

Клинико-инструментальные и лабораторные предикторы отдаленных исходов у больных, перенесших острую декомпенсацию хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Замятин Р. А.¹, Джioева О. Н.¹, Калайджян Е. П.¹, Рогожкина Е. А.¹, Тимофеев Ю. С.¹, Метельская В. А.¹, Веденикин Т. Ю.², Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия; ²ГБУЗ "Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева ДЗМ". Москва, Россия

Цель. Оценить связь показателей внутрисердечной гемодинамики, клинических параметров и уровней циркулирующих матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типов (ММП-2, ММП-9) и их тканевого ингибитора 1 типа (ТИМП-1) с неблагоприятным исходом у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ).

Материал и методы. Было включено 160 человек 47-96 лет, госпитализированных с признаками острой декомпенсации СНсФВ. Всем пациентам проводилась трансторакальная эхокардиография и лабораторное обследование с определением уровня N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида. В образцах сыворотки крови методом иммуноферментного анализа определялись уровни ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1.

Результаты. По данным однофакторного регрессионного анализа получены значимые ассоциации с вероятностью достижения первичной комбинированной конечной точки: наличие ишемической болезни сердца (ИБС) в анамнезе, сниженная систолическая функция правого желудочка, превышение уровня N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида >2514 пг/мл и для ММП-2 >361 нг/мл. При включении этих параметров в многофакторную регрессионную модель статистическую значимость сохранили превышение уровня ММП-2 >361 нг/мл и наличие ИБС в анамнезе.

Заключение. Продemonстрирована связь превышения уровня ММП-2 >361 нг/мл при поступлении, наличия ИБС в анамнезе с неблагоприятным исходом у пациентов после декомпенсации хронической СНсФВ в течение года.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, матриксные металлопротеиназы, смерть от всех причин, повторная госпитализация.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 22/04-2026

Рецензия получена 06/05-2026

Принята к публикации 08/06-2026



Для цитирования: Замятин Р. А., Джioева О. Н., Калайджян Е. П., Рогожкина Е. А., Тимофеев Ю. С., Метельская В. А., Веденикин Т. Ю., Драпкина О. М. Клинико-инструментальные и лабораторные предикторы отдаленных исходов у больных, перенесших острую декомпенсацию хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(7):4883. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4883. EDN: ZIAHTA

Clinical and paraclinical predictors of long-term outcomes in patients with acute decompensated heart failure with preserved ejection fraction

Zamyatin R. A.¹, Dzhoieva O. N.¹, Kalaydzhyan E. P.¹, Rogozhkina E. A.¹, Timofeev Yu. S.¹, Metelskaya V. A.¹, Vedenikin T. Yu.², Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia; ²Veresaevo City Clinical Hospital. Moscow, Russia

Aim. To evaluate the association between intracardiac hemodynamics, clinical parameters, and levels of circulating matrix metalloproteinase-2 and -9 (MMP-2, MMP-9), and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1), with adverse outcomes in patients with acute decompensated heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF).

Material and methods. One hundred and sixty patients aged 47-96 years hospitalized with acute decompensated HFpEF were included. All patients underwent transthoracic echocardiography and laboratory testing, including determination of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) level. Serum samples

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: zamyatinr99@mail.ru

[Замятин Р. А. — аспирант лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, ORCID: 0009-0002-4349-3047, Джioева О. Н. — д.м.н., руководитель лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Калайджян Е. П. — к.м.н., н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-1337-6499, Рогожкина Е. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, ORCID: 0000-0001-8993-7892, Тимофеев Ю. С. — к.м.н., руководитель лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н.В. Перовой, ORCID: 0009-0000-5115-4163, Метельская В. А. — д.б.н., профессор, г.н.с. лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н.В. Перовой, ORCID: 0000-0001-8665-9129, Веденикин Т. Ю. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0001-5321-676X, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Адреса организаций авторов: ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Петроввергский пер., д. 10, стр. 3, Москва, 101990, Россия; ГБУЗ "Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева ДЗМ", ул. Лобненская, д. 10, Москва, 127644, Россия.

Addresses of the authors' institutions: National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Petroverigskiy Lane, 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia; Veresaevo City Clinical Hospital, Moscow, Lobnenskaya str., 10, Moscow, 127644, Russia.

were analyzed for MMP-2, MMP-9, and TIMP-1 using enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. Univariate regression analysis revealed significant associations with primary composite endpoint as follows: prior coronary artery disease (CAD), reduced right ventricular systolic function, and elevated NT-proBNP >2514 pg/mL and MMP-2 levels >361 ng/mL. When these parameters were included in the multivariate regression model, MMP-2 levels >361 ng/mL and prior CAD retained statistical significance.

Conclusion. An association was demonstrated between MMP-2 levels >361 ng/mL on admission and a history of CAD with an adverse outcome in patients after decompensated chronic HFpEF within a year.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, matrix metalloproteinases, all-cause mortality, readmission.

Relationships and Activities: none.

Zamyatin R. A.* ORCID: 0009-0002-4349-3047, Dzhioeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Kalaydzhyan E. P. ORCID: 0000-0003-1337-

6499, Rogozhkina E. A. ORCID: 0000-0001-8993-7892, Timofeev Yu. S. ORCID: 0009-0000-5115-4163, Metelskaya V. A. ORCID: 0000-0001-8665-9129, Vedenikin T. Yu. ORCID: 0000-0001-5321-676X, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
zamiatin99@mail.ru

Received: 22/04-2026

Revision Received: 06/05-2026

Accepted: 08/06-2026

For citation: Zamyatin R. A., Dzhioeva O. N., Kalaydzhyan E. P., Rogozhkina E. A., Timofeev Yu. S., Metelskaya V. A., Vedenikin T. Yu., Drapkina O. M. Clinical and paraclinical predictors of long-term outcomes in patients with acute decompensated heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(7): 4883. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4883. EDN: ZIAHTA

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ММП — матриксная металлопротеиназа, ОДСНсФВ — острая декомпенсация сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, ПККТ — первичная комбинированная конечная точка, ПЖ — правый желудочек, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ТИМП — тканевый ингибитор ММП, ТР — трикуспидальная регургитация, ФВ — фракция выброса, ФЛ/ТП — фибрилляция/трепетание предсердий, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, E/e' — отношение скорости раннего диастолического наполнения к ранней диастолической скорости движения митрального кольца, Me [Q25-Q75] — медиана [интерквартильный размах], FAC RV — фракция укорочения правого желудочка, HR — hazard ratio (отношение рисков), NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, RV S' — систолическая скорость экскурсии кольца трикуспидального клапана, TAPSE — Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана).

