

Ассоциации биомаркеров хронического воспаления, программируемой клеточной гибели и ремоделирования миокарда с клинико-инструментальными характеристиками больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Тимофеев Ю. С., Метельская В. А., Дубовская Н. И., Рогожкина Е. А., Афаунова А. Р., Калайджян Е. П., Нешкова Е. А., Джиоева О. Н., Драпкина О. М.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.
Москва, Россия

Цель. Провести анализ ассоциаций циркулирующих биомаркеров хронического воспаления, программируемой клеточной гибели, ремоделирования миокарда и клеточного стресса с клинико-инструментальными характеристиками больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ОДСНсФВ).

Материал и методы. В исследование было включено 240 пациентов в возрасте от 47 до 96 лет, поступивших в стационар с диагнозом ОДСНсФВ. Взятие крови проводилось до начала исследования, обработанная плазма и сыворотка крови хранились при -80 °C. Уровни биомаркеров в сыворотке крови определяли методами иммуноферментного, иммунохемилюминесцентного анализа, а также с применением спектрофотометрического метода на анализаторах Multiscan FC (Thermo, США), Maglumi 2000 (Snibe, Китай) и Lifotronic eCL8000 (Lifotronic, Китай), Shimadzu 1800 UV (Shimadzu, Япония).

Результаты. Выявлена статистически значимая ассоциация уровней лептина (отношение шансов — odds ratio, OR=1,015), интерлейкина-6 (OR=1,006), ишемией модифицированного альбумина (OR=1,026-1,028 в зависимости от модели) и цистатина С (OR=1,769) с наличием эпикардиального ожирения. По результатам многофакторного анализа с поправкой на пол, возраст и наличие острого поражения почек выявлены статистически значимые ассоциации умеренного и выраженного венозного застоя (VExUS Grade 2-3) с сывороточными концентрациями моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (OR=1,004) и цистатина С (OR=3,188).

Заключение. Гиперсекреция биомаркеров хронического воспаления, ишемии миокарда и дисфункции почек ассоциирована с наличием эпикардиального ожирения и/или венозным застоем по большому кругу кровообращения у больных с ОДСНсФВ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, острая декомпенсация, моноци-

тарный хемоаттрактантный белок-1, лептин, адипонектин, интерлейкина, ишемией-модифицированный альбумин, NT-proBNP, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, цитокины, хроническое воспаление, нетоз, пироптоз.

Отношения и деятельность. Исследование проводилось в рамках государственного задания "Разработка информационно-аналитической системы для прогнозирования и улучшения исходов путем оптимизации подходов к ведению пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса с использованием мультимаркерной стратегии и методов искусственного интеллекта" (2025-2027гг, регистрационный номер И125011901994-4).

Поступила 28/04-2026

Рецензия получена 04/05-2026

Принята к публикации 07/05-2026



Для цитирования: Тимофеев Ю. С., Метельская В. А., Дубовская Н. И., Рогожкина Е. А., Афаунова А. Р., Калайджян Е. П., Нешкова Е. А., Джиоева О. Н., Драпкина О. М. Ассоциации биомаркеров хронического воспаления, программируемой клеточной гибели и ремоделирования миокарда с клинико-инструментальными характеристиками больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(6):4887. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4887. EDN: OAZEKQ

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: timofeev_lab@mail.ru

[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, Дубовская Н. И. — лаборант-исследователь лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н. В. Перовой, ORCID: 0000-0003-2210-3177, Рогожкина Е. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, ORCID: 0000-0001-8993-7892, Афаунова А. Р. — аспирант, отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0009-0007-3933-5798, Калайджян Е. П. — к.м.н., н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-1337-6499, Нешкова Е. А. — к.б.н., доцент, н.с. лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н. В. Перовой, ORCID: 0009-0002-9463-5535, Джиоева О. Н. — д.м.н., доцент, руководитель лаборатории, в.н.с. лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-5384-3795, 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, Петроверигский пер., 10, стр. 3, Москва, 101990, Россия.
Addresses of the authors' institutions: National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petroverigsky Lane, 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia.

Associations of biomarkers of chronic inflammation, programmed cell death, and myocardial remodeling with clinical and paraclinical characteristics of patients with acute decompensated heart failure with preserved ejection fraction

Timofeev Yu. S., Metelskaya V. A., Dubovskaya N. I., Rogozhkina E. A., Afaunova A. R., Kalaydzhyan E. P., Neshkova E. A., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To analyze the associations of circulating biomarkers of chronic inflammation, programmed cell death, myocardial remodeling, and cellular stress with clinical and paraclinical characteristics of patients with acute decompensated heart failure with preserved ejection fraction (ADHFpEF).

Material and methods. The study included 240 patients aged 47 to 96 years admitted to hospital with a diagnosis of ADHFpEF. Blood was collected before the study began, and processed plasma and serum were stored at -80 °C. Serum biomarker levels were determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), chemiluminescence immunoassay (CLIA), and spectrophotometric methods using Multiscan FC (Thermo, USA), Maglumi 2000 (Snibe, China), Lifotronic eCL8000 (Lifotronic, China), and Shimadzu 1800 UV (Shimadzu, Japan) analyzers.

Results. A significant association was found between levels of leptin (odds ratio, OR=1,015), interleukin-6 (OR=1,006), ischemia-modified albumin (OR=1,026-1,028 depending on the model), and cystatin C (OR=1,769) with epicardial obesity. Multivariate analysis adjusted for sex, age, and acute kidney injury revealed significant associations between moderate and severe venous congestion (VExUS Grade 2-3) and serum concentrations of monocyte chemoattractant protein-1 (OR=1,004) and cystatin C (OR=3,188).

Conclusion. Hypersecretion of biomarkers of chronic inflammation, myocardial ischemia, and renal dysfunction is associated with epicardial obesity and/or systemic venous congestion in patients with ADHFpEF.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, acute decompensation, monocyte chemoattractant protein-1, leptin, adiponectin, interleukins, ischemia-modified albumin, NT-proBNP, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases, vascular endothelial growth factor, cytokines, chronic inflammation, NETosis, pyroptosis.

Relationships and Activities. The study was conducted as part of the state assignment "Development of an information and analytical system for predicting and improving outcomes by optimizing approaches to managing patients with decompensated heart failure with preserved ejection fraction using a multimarker strategy and artificial intelligence methods" (2025-2027, registration number I125011901994-4).

Timofeev Yu. S.* ORCID: 0009-0000-5115-4163, Metelskaya V. A. ORCID: 0000-0001-8665-9129, Dubovskaya N. I. ORCID: 0000-0003-2210-3177, Rogozhkina E. A. ORCID: 0000-0001-8993-7892, Afaunova A. R. ORCID: 0009-0007-3933-5798, Kalaydzhyan E. P. ORCID: 0000-0003-1337-6499, Neshkova E. A. ORCID: 0009-0002-9463-5535, Dzhioeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:

timofeev_lab@mail.ru

Received: 28/04-2026

Revision Received: 04/05-2026

Accepted: 07/05-2026

For citation: Timofeev Yu. S., Metelskaya V. A., Dubovskaya N. I., Rogozhkina E. A., Afaunova A. R., Kalaydzhyan E. P., Neshkova E. A., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M. Associations of biomarkers of chronic inflammation, programmed cell death, and myocardial remodeling with clinical and paraclinical characteristics of patients with acute decompensated heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(6):4887. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4887. EDN: OAZEKQ

ИЛ — интерлейкин, ИМА — ишемией модифицированный альбумин, Л/А — соотношение лептин/адипонектин, ЛЖ — левый желудочек, ММП — матриксная металлопротеиназа, НЭ — нейтрофильная эластаза, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ОДСНсФВ — ОДСН с сохраненной фракцией выброса, ПЖ — правый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ТИМП — тканевый ингибитор металлопротеиназы, ТЭЖ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая СН, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной фракцией выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, NLRP3 — NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, sST2 — soluble suppression of tumorigenicity 2 (растворимый белок подавления туморогенеза 2), VEGF-A — vascular endothelial growth factor A (фактор роста эндотелия сосудов A), VExUS — venous excess ultrasound score (ультразвуковое исследование венозного избытка).

