

## Прогностические алгоритмы прогрессирования хронической сердечной недостаточности в зависимости от клинического фенотипа

Полунина Е. А., Воронина Л. П., Попов Е. А., Беякова И. С., Полунина О. С., Тарасочкина Д. С.

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. Астрахань, Россия

**Цель.** Разработать математическое уравнение (алгоритм) для прогноза развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) в течение трех лет в зависимости от клинического фенотипа.

**Материал и методы.** Были обследованы 345 пациентов с ХСН с различной фракцией выброса левого желудочка (сохраненной, промежуточной, низкой). В группу контроля вошли соматически здоровые лица (n=60). У всех обследуемых были проанализированы 48 показателей, которые, наиболее широко характеризуют патогенез ХСН (гендерно-анамнестические, клинические, инструментальные, биохимические). Для выделения фенотипов использовались дисперсионный и кластерный анализы: метод иерархической классификации и метод k-средних. При разработке алгоритмов использовали метод бинарной логистической регрессии. Для оценки качества полученных алгоритмов использовалось построение ROC-кривой с оценкой показателя AUC (area under the curve, площадь под ROC-кривой).

**Результаты.** У пациентов с ХСН по результатам проведенного кластерного и дисперсионного анализов 48 показателей были выделены и обозначены четыре фенотипа: фиброзно-регидный, фиброзно-воспалительный, воспалительно-деструктивный, дилатационно-дезадаптивный. Для первых трех фенотипов методом бинарной логистической регрессии были разработаны математические модели для осуществления прогноза прогрессирования ХСН в течение трех лет с выделением предикторов для каждого феноти-

па. Принадлежность к дилатационно-дезадаптивному фенотипу по результатам анализа уже является показателем неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН.

**Заключение.** Разработанные алгоритмы на основе выделенных фенотипов обладают высокой диагностической чувствительностью и специфичностью и могут быть рекомендованы для использования в клинической практике.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, фенотип, кластерный анализ, прогноз.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых за проект «Персонализированная диагностика и прогнозирование течения сердечно-сосудистых заболеваний» (МК-6200.2018.7).

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(3):41–47  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-41-47>

Поступила 09/03-2019

Рецензия получена 10/04-2019

Принята к публикации 19/04-2019



### Prognostic algorithms for the progression of chronic heart failure depending on the clinical phenotype

Polunina E. A., Voronina L. P., Popov E. A., Belyakova I. S., Polunina O. S., Tarasochkina D. S.  
Astrakhan State Medical University. Astrakhan, Russia

**Aim.** To develop a mathematical equation (algorithm) to predict the development of chronic heart failure (CHF) for three years, depending on the clinical phenotype.

**Material and methods.** Three hundred forty five patients with CHF with a different left ventricular ejection fraction (preserved, mean, low) were examined. The control group included somatically healthy individuals (n=60). In all patients, 48 parameters that most widely characterize the pathogenesis of CHF (gender-anamnestic, clinical, instrumental, biochemical) were analyzed. To isolate phenotypes, dispersive and cluster analysis was used: the hierarchical classification method and the k-means method. In the development of algorithms we used binary logistic regression method. We used ROC curve to assess the quality of the obtained algorithms.

**Results.** We identified four phenotypes in patients with CHF: fibro-rigid, fibro-inflammatory, inflammatory-destructive, dilated-maladaptive. For the first three phenotypes, a mathematical logistic regression method was used to develop mathematical models for predicting the progression of CHF for three years, with the release of predictors for each phenotype. Belonging to the dilated-maladaptive phenotype according to the results of the analysis is already an indicator of an unfavorable prognosis in patients with CHF.

**Conclusion.** The developed algorithms based on the selected phenotypes have high diagnostic sensitivity and specificity and can be recommended for use in clinical practice.

**Key words:** chronic heart failure, phenotype, cluster analysis, prognosis.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: giliti2@yandex.ru

Тел.: +7 (908) 618-41-78

[Полунина Е. А.\* — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-3679-432X, Воронина Л. П. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-2395-745X, Попов Е. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинического дела и скорой помощи, ORCID: 0000-0002-8471-1592, Беякова И. С. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-1328-1628, Полунина О. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0001-8299-6582, Тарасочкина Д. С. — к.м.н., ассистент кафедры нормальной физиологии, ORCID: 0000-0002-0804-8944].

