

Фенотипирование амбулаторных пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и неблагоприятным прогнозом

Ларина В. Н., Лунев В. И.

Применимость индекса глобальной функции (ИГФ) левого желудочка (ЛЖ) и его производного показателя (ПП_{ИГФ ЛЖ}), определяемых методом эхокардиографии, для выделения клинических фенотипов в когорте пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) неизвестна.

Цель. Оценить дифференциально-диагностический потенциал ИГФ ЛЖ и ПП_{ИГФ ЛЖ} при фенотипировании амбулаторных пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСНсФВ.

Материал и методы. Включены 140 амбулаторных пациентов (43% — мужчины) в возрасте 73 (67-78) лет с ХСНсФВ II-IV функционального класса (ФК). Период наблюдения составил 34 (22-36) мес.

Результаты. ИГФ ЛЖ в целом составил 22,4 (19,4-24,6)%, ПП_{ИГФ ЛЖ} — 283,9 (248,9-332,2) мл. Летальный исход зарегистрирован у 18 (12,9%) пациентов. Пороговое значение ИГФ ЛЖ для предсказания летального исхода составило $\leq 21,4\%$, ПП_{ИГФ ЛЖ} — $\geq 303,6$ мл. На основании кластерной принадлежности и анализа летальности выделены две группы риска летального исхода пациентов с ХСНсФВ: группа относительно низкого риска — КФГ1; группа умеренного риска — КФГ2 (летальность в течение 34 мес. ~25%). КФГ1 представлена пациентами преимущественно мужского пола, с ХСНсФВ II ФК, ишемической болезнью сердца (ИБС) и инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе, концентрической гипертрофией, выраженным увеличением массы миокарда ЛЖ, высокой частотой бендопноэ, более низкими значениями ИГФ ЛЖ и высокими ПП_{ИГФ ЛЖ}. КФГ2 представлена пациентами преимущественно женского пола, с ХСН II ФК, ИБС и ИМ в анамнезе, концентрической гипертрофией и концентрическим ремоделированием, умеренным увеличением массы миокарда ЛЖ, относительно низкой частотой бендопноэ, более высокими значениями ИГФ ЛЖ и низкими ПП_{ИГФ ЛЖ}. На основании полученных данных разработан алгоритм определения риска наступления летального исхода у пациентов с ХСНсФВ.

Заключение. ИГФ ЛЖ и ПП_{ИГФ ЛЖ} могут использоваться при фенотипировании пациентов с ХСНсФВ. Разработанный алгоритм определения вероятности летального исхода позволяет выявить амбулаторных пациентов с ХСНсФВ, нуждающихся в интенсификации медикаментозной терапии и увеличении частоты наблюдения врачом терапевтом и кардиологом с целью снижения риска неблагоприятного прогноза.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса, индекс глобальной функции, фенотип, летальность, производный показатель.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Ларина В.Н.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-7825-5597, Лунев В.И. — ассистент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-9002-7749.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): larinav@mail.ru

АС — амилоидоз сердца, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИГФ — индекс глобальной функции, ИМ — инфаркт миокарда, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, КФГ1 — кластер/клиническая фенотипическая группа 1, КФГ2 — кластер/клиническая фенотипическая группа 2, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ОМ — острый миокардит, ОШ — отношение шансов, ПП_{ИГФ ЛЖ} — производный показатель индекса глобальной функции левого желудочка, ППК — площадь под кривой, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТКМП — кардиомиопатия такоцубо, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ШОКП-ХСНсФВ/ШОКПХ-50 — шкала определения кластерной принадлежности пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование.

Рукопись получена 13.01.2024

Рецензия получена 23.01.2024

Принята к публикации 29.01.2024



Для цитирования: Ларина В.Н., Лунев В.И. Фенотипирование амбулаторных пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и неблагоприятным прогнозом. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(3):5759. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5759. EDN RYLRLX

Phenotyping of outpatients with heart failure with preserved ejection fraction and poor prognosis

Larina V. N., Lunev V. I.

The applicability of the left ventricular global function index (LVGFI) and its derivative, determined by echocardiography, to distinguish clinical phenotypes in a cohort of patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is unknown.

Aim. To evaluate the differential diagnostic potential of LVGFI and its derivative when phenotyping outpatients aged ≥ 60 years with HFpEF.

Material and methods. A total of 140 outpatients (men, 43%) aged 73 (67-78) years with functional class II-IV HFpEF were included in the study. The follow-up period was 34 (22-36) months.

Results. LVGFI was 22,4 (19,4-24,6)%, while derivative index of LVGFI — 283,9 (248,9-332,2) ml. There were 18 (12,9%) deaths. The threshold value for predicting death for LVGFI was $\leq 21,4\%$, for derivative index of LVGFI — $\geq 303,6$ ml. Based on cluster membership and mortality analysis, two following risk groups for death of patients with HFpEF were identified: a relatively low-risk (group 1) and moderate (group 2) risk group (mortality within 34 months ~25%). Group 1 was represented

by patients, predominantly male, with class II HFpEF, coronary artery disease (CAD) and prior myocardial infarction (MI), concentric hypertrophy, a significant LV mass increase, a high frequency of benodpnea, lower LVGFI and higher derivative index of LVGFI. Group 2 was represented by patients, predominantly female, with class II HF, a history of CAD and myocardial infarction, concentric hypertrophy and concentric remodeling, a moderate LV mass increase, a relatively low frequency of benodpnea, higher LVGFI and lower derivative index of LVGFI. Based on the data obtained, an algorithm was developed to determine the risk of death in patients with HFpEF.