Введение

Острая декомпенсация (ОДСН) сердечной недостаточности (СН) рассматривается как наиболее часто встречающаяся форма острой СН, являясь крайне неблагоприятным фактором прогноза течения заболевания и повышая риск летального исхода [1, 2]. ОДСН может развиваться при различных фенотипах хронической СН (ХСН): со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <40%, с умеренно-сниженной ФВ ЛЖ — 41-49% и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ) ≥50%, а наличие сохраненной ФВ не является в данном случае фактором благоприятного прогноза [3].

При этом именно среди больных с фенотипом с сохраненной ФВ за последние десятилетия

описан рост заболеваемости как в России, так и во всем мире [4-6]. Кроме того, ХСНсФВ считается одним из наименее изученных и диагностически сложных фенотипов ХСН, в сравнении с ХСН со сниженной и умеренно-сниженной ФВ [7, 8].

Ключевым звеном патогенеза ХСНсФВ считается хроническое воспаление, формирующееся как следствие сопутствующих заболеваний, включая артериальную гипертензию, абдоминальное ожирение, сахарный диабет 2 типа, хроническую обструктивную болезнь легких и т.д.) [9, 10]. Гипертрофированная жировая ткань, в т.ч. эпикардиальная, характеризуется способностью секретировать комплекс провоспалительных соединений, включая моноцитарный хемоаттрактантный белок-1

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) является одним из наиболее часто встречающихся и в то же время наиболее сложным в диагностике фенотипом данного заболевания, а ее острая декомпенсация является жизнеугрожающим состоянием, сопровождающимся комплексом патофизиологических и патобиохимических процессов.
- Ключевую роль в патогенезе ХСНсФВ и ее декомпенсации играет хроническое воспаление, которое запускает процессы клеточной гибели (нетоз и пироптоз), а также приводит к ремоделированию миокарда, однако комплексной характеристики биохимических сдвигов в крови на фоне острой декомпенсации на текущий момент не проводилось.

Что добавляют результаты исследования?

- Эпикардальное ожирение у больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса статистически значимо ассоциировано с гиперсекрецией лептина, интерлейкина-6, ишемией модифицированного альбумина и цистатина С.
- Более выраженные застойные явления по большому кругу кровообращения, оценённые по протоколу VExUS (venous excess ultrasound score), ассоциированы с более высоким содержанием моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 и цистатина С.

Key messages

What is already known about the subject?

- Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is one of the most common and, at the same time, the most difficult to diagnose phenotypes of this disease. Its acute decompensation is a life-threatening condition accompanied by a complex of pathophysiological and pathobiochemical processes.
- Chronic inflammation plays a key role in the pathogenesis of HF with preserved ejection fraction and related decompensation. It triggers cell death (netosis and pyroptosis) and leads to myocardial remodeling. However, a comprehensive characterization of blood biochemical changes during acute decompensation has not yet been conducted.

What might this study add?

- Epicardial obesity in patients with acute decompensated heart failure with preserved ejection fraction is significantly associated with hypersecretion of leptin, interleukin-6, ischemia-modified albumin, and cystatin C.
- More pronounced systemic congestion, assessed using the venous excess ultrasound score (VExUS) protocol, is associated with higher levels of monocyte chemoattractant protein 1 and cystatin C.

(MCP-1). MCP-1 провоцирует моноцитарную инфильтрацию, в результате которой в жировой ткани повышается количество М-1 макрофагов, которые дополнительно продуцируют провоспалительные цитокины [11].

Важным процессом, связанным с хроническим воспалением, является так называемый пироптоз — разновидность программируемой клеточной гибели. Программируемая клеточная гибель представляет собой генетически детерминированный процесс, при котором клетка активирует внутренние молекулярные механизмы для собственного уничтожения; пироптоз — это частная форма программируемой клеточной гибели, связанная с воспалением. При пироптозе под действием ферментов каспаз протекает активация комплекса белков — инфламасом, в результате чего происходит разрушение клетки с последующим выходом во внеклеточную среду ряда провоспалительных агентов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1 β и ИЛ-18. При этом сами структурные белки инфламасомы, такие как

белок криопирин (NLRP3 — цитозольный белок, NOD-подобный рецептор семейства NALP, основной компонент одноименного типа инфламасом) также могут поступать во внеклеточную среду, а оттуда через капиллярную сеть в кровоток, где могут быть измерены иммунохимическими методами — в сыворотке или плазме крови [12].

Другим типом программируемой клеточной гибели, связанным с воспалением, является нетоз, который представляет собой процесс разрушения нейтрофилов с поступлением их содержимого во внеклеточную среду. Ключевую роль в процессе нетоза играют нити деспирализованного хроматина (комплекса дезоксирибонуклеиновой кислоты и гистоновых белков), образующие так называемые нейтрофильные ловушки, которые способны связывать патологические молекулярные паттерны — молекулярные структуры, распознаваемые иммунной системой как сигналы опасности. В формировании нейтрофильных ловушек участвует фермент нейтрофильная эластаза (НЭ), активность которой

может быть измерена в сыворотке крови и использоваться в качестве косвенного биомаркера активности процессов некроза [13].

Таким образом, хроническое воспаление при ХСН является фактором, запускающим патофизиологические процессы, которые, в свою очередь, еще больше усиливают воспаление. Воспаление и связанные с ним процессы программируемой клеточной гибели в итоге приводят как к повреждению миокарда (ремоделирование, ишемия), которое сопровождается изменением концентрации ряда кардиомаркеров [14], так и к системным эффектам, включающим венозный застой и гипоперфузию периферических тканей, что на молекулярном и субклеточном уровне реализуется в нарушении гомеостаза клеточных белков — протеостаза [15, 16].

В связи со сложностью диагностики и оценки течения ОДСН с сохраненной ФВ (ОДСНсФВ) особую важность приобретает изучение лабораторных анализов, изменения циркулирующей концентрации которых могут быть связаны с клиническими особенностями больных (наличие висцерального или эпикардального ожирения), выраженностью венозного застоя по большому и малому кругу кровообращения, эхокардиографическими признаками гипертрофии миокарда.

Цель работы — провести анализ взаимосвязи концентраций циркулирующих биомаркеров хронического воспаления, программируемой клеточной гибели, ремоделирования миокарда и клеточного стресса с клинико-инструментальными характеристиками больных с ОДСНсФВ.