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

**Funding.** The study was conducted as part of the implementation of RF President grant for state support of young scientists for the project “Personalized diagnostics and prediction of the course of cardiovascular diseases” (МК-6200.2018.7).

Cardiovascular therapy and prevention. 2019;18(3):41–47  
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-41-47

Polunina E.A. ORCID: 0000-0002-3679-432X, Voronina L.P. ORCID: 0000-0002-2395-745X, Popov E.A. ORCID: 0000-0002-8471-1592, Belyakova I.S. ORCID: 0000-0002-1328-1628, Polunina O.S. ORCID: 0000-0001-8299-6582, Tarasochkina D.S. ORCID: 0000-0002-0804-8944.

**Received:** 09/03-2019 **Revision Received:** 10/04-2019 **Accepted:** 19/04-2019

АГ — артериальная гипертензия, ДД — диастолическая дисфункция, ИМ — инфаркт миокарда, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ОТС — относительная толщина стенки, ПЖ — правый желудочек, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СТ — стенокардии напряжения, ФВ — фракции выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШОКС — шкала оценки клинического состояния больного ХСН, ЭхоКГ — эхокардиография, 6МТХ — тест 6-минутной ходьбы, AUC — area under the curve (площадь под ROC-кривой), С1Р — С-терминальный теплопептид коллагена I типа, DT — время замедления раннедиастолического потока, LAVI — индекс объема левого предсердия, PICP — С-терминальный пропептид проколлагена I типа, S/D — отношение максимальных скоростей систолической и диастолической волны в легочных венах, TIMP1 — тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, E/A — отношение скоростей раннего и позднего трансмитрального диастолического потока, IVRT — время изоволюмической релаксации левого желудочка, MMP1 — матриксная металлопротеиназа I типа.

## Введение

К настоящему времени предложено около десятка концепций патогенеза, изучено огромное количество биохимических и инструментальных маркеров развития и прогрессирования, выполнены исследования отечественными и зарубежными учеными и клиницистами и, несмотря на это хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является ведущей проблемой современной медицины. При этом в исследованиях предложены различные пути решения этой проблемы [1–5].

Одним из таких путей является выделение групп пациентов со сходными фенотипическими признаками на основе кластерного анализа [6, 7]. Этот метод отвечает одному из ведущих требований современной медицины — возможности персонализированного подхода. Использование этого метода может способствовать выделению диагностически значимых показателей, патогенетических маркеров ХСН в зависимости от принадлежности пациента к определенному фенотипу, а также может помочь выбрать конкретные патогенетические “точки воздействия” для разработки алгоритмов

прогнозирования течения, прогрессирования ХСН и лечения пациентов.

Цель — разработать математические уравнения (алгоритмы) прогрессирования ХСН в течение 3 лет в зависимости от фенотипа.

## Материал и методы

В исследование были включены 345 пациентов с ХСН, разделенных на группы в зависимости от фракции выброса (ФВ) левого желудочка. Клинико-анамнестическая характеристика обследуемых групп пациентов представлена в таблице 1.

Критерии включения в исследование пациентов: верифицированный диагноз ХСН на фоне: стенокардии напряжения (СТ), артериальная гипертензия (АГ), СТ + АГ, фибрилляция предсердий + перенесенный в прошлом инфаркт миокарда (ИМ), перенесенный в прошлом ИМ давностью не <12 мес.; содержание в крови NT-proBNP (N-terminal pro brain natriuretic peptide — N-терминальный участок мозгового натрийуретического пептида) >125 пг/мл. Критерии исключения: наличие врожденных и приобретенных пороков сердца; кардиохирургическое лечение в анамнезе, в т.ч. стентирование и шунтирование коронарных артерий; заболевания почек с нарушением их функции — развитие признаков

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика обследуемых групп пациентов

Показатель	Пациенты с сохраненной ФВ ЛЖ (50% и >), n=148	Пациенты с промежуточной ФВ ЛЖ (от 40%-49%), n=65	Пациенты с низкой ФВ ЛЖ (<40%), n=132
Возраст, лет	62 [46; 69]	61 [54; 68]	60 [59; 76]
Пол:			
мужчины, n (%)	50 (33,8)	31 (47,7)	64 (48,5)
женщины, n (%)	98 (66,2)	34 (52,3)	68 (51,5)
ФК 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)
6МТХ, 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]

Примечание: для чистоты исследования все группы пациентов были сопоставимы по всем показателям.

