

Особенности фенотипирования пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

Серезина Е. К.^{1,2}, Обрезан А. Г.^{1,2}

Актуальная классификация сердечной недостаточности (СН) в значительной степени основана на показателях систолической функции миокарда. Однако в связи со все более значительной распространенностью и клинической значимостью СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), а также с учетом полиэтиологичности этой формы, назрела необходимость к обновлению оценки больных с данной патологией с целью коррекции, ориентированной на фенотип пациента тактики ведения. В то же время до сих пор не сформулирован единый алгоритм фенотипирования пациентов с СН, и также отсутствует терминологическое единство в подходах. Обзор 47 оригинальных статей, опубликованных в период с 2015 по 2022 гг. на английском языке на ресурсах Elsevier, Pubmed, Web of Science, с выборкой по ключевым словам "HFpEF", "phenotype", "clusters", "phenotypic spectrum", "diastolic dysfunction" позволяет выделить несколько различных подходов к фенотипированию СНсФВ, в основе которых лежат этиология, патофизиологические механизмы или клинические проявления данной патологии. Различия в применяемых для классификации алгоритмах приводят к формированию разных по характеристикам групп пациентов. Сегодня становится очевидным, что для выработки оптимального подхода к оценке принадлежности пациента к определенному фенотипу и выработки последующей пациент-ориентированной тактики ведения больного с СНсФВ необходим сочетанный анализ большого числа анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных. Для решения такой задачи необходимо создание единой системы кластеризации видов СНсФВ, что и составляет основу предложенного авторами алгоритма фенотипирования пациентов.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, фенотипирование, кластеризация, сохраненная фракция выброса.

Отношения и деятельность: нет.

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург;

²Группа клиник "ММЦ", Санкт-Петербург, Россия.

Серезина Е. К.* — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии медицинского факультета, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-4239-9550, Обрезан А. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии медицинского факультета, главный врач, ORCID: 0000-0001-6115-7923.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

zlotnikova.elena.konst@gmail.com

ИБС — ишемическая болезнь сердца, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 31.01.2023

Рецензия получена 23.03.2023

Принята к публикации 08.08.2023



Для цитирования: Серезина Е. К., Обрезан А. Г. Особенности фенотипирования пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3S):5348. doi:10.15829/1560-4071-2023-5348. EDN ONOGLD

Features of phenotyping patients with heart failure with preserved ejection fraction

Serezhina E. K.^{1,2}, Obrezan A. G.^{1,2}

The current classification of heart failure (HF) is based on the myocardium systolic function. However, due to the polyetiological nature of the HF with preserved ejection fraction (HFpEF) and its increasing prevalence and clinical significance, a more advanced approach to the clinical assessment of patients is needed to determine the management tactics focused on the patient's phenotype. At the same time, a single algorithm for phenotyping patients with HF has not been formulated yet. There is also no terminological unity in approaches. A review of 47 original articles published in the period from 2015 to 2022 in English on Elsevier, Pubmed, Web of Science databases with a following keywords "HFpEF", "phenotype", "clusters", "phenotypic spectrum", "diastolic dysfunction" makes it possible to identify several different approaches to phenotyping HFpEF, which are based on the etiology, pathophysiological mechanisms or clinical manifestations. Differences in the algorithms used for classification lead to the formation of groups of patients with different characteristics. Today it becomes obvious that in order to develop an optimal phenotyping approach and patient-oriented management of HFpEF, a combined analysis of a large number of anamnestic, clinical and paraclinical data is necessary. To solve such a problem, unified clustering system for HFpEF types should be created, which will be basis for phenotyping patients proposed by the authors.

Сердечная недостаточность (СН) — одна из наиболее распространенных кардиоваскулярных патологий, заболеваемость которой неуклонно растет на

Keywords: heart failure, phenotyping, clustering, preserved ejection fraction.

Relationships and Activities: none.

¹Saint Petersburg State University, St. Petersburg; ²MMC Group of clinics, St. Petersburg, Russia.

Serezhina E. K.* ORCID: 0000-0003-4239-9550, Obrezan A. G. ORCID: 0000-0001-6115-7923.