Материал и методы

В исследование было включено 240 пациентов в возрасте от 47 до 96 лет, входящих в Госпитальный Регистр Острой Декомпенсации Сердечной Недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ГРИФ), зарегистрированного на ClinicalTrials.gov как исследование "Hospital Register of Decompensated Heart Failure With Preserved Ejection Fraction" под номером NCT06114498. В регистр были включены пациенты, поступившие с диагнозом ОДСНсФВ в ГБУЗ "Городская клиническая больница им. В. В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы" в период с 02.10.2023 по 26.05.2025 соответствующие критериям включения: (1) наличие клинической картины ОДСН (одышка, ортопноэ, клиника "сердечной астмы" или отека легких), (2) уровни N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме крови на момент поступления в стационар >300 пг/мл при синусовом ритме или >600 пг/мл при наличии фибрилляции предсердий, ФВ ЛЖ $\geq 50\%$; (3) наличие структурных или функциональных нарушений сердца, согласующихся с наличием диастолической дисфункции ЛЖ (повышение давления в левом предсердии по данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ). Критерии невключения: системные иммуновоспалительные заболевания (анкилозирующий спондилит, системная склеродермия, псориаз, системная красная волчанка,

системные васкулиты, подагрический артрит, болезнь Шегрена, воспалительные миопатии), врожденные и/или приобретенные пороки сердца средней и тяжелой степени (за исключением функциональной митральной и трикуспидальной регургитации умеренной степени), злокачественный онкологический процесс вне ремиссии, острая хирургическая патология, терминальная почечная недостаточность (требующая проведения гемодиализа) — расчетная скорость клубочковой фильтрации <15 мл/мин/1,73 м².

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (протокол № 04-05/23 от 18.09.2023); все включенные пациенты подписывали две формы информированного согласия — на участие в исследовании и на биобанкирование крови.

Всем включенным в исследование пациентам с ОДСНсФВ проводилась трансторакальная ЭхоКГ по стандартному протоколу, а также оценивалась толщина эпикардальной жировой ткани (ТЭЖ) в мм. С целью оценки выраженности периферического венозного застоя проводилось ультразвуковое исследование по протоколу VExUS (venous excess ultrasound score, ультразвуковое исследование венозного избытка).

В зависимости от диаметра нижней полой вены, а также от количества и величины выявленных отклонений устанавливается степень выраженности венозного застоя: VExUS Grade 0 (застоя нет), 1 (незначительный застой), 2 (умеренный застой) и 3 (выраженный застой).

Взятие крови для лабораторных исследований проводилось из кубитальной вены в вакуумные системы типа Monovette (Sarstedt, Германия) после поступления больных до начала каких-либо терапевтических мероприятий. Кровь для рутинных лабораторных исследований поступала на анализ в клинико-диагностическую лабораторию в тот же день, а кровь для специальных биохимических исследований после обработки (центрифугирование в режиме 2000 G, 10 мин, комнатная температура) аликвотировалась в криопробирки и хранилась при температуре -80 °C (морозильная камера Haier, Китай).

Общеклинический анализ крови выполнялся на гематологическом анализаторе BC-6800 Plus (Mindray, Китай), рутинные биохимические исследования выполнялись на BS-800M1 (Mindray, Китай), анализ NT-proBNP проводился иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Maglumi 2000 (Snibe, Китай).

Сывороточные и плазменные концентрации белков определяли иммуноферментным методом с применением автоматической промывки на аппарате Biobase BK9622 (Bibase, КНР) с детекцией оптической плотности на фотометре Multiscan FC (Thermo, США) на длинах волн 450 и 620 нм. Уровни ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-18, MCP-1, VEGF-A (vascular endothelial growth factor A, фактор роста эндотелия сосудов A) анализировались с использованием реактивов компании Вектор-Бест (Россия) с аналитической чувствительностью 0,5; 1,0; 2,0; 15,0 и 10,0 пг/мл, соответственно, без дополнительных разведений сыворотки крови. Уровень цистатина С в сыворотке крови определяли с использованием набора реактивов Вектор-Бест (Россия) с калибровочным диапазоном 0–10 мкг/мл и аналитической чувствительностью — 0,05 мкг/мл. Определение сывороточной концентрации структурного белка

Таблица 1

Клинико-анамнестическая, инструментальная и лабораторная характеристика исследуемых больных

Показатель	Вся группа (n=240)	Женщины (n=181)	Мужчины (n=59)	p
Общая характеристика больных				
Возраст, лет, Ме [Q25-Q75]	77,0 [71,5-85,0]	78,0 [73,0-85,0]	73,0 [66,0-79,0]	<0,001
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25-Q75]	30,5 [26,7-35,5]	30,9 [26,7-36,1]	29,4 [26,8-32,9]	0,22
Ожирение — ИМТ >30 кг/м ² , n (%)	202 (84,1)	152 (83,9)	50 (84,8)	0,89
ФП, n (%)	131 (54,6)	102 (56,35)	29 (49,15)	0,33
ОПП, n (%)	36 (15,0)	29 (16,1)	7 (12,1)	0,45
ИБС, n (%)	139 (57,9)	104 (57,5)	35 (59,3)	0,80
СД, n (%)	96 (40,0)	79 (43,65)	17 (28,8)	0,04
Результаты ЭхоКГ, Ме [Q25-Q75]				
ФВ ЛЖ (по Симпсону), %	56,0 [53,0-59,0]	56,0 [54,0-59,0]	54,0 [52,0-58,0]	0,03
иММЛЖ, г/м ²	112 [101-125]	110 [100-122]	120 [108-130]	0,001
ОТС ЛЖ, мм	0,56 [0,51-0,60]	0,56 [0,52-0,61]	0,51 [0,47-0,57]	<0,001
Е/А	0,87 [0,78-1,56]	0,87 [0,76-1,15]	0,89 [0,84-1,16]	0,17
Е/е'	14,0 [12,2-15,7]	14,0 [12,5-15,6]	14,0 [11,5-16,0]	0,77
Индекс объема ЛП, мм/м ²	36,0 [32,0-43,0]	37,0 [32,0-44,0]	35,0 [26,0-43,0]	0,006
Результаты рутинных лабораторных исследований, Ме [Q25-Q75]				
Уровень лейкоцитов 10 ⁹ /л	8,9 [6,9-10,9]	8,9 [6,9-11,1]	8,9 [7,2-10,5]	0,7
Гемоглобин, г/л	120 [104-135]	116 [101-130]	133 [119-143]	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	103 [81-139]	103 [79-140]	109 [83-126]	0,73
АЛТ, Ед/л	21,8 [14,2-36,3]	21,4 [14,5-36,6]	22,9 [11,3-35,9]	0,79
АСТ, Ед/л	22,7 [17,5-35,5]	22,9 [17,7-38,3]	21,2 [17,1-30,1]	0,41
Результаты специальных лабораторных исследований, Ме [Q25-Q75]				
NTproBNP, пг/мл	2523 [1133-5204]	2756 [1196-5892]	1553 [896-3841]	0,02
вчСРБ, г/л	10,4 [4,3-24,9]	10,3 [4,2-23,7]	10,6 [4,9-28,8]	0,42
Цистатин С, мкг/мл	1,21 [0,87-1,69]	1,23 [0,89-1,76]	1,15 [0,83-1,56]	0,22
Биомаркеры хронического воспаления: цитокины и адипокины, Ме [Q25-Q75]				
ИЛ-6, пг/мл	10,2 [5,1-22,2]	10,2 [5,1-25,2]	9,6 [5,4-16,2]	0,49
Лептин, нг/мл	13,2 [4,7-39,9]	17,7 [5,8-49,7]	6,1 [3,9-14,9]	<0,001
Адипонектин, мкг/мл	5,6 [3,9-8,3]	6,0 [4,2-8,9]	4,6 [3,3-6,1]	<0,001
Соотношение Л/А	2,7 [0,8-7,3]	3,3 [0,9-9,6]	1,7 [0,7-3,8]	<0,001
МСР-1, пг/мл	100 [63,3-159]	107 [68,2-163]	87,2 [54,9-144]	0,18
VEGF-A, пг/мл	366 [237-552]	367 [224-565]	365 [243-499]	0,78
Биомаркеры программируемой клеточной гибели: нетоза и пироптоза, Ме [Q25-Q75]				
Белок инфламасомы NLRP3, нг/мл	0,27 [0,17-0,39]	0,27 [0,17-0,42]	0,24 [0,17-0,38]	0,28
ИЛ-1β, пг/мл	2,6 [1,7-4,4]	2,5 [1,7-4,1]	3,16 [1,8-5,3]	0,15
ИЛ-18, пг/мл	173 [112-252]	176 [110-248]	158 [121-255]	0,82
Нейтрофильная эластаза, МЕ/мл	543 [484-612]	540 [485-610]	547 [472-614]	0,76
Биомаркеры поражения и ремоделирования миокарда, Ме [Q25-Q75]				
hsTnI, пг/мл	88,0 [9,0-266]	85,5 [9,0-301]	89,0 [9,0-219]	0,66
sST2, нг/мл	1,59 [1,07-3,33]	1,72 [1,09-3,65]	1,39 [0,84-2,47]	0,07
ИМА, г/л	25,5 [16,9-35,5]	26,2 [19,0-36,5]	21,6 [8,6-32,6]	0,04
ММП-2, нг/мл	333 [286-367]	337 [292-367]	322 [255-368]	0,24
ММП-9, нг/мл	1196 [822-1566]	1210 [838-1574]	1116 [682-1489]	0,28
ТИМП-1, нг/мл	500 [289-710]	504 [290-7014]	479 [272-727]	0,91
ТИМП-4, нг/мл	6,7 [4,5-10,1]	7,2 [5,0-11,2]	4,8 [3,8-7,2]	<0,001

