

Фенотипическое деление пациентов с хронической сердечной недостаточностью

А. П. Воронина, д.м.н., проф., кафедры внутренних болезней
О. С. Полунина, д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней
О. А. Башкина, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии
Е. А. Полунина, д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней
Т. В. Прокофьева, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней

Педиатрический факультет ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань

Phenotypic differentiation of patients with chronic heart failure

L. P. Voronina, O. S. Polunina, O. A. Bashkina, E. A. Polunina, T. V. Prokofieva
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Резюме

Цель. По результатам комплексного анализа гендерно-anamnestических, клинических, биохимических и инструментальных показателей с помощью метода кластерного анализа выделить у обследованных пациентов фенотипы хронической сердечной недостаточности (ХСН). **Материалы и методы.** Обследовано 345 пациентов с ХСН с разной фракцией выброса левого желудочка и 60 соматически здоровых добровольцев. Для исследования были сформированы группы показателей, наиболее широко характеризующие патогенез ХСН: гендерно-anamnestические и клинические, инструментальные (эхокардиографическое исследование, исследование функционального состояния сосудистого эндотелия и кожной микроциркуляции, расчет объемной фракции интерстициального коллагена), биохимические показатели функционального состояния сосудистого эндотелия, баланса коллагена, воспаления и оксидативного стресса. **Результаты.** При проведении кластерного анализа методами иерархической классификации и k-средних было выделено четыре кластера/фенотипа ХСН: фиброзно-ригидный, фиброзно-воспалительный, воспалительно-деструктивный и дилатационно-дезадаптивный. По результатам дисперсионного анализа были определены 27 из 48 показателей, у которых уровень статистической значимости межгрупповых различий (для критерия Фишера) был менее 0,05, то есть показатели, вносящие наибольший вклад в разделение пациентов с ХСН на фенотипические группы. **Заключение.** Проведенный нами анализ с выделением фенотипов свидетельствует о том, что пациенты с ХСН с различными фенотипами имеют клинико-патогенетические особенности. Полученные данные в дальнейшем могут быть использованы при определении прогноза течения заболевания и выборе тактики ведения и лечения пациентов с ХСН в зависимости от фенотипа.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фенотипы, кластерный анализ.

Summary

Objective. According to the results of a complex analysis of gender-anamnesic, clinical, biochemical and instrumental parameters using the cluster analysis method to identify phenotypes of chronic heart failure (CHF) in the examined patients. **Materials and methods.** It was examined 345 patients with CHF with different left ventricular ejection fraction and 60 somatically healthy volunteers. For the study, groups of indicators were formed that most widely characterize the pathogenesis of CHF: gender-anamnesic and clinical, instrumental (echocardiographic study, study of the functional state of the vascular endothelium and skin microcirculation, calculation of the volume fraction of interstitial collagen), biochemical parameters of the functional state of the vascular endothelium, collagen balance, inflammation and oxidative stress. **Results.** After the cluster analysis by the methods of hierarchical classification and k-means, we identified 4 clusters/phenotypes of CHF: fibrous-rigid, fibrous-inflammatory, inflammatory-destructive and dilatation-maladaptive. According to the results of the analysis of variance were identified 27 of the 48 indicators in which the level of statistical significance of intergroup differences (for the Fisher test) was less than 0.05, that is, indicators that make the greatest contribution to the division of patients with CHF into phenotypic groups. **Conclusion.** Our analysis with the release of phenotypes indicates that patients with CHF with different phenotypes have clinical and pathogenetic features. The data obtained in the future can be used to determine the prognosis of the disease and the choice of tactics for the management and treatment of patients with CHF depending on the phenotype.

Key words: chronic heart failure, phenotypes, cluster analysis.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), несмотря на пристальное внимание со стороны ученых и клиницистов, уже много лет представляет собой одну из ведущих медико-социальных проблем [1, 2].

Одним из перспективных путей ее решения является фенотип-ориентированный подход [3, 4]. Его применение при ХСН обосновано выраженной клинической неоднородностью данной патологии и наличием множественных сопутствующих заболеваний и состояний. Доказано, что такой подход может помочь выбрать

конкретные патогенетические точки воздействия, которые, в свою очередь, улучшат вероятность положительного ответа на лечение, будут способствовать улучшению тактики ведения пациента с обозначенным фенотипом, что поможет значительно улучшить прогноз у пациентов с ХСН [5, 6].

