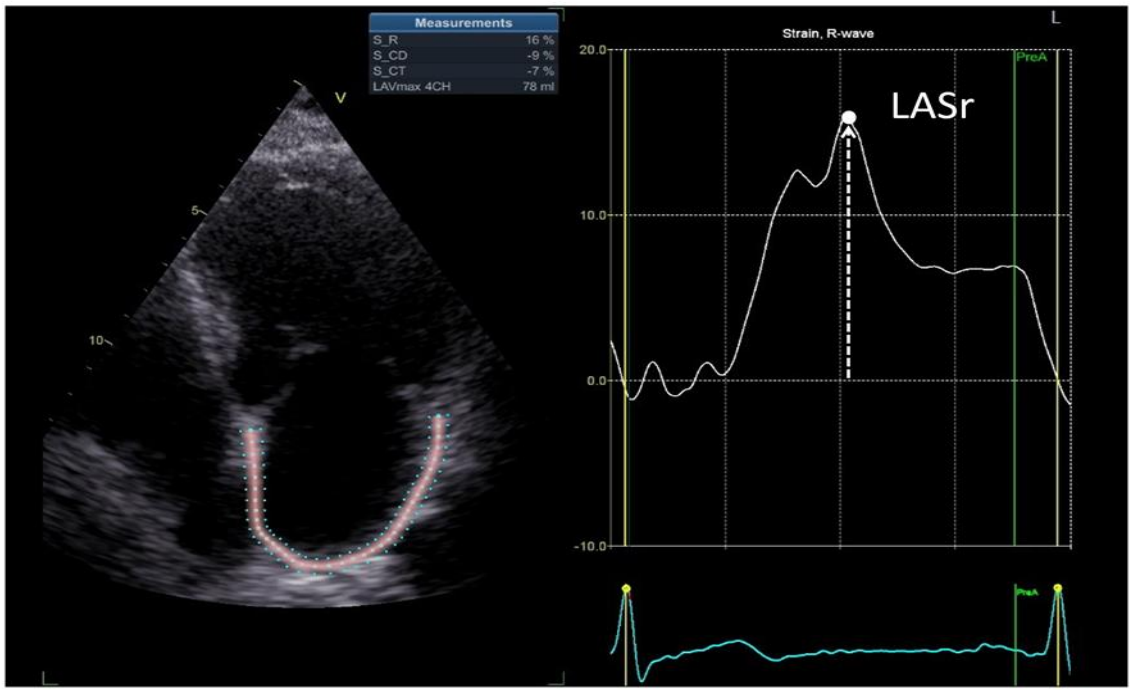


Рисунок 5 - Пример расчета общей продольной деформации левого предсердия в резервуарную фазу (показателя LASr).

LASr определялась как среднее значение пика продольной положительной деформации во время расслабления ЛП из всех его сегментов в верхушечной четырёхкамерной позиции с использованием начала комплекса QRS в качестве референтной точки. Белая пунктирная кривая представляет собой среднее значение деформации ЛП по всем анализированным сегментам.

Зная растяжение миокарда, можно вычислить скорость этого растяжения (strain rate), являющейся первой производной растяжения (strein) и представляющая собой скорость изменения длины миокарда (в случае ЛП показатель LASr). GLS измерялось как среднее систолическое сжатие, полученное для всех сегментов ЛЖ в апикальной 4-камерной, апикальной 2-камерной и апикальной продольной позиции [160]. Нарушенный LASr был определен как <23% [97], а нарушенный GLS как <16% [84,103].

Диастолический стресс-тест

Всем пациентам перед проведением диастолического стресс-теста в покое выполняли эхокардиографию с оценкой систолической и диастолической функции левого желудочка [88,105]. Затем на велоэргометре в положении лежа на спине проводилось нагрузочное тестирование с частотой педалирования 60 об/мин.

Стартовая мощность составляла 25 Вт и увеличивалась на 25 Вт каждые 3 минуты до достижения максимально переносимой нагрузки, появления ограничивающих симптомов или достижения целевой частоты сердечных сокращений (85% от максимальной, вычисляемой по формуле 220 - возраст [87]). Считалось, что пациент плохо переносит нагрузку, если выполненная им нагрузка не превышала 75% от возрастной нормы [123]. Для пациентов с СНсФВ характерно раннее прекращение нагрузки, до достижения 100 Вт. Хорошо тренированные пациенты могут переносить бóльшую нагрузку, однако, у них так же, как и у остальных пациентов с СНсФВ повышается давление наполнения левого желудочка.

В процессе проведения стресс-теста контролировались показатели давления наполнения ЛЖ (митральное отношение E/e’ и максимальная скорость трикуспидальной регургитации), систолическая функция левого (фракция выброса ЛЖ, GLS, систолическая допплеровская скорость смещения митрального кольца [s']) и правого (TAPSE) желудочков, а также диастолическая функция ЛЖ (скоростью e') и функции ЛП (LASr, жесткости ЛП).

Значения e’, полученные в медиальной и латеральной точках митрального кольца, для расчета отношения E/e’ усредняли. Регистрация всех указанных параметров осуществлялась в исходном состоянии, на пике нагрузки (при отсутствии полного слияния волн E и A трансмитрального потока), либо через 1-2 минуты после её прекращения, если имело место полное слияние волн, а также в восстановительном периоде в течение 2–3 минут после окончания нагрузки.

В случаях, когда эхокардиографическое исследование в покое не позволяет объяснить симптомы СН, согласно рекомендациям Европейского

кардиологического общества и совместным рекомендациям Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации по визуализирующим методам в кардиологии, показано проведение диастолического стресс-теста [100]. Критерием положительного диастолического стресс-теста является допплеровское соотношение E/e'>14 на любой ступени нагрузки, однако, точность диагностики СНсФВ существенно возрастает, если одновременно с этим максимальная скорость трикуспидальной регургитации превышает 3,4 м/с [123]. Но диагноз СНсФВ не может быть выставлен лишь на основании изолированного повышения скорости трикуспидальной регургитации (то есть без должного повышения соотношения E/e'), поскольку значимый изолированный рост давления в лёгочной артерии может быть связан со скрытой артериальной лёгочной гипертонией [104].

Диастолический стресс-тест выполнялся не только для диагностики СНсФВ, но и для исключения ишемии ЛЖ, а также для оценки переносимости нагрузки и оценки систолических и диастолических резервов сердца (например, пациентам с диастолической дисфункцией II-III степени) [128].

Поскольку дыхание во время нагрузки может существенно влиять на изменение допплеровских показателей, то для уменьшения погрешности измерений проводилось усреднение значений, полученных как минимум по пяти последовательным сердечным циклам.

2.4.3 Лабораторные методы исследования

В работе анализировался уровень маркеров воспаления и фиброза, имеющих принципиальное значение именно для СНсФВ [90]. Среди маркеров воспаления были отобраны хемотаксический белок моноцитов-1 (MCP-1), высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ) и интерлейкин-6 (IL-6); к маркерам фиброза относили показатели синтеза коллагена I типа - С-концевой пропептид проколлагена I типа (PICP), маркер синтеза коллагена III типа - N-

концевой пропептид проколлагена III типа (PIIINP), ростовой фактор дифференциации-15 (GDF-15), галектин-3 и растворимый ST2.

Для стандартизации условий забор венозной крови производили после не менее чем 30-минутного пребывания обследуемого в горизонтальном положении. После центрифугирования и отделения сыворотки образцы подвергали криоконсервации при –70°С. Срок хранения ограничивали 6 месяцами во избежание деградации биоматериала; повторное замораживание-размораживание категорически исключалось в соответствии с требованиями к сохранности образцов. Определение концентрации биомаркеров осуществлялось на автоматическом электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas e 411 Roche HITACHI (Япония) с набором proBNP (диапазон измерений NT-proBNP: 5-35000 пг/мл), в отделе нейрогуморальных и иммунологических исследований ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И.Чазова» Минздрава России.

Анализ всех биомаркеров, кроме вчСРБ, проводился методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) типа «сэндвич» с помощью коммерческих тест-систем; определение уровня вчСРБ выполнялось с использованием иммунотурбидиметрического анализа с усилением частиц. Из-за ограниченного количества наборов реактивов у ряда больных были определены не все заявленные маркеры; доступность каждого маркера составляла минимум 68% в каждой группе. Учет результатов анализа проводили на микропланшетном фотометре Luminometer Photometer LMA01 фирмы Beckman Coulter (Чехия) при длине волны 450 нм.

Обработку данных проводили с помощью алгоритмов 4PL и 5PL (4 и 5-параметрическая логарифмическая логистическая модель).

2.4.4 Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием статистической программы MedCalc (версия 19.5.3). Статистический анализ

проводился с использованием стандартного программного обеспечения (MedCalc, версия 19.5.3).

Данные с распределением, отличающимся от нормального представлены в виде медианы (интерквартильного размаха), категориальные переменные – в виде доли от группы и процентов наблюдений.

Различия параметров между независимыми группами проверялись с помощью непараметрического U-теста Манна-Уитни, а для качественных данных - с помощью критерия Пирсона χ^2 или критерия Фишера.

Достоверность различий оценивалась с 95% вероятностью (p<0,05) и двусторонним доверительным интервалом (ДИ).

Показатели выживаемости оценивались с помощью метода множительных оценок Каплана-Мейера, графическое изображение которого представлено в виде кривой, отражающей пропорцию пациентов, у которых ожидаемое событие не произошло к определенному моменту времени. Для сравнения изучаемых клинических результатов использовался логарифмический Лог-ранк тест (log-rank test), принимающий за нулевую гипотезу то, что выживаемость в сравниваемых группах пациентов не различается.

Связь исследуемых факторов со временем до наступления комбинированной конечной точки осуществлялась с использованием регрессионной пропорциональной модели Кокса, в основе которой лежит метод множественной регрессии и в качестве выходного параметра модель возвращает значение отношения рисков и его доверительный интервал и позволяет оценить пропорцию пациентов, у которых ожидаемое событие не произошло к определенному моменту времени. Для включения в модель были отобраны параметры, статистически значимые в однофакторном анализе, либо имевшие клиническое значение. Статистически значимым считалось различия при p<0,05.

Для оценки эффективности прогностической модели посредством ROC-анализа рассчитывались показатели чувствительности и специфичности.

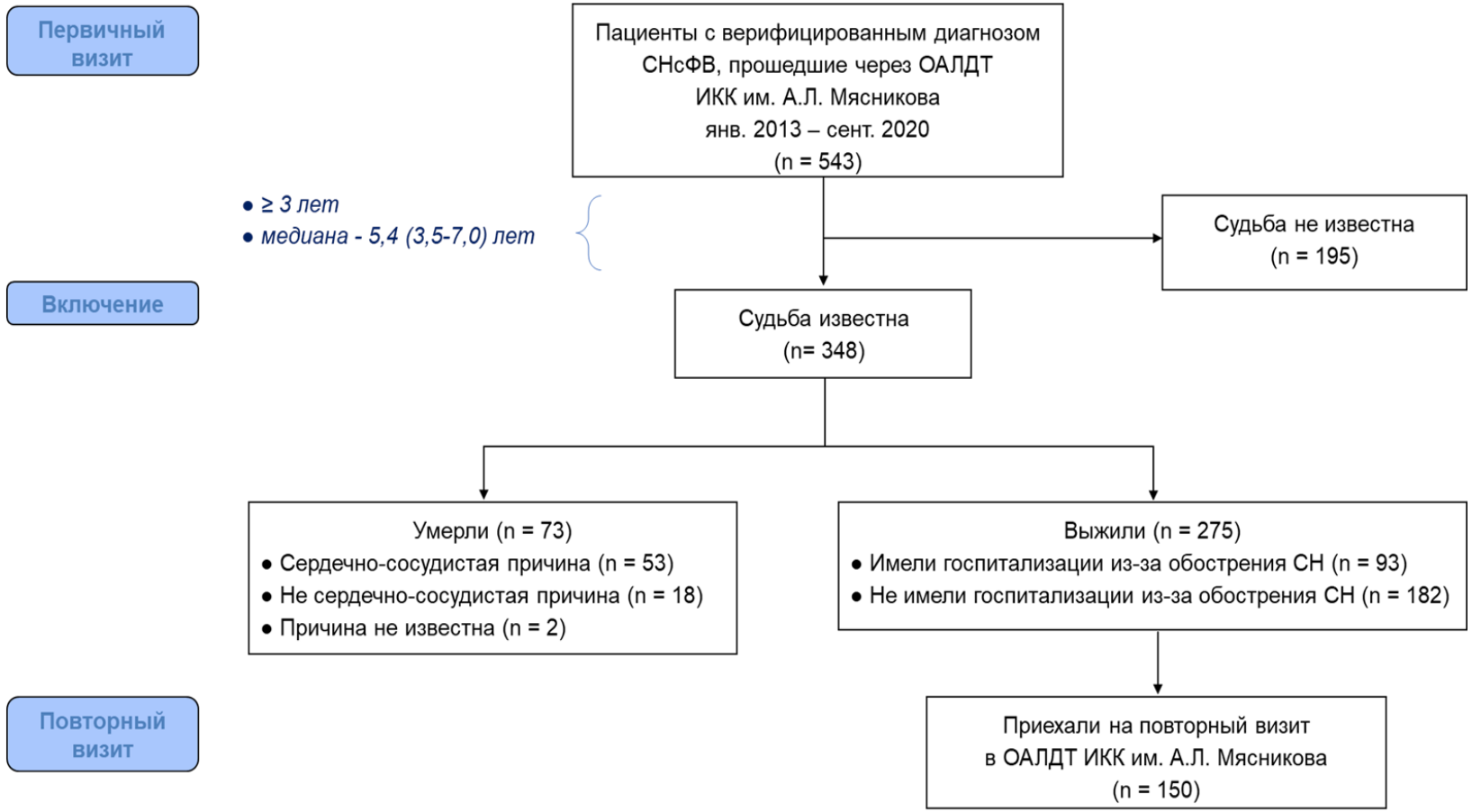
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Выявление клинических предикторов неблагоприятного прогноза сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Из 543 пациентов с СНсФВ, прошедших тщательное клинико-инструментальное обследование в отделе амбулаторных лечебно-диагностических технологий и лаборатории фиброза миокарда и сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в течение последних 10 лет, по телефонным звонкам, визитам и электронным базам страховых компаний (в случаях невозможности получения сведений от родственников) собрать информацию удалось по 348 пациентам. Медиана периода наблюдения между первичным визитом в отдел амбулаторных лечебно-диагностических технологий и контрольным звонком составила 5,4 [3,5;7,1] лет.

В течение периода после первичного обследования скончалось 73 пациента, что составляет 21% от общей когорты обследованных. Из 275 выживших 93 пациента (27% от общей когорты) были госпитализированы по поводу обострения сердечной недостаточности, при этом 36 из этих пациентов (39%) были госпитализированы по меньшей мере дважды (рисунок 6). Таким образом, первичная комбинированная конечная точка, включающее смерть по любой причине и госпитализацию по поводу обострения сердечной недостаточности случилось у 166 пациентов (48% от общей когорты); остальные 182 пациента (52% от общей когорты) составили группу контроля (группу выживших без госпитализации из-за обострения сердечной недостаточности).

Включённые в исследование 348 пациентов представляли собой типичную амбулаторную когорту СНсФВ: преимущественно пациенты пожилого возраста (медиана возраста составила 68 лет), с умеренными функциональными ограничениями (58% имели второй, а 25% - третий функциональный класс сердечной недостаточности), незначительным/умеренным повышением уровня



Умерли - 21%; госпитализированы из-за СН – 27%

Рисунок 6 – Стратификация пациентов с сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ) по критериям течения заболевания и регистрируемым клиническим исходам

47

NT-proBNP (медиана - 240 пг/мл) [129;580], с многочисленными сопутствующими заболеваниями. Из сопутствующих заболеваний 99% пациентов имели артериальную гипертонию, 91% избыточную массу тела или ожирение, 38% фибрилляцию предсердий (в любой форме), 37% сахарный диабет 2 типа, 35% ишемическую болезнь сердца, 31% хроническую болезнь почек.

На момент первичного визита 309 пациентов (89%) имели синусовый ритм; больше половины из них (56%) имели признаки повышения давления наполнения в покое (диастолическую дисфункцию II-III степени), что указывает на большую выраженность диастолической дисфункции ЛЖ и продвинутые стадии СНсФВ. Это подтверждается и тем, что 79% пациентов имели расширение ЛП (увеличение его максимального объёма), 72% выявилась концентрическая гипертрофия ЛЖ, у почти половины (49%) - лёгочная гипертония. Кроме того, у трети обследованных (33%) отмечались эхокардиографические признаки дисфункции правого желудочка, что характерно для пациентов с СНсФВ.

Большинство пациентов принимали блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов), больше половины - бета-блокаторы и статины, 43% - петлевые диуретики. С учётом того, что большинство пациентов были включены в исследования до эры современной терапии СНсФВ, лишь небольшое их количество принимало антагонисты минералокортикоидных рецепторов, комбинированный препарат сакубитрил/валсартан и глифлозины (соответственно 12,8% и 8%).

За период наблюдения половина из 348 пациентов умерли или были госпитализированы из-за обострения сердечной недостаточности (Рисунок 6).

При сопоставлении исходных клинических, биологических и гемодинамических характеристик между умершими/госпитализированными из-за обострения сердечной недостаточности пациентами (n=166) и выжившими пациентами без подобных госпитализаций (n=182) были выявлены многочисленные различия (Таблица -4).

Таблица 1 - Клинические показатели пациентов с СНсФВ в зависимости от исхода заболевания [30]*

Показатель	Умершие по любой причине или госпитализированные из-за СН (n = 166)	Выжившие без госпитализации из-за СН (n = 182)	Величина *p*
Возраст, лет	70 [64;77]	67 [62;74]	**0,002**
Женский пол, n (%)	87(52)	94 (52)	0,89
Медиана наблюдения, лет	5,3 [3,6;6,7]	5,9 [3,5;7,1]	0,39
Индекс массы тела, кг/м^2	30,9 [27,1;35,1]	32,0 [28,4;36,0]	0,07
Систолическое АД, мм рт.ст.	139 [127;140]	140 [130;150]	0,48
Диастолическое АД, мм рт.ст.	82 [70;90]	80 [80;90]	0,30
Частота сердечных сокращений, мин$^{-1}$	64 [58;70]	64 [59;71]	0,48
6-минутный тест ходьбы, м	384 [319;434]	401 [324;473]	**0,028**
Продолжительность нагрузки, с	445 [288;501]	428 [320;533]	0,71
Миннесотский опросник, баллы	32 [15;53]	29 [14;50]	0,38
Функциональный класс СН:			**0,007**
I, n (%)	18 (11)	42 (23)	
II, n (%)	100 (60)	102 (56)	
III, n (%)	48 (29)	38 (21)	

Примечание: * Данные представлены в виде медианы (интерквартильного размаха) для непрерывных переменных и в процентах для категориальных переменных

Данные опубликованы в статье «Филатова А.Ю., Соболевская М.С., Потехина А.В., и др. Прогностическая роль растворимых биомаркеров гемодинамического стресса, воспаления и фиброза при СНсФВ: результаты ретроспективного когортного исследования // Кардиологический вестник. – 2024. - Т.19, №2. – С.:47-54».

Средний возраст в группе умерших по любой причине или госпитализированных из-за сердечной недостаточности составил 70 лет, а в группе выживших - 67 лет. Разница статистически значима (p=0,002), что позволяет рассматривать более старший возраст в качестве фактора риска неблагоприятного исхода. Доля женщин в обеих группах составила 52% (87 из 166 в группе умершие

по любой причине или госпитализированных из-за СН и 94 из 182 в группе выживших без госпитализации из-за СН). Время наблюдения в среднем составило 5,3 года в группе умерших или госпитализированных и 5,9 года (3,5-7,1) в группе выживших без госпитализации.

Индекс массы тела (ИМТ) в группе умерших по любой причине или госпитализированных из-за СН составил 30,9 кг/м², а в группе выживших без госпитализации из-за СН - 32,0 кг/м². Различия близки к статистически значимым (p=0,07), что может свидетельствовать о роли избыточного веса в развитии осложнений.

Систолическое АД в обеих группах составило 139 мм рт.ст. и 140 мм рт.ст. соответственно (p=0,48). Средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) в обеих группах не различалась и составила 64 удара в минуту.

Дистанция, пройденная за 6 минут, была статистически значимо выше в группе выживших без госпитализации (401 м) по сравнению с группой умерших или госпитализированных (384 м) (p=0,028), что указывает на важность физической активности в прогнозировании исхода. Время выполнения нагрузки на тредмиле также не имело значимых различий между группами (p=0,71).

Средний балл опросника качества жизни был выше в группе умерших по любой причине или госпитализированных из-за СН (32 балла) по сравнению с 29 баллами в группе без госпитализации из-за СН, однако различия не достигли статистической значимости (p=0,38).

Различия в распределении пациентов по функциональному классу СН были статистически значимы (p=0,007). В группе умерших по любой причине или госпитализированных из-за СН чаще встречались пациенты с III функциональным классом (48 человек, 29%), тогда как в группе выживших без госпитализаций из-за СН чаще встречались пациенты с I функциональным классом (42 человека, 23%).

Таким образом, клинические показатели пациентов с СНсФВ в зависимости от исхода заболевания продемонстрировали достоверные различия в возрасте, 6-

минутном тесте ходьбы и функциональном классе СН. Эти данные могут быть использованы для разработки персонализированного подхода к лечению пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Представленные в таблице 2 данные отражают результаты анализа биохимических маркеров у пациентов с сердечной недостаточностью (СН), разделенных на две группы: умершие по любой причине или госпитализированные из-за СН, и выжившие без госпитализации по поводу СН.

Таблица 2- Биохимические показатели пациентов с СНсФВ в зависимости от исхода заболевания [30]*

Показатель	Умершие по любой причине или госпитализированные из-за СН (n = 166)	Выжившие без госпитализации из-за СН (n = 182)	Величина *p*
NT-proBNP, пг/мл	291 [183;580]	211 [129;332]	**<0,0001**
вчСРБ, мг/л	2,0 [1,2;3,6]	1,5 [0,9;2,4]	**0,009**
MCP-1, пг/мл	680 [345;780]	670 [324;790]	0,85
sST2, нг/мл	26,8 [21,5;31,4]	24,0 [20,6;29,3]	**0,011**
GDF-15, пг/мл	1360 [1089;1861]	1146 [914;1628]	**0,033**
Гелектин-3, нг/мл	15,0 [11,1;18,7]	15,4 [10,3;17,5]	0,66
PIIINP, нг/мл	14,5 [5,3;26,7]	15,8 [6,8;22,7]	0,99
Остеопонтин, нг/мл	12,3 [8,5;18,1]	11,5 [7,4;21,3]	0,77
Креатинин, мкмоль/л	92 [70;103]	80 [69;97]	**0,035**

Примечание:* Данные представлены в виде медианы (интерквартильного размаха)

Данные опубликованы в статье «Филатова А.Ю., Соболевская М.С., Потехина А.В., и др. Прогностическая роль растворимых биомаркеров гемодинамического стресса, воспаления и фиброза при СНсФВ: результаты ретроспективного когортного исследования // Кардиологический вестник. – 2024. - Т.19, №2. – С.:47-54».

Уровень NT-proBNP был значительно выше в группе умерших/госпитализированных пациентов (291 пг/мл) по сравнению с группой выживших (211 пг/мл), $p<0,0001$, что подтверждает высокую диагностическую ценность NT-proBNP как маркера сердечной недостаточности.

Уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) также был выше в группе умерших/госпитализированных пациентов (2,0 мг/л) по сравнению с выжившими (1,5 мг/л), p=0,009, что является свидетельством влияния воспалительного компонента на неблагоприятный прогноз в патогенезе СН.

Уровень моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) не показал значимых различий между группами (680 пг/мл в группе умерших/госпитализированных и 670 пг/мл в группе выживших), p=0,85. Это свидетельствует о том, что MCP-1 может не играть ключевой роли в прогнозе СН.

Уровень растворимого ST2 (sST2) был выше в группе умерших/госпитализированных пациентов (26,8 нг/мл) по сравнению с выжившими (24,0 нг/мл), p=0,011. Это подтверждает роль sST2 как маркера неблагоприятного прогноза при СН.

Уровень GF-15 (GDF-15) также был выше в группе умерших/госпитализированных (1360 пг/мл) по сравнению с выжившими (1146 пг/мл), p=0,033. Это указывает на его значимость в прогнозе СН и возможный потенциал в качестве терапевтической мишени.

Уровень гелектина-3, N-терминального пропептида проколлагена III типа (PIIINP), остеопонтина не показали значимых различий между группами (гелектин-3 15,0 нг/мл в группе умерших/госпитализированных и 15,4 нг/мл в группе выживших, с p= 0,66), (PIIINP 14,5 нг/мл в группе умерших/госпитализированных и 15,8 нг/мл в группе выживших, p=0,99), (остеопонтин 12,3 нг/мл в группе умерших/госпитализированных и 11,5 нг/мл в группе выживших, p=0,77). Это указывает на ограниченную роль в прогнозе СН.

Уровень креатинина был выше в группе умерших/госпитализированных пациентов (92 мкмоль/л) по сравнению с выжившими (80 мкмоль/л), p=0,035. Это подтверждает значимость почечной дисфункции как фактора неблагоприятного прогноза при СН. Также были проанализированы клинические характеристики и факторы риска у пациентов с сердечной недостаточностью (СН), разделенных на

две группы: умершие или госпитализированные из-за СН (166 человек) и выжившие без госпитализации (182 человека) (Таблица 3).