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, вчСРБ — С-реактивный белок определенный высокочувствительным методом, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ИМА — ишемией модифицированный альбумин, иММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, Л/А — соотношение лептин/адипонектин, ЛП — левое предсердие, ММП — матриксная металлопротеиназа, ОПП — острое повреждение почек, ОТС ЛЖ — относительная толщина стенок левого желудочка, СД — сахарный диабет, ТИМП — тканевый ингибитор металлопротеиназы, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ЭхоКГ — эхокардиография, Е/А — отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока, Е/е' — отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу, hsTnI — сердечный тропонин I, определенный высокочувствительным методом, МСР-1 — monocyte chemoattractant protein-1 (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1), Ме [Q25-Q75] — медиана [интерквартильный размах], NLRP3 — NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, sST2 — soluble suppression of tumorigenicity-2 (растворимый белок подавления туморогенеза 2), VEGF-A — vascular endothelial growth factor A (фактор роста эндотелия сосудов А).

Таблица 2

Концентрации биомаркеров у больных с ОДСНсФВ в зависимости от результатов ЭхоКГ

Показатель, Ме [Q25-Q75]	Эпикардальное ожирение (ТЭЖ >5 мм)			Дилатация ПЖ		
	Нет (n=154)	Есть (n=86)	p	Нет (n=176)	Есть (n=64)	p
Результаты специальных лабораторных исследований						
NT-proBNP, пг/мл	2354 [1113-5426]	2931 [1252-4658]	0,65	1979 [1023-5204]	3359 [1764-5389]	0,009
вчСРБ, г/л	10,6 [4,1-25,1]	10,0 [6,4-21,8]	0,77	9,5 [4,28-22,9]	13,4 [7,2-45,7]	0,09
Цистатин С, мкг/мл	1,16 [0,8-1,6]	1,34 [0,99-1,83]	0,04	1,16 [0,83-1,6]	1,33 [0,97-1,88]	0,04
Биомаркеры хронического воспаления: цитокины и адипокины						
ИЛ-6, пг/мл	8,7 [4,5-20,8]	14,3 [5,5-25,2]	0,02	8,6 [4,8-19,8]	17,1 [7,36-29,3]	0,008
Лептин, нг/мл	8,4 [3,8-25,3]	29,5 [12,0-56,9]	<0,001	13,2 [5,3-38,3]	13,9 [3,8-47,7]	0,77
Адипонектин, мкг/мл	5,5 [4,0-7,8]	5,7 [4,1-9,0]	0,36	5,5 [3,9-7,9]	5,9 [4,2-9,2]	0,31
Соотношение Л/А	1,5 [0,58-4,8]	4,9 [2,0-12,7]	<0,001	2,74 [0,92-7,1]	2,65 [0,61-8,8]	0,54
MCP-1, пг/мл	96,3 [55,6-158]	106 [71,1-165]	0,61	98,8 [65,4-155,5]	104 [61,3-189]	0,51
VEGF-A, пг/мл	346 [201-493]	439 [264-626]	0,009	358 [221-533]	455 [295-653]	0,025
Биомаркеры программируемой клеточной гибели: пироптоза и нетоза						
NLRP3, нг/мл	0,27 [0,16-0,38]	0,27 [0,17-0,49]	0,33	0,27 [0,16-0,39]	0,29 [0,2-0,43]	0,22
ИЛ-1 β , пг/мл	2,47 [1,66-4,34]	2,86 [1,78-4,49]	0,58	2,7 [1,7-4,6]	2,5 [1,7-3,7]	0,52
ИЛ-18, пг/мл	159 [109-240]	181 [117-262]	0,17	159 [108-242]	196 [121-291]	0,051
НЭ, МЕ/мл	535 [475-607]	554 [491-623]	0,25	540 [479-614]	550 [494-603]	0,91
Биомаркеры поражения и ремоделирования миокарда						
hsTnI, пг/мл	86,5 [9,0-259]	92,0 [9,0-281]	0,83	88,0 [9,5-272]	86,0 [9,0-253,0]	0,9
sST2, нг/мл	1,56 [1,07-3,13]	1,65 [1,04-3,52]	0,92	1,51 [1,04-2,98]	1,83 [1,09-3,75]	0,18
ИМА, г/л	24,7 [15,5-32,9]	26,9 [18,5-39,7]	0,04	25,2 [16,2-36,9]	26,1 [18,2-31,2]	0,79
ММП-2, нг/мл	332 [260-369]	333 [293-367]	0,46	322 [277-362]	349 [304-382]	0,015
ММП-9, нг/мл	1213 [766-1574]	1163 [832-1508]	0,78	1213 [837-1537]	1167 [698-161]	0,84
ТИМП-1, нг/мл	538 [344-709]	352 [257-712]	0,02	487 [281-679]	548 [315-744]	0,28
ТИМП-4, нг/мл	6,3 [4,4-9,2]	7,0 [4,8-11,2]	0,15	6,5 [4,5-10,9]	7,1 [4,7-9,3]	0,98

Примечание: вчСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ИЛ — интерлейкин, ИМА — ишемией модифицированный альбумин, Л/А — лептин/адипонектин, ММП — матриксная металлопротеиназа, НЭ — нейтрофильная эластаза, ПЖ — правый желудочек, ТИМП — тканевый ингибитор металлопротеиназы, ТЭЖ — толщина эпикардальной жировой ткани, hsTnI — сердечный тропонин I, определенный высокочувствительным методом, MCP-1 — monocyte chemoattractant protein-1 (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1), Ме [Q25-Q75] — медиана [интерквартильный размах], NLRP3 — NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, sST2 — soluble suppression of tumorigenicity-2 (растворимый белок подавления туморогенеза 2), VEGF-A — vascular endothelial growth factor A (фактор роста эндотелия сосудов A).