почечной недостаточности ( клубочковая фильтрация <60 мл/мин); злокачественные новообразования и аутоиммунные заболевания в анамнезе; инфекционные заболевания и обострение хронических заболеваний на момент включения в исследование; индекс массы тела >40 кг/м<sup>2</sup> и <18,5 кг/м<sup>2</sup>.

В группу контроля (n=60) вошли соматически здоровые лица, у которых по данным электрокардиографии, эхокардиографии (ЭхоКГ), 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 исследования одобрено Этическим комитетом (заседание РНЭК от 17.09.2012 года, протокол № 2). Диагностику ХСН и лечение пациенты получали на основании клинических рекомендаций 2017г [8]. Все обследованные лица дали письменное согласие на участие в исследовании.

Всего в исследовании были проанализированы 48 показателей, которые, наиболее широко характеризуют патогенез ХСН:

— Гендерно-анамнестические и клинические: возраст, пол, баллы по шкале оценки клинического состояния больного ХСН (ШОКС), тест 6-минутной ходьбы (6МТХ), частота обращений в поликлинику, стационарного лечения и вызовов скорой медицинской помощи у по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в течение года, предшествовавшего исследованию, стенокардия напряжения (СТ), артериальная гипертония (АГ), фибрилляция предсердий, перенесенный в прошлом не-Q инфаркт миокарда (ИМ), перенесенный в прошлом Q-образующий ИМ, курение, алкоголь, хронические заболевания легких, сахарный диабет, варикоз вен нижних конечностей. Сбор данных осуществлялся из медицинских карт (анамнез, результаты стандартных методов обследования) обследуемых.

— Инструментальные:

• ЭхоКГ исследование выполняли одним исследователем на ультразвуковом сканере “Vivid 7” (GE DingedUltrasound AS, 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 (ЛЖ), отношение скоростей раннего и позднего трансмитрального диастолического потока (Е/А), время изоволюмической релаксации ЛЖ (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 аппарата — лазерного анализатора микроциркуляции крови

“ЛАКК-02” (ООО НПП “Лазма”, Москва) по предложенной ранее методике (патент на изобретение RUS 243609111.06.2010 и RUS244928202.08.2010);

• Расчет объемной фракции интерстициального коллагена производился по методике предложенной Shirani J, et al. (1992) путем сопоставления результатов электрокардиографии и ЭхоКГ, на основании общего вольтажа комплекса QRS в 12 стандартных отведениях, роста, массы миокарда ЛЖ, рассчитанной по формуле Penn Convention: (%)

$$= (2 - 1,3 \times \frac{\text{общий QRS (мм)} \times \text{рост (м)}}{\text{ММЛЖ (г)}}) \times 100.$$

— Биохимические показатели функционального состояния сосудистого эндотелия, баланса коллагена, воспаления и окислительного 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 (MMP1), нг/мл; тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP1), нг/мл; натрийуретического пептида типа В, пг/мл; трансформирующего ростового фактора β1, нг/мл; С-терминального пропептида проколлагена I типа (PICP), нг/мл; С-терминального телопептида коллагена I типа (C1TP), нг/мл; неоптерина, нг/мл; фракталкина/СХ3СL1, пг/мл; С-реактивного белка, мг/л; общей супероксиддисмутазы (SOD) всех трех типов (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 Jagi K. 1968г в модификации Uchiyama M. и Mihara M. 1995г).

Статистическую обработку полученных результатов проводили в программе STATISTICA версия 12.0, (StatSoft, Inc., США). Для выделения фенотипов среди пациентов с ХСН использовался кластерный анализ: метод иерархической классификации и метод k-средних, и дисперсионный анализ. Уровень статистически значимых различий (p-value) был выбран равным <0,05. Для количественных показателей в выделенных кластерах вычислялись медиана и значение 5-го и 95-го процентиля (Me [5;95]). Нормальность распределения количественных показателей в выделенных кластерах определялась с помощью критерия Шапиро-Уилка и критерия Колмогорова-Смирнова. Для проверки гипотез о гомогенности генеральных дисперсий использовали тест Левене. Исключение коллинеарных дублирующих факторов осуществлялось на основе матрицы показателей корреляции.