Целью исследования: по результатам комплексного анализа гендерно-anamnestических, клинических, биохимических и инструментальных показателей с помощью метода кластерного анализа выделить у обследованных пациентов фенотипы ХСН.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с ХСН ($n = 345$) с различной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка. Дизайн исследования и характеристика пациентов представлены в таблице 1.

По длительности симптомов ХСН группы обследуемых пациентов были сопоставимы.

Критериями включения пациентов в исследование были верифицированный диагноз ХСН на фоне стенокардии напряжения (СТ), артериальной гипертензии (АГ), СТ + АГ, фибрилляции предсердий + перенесенного

Таблица 1
Дизайн исследования и характеристика пациентов

Показатель	Пациенты с сохраненной ФВ (СНсФВ) ФВ = 50% и более, n = 148	Пациенты с промежуточной ФВ (СНпФВ) ФВ = 40–49%, n = 65	Пациенты с низкой ФВ (СНнФВ) ФВ менее 40%, n = 132
Возраст, лет	62 [46; 69]	61 [54; 68]	60 [59; 76]
Мужчины, n (%)	50 (33,8)	31 (47,7)	64 (48,5)
Женщины, n (%)	98 (66,2)	34 (52,3)	68 (51,5)
Функциональный класс ХСН, n (%)			
I	25 (16,9)	9 (13,8)	17 (12,9)
II	53 (35,8)	21 (32,3)	42 (31,8)
III	58 (39,1)	26 (40,1)	54 (40,9)
IV	12 (8,1)	9 (13,8)	19 (14,4)
Стадия ХСН, n (%)			
I	78 (52,7)	31 (47,7)	59 (44,7)
IIA	44 (29,7)	21 (32,3)	41 (31,1)
IIB + III	26 (17,6)	13 (20)	32 (24,2)
Тест 6-минутной ходьбы, м	399 [137; 541]	307 [112; 507]	259 [78; 459]
Баллы по ШОКС	7 [2; 12]	7 [2; 16]	8 [2; 18]
Длительность симптомов ХСН, лет	6 [2; 12]	8 [2; 11]	8 [3; 10]

в прошлом ИМ; перенесенного в прошлом ИМ давностью не менее 12 месяцев; содержание в крови NT-proBNP выше 125 пг/мл. Критериями исключения пациентов из исследования были врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиохирургическое лечение в анамнезе (в том числе стентирование и шунтирование коронарных артерий), заболевания почек с нарушением их функции – развитие признаков почечной недостаточности (снижение клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин), злокачественные новообразования и аутоиммунные заболевания в анамнезе, инфекционные заболевания и обострение хронических заболеваний на момент включения в исследование, индекс массы тела более 40 и менее 8,5 кг/м².

В качестве группы контроля были обследованы соматически здоровые лица (n = 60), у которых, по данным электрокардиографии, эхокардиографии и рентгенографии органов грудной клетки, отсутствовали объективные признаки дисфункции сердца в покое, а содержание в крови NT-proBNP не превышало 125 пг/мл. Лица, вошедшие в группу контроля, были сопоставимы по возрасту и полу с основной группой пациентов.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации. Проведение данного клинического исследования одобрено региональным независимым этическим комитетом (заседание РНЭК от 17.09.2012, протокол № 2). Поправок к исходному

протоколу РНЭК не было. От всех пациентов было получено письменное согласие на обследование.

Диагноз ХСН ставился на основании национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН 2017 года. Для диагностики тяжести течения ХСН использовали шкалу оценки клинического состояния больных (ШОКС) и тест 6-минутной ходьбы (6МТХ). Лечение пациенты получали согласно стандартам от 2017 года [7]

Для исследования были сформированы группы показателей, наиболее широко характеризующие патогенез ХСН.