инфламмосомы криопирин (NLRP3 — nod-like receptor family pyrin domain containing 3), проводилось с использованием тест-систем компании Cloud-Clone (США/КНР) с аналитической чувствительностью 0,12; 1,33; 0,122 нг/мл в нативной сыворотке. Концентрации матриксных металлопротеиназ (ММП)-2 и ММП-9 определялись в сыворотке крови, разведенной фосфатно-солевым буфером (0,01 ммоль/л PBS, pH=7,0-7,2) с использованием наборов Cloud-Clone (США/КНР), а тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП)-1 и ТИМП-4 с использованием наборов фирмы Ray-Biotech (США). Количественное определение лептина проводилось с использованием набора компании DBC (Канада), а адипонектина — тест-системой компании Biovendor (Чехия) с аналитической чувствительностью 0,5 и 26 нг/мл, соответственно, в сыворотке крови, разведенной согласно инструкции производителя. Определение концентрации маркера ишемии миокарда — ишемией модифицированного альбумина (ИМА) выполнялось в разведении с использованием 0,01 ммоль/л PBS, pH=7,0-7,2 при помощи тест системы Cloud-Clone (США/КНР). Уровень кардиомаркера sST2 (soluble suppression of tumorigenicity 2 (растворимый белок подавления туморо-

генеза 2) в нативной плазме крови с применением набора компании YL Biotech Company (КНР) с минимальной детектируемой концентрацией 0,028 нг/мл.

Уровень сердечного тропонина I определяли высокочувствительным иммунохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе Lifotronic eCL8000 (набор реактивов Lifotronic, Китай).

Активность НЭ в сыворотке крови определяли кинетическим методом, используя 2-лучевой спектрофотометр Shimadzu 1800 UV (Shimadzu, Япония). В качестве субстрата использовали N-t-BOC-Ala-p-нитрофениловый эфир (MERCK, Германия). В качестве растворителя для эфира использовали ацетонитрил (MERCK, Германия). Реакцию проводили в 0,1М фосфатном буферном растворе с pH=6,5. Реакцию проводили в кварцевой кювете, оценивали прирост оптической плотности на длине волны 347,5 нм.

Статистический анализ полученных результатов проводился в программе SPSS (IBM). Для попарного сравнения непрерывных (количественных) переменных применялся критерий Манна-Уитни. Анализ различий категориальных переменных проводился с применением

Таблица 3

Анализ ассоциаций биомаркеров с наличием эпикардального ожирения (ТЭЖ >5 мм)

Показатель	Модель 1 (с лептином и VEGF-A)		Модель 2 (с ИЛ-6)		Модель 3 (с цистатином С)	
	OR (95% ДИ)	p	OR (95% ДИ)	p	OR (95% ДИ)	p
Возраст, лет	0,955 (0,923-0,989)	0,009	0,951 (0,920-0,984)	0,003	0,949 (0,917-0,982)	0,003
Пол (мужской)	0,459 (0,209-1,007)	0,052	0,342 (0,161-0,729)	0,005	0,332 (0,155-0,709)	0,004
Наличие ОПП	0,830 (0,356-1,935)	0,6	0,831 (0,375-1,845)	0,65	0,759 (0,339-1,700)	0,503
Лептин, нг/мл	1,015 (1,007-1,024)	0,001	—	—	—	—
VEGF-A, пг/мл	1,001 (1,000-1,001)	0,14	—	—	—	—
ИЛ-6, пг/мл	—	—	1,006 (1,001-1,013)	0,049	—	—
Цистатин С, кг/л	—	—	—	—	1,769 (1,146-2,728)	0,01
ТИМП-1, нг/мл	1,000 (0,999-1,001)	0,952	1,000 (0,999-1,001)	0,995	1,000 (0,999-1,001)	0,884
ИМА, г/л	1,028 (1,007-1,050)	0,01	1,026 (1,006-1,047)	0,013	1,027 (1,006-1,048)	0,011

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИЛ — интерлейкин, ИМА — ишемией модифицированный альбумин, ОПП — острое поражение почек, ТИМП — тканевый ингибитор металлопротеиназы, OR — odds ratio (отношение шансов), VEGF-A — vascular endothelial growth factor A (фактор роста эндотелия сосудов А).

критерия Фишера. Анализ ассоциаций проводился с использованием логистического регрессионного анализа с принудительным включением в качестве ковариат возраста, пола и наличия острой почечной недостаточности. С целью исключения мультиколлинеарности в регрессионную модель не включались переменные, между которыми были выявлены корреляционные связи (оценивались методом Спирмена). Количественные результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25-Q75]. Различия и ассоциации считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Концентрации биохимических маркеров были определены у всех 240 пациентов с ОДСНсФВ, подробная характеристика которых представлена в таблице 1. Различия между группами по уровням показателей в зависимости от пола были выявлены для NT-proBNP, адипокинов — лептина и адипонектина и их соотношения (Л/А), ИМА и ТИМП-4, концентрации других изучаемых маркеров от пола не зависели, однако в дальнейшем анализе пол и возраст включались во все многофакторные модели. В качестве основных параметров для сравнения использованы такие инструментальные показатели, как ТЭЖ, наличие дилатации правого желудочка (ПЖ), а также выраженность застойных явлений, оцененных по протоколу VExUS.

В группе больных с эпикардальным ожирением (ТЭЖ >5 мм) концентрации кардиомаркеров NT-proBNP, sST2, маркера острого воспаления — С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом, маркеров пироптоза и нектоза — NLRP3, ИЛ-18, ИЛ-1 β и активность НЭ статистически значимо не отличались от значений в группе больных без эпикардального ожирения, тогда как уровень цистатина С в сыворотке крови больных с эпикардальным ожирением был статистически значимо выше. Группа больных с эпи-

кардиальным ожирением также характеризовалась значимой гиперсекрецией классических провоспалительных адипоцитокинов — ИЛ-6, лептина, а также кратным повышением соотношения Л/А. Помимо этого, в группе с ТЭЖ >5 мм было выявлено статистически значимое повышение VEGF-A, ИМА и ТИМП-4 (таблица 2). У больных с выявленными признаками дилатации ПЖ были получены более высокие уровни NT-proBNP, цистатина С, ИЛ-6, VEGF-A и ММП-2.

Перед проведением множественного регрессионного анализа были оценены корреляции между маркерами, при этом было выявлено, что уровни ИЛ-6 статистически значимо коррелируют с уровнями лептина, цистатина С и VEGF-A ($R = -0,14$; $0,15$; $0,24$; соответственно, $p < 0,05$; тогда как концентрация цистатина С коррелировала с уровнями лептина и VEGF-A ($R = 0,18$ и $0,39$; $p < 0,05$). Уровень NT-proBNP коррелирует с ИЛ-6, цистатином-С и VEGF-A ($R = 0,32$; $0,33$; $0,16$, соответственно, $p < 0,05$). ММП-2 статистически значимо коррелирует только с VEGF-A ($R = 0,23$, $p < 0,03$). ИМА и ТИМП-1 с другими исследуемыми показателями не коррелировали.