Введение

Под декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (СН) с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) понимают клинический синдром, характеризующийся нарастающими признаками застоя как по большому, так и по малому кругу кровообращения [1] у пациентов с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) >50%. Несмотря на широко применяемые методы лучевой, ультразвуковой и лабораторной диагностики, остаются нерешенные проблемы диагностической и прогностической верификации нарушений внутрисердечной гемодинамики и нарастания застойных явлений — неспецифичность симптомов, межоператорская вариабельность трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), нестабильность уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у отдельных групп пациентов [2]. Важнейшую роль в диагностике ХСНсФВ играет полный протокол ЭхоКГ с детальной характеристикой показателей давления наполнения ЛЖ, но в реальной практике это не всегда реализуется: индексированный объем (ИОЛП) левого предсердия (ЛП) указывают лишь 56,8% специалистов, отношение скорости раннего диастолического наполнения к ранней диастолической скорости движения митрального кольца (E/e') — 51,6%, систолическую экскурсию кольца трикуспидального клапана (TAPSE) — 60% [3].

Ключевую роль в патогенезе ХСНсФВ играет процесс ремоделирования миокарда, развивающегося вследствие персистирующего воспаления [4]. Ремоделирование миокарда сказывается как на ге-

модинамических параметрах: снижении времени замедления раннего трансмитрального потока, увеличении расчетного систолического давления в легочной артерии и скорости трикуспидальной регургитации (ТР), так и на структурных параметрах: увеличении массы миокарда ЛЖ, объема ЛП, жесткости ЛЖ, скорости движения латеральной и септальной частей митрального кольца и т.д. Повышение давления в левых камерах сердца и малом круге кровообращения передается в т.ч. и на правый желудочек, приводя к нарушению его систолической функции [5]. Таким образом, ремоделирование миокарда при ХСНсФВ носит бивентрикулярный характер, что во многом обуславливает декомпенсацию и неблагоприятный исход заболевания.

Примечательно, что на прогноз пациентов после перенесенной острой декомпенсации ХСНсФВ значимо влияют повторные госпитализации в течение года — наиболее неблагоприятный исход имеют пациенты, повторно попавшие в отделение кардиореанимации в первые 3 мес. после выписки. По данным российских исследований до трети пациентов погибает из-за сердечно-сосудистого события уже через 1 мес. после выписки [6].

Принимая во внимание вклад процессов ремоделирования и воспалительных реакций в развитие и прогрессирование диастолической дисфункции и, как следствие, нарастание застойных явлений у пациентов с ХСНсФВ, перспективным направлением является анализ биомаркеров, отражающих интенсивность процессов структурных изменений миокарда. Классический биомаркер СН — NT-proBNP значимо коррелирует с тяжестью

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) характеризуется высоким риском повторной госпитализации и высокой летальностью в течение года. Универсальных предикторов неблагоприятного исхода у таких больных нет.
- Идет поиск универсальных маркеров, ассоциированных с процессами нарушения гемодинамики и системного застоя у пациентов с острой декомпенсацией ХСНсФВ, их влияние на отдаленный прогноз. В качестве потенциальных биологических маркеров рассматриваются матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы — прямые участники дезадаптивного ремоделирования межклеточного матрикса в ответ на стрессовые факторы.

Что добавляют результаты исследования?

- Впервые в России проведена оценка уровня биомаркеров ремоделирования миокарда матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типов (ММП-2 и ММП-9), тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы 1 и их соотношения, у пациентов с острой декомпенсацией ХСНсФВ. Выявлено, что превышение уровня ММП-2 >361 нг/мл статистически-значимо ассоциировано с неблагоприятным прогнозом в течение 1 года после выписки из стационара.

Key messages

What is already known about the subject?

- Acute decompensated heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is characterized by a high risk of readmission and high mortality within 1 year. There are no universal predictors of adverse outcomes in these patients.
- A search is underway for universal markers associated with hemodynamic impairment and systemic congestion in patients with acute decompensated HFpEF and their impact on long-term prognosis. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors, which are directly involved in maladaptive extracellular matrix remodeling in response to stress factors, are considered as potential biological markers.

What might this study add?

- For the first time in Russia, levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 (MMP-2 and MMP-9), tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 1, and their ratios were assessed in patients with acute decompensated HF with EF. MMP-2 levels exceeding 361 ng/ml were found to be significantly associated with an unfavorable prognosis within one year after hospital discharge.

застойных явлений, однако на его уровень оказывают влияние и другие факторы: ожирение, фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, женский пол, вмешательства на сердце и др. [7]. В связи с этим интерес вызывают биомаркеры, напрямую участвующие в перестройке белков внеклеточного матрикса — металлопротеиназы, которые могут повысить точность прогнозирования течения заболевания и выделить пациентов более высокого риска.