Таблица 3 - Сопутствующие заболевания пациентов с СНсФВ в зависимости от исхода заболевания [30]*

Показатель (%)	Умершие по любой причине или госпитализированные из-за СН (n = 166)	Выжившие без госпитализации из-за СН (n = 182)	Величина *p*
Избыточный вес/ожирение[1]	149 (90)	169 (93)	0,055
Артериальная гипертония[2]	165 (99)	181 (99)	0,93
Фибрилляция предсердий, любая форма	87 (52)	45 (25)	**<0,0001**
Постоянная	29 (18)	9 (5)	**0,0002**
Пароксизмальная фибрилляция предсердий	58 (35)	36 (20)	**0,002**
Ишемическая болезнь сердца	59 (36)	61 (34)	0,69
Инфаркт миокарда в анамнезе	22 (13)	29 (16)	0,48
Реваскуляризация миокарда	44 (27)	37 (20)	0,17
Сахарный диабет	65 (39)	65 (36)	0,51
Хроническая болезнь почек[3]	61 (37)	48 (26)	**0,037**
Инсульт	10 (6)	6 (3)	0,23
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	39 (24)	32 (18)	0,17

Примечания: *Данные представлены в виде медианы (интерквартильного размаха) для непрерывных переменных и в процентах для категориальных переменных;

[1] – индекс массы тела ≥ 25 кг/м^2;

[2] – артериальное давление ≥ 140/90 мм рт.ст.;

[3] – расчётная СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2.

Данные опубликованы в статье «Филатова А.Ю., Соболевская М.С., Потехина А.В., и др. Прогностическая роль растворимых биомаркеров гемодинамического стресса, воспаления и фиброза при СНсФВ: результаты ретроспективного когортного исследования // Кардиологический вестник. – 2024. - Т.19, №2. – С.:47-54».

Избыточный вес или ожирение был выше в группе выживших (169 пациентов, 93%) по сравнению с группой умерших или госпитализированных (149

пациентов, 90%). Однако различия не достигли статистической значимости (p=0,055).

Частота артериальной гипертонии была одинаковой в обеих группах (99% в каждой группе) p=0,93. Значительные различия были выявлены в частоте фибрилляции предсердий. В группе умерших или госпитализированных фибрилляция предсердий встречалась у 87 человек (52%), в то время как в группе выживших - у 45 человек (25%) p<0,0001. Постоянная форма фибрилляции предсердий чаще наблюдалась в группе умерших или госпитализированных (29 человек, 18%) в сравнении с группой выживших (9 пациентов, 5%) p=0,0002. Также в группе умерших или госпитализированных чаще встречалась пароксизмальная фибрилляция предсердий (58 человек, 35%) по сравнению с 36 пациентами (20%) в группе выживших p=0,002.

Частота ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда в анамнезе была схожей в обеих группах (36% и 34%, 13% и 16% соответственно). Различия статистически незначимы p=0,69 и p=0,48. Частота реваскуляризации миокарда также была схожей в обеих группах (27% и 20%). Различия статистически незначимы p=0,17.

Частота сахарного диабета была одинаковой в обеих группах (39% и 36%). Различия статистически незначимы p=0,51.

Частота хронической болезни почек была выше в группе умерших или госпитализированных (61 человек, 37%) по сравнению с группой выживших (48 человек, 26%) p=0,037.

Частота инсульта была выше в группе умерших или госпитализированных (10 человек, 6%) по сравнению с группой выживших (6 человек, 3%), но различия статистически незначимы p=0,23. Как и частота хронической обструктивной болезни лёгких. В группе умерших или госпитализированных (39 человек, 24%) по сравнению с группой выживших (32 человека, 18%), но различия статистически незначимы p=0,17.

Анализ показал, что фибрилляция предсердий, особенно постоянная форма, является значимым фактором риска для пациентов с сердечной недостаточностью, увеличивая риск смерти или госпитализации. Кроме того, была установлена статистически значимая связь между неблагоприятным исходом заболевания и наличием хронической болезни почек. В то же время статистически значимых различий в сравниваемых группах такие сопутствующие заболевания, как артериальная гипертония, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и реваскуляризация миокарда, не продемонстрировали. Таким образом полученные данные позволяют сделать вывод о важности контроля фибрилляции предсердий и хронической болезни почек в улучшении клинических исходов у пациентов с сердечной недостаточностью.

Исследование выявило статистически значимые различия в частоте использования некоторых лекарственных препаратов у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) в группах, которые умерли или были госпитализированы по любой причине, и теми, кто выжил без госпитализации (Таблица 4).

Таблица 4 - Терапия пациентов с СНсФВ в зависимости от исхода заболевания [30]

Показатель (%)	Умершие по любой причине или госпитали-зированные из-за СН (n = 166)	Выжившие без госпитализации из-за СН (n = 182)	Величина *p*
Ингибиторы АПФ/БАР	146 (88)	160 (88)	0,99
Сакубитрил/валсартан	10 (6)	16 (9)	0,33
Глифлозины	10 (6)	19 (10)	0,14
Антагонисты альдостерона	14 (8)	29 (16)	**0,034**
Антагонисты кальция	68 (41)	74 (41)	0,95
Бета-адреноблокаторы	111 (67)	123 (68)	0,89
Петлевые диуретики	82 (49)	69 (38)	**0,031**
Статины	104 (63)	133 (73)	**0,037**

Данные опубликованы в статье «Филатова А.Ю., Соболевская М.С., Потехина А.В., и др. Прогностическая роль растворимых биомаркеров гемодинамического стресса, воспаления и фиброза при СНсФВ: результаты ретроспективного когортного исследования // Кардиологический вестник. – 2024. - Т.19, №2. – С.:47-54».

Пациенты, умершие или госпитализированные из-за СН, реже получали препараты (8%) по сравнению с выжившими (16%); p=0,034. Это может указывать на их потенциальную эффективность в улучшении исходов при СН. Выжившие пациенты реже получали петлевые диуретики (38%) по сравнению с госпитализированными или умершими (49%); p=0,031.

Выжившие пациенты чаще получали статины (73%) по сравнению с госпитализированными или умершими (63%); p=0,037), что подчеркивает их роль в снижении сердечно-сосудистых рисков и улучшении исходов при СН.

Другие препараты, такие как ингибиторы АПФ/БАР, сакубитрил/валсартан, глифлозины, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы, показали схожие частоты использования в обеих группах, что является свидетельством их меньшей роли в исходах СН.

Таким образом, умершие/госпитализированные пациенты значимо были старше, у них чаще встречалась фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек, они реже принимали антагонисты минералокортикоидных рецепторов и статины и чаще - петлевые диуретики. Эти пациенты характеризовались худшим функциональным статусом: у них чаще встречался III-й функциональный класс сердечной недостаточности, и они проходили меньшее расстояние за 6-минуный тест по сравнению с выжившими без госпитализаций пациентов.

У умерших/госпитализированных пациентов выше было содержание маркера воспаления вчСРБ и маркеров фиброза ST2 и GDF-15. У этих пациентов чаще встречалась выраженная диастолическая дисфункция левого желудочка (II-III степени). Это подтверждается увеличенным максимальным объёмом левого предсердия (ЛП) и повышенным индексом массы левого желудочка (более выраженной гипертрофией), а также сниженным соотношением S/D лёгочного венозного кровотока, более частым наличием лёгочной гипертонии и более высоким уровнем NTproBNP в крови (Таблица 5).

Таблица 5 - Эхокардиографические показатели пациентов с СНсФВ в зависимости от исхода заболевания [30]*

Показатель	Умершие по любой причине или госпитализированные из-за СН (n = 166)	Выжившие без госпитализации из-за СН (n = 182)	Величина *p*
Фракция выброса ЛЖ, %	61,6 [57,3;67,0]	61,3 [55,9;65,9]	0,57
GLS, %	18,7 [16,6;20,6]	18,4 [163;20,1]	0,69
КДО ЛЖ, мл	92 [78;109]	94 [78;110]	0,93
Индекс массы ЛЖ, г/м^2	118,6[108,5;143,0]	116,0[104,9;128,0]	0,018
Гипертрофия ЛЖ,[1] n (%)	126 (76)	126 (69)	0,17
Индекс относительной толщины стенок	0,53 [0,47;0,59]	0,52 [0,47;0,58]	0,56
Индекс максимального объёма ЛП, мл/м^2	46,0 [38,0;52,5]	39,3 [33,8;44,7]	<0,0001
Расширение ЛП, n (%)	145 (87)	129 (71)	0,0002
LASr, %	20,0 [18,1;23,2]	23,0 [20,2;26,3]	<0,0001
Митральная скорость e', см/с	6,1 [5,3;7,0]	6,2 [5,1;7,1]	0,94
Митральное соотношение E/e'	13,6 [11,1;17,1]	12,9 [10,9;16,4]	0,35
Митральное соотношение E/e' >14, n (%)	72 (43)	71 (39)	0,41
DT, мс	229 [181;279]	234 [195;272]	0,62
Соотношение S/D лёгочных вен	1,28 [0,76;1,51]	1,36 [1,04;1,68]	0,050
Adur–Ar dur, m	-9 [-21;-8]	-4 [-24;-14]	0,13
DT скорости D в лёгочных венах, мс	242 [198;290]	256 [222;315]	0,039
Диастолическая дисфункция ЛЖ:[2]			0,0006
I, n (%)	44 (32)	93 (54)	
II, n (%)	80 (58)	71 (41)	
III, n (%)	13 (10)	9 (5)	
Расчётное СДЛА, мм рт.ст.	37 [29;48]	33 [26;42]	0,004
Лёгочная гипертония, n (%)	87 (52)	71 (42)	0,012
Время ускорения кровотока в ВТ ПЖ, мс	92 [78;108]	98 [83;119]	0,024
Повышение лёгочного сосудистого сопротивления, n (%)	34 (21)	15 (8)	0,0011
Базальный размер ПЖ, мм	41,8 [38,1;45,0]	40,4 [36.6;44,0]	0,22
Проксимальный размер ПЖ, мм	34,2 [31,1;37,3]	34,0 [31,4;38,1]	0,81
TAPSE, см	1,97 [1,64;2,30]	2,10 [1,73;2,30]	0,044

Продолжение таблицы 5

Показатель	Умершие по любой причине или госпитализи-рованные из-за СН (n = 166)	Выжившие без госпитализации из-за СН (n = 182)	Величина *p*
Трикуспидальная s‘, cm/s	10,3 [8,9;12,2]	10,6 [9,2;12,2]	0,35
Соотношение TAPSE/СДЛА	0,066[0,050;0,080]	0,072[0,059;0,086]	0,032
Трикуспидальная e’, cm/s	8,4 [6,8;10,1]	8,4 [6,9;10,3]	0,49
Трикуспидальное E/e’	5,5 [4,7;7,2]	5,5 [4,6;7,0]	0,45
DT трикуспидального кровотока, мс	250 [220;298]	243 [205;268]	0,20
Дисфункция правого желудочка,[3] n (%)	63 (38)	53 (29)	0,081
Индекс максимального объёма ПП, мл/м^2	33,7 [26,9;41,6]	29,2 [25,3;38,3]	0,004
Размер НПВ, см	18,1 [15,8;21,5]	18,1 [15,9;20,3]	0,57
Спадение НПВ на вдохе, %	0,50 [0,43;0,57]	0,52 [0,46;0,60]	0,049
Повышение ЦВД, n (%)	80 (48)	72 (40)	0,11
DT трикуспидального кровотока, мс	250 [220;298]	243 [205;268]	0,20

Примечания: *Данные представлены в виде медианы (интерквартильного размаха) для непрерывных переменных и в процентах для категориальных переменных;

[1] – индекс массы левого желудочка у женщин> 95 г/м^2, у мужчин> 115 г/м^2;

[2] – среди пациентов с синусовым ритмом;

[3] – TAPSE < 1,7 см и трикуспидальная скорость s‘ < 9,5 см/с.

Данные опубликованы в статье Филатова А.Ю., Соболевская М.С., Потехина А.В., и др. Прогностическая роль растворимых биомаркеров гемодинамического стресса, воспаления и фиброза при СНсФВ: результаты ретроспективного когортного исследования // Кардиологический вестник. – 2024. - Т.19, №2. – С.:47-54.

Тезисы нац. Конгресса с международным участием «Сердечная недостаточность 2024» кардиология 2025 - Т.65.№. - С.83-84

Помимо бóльшего объёма ЛП, у этих пациентов имелись и признаки его худшего функционального состояния – меньшая растяжимость стенок предсердия в резервуарную фазу (LASr) и меньшее время замедления антеградного диастолического кровотока в лёгочных венах (D DT).

Результаты оценки прогностической значимости гемодинамических резервов представлены в материалах Jornal of Hupertension 2024 [115].

Кроме того, умершие/госпитализированные пациенты имели меньшее время ускорения кровотока в выносящем тракте ПЖ (p=0,024), меньшее соотношение TAPSE/СДЛА (p=0,032) и показателя сократимости ПЖ TAPSE (p=0,044), а также больший объём ПП (p=0,004) и меньшее спадение нижней полой вены на вдохе (p=0,049) по сравнению с пациентами без осложнений.

Сравниваемые группы пациентов существенно отличались по состоянию ряда резервов сердца, которые оценивались в ходе диастолического стресс-теста. Так, умершие/госпитализированные пациенты характеризовались большим приростом соотношения E/e’ на 2,2 (95% ДИ 1,5-3,0) по сравнению с контрольной группой, где соотношение E/e’ увеличилось на 2,5 (95% ДИ 1,3-3,5), p=0,005 для различий между группами.

Это доказывается бóльшим приростом соотношения E/e’ на 2,9 (95% ДИ 1,8-4,1) по сравнению с контрольной группой 2,5 (95% ДИ 1,3-3,5) p=0,005 и скорости трикуспидальной недостаточности при нагрузке на 0,85 (95% ДИ 0,6-1,02) по сравнению с контрольной группой, где прирост скорости 0,79 (95% ДИ 0,50-1,0) p=0,046, отражающими динамику давления наполнения левого желудочка), левопредсердного резерва (что доказывается меньшим приростом LASr при нагрузке) прирост составил 5,0 (95% ДИ 3,2-7,0) по сравнению с контрольной группой 6,0 (95% ДИ 4,0-9,1) p=0,004 и правожелудочкового резерва (что доказывается меньшим приростом TAPSE при нагрузке 0,40 (95% ДИ 0,24-0,60) по сравнению с контрольной группой, в которой прирост TAPSE при нагрузке составил 0,50 (95% ДИ 0,30-0,80) p=0,014) (Таблица 6).

Сравниваемые группы значимо не различались по сократимости ЛЖ в покое (фракции выброса и GLS) и состоянию его сократительного резерва при нагрузке (степени прироста фракции выброса и GLS). Прирост фракции выброса составил 6,6 (95% ДИ 2,5-11,2) по сравнению с контрольной группой 6,0 (95% ДИ 3,4-9,0) p=0,70; прирост GLS ЛЖ составил 3,9 (95% ДИ 2,0-5,6) по сравнению с контрольной группой 3,7 (95% ДИ 2,3-7,0) p=0,66.

Таблица 6 - Состояние резервов сердца пациентов с СНсФВ в зависимости от исхода заболевания*

Показатель	Умершие по любой причине или госпитализированные из-за СН (n = 166)	Выжившие без госпитализации из-за СН (n = 182)	Величина *p*
Резервы сердца			
Резерв преднагрузки			
Прирост КДО при нагрузке, мл	9 [6;17]	12 [8;17]	0,45
Диастолический резерв			
Прирост митральной скорости e' при нагрузке, см/с	2,2 [1,5;3,0]	2,5 [1,9;3,7]	0,21
Прирост E/e' при нагрузке	2,9 [1,8;4,1]	2,5 [1,3;3,5]	**0,005**
Сократительный резерв ЛЖ			
Прирост фракции выброса при нагрузке, %	6,6 [2,5;11,2]	6,0 [3,4;9,0]	0,70
Прирост GLS ЛЖ при нагрузке, %	3,9 [2,0;5,6]	3,7 [2,3;7,0]	0,66
Левопредсердный резерв			
Прирост LASr, %	5,0 [3,2;7,0]	6,0 [4,0;9,1]	**0,004**
Правожелудочковый резерв			
Прирост TAPSE при нагрузке, см	0,40 [0,24;0,60]	0,50 [0,30;0,80]	**0,014**
Прирост скорости ТР при нагрузке, м/с	0,85 [0,60;1,02]	0,79 [0,50;1,00]	**0,046**
Хронотропный резерв			
Прирост ЧСС при нагрузке, мин$^{-1}$	35 [30;46]	35 [28;43]	0,25

Примечание: *Данные представлены в виде медианы (интерквартильного размаха) для непрерывных переменных и в процентах для категориальных переменных

У сравниваемых групп пациентов, оценивались различные функциональные резервы сердечно-сосудистой системы: 166 человек, умерших или госпитализированных из-за сердечной недостаточности (СН), и 182 человека, выживших без госпитализации из-за СН. Анализ включал оценку резервов сердца, сократительного резерва левого желудочка (ЛЖ), левопредсердного и

правожелудочкового резервов, а также хронотропного резерва. Исследование показало, что у выживших пациентов с СН наблюдаются более высокие показатели диастолического резерва (прирост соотношения E/e’ при нагрузке составил 2,9 (интервал 1,8;4,1) в группе умерших/госпитализированных и 2,5 (интервал 1,3;3,5) в группе выживших *(p*=0,005)) и правожелудочковой функции (прирост TAPSE при нагрузке в группе умерших/госпитализированных прирост составил 0,40 см (интервал 0,24;0,60 см), в группе выживших — 0,50 см (интервал 0,30;0,80 см) *p*=0,014. Прирост скорости трикуспидальной регургитации (ТР) при нагрузке в группе умерших/госпитализированных прирост составил 0,85 м/с (интервал 0,60;1,02 м/с), в группе выживших - 0,79 м/с (интервал 0,50;1,00 м/с) *p*=0,046) по сравнению с умершими/госпитализированными. Эти данные подчеркивают важность оценки функциональных резервов сердца для прогнозирования исходов у пациентов с СН.

3.2 Прогностическая ценность клинических, эхокардиографических и биомаркерных показателей

Поскольку выжившие пациенты без осложнений и умершие или госпитализированные пациенты различались по целому ряду исходных показателей, с помощью характеристических кривых были определены те из них, которые наиболее точно разделяют одних больных от других (Таблица 7).

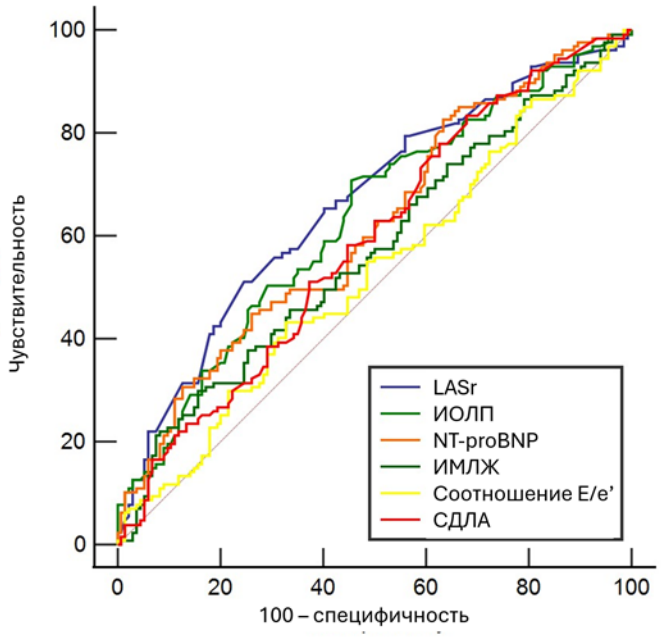
Все отобранные для анализа показатели (за исключением III-его ФК и степени спадения нижней половой вены на вдохе) значимо предсказывали неблагоприятный прогноз СНсФВ.

Высокую предсказательную способность продемонстрировал функциональный показатель ЛП LASr (пороговое значение 20%) с площадью под характеристической кривой (ПХК) 0,67 (95% ДИ 0,61–0,72), *p*<0,0001, который был сопоставим с традиционными диастолическими параметрами левого желудочка

Таблица 7 - Диагностическая точность количественных показателей в предсказании неблагоприятного исхода у пациентов с СНсФВ

Показатель	ПХК (95% ДИ)	Величина *p*	Величина *p* для сравнения ПХК	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
LASr (≤ 20,0%)	0,67 (0,61-0,72)	<0,0001	Референс	52	76
Индекс объёма ЛП (> 44,6 мл/м^2)	0,65 (0,60-0,70)	<0,0001	0,35	54	75
NT-proBNP (> 200 пг/мл)	0,64 (0,58-0,69)	<0,0001	0,23	82	41
Фибрилляция предсердий	0,65 (0,59-0,70)	<0,0001	0,29	66	63
TAPSE/СДЛА (<0,068)	0,62 (0,52-0,70)	0,003	0,44	64	64
Диастолическая дисфункция II-III ст.	0,61 (0,55-0,66)	0,0001	0,21	54	68
Возраст (> 68,7 лет)	0,60 (0,54-0,65)	0,002	0,25	59	60
Прирост E/e’ при нагрузке (>2,7)	0,60 (0,54-0,66)	0,004	0,28	64	58
Прирост LASr при нагрузке (<7,9%)	0,60 (0,54-0,66)	0,004	0,10	80	38
СДЛА (> 37 мм рт.ст.)	0,60 (0,54-0,65)	0,003	0,073	54	62
GDF-15 (> 1065 пг/мл)	0,60 (0,52-0,68)	0,029	0,32	77	46
Прирост TP при нагрузке (>0,84 м/с)	0,60 (0,51-0,63)	0,045	0,090	52	63
Креатинин (>92 ммколь/л)	0,60 (0,51-0,65)	0,034	0,22	50	72
Индекс объёма ПП (> 29,7 мл/м^2)	0,59 (0,54-0,65)	0,004	0,040	69	52
ST2 (> 25,9 нг/мл)	0,59 (0,79-0,92)	0,010	0,041	56	64
Прирост TAPSE при нагрузке (<0,44 см)	0,59 (0,53-0,64)	0,014	0,033	57	61
Приём антагонистов альдостерона	0,59 (0,53-0,64)	0,026	0,0013	67	50
вчСРБ (> 1,4 мг/л)	0,58 (0,53-0,63)	0,010	0,050	68	49
Индекс массы ЛЖ (> 128 г/м^2)	0,58 (0,52-0,63)	0,017	0,035	39	75
DT D в лёгочных венах (<277 мс)	0,58 (0,51-0,64)	0,038	0,007	72	45
Время ускорения кровотока в ВТ ПЖ (<100 мс)	0,57 (0,52-0,63)	0,023	0,023	64	50
6-минутный тест ходьбы (<414 м)	0,57 (0,52-0,62)	0,026	0,038	68	49
Приём статинов	0,56 (0,51-0,61)	0,037	0,006	56	56
TAPSE (<2,1 см)	0,56 (0,51-0,62)	0,043	0,027	52	62
Спадение НПВ на вдохе (<0,57)	0,56 (0,51-0,63)	0,053	0,015	73	40
III-ий функциональный класс СН	0,56 (0,50;0,61)	0,063	0,0008	56	55
Соотношение E/e’ в покое (>12,9)	0,53 (0,47; 0,59)	0,35	0,0012	58	51

(систолическим давлением в лёгочной артерии, максимальным объёмом левого предсердия, степенью диастолической дисфункции, уровнем NT-proBNP крови) и достоверно превосходил индекс массы левого желудочка, соотношение E/e’ и клинические показатели, отражающие тяжесть сердечной недостаточности (дистанцию 6-минутного теста ходьбы, функциональный класс сердечной недостаточности) (Рисунок 7).



Показатели	Площадь под ХК (95% ДИ)	*P*	*P* для сравнения ПХК
LASr	0,67 (0,61–0,72)	<0,0001	Ref.
ИОЛП	0,65 (0,60–0,70)	<0,0001	0,35
NT-proBNP	0,64 (0,58–0,69)	<0,0001	0,23
СДЛА	0,60 (0,54–0,65)	0,003	0,073
ИМЛЖ	0,58 (0,52–0,63)	0,017	0,035
E/e’	0,53 (0,47–0,59)	0,35	0,001

Рисунок 7 - Сравнение прогностической значимости ключевых эхокардиографических показателей и мозгового натрийуретического пептида в отношении долгосрочных неблагоприятных исходов

Важно отметить, что впервые показана высокая предсказательная точность при СНсФВ резервов сердца: диастолического и левопредсердного, что указывает на их важную роль не только в переносимости нагрузки, но и в определении прогноза заболевания.

3.3 Влияние отдельных факторов на время до наступления неблагоприятного исхода СНсФВ (смерти по любой причине или госпитализации из-за обострения СН): метод множительных оценок Каплана-Мейера

Методом Каплана-Мейера оценивалась вероятность выживания пациентов (время до наступления смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности) в зависимости от тех клинико-гемодинамических характеристик, по которым группы сравнения исходно значимо различались (Таблицы 1-6).

Достоверную ассоциацию с неблагоприятным прогнозом продемонстрировали:

- фибрилляция предсердий
- III функциональный класс сердечной недостаточности
- возраст
- выраженная диастолическая дисфункция (II-III степени),
- АсТ выносящего тракта правого желудочка < 70 мс (признак высокого лёгочного сосудистого сопротивления),
- индекс объёма ЛП, и его растяжение в резервуарную фазу в покое,
- а также степень её прироста при нагрузке (левопредсердный резерв),
- степень прироста соотношения E/e’ при нагрузке (диастолический резерв)
- степень прироста скорости трикуспидальной регургитации
- уровень мозгового натрийуретического пептида.