При разработке математического уравнения (алгоритма) для осуществления прогноза у пациентов с ХСН в зависимости от выделенного фенотипа использовался метод бинарной логистической регрессии (пошаговый). Значимость разработанных моделей была оценена при помощи Omnibus Test и Hosmer and Lemeshow Test. Для каждой переменной в уравнениях были рассчитаны: β-коэффициент регрессии, стандартная ошибка β-коэффициента, значение статистического критерия Вальда, число степеней свободы. В качестве исходов в моделях использовались два варианта развития ХСН: 1 — ХСН не прогрессирует, 2 — ХСН прогрессирует, т.е. функциональный класс (ФК) ХСН по NYHA в течение

Таблица 2

## Значение показателей для выделенных кластеров/фенотипов

Показатель	Кластер/фенотип 1	Кластер/фенотип 2	Кластер/фенотип 3	Кластер/фенотип 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 микрососудистого эндотелия, %				
Нормореактивно-декрементный	26	24	34	-
Гиперреактивно-декрементный	46	31	2	-
Гипореактивно-декрементный	28	45	64	100
ММР1 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]
ТИМР1, нг/мл	289 [221; 349]	225 [161; 324]	206 [119; 283]	164 [104; 220]
PCRP/CITP	144,4 [107,3; 309,2]	121,1 [55,1; 289]	107,5 [83,4; 134,6]	72 [58; 86]
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]
Фракталики, пг/мл	416 [331; 502]	711 [461; 1812]	830 [560; 2041]	650 [362; 807]
С-реактивный белок, мг/мл	1,8 [0,77; 3,7]	6,3 [1,37; 11,05]	7,1 [1,67; 14,98]	5,4 [1,9; 8,4]
Малоновый диальдегида, мкмоль/мл	3,4 [0,79; 5,8]	6,5 [0,83; 8,7]	7,4 [3,9; 9,2]	8,1 [5,2; 9,9]
Продукты глубокого окисления белков, мкмоль/л	73 [51,1; 112,3]	115,5 [86,7; 289,2]	131,2 [98,4; 301,2]	183,4 [139,9; 304,2]
Общая SOD, 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 ЛЖ	0,65 [0,53; 0,74]	0,58 [0,47; 0,67]	0,50 [0,41; 0,57]	0,34 [0,17; 0,41]
E/A	0,86 [0,73; 0,98]	1,5 [0,96; 2,18]	1,01 [0,64; 1,98]	1,5 [1,23; 2,7]
DT (мс)	273 [203; 379]	191 [142; 351]	192 [123; 245]	164 [119; 193]
Стадия (тип) ДД, %				
I (ригидный)	100	18,3	33,1	-
II (псевдонормальный)		60,6	47,9	66,7
III (рестриктивный)		21	18,9	33,3

3 лет увеличится, минимум, на 1 пункт. Также рассчитывалась прогностическая критериальная валидность теста (г-коэффициент валидности). Для оценки качества полученных моделей использовалось построение ROC-кривой с оценкой показателя AUC (area under the curve, площадь под ROC-кривой). Значение AUC в диапазоне 0,7-0,8 указывало на хорошее качество полученной математической модели. При сравнении качественных данных использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Критический уровень статистической значимости коэффициентов принимали равным 0,05.

Закупка необходимых реактивов для исследования осуществлялась при финансовой поддержке гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых за проект “Персонализированная диагностика

и прогнозирование течения сердечно-сосудистых заболеваний” (МК-6200.2018.7).

## Результаты

В результате анализа 48 показателей было установлено, что группа обследуемых пациентов является весьма гетерогенной. На основании этого на первом этапе исследования была предпринята попытка определить у обследуемых пациентов с ХСН принадлежность к фенотипу.

Для этого был использован метод иерархической классификации. В результате все пациенты выборки были объединены как минимум в 4 группы

(кластеры). Отсюда следует, что для более подробного рассмотрения группировок следует задать их количество равным 4.