Данные белки-гидролазы участвуют в процессах регенерации, воспаления и клеточной пролиферации, а их функция в нормальных условиях регулируется специфическими тканевыми ингибиторами (тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ — ТИМП) [8]. Было показано, что дисбаланс между матриксной металлопротеиназой (ММП) и их ингибиторами ассоциирован с течением онкологических заболеваний, СН, остеоартрита и ревматоидного артрита [9]. Наибольший интерес при сердечно-сосудистых заболеваниях представляют ММП группы желатиназ: ММП-2, ММП-9 и их

специфический тканевой ингибитор 1 (ТИМП-1). Ранние работы продемонстрировали влияние острого миокардиального повреждения и СН со сниженной ФВ на уровни ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1. Кроме того, в этих исследованиях была выявлена прямая корреляция с уровнем NT-proBNP и объемом ЛЖ [10]. Схожие данные были продемонстрированы при течении дилатационной кардиомиопатии — у таких пациентов экспрессия белков, участвующих в реорганизации клеточного матрикса, в т.ч. ММП-9 и ТИМП-1 значительно повышалась [11]. Таким образом, в литературе описана прогностическая ценность ММП класса желатиназ и их ингибитора при СН с низкой ФВ ЛЖ, тогда как при сохраненной ФВ прогностическое значение этих белков остается недостаточно изученным.

Цель исследования — оценить связь показателей внутрисердечной гемодинамики, клинических параметров и уровней циркулирующих ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 с неблагоприятным исходом у пациентов с острой декомпенсацией хронической СН (ОДСНсФВ).

Материал и методы

Работа проводилась в рамках госпитального регистра пациентов с ОДСНсФВ "ГРИФ" — номер NCT06114498 на ClinicalTrials.gov. Протокол одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России № 04-05/23 от 18.09.2023. Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Через 12 мес. с участниками или их родственниками устанавливался телефонный контакт для оценки конечных точек: смерти от всех причин, повторной госпитализации по поводу острой декомпенсации СН. В случае невозможности установить телефонный контакт сбор информации проводился из единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС).

Критерии включения в исследование: госпитализация с клинической картиной ОДСНсФВ (одышка, ортопноэ, клиника "сердечной астмы" и/или "отека легких") в городскую клиническую больницу им. В. В. Вересаева г. Москвы с 20.09.2023 по 19.01.2025; уровень NT-proBNP >450 пг/мл у пациентов <55 лет; >900 пг/мл у пациентов 55-75 лет; >1800 пг/мл у пациентов >75 лет; ФВ ЛЖ ≥50%; показатели ЭхоКГ, согласующиеся с наличием признаков повышенного давления наполнения и диастолической дисфункции ЛЖ; подписание информированного согласия на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Критерии не включения: острый коронарный синдром и тромбоэмболия легочной артерии при поступлении, клапанные пороки сердца (за исключением вторичной митральной или трикуспидальной регургитации умеренной степени), злокачественное новообразование (в активной стадии, выявление в период госпитализации).

В исследование было включено 160 пациентов, госпитализированных с признаками ОДСНсФВ. Мужчин было 25,6% (n=41), а женщин — 74,4% (n=119). У всех пациентов проводился сбор анамнестических и антропометрических данных: наличие сопутствующей патологии, терапия на амбулаторном этапе, пол, рост и вес, индекс массы тела, окружность талии и выполнялось физикальное обследование.

Взятие образцов крови из кубитальной вены проводилось в первые 10 мин после поступления в отделение кардиореанимации до начала лечения. Для биохимических и иммунохимических исследований была получена сыворотка крови (центрифугирование 2000 g, в течение 15 мин). Рутинные лабораторные исследования включали определение уровня NT-proBNP, концентрация которого определялась иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Maglumi 2000 (Snibe, Китай) с применением набора Maglumi NT-proBNP Assay с аналитической чувствительностью (нижний лимит детекции 5,0 пг/мл, и калибровочным диапазоном до 35000 пг/мл. Для иммуноферментных исследований кровь замораживалась при -20 °C, и далее хранилась при температуре -80 °C в лаборатории "Банк биологического материала" "НМИЦ ТПМ" Минздрава России до момента проведения анализа.

Концентрации ММП-2 и ММП-9 определялись в сыворотке крови, разведенной фосфатным буфером согласно инструкции производителя с применением наборов реактивов Cloud Clone (КНР/США) с аналитической чувствительностью (лимитом детекции) 0,114 и 0,122 нг/мл, соответственно, и калибровочным диапазоном 0,312-20,0 и 0,15-10,0 нг/мл. Уровень ТИМП-1 определялся в раз-

денной фосфатным буфером сыворотке крови согласно инструкции производителя с применением набора компании RayBiotech (США) с аналитической чувствительностью 40 пг/мл и калибровочным диапазоном 25-18000 пг/мл. Анализ проводился с применением анализатора Multiskan FC (Thermo, США).

Инструментальное обследование: в течение первых 10-30 мин (до введения диуретика) всем пациентам, поступившим в отделение, выполнялись электрокардиография и ЭхоКГ в соответствии с порядками и стандартами оказания медицинской помощи. Трансторакальное ЭхоКГ выполнялось в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями с определением параметров систолической функции обоих желудочков, давления наполнения ЛЖ, диастолической функции ЛЖ (ИОЛП, E/e', скорость TP, TAPSE, фракционное изменение площади правого желудочка (ПЖ) (FAC RV), систолическая скорость экскурсии кольца трикуспидального клапана (RV S'); верификация конгестивного статуса проводилась с помощью ультразвукового исследования легких, нижней полой вены, печеночных и воротной, а также почечных вен до начала диуретической терапии, приоритизация осуществлялась в соответствии с тяжестью общего состояния больного.

Всего удалось установить статус 145 пациентов. Первичная комбинированная конечная точка (ПККТ) включала: смерть от всех причин в течение 12 мес. с момента выписки, повторную госпитализацию по поводу ОДСНсФВ, острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в период наблюдения.

Статистический анализ проводился в программе SPSS Statistics v 26.0 (США). Для качественных параметров определялись частоты (%), различия оценивались с помощью критерия χ^2 Пирсона. Количественные данные представлялись в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q25-Q75]) при распределении, отличным от нормального. Нормальность распределения определялась критерием Шапиро-Уилка (при числе исследуемых <50) и критерием Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых >50). Группы сравнивались при помощи критерия Манна-Уитни. Связь между количественными параметрами оценивалась при помощи корреляционного анализа Спирмена. Для биомаркеров пороговые уровни определялись при помощи ROC-анализа и расчета индекса Юдена. Отдаленные исходы анализировались при помощи пропорциональной модели рисков Кокса, где определялись отношение рисков (hazard ratio, HR) и 95% доверительный интервал (ДИ). Интервал наблюдения включал период от момента выписки до 12 мес. или до достижения события. В многофакторный анализ были включены статистически значимые параметры по данным однофакторного анализа с принудительным включением пола и возраста в модель. При проверке всех статистических гипотез уровень значимости был принят <0,05.