Объединённые данные этого анализа представлены в таблице 8.

Анализ кривых Каплана-Мейера показал, что пациенты с более тяжёлым клиническим состоянием, имеющие III функциональный класс, фибрилляцию предсердий, лёгочную гипертонию, хроническую болезнь почек, пожилой возраст,

имеют значимо более раннее наступление неблагоприятных событий (смерть или госпитализация из-за СН) (Рисунки 8-11).

Таблица 8 – Объединённые данные анализа вероятности выживания пациентов в зависимости от исходных клинико-гемодинамических характеристик*

Показатель	Сравниваемые подгруппы	Относительный риск (95% ДИ)	Log-rank *p*
Фибрилляция предсердий	Есть vs. Нет	2,53 (1,83-3,51)	<0,0001
Функциональный класс	I vs. III	3,04 (1,94-4,76)	<0,0001
	I vs. II	2,50 (1,72-3,62)	<0,0001
	II vs. III	1,22 (0,83-1,79)	0,27
LASr	< нормы vs. Норма (23,0%)	2,02 (1,43- 2,88)	0,0001
Диастолическая дисфункция ЛЖ	II-III vs. I ст.	1,80 (1,28-2,53)	0,0007
Прирост LASr при нагрузке	≤ медианы vs. > медианы (6,0%)	1,81 (1,28-2,56)	0,0008
Прирост TP при нагрузке	> медианы vs. ≤ медианы (0,8 м/с)	1,72 (1,23-2,40)	0,0014
NT-proBNP	> медианы vs. ≤ медианы (240 пг/мл)	1,44 (1,05-1,96)	0,002
Возраст	> медианы vs. ≤ медианы (68,4 лет)	1,61 (1,18-2,18)	0,002
Прирост E/e’ при нагрузке	> медианы vs. ≤ медианы (2,8)	1,62 (1,25-2,27)	0,005
Индекс объёма ЛП, мл/м^2	> медианы vs. ≤ медианы (41,5 мл/м^2)	1,55 (1,14-2,13)	0,006
$АсТ_{ВТПЖ}$, мс	< 70 vs. > 100 мс	1,74 (1,15-2,62)	0,008
Прирост TAPSE при нагрузке	≤ медианы vs. > медианы (0,45 см)	1,47 (1,05-2,05)	0,024
GDF-15	> медианы vs. ≤ медианы (1245 пг/мл)	1,68 (1,02-2,77)	0,043
вчСРБ	> медианы vs. ≤ медианы (1,8 мг/л)	1,33 (0,98-1,82)	0,07
Индекс объёма ПП, мл/м^2	> медианы vs. ≤ медианы (31,5 мл/м^2)	1,30 (0,95-1,79)	0,09
Лёгочная гипертония	Есть vs. Нет	1,27 (0,92-1,74)	0,14
Антагонисты альдостерона	Есть vs. Нет	0,72 (0,45-1,16)	0,17
Хроническая болезнь почек	Есть vs. Нет	1,24 (0,89-1,72)	0,20

Продолжение таблицы 8

Показатель	Сравниваемые подгруппы	Относительный риск (95% ДИ)	Log-rank *p*
6-минутный тест ходьбы	≤ медианы vs. > медианы (396 м)	1,19 (0,87-1,62)	0,28
Спадение НПВ на вдохе, %	≤ медианы vs. > медианы (52%)	1,69 (0,89-1,63)	0,30
Индекс массы ЛЖ, г/м^2	> медианы vs. ≤ медианы (117,4 г/м^2)	1,15 (0,84-1,57)	0,38
DT D в лёгочных венах	≤ медианы vs. > медианы (249 мс)	1,17 (0,82-1,68)	0,39
Фракция выброса ЛЖ	≤ медианы vs. > медианы (61,3%)	1,15 (0,82-1,61)	0,42
TAPSE	≤ медианы vs. > медианы (2,0 см)	1,10 (0,80-1,51)	0,57
Статины	Есть vs. Нет	0,92 (0,67-1,27)	0,61
sST2	> медианы vs. ≤ медианы (25,4 нг/мл)	1,03 (0,91-1,48)	0,88

Примечание:*Показатели расставлены в порядке убывания их прогностической значимости

Приём антагонистов минералокортикоидных рецепторов и статинов ассоциирован с лучшей выживаемостью без неблагоприятных событий, что подтверждает положительное влияние указанной медикаментозной терапии на прогноз у пациентов с СНсФВ (Рисунок 12).

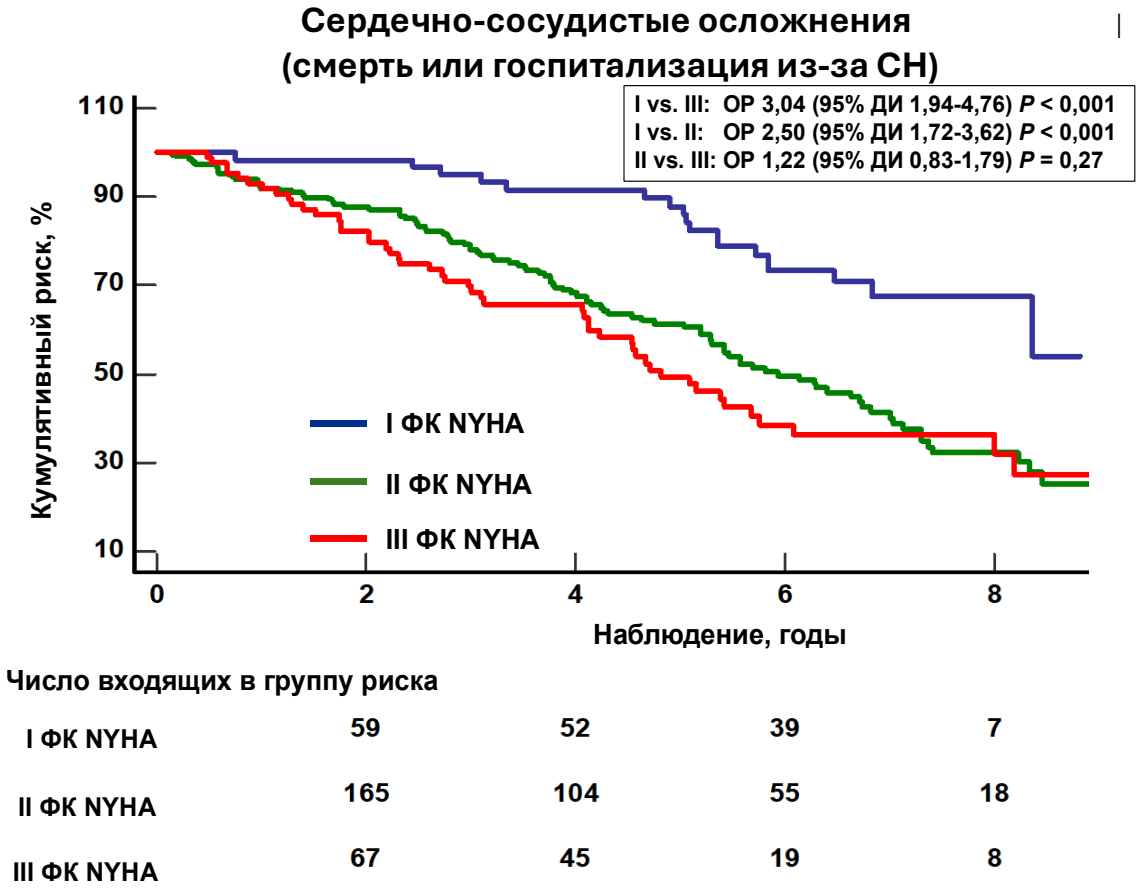
У пациентов с повышенным центральным венозным давлением (по степени спадения НПВ), увеличенной массой миокарда ЛЖ и сниженной фракцией выброса отмечается менее благоприятное течение заболевания (Рисунки 13-14).

Ухудшение функционального состояния левого предсердия (снижение растяжимости LASr, отсутствие прироста при нагрузке, увеличение индекса максимального объёма ЛП) и выраженная диастолическая дисфункция левого желудочка ассоциированы с более неблагоприятным прогнозом. Наиболее неблагоприятные исходы наблюдались у пациентов с отсутствием диастолического резерва и повышением давления наполнения ЛЖ при нагрузке (Рисунки 15-20).

Снижение показателей правожелудочкового резерва (уменьшение TAPSE, удлинение времени ускорения кровотока в ВТПЖ, увеличение объёма правого предсердия) сопровождается достоверным ухудшением прогноза. Это

подчёркивает ключевую роль правых отделов сердца в течении СНсФВ (Рисунки 20-24).

Повышенные уровни NT-proBNP, GDF-15, высокочувствительного С-реактивного белка и sST2 ассоциированы с более высокой частотой неблагоприятных исходов и более быстрым снижением кривых выживаемости. Полученные данные подтверждают высокую прогностическую ценность воспалительных и стресс-индуцированных биомаркеров (Рисунки 25-28).



Число входящих в группу риска

I ФК NYHA	59	52	39	7
II ФК NYHA	165	104	55	18
III ФК NYHA	67	45	19	8

Рисунок 8 - Кривые Каплана-Мейера (время до наступления неблагоприятного события) у пациентов с СНсФВ в зависимости от функционального класса (ФК) сердечной недостаточности (NYHA)

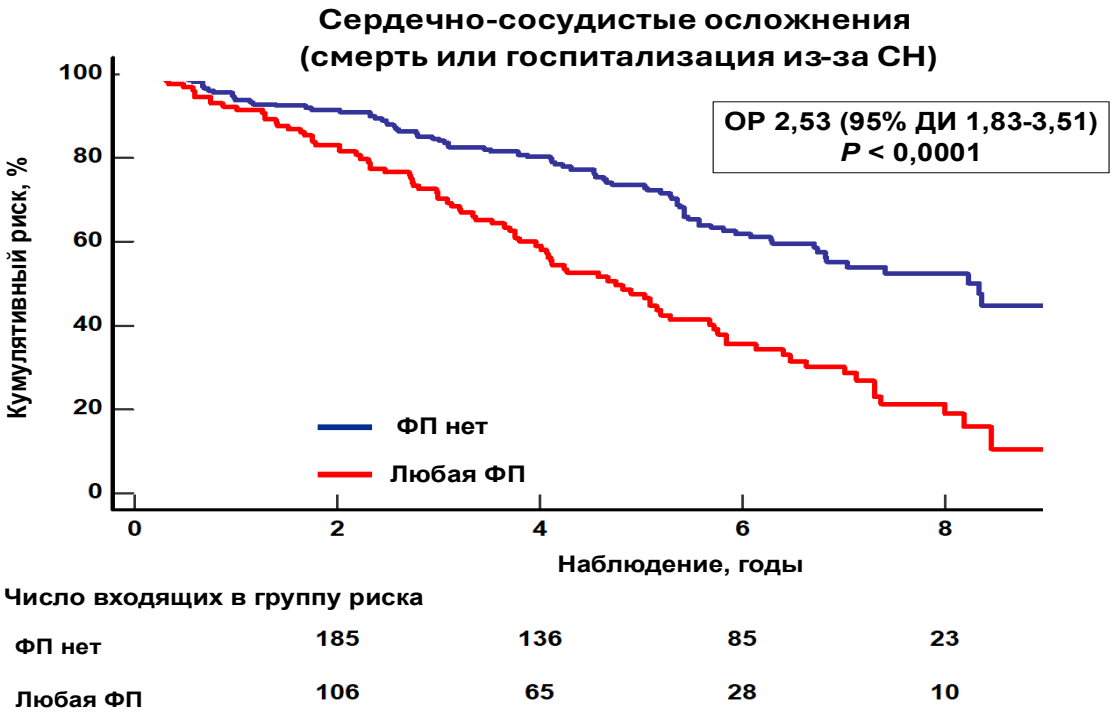


Рисунок 9 - Кривые Каплана-Мейера (время до наступления неблагоприятного события) у пациентов с СНсФВ в зависимости от наличия фибрилляции предсердий (ФП)

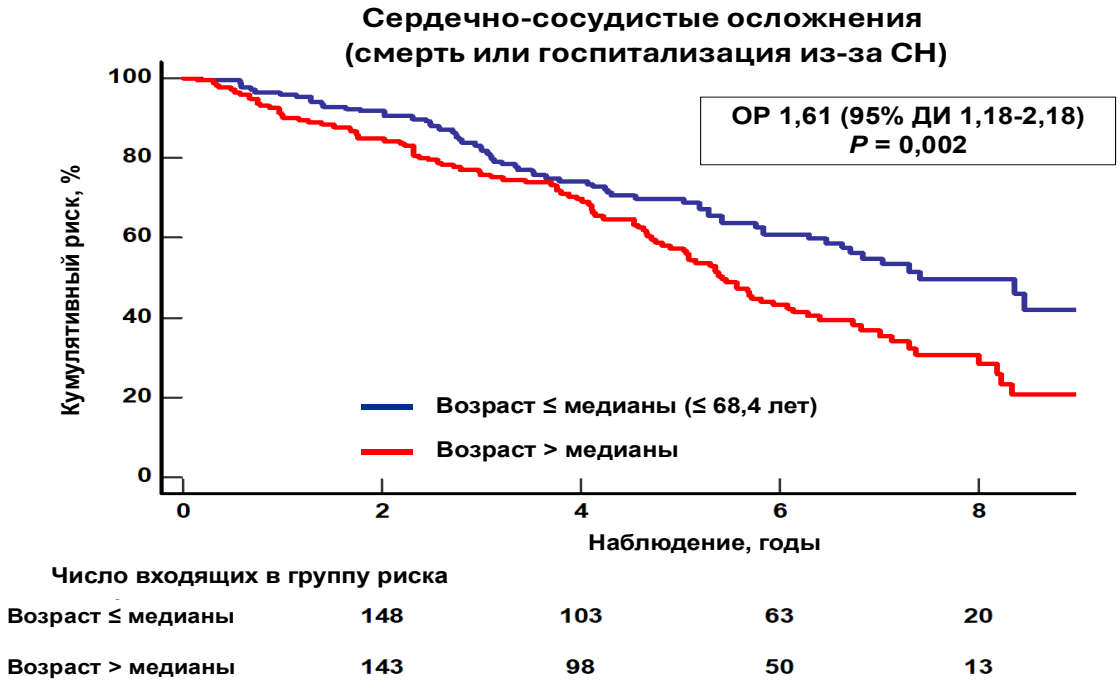


Рисунок 10 - Кривые Каплана-Мейера (время до наступления неблагоприятного события) у пациентов с СНсФВ в зависимости от возраста

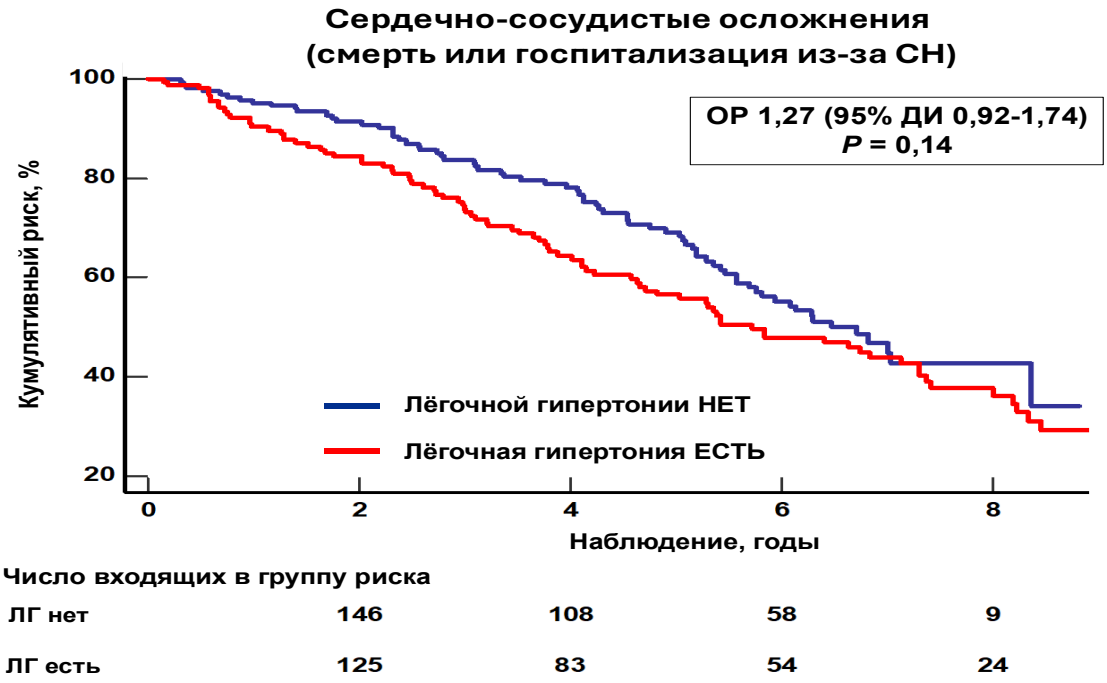


Рисунок 11 - Кривые Каплана-Мейера (время до наступления неблагоприятного события) у пациентов с СНсФВ в зависимости от наличия лёгочной гипертонии (ЛГ)

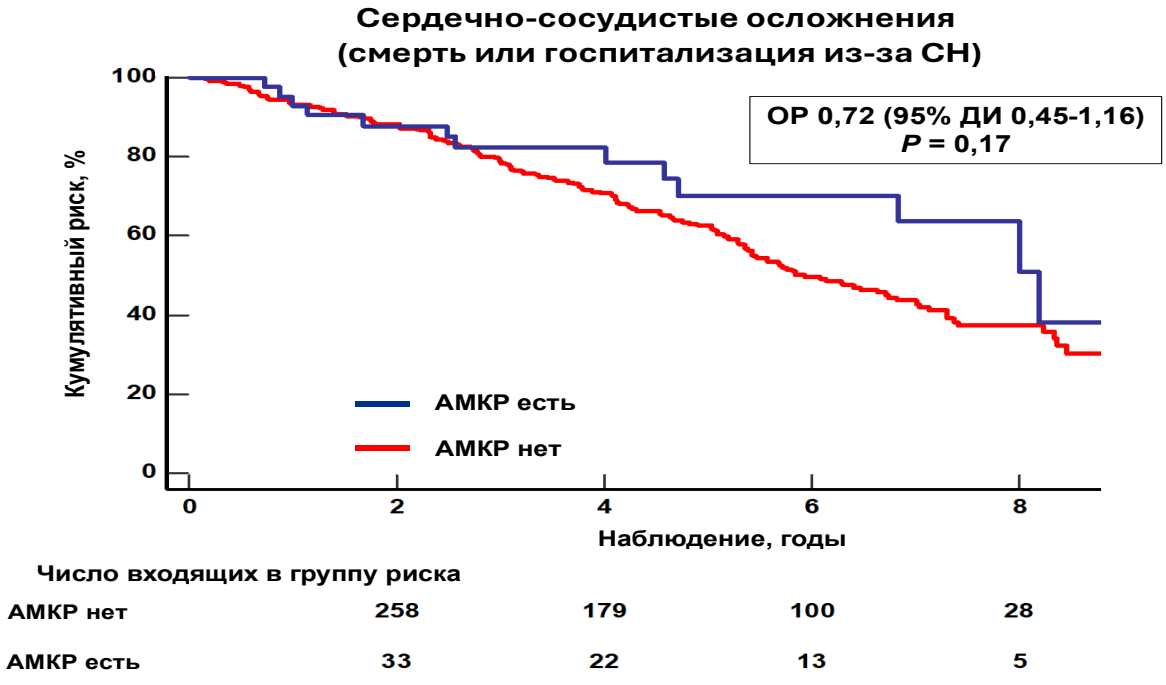


Рисунок 12 - Кривые Каплана-Мейера (время до наступления неблагоприятного события) у пациентов с СНсФВ в зависимости от приёма антагонистов минералокортикоидных рецепторов

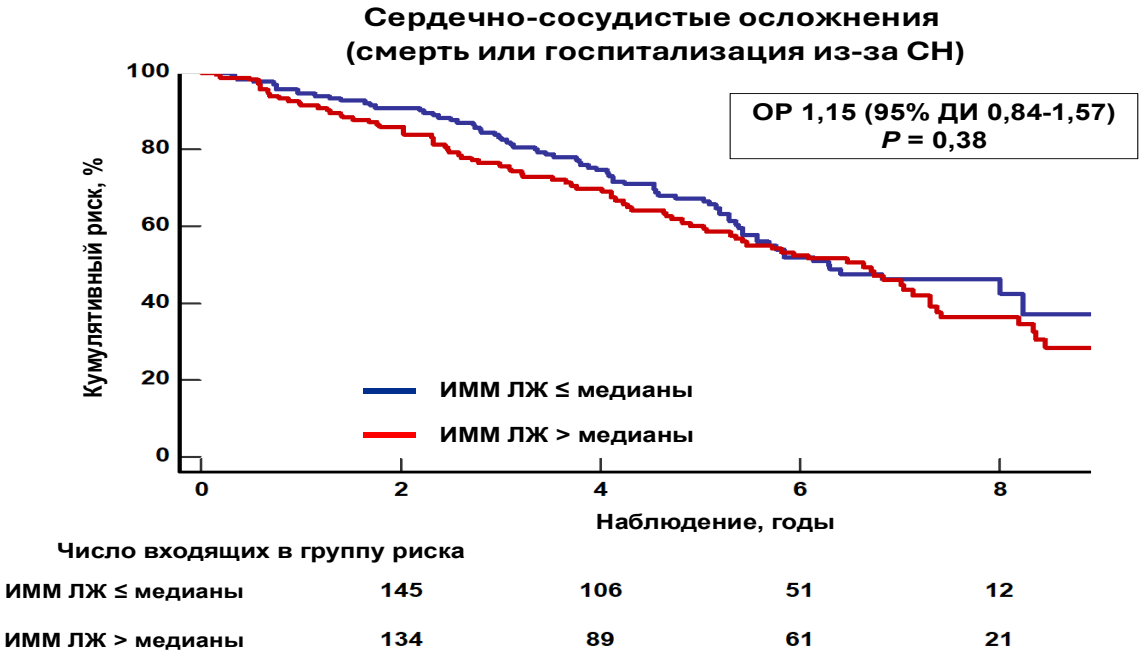


Рисунок 13 - Кривые Каплана-Мейера (время до наступления неблагоприятного исхода) у пациентов с СНсФВ в зависимости от индекса массы левого желудочка (ИММ ЛЖ)

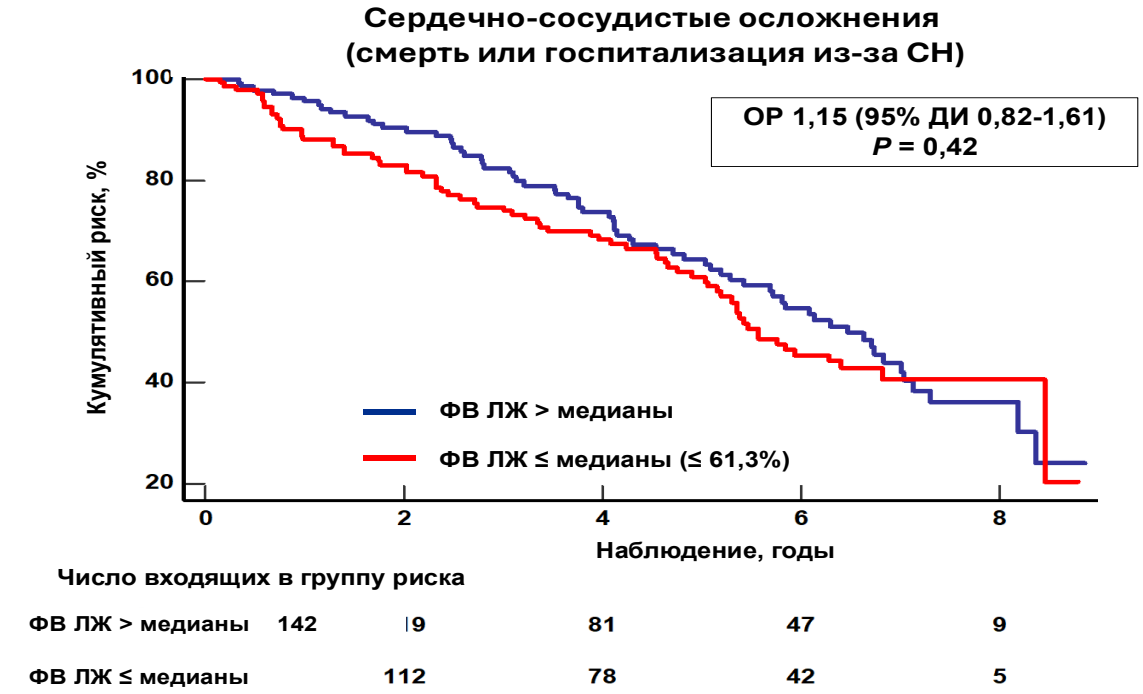
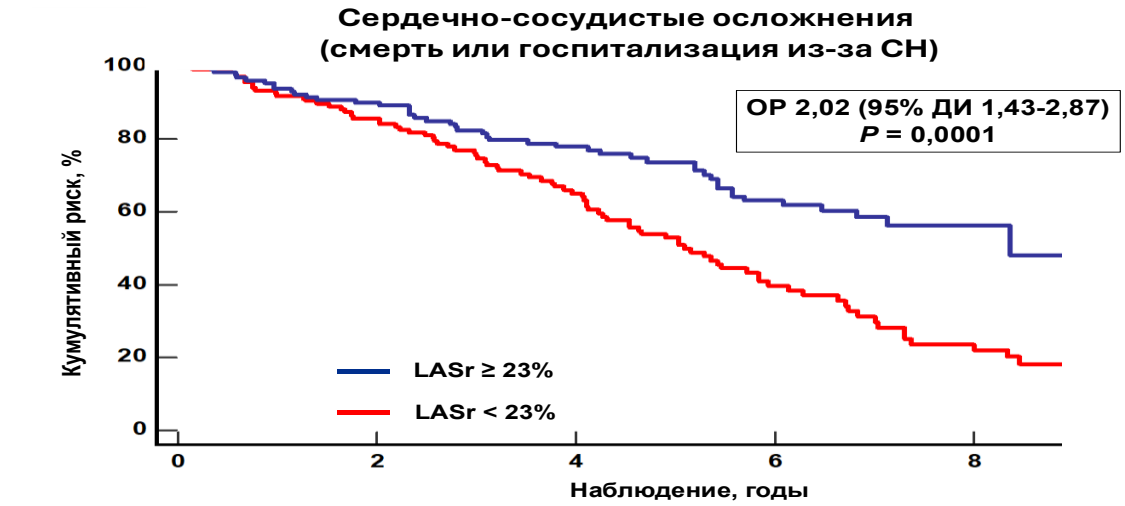