1. Гендерно-анамнестические и клинические: возраст; пол; баллы по ШОКС, 6МТХ; частота обращений в поликлинику по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в течение года, предшествовавшего исследованию; частота стационарного лечения по поводу ССЗ в течение года, предшествовавшего исследованию; частота вызовов скорой медицинской помощи по поводу ССЗ в течение года, предшествовавшего исследованию; СТ; АГ; фибрилляция предсердий; перенесенный в прошлом не Q-инфаркт миокарда (ИМ); перенесенный в прошлом Q-образующий ИМ; курение; алкоголь; хронические заболевания легких; сахарный диабет; варикозное расширение вен нижних конечностей. Сбор

данных осуществлялся из медицинских карт (анамнез, результаты стандартных методов обследования) обследуемых.

2. Инструментальные:

- эхокардиографическое исследование выполняли одним исследователем на ультразвуковом сканере Vivid 7 (GE Dinged Ultrasound, Норвегия) в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии по стандартной методике. Анализировались конечный диастолический размер (КДР), конечный диастолический объем (КДО), ФВ, относительная толщина стенки (ОТС) левого желудочка, отношение скоростей раннего и позднего трансмитрального диастолического потока (Е/А), время изоволюмической релаксации левого желудочка (IVRT), время замедления раннедиастолического потока (DT), отношение максимальных скоростей систолической и диастолической волны в легочных венах (S/D), индекс объема левого предсердия (LAVI), стадия (тип) диастолической дисфункции (ДД), толщина стенки правого желудочка (ПЖ), диаметр ПЖ, среднее давление в легочной артерии;
- исследование функционального состояния сосудистого эндотелия и кожной микроциркуляции (коэффициент эндотелиальной

функции и тип реагирования микрососудистого эндотелия) проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью лазерного анализатора микроциркуляции крови «ЛАКК-02» (ООО НПП «Лазма», Москва) по предложенной ранее методике (патенты на изобретение RUS 2436091 11.06.2010 и RUS 2449282 02.08.2010);

- расчет объемной фракции интерстициального коллагена производился по методике, предложенной J. Shirani с соавт. (1992) путем сопоставления результатов ЭКГ и Эхо-КГ на основании общего вольтажа комплекса QRS в 12 стандартных отведениях, роста, массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), рассчитанной по формуле Penn Convention:

$$(\%) = (1 - 1,3 \times \frac{\text{общий QRS (мм)} \times \text{рост (м)}}{\text{ММЛЖ (г)}}) \times 100.$$

3. Биохимические показатели функционального состояния сосудистого эндотелия, баланса коллагена, воспаления и оксидативного стресса:

- в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа по методикам, рекомендованным производителями реактивов, определялся уровень: натрийуретического пептида типа С (пмоль/л); эндотелина-1 (пг/мл); галектина-3 (нг/мл); матриксной металлопротеиназы I типа (нг/мл); тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (нг/мл); натрийуретического пептида типа В (пг/мл); трансформирующего фактора роста бета 1 (нг/мл); С-терминального пропептида проколлагена I типа (нг/мл); С-терминального телопептида коллагена I типа (нг/мл); неоптерина (нг/мл); фракталикина/СХ3СL1 (пг/мл); С-реактивного белка (мг/л); общей

супероксиддисмутаза всех трех типов SOD (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) (ед./мл); продуктов глубокого окисления белков (мкмоль/л);

- концентрацию малонового диальдегида определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой спектрофотометрически по методу K. Jagi (1968) в модификации M. Uchiyama и M. Mihara (1995).

Статистическая обработка полученных данных проводилась в программах Statistica 11.0 и SPSS Statistica 16.0 (StatSoft, США). Для выделения фенотипов ХСН использовался кластерный анализ: метод иерархической классификации и метод *k*-средних. Критический уровень статистической значимости различий (*p*-value) принимался равным 0,05. Для количественных показателей в выделенных кластерах вычислялись медиана и значение 5-го и 95-го перцентилей. Проверка на нормальность распределения количественных показателей в выделенных кластерах проводилась с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Для проверки гипотез о гомогенности генеральных дисперсий использовали тест Левене.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам анализа исследуемых показателей было установлено, что группа обследуемых нами пациентов с ХСН весьма гетерогенна. В связи с чем актуально выделение отдельных фенотипов ХСН с учетом комплекса гендерно-анамнестических, клинических, биохимических и инструментальных показателей.