Результаты

В таблице 1 представлена общая характеристика исследуемых больных. Все пациенты получали лечение согласно актуальным клиническим рекомендациям [1]. Ведущей причиной госпитализации (79,4%) являлась неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ). При этом наблюдалось сочетание неконтролируемого течения АГ и брадиаритмий

Таблица 1

Общая характеристика группы и пациентов, достигших и не достигших ПККТ

Показатель	Все пациенты (n=145)	Достигшие ПККТ (n=44)	Недостигшие ПККТ (n=101)	p
Возраст, лет, Ме [Q25-Q75]	77,0 [70,0-85,0]	77,0 [70,5-86,0]	77,5 [70,5-86,0]	0,292
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25-Q75]	30,5 [26,7-35,1]	29,9 [26,4-36,4]	30,5 [26,8-34,9]	0,723
ОТ, см, Ме [Q25-Q75]	102,0 [92,0-116,0]	106,0 [95,0-113,0]	101,0 [92,0-120,0]	0,743
Пол, n (%)				0,387
мужчины	37 (25,5)	10 (27,0)	27 (73,0)	
женщины	108 (74,5)	34 (31,2)	74 (68,2)	
ИБС, n (%)	92 (63,4)	38 (86,4)	54 (53,5)	0,004
СД 2 типа, n (%)	56 (38,6)	23 (52,3)	33 (32,7)	0,060
Пароксизмальная ФП/ТП, n (%)	81 (55,9)	29 (65,9)	52 (51,5)	0,247
Терапия амбулаторно, n (%)				
β-блокаторы	78 (53,8)	28 (63,6)	50 (49,5)	0,178
Блокаторы РААС	123 (84,8)	40 (90,9)	83 (82,5)	0,408
иНГЛТ2	11 (7,6)	4 (9,1)	7 (6,9)	0,844
АМКР	20 (13,8)	8 (18,2)	12 (11,9)	0,550
Ультразвуковые маркеры, Ме [Q25-Q75]				
ФВ, %	56,0 [54,0-59,0]	56,0 [53,0-59,5]	57,0 [54,0-59,0]	0,478
Е/е'	13,8 [11,7-15,6]	14,5 [12,5-15,9]	13,3 [11,5-15,5]	0,093
ИММЛЖ	115,0 [104,0-130,0]	118,0 [102,0-137,0]	115,0 [104,0-127,0]	0,197
ИОЛП, мл/м ²	42,0 [38,0-47,0]	43,0 [40,5-51,0]	41,0 [38,0-46,0]	0,007
ИОПП, мл/м ²	35,0 [30,0-41,0]	37,0 [33,5-46,5]	35,0 [30,0-38,0]	0,030
ТР, м/с	2,9 [2,7-3,1]	2,9 [2,8-3,1]	2,85 [2,7-3,1]	0,129
TAPSE, мм	19,0 [18,0-20,0]	19,0 [16,5-20]	19,0 [18,0-20,0]	0,130
RV S', см/с	11,0 [10,0-12,0]	10,5 [9,0-11,0]	11,0 [10,0-12,0]	0,072
FAC RV, %	39,0 [38,0-42,0]	39,0 [32,0-42,0]	39,0 [38,0-42,0]	0,738
Биомаркеры, Ме [Q25-Q75]				
NT-proBNP, пг/мл	1718[901-4272]	2763[1256-5952]	1540 [865-3564]	0,050
ММП-2, нг/мл	339,5 [301,5-367,0]	342,8 [293,8-387,8]	337,5 [302,0-360,0]	0,327
ММП-9, нг/мл	1084 [753,0-1530]	1118 [731,2-1559]	1081[753,0-1492]	0,984
ТИМП-1, нг/мл	369,9 [262,7-658,3]	328,2 [255,5-650,7]	404,8 [264,7-658,3]	0,475
ММП-2/ТИМП-1	0,77 [0,49-1,3]	0,86 [0,48-1,5]	0,73 [0,50-1,2]	0,457
ММП-9/ТИМП-1	2,1 [1,5-4,4]	2,1 [1,5-6,0]	2,3 [1,5-4,3]	0,727

Примечания: АМКР — антагонисты альдостероновых рецепторов, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ИБС — ишемическая болезнь сердца, иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера 2 типа, ИММЛЖ — индексированная масса миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, ИОПП — индексированный объем правого предсердия, ММП-2 — матриксная металлопротеиназа 2 типа, ММП-9 — матриксная металлопротеиназа 9 типа, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы 1, ТР — трикуспидальная регургитация, ОТ — окружность талии, ПККТ — первичная комбинированная конечная точка, СД — сахарный диабет, ФВ — фракция выброса, ФП/ТП — фибрилляция/трепетание предсердий, Е/е' — отношение скорости раннего диастолического наполнения к ранней диастолической скорости движения митрального кольца, FAC RV — фракция укорочения правого желудочка, Ме [Q25-Q75] — медиана [интерквартильный размах], NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, RV S' — систолическая скорость экскурсии кольца трикуспидального клапана, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана.

(гемодинамически значимые атриовентрикулярные блокады 3 и 2 ст.) — у 33 (20,6%) пациентов, неконтролируемой АГ и тахикардией (пароксизмальная, персистирующая форма фибрилляции/трепетания предсердий — ФП/ТП) (16,3%). Все пациенты имели в анамнезе гипертоническую болезнь, у 64,4% имелась ишемическая болезнь сердца (ИБС), у 57,3% пароксизмальная, персистирующая или постоянная форма ФП/ТП, у 40% — сахарный диабет (СД) 2 типа, у 6,3% — бронхиальная астма или хроническая обструктивная болезнь легких. При

поступлении у 108 (67,5%) пациентов определялось положение ортопноэ, у 110 — (68,85%) набухание шейных вен, у 120 (75%) — отеки нижних конечностей. Таким образом, среди пациентов преобладали женщины с наличием ожирения, СД 2 типа, ИБС и неконтролируемой АГ.