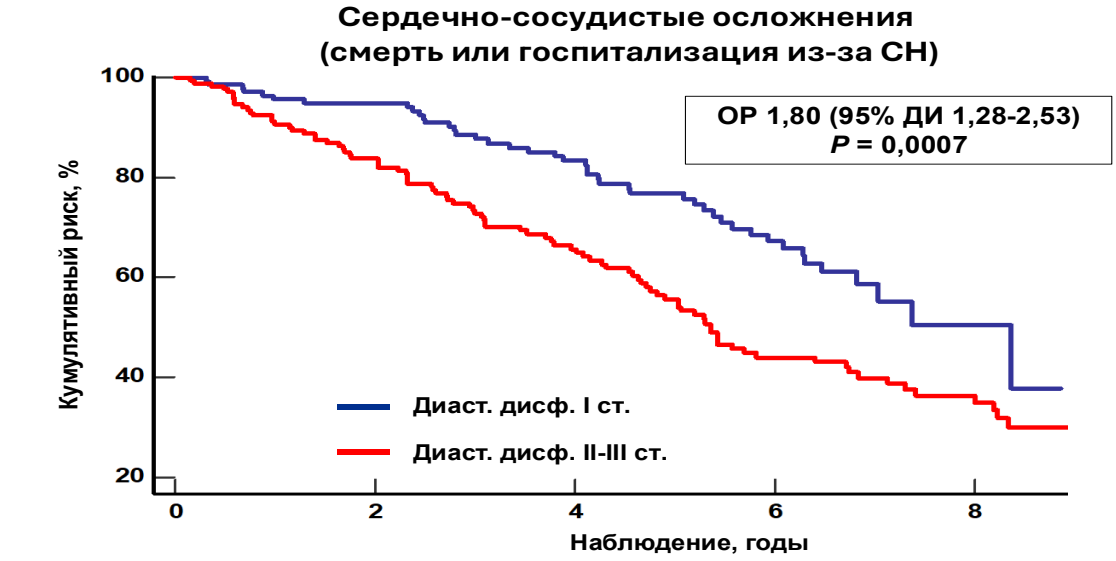
Рисунок 14 - Кривые Каплана-Мейера (время до наступления неблагоприятного исхода) у пациентов с СНсФВ в зависимости от фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)



Число входящих в группу риска

LASr ≥ 23%	110	71	32	15
LASr < 23%	113	80	52	11

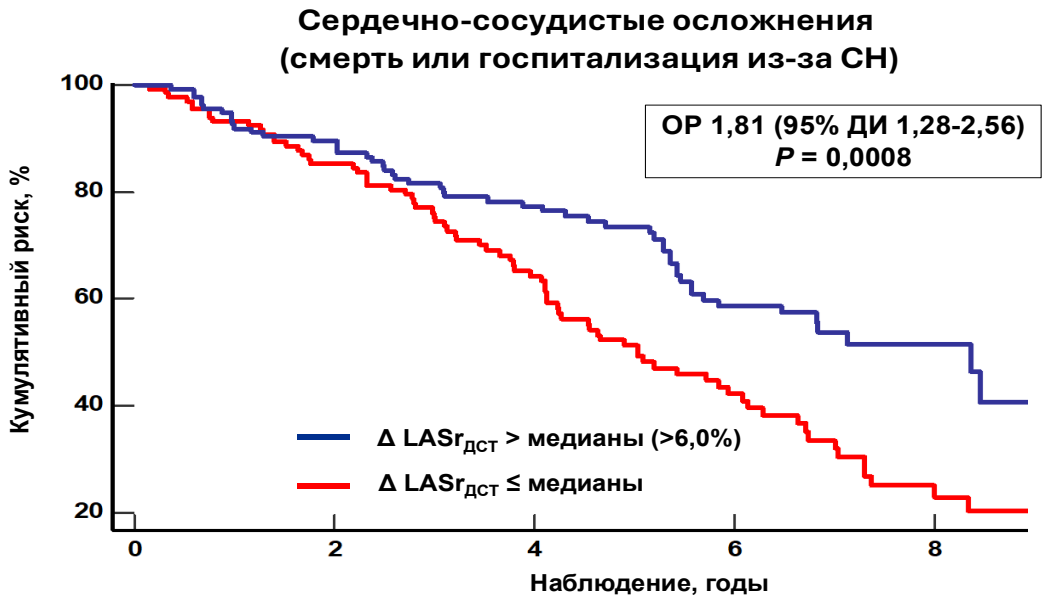
Рисунок 15 - Кривые Каплана-Мейера (время до наступления неблагоприятного события) у пациентов с СНсФВ в зависимости от растяжимости ЛП в резервуарную фазу (LASr)



Число входящих в группу риска

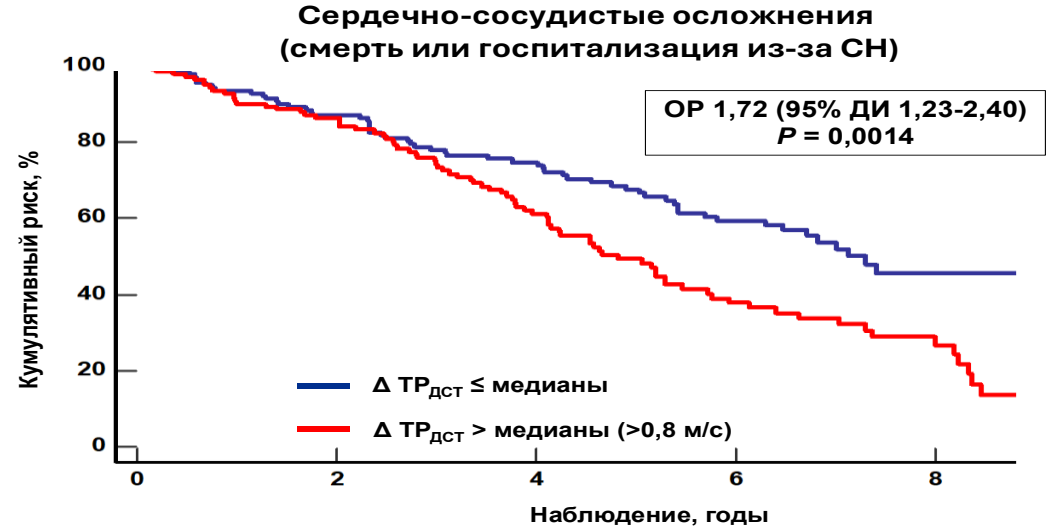
Диаст. дисф. I ст.	124	93	50	6
Диаст. дисф. II-III ст.	135	86	51	24

Рисунок 16 - Кривые Каплана-Мейера (время до наступления неблагоприятного события) у пациентов с СНсФВ в зависимости от тяжести диастолической дисфункции левого желудочка



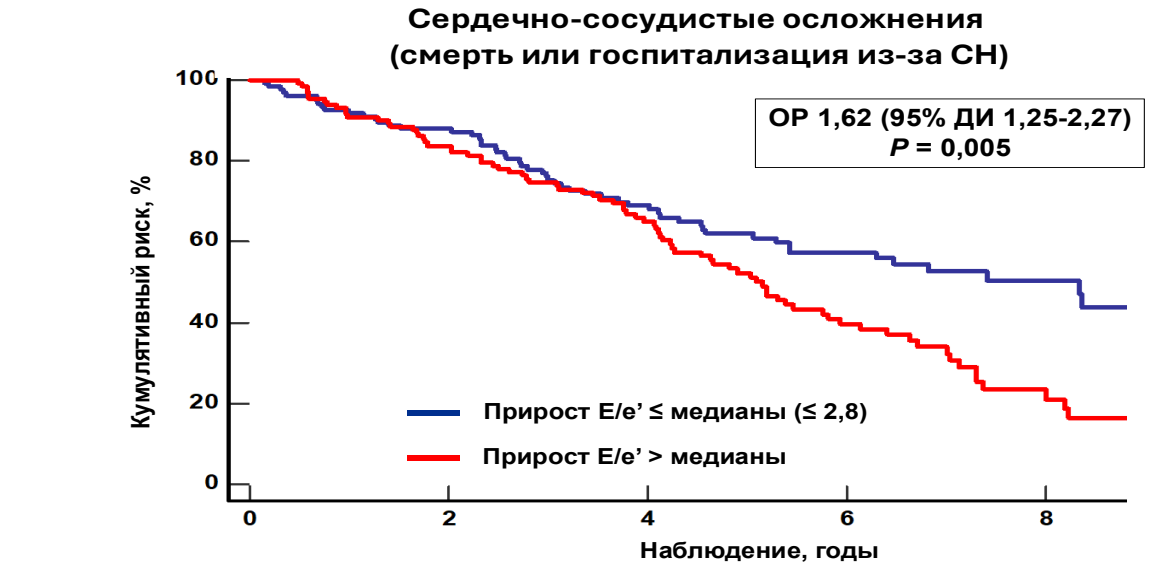
Число входящих в группу риска				
Δ $LASr_{дст}$ > медианы	108	64	33	12
Δ $LASr_{дст}$ ≤ медианы	114	87	51	14

Рисунок 17 - Кривые Каплана-Мейера у пациентов с СНсФВ в зависимости от левопредсердного резерва (степени прироста растяжимости ЛП в резервуарную фазу [LASr] при нагрузке)



Число входящих в группу риска				
Δ $TP_{дст}$ ≤ медианы	119	86	53	15
Δ $TP_{дст}$ > медианы	113	65	30	13

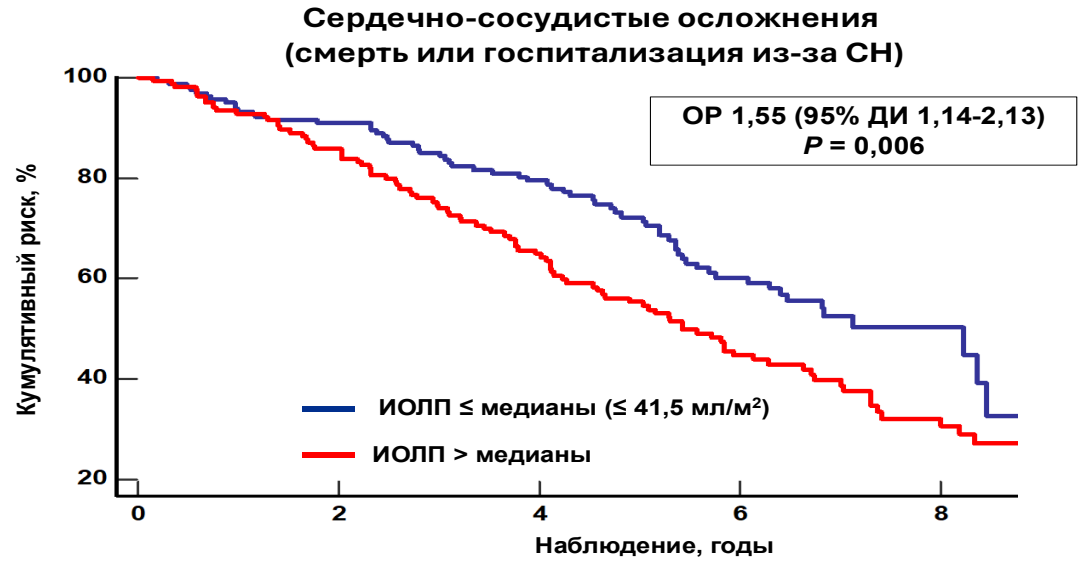
Рисунок 18 - Кривые Каплана-Мейера у пациентов с СНсФВ в зависимости от динамики давления наполнения левого желудочка при нагрузке (степени прироста трикуспидальной регургитации при нагрузке)



Число входящих в группу риска

Δ E/e'$_{дст}$ ≤ медианы	112	71	45	16
Δ E/e'$_{дст}$ > медианы	103	70	32	10

Рисунок 19 - Кривые Каплана-Мейера (время до наступления неблагоприятного события) у пациентов с СНсФВ в зависимости от диастолического резерва (степени прироста соотношения E/e' при нагрузке)



Число входящих в группу риска

ИОЛП ≤ медианы	147	106	60	12
ИОЛП > медианы	133	89	52	21

Рисунок 20 - Кривые Каплана-Мейера (время до наступления неблагоприятного события) у пациентов с СНсФВ в зависимости от индекса максимального объёма ЛП (ИОЛП)

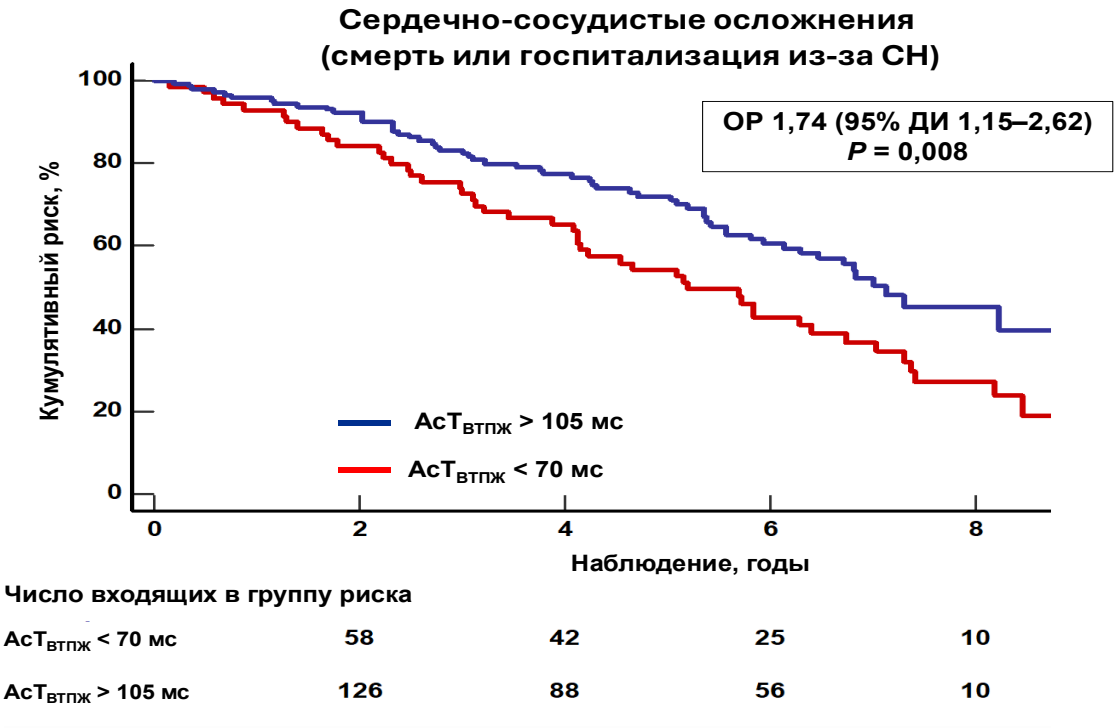


Рисунок 21 - Кривые Каплана-Мейера (время до наступления неблагоприятного события) у пациентов с СНсФВ в зависимости от времени ускорения кровотока в выносящем тракте правого желудочка ($АсТ_{ВТПЖ}$)

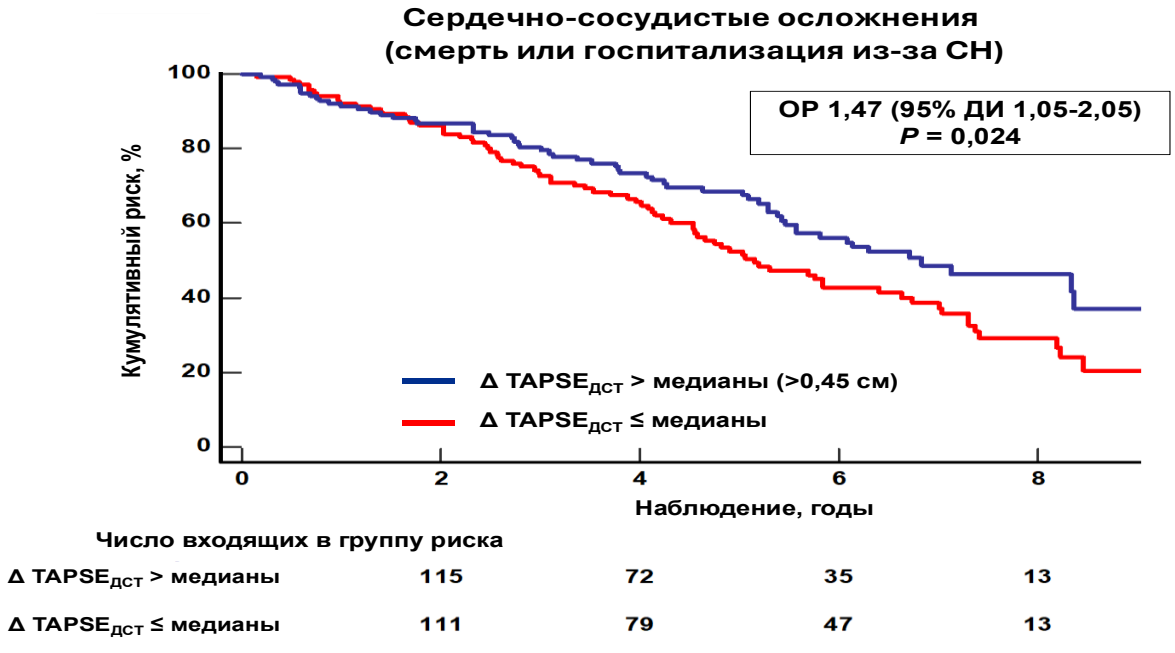


Рисунок 22 - Кривые Каплана-Мейера у пациентов с СНсФВ в зависимости от правожелудочкового резерва (степени прироста систолической экскурсии плоскости трехстворчатого кольца (TAPSE) при нагрузке

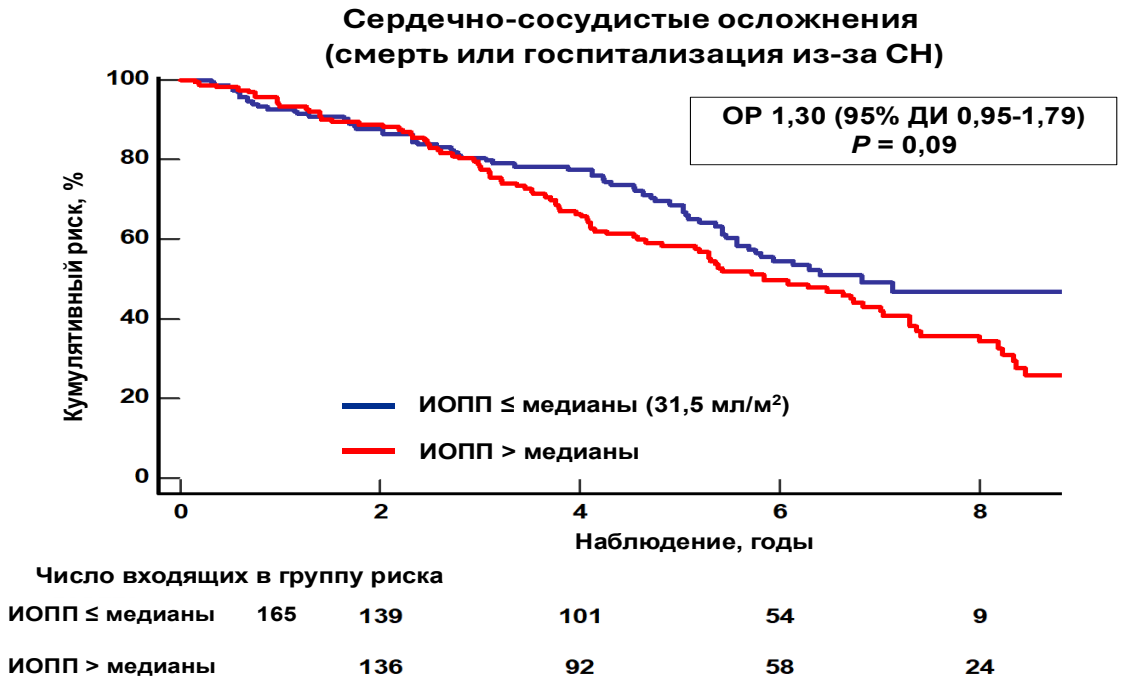


Рисунок 23 - Кривые Каплана-Мейера (время до наступления неблагоприятного события) у пациентов с СНсФВ в зависимости от индекса максимального объёма правого предсердия (ИОПП)

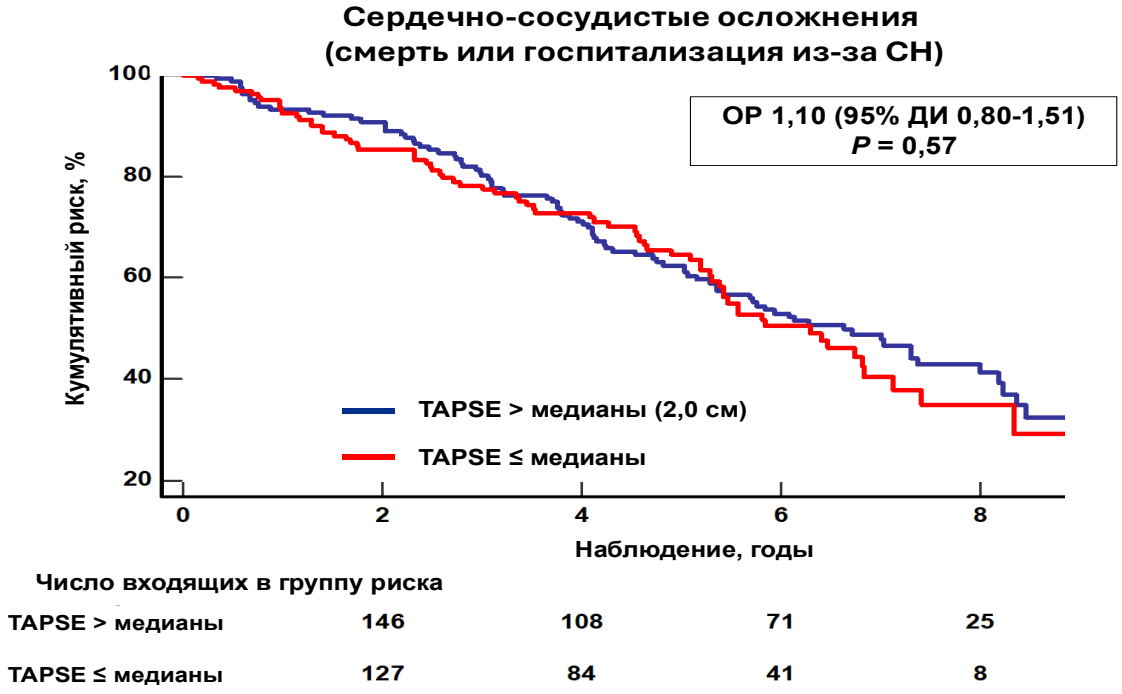


Рисунок 24 - Кривые Каплана-Мейера (время до наступления неблагоприятного исхода) у пациентов с СНсФВ в зависимости от систолической экскурсии плоскости трехстворчатого кольца (TAPSE)