Conclusion. LVGFI and its derivative index can be used in phenotyping patients with HFpEF. The developed algorithm for determining the death risk makes it possible to identify outpatients with HFpEF who need intensified therapy and observation by a general practitioner and cardiologist in order to reduce the risk of an unfavorable prognosis.

Keywords: heart failure, preserved ejection fraction, global function index, phenotype, mortality, derived index.

*Corresponding author:
larinav@mail.ru

Relationships and Activities: none.

Received: 13.01.2024 **Revision Received:** 23.01.2024 **Accepted:** 29.01.2024

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

For citation: Larina V.N., Lunev V.I. Phenotyping of outpatients with heart failure with preserved ejection fraction and poor prognosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(3):5759. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5759. EDN RYLRXJ

Larina V.N.* ORCID: 0000-0001-7825-5597, Lunev V.I. ORCID: 0000-0001-9002-7749.

Ключевые моменты

- Индекс глобальной функции левого желудочка и его производный показатель могут использоваться при фенотипировании пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСНсФВ).
- Показаны дифференциальные возможности индекса глобальной функции левого желудочка и его производного показателя в составе алгоритма определения вероятности летального исхода у пациентов с ХСНсФВ.
- Разработанный алгоритм определения вероятности летального исхода позволяет выявить пациентов с ХСНсФВ, нуждающихся в интенсификации наблюдения и усилении медикаментозной терапии.

Key messages

- Global left ventricular function index and its derivative can be used in phenotyping patients with heart failure (HFpEF).
- The differential capabilities of the left ventricular global function index and its derivative as part of an algorithm for determining the death risk in patients with HFpEF are shown.
- The developed algorithm for determining the death risk makes it possible to identify patients with HFpEF who need intensified observation and therapy.

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) — активно растущая глобальная пандемия с предполагаемой распространенностью >37,7 млн человек [1]. У женщин ХСНсФВ встречается приблизительно в 1,4 раза чаще, чем у мужчин [2]. Летальность пациентов с ХСНсФВ через 5 лет после постановки диагноза находится в пределах 53–74% [1].

Гетерогенность ХСНсФВ и отсутствие эффективной доказанной медикаментозной терапии (за исключением ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера типа 2) обуславливает необходимость клинического фенотипирования с целью разработки индивидуализированного подхода к пациентам с данной патологией [3].

В последние годы исследователями активно используются методы машинного обучения с применением кластерного анализа в рамках фенотип-ориентированного подхода к проблеме ХСНсФВ [3–5]. В подавляющем большинстве исследований при фенотипировании используются следующие клинические переменные: возраст, пол, индекс массы тела, функциональный класс (ФК) сердечной недостаточности, уровень натрийуретических пептидов, сопутствующая патология — гипертоническая бо-

лезнь, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий (ФП), хроническая болезнь почек и др. [4]. Большой интерес вызывает включение в кластерный анализ других маркеров сердечной недостаточности — фактора дифференцировки роста-15, растворимого ST2 рецептора, ренина и др. [4]. При этом применимость ряда маркеров, таких как индекс глобальной функции (ИГФ) ЛЖ и его производный показатель, в процессе фенотипирования ХСНсФВ остается неизученной.

ИГФ ЛЖ и производный показатель ИГФ ЛЖ (ПП_{ИГФ ЛЖ}) — маркеры с выраженными прогностическими свойствами в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и летального исхода [6–8], определяемые методами магнитно-резонансной томографии сердца и эхокардиографического исследования (ЭхоКГ).

В последние годы активно изучаются дифференцирующие возможности данных маркеров в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В частности, подходы к дифференциальной диагностике сердечного амилоидоза (АС) и гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) с использованием ИГФ ЛЖ [9] и острого миокардита (ОМ), кардиомиопатии такоцубо (ТКМП) и инфаркта миокарда (ИМ) с использованием ПП_{ИГФ ЛЖ} уже описаны [10]. При этом применимость ИГФ ЛЖ и ПП_{ИГФ ЛЖ}, определяемых методом ЭхоКГ, для выделения клинических феногрупп в когорте пациентов с ХСНсФВ

неизвестна. Целью данного исследования была оценка дифференциально-диагностического потенциала ИГФ ЛЖ и ППИГФ ЛЖ при фенотипировании амбулаторных пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСНсФВ и неблагоприятным прогнозом.

Материал и методы

Открытое сравнительное наблюдательное исследование.

Критерии включения: амбулаторные пациенты в возрасте ≥ 60 лет с ХСНсФВ II-IV ФК; добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: I ФК ХСНсФВ; фракция выброса (ФВ) ЛЖ $< 50\%$; декомпенсация ССЗ/ИМ/острое нарушение мозгового кровообращения в течение 3 мес. до включения в исследование; гемодинамически значимые поражения клапанов сердца; изменение классов медикаментозной терапии в течение месяца до включения в исследование; гипертрофическая кардиомиопатия; тахисистолическая форма ФП; цирроз печени класс С (Чайлд-Пью), хроническая болезнь почек стадии С5; потери данных при ЭхоКГ.

Отбор пациентов в исследование проводился в период 2019–2022 гг на амбулаторном приёме в ГБУЗ "Диагностический клинический центр № 1 Департамента здравоохранения города Москвы". В исследование включены 140 амбулаторных пациентов (43% — мужчины) в возрасте 60–89 лет с ХСНсФВ II-IV ФК (табл. 1).

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Проведение и дизайн исследования, форма информированного согласия для пациента одобрены Этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

2D-ЭхоКГ проводилось на аппарате GE Vivid 3. При наличии ФП ЭхоКГ-параметры оценивались в ≥ 5 последовательных циклах с одинаковой частотой сердечных сокращений.