Были проанализированы 48 показателей: возраст; пол; баллы по ШОКС, 6МТХ; количество обращений в поликлинику, стационарного лечения

и вызовов скорой медицинской помощи по поводу ССЗ в течение года, предшествовавшего исследованию; СТ; АГ; фибрилляция предсердий; перенесенный в прошлом не Q- и Q-образующий ИМ; курение; алкоголь; хронические заболевания легких; сахарный диабет; варикозное расширение вен нижних конечностей; коэффициент эндотелиальной функции; тип реагирования микрососудистого эндотелия; натрийуретический пептид типа С; эндотелин-1; галектин-3; матриксная металлопротеиназа I типа, тканевой ингибитор металлопротеиназы-1; трансформирующий фактор роста бета 1; С-терминальный телопептид коллагена I типа; С-терминальный пропептид проколлагена I типа; отношение С-терминального пропептида проколлагена I типа к С-терминальному пропептиду проколлагена I типа; объемная фракция интерстициального коллагена; неоптерин; фракталикин/СХ3СL1; С-реактивный белок; малоновый диальдегид; продукты глубокого окисления белков; общая супероксиддисмутаза; КДР; КДО; ФВ; ОТС левого желудочка; E/A; IVRT; DT; S/D; LAVI; стадия (тип) ДД; толщина стенки ПЖ; диаметр ПЖ; среднее давление в легочной артерии.

В результате применения метода иерархической классификации и анализа дендрограммы все пациенты выборки были объединены как минимум в четыре группы (кластера). Отсюда следует, что для более подробного рассмотрения группировок следует задать их количество равным 4. Анализ составляющих кластеров проводили методом *k*-средних.

По результатам кластерного анализа методом *k*-средних было установлено, что наибольшую близость по евклидову расстоянию (1,14106 у.е.) имеют кластер 3 и кластер 4 (табл. 1), затем по возрастанию евклидовых расстояний расположились кластеры 1 и 2 (евклидово расстояние – 1,24146 у.е.) кластеры 2 и 3 (евклидово расстояние – 1,36153 у.е.), кластеры 1 и 3 (евклидово расстояние – 1,95542 у.е.) (табл. 2).

Наиболее удаленными оказались кластеры 1 и 4 (евклидово расстояние – 2,74832 у.е.). Для оценки вклада каждого исследуемого показателя в разделение популяции пациентов

Таблица 2
Евклидово расстояние между кластерами (под диагональю)

	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	Кластер 4
Кластер 1	0	–	–	–
Кластер 2	1,24146	0	–	–
Кластер 3	1,95542	1,36153	0	–
Кластер 4	2,74832	1,54601	1,14106	0

Таблица 3
Результаты дисперсионного анализа

Показатель	Межгрупповая дисперсия показателя	Внутригрупповая дисперсия показателя	F	p-value для F
Возраст	16,77354	12,10324	17,172164	p*
Пол	7,64183	11,30000	11,293350	p*
Баллы по ШОКС	12,24575	22,75648	12,545410	0,006
6MTX, м	16,46098	14,92083	16,918690	p*
Количество обращений в поликлинику по поводу ССЗ, случаев в год	21,72879	12,01667	22,056290	p*
Количество стационарного лечения по поводу ССЗ, случаев в год	22,69432	8,28750	23,631670	p*
Количество вызовов скорой медицинской помощи по поводу ССЗ, случаев в год	28,33977	7,18750	28,514760	p*
СТ	19,74848	7,23333	19,970650	p*
АГ	21,48977	6,03750	21,807530	p*
Перенесенный в прошлом Q-образующий ИМ	16,05909	2,85000	16,338880	p*
Тип реагирования микрососудистого эндотелия	18,46060	5,26667	18,877430	p*
Матриксная металлопротеиназа I типа, нг/мл	16,84242	9,26667	17,166840	p*
Тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, нг/мл	22,56515	8,81667	26,851620	p*
Отношение C-терминального пропептида проколлагена I типа к C-терминальному пропептиду проколлагена I типа	23,90492	8,20417	26,110760	p*
Объемная фракция интерстициального коллагена	17,78826	8,12083	18,451560	p*
Фрактактин/СХЗСЛ1, пг/мл	21,84129	07,50417	22,153080	p*
C-реактивный белок, мг/мл	15,65841	7,10254	16,182165	p*
Малоновый диальдегид, мкмоль/мл	8,64276	11,41824	19,292250	p*
Продукты глубокого окисления белков, мкмоль/л	11,24575	18,75648	12,547510	0,005
Общая супероксиддисмутаза, Ед./мл	17,54821	14,83457	18,124620	p*
КАР, мм	27,72822	7,01634	29,054720	p*
КАО, мм	25,52484	10,23112	26,624451	p*
ФВ, %	38,11241	6,18750	39,222410	p*
ОТС левого желудочка	20,73354	7,12425	22,945810	p*
Е/А	12,48977	9,03750	13,807530	p*
DT, мс	12,37316	9,73248	12,654220	0,001
Стадия (тип) ДД	11,13422	8,12634	12,807530	p*