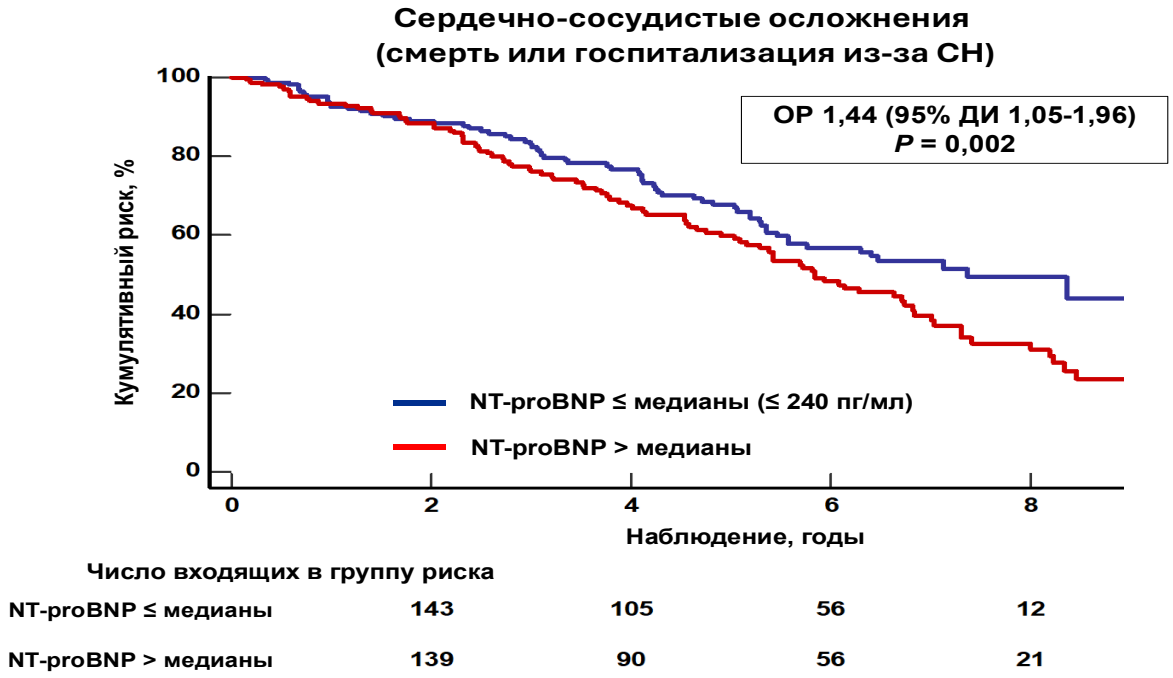


Рисунок 25 - Кривые Каплана-Мейера (время до наступления неблагоприятного события) у пациентов с СНсФВ в зависимости от уровня NT-proBNP

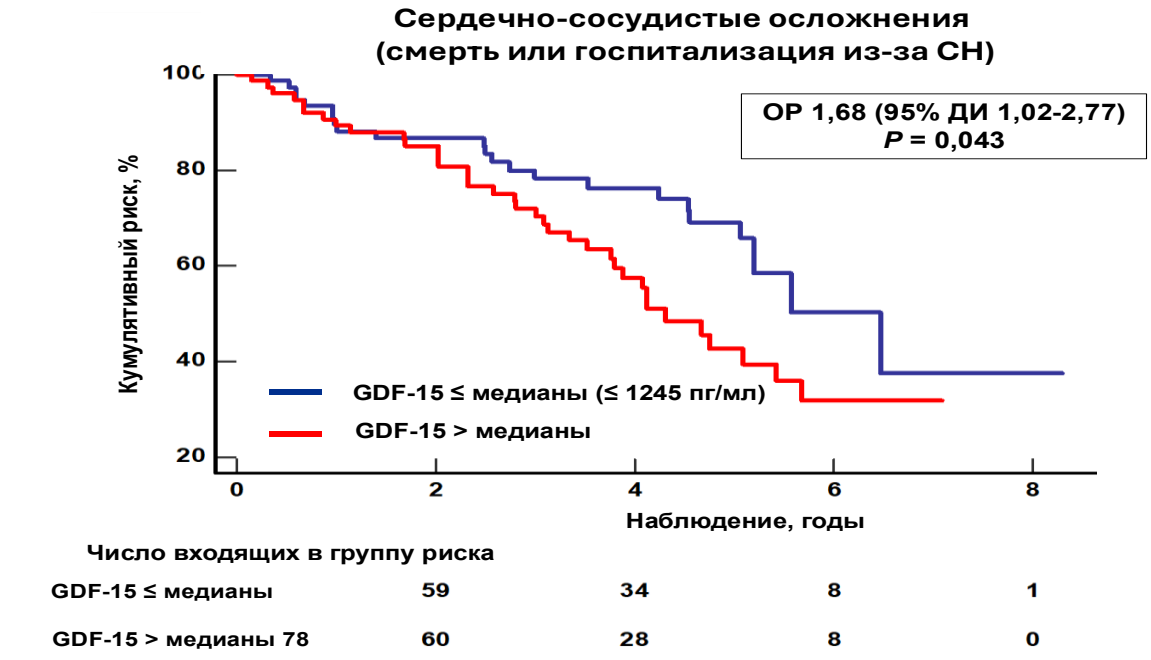


Рисунок 26 - Кривые Каплана-Мейера (время до наступления неблагоприятного события) у пациентов с СНсФВ в зависимости от уровня ростового фактора дифференциации-15 (GDF-15) в крови

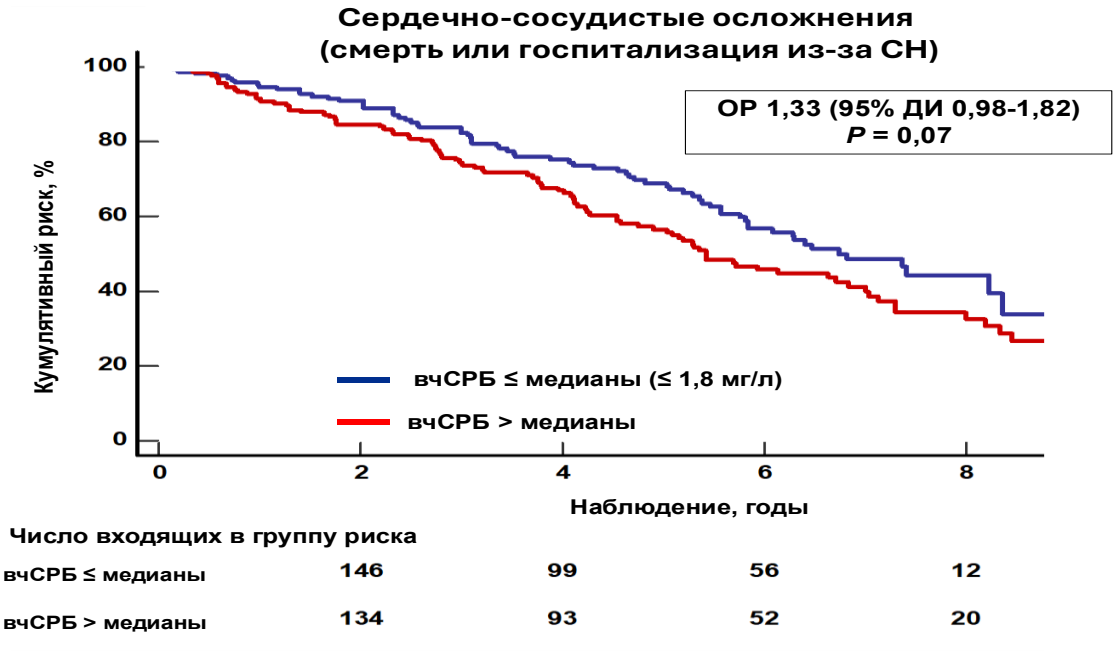


Рисунок 27 - Кривые Каплана-Мейера (время до наступления неблагоприятного события) у пациентов с СНсФВ в зависимости от уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) в крови

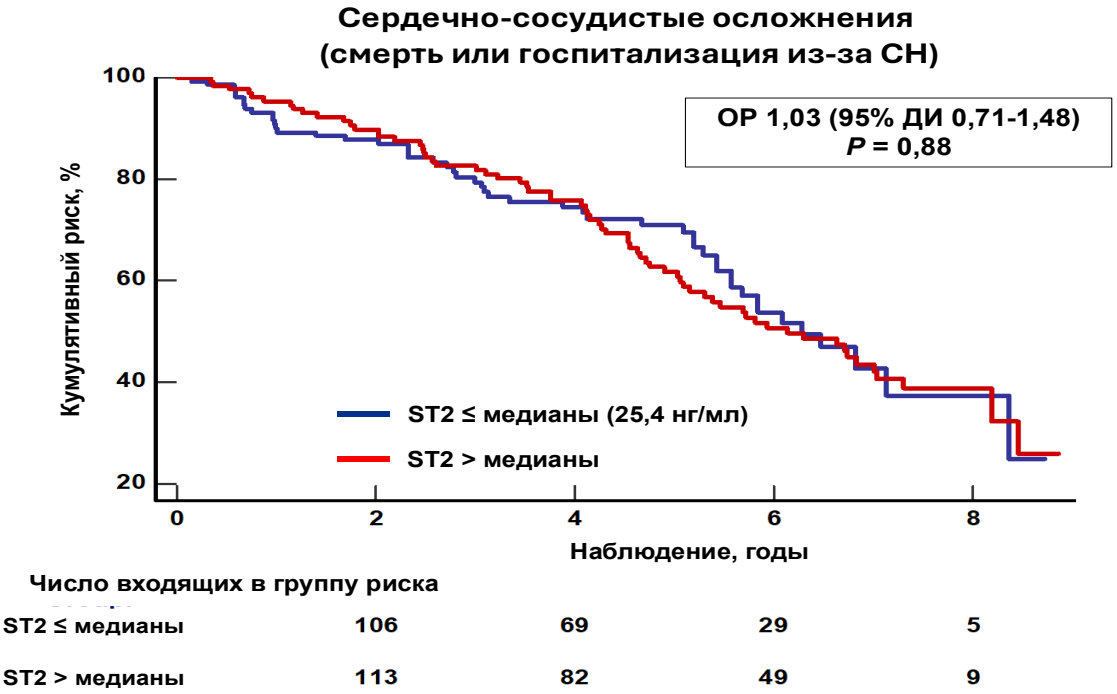


Рисунок 28 - Кривые Каплана-Мейера (время до наступления неблагоприятного исхода) у пациентов с СНсФВ в зависимости от уровня растворимого интерлейкина 1, подобного рецептору 1 (sST2) в крови

Следует особо отметить, что фибрилляция предсердий, функциональный класс, выраженная диастолическая дисфункция, уровень мозгового натрийуретического пептида, а также LASr в покое и при нагрузке и прирост соотношения E/e’ при нагрузке показали наивысшую связь с неблагоприятным прогнозом (во всех случаях log-rank p<0,001).

Среди биологических маркеров неблагоприятный исход предсказывали мозговой натрийуретический пептид (p=0,002) и маркер фиброза GDF-15 (p=0,029).

Впервые показано влияние на прогноз эхокардиографического показателя $AcT_{ВТПЖ}$, отражающего лёгочное сосудистое сопротивление. При величине этого показателя <70мс (что указывает на выраженное повышение лёгочного сосудистого сопротивления) риск неблагоприятного прогноза возрастал на 74% по сравнению с пациентами с нормальной величиной показателя (>100 мс). Эти данные указывают на важную роль лёгочного сосудистого заболевания в предопределении неблагоприятного прогноза пациентов с СНсФВ.

Не было выявлено значимого влияния на прогноз медикаментозной терапии, хотя в случае антагонистов альдостерона снижение риска неблагоприятного прогноза составило 28%, что не достигло статистической значимости, главным образом, из-за небольшого числа пациентов, принимавших эти препараты.

3.4 Выявление независимых предикторов неблагоприятного прогноза сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (смерти/госпитализации из-за обострения сердечной недостаточности): регрессионная модель Кокса

Среди клинических, эхокардиографических и биомаркерных показателей статистически значимыми однофакторными прогностическими ковариатами

оказались следующие: фибрилляция предсердий, структурные и функциональные параметры левого предсердия (LASr в покое и на пике нагрузки), а также степень прироста LASr при нагрузке (левопредсердый резерв, ИОЛП), применение петлевых диуретиков, функциональный класс по NYHA, степень диастолической дисфункции левого желудочка, степень повышения давления наполнения ЛЖ при нагрузке (соотношения E/e'), сократимость ПЖ (TAPSE) в покое и на пике нагрузки, возраст и содержание вчСРБ в крови (Таблица 9).

Для отбора переменных в модель пропорциональных рисков Кокса были проанализированы как указанные выше, так и клинически значимые параметры (возраст, пол, ИМТ, систолическое АД, NT-proBNP, 6-МТХ, индекс массы ЛЖ, ХБП и СД 2 типа) с целью устранения мультиколлинеарности. Исходя из критериев коллинеарности (r>0,5 или <–0,5) LASr на пике нагрузки, степень его прироста при нагрузки (левопредсердный резерв) и индекс максимального объёма ЛП была исключены из окончательной модели Кокса ввиду сильной отрицательной корреляции с LASr в покое (соответственно r=0,83, r=0,71, r= –0,62, во всех случаях p<0,0001) и ввиду менее значимой связи с исходом. По этой же причине из окончательной модели Кокса была исключены TAPSE на пике нагрузки (из-за выраженной связи с более значимым показателем TAPSE в покое: r=0,98, p<0,0001) и 6-МТХ (из-за выраженной связи с более значимым показателем – функциональным классом по NYHA: r= –0,56, p<0,0001).

Многофакторный анализ с использованием модели пропорциональных рисков Кокса показал, что ФП и степень повышения соотношения E/e' при нагрузке являются значимыми и независимыми предикторами неблагоприятного исхода СНсФВ (времени до наступления прогнозируемого признака – смерти по любой причине или госпитализации из-за обострения СН) во всех моделях: модель 1 (без поправок) — отношение рисков (ОР) 2,22 (95 % ДИ 1,37–3,59), P=0,0012 и ОР 1,14 (95 % ДИ 1,03–1,26), p=0,009, соответственно; модель 2 (с поправкой на возраст, пол и ИМТ) — ОР 2,39 (95 % ДИ 1,46–3,92), p=0,0005 и ОР 1,13 (95 % ДИ 1,02–

1,25), *p*=0,016, соответственно; и модель 3 (с поправкой на возраст, пол, ИМТ, NT-proBNP, индекс массы левого желудочка, систолическое АД, ХБП и СД типа 2): ОР 2,70 (95 % ДИ 1,44–5,01), *p*=0,002 и ОР 1,12 (95 % ДИ 1,01–1,20, *p*=0,037) соответственно (Таблица 9).

Таким образом, помимо традиционного фактора, такого как фибрилляция предсердий, впервые показана независимая прогностическая роль диастолического резерва сердца. Обращает на себя внимание высокая прогностическая роль фибрилляции предсердий [19].

3.5 Выявление клинических и гемодинамических предикторов неблагоприятного течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

150 пациентов прошли повторное обследование в отделе амбулаторных лечебно-диагностических технологий и лаборатории фиброза миокарда и сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России с оценкой динамики клинического и гемодинамического состояния по сравнению с первичным визитом; медиана времени между первичным и вторичным визитами составила 5,7 лет.

Изменения клинических показателей у обследованных пациентов представлены в таблице 10. За время наблюдения отмечено ухудшение физической работоспособности: показатели толерантности к физическим нагрузкам (6-минутный тест ходьбы) достоверно ухудшились: медианная дистанция снизилась с 398м [337;453] до 358м [276;421]; *p*=0,0027; значимое ухудшение функционального класса сердечной недостаточности: доля пациентов с I функциональным классом уменьшилась с 16% до 8%, с III классом выросла с 26% до 33% (*p*=0,028), частота II класса оставалась преобладающей: 58% и 59% соответственно.

Таблица 9 - Факторы, предсказывающие неблагоприятный исход (смертность от любых причин или госпитализация в связи с обострением сердечной недостаточности) в течение периода наблюдения

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ					
	Нескорректированный коэффициент риска (95 % ДИ)	Величина *p*	Нескорректированный коэффициент риска (95 % ДИ) — Модель 1	Величина *p*	Скорректированный коэффициент риска (95 % ДИ) 1 — Модель 2	Величина *p*	Скорректированный коэффициент риска (95 % ДИ) 2 — Модель 3	Величина *p*
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Фибрилляция предсердий	2,33 (1,71–3,17)	<0,0001	2,22 (1,37–3,59)	0,0012	2,39 (1,46–3,92)	0,0005	2,70 (1,44–5,01)	0,002
LASr покой	0,92 (0,89–0,96)	<0,0001	0,98 (0,93–1,02)	0,35	0,97 (0,93–1,03)	0,33	1,02 (0,96–1,08)	0,55
LAS rпик	0,94 (0,92–0,97)	<0,0001	–	–	–	–	–	–
NYHA ФК	0,40 (0,24–0,65)	<0,0001	1,13 (0,67–1,90)	0,64	1,21 (0,67–2,18)	0,53	1,94 (0,87–4,34)	0,11
Индекс объёма ЛП	1,01 (1,005–1,02)	0,0002	–	–	–	–	–	–
Δ LASr ДСТ	0,91 (0,86–0,96)	0,0003	–	–	–	–	–	–
Степень ДД ЛЖ	1,54 (1,18–1,78)	0,0009	1,37 (0,94–2,00)	0,11	1,34 (0,91–1,96)	0,14	1,02 (0,61–1,69)	0,95
Δ E/e’ ДСТ	1,16 (1,06-1,26)	0,0013	1,14 (1,03–1,26)	0,009	1,13 (1,02–1,25)	0,016	1,12 (1,01–1,20)	0,037
Приём петл. диуретиков	1,59 (1,19-2,11)	0,002	1,16 (0,74-1,83)	0,51	1,26 (0,79-2,01)	0,34	1,20 (0,77-2,00)	0,48
TAPSE покой	1,12 (1,03-1,22)	0,008	1,82 (0,98-3,42)	0,060	1,81 (1,00-3,60)	0,058	1,86 (1,01-3,87)	0,054
Возраст	1,02 (1,005–1,04)	0,011	1,02 (0,99–1,06)	0,14	1,03 (0,99–1,06)	0,13	1,00 (0,95–1,05)	0,95
вчСРБ	1,10 (1,02–1,19)	0,018	1,16 (0,74–1,83)	0,51	1,05 (0,95–1,17)	0,33	1,05 (0,93–1,18)	0,48
TAPSE пик	1,09 (1,003-1,19)	0,041	–	–	–	–	–	–
Мужской пол	0,75 (0,55–1,02)	0,070	–	–	1,32 (0,80–2,19)	0,28	1,11 (0,55–2,26)	0,77
6МТХ	0,998 (0,997-1,0002)	0,082	–	–	–	–	–	–
E/e’пик	1,03 (1,00-1,06)	0,088	–	–	–	–	–	–
СД типа 2	1,31 (0,96–1,81)	0,090	–	–	–	–	0,85 (0,43–1,70)	0,65
NT-proBNP	1,0001 (1,000–1,0003)	0,11	–	–			1,00 (0,99–1,0001)	0,56
Δ митральной e’ДСТ	1,18 (0,97–1,45)	0,11	–	–	–	–	–	–
Δ ТРДСТ	1,23 (0,96-1,57)	0,15	–	–	–	–	–	–
Приём АМКР	0,69 (0,40-1,18)	0,15	–	–	–	–	–	–
GDF-15	1,0002 (0,999–1,0004)	0,18	–	–	–	–	–	–
Adur–Ar dur	1,01 (1,00–1,02)	0,20	–	–	–	–	–	–

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Креатинин	1,00 (0,99–1,002)	0,20	–	–	–	–	–	–
ХБП	1,23 (0,90–1,69)	0,21	–	–	–	–	1,70 (0,86–3,36)	0,12
ТР пик	1,18 (0,91-1,53)	0,21	–	–	–	–	–	–
Трикуспидальная е’	1,04 (0,98–1,11)	0,23	–	–	–	–	–	–
Митральная е’покой	0,90 (0,75–1,08)	0,24	–	–	–	–	–	–
АсТВТПЖ	0,996 (0,98-1,002)	0,28	–	–				
Е/е’ покой	1,02 (0,99–1,05)	0,28	–	–	–	–	–	–
Фракция выброса	1,04 (0,97–1,10)	0,29	–	–				
ИМЛЖ	1,003 (0,99–1,01)	0,29	–	–	–	–	1,01 (0,99–1,02)	0,065
СДЛА	1,006 (0,995–1,016)	0,30	–	–	–	–	–	–
Индекс объёма ПП	1,01 (0,99-1,02)	0,30	–	–				
GLS	1,04 (0,96–1,13)	0,36	–	–				
Δ TAPSE дст	0,92 (0,67-1,25)	0,54	–	–	–	–	–	–
DT D в лёгочных венах	1,00 (0,997-1,002)	0,60	–	–	–	–	–	–
ТР покой	0,91 (0,64–1,29)	0,60	–	–	–	–	–	–
Приём статинов	1,08 (0,79-1,41)	0,61	–	–	–	–	–	–
ST2	1,004 (0,98–1,02)	0,71	–	–	–	–	–	–
Спадение НПВ на вдохе	1,09 (0,31–3,80)	0,89	–	–	–	–	–	–
ИМТ	1,00 (0,97–1,03)	0,83	–	–	1,01 (0,95–1,06)	0,81	1,01 (0,94–1,10)	0,75
Систолическое АД	0,99 (0,98–1,016)	0,93	–	–	–	–	0,99 (0,97–1,02)	0,63
Продолжитель-ность нагрузки	1,00 (0,998-1,001)	0,95	–	–	–	–	–	–
Митральная е’ пик	1,004 (0,85–1,18)	0,96	–	–	–	–	–	–

Примечание:[1] - с поправкой на возраст, пол и индекс массы тела; [2] - с поправкой на возраст, пол, индекс массы тела, уровень NT-proBNP, систолическое АД, индекс массы левого желудочка, хроническую болезнь почек и сахарный диабет.

Таблица 10 - Динамика клинического состояния пациентов с СНсФВ за время проспективного наблюдения*

Клинические данные	Первичный визит (n = 150)	Вторичный визит (n = 150)	Величина *p*
Женский пол, n (%)	81 (54)	–	
Возраст, лет	68 [63;75]	–	
Медиана наблюдения, лет	5,7 [3,3;6,9]	–	
Индекс массы тела, кг/м^2	31,8 [28,2;35,0]	32,0 [28,4;35,4]	0,37
6-минутный тест ходьбы, м	398 [337;453]	358 [276;421]	0,0027
Функциональный класс СН:			0,028
I, n (%)	24 (16)	12 (8)	
II, n (%)	87 (58)	89 (59)	
III, n (%)	39 (26)	49 (33)	
Систолическое АД, мм рт.ст.	140 [130;150]	135 [130;145]	0,67
Диастолическое АД, мм рт.ст.	85 [80;102]	83 [78;100]	0,38
Частота сердечных сокращений, мин$^{-1}$	64 [58;71]	65 [56;72]	0,77
NT-proBNP, пг/мл	240 [155;407]	296 [212;621]	0,003
Креатинин, мкмоль/л	86 [70;102]	96 [73;104]	0,034

Примечание: *Данные представлены в виде медианы (интерквартильного размаха) для непрерывных переменных и в процентах для категориальных переменных

Биохимические показатели выявили следующее: уровень NT-proBNP статистически значимо увеличился — медиана возросла с 240 пг/мл [155;407] до 296 пг/мл [212;621], p=0,003, что отражает прогрессирование декомпенсации СН. Концентрация креатинина также выросла с 86 мкмоль/л [70;102] до 96 мкмоль/л [73;104], p=0,034, что может свидетельствовать о снижении функции почек с течением заболевания.

Сравнительные данные по частоте сопутствующих заболеваний на двух этапах наблюдения (Таблица 11) выявили статистически значимую динамику хронической болезни почек, которая встречалась у 32% в начале исследования и у 43% при повторном визите (p=0,043). Инсульт регистрировался у 3% и 6% пациентов соответственно, данные также не достигли статистической значимости (p=0,27). Хроническая обструктивная болезнь лёгких отмечалась у каждого пятого на старте (20%) и у 23% при повторном обследовании (p=0,48). Увеличилась доля пациентов с фибрилляцией предсердий с 33 до 52% (p=0,0007).

Таблица 11 - Динамика сопутствующих заболеваний пациентов с СНсФВ за время проспективного наблюдения*

Сопутствующие заболевания	Первичный визит (n = 150)	Вторичный визит (n = 150)	Величина *p*
Избыточный вес/ожирение,[1] %	138 (92)	143 (95)	0,24
Артериальная гипертония,[2] n (%)	150 (100)	150 (100)	1,0
Фибрилляция предсердий, любая форма, n (%)	49 (33)	78 (52)	0,0007
Постоянная фибрилляция предсердий, n (%)	17 (11)	31 (21)	0,050
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	53 (35)	60 (40)	0,41
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	23 (15)	38 (25)	0,032
Сахарный диабет, n (%)	57 (38)	68 (45)	0,20
Хроническая болезнь почек,[3] n (%)	48 (32)	65 (43)	0,043
Инсульт, n (%)	5 (3)	9 (6)	0,27
Хроническая обструктивная болезнь лёгких, n (%)	30 (20)	35 (23)	0,48

Примечания: *Данные представлены в виде медианы (интерквартильного размаха) для непрерывных переменных и в процентах для категориальных переменных;

[1] – индекс массы тела ≥25 кг/м^2;

[2] – артериальное давление ≥ 140/90 мм рт.ст.;

[3] – расчётная СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2

За период наблюдения у 15 пациентов случился инфаркт миокарда; у 10 из них это привело к развитию систолической дисфункции ЛЖ (фракция выброса стала меньше 50%); в результате чего в группе в целом показатели сократимости левого желудочка (фракция выброса и GLS) значимо снизились.

Динамика медикаментозной терапии в процессе проспективного наблюдения выявила (Таблица 12) увеличение доли пациентов, использующих комбинированный препарат сакубитрил/валсартан с 8% до 15%, что характеризуется статистически значимыми изменениями (p=0,048).