ИГФ ЛЖ (%) рассчитывался по формуле:
$$\text{ИГФ ЛЖ} = \frac{(\text{КДО ЛЖ} - \text{КСО ЛЖ})}{(0,5 \times (\text{КДО ЛЖ} + \text{КСО ЛЖ}) + (\text{ММЛЖ}/1,05))} \times 100,$$
 где КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем ЛЖ, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем ЛЖ, ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ.

ППИГФ ЛЖ (мл) рассчитывался по формуле:
$$\text{ППИГФ ЛЖ} = ((\text{КДО ЛЖ} - \text{КСО ЛЖ})^2 + (0,5 \times \text{КДО ЛЖ} + 0,5 \times \text{КСО ЛЖ} + \text{ММЛЖ}/1,05)^2)^{0,5}.$$

В качестве конечного события рассматривали летальный исход (смертность от всех причин). Период наблюдения составил 34 (22–36) мес.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился в программе IBM SPSS Statistics V23.0.

Таблица 1

Клинико-демографические показатели пациентов

Показатель	n (%)
Мужской пол	60 (42,9)
Табакокурение	11 (7,9)
II функциональный класс ХСН	112 (90,0)
III функциональный класс ХСН	28 (20,0)
Бендопноз	38 (36,9)*
Ишемическая болезнь сердца	94 (67,1)
Инфаркт миокарда в анамнезе	59 (42,1)
Артериальная гипертензия	139 (99,3)
Хроническая болезнь почек	53 (37,9)
Фибрилляция предсердий	38 (27,1)
Сахарный диабет	52 (37,1)
Показатель	Me (Q1-Q3)
Возраст, лет	73 (67-78)
Индекс массы тела, кг/м ²	30,0 (26,7-32,9)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	63 (53-76)
N-концевой промозговой натрийуретический пептид, пг/мл	596 (172-1488)
Фракция выброса ЛЖ, %	60 (55-63)
Индекс глобальной функции ЛЖ, %	22,4 (19,4-24,6)
Производный показатель индекса глобальной функции ЛЖ, мл	284 (249-332)
Конечно-диастолический размер ЛЖ, см	4,8 (4,6-5,1)
Индекс конечно-диастолического размера ЛЖ, см/м ²	2,6 (2,4-2,8)
Конечно-систолический размер ЛЖ, см	3,4 (3,0-3,7)
Индекс конечно-систолического размера ЛЖ, см/м ²	1,8 (1,6-2,0)
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	101 (90-118)
Индекс конечно-диастолического объема ЛЖ, мл/м ²	56 (49-62)
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	42 (35-52)
Индекс конечно-систолического объема ЛЖ, мл/м ²	22 (19-28)
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,2 (1,1-1,3)
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,1 (1,1-1,2)
Масса миокарда ЛЖ, г	215 (186-248)
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	116 (101-131)

Примечание: * — n=103.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Качественные переменные представлены абсолютными значениями (n) и процентами (%); нормально распределенные (критерий Шапиро-Уилка) количественные — средняя \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$); в остальных случаях — медиана (Me) и межквартильный размах (Q1-Q3). При сравнении качественных переменных независимых выборок использовался анализ таблиц сопряженности (критерий χ^2 , поправка Йетса, точный критерий Фишера), нормально распределенных количественных — двухвыборочный T-критерий (при равенстве дисперсий), в остальных случаях — U-критерий Манна-Уитни. Коэффициенты корреляции (точечно-бисериальный, Фи, Спирмена) рассчитывались соответствующим образом с оценкой силы связи по шкале Чеддока, отношения шансов (ОШ), отношения рисков и 95%

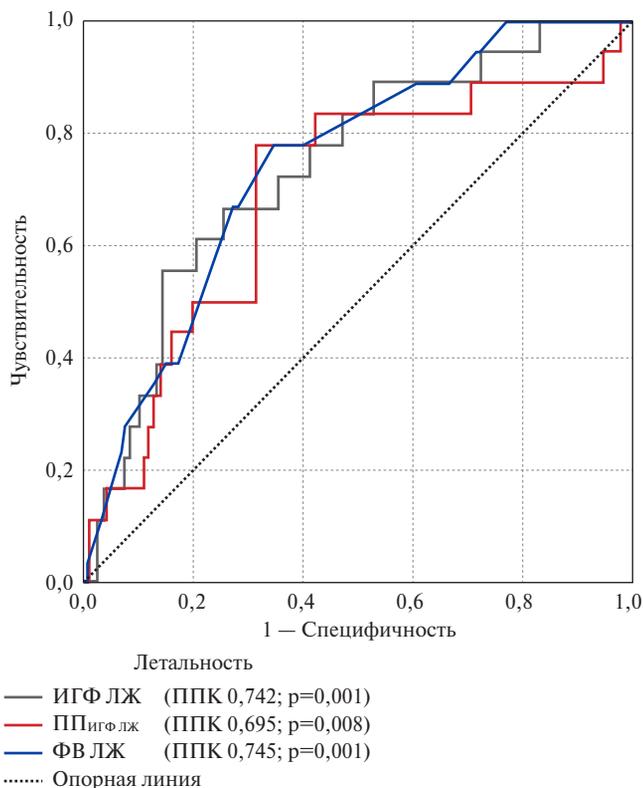


Рис. 1. ROC-кривые прогнозирования летального исхода для ИГФ ЛЖ, ПП_{ИГФ ЛЖ} и ФВ ЛЖ.

Сокращения: ИГФ — индекс глобальной функции, ЛЖ — левый желудочек, ПП_{ИГФ ЛЖ} — производный показатель индекса глобальной функции левого желудочка, ППК — площадь под кривой, ФВ — фракция выброса.