Примечание: p* < 0,001; представлены 27 из 48 показателей, уровень статистической значимости критерия F которых был менее 0,05.

с ХСН на кластеры (фенотипы) использовали дисперсионный анализ. При проведении дисперсионного анализа учитывалось, что чем меньше значение внутригрупповой и больше значение межгрупповой дисперсии и значения критерия Фишера (F), тем лучше признак характеризует принадлежность объектов к кластеру, и тем «качественнее» кластеризация. По результатам дисперсионного анализа были выделены 27 из 48 показателей, уровень статистической значимости критерия Фишера которых был менее 0,05, то есть показатели, вносящие наибольший вклад в разделение пациентов с ХСН на фенотипические группы. Результаты дисперсионного анализа представлены в таблице 3.

В таблице 4 представлена описательная статистика к выделенным фенотипам.

Исходя из полученных данных нами были обозначены четыре фенотипа ХСН.

Фиброзно-ригидный (кластер 1). Для данного фенотипа характерен средний возраст пациентов, преобладание женщин, относительно сохранная или умеренно сниженная толерантность к физической нагрузке (6MTX), умеренное количество баллов по ШОКС, редкое обращение в поликлинику по поводу ССЗ, низкая частота стационарного лечения и вызовов скорой медицинской помощи по поводу ССЗ, наличие у всех пациентов АГ, СТ – менее чем у половины пациентов, небольшая частота встречаемости перенесенного в прошлом Q-образующего ИМ, преобладающий тип реагирования сосудистого эндотелия ГиперРД, низкая интенсивность распада интерстициального коллагена

при выраженной интенсивности интерстициального фиброза, низкая системная воспалительная активация, низкий уровень оксидативного стресса, сохраненные размеры и объемы ЛЖ при увеличении толщины его стенок, сохраненная ФВ, I стадия (ригидный тип ДД).

Фиброзно-воспалительный (кластер 2). Для пациентов данного фенотипа характерны средний и пожилой возраст, преобладание женщин, умеренное снижение толерантности к физической нагрузке, умеренное увеличение баллов по ШОКС, умеренное обращение в поликлинику, стационарного лечения и вызовов скорой медицинской помощи по поводу ССЗ, наличие у всех пациентов АГ, СТ – более чем у половины пациентов, небольшая частота встречаемости перенесенного в прошлом Q-образующего