*Corresponding author:

zlotnikova.elena.konst@gmail.com

Received: 31.01.2023 **Revision Received:** 23.03.2023 **Accepted:** 08.08.2023

For citation: Serezhina E. K., Obrezan A. G. Features of phenotyping patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3S):5348. doi:10.15829/1560-4071-2023-5348. EDN ONOGLD

протяжении последних десятилетий [1]. Современные достижения медицины помогают своевременно верифицировать данный диагноз, при этом тактика

Ключевые моменты

- Единый алгоритм фенотипирования пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса не сформулирован, также отсутствует терминологическое единство в подходах, что приводит к формированию разных по характеристикам групп пациентов.
- Необходим сочетанный комплекс разнородных данных о пациенте для выработки оптимального подхода к фенотипированию и определению последующей тактики ведения больного.

Key messages

- A unified algorithm for phenotyping patients with heart failure with preserved ejection fraction has not been formulated, and there is no terminology consistency, which leads to the formation of groups of patients with different characteristics.
- A combined complex of heterogeneous data about the patient is needed to develop an optimal approach to phenotyping and determine the subsequent tactics of patient management.

ведения пациента в существенной мере зависит от определения формы СН. И если для СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) (СНнФВ) вопросы фенотипирования активно прорабатываются и фенотипы пациентов учитываются в выборе препаратов и схем курации, то для СН с сохраненной ФВ (СНсФВ) эта задача еще не решена. Так, при сопоставлении данных многочисленных клинических исследований выявлены различия в эффективности медикаментозной терапии у пациентов разных групп. Причем в группе больных СНсФВ эффективность лечения была значимо снижена по сравнению с таковой у пациентов с СНнФВ. Более того, рекомендованная оптимальная медикаментозная терапия у пациентов с СНсФВ не снижала показатели осложненного течения и смертности у ряда больных [2]. В основе данного феномена, предположительно, лежит полиэтиологичность и патогенетическая полимодальность СНсФВ. Следовательно, представляется целесообразным проведение иерархической кластеризации (основанной на анализе факторов риска, триггеров обострений, клинических, лабораторных и инструментальных данных) данной формы СН для формирования групп с определенным ответом на медикаментозную терапию. Благодаря развитию современных технологий, стала возможной комплексная многокомпонентная машинная обработка и анализ большого массива характеризующих больного данных, что позволяет выделить различные фенотипы патологии и отнести конкретного пациента к определенной группе СНсФВ. По сравнению с возможностями определения фенотипа специалистом возможности метода машинной обработки шире. Машинная обработка может учесть большое количество актуальных данных пациента, сопоставить и определить динамику их изменения, нацелить на коррекцию тактики ведения. Однако до сих пор не сформулирован единый алгоритм фенотипирования пациентов. Вследствие этого, основываясь каждый на своей методике, исследователи предлагают

различные по набору клинических признаков и наблюдаемых у них клинических исходов фенотипы пациентов. Существенное дробление фенотипов и разнородность использованных алгоритмов затрудняют их практическое применение. Более того, такой подход значительно затрудняет статистический анализ данных, полученных в ходе разных исследований. Следовательно, невозможно сформировать на их основе единые подходы к тактике ведения определенных фенотипов пациентов с СНсФВ и сопоставить их эффективность.

В основе мнения о проблеме лежат оригинальные 47 статей, опубликованные в период с 2015 по 2022 гг на английском языке на ресурсах Elsevier, Pubmed, Web of Science, по ключевым словам "HFpEF", "phenotype", "clusters", "phenotypic spectrum", и подробно описывающие возможные подходы к определению фенотипов пациентов с СНсФВ. Критериями включения были: исследования, объектом которых являлись пациенты с СНсФВ. Критериями исключения являлись: литературные обзоры, исследования на животных и работы, в которых были приведены неполные клинические или лабораторно-инструментальные данные.