доверительного интервала в регрессионном анализе. Прогностическая роль ИГФ ЛЖ и ПП_{ИГФ ЛЖ} оценивалась в ROC-анализе. Дожитие оценивалось методом Каплана-Мейера (Log-rank, Breslow, Tarone-Ware).

Исследовательский факторный анализ (метод вращения: Варимакс с нормализацией Кайзера; критерий Кайзера-Мейера-Олкина: 0,625; критерий сферичности Бартлетта: $p < 0,001$; количество факторов: критерии Кайзера, Кеттла; межфакторные корреляции: коэффициент корреляции Пирсона) проводился после оцифровки переменных категориальным методом главных компонент (CatPCA). Результаты кластерного анализа (метод кластеризации: Ward's Method; мера подобия: квадрат евклидова расстояния) в виде тепловых карт отображают различия z-стандартизированных медиан признаков. Статистически значимым считали двустороннее значение $p < 0,05$.

Результаты

Медиана ИГФ ЛЖ составила 22,4 (19,4-24,6)%, ПП_{ИГФ ЛЖ} — 283,9 (248,9-332,2) мл.

Летальный исход зарегистрирован у 18 (12,9%) пациентов.

По данным ROC-анализа, пороговое значение ИГФ ЛЖ для предсказания летального исхода составило $\leq 21,4\%$ (площадь под кривой (ППК) $0,742 \pm 0,060$, $p = 0,001$; чувствительность 72,2%, специфичность 64,8%); ФВ ЛЖ — $\leq 58,0\%$ (ППК $0,745 \pm 0,057$, $p = 0,001$; чувствительность 72,2%, специфичность 68,9%); ПП_{ИГФ ЛЖ} — $\geq 303,6$ мл (ППК $0,695 \pm 0,071$, $p = 0,008$; чувствительность 77,8%, специфичность 68,9%) (рис. 1).

Отмечена большая частота летальных исходов у пациентов с ИГФ ЛЖ $\leq 21,4\%$ (ОШ 4,45, $p < 0,05$), ФВ ЛЖ $\leq 58,0\%$ (ОШ 6,67, $p < 0,05$) и ПП_{ИГФ ЛЖ} $\geq 303,6$ мл (ОШ 7,74, $p < 0,05$).

Оптимальное количество факторов с собственным значением ≥ 1 , объясняющих 78,5% совокупной дисперсии, составило 6 (табл. 2). Оптимальное количество кластеров/клинических феногрупп составило 6.

Таблица 2

Характеристики факторов

№	Фактор	Интерпретация высоких значений фактора (↑↑↑)	Связь*, r
1	Нарушение размеров и объемов ЛЖ: КДР, КСР, КДО, КСО, ИКДО, ИКСО	значительные нарушения размера и объема ЛЖ	высокая, $0,7 < r < 0,9$
		значительные нарушения КДО	сильная, $0,9 < r < 1,0$
2	Гипертрофия миокарда ЛЖ: МЖП, ЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ	значительные нарушения массы миокарда и геометрии ЛЖ	высокая, $0,7 < r < 0,9$
3	ИБС и тяжесть клинического состояния: наличие ИБС, ИМ в анамнезе, более высокий ФК ХСН NYHA	наличие ишемического поражения миокарда: ИБС, ИМ в анамнезе; выраженность симптомов и признаков ХСН (III ФК NYHA)	высокая, $0,7 < r < 0,9$
4	Метаболические нарушения: наличие ожирения и сахарного диабета	наличие ожирения (индекс массы тела > 30 кг/м ²) и сахарного диабета	высокая, $0,7 < r < 0,9$
5	Синдром артериальной гипертензии	отсутствие артериальной гипертензии	сильная, $0,9 < r < 1,0$
6	Нарушения ритма	отсутствие фибрилляции предсердий	сильная, $0,9 < r < 1,0$

Примечание: * — сила связи по шкале Чеддока.

Сокращения: ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКДО — индекс конечно-диастолического объема, ИКСО — индекс конечно-систолического объема, ИМ — инфаркт миокарда, КДР — конечно-диастолический размер, КДО — конечно-диастолический объем, КСР — конечно-систолический размер, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК NYHA — функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца.

Таблица 3

Характеристики кластеров/клинических феногрупп

Показатель	КФГ1, n (%)	КФГ2, n (%)	p
Мужской пол	64,3	21,4	<0,001
Табакокурение	7 (10,0)	4 (5,7)	0,348
II функциональный класс ХСН	47 (67,1)	65 (92,9)	<0,001
III функциональный класс ХСН	23 (32,9)	5 (7,1)	
Бендопноэ	28 (51,9)*	10 (20,4)†	0,001
Ишемическая болезнь сердца	54 (77,1)	40 (57,1)	0,012
Инфаркт миокарда в анамнезе	38 (54,3)	21 (30,0)	0,004
Артериальная гипертензия	70 (100)	69 (98,6)	0,317
Хроническая болезнь почек	27 (38,6)	26 (37,1)	0,862
Фибрилляция предсердий	21 (30,0)	17 (24,3)	0,449
Сахарный диабет	27 (38,6)	25 (35,7)	0,727
Показатель	КФГ1, Ме (Q1-Q3)	КФГ2, Ме (Q1-Q3)	p
Возраст, лет	74 (67-78)	73 (69-78)	0,748
Индекс массы тела, кг/м ²	29,7 (27,0-32,7)	30,0 (26,0-33,6)	0,922
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	62 (51-74)	66 (53-79)	0,426
N-концевой промозговой натрийуретический пептид, пг/мл	723 (228-1325)	470 (150-1835)	0,935
Фракция выброса ЛЖ, %	55 (53-60)	61 (60-64)	<0,001
ИГФ ЛЖ, %	19,8 (17,5-22,5)	23,2 (22,1-26,1)	<0,001
Производный показатель ИГФ ЛЖ, мл	332 (300-362)	250 (234-274)	<0,001
КДР, см	5,0 (4,8-5,4)	4,7 (4,4-4,8)	<0,001
Индекс КДР, см/м ²	2,6 (2,4-2,8)	2,6 (2,4-2,7)	0,443
КСР, см	3,6 (3,3-3,8)	3,3 (2,9-3,5)	<0,001
Индекс КСР, см/м ²	1,8 (1,7-2,1)	1,7 (1,6-2,0)	0,061
КДО, мл	115 (98-130)	96 (86-106)	<0,001
Индекс КДО, мл/м ²	59 (51-68)	54 (47-58)	<0,001
КСО, мл	49 (42-59)	35 (30-42)	<0,001
Индекс КСО, мл/м ²	26 (21-31)	20 (16-24)	<0,001
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,3 (1,2-1,4)	1,2 (1,1-1,2)	<0,001
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,2 (1,1-1,2)	1,1 (1,0-1,1)	<0,001
ММЛЖ, г	248 (226-292)	190 (176-207)	<0,001
Индекс ММЛЖ, г/м ²	128 (117-147)	104 (94-115)	<0,001