Медиана ММП-2 в общей группе больных ОДСНсФВ составила 343,25 [304,0-368,0] нг/мл, для ММП-9 — 1096,3 [761,5-1565,1] нг/мл, для ТИМП-1 — 367,4 [262,7-669,5] нг/мл. Сывороточный уровень ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 статистически значи-

Таблица 2

Однофакторный регрессионный анализ риска достижения ПККТ с учетом клинико-anamnestических данных

Показатель	HR [95% ДИ]	p
Возраст, лет	1,014 [0,980-1,048]	0,436
Пол, женский	1,226 [0,606-2,481]	0,572
ИМТ, кг/м ²	0,996 [0,950-1,043]	0,853
Ожирение, есть/нет	0,844 [0,406-1,757]	0,651
ОТ, норма/нет	2,018 [0,722-5,640]	0,181
ОТ, см	1,000 [0,984-1,017]	0,974
Ортопноэ, да/нет	1,314 [0,687-2,511]	0,409
Набухание шейных вен, да/нет	2,192 [1,053-4,561]	0,036
Отеки нижних конечностей, да/нет	1,613 [0,775-3,356]	0,201
Гепатомегалия, да/нет	2,012 [0,897-4,514]	0,090
Плевральный выпот, да/нет	1,328 [0,735-2,399]	0,348
Асцит, да/нет	2,185 [1,050-4,548]	0,037

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, HR — hazard ratio (отношение рисков).

Таблица 3

Однофакторный регрессионный анализ риска достижения ПККТ с учетом результатов рутинных и специальных лабораторных исследований

Показатель	HR [95% ДИ]	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	1,073 [0,970-1,188]	0,173
Эритроциты, 10 ¹² /л	0,791 [0,495-1,263]	0,326
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	0,999 [0,995-1,002]	0,434
Гемоглобин, г/л	0,989 [0,975-1,003]	0,131
Креатинин, мкмоль/л	1,003 [0,998-1,008]	0,283
Калий, ммоль/л	1,106 [0,729-1,680]	0,636
NT-proBNP >2514, да/нет	2,003 [1,106-3,627]	0,022
NT-proBNP, пг/мл	1,006 [1,001-1,012]	0,021
ММП-2 >361 нг/мл, да/нет	2,141 [1,178-3,892]	0,012
ММП-2, нг/мл	1,01 [0,998-1,004]	0,427
ММП-9 >1863 нг/мл, да/нет	1,785 [0,829-3,843]	0,138
ММП-9 нг/мл, да/нет	1,01 [0,997-1,002]	0,462
ТИМП-1 >908 нг/мл, да/нет	1,275 [0,502-3,234]	0,609
ТИМП-1 нг/мл, да/нет	0,999 [0,999-1,001]	0,287

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ММП-2 — матриксная металлопротеиназа 2 типа, ММП-9 — матриксная металлопротеиназа 9 типа, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1, HR — hazard ratio (отношение рисков), NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

мо не коррелировал с возрастом (ММП-2, $p=0,85$; ММП-9, $p=0,22$; ТИМП-1, $p=0,09$). Также не было выявлено значимых различий по полу (ММП-2, $p=0,57$; ММП-9, $p=0,99$; ТИМП-1, $p=0,95$). Таким образом, статистически значимых ассоциаций между уровнями ММП-2, ММП-9, ТИМП-1, возрастом и полом не выявлено.

У пациентов с более выраженными клиническими конгестивными проявлениями наблюдалась более высокая секреция ММП. Уровень ММП-2

Таблица 4

Однофакторный регрессионный анализ риска достижения ПККТ с учетом данных ЭхоКГ

Показатель	HR [95% ДИ]	p
ИММЛЖ > нормы, да/нет	0,531 [0,209-1,350]	0,184
ОТС >0,42, да/нет	0,372 [0,090-1,541]	0,173
КГ, да/нет	0,680 [0,326-1,419]	0,304
Е/А ≥ 0,8, да/нет	0,660 [0,270-1,616]	0,364
Е/е' >14	2,076 [1,088-3,960]	0,027
Е/е' >10	1,319 [0,317-5,484]	0,704
ИОЛП >34 мл/м ² , да/нет	0,833 [0,298-2,328]	0,728
ИОПП > нормы, да/нет	1,548 [0,719-3,330]	0,264
Скорость ТР >2,8 м/с, да/нет	1,618 [0,847-3,092]	0,145
Коллабирование НПВ >50%, да/нет	1,220 [0,674-2,208]	0,512
Дилатация ПЖ, да/нет	1,177 [0,595-2,329]	0,640
TAPSE >17, да/нет	1,846 [0,951-3,584]	0,070
RV S' <9,5 см/сек, да/нет	2,547 [1,303-4,978]	0,006
FAC RV <35%, да/нет	2,222 [1,137-4,32]	0,019

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИММЛЖ — индексированная масса миокарда левого желудочка, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, ИОПП — индексированный объем правого предсердия, КГ — концентрическая гипертрофия, НПВ — нижняя полая вена, ОТС — относительная толщина стенок, ПЖ — правый желудочек, ТР — трикуспидальная регургитация, Е/А — отношение скорости раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка, Е/е' — отношение скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка к скорости движения кольца митрального клапана, FAC RV — фракционное изменение площади правого желудочка, HR — hazard ratio (отношение рисков), RV S' — систолическая скорость движения кольца трикуспидального клапана, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана.