С целью исключения мультиколлинеарности статистически значимо коррелирующие факторы не включались в модель одновременно, что привело к созданию трех отдельных моделей для оценки независимых ассоциаций изучаемых биомаркеров с наличием эпикардального ожирения (таблица 3). Первая модель, помимо принудительно включенного возраста, пола и наличия острой почечной недостаточности, способной оказать влияние на концентрации биомаркеров, включала в качестве непрерывных переменных концентрации лептина, VEGF-A, ТИМП-1 и ИМА, при этом значимые ассоциации в рамках данной модели были получены только для ИМА и лептина. Вторая модель, включающая такие биомаркеры как ИЛ-6, ТИМП-1

Таблица 4

Концентрации биомаркеров у больных ОДСНсФВ
в зависимости от выраженности застойных явлений, оцененных по протоколу VExUS

Показатель, Ме [Q25-Q75]	Застой по большому кругу (по протоколу VExUS)		
	VExUS Grade 0-1 (n=92)	VExUS Grade 2-3 (n=148)	p
Результаты специальных лабораторных исследований			
NT-proBNP, пг/мл	1347 [794-4283]	3084 [1370-6127]	<0,001
вчСРБ, г/л	8,9 [4,05-22,9]	10,6 [5,1-27,4]	0,23
Цистатин С, мкг/мл	1,06 [0,76-1,39]	1,35 [0,98-1,86]	<0,001
Биомаркеры хронического воспаления: цитокины и адипокины			
ИЛ-6, пг/мл	7,4 [3,5-18,0]	12,9 [5,7-23,9]	0,002
Лептин, нг/мл	11,3 [4,5-30,6]	16,2 [5,0-43,7]	0,21
Адипонектин, мкг/мл	5,2 [3,7-7,2]	5,8 [4,05-9,09]	0,09
Соотношение ЛА	2,48 [0,87-6,4]	2,93 [0,78-9,4]	0,58
MCP-1, пг/мл	83,9 [45,9-124,7]	116 [77,5-176]	<0,001
VEGF-A, пг/мл	289 [168-490]	408 [263-593]	<0,001
Биомаркеры программируемой клеточной гибели: пироптоза и нетоза			
NLRP3, нг/мл	0,27 [0,16-0,40]	0,27 [0,17-0,39]	0,97
ИЛ-1 β , пг/мл	2,51 [1,85-4,64]	2,75 [1,66-4,32]	0,81
ИЛ-18, пг/мл	144 [91,1-221]	180 [125-262]	0,003
НЭ, МЕ/мл	546 [483-612]	539 [483-611]	0,76
Биомаркеры поражения и ремоделирования миокарда			
hsTnI, пг/мл	90,0 [12,0-262]	85,0 [9,0-280]	0,68
sST2, нг/мл	1,66 [1,09-3,73]	1,53 [1,04-2,93]	0,45
ИМА, г/л	23,5 [12,1-36,5]	26,9 [19,5-35,1]	0,24
ММП-2, нг/мл	317 [278-355]	346 [292-377]	0,06
ММП-9, нг/мл	1030 [680-1474]	1293 [862-1650]	0,014
ТИМП-1, нг/мл	462 [305-617]	542 [281-755]	0,09
ТИМП-4, нг/мл	6,11 [4,3-9,4]	7,03 [4,8-10,3]	0,19

Примечание: вчСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ИЛ — интерлейкин, ИМА — ишемией модифицированный альбумин, ММП — матриксная металлопротеиназа, ТИМП — тканевый ингибитор металлопротеиназы, hsTnI — сердечный тропонин I, определенный высокочувствительным методом MCP-1 — monocyte chemoattractant protein-1 (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1), Ме [Q25-Q75] — медиана [интерквартильный размах], NLRP3 — NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, sST2 — soluble suppression of tumorigenicity-2 (растворимый белок подавления туморогенеза 2), VEGF-A — vascular endothelial growth factor A (фактор роста эндотелия сосудов A), VExUS — venous excess ultrasound score (ультразвуковое исследование венозного избытка).

Таблица 5

Ассоциации биомаркеров с наличием венозного застоя
умеренной и выраженной степени тяжести (VExUS Grade 2-3)

Показатель	Модель А		Модель Б	
	(с включением NTproBNP и MCP-1)		(с включением цистатина С и ММП-9)	
	OR (95% ДИ)	p	OR (95% ДИ)	p
Возраст, лет	0,974 (0,943-1,006)	0,11	0,973 (0,941-1,006)	0,11
Пол (мужской)	0,930 (0,481-1,800)	0,83	0,901 (0,459-1,770)	0,762
Наличие ОПП	1,835 (0,723-4,658)	0,201	1,800 (0,714-4,540)	0,213
NT-proBNP, пг/мл	1,0001 (0,999-1,0002)	0,052	—	—
MCP-1, пг/мл	1,004 (1,00003-1,008)	0,032	—	—
Цистатин-С, мкг/мл	—	—	3,188 (1,799-5,648)	<0,001
ММП-9, пг/мл	—	—	1,000 (0,999-1,001)	0,16

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ММП — матриксная металлопротеиназа, ОПП — острое поражение почек, MCP-1 — monocyte chemoattractant protein-1 (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1), NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, OR — odds ratio (отношение шансов), VEGF-A — vascular endothelial growth factor A (фактор роста эндотелия сосудов A), VExUS — venous excess ultrasound score (ультразвуковое исследование венозного избытка).

и ИМА, продемонстрировала статистически значимые ассоциации между наличием эпикардиального ожирения и более высокими уровнями ИЛ-6 и ИМА. В третьей модели, в которую вместо ИЛ-6 был включен цистатин С, помимо статистически значимой ассоциации с уровнем ИМА была выявлена ассоциация ТЭЖ >5 мм с более высокими концентрациями цистатина С.

Несмотря на наличие различий уровней биомаркеров, по данным логистического регрессионного анализа с включением возраста, пола и наличия острого поражения почек, статистически значимых независимых ассоциаций между концентрациями маркеров и дилатацией ПЖ не выявлено.

Анализ различий концентраций биомаркеров в зависимости от выраженности застойных явлений представлен в таблице 4. У пациентов в группе с умеренным и выраженным венозным застоем (VExUS Grade 2 и 3) были статистически значимо более высокие уровни NT-proBNP, цистатина С, ИЛ-6, MCP-1, VEGF-A, ИЛ-18, ММП-2 в сравнении с больными без признаков венозного застоя по большому кругу кровообращения или с застоем легкой степени (VExUS Grade 0 и 1).

Для выявления биомаркеров, циркулирующие концентрации которых могут быть ассоциированы с венозным застоем, был проведен многофакторный регрессионный анализ, в который в рамках одной модели включались не коррелирующие между собой показатели и для которых были получены значимые результаты при однофакторном сравнении. В модель также включался возраст больных, пол и наличие острого поражения почек, таким образом, было построено две логистические регрессионные модели (таблица 5), которые позволили проанализировать независимые ассоциации биомаркеров с наличием умеренного и выраженного венозного застоя. В рамках одной модели статистически значимые ассоциации были выявлены только для концентраций MCP-1. В рамках другой модели статистически значимые ассоциации были выявлены между наличием венозного застоя умеренной и выраженной степени тяжести и более высокими циркулирующими уровнями цистатина С.

Обсуждение

В ходе исследования впервые был количественно проанализирован комплекс биохимических маркеров, гиперсекреция которых в кровотоке ассоциирована с выраженностью процессов хронического воспаления, эндотелиальной дисфункции, программируемой клеточной гибели, а именно некроза и пироптоза, а также процессов, связанных с повреждением миокарда, его ишемией и ремоделированием [17–19].

Полученные данные продемонстрировали, что в группе больных с ОДСНсФВ эпикардиальное ожи-

рение ассоциируется с гиперсекрецией провоспалительных адипокинов, таких как ИЛ-6 и лептин, что согласуется как с результатами наших предыдущих исследований [16], так и с результатами других авторов [20–22]. Так, в исследовании Iacobellis G, et al. оценивали ТЭЖ и уровни адипокинов у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и без него. У пациентов с диабетом наблюдалась статистически значимо большая ТЭЖ и более высокий уровень лептина по сравнению с контрольной группой [20]. В исследовании Kaneda H, et al., были выявлены положительные корреляции уровня лептина с площадью эпикардиальной жировой ткани, площадью висцерального жира и площадью подкожного жира, с параметрами ЭхоКГ и биоимпедансного анализа у пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и гиперлипидемией [21]. Исследование метаболических факторов риска развития диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с ожирением показало статистически значимую корреляцию ТЭЖ и уровней лептина и ИЛ-6 [22].