Анализ составляющих кластеров проводили методом  $k$  — средних, а для оценки вклада каждого исследуемого показателя в разделении популяции пациентов с ХСН на кластеры (фенотипы) использовали дисперсионный анализ. При дисперсионном анализе учитывалось, что чем меньше значение внутригрупповой и больше значение межгрупповой дисперсии и значения критерия Фишера, 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  $<0,05$ , т.е. показатели, вносящие наибольший вклад в разделение пациентов с ХСН на фенотипические группы.

В таблице 2 представлены результаты кластерного анализа с описательной статистикой каждого кластера/фенотипа.

Исходя из данных описательной статистики выделенные 4 фенотипа были обозначены как: 1 кластер — фиброзно-регидный фенотип ( $n=58/16,8\%$ ), 2 кластер — фиброзно-воспалительный фенотип ( $n=109/31,6\%$ ), 3 кластер — воспалительно-деструктивный фенотип ( $n=142/41,2\%$ ), 4 кластер — дилатационно-дезадаптивный фенотип ( $n=36/10,4\%$ ).

На втором этапе исследования была предпринята попытка разработать для каждого выделенного фенотипа алгоритм (уравнение) прогрессирования ХСН в течение 3 лет. Для этого, для каждого фенотипа на основе матрицы показателей корреляции были исключены коллинеарные дублирующие факторы (анализировались все 48 показателей указанных выше). Затем с использованием метода бинарной логистической регрессии предпринята попытка разработки математической модели для осуществления прогноза прогрессирования ХСН с расчетом коэффициента вероятности по формуле:  $p=1/(1+e^{-z})$ , где  $p$  — вероятность наступления события (в случае прогрессирования ХСН в течение 3 лет),  $e$  — константа 2,72 (основание натурального логарифма). При этом для каждого из фенотипов из нескольких десятков уравнений логит-регрессии было отобрано уравнение с самой высокой точностью предсказания.

**Алгоритм прогнозирования трехлетнего прогрессирования ХСН фиброзно-регидного фенотипа.** При пошаговом включении переменных (предикторов) у пациентов с ХСН с данным фенотипом было выявлено, что с одним предиктором LAVI обеспечивался уровень конкордации в 75,1%, тогда как с двумя предикторами LAVI и PICP/CITP эта величина составила уже 82,8%, т.е. второй предиктор увеличил уровень конкордации на 7,7%. Окончательный алгоритм для данного

фенотипа имел следующий вид:  $p=1/(1+e^{-z})$ , где  $z=0,041 \cdot \text{PICP/CITP}+0,695 \cdot \text{LAVI}-38,012$ . Диагностическая чувствительность прогностической модели 71%, диагностическая специфичность теста 89%, точность 83%. Прогностическая ценность положительного результата 79%, прогностическая ценность отрицательного результата составила 15%. Коэффициент валидности  $r=0,69$ . Значение AUC составило 0,73.

**Алгоритм прогнозирования трехлетнего течения ХСН фиброзно-воспалительного фенотипа.** При пошаговом включении переменных (предикторов) у пациентов с ХСН с данным фенотипом было выявлено, что с одним предиктором TGF-beta1 (трансформирующий ростовой фактор бета) обеспечивался уровень конкордации в 79,2%, тогда как с двумя предикторами TGF-beta1 и фракталкином эта величина составила уже 88,9%, т.е. второй предиктор увеличил уровень конкордации на 9,7%. Окончательный алгоритм для данного фенотипа имел следующий вид:  $p=1/(1+e^{-z})$ , где  $z=0,391 \cdot \text{TGF-beta1}+0,013 \cdot \text{фракталкин}-16,792$ . Диагностическая чувствительность прогностической модели 89,7%, диагностическая специфичность теста 87,8%, точность (диагностическая эффективность теста) 88,9%. Прогностическая ценность положительного результата составила 92,4, Прогностическая ценность отрицательного результата составила 16,3%. Коэффициент валидности  $r=0,71$ . Значение показателя AUC = 0,74.