значимо был выше в группе пациентов с ортопноэ (351,8 [308,5-378,0] нг/мл, $p=0,014$), у пациентов с наличием набухания шейных вен значимо выше был уровень ММП-2 (351,8 [314,5-377,5] нг/мл, $p=0,005$) и ММП-9 (1205,5 [850,0-1597,6] нг/мл, $p=0,015$). У больных с отеками нижних конечностей значимо был выше уровень ММП-9 (1214,5 [834,95-1625,3] нг/мл, $p=0,015$).

У пациентов с высокой грацией диастолической дисфункции и нарушениями систолической функции ПЖ отмечен значимо более высокий уровень NT-proBNP: у больных с ИОЛП >34 мл/м², $p=0,004$; Е/е' >14, $p=0,15$; ТР >2,8 м/с, $p<0,001$; TAPSE <17 мм, $p=0,007$; RV S' <9,5 см/сек, $p=0,009$; FAC <35%, $p=0,006$. В то же время, пациенты данной группы статистически значимо не отличались от больных с нетяжелой диастолической дисфункцией и нарушением систолической функции ПЖ по уровню ММП и ТИМП-1. Различия в уровне ММП-2 в группе пациентов с Е/е' >14 и Е/е' ≤14 были незначимы: 359,0 нг/мл [314,5-384,0] vs 330,5 нг/мл [300,5-360,0] ($p=0,05$).

С целью оценки прогностического потенциала анализируемых биохимических и ультразвуковых маркеров был проведен анализ исходов забо-

Таблица 5

Многофакторная регрессионная модель риска достижения ПККТ в группе больных, перенесших ОДСНсФВ

Показатель	Коэффициент B±SE	Вальд	HR [95%, ДИ]	p
Пол	-0,070±0,419	0,028	0,932 [0,410-2,120]	0,867
Возраст, лет	-0,024±0,021	1,276	0,977 [0,937-1,018]	0,259
NT-proBNP >2514 пг/мл, да/нет	0,444±0,328	1,830	1,559 [0,819-2,967]	0,176
ММП-2 >361 нг/мл, да/нет	0,869±0,318	7,456	2,385 [1,278-4,450]	0,006
RV S' <9,5 см/сек, да/нет	0,636±0,369	2,966	1,889 [0,916-3,894]	0,085
ИБС, да/нет	1,435±0,487	8,667	4,200 [1,616-10,917]	0,003

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ММП-2 — матриксная металлопротеиназа 2 типа, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1, B — коэффициент регрессии, HR — hazard ratio (отношение рисков), NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, SE — стандартная ошибка.

левания. ПККТ зарегистрирована у 44 пациентов и включала следующие события: смерть от всех причин (n=23), повторную госпитализацию по поводу декомпенсации ХСНсФВ (n=21). Медиана времени до наступления ПККТ составила 111 дней [53-186].

В таблице 2 представлены результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса с учетом клиничко-anamnestических данных и результатов физикального осмотра. Были выявлены статистически значимые ассоциации ПККТ с анамnestическими данными и физикальными признаками застойных явлений: набуханием шейных вен (HR=2,192) и наличием асцита (HR=2,185).

Для оценки ассоциации результатов рутинных лабораторных исследований и биомаркеров ремоделирования миокарда с вероятностью наступления ПККТ был выполнен однофакторный регрессионный анализ, представленный в таблице 3. С учетом широкого диапазона значений биомаркеров и ограниченной клинической интерпретируемости HR при изменении показателя на 1 единицу дополнительно был проведен ROC-анализ с расчетом индекса Юдена. Были определены следующие пороговые значения, ассоциированные с достижением ПККТ: NT-proBNP >2514 пг/мл (чувствительность 54,5%, специфичность 66,3%), ММП-2 >361 нг/мл (чувствительность 43,2%, специфичность 77,2%), ММП-9 >1863 нг/мл (чувствительность 18,2%, специфичность 89,1%), ТИМП-1 >908 нг/мл (чувствительность 11,4%, специфичность 92,1%), ММП-2/ТИМП-1 >1,4 (чувствительность 31,8%, специфичность 82,2%) и ММП-9/ТИМП-1 >5,6 (чувствительность 27,3%, специфичность 83,2%). Среди 44 пациентов, достигших ПККТ, уровень ММП-2 >361 нг/мл имели 19 (43,2%) человек. При анализе показателей в категориальном виде статистически значимую ассоциацию с достижением ПККТ продемонстрировали NT-proBNP >2514 пг/мл, ММП-2 >361 нг/мл. Для ММП-9 и ТИМП-1 статистически значимых ассоциаций выявлено не было.

В таблице 4 представлены результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса для качественных ЭхоКГ параметров, отражающих ремоделирование, наполнение и сократимость миокарда желудочков в отношении вероятности развития ПККТ. Статистически значимая ассоциация выявлена для высоких градаций давления наполнения ЛЖ E/e' (HR=2,076) и параметров систолической функции ПЖ: снижение RV S' (HR=2,5470) и снижение изменения фракционной площади ПЖ — FAC RV (HR=2,222). Перед включением показателей систолической функции ПЖ в многофакторную модель был проведен корреляционный анализ Спирмена между RV S' и FAC RV. Выявлена статистически значимая положительная корреляция между указанными параметрами ($r=0,685$; $p<0,001$), в связи с чем в многофакторную модель был включен только показатель давления наполнения ПЖ RV S' как наиболее значимый.

Данные, значимо ассоциированные с вероятностью возникновения ПККТ, были включены в многофакторную регрессионную модель Кокса. Принимая во внимание причинно-следственный характер ОДСНсФВ к основному заболеванию, в анализ последовательно включались анамnestические данные по наличию ИБС, СД 2 типа, наличие ФП/ТП и ожирения. Из данных факторов статистически значимым оказалось лишь наличие ИБС (HR=4,200, 95% ДИ: 1,616-10,917, $p=0,003$). Получившаяся модель приведена в таблице 5. Повышение уровня циркулирующей ММП-2 >361 нг/мл (HR=2,385, 95% ДИ: 1,278-4,450, $p=0,006$) и наличие ИБС в анамнезе оказались значимыми предикторами наступления ПККТ.