Результаты

Полученные в ходе обзора данные были извлечены из каждого включенного исследования в шаблон, который включал в себя дизайн исследования, вмешательство, критерии включения и исключения, клинические характеристики исследуемых лиц, первичный результат и данные о смертности. Краткая характеристика исследований, соответствующих критериям включения и описанных в данной работе, представлена в таблице 1. Основные результаты анализа вышеуказанных исследований приведены в таблице 2.

Согласно приведенным в таблицах 1 и 2 данным и результатам проведенного анализа, включившего 6 источников и 5660 пациентов, использование исследователями разных методов машинного обучения

Таблица 1

Краткая характеристика исследований, включенных в данный обзор

Исследование, год	Исследуемые пациенты	Количество пациентов	Кластерный анализ, подход машинного обучения	Количество полученных при фенотипировании групп	Конечная точка
Shah SJ, et al., 2015 [4]	Выписанные после госпитализации по поводу СН	397	Иерархическая, штрафная регрессия	3	Смерть вне зависимости от причин, госпитализация по поводу ССЗ
Uijl A, 2021 [5]	Шведский регистр больных с СН (SwedeHF), Европейский регистр (CHECK-HF)	9062	Анализ скрытого класса	5	Смерть в виду ССЗ, госпитализация по поводу СН
Gu J, et al., 2021 [6]	Госпитализированные в Шанхайский госпиталь № 9	970	Иерархический	3	Смерть вне зависимости от причин
Woolley RJ, et al., 2021 [7]	Шотландская когорта исследуемых, вошедших в BIOSTAT-CHF	429	Иерархический	4	Смерть вне зависимости от причин, госпитализация по поводу СН
Casebeer A, et al., 2021 [8]	Пациенты, использовавшие американскую систему выписывания рецептов на лекарственные препараты US Medicare	1515	Иерархический	3	Смерть вне зависимости от причин, госпитализация по поводу СН
Nouraei H, Rabkin SW, 2021 [9]	Амбулаторные пациенты	196	Разделение вокруг к медоидов	5	Смерть вне зависимости от причин, госпитализация по поводу СН

Сокращения: СН – сердечная недостаточность, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание.

Таблица 2

Основные характеристики фенотипов пациентов, выделенных в каждом исследовании, и их анализ, проведенный авторами

Shah SJ, et al., 2015 [4]	Uijl A, 2021 [5]	Gu J, et al., 2021 [6]	Woolley RJ, et al., 2021 [7]	Casebeer A, et al., 2021 [8]	Nouraei H, Rabkin SW, 2021 [9]	Наиболее характерные черты группы, выявленные авторами при анализе исследований
– молодой возраст; – умеренное ремоделирование миокарда; – наличие "электрической дисфункции миокарда"; – повышенное давление в легочных капиллярах; – повышенное систолическое давление в легочной артерии; – умеренная ДД ЛЖ; – относительно нормальный уровень BNP	– молодой возраст; – чаще мужчины; – низкое бремя сопутствующей патологии; – нормальный уровень BNP; – нет снижения СКФ; – низким ФК СН по NYHA; – наибольшая доля имплантируемых устройств	– более молодой возраст; – невысокий ФК СН по NYHA (<III); – сохранная функция почек; – нормальный уровень гемоглобина; – редко, ИБС и СД 2 типа; – наименьшие уровни BNP; – наиболее высокая ФВ ЛЖ	– самые молодые; – наибольшая масса тела; – наименее выражены симптомы; – с самым низким уровнем NT-proBNP	– наиболее молодой средний возраст; – наибольшая распространенность метаболического синдрома и легочных заболеваний	– женщины; – низкая доля сосудистых факторов риска	– молодой возраст; – нормальный уровень BNP или NT-proBNP; – наименее выражены симптомы СН; – низкое бремя сопутствующей патологии
– избыточная масса тела или ожирение; – СД; – синдром обструктивного апноэ во сне; – ДД ЛЖ; – наиболее высокая ЛГ; – самое высокое сопротивление легочных сосудов	– ФП; – АГ; – редко встречался СД	– наиболее пожилые, по сравнению с другими группами, пациенты; – преобладают женщины; – чаще встречается ФП	– наиболее пожилые; – наиболее распространены сопутствующие заболевания, связанные с возрастом	– более высокая распространенность нарушений сердечного ритма и заболеваний почек	– пожилые; – высокая частота ФП; – хронические заболеваниями почек; – имевшие наихудшие долгосрочные результаты	– пожилые; – наиболее распространена ФП и другие нарушения ритма; – наиболее распространены сопутствующие заболевания (особенно заболевания почек)