**Алгоритм прогнозирования трехлетнего течения ХСН воспалительно-деструктивного фенотипа.** При пошаговом включении переменных (предикторов) у пациентов с ХСН с данным фенотипом было выявлено, что с одним предиктором MMP1 обеспечивался уровень конкордации в 68,5%, тогда как с двумя предикторами MMP1 и фракталкином эта величина составила уже 77,8%, с тремя предикторами MMP1, фракталкином и КДО — 86,6%. Окончательный алгоритм для данного фенотипа имел следующий вид:  $p=1/(1+e^{-z})$ , где  $z=0,161 \cdot \text{КДО}+0,013 \cdot \text{фракталкин}+1,998 \cdot \text{MMP1}-45,852$ . Диагностическая чувствительность прогностического алгоритма — 88,3%, диагностическая специфичность теста составила 77,2%, точность — 86,6%. Прогностическая ценность положительного результата 95,5%, прогностическая ценность отрицательного результата составила 45,1%. Коэффициент валидности  $r=0,69$ . Значение показателя AUC составило 0,74.

В группе пациентов с дилатационно-дезадаптивным фенотипом осуществить корректный прогноз 3-летнего прогрессирования не представлялось возможным, поскольку из 36 пациентов у 19 была диагностирована ХСН IV ФК, в т.ч. у 9 — ХСН III стадии. Из 17 пациентов с ХСН IIБ стадии, III ФК у 10 наступил летальный исход до достижения трехлетней точки исследования. У 7 пациентов, достиг-



ших трехлетней точки исследования, наблюдалось прогрессирование ХСН. Всего летальность в этой группе составила 81% (n=29), т.е. принадлежность к этому фенотипу уже является показателем неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН.

## Обсуждение

По результатам анализа данных обследуемых пациентов с ХСН обращал на себя внимание факт высокой гетерогенности изучаемой группы по анализируемым показателям, отмеченный ранее в исследованиях других авторов [9, 10]. Также в литературе представлены исследования свидетельствующие, что изначальный факт деления пациентов с ХСН только в зависимости от ФВ ЛЖ, недостаточен для идентификации конкретного фенотипа или лежащей в основе патофизиологии ХСН у конкретного пациента [11, 12]. В исследовании [13] установили, что риск смертности при ХСН линейно увеличивается у пациентов с ФВ ЛЖ <45%, однако было доказано, что данные о выживаемости не различались у пациентов как с сохраненной, так и с низкой ФВ. Рядом авторов установлено, что наличие коморбидной патологии оказывает значительное влияние на течение и темпы прогрессирования ХСН и, соответственно, должно быть учтено при фенотипическом делении пациентов [11, 14]. Еще одним фактором, популяризирующим метод деления пациентов с ХСН на фенотипы, является увеличение доли пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ и отсутствие эффективного лечебного подхода, что, в свою очередь, обусловлено пробелами в знаниях о ведущих звеньях патогенеза у данной группы пациентов. При этом авторы исследований используют разные подходы к фенотипическому делению пациентов с ХСН — морфологические и молекулярные показатели [15], ряд клинических показателей и данных анамнеза [16], структурно-функциональные изменения миокарда и гендерно-анамнестические показатели [17].

В представленном исследовании фенотипическое деление пациентов основывалось на комплексном подходе, с оценкой целого ряда показателей, характеризующих ведущие звенья патогенеза развития и прогрессирования ХСН, включая гендерные, клиничко-анамнестические показатели, маркеры фиброза миокарда, нарушения эндотелиальной функции, окислительного стресса и воспаления. В результате кластерного анализа было выделено 4 кластера/фенотипа ХСН — фиброзно-регидный, фиброзно-воспалительный, воспалительно-деструктивный, дилатационно-дезапативный. Наибольшее число пациентов были отнесены к третьему и второму фенотипу — фиброзно-воспалительный и воспалительно-деструктивный. Похожий подход к делению на фенотипы пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ранее использован в исследовании 2015г [18]. При этом, как и в других исследованиях,