Таблица 4
Описательные статистики для выделенных кластеров

Показатель	Кластер 1, n = 58 (16,8%)	Кластер 2, n = 109 (31,6%)	Кластер 3, n = 142 (41,2%)	Кластер 4, n = 36 (10,4%)
Возраст, лет	52 [46; 59]	58 [55; 63]	61 [57; 69]	69 [62; 76]
Пол, м/ж, %	27/73	31/69	46/54	57/43
Баллы по ШОКС	6 [2; 11]	7 [3; 15]	7 [4; 16]	9 [6; 18]
6MTX, м	401 [292; 541]	325 [137; 457]	286 [113; 459]	203 [78; 301]
Количество обращений в поликлинику по поводу ССЗ, случаев в год	2 [1; 5]	4 [2; 8]	6 [3; 9]	10 [4; 15]
Количество стационарного лечения по поводу ССЗ, случаев в год	1 [0; 2]	1,5 [0; 4]	2 [0; 5]	4 [2; 6]
Количество вызовов скорой медицинской помощи по поводу ССЗ, случаев в год	1 [0; 2]	2 [0; 6]	4 [1; 8]	13 [6; 18]
СТ, %	45	74	95	100
АГ, %	100	100	70	53
Перенесенный в прошлом Q-образующий ИМ, %	0	2,7	16,9	58,3
Тип реагирования, %				
Нормореактивно-декрементный – декрементный (НРД)	26	24	34	–
Гиперреактивно-декрементный (ГиперРД)	46	31	2	–
Гипореактивно-декрементный (ГипоРД)	28	45	64	100
Матриксная металлопротеиназа I типа, нг/мл	4,1 [3,4; 7,2]	6,3 [5,4; 8,6]	8,7 [5,7; 17,8]	16,4 [13,2; 22,2]
Тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, нг/мл	289 [221; 349]	225 [161; 324]	206 [119; 283]	164 [104; 220]
Отношение уровня С-терминального пропептида проколлагена I типа к уровню С-терминального пропептида проколлагена I типа	144,4 [107,3; 309,2]	121,1 [55,1; 289,0]	107,5 [83,4; 134,6]	72,0 [58,0; 86,0]
Объемная фракция интерстициального коллагена	12,4 [9,7; 17,5]	10,1 [6,2; 15,7]	8,3 [5,1; 12,7]	6,4 [3,9; 9,2]
Фрактакина/СХЗСЛ1, пг/мл	416 [331; 502]	711 [461; 1812]	830 [560; 2041]	650 [362; 807]
С-реактивный белок, мг/мл	1,8 [0,77; 3,70]	6,3 [1,37; 11,05]	7,1 [1,67; 14,98]	5,4 [1,90; 8,40]
Малоновый диальдегид, мкмоль/мл	3,4 [0,79; 5,80]	6,5 [0,83; 8,70]	7,4 [3,90; 9,20]	8,1 [5,20; 9,90]
Продукты глубокого окисления белков, мкмоль/л	73,0 [51,1; 112,3]	115,5 [86,7; 289,2]	131,2 [98,4; 301,2]	183,4 [139,9; 304,2]
Общая супероксиддисмутаза, Ед./мл	0,0941 [0,0644; 0,1358]	0,0502 [0,0376; 0,103]	0,0468 [0,0331; 0,0854]	0,0194 [0,0143; 0,0531]
КДР, мм	48 [45; 51]	52 [48; 59]	57 [49; 69]	64 [58; 76]
КДО, мл	101 [62; 111]	112 [109; 125]	165 [134; 248]	221 [184; 323]
ФВ, %	63 [59; 65]	52 [48; 58]	45 [39; 47]	31 [36; 25]
ОТС левого желудочка	0,65 [0,53; 0,74]	0,58 [0,47; 0,67]	0,50 [0,41; 0,57]	0,34 [0,17; 0,41]
Е/А	0,86 [0,73; 0,98]	1,50 [0,96; 2,18]	1,01 [0,64; 1,98]	1,50 [1,23; 2,70]
DT (мс)	273 [203; 379]	191 [142; 351]	192 [123; 245]	164 [119; 193]
Стадия (тип) ДД, %				
I (ригидный, замедленная релаксация)	100	18,3	33,1	–
II (псевдонормальный)		60,6	47,9	66,7
III (рестриктивный)		21	18,9	33,3

ИМ, с сопоставимой частотой встречаются НРД, ГиперРД- и ГипоРД- типы реагирования сосудистого эндотелия, низкая интенсивность распада интерстициального коллагена при выраженной интенсивности интерстициального фиброза, выраженная системная воспалительная активация, умеренный уровень оксидативного стресса, сохраненные размеры и объемы левого желудочка при нормальной или несколько уменьшенной толщине его стенок, сохраненная ФВ, преобладает II стадия (псевдонормальный тип ДД).