Обсуждение

ХСНсФВ у лиц пожилого возраста представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной кардиологии и терапии, возникающей вследствие неконтролируемой АГ, ожирения, СД и ИБС, которые в совокупности приводят к структурно-функциональному ремоделированию мио-

карда, диастолической дисфункции и развитию застойных явлений из-за задержки жидкости. Особую значимость представляет поздняя диагностика данного состояния, поскольку ХСНсФВ нередко манифестирует лишь на этапе госпитализации по поводу острой декомпенсации, в то время как до этого момента заболевание протекает малосимптомно и при рутинном амбулаторном обследовании не выявляется. В связи с этим ключевой задачей современного клинициста является не только своевременное выявление ХСНсФВ, но и глубокий анализ первопричин острой декомпенсации у коморбидных больных. Понимание триггерных факторов, таких как нарушения ритма, ишемия, неконтролируемая АГ позволяет разработать персонализированные стратегии вторичной профилактики. Комплексный подход к ведению таких пациентов, включающий оценку клинично-инструментальных и биохимических маркеров, является единственным эффективным методом предотвращения повторных эпизодов декомпенсации и улучшения отдаленного прогноза. В качестве научной гипотезы предложено оценить диагностический и прогностический потенциал металлопротеиназ — ключевых компонентов в процессе деградации белков внеклеточного матрикса, избыточная секреция которых является признаком дезадаптивного ремоделирования миокарда [12].

Роли структурных и гемодинамических нарушений в прогнозе ХСНсФВ посвящен метаанализ Narimani-Javid R, et al. (2025), охвативший 1936 пациентов, который продемонстрировал значимое влияние снижения функции ПЖ, определяемого по таким ультразвуковым параметрам как TAPSE, FAC RV, RV S', глобальная продольная деформация свободной стенки ПЖ, а также величина ФВ ПЖ <45% по данным магнитно-резонансной томографии сердца и Y-образное изменение пульсации в яремных венах методом доплерографии, на смерть от всех причин в течение 8 лет наблюдений (HR 2,28, 95% ДИ: 1,95-2,68, $p < 0,001$) [13]. В то же время данный метаанализ не включал описание результатов биохимических исследований, ограничившись инструментальной частью.

В исследовании Buckley LF, et al. (2023), куда включались пациенты без предшествующей СН, было продемонстрировано, что более высокие уровни ММП-2 прямо коррелировали с признаками диастолической дисфункции (высокими показателями E/e', ИОЛП, индексированной массой миокарда, снижением резервуарного стрейна ЛП) [14]. Российские исследователи в 2014г установили прямую корреляционную связь между уровнем ТИМП-1 и функциональным классом СН. Превышение концентрации ТИМП-1 >485,7 нг/мл значимо коррелировало с неблагоприятным исходом у пациентов с СН с различными фенотипами [15]. В настоящей работе исследована когорта пациентов

с ОДСНсФВ, в которой не было получено значимых ассоциаций описанных параметров с уровнями ММП-2 и ТИМП-1. Прогноз пациентов с острой декомпенсации СН определяется тяжестью застойных явлений, что детерминировано в т.ч. уровнем NT-proBNP, который на сегодняшний день остается важнейшим биохимическим индикатором конгестивного статуса. ММП-2 и ТИМП-1, являясь маркерами структурного ремоделирования и формирования ХСНсФВ, не ассоциируются с острой декомпенсацией патологического процесса, что впервые было продемонстрировано в данной работе, подчеркивая ее актуальность, новизну и практическую значимость.

В исследовании Morishita T, et al. были продемонстрированы более высокие уровни ММП-9 у пациентов с СН с различной ФВ с повторными госпитализациями в течение периода наблюдения, составившего в среднем 88 мес., чем у больных без повторных госпитализаций [16]. При этом авторами не было получено значимого различия в уровне ММП-9, ТИМП-1 и их соотношения между пациентами с сохраненной и со сниженной ФВ. Превышение уровня ММП-9 >23,2 нг/мл (чувствительность 64,7%, специфичность 56,6%) было достоверно связано с риском повторной госпитализации по поводу декомпенсации СН вне зависимости от величины ФВ [16]. В настоящем исследовании не было получено значимых ассоциаций ММП-9 с прогнозом, а более высокие концентрации маркера чем у Morishita T, et al. обусловлены наличием острой декомпенсации СН, что также подтверждает предположение об отсутствии связи данных маркеров с прогрессированием застоя.

Наиболее сопоставимым по дизайну является исследование Gao Y, et al., выполненное в китайской популяции и включавшее 380 пациентов, госпитализированных по поводу ОДСНсФВ [17]. Авторы показали, что уровни ММП-2 >290,7 нг/мл, ММП-9 >133,5 нг/мл и ТИМП-1 >72 нг/мл, определённые в первые 48 ч после поступления, были независимо ассоциированы со смертью от всех причин и сердечно-сосудистых событий в течение 2-х лет наблюдения.

В настоящем исследовании статистически значимая ассоциация с достижением ПККТ была выявлена только для ММП-2, при этом пороговое значение маркера было выше и составило 361 нг/мл. Различия пороговых значений могут быть связаны с методическими особенностями определения ММП-2, включая использование различных тест-систем, различающихся по используемым парам антител, а также особенностями исследуемых когорт и сроках взятия биоматериала.

Ограничения исследования. Ограничениями исследования являлись относительно небольшой размер выборки и ограниченное число зарегистриро-

ванных событий, что снижало статистическую мощность анализа и ограничивало количество ковариат, включаемых в многофакторную модель. Результаты многофакторного анализа следует рассматривать как поисковые, поскольку исследование не было направлено на разработку валидированной прогностической модели. Пороговые значения биомаркеров были определены в рамках данной когорты и не проходили внешней валидации. Кроме того, отдельные факторы острого периода, включая нарушения ритма и проводимую терапию, не анализировались как самостоятельные ковариаты.