Примечание: * — n=54, † — n=49.

Сокращения: ИГФ — индекс глобальной функции, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, КФГ1 — кластер/клиническая феногруппа 1, КФГ2 — кластер/клиническая феногруппа 2, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

вило 2: 70 (50,0%) наблюдений в кластере 1 (КФГ1), 70 (50,0%) — в кластере 2 (КФГ2).

Пациенты КФГ1 статистически значимо отличались от пациентов КФГ2 по факторам 1 (p<0,001); 2 (p<0,001); 3 (p=0,039); полу (p<0,001); величине ИГФ ЛЖ (p<0,001), ПП_{ИГФ ЛЖ} (p<0,001), ФВ ЛЖ (p<0,001); наличию бендопноэ (p=0,001); типу ремоделирования миокарда (p=0,001); частоте госпитализации (декомпенсация ССЗ) (p=0,007) и летального исхода (p<0,001).

КФГ1 представлена пациентами преимущественно мужского пола (64%), с ХСНсФВ II ФК (67%), ИБС (77%) и ИМ (54%) в анамнезе, концентрической гипертрофией (71%), выраженным увеличением ММЛЖ, высокой частотой бендопноэ (52%), более низкими значениями ИГФ ЛЖ (19,8%) и высокими ПП_{ИГФ ЛЖ} (332 мл).

КФГ2 представлена пациентами преимущественно женского пола (79%), с ХСН II ФК (93%), ИБС (57%) и ИМ (30%) в анамнезе, концентрической гипертрофией (56%) и концентрическим ремоделированием (34%), умеренным увеличением ММЛЖ, относительно низкой частотой бендопноэ (20%), более высокими значениями ИГФ ЛЖ (23,2%) и низкими ПП_{ИГФ ЛЖ} (250 мл) (табл. 3, рис. 2).

Выживаемость в КФГ1 была ниже (74,3%), чем в КФГ2 (100,0%) (Log-rank, p<0,001; Breslow, p<0,001; Tarone-Ware, p<0,001).

По данным ROC-анализа, принадлежность пациента к КФГ1 наиболее вероятна при ИГФ ЛЖ ≤21,7% (ППК 0,824±0,035, p<0,001; чувствительность 72,9%, специфичность 81,4%), ПП_{ИГФ ЛЖ} — ≥287,0 мл (ППК 0,920±0,024, p<0,001; чувствительность 84,3%,