Таблица 12- Динамика проводимой терапии у пациентов с СНсФВ за время проспективного наблюдения*

Терапия	Первичный визит (n = 150)	Вторичный визит (n = 150)	Величина p
Ингибиторы АПФ/БАР, n (%)	132 (88)	127 (85)	0,40
Сакубитрил/валсартан, n (%)	12 (8)	23 (15)	0,048
Глифлозины, n (%)	10 (6)	19 (10)	0,079
Антагонисты альдостерона, n (%)	18 (12)	30 (20)	0,059
Антагонисты кальция, n (%)	60 (40)	57 (38)	0,72
Бета-адреноблокаторы, n (%)	102 (68)	105 (70)	0,71
Петлевые диуретики, n (%)	66 (44)	84 (56)	0,038
Статины, n (%)	105 (70)	120 (80)	0,046

Примечание: *Данные представлены в виде медианы (интерквартильного размаха) для непрерывных переменных и в процентах для категориальных переменных

Применение петлевых диуретиков достоверно увеличилось с 44% до 56% (p=0,038), что может быть связано с нарастанием признаков задержки жидкости по мере прогрессирования заболевания. Частота назначения статинов выросла с 70% до 80%, этот прирост статистически значим (p=0,046), отражая современный акцент на кардиопротекторную терапию. Кроме того, была выявлена тенденция к

более частому назначению антагонистов минералокортикоидных рецепторов и глифлозинов (в обоих случаях $p<0,08$).

Изменения эхокардиографических показателей у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса между первичным и вторичным визитами представлены в Таблице 13.

Таблица 13. - Динамика эхокардиографических показателей пациентов с СНсФВ за время проспективного наблюдения*

Данные эхокардиографических показателей в покое	Первичный визит (n = 150)	Вторичный визит (n = 150)	Величина *p*
Фракция выброса ЛЖ, %	61,4 [56,8;66,4]	58,3 [52,9;63,9]	0,002
Систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ <50%), n (%)	0 (0)	10 (7)	0,0013
GLS, %	18,5 [16,4;20,4]	17,2 [15,0;20,1]	0,031
КДО ЛЖ, мл	93 [78;110]	97 [82;115]	0,18
Диастолическая дисфункция II-III ст., n (%)[1]	62 (52)	76 (64)	0,067
Индекс массы ЛЖ, г/м^2	117,6 [106,7;135,2]	118,5 [107,4;140,0]	0,29
Гипертрофия ЛЖ,[2] n (%)	108 (72)	114 (76)	0,43
Индекс относительной толщины стенок	0,53 [0,47;0,58]	0,54 [0,47;0,60]	0,32
Индекс максимального объёма ЛП, мл/м^2	43,0 [35,4;48,7]	46,3 [38,9;52,4]	0,002
LASr, %	22,0 [19,2;24,6]	19,2 [17,8;23,5]	0,003
Дисфункция ЛП (LASr <23%), n (%)	81 (54)	96 (64)	0,079
Митральная скорость e’, см/с	6,2 [5,2;7,0]	5,9 [4,9;6,7]	0,032
Митральное соотношение E/e’	13,2 [11,0;16,9]	14,3 [12,1;18,4]	0,019
Время ускорения кровотока в ВТ ПЖ, мс	97 [82;115]	91 [75;110]	0,022
Повышение лёгочного сосудистого сопротивления, n (%)[3]	18 (12)	38 (25)	0,0031
Расчётное СДЛА, мм рт.ст.	35 [27;44]	39 [30;52]	0,007

Продолжение таблицы 13

Данные эхокардиографических показателей в покое	Первичный визит (n = 150)	Вторичный визит (n = 150)	Величина *p*
Лёгочная гипертония, n (%)	69 (46)	87 (58)	0,038
Повышение ЦВД, n (%)	66 (44)	81 (54)	0,084
Индекс максимального объёма ПП, мл/м^2	31,7 [25,8;39,4]	34,8 [27,4;42,5]	0,012
Базальный размер ПЖ, мм	40,7 [36,8;44,4]	42,7 [38,6;46,2]	0,009
TAPSE, см	2,05 [1,70;2,28]	1,82 [1,56;2,13]	0,008
Трикуспидальная скорость s‘, cm/s	10,4 [9,0;12,2]	9,3 [7,2;11,4]	0,024
Трикуспидальное соотношение E/e’	5,5 [4,7;7,1]	6,5 [4,9;8,0]	0,007
Дисфункция ПЖ,[4] n (%)	48 (32)	84 (56)	<0,0001

Примечания: *Данные представлены в виде медианы (интерквартильного размаха) для непрерывных переменных и в процентах для категориальных переменных;

[1] – среди пациентов с синусовым ритмом;

[2] – индекс массы ЛЖ >115 г/м^2 у мужчин и >95 г/м^2 у женщин;

[3] – $АсТ_{ВТПЖ}$ <70 мс;

[4] – TAPSE <1,7 см и трикуспидальная скорость s‘<9,5 см/с.

За период наблюдения выявлена тенденция к росту распространённости выраженной диастолической дисфункции левого желудочка (II–III степени): доля таких пациентов увеличилась с 52% до 64%. Статистическая значимость изменения не достигнута (*p*=0,067). При этом зафиксировано достоверное повышение показателей, отражающих давление наполнения ЛЖ, включая индекс максимального объёма ЛП, митральное соотношение E/e’, уровень NT-proBNP крови. Также отмечалось значимое уменьшение растяжения ЛП в резервуарную фазу, что привело к увеличению доли пациентов с дисфункцией ЛП (LASr<23%) с 54 до 64% (незначимо) *p*=0,079).

Значительно более выраженные изменения за период наблюдения произошли со стороны лёгочной гемодинамики и правых камер сердца: отмечались значимые увеличение расчётного СДЛА и базального размера ПЖ, уменьшение показателя,

отражающего ЛСС – время ускорения кровотока в выносящем тракте ПЖ и ухудшение показателей, отражающих сократимость правого желудочка (снижение TAPSE и трикуспидальной скорости s') и показателей, отражающих центральное венозное давление (увеличение максимального объёма ПП и трикуспидального соотношения E/e'; во всех случаях p<от 0,01 до 0,001).

Подобные изменения привели к значимому увеличению доли пациентов с дисфункцией ПЖ (TAPSE<1,7 см и трикуспидальная скорость s'<9,8 см/с) с 32 до 56% (p<0,0001).

Данные различия между степенью ухудшения показателей левых и правых камер сердца наглядно демонстрируются различной долей пациентов, у которых за время наблюдения произошла прогрессия диастолической дисфункции ЛЖ (прирост составил 23%; p=0,067) и дисфункцией ЛП (прирост - 19%; p=0,079), с одной стороны, и долей пациентов, у которых за время наблюдения произошла прогрессия систолической дисфункции ПЖ (прирост - 75%; p<0,0001) и высокого лёгочного сосудистого сопротивления (прирост - 111%; p=0,003).

За время наблюдения степень гипертрофии миокарда ЛЖ (индекс его массы) и относительная толщина стенок существенно не изменились.

При проведении диастолического стресс-теста было выявлено прогрессивное ухудшение резервов сердца: ухудшение диастолической функции (проявляющееся увеличением прироста митрального соотношения E/e' при нагрузке), снижение левопредсердной функции (в виде уменьшения прироста LASr при нагрузке) и правожелудочковой функции (в виде уменьшения прироста TAPSE при нагрузке), а также хронотропного резерва (в виде меньшего прироста частоты сердечных сокращений при нагрузке) резервов.

3.6 Предикторы развития дисфункции правого желудочка при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

За время длительного наблюдения прогрессия диастолической дисфункции ЛЖ случилась лишь у 14 пациентов, при этом 43 пациента сохранили диастолическую дисфункцию I-ой степени. Поэтому со статистической точки зрения поиск предикторов прогрессии диастолической дисфункции представлялся нецелесообразным из-за очевидной недостаточной статистической мощности. В отличие от этого, дисфункция ПЖ в ходе наблюдения возникла у 36 пациентов, при этом 66 пациентов сохранили нормальную функцию ПЖ, что позволило обнаружить предикторы развития дисфункции ПЖ.

Для этого вначале были сопоставлены исходные характеристики подгрупп пациентов в зависимости от развития в ходе наблюдения дисфункции ПЖ.

Различий по полу, возрасту и длительности наблюдений в обеих группах не наблюдалось (Таблица 14).

В зависимости от наличия вновь возникшей дисфункции правого желудочка (ПЖ) за время наблюдения индекс массы тела оказался выше у пациентов, у которых развилась дисфункция ПЖ: медианное значение составило 33,8 кг/м² [30,2;37,0] против 31,2 кг/м² [27,4;33,4], статистически значимое различие p=0,037. Толерантность к физическим нагрузкам (по данным теста 6-минутной ходьбы] в группе пациентов с дисфункцией ПЖ была ниже — 380 м [317;473] по сравнению с 398 м [325;490], однако выявленное отличие не достигло статистической значимости p=0,21.

Доля пациентов с III функциональным классом сердечной недостаточности на момент наблюдения также различалась несущественно 30% против 24%, p=0,49.

Уровень NT-proBNP, отражающий выраженность сердечной недостаточности, был значительно выше у пациентов с появившейся дисфункцией ПЖ - медиана 270 пг/мл [185;430] против 225 пг/мл [155;450] p=0,013.

Концентрация креатинина, индикатор почечной функции, оказалась выше в группе с дисфункцией ПЖ: 90 мкмоль/л [75;110] против 76 мкмоль/л [69;102], различие статистически значимо p=0,045.

Таблица 14 – Сравнение исходных клинических данных пациентов с СНсФВ в зависимости от появления дисфункции правого желудочка в ходе проспективного наблюдения*

Клинические данные	Дисфункция ПЖ появилась (n = 36)	Дисфункция ПЖ не появилась (n = 66)	Величина p
Женский пол, n (%)	18 (50)	36 (54)	0,66
Возраст, лет	69 [62;75]	67 [60;73]	0,27
Медиана наблюдения, лет	5,8 [3,3;7,0]	5,5 [3,1;6,6]	0,30
Индекс массы тела, кг/м^2	33,8 [30,2;37,0]	31,2 [27,4;33,4]	0,037
6-минутный тест ходьбы, м	380 [317;473]	398 [325;490]	0,21
III-ий функциональный класс СН	11 (30)	16 (24)	0,49
NT-proBNP, пг/мл	270 [185;430]	225 [155;450]	0,013
Креатинин, мкмоль/л	90 [75;110]	76 [69;102]	0,045

Примечание: * Данные представлены в виде медианы (интерквартильного размаха) для непрерывных переменных и в процентах для категориальных переменных

Таким образом, развитие дисфункции правого желудочка у пациентов с СНсФВ ассоциировано исходно с большим индексом массы тела, более выраженным повышением NT-proBNP и креатинина в крови.

Сравнение показателей сопутствующих заболеваний у пациентов с СНсФВ в зависимости от наличия вновь возникшей дисфункции правого желудочка за время наблюдения (Таблица 15) выявило незначимые различия в избыточном весе/ожирении, которое наблюдалось в большинстве случаев: 93% пациентов с дисфункцией ПЖ и 88% - без неё; различие статистически незначимо (p=0,29).

Таблица 15. - Сравнение исходных показателей сопутствующих заболеваний пациентов с СНсФВ в зависимости от появления дисфункции правого желудочка в ходе проспективного наблюдения*

Сопутствующие заболевания	Дисфункция ПЖ появилась (n = 36)	Дисфункция ПЖ не появилась (n = 66)	Величина *p*
Избыточный вес/ожирение,[1] %	34 (93)	58 (88)	0,29
Артериальная гипертония,[2] n (%)	36 (100)	66 (100)	1,0
Фибрилляция предсердий, любая форма:			
Исходно, n (%)	15 (42)	15 (23)	0,049
К концу наблюдения, n (%)	21 (58)	21 (32)	0,010
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	14 (40)	24 (36)	0,80
Сахарный диабет, n (%)	15 (42)	18 (27)	0,14
Хроническая болезнь почек,[3] n (%)	14 (39)	16 (24)	0,12

Примечания: * Данные представлены в виде медианы (интерквартильного размаха) для непрерывных переменных и в процентах для категориальных переменных;

[1] – индекс массы тела ≥ 25 кг/м^2;

[2] – артериальное давление ≥ 140/90 мм рт.ст.;

[3] – расчётная СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2

Артериальная гипертония имелась у всех пациентов обеих групп (p=1,0). Существенное расхождение выявлено по частоте фибрилляции предсердий: на момент включения её частота была выше у пациентов, у которых позднее развилась дисфункция ПЖ (42% против 23%, p=0,049), к концу наблюдения это различие сохранилось и даже усилилось (58% против 32%, p=0,010).

Распространённость ишемической болезни сердца немного выше в группе с дисфункцией ПЖ (40% против 36%), но разница статистически незначима (p=0,80). Сахарный диабет встречался у 42% пациентов с дисфункцией ПЖ и у 27% без неё (p=0,14). Хроническая болезнь почек была выявлена у 39% с дисфункцией ПЖ

против 24% без неё, однако, различие также не достигло статистической значимости (p=0,12).

Таким образом, ключевым отличием между группами является более высокая частота фибрилляции предсердий у пациентов, у которых появилась дисфункция правого желудочка во время наблюдения. По другим сопутствующим заболеваниям статистически достоверных различий не обнаружено.

В таблице 16 представлены данные о структуре терапии у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ) в зависимости от появления дисфункции правого желудочка (ПЖ) за период наблюдения.

Таблица 16. – Сравнение исходной терапии у пациентов с СНсФВ в зависимости от появления дисфункции правого желудочка в ходе проспективного наблюдения

Терапия	Дисфункция ПЖ появилась (n = 36)	Дисфункция ПЖ не появилась (n = 66)	Величина p
Ингибиторы АПФ/БАР, n (%)	31 (85)	58 (88)	0,80
Антагонисты альдостерона, n (%)	4 (12)	10 (15)	0,57
Петлевые диуретики, n (%)	19 (52)	26 (40)	0,20
Статины, n (%)	24 (66)	47 (71)	0,64

Анализ частоты назначения основных групп препаратов не выявил статистически значимых различий между пациентами, у которых развилась дисфункция правого желудочка, и теми, у кого она не возникла. Результаты свидетельствуют о схожести подходов к медикаментозной терапии в обеих сравниваемых подгруппах пациентов с СНсФВ.

Фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) была сопоставимой между группами - медианное значение составило 62% [57-65] у пациентов с дисфункцией ПЖ и 61% [56-65] у пациентов без неё (p=0,40). Глобальный продольный стрейн

(GLS) также различался незначительно: 18,0% [16,2-21,4] против 18,3% [16,5-22,1], статистически значимых различий не выявлено (*p*=0,28). Конечный диастолический объём ЛЖ был выше у пациентов с дисфункцией ПЖ: 98 мл [82-114] против 89 мл [75–110], что статистически достоверно (*p*=0,036) (Таблица 17).

Таблица 17 - Сравнение исходных данных эхокардиографических показателей пациентов с СНсФВ в зависимости от появления дисфункции правого желудочка в ходе проспективного наблюдения*

Данные эхокардиографических показателей в покое	Дисфункция ПЖ появилась (n = 36)	Дисфункция ПЖ не появилась (n = 66)	Величина *p*
Фракция выброса ЛЖ, %	62 [57;65]	61 [56;65]	0,40
GLS, %	18,0 [16,2;21,4]	18,3 [16,5;22,1]	0,28
КДО ЛЖ, мл	98 [82;114]	89 [75;110]	0,036
Диастолическая дисфункция II-IIIст., n (%)[1]	19/32 (59)	27/60 (45)	0,005
Индекс массы ЛЖ, г/м^2	120,2 [108,5;140,2]	115,1 [104,4;130,0]	0,029
Индекс максимального объёма ЛП, мл/м^2	45,2 [38,4;51,0]	41,2 [36,6;47,4]	0,027
LASr, %	21,3 [18,4;24,2]	22,0 [17,9;24,2]	0,29
Митральная скорость e', см/с	6,2 [5,3;6,9]	6,3 [5,5;7,2]	0,35
Митральное соотношение E/e'	13,5 [11,1;17,2]	13,0 [10,8;17,0]	0,33
Время ускорения кровотока в ВТ ПЖ, мс	93 [79;110]	102 [85;118]	0,023
Расчётное СДЛА, мм рт.ст.	39 [32;47]	33 [28;41]	0,019
Индекс максимального объёма ПП, мл/м^2	33,8 [27,6;41,4]	29,9 [24,6;36,7]	0,013
Базальный размер ПЖ, мм	41,0 [37,1;42,4]	38,0 [35,3;41,4]	0,028
TAPSE, см	1,89 [1,74;2,10]	2,12 [1,82;2,23]	0,034
Трикуспидальная скорость s', cm/s	10,2 [9,0;12,8]	11,0 [9,5;13,4]	0,078

Примечания: * Данные представлены в виде медианы (интерквартильного размаха) для непрерывных переменных и в процентах для категориальных переменных;

[1] – среди пациентов с синусовым ритмом.

Пациенты с развившейся дисфункцией ПЖ чаще имели выраженную диастолическую дисфункцию II–III степени (59% против 45%, *p*=0,005). Индекс массы ЛЖ также был выше в этой группе: 120,2 г/м² [108,5-140,2] против 115,1 г/м²

[104,4-130,0], различие статистически значимо (p=0,029). Максимальный индекс объёма левого предсердия оказался выше у пациентов с дисфункцией ПЖ (45,2 против 41,2 мл/м², p=0,027).

Параметры, отражающие функции правых отделов сердца, также демонстрировали достоверные различия: время ускорения кровотока в выходном тракте ПЖ было ниже у пациентов с дисфункцией ПЖ (93 против 102 мс, p=0,023); расчетное среднее давление в лёгочной артерии выше (39 против 33 мм рт.ст., p=0,019); индекс максимального объёма ПП - 33,8 мл/м² против 29,9 мл/м² (p=0,013); базальный размер ПЖ - 41,0 против 38,0 мм (p=0,028). Функциональные показатели правого желудочка, такие как TAPSE (1,89 против 2,12 см, p=0,034) и трикуспидальная скорость s‘ (10,2 против 11,0 см/с, p=0,078), свидетельствуют о большем снижении сократимости в группе с дисфункцией ПЖ.

Таким образом несмотря на то, что подгруппы не различались по исходному состоянию резервов сердца, у пациентов с появлением дисфункции ПЖ выше были конечно-диастолический объём ЛЖ и индекс его массы, большее расширение ЛП, более высокие расчётное СДЛА и ЛСС (меньшее $АсТ_{ВТПЖ}$); у них чаще встречалась выраженная диастолическая дисфункция ЛЖ (II-III степени). Эти пациенты также характеризовались худшим состоянием правых камер сердца (несмотря на исходное отсутствие дисфункции ПЖ): меньшей величиной TAPSE, большим объёмом ПП и большим размером ПЖ. Это отражает прогрессирование структурных и функциональных изменений, характерных для тяжёлого течения СН.

Независимые предикторы развития дисфункции правого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью со сохраненной фракцией выброса были выявлены с помощью многофакторного пошагового логистического регрессионного анализа, в который включили показатели, значимо различавшиеся у пациентов с сохранённой нормальной функцией правого желудочка и у лиц, у которых в ходе наблюдения развилась его дисфункция.

При многофакторном пошаговом логистическом регрессионном анализе независимыми предикторами развития дисфункции ПЖ явились фибрилляция предсердий, индекс массы тела, увеличение исходного базального размера ПЖ, укорочение времени ускорения кровотока в выносящем тракте ПЖ. (Таблица 18).

Таблица 18. - Независимые предикторы развития дисфункции ПЖ у пациентов с СНсФВ

Показатель	Коэффициент	Стандартная ошибка	Отношение шансов	(95% ДИ)	Величина *p*
Фибрилляция предсердий	1,627	0,357	3,1	(1,7-8,1)	<0,01
Индекс массы тела	1,068	0,542	1,45	(1,12-1,49)	0,003
Базальный размер правого желудочка	0,019	0,0064	1,32	(1,02-1,55)	0,049
$АсТ_{ВТПЖ}$	0,203	0,081	1,2	(1,05-1,44)	0,012

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ

СНсФВ характеризуется тяжёлым течением и неблагоприятным прогнозом. Это подтверждают данные многочисленных крупных исследований и регистров [24,153]. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации, согласно исследованию ЭПОХА-ХСН, проведенному на территории РФ в 2017 г., составляла 8,2 %, увеличившись за 15 лет на 1,5% [26]. На долю СНсФВЛЖ приходится более половины всех случаев госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью, что требует точной и своевременной диагностики данной патологии. Среднегодовой уровень смертности пациентов с СН в РФ составляет 6%, что в 10 раз выше такового в общей популяции [26].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) относится к числу наиболее распространённых заболеваний сердечно-сосудистой системы, оказывающих существенное влияние на общественное здоровье. Её возникновение и прогрессирование нередко обусловлено наличием ряда сопутствующих патологических состояний. Среди них особую роль играют: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, фибрилляция предсердий, постинфарктный кардиосклероз, сахарный диабет, ожирение, злокачественные новообразования, хроническая обструктивная болезнь лёгких и хроническая анемия - каждое из этих заболеваний может как инициировать, так и усугублять течение ХСН.

В последние десятилетия наблюдается существенная трансформация структуры ХСН. Если ранее данный термин преимущественно ассоциировался со снижением насосной (систолической) функции миокарда, то в настоящее время более половины пациентов с ХСН имеют сохранённую фракцию выброса левого желудочка [96,155].

Рост распространённости хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса обусловлен не только совершенствованием

методов диагностики, но и глобальными демографическими и эпидемиологическими изменениями, включающими увеличение продолжительности жизни населения и рост заболеваемости артериальной гипертензией, ожирением, сахарным диабетом 2 типа и фибрилляцией предсердий - заболеваниями, являющимися ведущими этиологическими факторами формирования ХСНсФВ [96,168].

Высокая частота коморбидных состояний у данной категории пациентов определяет особенности патофизиологических процессов, в том числе развитие диастолической дисфункции левого желудочка, системного низкоинтенсивного воспаления и нарушений микроциркуляторного русла, что в совокупности способствует прогрессированию заболевания и ухудшению прогноза [25,48]. Величина фракции выброса >60% у больных с ХСН встречается по разным данным в 50-71% случаев [7,25,26,61]. И распространенность СНсФВ ежегодно увеличивается на 1 %, что связывают с неуклонным старением населения [19, 61]. Ежегодно госпитализируется от 9,7% до 24,5% [127,57] пациентов с СНсФВ. Кроме того, 23% пациентов с впервые выявленной СНсФВ после выписки из стационара повторно госпитализируются в течение 30 дней [89].

Каждый второй пациент с СНсФВ нуждается в повторной госпитализации в течение 6 месяцев после выписки из стационара, 34% пациентов с СНсФВ госпитализируются по причине декомпенсации сердечной недостаточности, по крайней мере, один раз в течение среднего периода наблюдения в 4,7 года [157], а 30% в течение года после госпитализации умирает из-за обострения заболевания [19].

Несмотря на медицинское и социально-экономическое значение проблемы и многочисленные исследования, посвященные вопросу разработки эффективной терапии СНсФВ, лечение таких больных до сих пор остается нерешенной проблемой [3].

В рамках ретроспективного когортного анализа на крупной отечественной амбулаторной когорте пациентов с СНсФВ были определены клинические, гемодинамические и биологические предикторы неблагоприятного прогноза/течения СНсФВ.

За пятилетний период наблюдения почти половина из 348 пациентов умерли или были госпитализированы из-за обострения сердечной недостаточности. Таким образом, СНсФВ является тяжёлым заболеванием, характеризующимся выраженными функциональными ограничениями, многочисленными сопутствующими заболеваниями, структурными и функциональными нарушениями со стороны как левых, так и правых камер сердца и лёгочной гемодинамики, а также неблагоприятным прогнозом.

При сопоставлении исходных клинических, биологических и гемодинамических характеристик между умершими/госпитализированными из-за обострения сердечной недостаточности пациентами и выжившими пациентами без подобных госпитализаций были выявлены многочисленные различия. Умершие/госпитализированные пациенты были старше, у них чаще встречалась фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек, что согласуется с данными исследования Annamaria Iorio et al. [74]. Эти пациенты характеризовались худшим функциональным статусом: у них чаще встречался III-й функциональный класс СН. Выраженность симптомов СН, а также более высокий функциональный класс СН (по NYHA) в значительной степени определяют прогноз пациентов [39]. Dalos D et al. показали, что пациенты с СНсФВ, имеющие III-IV функциональный класс (по NYHA), значимо чаще достигали комбинированной конечной точки, включающей госпитализации по поводу СН и смертность от ССЗ, по сравнению с пациентами, имеющими II функциональный класс. Пациенты с худшим прогнозом проходили меньшее расстояние за 6-минутный тест ходьбы. У них также было выше содержание маркера воспаления вчСРБ и маркеров фиброза ST2 и GDF-15 в крови, что было также отражено во многих исследованиях [64,151,85,75,163,138].

Связь воспалительного статуса с клиническими и гемодинамическими проявлениями СНсФВ подтверждается результатами ранее проведенного проспективного исследования, в котором снижение уровня вчСРБ на фоне терапии ассоциировалось с улучшением переносимости нагрузки и качества жизни [11].

Кроме того, у умерших/госпитализированных пациентов чаще встречалась более выраженная диастолическая дисфункция ЛЖ (II-III степени), что подтверждается бóльшим максимальным объёмом ЛП, более выраженной гипертрофией левого желудочка и меньшим соотношением S/D лёгочного венозного кровотока, более частым наличием лёгочной гипертонии и более высоким уровнем NTproBNP в крови. Помимо большего объёма ЛП, у этих пациентов имелись и признаки его худшего функционального состояния - меньшая растяжимость стенок предсердия в резервуарную фазу (LASr) и меньшее время замедления антеградного диастолического кровотока в лёгочных венах (D DT).