Таблица 2. Продолжение
Основные характеристики фенотипов пациентов, выделенных в каждом исследовании,
и их анализ, проведенный авторами

Shah SJ, et al., 2015 [4]	Ujjl A, 2021 [5]	Gu J, et al., 2021 [6]	Woolley RJ, et al., 2021 [7]	Casebeer A, et al., 2021 [8]	Nouraei H, Rabkin SW, 2021 [9]	Наиболее характерные черты группы, выявленные авторами при анализе исследований
– концентрическая гипертрофия миокарда; – электрическая дисфункция с более длительным интервалом QRS-T; – высокое отношение E/e’; – дисфункция правого желудочка; – наименьший сердечный выброс; – наивысшее пульсовое давление; – значительное хроническое заболевание почек и ЛГ	–	– пациенты, старше представителей первой, но моложе представителей второй группы; – более выражены симптомы СН по NYHA; – чаще встречаются в сопутствующих ИБС и СД 2 типа; – наиболее высокий ИМТ; – наиболее высокий BNP	– самая высокая распространенность ишемической этиологии СНсФВ; – курения и хронических заболеваний легких; – наиболее ярко выражена клиническая картина СН; – самые высокие уровни NT-proBNP и тропонина	– самая низкая распространенность сопутствующих СН заболеваний; – с самым высоким средним возрастом	– высокая доля ИБС; – дислипидемии; – повышенного уровня креатинина в сыворотке крови; – ДД	– высокая доля ИБС; – ДД; – более выражены симптомы СН по NYHA; – высокий BNP/NT-proBNP
–	– ожирение; – СД; – АГ	–	– наибольшая распространенность СД и почечных заболеваний	–	– самый высокий ИМТ; – высокая доля ИБС, обструктивного апноэ во сне; – плохо контролируемый СД	– СД; – высокий ИМТ
–	– самые пожилые пациенты; – чаще женщины; – много сопутствующих ССЗ; – наиболее высокие уровни BNP; – наиболее высокие уровни АГ	–	–	–	– с высокими показателями ФП, повышенным BNP, бивентрикулярным ремоделированием; – высокая сердечно-сосудистая смертность	– повышенный BNP
–	–	–	–	–	– высокая доля АГ и СД, но с меньшей долей заболеваний почек и ДД ЛЖ	–

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДД — диастолическая дисфункция, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ЛГ — легочная гипертензия, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

и кластерного анализа приводит к формированию разных по содержанию клинических признаков фенотипов пациентов с СНсФВ.

Таким образом, резюмируя вышеизложенное, при применении различных подходов к кластеризации

пациентов с такой полиэтиологической патологией, как СНсФВ, в результате формируются различные по клиническим признакам наборы фенотипов пациентов. Вследствие этого не представляется возможным полностью сопоставить полученные результаты.

Согласно данным приведенных исследований можно лишь сформулировать наиболее часто встречающиеся среди пациентов с СНсФВ признаки, ассоциированные с более высокой вероятностью госпитализации и смерти.

Обсуждение

В основе такого полиэтиологического состояния, как СНсФВ, может лежать диастолическая и систолическая дисфункции, сосудистая патология, хронотропная недостаточность (обусловленные многочисленными причинными факторами и сформированные различными патогенетическими путями). Фоновыми и одновременно патогенетическими составляющими СНсФВ могут являться метаболические, антропометрические факторы, заболевания различных органов и систем, варианты ремоделирования сердца и нейрогуморальной активации, которые также должны быть оценены и приняты во внимание при фенотипировании больного для оценки риска и выбора дальнейшей тактики ведения пациента с СНсФВ.

Кластеризация пациентов с СНсФВ может быть проведена по множеству признаков, являющихся как факторами риска, так и инициаторами или катализаторами развития СНсФВ.