Заключение

ХСНсФВ является одной из наиболее актуальных проблем кардиологии, особенно среди пожилых пациентов, где неконтролируемые коморбидные состояния значительно увеличивают риск декомпенсации. Полученные в результате проведенного исследования данные свидетельствуют о том, что уровень ММП-2 >361 нг/мл и наличие ИБС в анамнезе ассоциированы с повышенным рис-

ком достижения ПКТ у пациентов с ОДСНсФВ. Проведенное исследование отражает данные реальной клинической практики на основе клинико-инструментального и лабораторного исследования на базе госпитального регистра и демонстрирует потенциальную прогностическую значимость маркера ремоделирования внеклеточного матрикса ММП-2 у пациентов с ОДСНсФВ. Для предотвращения повторных эпизодов декомпенсации необходимо внедрение персонализированных стратегий вторичной профилактики, которые включают не только контроль гемодинамических показателей, но и активное управление сопутствующими заболеваниями. Необходимы дополнительные исследования для более глубокого понимания роли ММП и других биомаркеров в патогенезе ХСНсФВ, а также их прогностического значения для улучшения клинических исходов.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6162. (In Russ.) Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6162. doi:10.15829/1560-4071-2024-6162. EDN: WKIDLJ.
- Larina VN, Kokorin VA, Larin VG, et al. Decompensated heart failure: a reconceptualization in the light of updated consensus statement of the European Society of Cardiology. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(12):5581. (In Russ.) Ларина В.Н., Кокорин В.А., Ларин В.Г. и др. Декомпенсация хронической сердечной недостаточности: новый взгляд на проблему в свете обновленного консенсуса экспертов Европейского общества кардиологов. Российский кардиологический журнал. 2023; 28(12):5581. doi:10.15829/1560-4071-2023-5581. EDN: EPVZVH.
- Ivanova AA, Dzhiyeva ON, Lavrenova EA, et al. Diagnostic challenges of heart failure with preserved ejection fraction: focus on echocardiography. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023; 22(5):3565. (In Russ.) Иванова А.А., Джиева О.Н., Лавренова Е.А. и др. Сложные вопросы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на эхокардиографические исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(5):3565. doi:10.15829/1728-8800-2023-3565.
- Ponomareva OA, Vladimirsky VE, Petukhova IV. Chronic heart failure with preserved ejection fraction: current understanding of the problem. Perm Medical Journal. 2025;42(1):12-9. (In Russ.) Пономарева О.А., Владимирский В.Е., Петухова И.В. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: современные представления о проблеме. Пермский медицинский журнал. 2025;42(1):12-9. doi:10.17816/pmj42112-19.
- Ovchinnikov AG, Potekhina AV, Ibragimova NM, et al. Mechanisms of exercise intolerance in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Part II: The role of right heart chambers, vascular system and skeletal muscles. Kardiologiya. 2019;59(8S): 4-14. (In Russ.) Овчинников А.Г., Потехина А.В., Ибрагимова Н.М. и др. Механизмы плохой переносимости физической нагрузки у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Часть II: Роль правых камер сердца, сосудов и скелетной мускулатуры. Кардиология. 2019;59(8S):4-14. doi:10.18087/cardio.n393.
- Kobalava ZhD, Safarova AF, Soloveva AE, et al. Pulmonary congestion by lung ultrasound in decompensated heart failure: associations, in-hospital changes, prognostic value. Kardiologiya. 2019;59(8):5-14. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф., Соловьева А.Е. и др. Легочный застой по данным ультразвукового исследования у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. Кардиология. 2019;59(8):5-14. doi:10.18087/cardio.2019.8.n534.
- Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased natriuretic peptides not associated with heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(4S):4140. (In Russ.) Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4S):4140. doi:10.15829/1560-4071-2020-4140.
- Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. Int J Mol Sci. 2020;21(24):9739. doi:10.3390/ijms21249739.
- Zhang H, Cai D, Bai X. Macrophages regulate the progression of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2020;28(5):555-61. doi:10.1016/j.joca.2020.01.007.
- Bassiouni W, Ali MAM, Schulz R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease. FEBS J. 2021; 288(24):7162-82. doi:10.1111/febs.15701.
- Antonov IB, Kozlov KL, Pal'tseva EM, et al. Matrix Metalloproteinases MMP-1 and MMP-9 and Their Inhibitor TIMP-1 as Markers of Dilated Cardiomyopathy in Patients of Different Age. Bull Exp Biol Med. 2018;164(4):550-3. doi:10.1007/s10517-018-4030-0.

12. Linssen PBC, Brunner-La Rocca H-P, Schalkwijk CG, et al. Serum Matrix Metalloproteinases and Left Atrial Remodeling–The Hoorn Study. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):4944. doi:10.3390/ijms21144944.
13. Narimani-Javid R, Mahalleh M, Behboodi K, et al. Prognostic significance of right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of reconstructed time-to-event data. *Echo Res Pract.* 2025;12(1):13. doi:10.1186/s44156-025-00080-5.
14. Buckley LF, Agha AM, Dorbala P, et al. MMP-2 Associates with Incident Heart Failure and Atrial Fibrillation: The ARIC Study. *Circulation. Heart Fail.* 2023;16(11):e010849. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.010849.
15. Teplyakov AT, Andriyanova AV, Pushnikova EY. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) as an independent marker of ischemic myocardial remodeling in heart failure. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2014;29(2):28-34. (In Russ.) Тепляков А. Т., Андриянова А. В., Пушникова Е. Ю. и др. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) как независимый маркер ишемического ремоделирования миокарда при хронической недостаточности. *Сибирский медицинский журнал.* 2014;29(2):28-34. doi:10.29001/2073-8552-2014-29-2-28-34.
16. Morishita T, Uzui H, Mitsuke Y, et al. Association Between Matrix Metalloproteinase-9 and Worsening Heart Failure Events in Patients with Chronic Heart Failure. *ESC Heart Fail.* 2017;4(3):321-30. doi:10.1002/ehf2.12137.
17. Gao Y, Bai X, Lu J et al. Prognostic Value of Multiple Circulating Biomarkers for 2-Year Death in Acute Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:779282. doi:10.3389/fcvm.2021.779282.