Анализ изменений правых камер сердца и легочной гемодинамики показал, что умершие/госпитализированные пациенты имели меньшее время ускорения кровотока в выносящем тракте ПЖ, что указывает на более высокое ЛСС, меньшие соотношение TAPSE/СДЛА, что указывает на меньшее артериальное-правожелудочковое сопряжение, и показатель сократимости ПЖ TAPSE, а также больший объём ПП и меньшее спадение нижней полой вены на вдохе, что указывает на более высокое центральное венозное давление по сравнению с пациентами без осложнений.

Кроме того, сравниваемые группы пациентов существенно отличались по состоянию ряда резервов сердца, которые оценивались в ходе диастолического стресс-теста: умершие/госпитализированные пациенты характеризовались худшим состоянием диастолического резерва, что доказывается бóльшим приростом соотношения E/e’ и скорости трикуспидальной недостаточности при нагрузке, отражающими динамику давления наполнения ЛЖ, левопредсердного резерва, что

доказывается меньшим приростом LASr при нагрузке и правожелудочкового резерва, что доказывается меньшим приростом TAPSE при нагрузке.

Сравниваемые группы не различались по сократимости ЛЖ в покое (фракции выброса и GLS) и состоянию его сократительного резерва при нагрузке (степени прироста фракции выброса и GLS).

Таким образом, пациенты с СНсФВ и неблагоприятным прогнозом отличались от пациентов без осложнений по многим исходным клиническим, биологическим и гемодинамическим показателям. Пациенты с неблагоприятным прогнозом были старше и имели более выраженные функциональные ограничения, гипертрофию левого желудочка и его диастолическую дисфункцию, структурные и функциональные нарушения ЛП, нарушения лёгочной гемодинамики (более высокие ЛСС и давление в лёгочной артерии, меньшее артериальное-правожелудочковое сопряжение) и функции ПЖ, худшее состояние многих резервов сердца (диастолического, левопредсердного, правожелудочкового). Кроме того, эти пациенты характеризовались более выраженным провоспалительным и профибротическим статусом (по данным биомаркеров).

Поскольку выжившие пациенты без осложнений и умершие или госпитализированные пациенты существенно различались по ряду исходных характеристик, с использованием характеристических кривых были выявлены показатели, наиболее дифференцируют одних больных от других. Наивысшую предсказательную способность продемонстрировал функциональный показатель ЛП LASr (растяжение предсердия в резервуарную фазу), который был сопоставим с традиционными диастолическими параметрами ЛЖ (включающее систолическое давление в лёгочной артерии, максимальный объёмом ЛП, степень диастолической дисфункции, уровень NT-proBNP крови), который значимо превосходил индекс массы левого желудочка и клинические показатели, отражающие тяжесть СН (такие как дистанция теста 6-минутной ходьбы и функциональный класс СН). Среди биологических маркеров статистически значимую прогностическую

ценность в отношении неблагоприятного исхода СНсФВ продемонстрировали мозговой натрийуретический пептид, что ранее неоднократно подтверждалась в других исследованиях, и маркер фиброза GDF-15, что является уникальным результатом.

Впервые показана высокая предсказательная точность при СНсФВ резервов сердца: диастолического и левопредсердного, что указывает на их важную роль не только в переносимости нагрузки, но и в определении прогноза заболевания. В ряде исследований было установлено, что повышение давления наполнения при нагрузке ассоциировано с неблагоприятным прогнозом при СНсФВ [71]. В исследовании Shim C. et al. было показано, что у пациентов с повышением давления в легочной артерии при нагрузке повышенное давление наполнения в 50 Вт явилось независимым предиктором неблагоприятного прогноза [71]. В инвазивном исследовании Dorfs S. et al. было показано, что давление наполнения ЛЖ как в покое, так и на высоте нагрузки с высокой точностью предсказывает прогноз [58].

Помимо традиционных предикторов неблагоприятного прогноза СНсФВ (функционального класса СН, тяжести диастолической дисфункции, фибрилляции предсердий) впервые показана высокая прогностическая роль левопредсердного, диастолического и правожелудочкового резервов сердца, которые опередили многие клинические и гемодинамические показатели (6-минутный тест ходьбы, индекс массы ЛЖ, наличие лёгочной гипертонии, фракцию выброса и др.).

Среди показателей ЛП более высокую прогностическую значимость продемонстрировали функциональные параметры: продольное растяжение стенок предсердия в резервуарную фазу в покое и степень его увеличения при нагрузке - левопредсердный резерв по сравнению с традиционным структурным параметром - максимальным объёмом ЛП. [21]. Однако у больных с СНсФВ на более ранних стадиях заболевания очевидна необходимость поиска дополнительных маркеров, свидетельствующих о повышенном риске неблагоприятного течения СНсФВ. Среди параметров, указывающих на повышенный риск неблагоприятного течения

СНсФВ, выделяются продольное растяжение стенок предсердия в резервуарную фазу в покое и степень его увеличения при нагрузке - левопредсердный резерв. В ряде работ параметры деформации ЛП были связаны с повышенным риском развития фибрилляции предсердий, а также коррелировали с фиброзом ЛП [19].

Помимо традиционных и ожидаемых факторов - фибрилляции предсердий и тяжести диастолической дисфункции - впервые показана независимая прогностическая роль одного из ключевых резервов сердца - диастолического. Выявление независимой прогностической роли диастолического резерва имеет потенциальное значение, поскольку ранее было показано, что на фоне терапии сакубитрилом/валсартаном возможно снижение давления наполнения ЛЖ при нагрузке и улучшение диастолического резерва у отдельных пациентов с СНсФВ [10]. Обращает на себя внимание исключительно высокая прогностическая роль фибрилляции предсердий - фактора, играющего одну из основополагающих ролей в ходе естественного течения СНсФВ [114].

За период наблюдения доля пациентов с выраженной диастолической дисфункцией ЛЖ (II-III степени) незначимо увеличилась с 52 до 64% (p=0,067), что сопровождалось статистически значимым увеличением показателей, связанных с давлением наполнения ЛЖ, таких как индекс максимального объёма ЛП, митральное соотношение E/e’, уровень NT-proBNP крови. Также отмечалось значимое уменьшение растяжения ЛП в резервуарную фазу, что привело к увеличению доли пациентов с дисфункцией ЛП (LASr<23%) с 54 до 64% (не значимому p=0,079). Однако гораздо более выраженные изменения за период наблюдения произошли со стороны лёгочной гемодинамики и правых камер сердца: отмечались существенное увеличение расчётного СДЛА и базального размера ЛЖ, уменьшение времени ускорения кровотока в выносящем тракте ПЖ (показателя, отражающего ЛСС Анализ данных выявил два ключевых патологических тренда: снижение показателей сократительной функции ПЖ, в частности уменьшение TAPSE (индекса продольного укорочения ПЖ) и

трикуспидальной систолической скорости s‘, что указывает на ослабление систолического резерва правого желудочка; повышение маркёров центрального венозного давления, включая увеличение максимального объёма ПП (отражает хроническое переполнение) и рост трикуспидального соотношения E/e’ (свидетельствует о повышении давления наполнения ПЖ), во всех случаях $p <$ от 0,01 до 0,001.

При длительном наблюдении пациентов с СНсФВ выявлялось значительное ухудшение клинических и гемодинамических показателей в виде снижения переносимости нагрузки, повышения доли лиц с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек, повышения давления наполнения ЛЖ и прогрессивного ухудшения состояния многих резервов сердца (диастолического, левопредсердного, правожелудочкового и хронотропного). Однако наиболее выраженные изменения случились со стороны лёгочной гемодинамики и правых камер сердца, что привело к значительному увеличению доли лиц с повышенным лёгочным сосудистым сопротивлением и дисфункцией ПЖ.

С использованием многофакторного пошагового логистического регрессионного анализа были определены независимые предикторы развития дисфункции ПЖ у пациентов с СНсФВ. В анализ включались показатели, по которым пациенты, развившие в ходе наблюдения дисфункцию ПЖ, значимо отличались от пациентов, сохранивших нормальную функцию ПЖ. При проведении данного анализа независимыми предикторами развития дисфункции ПЖ явились фибрилляция предсердий, индекс массы тела, показатель $АсТ_{ВТПЖ}$, отражающий величину лёгочного сосудистого сопротивления и наличие скрытого лёгочного сосудистого заболевания, и прирост соотношения E/e’ при нагрузке.

Пациенты с СНсФВ, у которых за время наблюдения развилась дисфункция ПЖ, исходно характеризовались более выраженными изменениями, как со стороны левых, так и со стороны правых камер сердца (несмотря на исходное отсутствие дисфункции ПЖ) и лёгочной гемодинамики.

Учитывая, что эндотелиальная дисфункция и микрососудистое воспаление связаны с системно циркулирующими факторами, возможно одновременное вовлечение правых камер сердца в патологический процесс. В настоящее время стало очевидным, что дисфункция ПЖ является весьма распространенной и способствует ухудшению прогноза у пациентов с СНсФВ [95,97]. В то время как ранее при СНсФВ основное внимание уделялось ЛЖ при СНсФВ, эти данные свидетельствуют, что структура и функция ПЖ со временем ухудшаются в большей степени по сравнению с изменениями в левом желудочке, что согласуется с предыдущими исследованиями [110].

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить, насколько меры, направленные на борьбу с факторами риска, выявленными в настоящем исследовании (фибрилляцию предсердий, ожирение и высокое ЛСС), позволят предотвратить развитие дисфункции ПЖ и тем самым добиться улучшения прогноза СНсФВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе было обследовано 348 амбулаторных пациентов с СНсФВ, за которыми в рамках ретроспективного когортного исследования осуществлялось наблюдение (медиана наблюдения составила 5,4 года). За время наблюдения почти половина пациентов умерли или были госпитализированы из-за обострения СН.

Независимыми предикторами неблагоприятного прогноза СНсФВ явились фибрилляция предсердий и состояние его диастолического резерва (степень повышения соотношения E/e’ при нагрузке).

У выживших пациентов при повторном визите в рамках проспективного исследования отмечено существенное ухудшение клинических и гемодинамических показателей в виде снижения переносимости нагрузки, повышения доли лиц с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек, повышения давления наполнения ЛЖ и прогрессивного ухудшения состояния многих резервов сердца (диастолического, левопредсердного, правожелудочкового и хронотропного). Однако наиболее выраженные изменения коснулись лёгочной гемодинамики и правых камер сердца, что привело к значительному увеличению доли лиц с высоким ЛСС и дисфункцией ПЖ. Независимыми предикторами развития дисфункции ПЖ у пациентов с СНсФВ явились фибрилляция предсердий, более высокий индекс массы тела, увеличение базальных размеров правого желудочка и укорочение времени ускорения кровотока в выносящем тракте ПЖ.

ВЫВОДЫ

1. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса характеризуется неблагоприятным прогнозом: в крупной амбулаторной когорте пациентов с СНсФВ за длительный период наблюдения (медиана – 5,4 года) неблагоприятный исход случился у 48% пациентов (смерть по любой причине – у 21% пациентов, госпитализация по поводу обострения сердечной недостаточности -у 27% пациентов).

2. Среди клинических показателей неблагоприятный прогноз у амбулаторных пациентов с СНсФВ ассоциируется с наличием фибрилляции предсердий и более высоким функциональным классом СН, а среди биологических маркеров – с повышением концентрации маркера гемодинамического стресса мозгового натрийуретического пептида и маркера фиброза GDF-15.

3. Среди гемодинамических показателей в когорте пациентов с СНсФВ неблагоприятный прогноз предсказывали выраженная диастолическая дисфункция ЛЖ, укорочение времени ускорения кровотока в выносящем тракте ПЖ, структурные и функциональные нарушения ЛП, а также ослабление ключевых резервов сердца: диастолического, левопредсердного, правожелудочкового сократительного.

4. При объединенном многофакторном анализе с использованием скорректированной модели пропорциональных рисков Кокса независимыми предикторами неблагоприятного прогноза СНсФВ явились фибрилляция предсердий (увеличение риска в 2,7 раза) и ослабление диастолического резерва ЛЖ (увеличение риска на 12% при повышении соотношения E/e’ при нагрузке на 1 условную единицу).

5. При длительном наблюдении за амбулаторными пациентами с СНсФВ отмечено прогрессивное ухудшение клинических и гемодинамических показателей в виде снижения переносимости нагрузки (повышения

функционального класса СН и уменьшения дистанции теста шестиминутной ходьбы), увеличения доли лиц с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек, ухудшения показателей, связанных с давлением наполнения ЛЖ, легочной гемодинамикой и правыми камерами сердца. Переход к систолической дисфункции (ФВ<50%) наблюдался редко (у 7% больных, прошедших повторное обследование) и был связан с перенесенным за время наблюдения инфарктом миокарда.

6. Независимыми предикторами развития дисфункции ПЖ у пациентов с СНсФВ явились базальный размер ПЖ, фибрилляция предсердий (любая ее форма), индекс массы тела и время ускорения кровотока в выносящем тракте ПЖ (показатель, отражающий величину легочного сосудистого сопротивления и, соответственно, наличие легочных сосудистых изменений).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью улучшения отдаленного прогноза при СНсФВ рекомендуется устранение фибрилляции предсердий (уменьшение аритмической нагрузки) и сдерживание прогрессирования диастолической дисфункции ЛЖ.

2. Для выявления повышенного риска развития дисфункции правого желудочка у пациентов с СНсФВ рекомендуется учитывать наличие фибрилляции предсердий, индекс массы тела, базальный размер правого желудочка и время ускорения кровотока в выносящем тракте правого желудочка.

3. При оценке отдаленного прогноза у пациентов с СНсФВ в первую очередь рекомендуется ориентироваться на состояние резервов сердца, т.е. на степень изменения при нагрузке таких эхокардиографических показателей, как E/e’, скорость TP и TAPSE, а не на величину этих показателей в состоянии покоя.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
АПФ	ангиотензин-превращающий фермент
БАР	блокатор ангиотензинвых рецепторов
ВТ	выносящий тракт
вчСРБ	высокочувствительный С-реактивный белок
вч-тропонина	высокочувствительного тропонина I
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ДД	диастолическая дисфункция
ДИ	доверительный интервал
ДСТ	диастолический стресс-тест
ИММ	индекс массы миокарда
КДО	конечно-диастолический объём
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
ЛСС	лёгочное сосудистое сопротивление
НПВ	нижняя полая вена
НУП	натрийуретические пептиды
ОР	относительный риск
ПЖ	правый желудочек
ПХК	площадь под характеристической кривой
СДЛА	систолическое давление в лёгочной артерии
СН	сердечная недостаточность
СНнФВ	сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
СНсФВ	сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса
ТМАО	N-оксид триметиламина
ТР	трикуспидальная регургитация
ФВ	фракция выброса
ФП	фибрилляция предсердий
ЦВД	центральное венозное давление
ЧСС	частота сердечных сокращений
А	скорость трансмитрального кровотока в систолу предсердий

a‘	скорость подъёма основания левого желудочка в позднюю диастолу
AcT	время ускорения кровотока
Adur	продолжительность позднего диастолического кровотока
Ar	скорость диастолического ретроградного кровотока в лёгочных венах
Ar dur	продолжительность диастолического ретроградного кровотока в лёгочных венах
D	скорость диастолического антеградного кровотока в лёгочных венах
DT	время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка
E	скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка
e’	скорость подъёма основания левого желудочка в раннюю диастолу
GDF-15	ростовой фактор дифференцировки-15
GLS	общее сжатие левого желудочка по продольной оси
LASr	продольное растяжение левого предсердия в резервуарную фазу
LAVI	индекс объема левого предсердия
MCP-1	моноцитарный хемотаксический белок-1
NT-proBNP	N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического гормона
NYHA	классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца
PIIINP	N-терминальный пропептид проколлагена III
S	скорость систолического кровотока в лёгочных венах
s‘	скорость смещения атриовентрикулярного кольца в систолу
sST2	растворимый интерлейкин 1
TAPSE	систолическая экскурсия плоскости трехстворчатого кольца

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Валиева З.С., и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024 // Российский кардиологический журнал. – 2024.- Т.29, №11.- С.6161.

2. Агеев Ф. Т. Современная концепция диастолической сердечной недостаточности // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: научно-практический журнал. 2010. – Т. 9, № 7. – С. 97–104.

3. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 7. – С. 44–53.

4. Агеев Ф.Т., Яровая Е.Б., Овчинников А.Г. К вопросу о возможности использования европейского (HFA-PEFF) и американского (H2FPEF) алгоритмов диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в условиях реальной российской клинической практики // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 12. – С. 4–10.

5. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью // Архивъ внутренней медицины. - 2018.- Т. 8, №5. – С. 333-345.

6. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ // Кардиология. – 2015. – № 55, № 5. – С. 12–21.

7. Бойцов С.А. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 1. – С. 5–8.

8. Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Намазова Г.А., Дубровская Т.И. Новые алгоритмы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией

выброса левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 2569

9.Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 // Российский кардиологический журнал. – 2024. -Т.29, №11.- С.6162.

10. Гвоздева А.Д., Соболевская М.С., Шарф Т.В., Кузнецова Т.В., Масенко В.П., Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Влияние сакубитрила/валсартана на переносимость нагрузок, индекс массы миокарда и диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса и выраженной гипертонической гипертрофией левого желудочка // Кардиологический вестник. – 2023. – Т. 18, № 3. – С. 67–75.

11. Гвоздева А.Д., Филатова А.Ю., Свирида О.Н., Соболевская М.С., Закиев В.Д., Агеева С.Ф., Масенко В.П., Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Влияние сакубитрила/валсартана на системные маркеры воспаления и развития фиброза у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса и выраженной гипертонической гипертрофией левого желудочка // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 113–124.

12. Драпкина О.М., Джиоева О.Н. Современные эхокардиографические критерии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: не только диастолическая дисфункция //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020-Т.19, №2. – Статья 2454.

13. Ершова Л.М., Гришин А.А. Предикторы неблагоприятного течения и прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса // Российский кардиологический журнал. - 2022. – №7. – С. 98-105.

14. Качнов В.А., Тыренко В.В., Кольцов А.В., и др. Новый фенотип пациента с сердечной недостаточностью со «сверхнормальной фракцией выброса левого желудочка» // Кардиологический вестник. – 2023. – Т. 18, № 3. – С. 16–22.

15. Копьева К.В., Мочула А.В., Мальцева А.Н., и др. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: роль микроваскулярной дисфункции // Бюллетень сибирской медицины. – 2022. - Т.21, № 4. – С.88-97.

16. Кузьменко А.А., Соколова А.А., Напалков Д.А. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: оптимальная медикаментозная терапия. Обзор литературы // Сеченовский вестник. – 2022. – Т. 13, № 3. – С. 4–13.

17. Ларина В.Н., Ойноткинова О.Ш., Ларин В.Г., и др. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: комплексный фенотип-ориентированный подход к диагностике и коррекции // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2022. – Т. 15, № 6. – С. 627–636.

18. Мареев Ю. В., Гарганеева А. А., Тукиш О. В. и др. Сложности в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в реальной клинической практике: диссонанс между клиникой, эхокардиографическими изменениями, величиной натрийуретических пептидов и шкалой H2FPEF // Кардиология. – 2019.- Т. 59, №12. – С.37-45.

19. Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Алёхин М.Н., Беленков Ю.Н., и др. Диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: показания, методология, интерпретация результатов // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 12. – С. 48–63.

20. Овчинников А. Г., Гвоздева А. Д., Потехина А. В. и др. Перспективы применения препарата валсартан+сакубитрил при гипертоническом сердце // Российский кардиологический журнал. – 2021. - Т.26, №7. – С. 80-91.

21. Овчинников А.Г., Потехина А.В., Филатова А.Ю., Свирида О.Н., Шогенова М.Х., Соболевская М.С., Агеев Ф.Т. Роль левого предсердия в патогенезе сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса // Кардиология. – 2024. – Т. 64, № 11. – С. 132–147.

22. Овчинников А.Г., Филатова А.Ю., Соболевская М.С., Потехина А.В., Свирида О.Н., Агеев Ф.Т. Прогностическая роль гемодинамических резервов сердца при сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса // Кардиология. – 2025. – Т. 65, № 3. – С. 83–84.

23. Оранжереева В.Н., Белая О.Л., Коваленко Е.В. и др. Возможности некоторых современных биомаркеров в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца и хронической болезнью почек // Эффективная фармакотерапия. – 2024.- Т. 20, № 31. – С. 70–75.

24. Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А. Сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса левого желудочка: роль диастолического стресс-теста в алгоритмах диагностики // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 4147.

25. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Толмачева А.В., и др. Прогностическая значимость sST2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2023. – № 19(4). – С. 310–319.

26. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА - ХСН // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 4. – С. 4–14.

27. Пономарева О.А., Владимирский В.Е., Петухова И.В. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: современные представления о проблеме // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 1. – С. 12–19.

28. Приторм А.М. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: новое в патофизиологии, диагностике и лечении // Медицинские новости. – 2024. – № 2. – С. 8–18.

29. Соболевская М.С., Гвоздева А.Д., Свирида О.Н., Филатова А.Ю. Предикторы неблагоприятного течения и прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса левого желудочка // Медицинский вестник Юга России. – 2024. – Т. 15, № 4. – С. 38–48.

30. Филатова А.Ю., Соболевская М.С., Потехина А.В., и др. Прогностическая роль растворимых биомаркеров гемодинамического стресса, воспаления и фиброза при СНсФВ: результаты ретроспективного когортного исследования // Кардиологический вестник. – 2024. - Т.19, №2. – С.:47-54.

31. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН // Сердечная недостаточность. – 2006. – Т. 7, № 1. – С. 4–7.

32. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 4083.

33. Черкашин Д.В. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: особенности диагностики и лечения // Вестник терапевта. – 2022. – № 2 (53).

34. Широков Н.Е., Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., и др. Принципы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса // Российский кардиологический журнал. – 2023. - Т.28, №9. - С.52-61.

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

36. Щендрыгина А.А., Жбанов К.А., Привалова Е.В., и др. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: современное состояние проблемы // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. - Т.17, №3.- С. 476-483.

37. Abdelaziz Mohamed I., Gadeau A.-P., Hasan A., Abdulrahman N., Mraiche F. Osteopontin: A Promising Therapeutic Target in Cardiac Fibrosis // Cells. – 2019. – Vol. 8, No. 12. – P. 1558.

38. Adamson P.B., Abraham W.T., Bourge R.C., Costanzo M.R., Hasan A., et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction // Circ Heart Fail. – 2014. – Vol. 7, No. 6. – P. 935–944.

39. Ahmed A., Aronow W.S., Fleg J.L. Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function // Am. Heart J. – 2006. – Vol. 151. – P. 444.

40. Anand I.S., Rector T.S., Cleland J.G., Kuskowski M., McKelvie R.S., et al. Prognostic value of baseline plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interactions with irbesartan treatment effects in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the I-PRESERVE trial // Circ. Heart Fail. – 2011. – Vol. 4, No. 5. – P. 569–577.

41. Anjan V.Y., Loftus T.M., Burke M.A., Akhter N., Fonarow G.C., Gheorghiade M., Shah S.J. Prevalence, clinical phenotype, and outcomes associated with normal B-type natriuretic peptide levels in heart failure with preserved ejection fraction // Am. J. Cardiol. – 2012. – Vol. 110, No. 6. – P. 870–876.

42. Anker S.D., Butler J., Filippatos G., et al. EMPEROR-Preserved Trial // New England Journal of Medicine. – 2021. – Vol. 385, No. 16. – P. 1451–1461.

43. Bjorck L.M., Lanitis M., Lappas G., Novak M., Rosengren A. Mortality Trends 1987 to 2004 in 404,480 Hospitalized Heart Failure Patients with and without Diabetes // Circulation. – 2012. – Vol. 125. – AP208.

44. Borlaug B.A. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction // Circ. J. – 2014. – Vol. 78, No. 1. – P. 20–32.

45. Borlaug B.A. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction // Nat. Rev. Cardiol. – 2014. – Vol. 11, No. 9. – P. 507–515.

46. Borlaug B.A., Kane G.C., Melenovsky V., Olson T.P. Abnormal right ventricular-pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction // Eur Heart J. – 2016. – Vol. 37, No. 43. – P. 3293–3302.

47. Borlaug B.A., Nishimura R.A., Sorajja P., Lam C.S.P., Redfield M.M. Exercise Hemodynamics Enhance Diagnosis of Early Heart Failure With Preserved Ejection Fraction // Circ. Heart Fail. – 2010. – Vol. 3, No. 5. – P. 588–595.

48. Borlaug B.A., Paulus W.J. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32, No. 6. – P. 670–679.

49. Borlaug B.A., Redfield M.M., Melenovsky V. et al. Inhaled Sodium Nitrite in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. The INDIE-HFpEF Trial // Circulation. - 2018. - Vol. 137, № 5. - P. 455-465.

50. Buckley L.F., Canada J.M., Del Buono M.G., et al. Low NT-proBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction // ESC Heart Fail. – 2018. – Vol. 5, No. 2. – P. 372–378.

51. Burke M.A., et al. Prognostic importance of pathophysiologic markers in patients with heart failure and preserved ejection fraction // Circ. Heart Fail. – 2014. – Vol. 7, No. 2. – P. 288–299.

52. Caraballo C., Desai N.R., Mulder H., et al. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification // J. Am. Heart Assoc. – 2019. – № 23. – P. 1–6.

53. Carluccio E., Biagioli P., Alunni G., Murrone A., Leonelli V., et al. Advantages of deformation indices over systolic velocities in assessment of longitudinal systolic function in patients with heart failure and normal ejection fraction // Eur. J. Heart Fail. – 2011. – Vol. 13, No. 3. – P. 292–302.