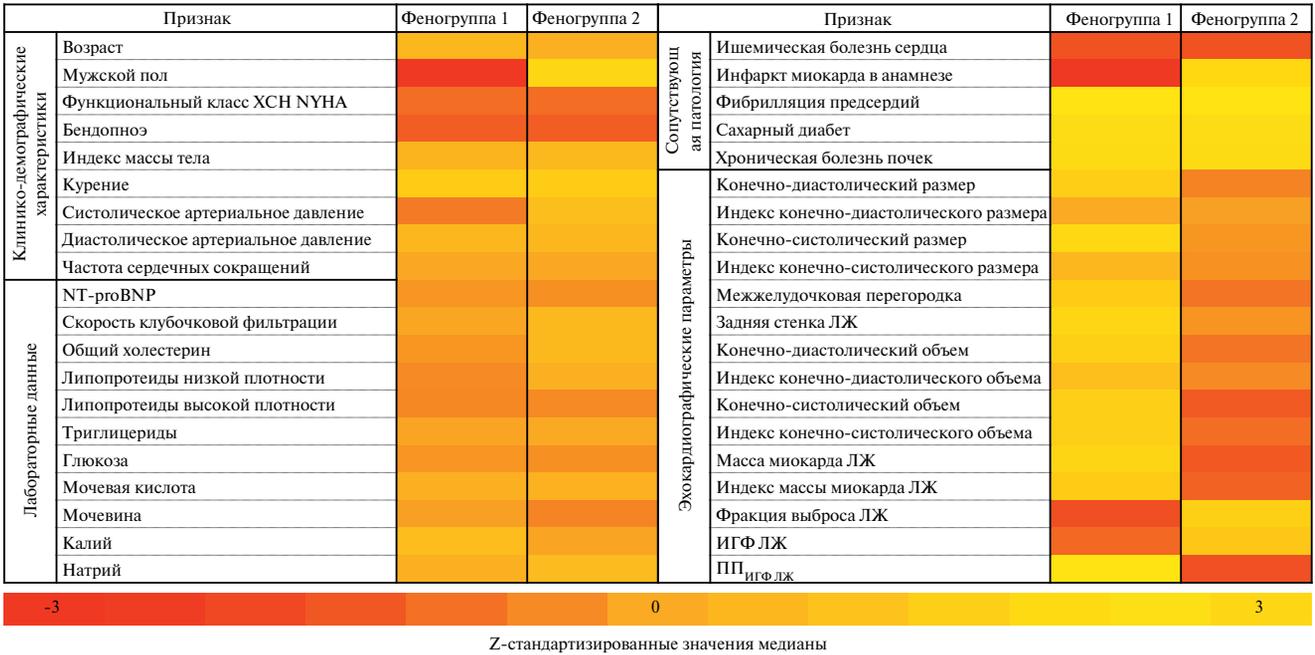


Рис. 2. Тепловая карта кластеров/клинических феногрупп.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ИГФ — индекс глобальной функции, ЛЖ — левый желудочек, ПП_{ИГФ ЛЖ} — производный показатель индекса глобальной функции левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-проBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца.

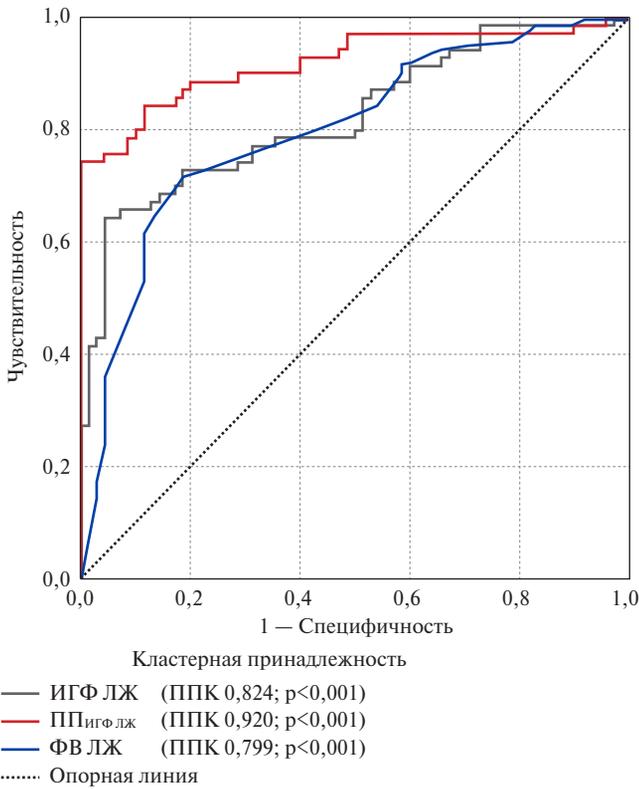


Рис. 3. ROC-кривые прогнозирования кластерной принадлежности пациентов для ИГФ ЛЖ, ПП_{ИГФ ЛЖ} и ФВ ЛЖ.

Сокращения: ИГФ — индекс глобальной функции, ЛЖ — левый желудочек, ПП_{ИГФ ЛЖ} — производный показатель индекса глобальной функции левого желудочка, ППК — площадь под кривой, ФВ — фракция выброса.

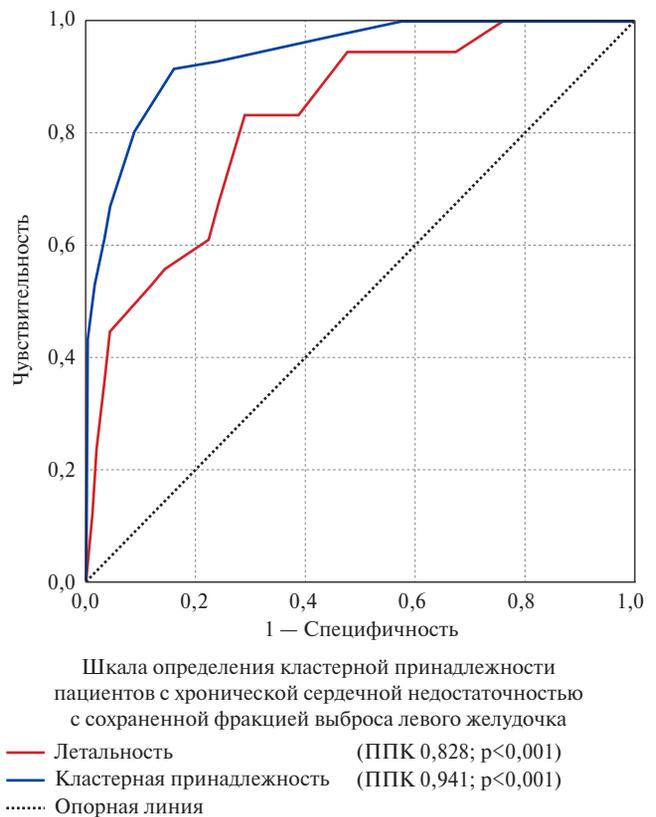


Рис. 4. ROC-кривая прогнозирования кластерной принадлежности пациентов и летального исхода для шкалы определения кластерной принадлежности пациентов с ХСНсФВ.

Сокращение: ППК — площадь под кривой.