Воспалительно-деструктивный (кластер 3). Для данного фенотипа

характерно преобладание пациентов пожилого возраста, с одинаковой частотой встречаются мужчины и женщины, умеренное и выраженное снижение толерантности к физической нагрузке, умеренное увеличение баллов по ШОКС, частое обращение в поликлинику, стационарного лечения и вызовов скорой медицинской помощи по поводу ССЗ, наличие у 70 % пациентов АГ, СТ – у большинства пациентов, в прошлом перенесенный Q-образующий ИМ, преобладает ГипоРД-тип реагирования сосудистого эндотелия, высокая интенсивность распада интерстициального

коллагена при умеренной интенсивности интерстициального фиброза, выраженная системная воспалительная активация, выраженный оксидативный стресс, увеличение размеров и объемов левого желудочка при несколько уменьшенной толщине его стенок, преобладает промежуточная ФВ и II стадия (псевдонормальный тип ДД).

Дилатационно-дезадаптивный (кластер 4). Для данного фенотипа характерны пациенты пожилого возраста с сопоставимой частотой встречаемости мужчин и женщин, низкой толерантностью к физическим нагрузкам

и высокими баллами по ШОКС, часто обращающиеся в поликлинику по поводу ССЗ, требующие частого стационарного лечения и экстренной медицинской помощи по поводу ССЗ, у всех пациентов данного фенотипа имелась СТ, а АГ – лишь у половины, почти все пациенты в прошлом перенесли ИМ, все имели ГипоРД-тип реагирования сосудистого эндотелия, выраженную интенсивность процессов дегенерации интерстициального коллагена при умеренной и небольшой выраженности процессов интерстициального фиброза, умеренную выраженность системной воспалительной активации с высоким уровнем оксидативного стресса, с дилатированным левым желудочком, низкой ФВ, тонкими стенками левого желудочка, преимущественно псевдонормальным типом ДД.

В литературе исследования, посвященные выделению клинических вариантов/фенотипов ХСН, немногочисленны, при этом авторы используют различные подходы к выделению фенотипов. Так Yu. V. Liskova с соавт. (2018) [8] выявила морфологические и молекулярные фенотипы неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН, А. Г. Арутюнов с соавт. (2015) [9] на основе анализа ряда клинических показателей и данных анамнеза 3500 пациентов с ХСН разделил всех обследуемых на пять фенотипов, V.A. Potabashniy с соавт. (2018) [10] выделил несколько фенотипов у пациентов с ХСН с коморбидной патологией в виде ХОБЛ на основе анализа клинических данных и структурно-функциональных изменений миокарда. Исследования R. Samson (2016) [11] и D. P. Kao (2015) [12] с соавт. посвящены выделению фенотипов у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. R. Samson выделял фенотипы, основой которых стало наличие коморбидной патологии, а D. P. Kao разделил 4113 пациентов с ХСН на 11 клинических вариантов, основываясь на гендерно-анамнестических и клинических показателях пациентов.

В нашем исследовании фенотипическое деление пациентов основывается на комплексном подходе, который заключается в оценке целого ряда показателей, характеризующих ведущие звенья патогенеза развития и прогрессирования ХСН, включая гендерные, клинико-анамнестические данные, маркеры фиброза миокарда, нарушения эндотелиальной функции, оксидативного стресса и воспаления. Похожий подход к выделению фенотипов использовала ранее в исследовании у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса Emilia d'Elia с соавт. [13].

Выбор включенных в исследование показателей был основан на анализе результатов данных современных исследований и концепций и теорий патогенеза ХСН. На наш взгляд, именно метод фенотипического деления является более перспективным по сравнению с поиском идеального маркера у пациентов с ХСН.

Стоит отметить, что для обозначенных нами фенотипов были не просто выделены показатели, которые вносят наибольший вклад в формирование фенотипического деления, но и представлена описательная статистика для каждого фенотипа. Также в ряде работ в исследование не была включена группа пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса. Нами проанализированы показатели у пациентов с ХСН с сохраненной, промежуточной и низкой фракцией выброса.