было установлено, что значительный вклад в фенотипическое деление пациентов с ХСН, безусловно, вносят такие показатели как ФВ ЛЖ, возраст пациентов, выраженность клинических проявлений, наличие АГ и СТ, показатели ремоделирования миокарда, а также маркеры фиброза. Стоит отметить, что кардиофиброз в настоящее время рассматривается, как один из ведущих факторов патогенеза ХСН, особенно у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ [19, 20]. Возможно, данный факт обуславливает то, что в разработанных алгоритмах прогрессирования ХСН для каждого из фенотипов из всех 48 показателей в двух алгоритмах в качестве предикторов (переменные обеспечивающие высокий уровень конкордации) выступают маркеры кардиофиброза (P1C/P1CTP, TGF-beta1). Всего предложены 3 алгоритма с высокой прогностической значимостью, разработанные с помощью метода бинарной логистической регрессии и ROC-анализа для фиброзно-регидного, фиброзно-воспалительного, воспалительно-деструктивного фенотипов. Принадлежность к четвертому дилатационно-дезапативному фенотипу уже является показателем неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН. Похожие исследования представлены в литературе, но чаще авторы этих исследований предлагают математические модели для выделенных ими фенотипов для прогнозирования выживаемости пациентов с ХСН [21]. Самыми известными из предложенных алгоритмов являются Нева-75 и Сиэттлская модель сердечной недостаточности (SHFM), каждая из которых обладает рядом ограничений [22]. Предложенный [23] алгоритм оценки выживаемости пациентов с ХСН разработан только для пациентов с низкой ФВ. При создании алгоритмов в настоящем исследовании были учтены показатели, отражающие ряд основных звеньев патогенеза развития и прогрессирования ХСН, а в группу пациентов с ХСН вошли пациенты как с сохраненной, с промежуточной, так и с низкой ФВ ЛЖ.

## Заключение

Разработанные алгоритмы на основе выделенных фенотипов обладают высокой диагностической чувствительностью и специфичностью и могут быть рекомендованы для использования в клинической практике.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых за проект “Персонализированная диагностика и прогнозирование течения сердечно-сосудистых заболеваний” (МК-6200.2018.7).