В настоящем исследовании было показано, что уровень ИМА ассоциирован с эпикардиальным ожирением, что особенно важно, т.к. этот маркер отражает выраженность ишемии миокарда. Схожие результаты были получены в исследовании Baysal T, et al., показавшем, что уровень ИМА коррелировал с массой ЛЖ и ТЭЖ у детей и подростков с ожирением [23]; однако применительно к больным ОДСНсФВ подобных исследований ранее не проводилось.

Таким образом, полученные результаты согласуются с современными представлениями о роли гипертрофированной эпикардиальной жировой ткани как источника медиаторов воспаления, способствующих прогрессированию кардиометаболических нарушений, а также как фактора, связанного с ишемическими процессами [24, 25].

Дилатация ПЖ сопровождалась повышением уровней NT-proBNP, цистатина С, ИЛ-6, VEGF-A и ММП2, что отражает выраженность структурных и функциональных изменений миокарда. Однако логистический регрессионный анализ не выявил независимых ассоциаций между дилатацией ПЖ и концентрациями исследуемых биомаркеров, что может быть связано с многофакторной природой правожелудочковой дисфункции [26].

Венозный застой является одним из ключевых патогенетических звеньев ОДСНсФВ [1, 27]. Для больных с более тяжелыми застойными явлениями была характерна более высокая концентрация биомаркеров хронического воспаления: ИЛ-6, MCP1, маркера эндотелиальной дисфункции VEGF-A, а также маркера, связанного с пироптозом, — ИЛ-18, который высвобождается в кровоток при активации инфламматического комплекса [28].

Многофакторный анализ, выполненный в настоящей работе, выявил ассоциации венозного за-

стоя с МСР-1 и цистатином С, что подчеркивает их потенциальную роль в оценке тяжести застоя и прогнозе у пациентов с ОДСНсФВ. В то же время, отсутствие независимой ассоциации NT-proBNP с застоем может быть связано с особенностями популяции (сохраненная ФВ) и требует дальнейшего изучения. МСР-1 является фактором моноцитарного звена хронического воспаления, которое индуцируется в т.ч. макрофагами жировой ткани, включая эпикардиальную. Ранее было показано, что у пациентов с ишемической болезнью сердца после проведения коронарного шунтирования повышенный уровень МСР-1 коррелировал со снижением ФВ ЛЖ как до, так и после проведения реваскуляризации ЛЖ [29]. В исследовании Xu S, et al. был проведен протеомный анализ плазмы крови больных дилатационной кардиомиопатией в сочетании с СН, при котором был выявлен более высокий уровень экспрессии МСР-1 по сравнению со здоровыми добровольцами, а также ассоциация повышенных концентраций данного анализита со сниженной ФВ ЛЖ и повышенным уровнем NT-proBNP [30].

Независимая ассоциация повышенных уровней цистатина С с более тяжелыми застойными явлениями у больных с ОДСНсФВ свидетельствует как о вовлеченности кардиоренальной оси в патогенез данного заболевания, так и о потенциальной возможности рассмотрения цистатина С у больных на фоне острой декомпенсации не только в качестве маркера поражения почек, но и как фактора, связанного с более тяжелым течением заболевания. Полученные нами данные о повышенных уровнях цистатина С при более тяжелой клинике ОДСНсФВ — наличии выраженного венозного застоя, сопоставимы с результатами ранее проведенного исследования при различных фенотипах ХСН, в котором сравнивали риск повторной госпитализации и смерти у пациентов в зависимости от уровня цистатина С в сыворотке или плазме крови; при этом повышенный уровень маркера рассматривался как неблагоприятный прогностический фактор [31]. В литературе имеются данные о том, что повышенный уровень цистатина С у пациентов без хронической болезни почек связан с более высоким риском развития ХСН [32]. Важно отметить, что цистатин С может определяться в любой клинико-диагностической лаборатории, оснащенной оборудованием для иммуноферментного анализа, с использованием зарегистрированных реагентов российского производства, причем при наличии потока проб его определение может занимать время <2 ч, что является достаточно быстрым сроком для подобных биомаркеров и усиливает потенциал его практического применения.

Таким образом, проведенный анализ выявил наличие статистически значимых ассоциаций концентраций циркулирующих биомаркеров ключе-

вых патобиохимических процессов при ОДСНсФВ с результатами инструментальных методов исследования (ЭхоКГ с определением ТЭЖ, анализ венозного застоя по протоколу VExUS), что подчеркивает значимость и перспективность сочетанного применения инструментальных и лабораторных исследований для оценки тяжести заболевания и более глубокого понимания его патогенеза на молекулярном уровне. Перспективой дальнейших исследований в данной области является проведение анализа с оценкой отдаленных исходов ОДСНсФВ, которое позволит оценить значение инструментальных и лабораторных маркеров как факторов неблагоприятного течения и прогноза заболевания.

Ограничения исследования. Ограничением исследования является относительно небольшой объем выборки для количества исследуемых факторов (биомаркеров). С целью минимизации влияния данного ограничения вначале проводились однофакторные сравнения и только потом различающиеся факторы включали в многофакторную модель. Другим ограничением исследования является невозможность учета всех анамнестических факторов, таких как коморбидные заболевания, информация о которых не всегда могла быть объективно собрана в условиях поступления пациентов в тяжелом состоянии.

Заключение

Результаты настоящего исследования представляют собой комплексную лабораторную характеристику больных ОДСНсФВ, полученную на пациентах из детально охарактеризованного госпитального регистра. Проведенный анализ подтверждает значимость эпикардиального ожирения и связанных с ним биомаркеров, таких как ИЛ-6 и лептин в патогенезе ОДСНсФВ. Впервые показана связь гиперсекреции биомаркера ишемии ИМА с эпикардиальным ожирением у больных ОДСНсФВ. Выявленные ассоциации умеренных и выраженных застойных явлений с гиперсекрецией МСР-1 и цистатина С позволяют рассматривать данные анализы как потенциальные факторы оценки тяжести заболевания, что в перспективе может быть использовано для индивидуализации терапии у больных с ОДСНсФВ.

Отношения и деятельность. Исследование проводилось в рамках государственного задания "Разработка информационно-аналитической системы для прогнозирования и улучшения исходов путем оптимизации подходов к ведению пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса с использованием мультимаркерной стратегии и методов искусственного интеллекта" (2025-2027гг, регистрационный номер И125011901994-4).