Таблица 4

Шкала определения кластерной принадлежности пациентов с ХСНсФВ (ШОКП-ХСНсФВ/ШОКПХ-50)

Признак	Значение	ОР (кластер 1)	95% ДИ	ПБ	ИБ
Ишемическая болезнь сердца	присутствует	1,652	1,072-2,545	2	1
Инфаркт миокарда в анамнезе	присутствует	1,630	1,173-2,267	2	1
Пол	мужской	2,400	1,681-3,427	2	1
Функциональный класс ХСН	III	1,957	1,482-2,585	2	1
Бендопноэ	присутствует	1,842	1,294-2,622	2	1
Фракция выброса ЛЖ	≤60%	2,436	1,487-3,989	2	1
Индекс глобальной функции ЛЖ	≤21,7%	3,188	2,118-4,796	3	2
ПП _{ИГФ ЛЖ}	≥287,0 мл	5,844	3,366-10,146	6	3

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИБ — итоговый балл, ЛЖ — левый желудочек, ОР — отношение рисков, ПБ — первичный балл, ПП_{ИГФ ЛЖ} — производный показатель индекса глобальной функции, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

специфичность 88,6%); ФВ ЛЖ — ≤60,0% (ППК 0,799±0,038, p<0,001; чувствительность 71,4%, специфичность 81,4%) (рис. 3).

Вероятность принадлежности пациента к КФГ1 выше при ИГФ ЛЖ ≤21,7% (ОШ 11,77, p<0,05), ПП_{ИГФ ЛЖ} ≥287,0 мл (ОШ 41,57, p<0,05) и ФВ ЛЖ ≤60% (ОШ 4,92, p<0,05).

На основании отношения рисков разработана шкала определения кластерной принадлежности пациентов с ХСНсФВ (ШОКП-ХСНсФВ/ШОКПХ-50) с учетом величины ИГФ ЛЖ, ПП_{ИГФ ЛЖ} и наличия бендопноэ (табл. 4).

По данным ROC-анализа, принадлежность пациента к КФГ1 наиболее вероятна при наличии ≥5 баллов по ШОКП-ХСНсФВ/ШОКПХ-50 (ППК 0,941±0,018, p<0,001; чувствительность 91,4%, специфичность 84,3%); вероятность летального исхода — ≥7 баллов по ШОКП-ХСНсФВ/ШОКПХ-50 (ППК 0,828±0,049, p<0,001; чувствительность 83,3%, специфичность 71,3%) (рис. 4).

На основании кластерной принадлежности и анализа летальности в клинических феногруппах выделены две группы риска летального исхода пациентов с ХСНсФВ:

- группа относительно низкого риска — КФГ1;
- группа умеренного риска — КФГ2 (летальность в течение 34 мес. ~25%).

Пациенты группы умеренного риска летального исхода требуют интенсификации медикаментозной терапии и увеличения частоты наблюдения врачом-терапевтом и кардиологом с целью снижения риска неблагоприятного прогноза.

На основании полученных данных разработан алгоритм определения риска наступления летального исхода у пациентов с ХСНсФВ (рис. 5).

Обсуждение

В доступной научной отечественной и зарубежной литературе анализ роли ИГФ ЛЖ в дифференцировании ССЗ ограничен двумя работами [9, 10], соответствующие данные для ПП_{ИГФ ЛЖ} представле-

ны одним исследованием [10], а данные о роли ИГФ ЛЖ и ПП_{ИГФ ЛЖ}, рассчитываемых по данным ЭхоКГ, в фенотипировании пожилых пациентов с ХСНсФВ не представлены.

В исследовании Huang S, et al. [9] сравнивались три группы пациентов: 35 здоровых лиц (группа контроля), 68 — с АС (группа АС), 90 — с ГКМП (группа ГКМП). ИГФ ЛЖ позволил дифференцировать пациентов группы контроля (51,9±7,3%) от пациентов группы АС (30,0 (22,1-35,9)%, p<0,05) и группы ГКМП (43,9 (40,4-48,1)%, p<0,05), а также группы АС от группы ГКМП (p<0,001). Diaz-Navarro RA, et al. [10] провели сравнение трех групп пациентов, госпитализированных с подозрением на ИМ с подъемом сегмента ST: 16 пациентов с ОМ (группа ОМ), 11 — с ТКМП (группа ТКМП) и 69 — с ИМ (группа ИМ). Расчет ИГФ ЛЖ и ПП_{ИГФ ЛЖ} осуществлялся по данным магнитно-резонансной томографии сердца. ИГФ ЛЖ позволил дифференцировать пациентов группы ИМ (27±6%) от пациентов группы ОМ (35±9%, p=0,002) и группы ТКМП (34±4%, p<0,001), но оказался неэффективным в различении групп ОМ и ТКМП (p=0,725). ПП_{ИГФ ЛЖ} позволил дифференцировать пациентов группы ТКМП (174,6±27,8 мл) от пациентов группы ОМ (223,4±36,9 мл, p=0,0006) и группы ИМ (223,6±45,6 мл, p<0,0001), но оказался неэффективным в различении групп ОМ и ИМ (p=0,35). Данное исследование демонстрирует возможность использования как ИГФ ЛЖ, так и ПП_{ИГФ ЛЖ} в дифференциальной диагностике ССЗ, однако их совместное использование выглядит более перспективным в плане верификации диагноза.

Настоящее исследование посвящено оценке дифференциально-диагностического потенциала ИГФ ЛЖ и ПП_{ИГФ ЛЖ} при фенотипировании амбулаторных пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСНсФВ и неблагоприятным прогнозом.