## Литература/References

- Mareev YV, Mareev VY. Characteristics and treatment of hospitalized patients with CHF. *Kardiologiya*. 2017;57(4S):19-30. (In Russ.) Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Характеристика и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар. *Кардиология*. 2017;57(4S):19-30. doi:10.18087/cardio.2433.
- Nadar SK, Shaikh MM. Biomarkers in Routine Heart Failure Clinical Care. *Card Fail Rev*. 2019;5(1):50-6. doi:10.15420/cfr.2018.27.2.
- Osipova OA, Nagibina AI, Komisov AA, et al. Pathomorphological mechanisms for regulation of myocardial fibrosis formation in patients with chronic heart failure with underlying ischemic heart disease. *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(5(98)):357-64. (In Russ.) Осипова О.А., Нагибина А.И., Комисов А.А. и др. Патоморфологические механизмы регуляции образования миокардиального фиброза у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца. *Журнал сердечная недостаточность*. 2016;17(5(98)):357-64. doi:10.18087/RHFJ.2016.5.2137.
- Drapkina OM, Shepel RN, Deeva TA. Prognostic significance of galectin-3 level assessment in metabolic syndrome patients with heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):82-6. (In Russ.) Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Деева Т.А. Прогностическое значение определения уровня галектина-3 у пациентов с метаболическим синдромом и хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):82-6. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-82-86.
- Martynovich TV, Akimova NS, Fedotov EA, et al. Gene polymorphism in association with atherosclerosis development and cognition disorders in patients with ischemic chronic heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(1):30-4. (In Russ.) Мартынович Т.В., Акимова Н.С., Федотов Э.А. и др. Полиморфизм генов, ассоциированных с развитием атеросклероза, и когнитивные расстройства у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(1):30-4. doi:10.15829/1728-8800-2015-1-30-4.
- Efeovbokhan N, Bhattacharya SK, Ahokas RA, et al. Zinc and the prooxidant heart failure phenotype. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014;64(4):393-400. doi:10.1097/FJC.0000000000000125.
- Samson R, Jaiswal A, Ennezat PV, et al. Clinical Phenotypes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(1):pii:e002477. doi:10.1161/JAHA.115.002477.
- Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(1):3-40. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Хроническая СН (ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017;18(1):3-40. doi:10.18087/rhfj.2017.1.2346.
- Shah AM, Solomon SD. Phenotypic and pathophysiological heterogeneity in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1716-7. doi:10.1093/eurheartj/ehs124.
- Iorio A, Pozzi A, Senni M. Addressing the Heterogeneity of Heart Failure in Future Randomized Trials. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(3):197-202. doi:10.1007/s11897-017-0332-1.
- Cleland JG, Pellicori P, Dierckx R. Clinical trials in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Heart Fail Clin*. 2014;10(3):511-23. doi:10.1016/j.hfc.2014.04.011.
- De Keulenaer GW, Brutsaert DL. The heart failure spectrum: time for a phenotype-oriented approach. *Circulation*. 2009;119(24):3044-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.870006.
- Douglas SL, Philimon G, Ramachandran S, et al. Relation of Disease Pathogenesis and Risk Factors to Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2009;119:3070-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.815944.
- Potabashniy VA. The phenotypes of chronic heart failure in patients with ischemic heart disease combined with chronic obstructive pulmonary disease. *Medicni perspektivi*. 2018;23(3):161-71. doi:10.26641/2307-0404.2018.3(part1).142364.
- Liskova V, Stadnikov AA, Salikova SP. Gender particulars of morphological phenotypes of the right atrial appendage myocardium in patients with chronic heart failure who underwent an open heart surgery. *Alman Clin Med*. 2018;46(4):355-66. doi:10.18786/2072-0505-2018-46-4-355-366.
- Arutyunov AG, Dragunov DO, Arutyunov GP, et al. Prognostically significant clinical phenotypes of patients with circulatory decompensation in the Russian Federation. *Russian Heart Failure Journal*. 2015;16(5):270-8. (In Russ.) Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Прогностически значимые клинические фенотипы больных с декомпенсацией кровообращения в РФ. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2015;16(5):270-8. doi:10.18087/rhfj.2015.5.2135.
- Kao DP, Lewsey JD, Anand IS, et al. 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):925-35. doi:10.1002/ehf.327.
- D'Elia E, Vaduganathan M, Gori M, et al. 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.
- Fukui M, Goda A, Komamura K, et al. Changes in collagen metabolism account for ventricular functional recovery following beta-blocker therapy in patients with chronic heart failure. *Heart Vessels*. 2016;31(2):173-82. doi:10.1007/s00380-014-0597-1.
- Ravassa S, Trippel T, Bach D, et al. Biomarker-based phenotyping of myocardial fibrosis identifies patients with heart failure with preserved ejection fraction resistant to the beneficial effects of spironolactone: results from the Aldo-DHF trial. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(9):1290-9. doi:10.1002/ehf.1194.
- Kostenko VA, Sitnikova MYu, Skorodumova EA, et al. New Scale for Assessment of Prognosis of Survival for Two Years After Hospitalization Because of Acute Decompensation of Heart Failure. *Kardiologiya*. 2017;57(6):33-9. (In Russ.) Костенко В.А., Ситникова М.Ю., Скородумова Е.А. и др. Новая шкала оценки двухлетнего прогноза выживаемости для пациентов, госпитализированных в многопрофильный стационар по поводу острой декомпенсированной СН. *Кардиология*. 2017;57(6):33-9. doi:10.18565/cardio.2017.6.33-39.
- Shlyakhto EV, Sitnikova MYu, Lelyavina TA, et al. Current algorithms for evaluation of prognosis in patients with CHF. Comparative characteristics of BNP — age-related model of SurVivAl (NEVA-75) and Seattle Heart Failure Model in patients aged 75–85 years. *Russian Heart Failure Journal*. 2009;10(1):4-7. (In Russ.) Шляхто Е.В., Ситникова М.Ю., Лелявина Т.А. и др. Современные алгоритмы оценки прогноза у больных ХСН. Сравнительная характеристика МНП-возрастной модели выживаемости (Нева-75) и Сиэттлской модели СН (SEATTLE HEART FAILURE MODEL) у больных 75–85 лет. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2009;10(1):4-7. doi:10.18087/rhfj.2009.1.1153.
- Prokopova LV, Sitnikova MYu. Calculator "Available prognosis": Method of evaluation for predicting survival of patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Kardiologiya*. 2018;58(S5):30-6. (In Russ.) Проколова Л.В., Ситникова М.Ю. Калькулятор "Доступный прогноз" — способ качественной оценки выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология*. 2018;58(S5):30-6. doi:10.18087/cardio.2438.