Заключение

Проведенный анализ с выделением фенотипов свидетельствует о том, что пациенты с ХСН с различными фенотипами имеют клинико-патогенетические особенности. Выделенные нами фенотипы с описательной статистикой могут быть использованы для создания прогностических алгоритмов течения и исхода ХСН с анализом наиболее значимых предикторов у пациентов с определенным фенотипом и формирования группы рисков в зависимости от обозначенного предиктора с расчетом возможного исхода и темпов прогрессирования

ХСН. Результаты исследования могут обеспечить персонализированный подход к профилактике прогрессирования ХСН и ведению пациентов в зависимости от фенотипа, а также помочь в выборе стратегии лечения и терапевтической мишени.

Список литературы

1. Мареев Ю. В., Мареев В. Ю. Характеристика и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар. Кардиология. 2017; 57(54): 19–30. DOI: 10.18087/cardio.2433.
2. Канорский С. Г., Трегубов В. Г., Покровский В. М. Альтернативная терапия ивабрадином у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса. Кардиология. 2011; 51 (8): 39.
3. Лясникова Е. А., Улитин А. М., Тишкова В. М. Генетические детерминанты, ассоциированные с развитием и прогнозом постинфарктного ремоделирования и хронической сердечной недостаточности. Трансляционная медицина. 2018; 5 (1): 15–24.
4. Стройкова Т. Р., Башкина О. А., Мизерницкий Ю. А. Клинико-анамнестическая характеристика и возрастная динамика фенотипов бронхиальной астмы у детей. Астраханский медицинский журнал. 2016; 11 (3): 83–87.
5. Efeovbokhan N., Bhattacharya S. K., Ahokas R. A., Sun Y., Guntaka R. V., Gerling I. C., Weber K. T. Zinc and the prooxidant heart failure phenotype. J Cardiovasc Pharmacol. 2014; 64 (4): 393–400. DOI: 10.1097/JJC.0000000000000125.
6. Березин А. Е., Кремзер А. А., Самура Т. А. Прогностическое значение различных фенотипов циркулирующих эндотелиальных микрочастиц у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: результаты проспективного исследования. Сердце и судины. 2015; 1: С. 22–30.
7. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Артюнов Г. П., Беграбекова Ю. А., Беленков Ю. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал «Сердечная недостаточность». 2017; 18 (1): 3–40. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346.
8. Liskova V., Stadinikov A. A., Salikova S. P. Gender particularities of morphological phenotypes of the right atrial appendage myocardium in patients with chronic heart failure who underwent an open-heart surgery. Almanac of Clinical Medicine. 2018; 46 (4): 355–366. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-4-355-366.
9. Арутюнов А. Г., Драгунов Д. О., Арутюнов Г. П., Рылова А. К., Соколова А. В., Рылова Н. В. Прогностически значимые клинические фенотипы больных с декомпенсацией кровообращения в РФ. Журнал Сердечная Недостаточность. 2015; 16 (5): 270–278. DOI: 10.18087/rhfj.2015.5.2135.
10. Potabashniy V. A. The phenotypes of chronic heart failure in patients with ischemic heart disease combined with chronic obstructive pulmonary disease. Medicni perspektivi. 2018; 23 (3): 161–171. DOI: https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.3(part1).142364.
11. Samson R., Jaiswal A., Ennezat P. V., Cassidy M., Le Jemtel T. H. Clinical Phenotypes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. J Am Heart Assoc. 2016; 5 (1): pii: e002477. DOI: 10.1161/JAHA.115.002477.
12. Kao D. P., Lewsey J. D., Anand I. S., Mossie B. M., Zile M. R., Carson P. E., McKelvie R. S., Komajda M., McMurray J. J., Lindenfeld J. Characterization of subgroups of heart failure patients with preserved ejection fraction with possible implications for prognosis and treatment response. Eur J Heart Fail. 2015; 17 (9): 925–935. DOI: 10.1002/ehf.327.
13. D'Elia E., Vaduganathan M., Gori M., Gavazzi A., Butler J., Senni M. Role of biomarkers in cardiac structure phenotyping in heart failure with preserved ejection fraction: critical appraisal and practical use. Eur J Heart Fail. 2015; 17 (12): 1231–9. DOI: 10.1002/ehf.430.