В работе впервые с учетом величины ИГФ ЛЖ, ПП_{ИГФ ЛЖ} и наличия бендопноэ выделены клинические феногруппы амбулаторных пациентов в воз-

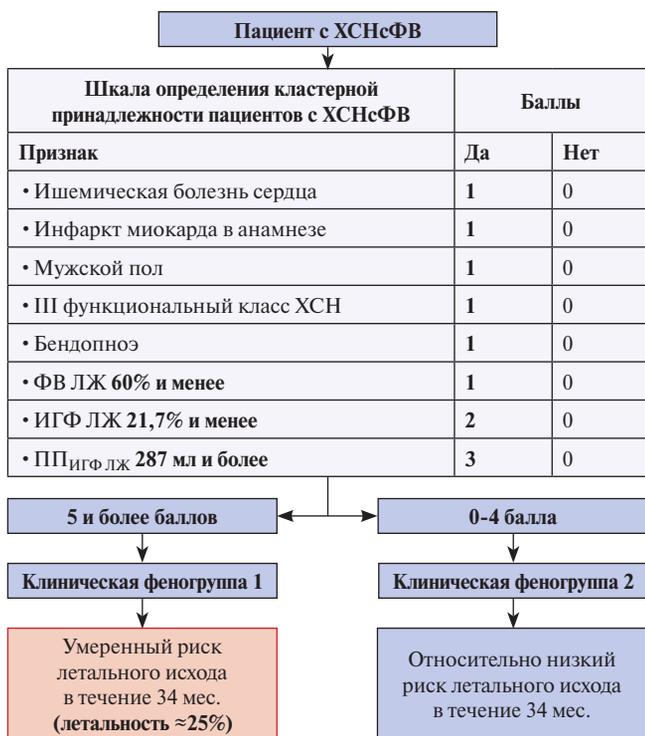


Рис. 5. Алгоритм определения вероятности летального исхода у пациентов с ХСНсФВ.

Сокращения: ИГФ — индекс глобальной функции, ЛЖ — левый желудочек, ПП_{ИГФ ЛЖ} — производный показатель индекса глобальной функции левого желудочка, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

расте 60 лет и старше с ХСНсФВ и неблагоприятным прогнозом и разработан высокочувствительный алгоритм определения риска наступления летального исхода.

Согласно полученным данным, пациентов с количеством баллов ≥5 по шкале ШОКП-ХСНсФВ/

ШОКПХ-50 следует рассматривать в качестве группы риска летального исхода в течение 34 мес., что требует интенсификации наблюдения и коррекции терапии для снижения риска смерти. Мы рекомендуем использовать в рутинной клинической амбулаторной практике алгоритм определения вероятности летального исхода у пациентов с ХСНсФВ. Применение разработанного алгоритма позволит улучшить ведение пациентов с ХСНсФВ, упростив своевременное принятие решений о необходимости усиления контроля над клиническим состоянием пациента со стороны врача и коррекции терапии на амбулаторном этапе.

Ограничения исследования. Значимым ограничением исследования является малый размер выборки пациентов, что требует увеличения количества респондентов в дальнейших исследованиях. Включение только амбулаторных пациентов не позволяет перенести полученные данные на всю популяцию лиц с ХСН. Ограничение по возрасту не позволяет использовать полученные результаты у лиц в возрасте менее 60 лет.

Заключение

ИГФ ЛЖ и ПП_{ИГФ ЛЖ} могут использоваться при фенотипировании пациентов с ХСНсФВ. Разработанный алгоритм определения вероятности летального исхода у пациентов с ХСНсФВ рекомендован к использованию на амбулаторном этапе для определения пациентов группы риска летального исхода, нуждающихся в интенсификации наблюдения врачами общей практики, терапевтами и кардиологами и усилении медикаментозной терапии с целью снижения риска смертности.

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

Литература/References

- Sun Y, Si J, Li J, et al. Predictive Value of HFA-PEFF Score in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:656536. doi:10.3389/fcvm.2021.656536.
- Vasyuk YuA, Shupenina EYu, Namazova GA, et al. Novel algorithms for diagnosing heart failure with preserved ejection fraction in patients with hypertension and obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(1):2569. (In Russ.) Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Намазова Г.А. и др. Новые алгоритмы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(1):2569. doi:10.15829/1728-8800-2021-2569.
- Kyodo A, Kanaoka K, Keshi A, et al. Heart failure with preserved ejection fraction phenogroup classification using machine learning. *ESC Heart Fail.* 2023;10(3):2019-30. doi:10.1002/ehf2.14368.
- Rabkin SW. Evaluating the adverse outcome of subtypes of heart failure with preserved ejection fraction defined by machine learning: A systematic review focused on defining high risk phenogroups. *EXCLI J.* 2022;21:487-518. doi:10.17179/excli2021-4572.
- Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2015;131(3):269-79. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010637.
- Mewton N, Opdahl A, Choi EY, et al. Left ventricular global function index by magnetic resonance imaging--a novel marker for assessment of cardiac performance for the prediction of cardiovascular events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension.* 2013;61(4):770-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.198028.
- Larina VN, Lunev VI. Prognostic role of the left ventricular global function index companion in patients with chronic heart failure. *Eur J Intern Med.* 2023;117:134-6. doi:10.1016/j.ejim.2023.07.036.
- Kapustina AYU, Minushkina L, Alekhin MN, et al. Predictive value of left ventricular global function index in patients with aortic stenosis. *Ultrasound & Functional Diagnostics.* 2023;2(2):9-22. (In Russ.) Капустина А.Ю., Минушкина Л.О., Алехин М.Н. и др. Прогностическое значение индекса глобальной функции левого желудочка у больных с аортальным стенозом. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2023;2(2):9-22. doi:10.24835/1607-0771-2023-2-9-22.
- Huang S, Xu HY, Diao KY, et al. Left ventricular global function index by magnetic resonance imaging — a novel marker for differentiating cardiac amyloidosis from hypertrophic cardiomyopathy. *Sci Rep.* 2020;10(1):4707. doi:10.1038/s41598-020-61608-9.
- Diaz-Navarro RA, Kerkhof PLM. Left Ventricular Global Function Index and the Impact of its Companion Metric. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:695883. doi:10.3389/fcvm.2021.695883.