54. Carson P., Johnson G., Dunkman W., et al. The Irbesartan in Heart Failure With Preserved Systolic Function (I-PRESERVE) trial design // Journal of Cardiac Failure. — 2005. — Vol. 11, No. 8. — P. 578–585.

55. Crespo-Leiro M, Anker S, Maggioni A, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. Eur J Heart Fail. 2016;18(6):613-625.

56. Dalos D., Mascherbauer J., Zotter-Tufaro C., Duca F., et al. Functional Status, Pulmonary Artery Pressure, and Clinical Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction // J. Am. Coll. Cardiol. – 2016. – Vol. 68, No. 2. – P. 189–199.

57. Dong Z., Zheng S., Shen Z., Luo Y., Hai X. Trimethylamine N-Oxide is Associated with Heart Failure Risk in Patients with Preserved Ejection Fraction // Lab Med. – 2021. – Vol. 52, No. 4. – P. 346–351.

58. Dorfs S., Zeh W., Hochholzer W., Jander N., et al. Pulmonary capillary wedge pressure during exercise and long-term mortality in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction // Eur Heart J. – 2014. – Vol. 35, No. 44. – P. 3103–3112.

59. Doughty R.N., Klein A.L., Poppe K.K., Gamble G.D., et al. Meta-analysis Research Group in Echocardiography (MeRGE) Heart Failure Collaborators. Independence of restrictive filling pattern and LV ejection fraction with mortality in heart failure: an individual patient meta-analysis // Eur. J. Heart Fail. – 2008. – Vol. 10, No. 8. – P. 786–792.

60. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2017;14(10):591-602.

61. Focus on Heart Failure | HFpEF: Where We Stand in 2025 // American College of Cardiology. Cardiology Magazine, 01.06.2025.

62. Garg P., Assadi H., Jones R., Chan W.B., Metherall P., et al .Left ventricular fibrosis and hypertrophy are associated with mortality in heart failure with preserved ejection fraction // Sci. Rep. – 2021. – Vol. 11, No. 1. – P. 617.

63. Gorter T.M., Hoendermis E.S., van Veldhuisen D.J., et al. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis // Eur. J. Heart Fail. – 2016. – Vol. 18, No. 12. – P. 1472–1487.

64. Gottdiener J.S. et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35, No. 6. – P. 1628–1637.

65. Gronda E., Solomon S.D., Rouleau J.L., et al. PARAGON-HF trial: the sacubitril/valsartan in heart failure with preserved ejection fraction // European Heart Journal Supplements. – 2020. – Vol. 22, Supplement_L. – P. L77–L81.

66. Guazzi M. Pulmonary hypertension in heart failure preserved ejection fraction: prevalence, pathophysiology, and clinical perspectives // Circ Heart Fail. – 2014. – Vol. 7, No. 2. – P. 367–377.

67. Guazzi M., Bandera F., Pelissero G., et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2013. – Vol. 305, No. 9. – P. H1373–81.

68. Haass M., Kitzman D.W., Anand I.S., et al. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: Results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial // Circ. Heart Fail. – 2011. – Vol. 4, No. 3. – P. 324–331.

69. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., et al. 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 // J. Am. Coll. Cardiol. – 2022. – Vol. 79. – P. e263–e421.

70. Hidalgo C., Granzier H. Tuning the molecular giant titin through phosphorylation: Role in health and disease // Trends Cardiovasc Med. – 2013. – Vol. 23, No. 5. – P. 165–171.

71. Holland D.J., Prasad S.B., Marwick T.H. Prognostic Implications of Left Ventricular Filling Pressure With Exercise // Circ. Cardiovasc. Imaging. – 2010. – Vol. 3, No. 2. – P. 149–156.

72. Huang R., Wu R., Lin Y., et al. Time-averaged cumulative blood pressure and cardiovascular outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: Analysis from the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial // J. Hypertens. – 2022. – Vol. 40, No. 10. – P. 1918–1926.

73. Huang W., Oliveira R.K.F., Lei H., Systrom D.M., Waxman A.B. Pulmonary Vascular Resistance During Exercise Predicts Long-Term Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction // J Card Fail. – 2018. – Vol. 24, No. 3. – P. 169–176.

74. Iorio A., Senni M., Barbati G., et al. Prevalence and prognostic impact of non-cardiac co-morbidities in heart failure outpatients with preserved and reduced ejection fraction: a community-based study // Eur. J. Heart Fail. – 2016.

75. Izumiya Y., Hanatani S., Kimura Y., et al. Growth differentiation factor-15 is a useful prognostic marker in patients with heart failure with preserved ejection fraction // Can. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 30, No. 3. – P. 338–344.

76. Jhund P.S., Anand I.S., Komajda M., et al. Changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the I-Preserve study // Eur. J. Heart Fail. – 2015. – Vol. 17. – P. 809–817.

77. Kenchaiah S., Vasan R.S. Heart Failure in Women–Insights from the Framingham Heart Study // Cardiovasc. Drugs Ther. – 2015. – Vol. 29, No. 4. – P. 377–390.

78. Kinugasa Y., Nakamura K., Kamitani H., Hirai M., et al. Trimethylamine N-oxide and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure and preserved ejection fraction // ESC Heart Fail. – 2021. – Vol. 8, No. 3. – P. 2103–2110.

79. Kleber M.E., Koller L., Goliasch G., et al. Von Willebrand factor improves risk prediction in addition to N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients referred to coronary angiography and signs and symptoms of heart failure and preserved ejection fraction // Circ. Heart Fail. – 2015. – Vol. 8, No. 1. – P. 25–32.

80. Kosmala W., Jellis C.L., Marwick T.H. Exercise Limitation Associated With Asymptomatic Left Ventricular Impairment // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – Vol. 65, No. 3. – P. 257–266.

81. Kosmala W., Przewlocka-Kosmala M., Rojek A., Mysiak A., et al. Association of Abnormal Left Ventricular Functional Reserve with Outcome in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction // JACC Cardiovasc Imaging. – 2018. – Vol. 11, No. 12. – P. 1737–1746.

82. Kraigher-Krainer E., Shah A.M., Gupta D.K., Santos A., et al. PARAMOUNT Investigators. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 63, No. 5. – P. 447–456.

83. Kristensen S.L., Mogensen U.M., Jhund P.S., Petrie M.C., Preiss D., et al. Clinical and Echocardiographic Characteristics and Cardiovascular Outcomes According to Diabetes Status in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Report From the I-Preserve Trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction) // Circulation. – 2017. – Vol. 135, No. 8. – P. 724–735.

84. Kurt M., Wang J., Torre-Amione G., Nagueh S.F. Left atrial function in diastolic heart failure // Circ Cardiovasc Imaging. – 2009. – Vol. 2, No. 1. – P. 10–15.

85. Lakhani I., et al. Diagnostic and prognostic value of serum C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis // Heart Fail. Rev. – 2021. – Vol. 26, No. 5. – P. 1141–1150.

86. Lam C.S., Roger V.L., Rodeheffer R.J., Borlaug B.A., et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 53, No. 13. – P. 1119–1126.

87. Lancellotti P., Pellikka P.A., Budts W., et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. – 2016. – Vol. 17, No. 11. – P. 1191–1229.

88. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2015. – Vol. 28. – P. 1–39.e14.

89. Loop M, Van Dyke M, Chen L, Brown T, Durant R, Safford M., et al. Comparison of Length of Stay, 30-Day Mortality, and 30-Day Readmission Rates in Medicare Patients With Heart Failure and With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. Am J Cardiol. 2016;118(1):79-85.

90. López B., González A., Ravassa S., Beaumont J., et al. Circulating Biomarkers of Myocardial Fibrosis: The Need for a Reappraisal // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – Vol. 65. – P. 2449–2456.

91. Luchner A., Behrens G., Stritzke J., Markus M., Stark K., Peters A. et al. Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic peptide and its determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors // Eur. J. Heart Fail. – 2013. – Vol. 15, No. 8. – P. 859–867.

92. MacDonald M., Petrie M., Varyani F., et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme // Eur Heart J. – 2008. – Vol. 29, No. 11. – P. 1377–1385.

93. Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J., et al. I-PRESERVE trial (Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) // New England Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 359. – P. 2456–2467.

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

95. Melenovsky V., Hwang S.J., Lin G., Redfield M.M., Borlaug B.A. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction // Eur Heart J. – 2014. – Vol. 35, No. 48. – P. 3452–3462.

96. Meta-analysis Research Group in Echocardiography (MeRGE) Heart Failure Collaborators, Doughty R.N., Klein A.L., Poppe K.K., Gamble G.D., Dini F.L., Møller J.E., Quintana M., Yu C.M., Whalley G.A. Independence of restrictive filling pattern and LV ejection fraction with mortality in heart failure: an individual patient meta-analysis // Eur J Heart Fail. - 2008. - Vol. 10, № 8. - P. 786-792. -

97. Mohammed S.F., Hussain I., AbouEzzeddine O.F., Takahama H., Kwon S.H., et al. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study // Circulation. – 2014. – Vol. 130, No. 25. – P. 2310–2320.

98. Moreno F., Hagan A., Holmen J., et al. Evaluation of size and dynamics of the inferior vena cava as an index of right-sided cardiac function // Am. J. Cardiol. – 1984. – Vol. 53. – P. 579–585.

99. Morris D.A., Belyavskiy E., Aravind-Kumar R., Kropf M., et al. Potential Usefulness and Clinical Relevance of Adding Left Atrial Strain to Left Atrial Volume Index in the Detection of Left Ventricular Diastolic Dysfunction // JACC Cardiovasc Imaging. – 2018. – Vol. 11, No. 10. – P. 1405–1415. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.07.029.

100. Morris D.A., Boldt L.H., Eichstadt H., Ozcelik C., Haverkamp W. Myocardial systolic and diastolic performance derived by 2-dimensional speckle tracking echocardiography in heart failure with normal left ventricular ejection fraction // Circ Heart Fail. – 2012. – Vol. 5, No. 5. – P. 610–620.

101. Morris D.A., Ma X.X., Belyavskiy E., Aravind Kumar R., et al. Left ventricular longitudinal systolic function analysed by 2D speckle-tracking echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis // Open Heart. – 2017. – Vol. 4, No. 2. – e000630.

102. Morris D.A., Otani K., Bekfani T., Takigiku K., Izumi C., et al M. Multidirectional global left ventricular systolic function in normal subjects and patients with hypertension: multicenter evaluation // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2014. – Vol. 27, No. 5. – P. 493–504.

103. Morris D.A., Takeuchi M., Krisper M., Köhncke C., Bekfani T., et al. Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: multicentre study // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaing. – 2015. – Vol. 16. – P. 364–372.

104. Nagueh S.F., Chang S.M., Nabi F., Shah D.J., Estep J.D. Cardiac imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction // Circ Cardiovasc Imaging. – 2017. – Vol. 10, No. 9. – e006547.

105. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F. 3rd, Dokainish H., et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2016. – Vol. 29, No. 4. – P. 277–314.

106. O'Meara E., de Denus S., Rouleau J.L., Desai A. Circulating biomarkers in patients with heart failure and preserved ejection fraction // Curr. Heart Fail. Rep. – 2013. – Vol. 10. – P. 350–358.

107. Obokata M., Kane G.C., Reddy Y.N., Olson T.P., Melenovsky V., Borlaug B.A. Role of diastolic stress testing in the evaluation for heart failure with preserved ejection fraction: a simultaneous invasive-echocardiographic study // Circulation. – 2017. – Vol. 135, No. 9. – P. 825–838.

108. Obokata M., Reddy Y.N.V., Borlaug B.A. Diastolic Dysfunction and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // JACC Cardiovasc Imaging. – 2020. – Vol. 13, No. 1. – P. 245–257.

109. Obokata M., Reddy Y.N.V., Melenovsky V., Pislaru S., Borlaug B.A. Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction // Eur. Heart J. – 2019. – Vol. 40, No. 8. – P. 689–697.

110. Okuyama R., Ishii J., Takahashi H., Kawai H., Muramatsu T., Harada M., et al. Combination of high-sensitivity troponin I and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts future hospital admission for heart failure in high-risk hypertensive patients with preserved left ventricular ejection fraction // Heart Vessel. – 2017.

111. O'Meara E., Prescott M.F., Claggett B., Rouleau J.L., et al Independent Prognostic Value of Serum Soluble ST2 Measurements in Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) // Circ Heart Fail. – 2018. – Vol. 11, No. 5. – e004446.

112. Ovchinnikov A., Belyavskiy E., Potekhina A., Ageev F. Asymptomatic Left Ventricular Hypertrophy Is a Potent Risk Factor for the Development of HFpEF but Not HFrEF: Results of a Retrospective Cohort Study // J. Clin. Med. – 2022. – Vol. 11, No. 13. – P. 3885.

113. Ovchinnikov A., Potekhina A., Belyavskiy E., Ageev F. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Pulmonary Hypertension: Focus on Phosphodiesterase Inhibitors // Pharmaceuticals (Basel). – 2022. – Vol. 15, No. 8. – P. 1024.

114. Ovchinnikov A.G., Potekhina A., Belyavskiy E., Gvozdeva A., Ageev F. Left atrial dysfunction as the major driver of heart failure with preserved ejection fraction syndrome // J. Clin. Ultrasound. – 2022. – Vol. 50, No. 8. – P. 1073–1083.

115. Ovchinnikov A., Filatova A., Sobolevskaya M., Potehina A., Svirida O., Ageev F., Belyavskiy E. The prognostic role of cardiac hemodynamic reserves in heart

failure with preserved ejection fraction // Journal of Hypertension. – 2024. – Vol. 42. – № 1. – P. 242.

116. Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M., Jacobsen S.J., Roger V.L., Redfield M.M. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction // N Engl J Med. – 2006. – Vol. 355, № 3. – P. 251-259. – DOI: 10.1056/NEJMoa052256. - PMID: 16855265.

117. Roger V.L., Redfield M.M. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355, No. 3. – P. 251–259.

118. Pandey A., Berry J.D., Drazner M.H., Fang J.C., et al. Body mass index, natriuretic peptides, and risk of adverse outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction: Analysis from the TOPCAT trial // J. Am. Heart Assoc. – 2018. – Vol. 7, No. 21. – e009664.

119. Pandey A., Golwala H., Sheng S., DeVore A.D., Hernandez A.F., Bhatt D.L., et al. Factors associated with and prognostic implications of cardiac troponin elevation in decompensated heart failure with preserved ejection fraction: findings from the American Heart Association Get With The Guidelines—Heart Failure program // JAMA Cardiol. – 2017. – Vol. 2. – P. 136–145.

120. Pandey A., LaMonte M., Klein L., et al. Relationship between physical activity, body mass index, and risk of heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. – 2017. – Vol. 69, No. 9. – P. 1129–1142.

121. Paulus W.J., Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation // J Am Coll Cardiol. – 2013. – Vol. 62, № 4. – P. 263–271.

122. Redfield M.M., Chen H.H., Borlaug B.A., et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection

fraction: a randomized clinical trial (RELAX) // JAMA. - 2013. - Vol. 309, № 12. - P. 1268–1277.

123. Pieske B., Tschöpe C., de Boer R.A., Fraser A.G., et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur Heart J. – 2019. – Vol. 40, No. 40. – P. 3297–3317.

124. Pitt B., Pfeffer M.A., Assmann S.F., et al. TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist) // New England Journal of Medicine. – 2014. – Vol. 370. – P. 1383–1392.

125. Pocock S.J., Ferreira J.P., Packer M., Zannad F., et al. Biomarker-driven prognostic models in chronic heart failure with preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved trial // Eur. J. Heart Fail. – 2022. – Vol. 24, No. 10. – P. 1869–1878.

126. Pocock S.J., Ferreira J.P., Gregson J., Anker S.D., et al.Novel biomarker-driven prognostic models to predict morbidity and mortality in chronic heart failure: the EMPEROR-Reduced trial // Eur. Heart J. – 2021. – Vol. 42, No. 43. – P. 4455–4464.

127. Powell-Wiley T, Ngwa J, Kebede S, Lu D, Schulte P, Bhatt D., et al. Impact of Body Mass Index on Heart Failure by Race/Ethnicity From the Get With The Guidelines – Heart Failure (GWTG—HF) Registry. JACC: Heart Failure. 2018;6(3):233-242.

128. Prasad S.B., Holland D.J., Atherton J.J. Diastolic stress echocardiography: from basic principles to clinical applications // Heart. – 2018. – Vol. 104, No. 21. – P. 1739–1748.

129. Quinones M., Otto C., Stoddard M., et al. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2002. – Vol. 15. – P. 167–184.

130. Rector T., Cohn J. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: Reliability and validity during a randomized, doublemind, placebo-controlled trial of pimobendan // Am. Heart J. – 1992. – Vol. 124, No. 4. – P. 1017–1024.

131. Rogers J.K., Pocock S.J., McMurray J.J.V., et al. Analysing recurrent hospitalizations in heart failure: a review of statistical methodology, with application to CHARM-Preserved // European Journal of Heart Failure. – 2013. – Vol. 15, No. 12. – P. 1292–1301.

132. Rosenberg M., Zugck C., Nelles M., Juenger C., Frank D., et al. Osteopontin, a new prognostic biomarker in patients with chronic heart failure // Circ Heart Fail. – 2008. – Vol. 1, No. 1. – P. 43–49.

133. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J., Hua L., et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2010. – Vol. 23. – P. 685–713; quiz 786–8.

134. Salzano A., Israr M.Z., Yazaki Y., Heaney L.M., Suzuki T. Combined use of trimethylamine N-oxide with BNP for risk stratification in heart failure with preserved ejection fraction: Findings from the DIAMONDHFpEF study // Eur. J. Prev. Cardiol. – 2020. – Vol. 27, No. 19. – P. 2159–2162.

135. Santos A.B., Roca G.Q., Claggett B., Sweitzer N.K., et al. Prognostic Relevance of Left Atrial Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction // Circ Heart Fail. – 2016. – Vol. 9, No. 4. – e002763.

136. Schuett K., Kleber M.E., Scharnagl H., Lorkowski S., März W., Niessner A., Marx N., Meinitzer A. Trimethylamine-N-oxide and heart failure with reduced versus preserved ejection fraction // J. Am. Coll. Cardiol. – 2017. – Vol. 70. – P. 3202–3204.

137. Shah A.M., Cikes M., Prasad N., Li G., et al. Echocardiographic Features of Patients with Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction // J. Am. Coll. Cardiol. – 2019. – Vol. 74, No. 23. – P. 2858–2873.

138. Shah K.B., Kop W.J., Christenson R.H., et al. Prognostic utility of ST2 in patients with acute dyspnea and preserved left ventricular ejection fraction // Clin Chem. – 2011. – Vol. 57. – P. 874–882.

139. Shah R.V., Chen-Tournoux A.A., Picard M.H., van Kimmenade R.R., Januzzi J.L. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure // Eur. J. Heart Fail. – 2010. – Vol. 12. – P. 826–832.

140. Shah S.J., Borlaug B.A., Kitzman D.W., McCulloch A.D., et al. Research Priorities for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // Circulation. – 2020. – Vol. 141, No. 12. – P. 1001–1026.

141. Shah S.J., Kitzman D.W., Borlaug B.A., van Heerebeek L., et al. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // Circulation. – 2016. – Vol. 134, No. 1. – P. 73–90.

142. Shim C.Y., Kim S.-A., Choi D., Yang W.-I., Kim J.-M., Moon S.-H., et al. Clinical outcomes of exercise-induced pulmonary hypertension in subjects with preserved left ventricular ejection fraction: implication of an increase in left ventricular filling pressure during exercise // Heart. – 2011. – Vol. 97, No. 17. – P. 1417–1424.

143. Solomon S.D., Claggett B., Lewis E.F., et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37, No. 5. – P. 455–462.

144. Solomon S.D., McMurray J.J.V., Anand I.S., Ge J., et al. PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // N. Engl. J. Med. – 2019. – Vol. 381, No. 17. – P. 1609–1620.

145. Solomon S.D., Packer M., Lam C.S.P., et al. Rationale and design of the PARAGON-HF trial (Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HFpEF) // European Journal of Heart Failure. – 2017. – Vol. 19, No. 5. – P. 711–722.

146. Solomon S.D., Zile M., Pieske B. et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial // Lancet. – 2012. – Vol. 380, № 9851. – P. 1387–1395.

147. Squire I., Boehringer Ingelheim GmbH. EMPEROR-Preserved Study: A phase III randomised, double-blind trial to evaluate efficacy and safety of once daily empagliflozin compared to placebo, in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) // HRA, NHS UK. – 2017. – IRAS ID: 221776.

148. Suzuki K., Claggett B., Minamisawa M., et al. Pulse pressure, prognosis, and influence of sacubitril/valsartan in heart failure with preserved ejection fraction // Hypertension. – 2021. – Vol. 77, No. 2. – P. 546–556.

149. Tan Y.T., Wenzelburger F., Lee E., Heatlie G., et al. The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 54, No. 1. – P. 36–46.

150. Tromp J., Khan M.A.F., Klip I.T., Meyer S., et al. Biomarker Profiles in Heart Failure Patients with Preserved and Reduced Ejection Fraction // Journal of the American Heart Association. – 2017. – Vol. 6, № 4. – e003989.

151. Tromp J., Westenbrink B.D., Ouwerkerk W., van Veldhuisen D.J., et al. Identifying Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction // J. Am. Coll. Cardiol. – 2018. – Vol. 72, No. 10. – P. 1081–1090.

152. Tsao C.W., Aday A.W., Almarzooq Z.I., et al. Heart disease and stroke statistics–2022 update: a report from the American Heart Association // Circulation. – 2022. – Vol. 145. – P. e153–e639. Lippi G., Sanchis-Gomar F. Global epidemiology and future trends of heart failure. AME Med J. – 2020. – Vol. 5. – P. 1–6.

153. Upadhya B., Kitzman D.W. Heart failure with preserved ejection fraction: New approaches to diagnosis and management // Clin. Cardiol. – 2020. – Vol. 43, No. 2. – P. 145–155.

154. Vaduganathan M., Claggett B.L., Desai A.S., Anker S.D., et al. Prior Heart Failure Hospitalization, Clinical Outcomes, and Response to Sacubitril/Valsartan Compared With Valsartan in HFpEF // J. Am. Coll. Cardiol. – 2020. – Vol. 75, No. 3. – P. 245–254.

155. Vaduganathan M., Michel A., Hall K., Mulligan C., Nodari S., Shah S.J., Senni M., Triggiani M., Butler J., Gheorghiade M. Spectrum of epidemiological and clinical findings in patients with heart failure with preserved ejection fraction stratified by study design: a systematic review // Eur. J. Heart Fail. – 2016. – Vol. 18, No. 1. – P. 54–65.

156. Valente, V. The global epidemiology of heart failure: a comprehensive and contemporary review / V. Valente, R. Laborante, A. Abdin, P. M. Becher, M. Lainscak, M. Polovina, C. Gavina, G. Savarese // European Journal of Heart Failure. – 2026. – Vol. 28, № 3. – P. 347–373.

157. Van Kimmenade R.R., Januzzi J.L., Jr, Ellinor P.T., et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 1217–1224.

158. Van Riet E, Hoes A, Wagenaar K, Limburg A, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction inolder adults over time. A systematic review. Eur J Heart Fail. 2016;18(3):242-252.

159. Vianello E., Dozio E., Tacchini L., Frati L., Corsi Romanelli M.M. ST2/IL-33 signaling in cardiac fibrosis // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2019. – Vol. 116. – P. 105619.

160. Voigt J.U., Pedrizzetti G., Lysyansky P., Marwick T.H., et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. – 2015. – Vol. 1. – P. 1–11.

161. Voulgari C., Moyssakis I., Papazafiropoulou A., et al. The impact of metabolic syndrome on left ventricular myocardial performance // Diabetes Metab Res Rev. – 2010. – Vol. 26. – P. 121–127.

162. Wu C.K., Su M.Y., Lee J.K., et al. Galectin-3 level and the severity of cardiac diastolic dysfunction using cellular and animal models and clinical indices // Sci Rep. – 2015. – Vol. 5. – P. 17007.

163. Wu Z.Y., Liu M.J., Tan L.L., et al. Research progress of tMAO and cardiovascular diseases // Chinese Journal of Laboratory Diagnosis. – 2020. – Vol. 24, No. 11. – P. 1916–1919.

164. Yin D., Yan X., Bai X., Tian A., Gao Y., Li J. Prognostic value of growth differentiation factors 15 in acute heart failure patients with preserved ejection fraction // ESC Heart Fail. – 2023. – Vol. 10, No. 2. – P. 1025–1034.

165. Yu L., Ruifrok W.P., Meissner M., et al. Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis // Circ Heart Fail. – 2013. – Vol. 6. – P. 107–117.

166. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K., et al. CHARM-Preserved trial (Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) // Lancet. – 2003. – Vol. 362, No. 9386. – P. 777–781.

167. Zhonglei Xie, Baozhen Qi, Zimu Wang, et al. Ablation for atrial fibrillation improves the outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction // Europace. – 2023.

168. Zile M.R., Baicu C.F., Gaasch W.H. Diastolic Heart Failure – Abnormalities in Active Relaxation and Passive Stiffness of the Left Ventricle // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350, No. 19. – P. 1953–1959.

169. Zile M.R., Bennett T.D., St John Sutton M., Cho Y.K., et al. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures // Circulation. – 2008. – Vol. 118, No. 14. – P. 1433–1441.