Литература/References

- Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, et al. Acute heart failure congestion and perfusion status — impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1338-52. doi:10.1002/ehfj.1492.
- Tomasoni D, Adamo M, Anker MS, et al. Heart failure in the last year: progress and perspective. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):3505-30. doi:10.1002/ehf2.13124.
- 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.
- Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Stroke Council. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):606-19. doi:10.1161/HHF.0b013e318291329a.
- Boytsov SA. Chronic heart failure: evolution of etiology, prevalence and mortality over the past 20 years. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2022;94(1):5-8. (In Russ.) Бойцов С.А. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет. *Терапевтический архив.* 2022;94(1):5-8. doi:10.26442/00403660.2022.01.201317. EDN: HRWCBS.
- Wilk M, Tymków R. Heart Failure in the Modern Era: A Narrative Overview of Recent Research from 2022-2025. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2025;12(12):484. doi:10.3390/jcdd12120484.
- Drapkina OM, Dzhiyeva ON. Modern echocardiographic criteria for heart failure with preserved ejection fraction: not only diastolic dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(2):2454. (In Russ.) Драпкина О.М., Джиоева О.Н. Современные эхокардиографические критерии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: не только диастолическая дисфункция. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(2):2454. doi:10.15829/1728-8800-2020-2454. EDN: WTJDNO.
- Shirokov NE, Yaroslavskaya EI, Krinochkin DV, et al. Principles for diagnosing heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(3S):5448. (In Russ.) Широков Н.Е., Ярославская Е.И., Криночкин Д.В. и др. Принципы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(3S):5448. doi:10.15829/1560-4071-2023-5448. EDN: JCREUS.
- Arvunescu AM, Ionescu RF, Cretoiu SM, et al. Inflammation in Heart Failure-Future Perspectives. *J Clin Med.* 2023;12(24):7738. doi:10.3390/jcm12247738.
- Vitt KN, Kuzheleva EA, Tukish OV, et al. Lowintensity inflammation as a manifestation of comorbidity and a factor in the unfavorable clinical course of heart failure with preserved ejection-fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(2):3847. (In Russ.) Витт К.Н., Кужелева Е.А., Тукиш О.В. и др. Низкоинтенсивное воспаление как проявление коморбидности и фактор неблагоприятного клинического течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(2):3847. doi:10.15829/1728-8800-2024-3847. EDN: FEZEBR.
- Ibrahim M. M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev.* 2010;11(1):11-8. doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x.
- Feng S, Wierzbowski MC, Hrovat-Schaale K, et al. Mechanisms of NLRP3 activation and inhibition elucidated by functional analysis of disease-associated variants. *Nat Immunol.* 2025;26(3):511-23. doi:10.1038/s41590-025-02088-9.
- Neshkova EA, Metelskaya VA, Timofeev YuS, et al. Neutrophil elastase as a promising biomarker of low-grade inflammation in chronic non-communicable diseases. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2025;28(4):142-8. (In Russ.) Нешкова Е.А., Метельская В.А., Тимофеев Ю.С. и др. Нейтрофильная эластаза как перспективный биомаркер воспаления низкой степени при хронических неинфекционных заболеваниях. *Профилактическая медицина.* 2025;28(4):142-8. doi:10.17116/profmed202528041142. EDN: DIZNGS.
- Jia X, Al Rifai M, Hoogeveen R, et al. Association of Long-term Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide With Incident Heart Failure and Death. *JAMA Cardiol.* 2023;8(3):222-30. doi:10.1001/jamacardio.2022.5309.
- Skifasovskaya AP, Blagonravov M, Ryabinina A, et al. The role of heat shock proteins in the pathogenesis of heart failure (Review). *Int J Mol Med.* 2023;52(5):106. doi:10.3892/ijmm.2023.5309.
- Timofeev YuS, Vedenikin TYu, Afaunova AR, et al. Heat shock proteins in the assessment of the course and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology.* 2025;30(4):6317. (In Russ.) Тимофеев Ю.С., Веденикин Т.Ю., Афаунова А.Р. и др. Белки теплового шока в оценке течения и прогноза исходов хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал.* 2025;30(4):6317. doi:10.15829/1560-4071-2025-6317. EDN: YHFXWZ.
- Huang J, Hong W, Wan M, et al. Molecular mechanisms and therapeutic target of NETosis in diseases. *MedComm (2020).* 2022;3(3):e162. doi:10.1002/mco2.162.
- Vasudevan SO, Behl B, Rathinam VA. Pyroptosis-induced inflammation and tissue damage. *Semin Immunol.* 2023;69:101781. doi:10.1016/j.smim.2023.101781.
- Mehta PK, Huang J, Levit RD, et al. Ischemia and no obstructive coronary arteries (INOCA): A narrative review. *Atherosclerosis.* 2022;363:8-21. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2022.11.009.
- Iacobellis G, Diaz S, Mendez A, et al. Increased epicardial fat and plasma leptin in type 1 diabetes independently of obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(7):725-9. doi:10.1016/j.numecd.2013.11.001.
- Kaneda H, Nakajima T, Haruyama A, et al. Association of serum concentrations of irisin and the adipokines adiponectin and leptin with epicardial fat in cardiovascular surgery patients. *PLoS One.* 2018;13(8):e0201499. doi:10.1371/journal.pone.0201499.
- Chumakova GA, Gritsenko OV, Gruzdeva OV, et al. Predicting the risk of left ventricular diastolic dysfunction in obesity. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(4):4811. (In Russ.) Чумакова Г.А., Гриценко О.В., Груздева О.В. и др. Прогнозирование риска развития диастолической дисфункции левого желудочка при ожирении. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(4):4811. doi:10.15829/1560-4071-2022-4811. DN: ATRJJCZ.
- Baysal T, Alp H, Koç N, et al. Serum ischemia-modified albumin level and its association with cardiovascular risk factors in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(9-10):935-44. doi:10.1515/jpem-2012-0191.

24. van Woerden G, van Veldhuisen DJ, Westenbrink BD, et al. Connecting epicardial adipose tissue and heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, management and modern perspectives. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(12):2238-50. doi:10.1002/ehf.2741.
25. Dzhioeva ON, Timofeev YuS, Metelskaya VA, et al. Role of epicardial adipose tissue in the pathogenesis of chronic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(3):3928. (In Russ.) Джиоева О. Н., Тимофеев Ю. С., Метельская В. А. и др. Роль эпикардиальной жировой ткани в патогенезе хронического воспаления при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(3):3928. doi:10.15829/1728-8800-2024-3928. EDN: DGYKKN.
26. Pi H, Xia L, Boucherat O, et al. Proteomic Signatures of Right Ventricular Outcomes in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ Heart Fail.* 2024;17(11):e012067. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.124.012067.
27. Rogozhkina EA, Vedenikin TYu, Timofeev YuS, et al. Comparative assessment of venous congestion severity and hospitalization outcomes in patients with acute decompensated heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(7):5977. (In Russ.) Рогожкина Е. А., Веденикин Т. Ю., Тимофеев Ю. С. и др. Сравнительная оценка выраженности венозного застоя и исходов госпитализации у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(7):5977. doi:10.15829/1560-4071-2024-5977. EDN: RGBFNE.
28. Higashikuni Y, Liu W, Numata G, et al. NLRP3 Inflammasome Activation Through Heart-Brain Interaction Initiates Cardiac Inflammation and Hypertrophy During Pressure Overload. *Circulation.* 2023;147(4):338-55. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060860.
29. Osipova OA, Shepel RN, Agarkov NM, et al. Factors associated with deterioration of myocardial inotropic function in patients with coronary artery disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(8):4081. (In Russ.) Осипова О. А., Шепель Р. Н., Агарков Н. М. и др. Факторы, ассоциированные с ухудшением инотропной функции миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(8):4081. doi:10.15829/1728-8800-2024-4081. EDN: HHJBEI.
30. Xu S, Zhang G, Tan X, et al. Plasma Olink Proteomics Reveals Novel Biomarkers for Prediction and Diagnosis in Dilated Cardiomyopathy with Heart Failure. *J Proteome Res.* 2024; 23(9):4139-50. doi:10.1021/acs.jproteome.4c00522.
31. Chen S, Tang Y, Zhou X. Cystatin C for predicting all-cause mortality and rehospitalization in patients with heart failure: a meta-analysis. *Biosci Rep.* 2019;39(2):BSR20181761. doi:10.1042/BSR20181761.
32. Chernyavina AI, Koziolova NA. Risk of heart failure depending on the state of renal filtration function in patients with uncomplicated hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(2):4859. (In Russ.) Чернявина А. И., Козиолова Н. А. Риск развития хронической сердечной недостаточности в зависимости от состояния фильтрационной функции почек у больных неосложненной гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(2):4859. doi:10.15829/1560-4071-2022-4859. EDN: VEYMBU.