На основании анализа вышеописанных работ авторами были выделены следующие группы фенотипов пациентов с СНсФВ:

1) молодой возраст, нормальный уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) или N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), наименее выражены симптомы СН, низкое бремя сопутствующей патологии;

2) пожилые, наиболее распространена фибрилляция предсердий (ФП) и другие нарушения ритма, наиболее распространены сопутствующие заболевания (особенно заболевания почек);

3) высокая доля ишемической болезни сердца (ИБС), диастолической дисфункции, более выражены симптомы СН по NYHA, высокий уровень BNP/NT-proBNP;

4) сахарный диабет, высокий индекс массы тела.

Из представленных данных можно заключить о значительной разнородности как критериев фенотипирования, так и самих фенотипов СН. Очевидно, что для получения сопоставимых результатов в различных группах наблюдения и формирования фенотипов пациентов со сходными клиническими признаками необходимо разработать единый алгоритм кластеризации пациентов.

Основываясь на результатах анализа исследований, посвященных данной проблеме, мы предлагаем выделить следующие шаги, которые необходимо предпринять для корректной кластеризации пациентов с СНсФВ:

1. Подготовка единых количественных и качественных фенотипических переменных;

2. Создание корреляционной матрицы фенотипических переменных;

3. Визуализация корреляции между фенотипическими переменными с помощью иерархической кластеризации для создания тепловой карты двумерных корреляций (с интенсивностью цвета каждой ячейки в матрице, соответствующей силе корреляции между любыми двумя количественными фенотипами);

4. Анализ избыточности фенотипических переменных при помощи расчета коэффициентов корреляции для каждого двумерного сравнения, а также с применением метода главных компонент;

5. Интерпретация главных компонент в соответствии с комбинациями общепринятых фенотипических признаков;

6. Формирование групп пациентов в соответствии со значениями отдельных компонент;

7. Кластеризация на основе модели с анализом байесовского информационного критерия (BIC) для ограничения увеличения сложности модели, с целью создания оптимального решения поставленной задачи;

8. Построение обобщаемой модели логистической регрессии (при помощи мультиномиальной логистической регрессии с нормой L1 (метод лассо)) для определения принадлежности к каждой группе пациентов [3].

Коррекция предлагаемой методики может быть применена при инициации работы с актуальными клиническими данными.

Представляется, что учет фенотипического варианта будет способствовать выбору оптимального комплекса препаратов, влияющего на прогноз, а также может нацелить на дополнительный анализ подгрупп в рандомизированных клинических исследованиях для выделения кластеров пациентов с СНсФВ. В зависимости от фенотипа, новые терапевтические подходы могут включать не только элементы гемодинамической коррекции и нейрогуморальной модуляции, но и метаболический контроль, снижение уровня хронического системного воспаления, контроль легочной гипертензии, профилактику мышечной слабости, уменьшение задержки натрия и воды и другие.

Заключение

Фенотипирование — это подход, при котором пациенты с одноклассной патологией группируются по совокупностям признаков, различающих эти когорты. По результатам представленного нами анализа, для оптимизации фенотипирования пациентов с СНсФВ целесообразно применение методов, использующих машинное обучение на основе массивов

данных, что позволит выделять группы пациентов с гетерогенными клиническими синдромами, обеспечивая точность и многогранность группировок. Применение этого подхода к определению конкретного фенотипа больных с таким гетерогенным клиническим синдромом, как СНсФВ, может быть эффективно в т.ч. для выделения терапевтически однородных подклассов пациентов с целью разработки/оптимизации дальнейшей тактики их ведения. Для

решения представленной задачи также необходима разработка единого алгоритма кластеризации пациентов с СНсФВ, повышения информативности, унификации и возможности сравнения результатов различных исследований.

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

Литература/References

1. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
2. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. New England Journal of Medicine. 2019;381(17):1609-20. doi:10.1056/NEJMoa1908655.
3. 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.
4. Uijl A, Savarese G, Vaartjes I, et al. Identification of distinct phenotypic clusters in heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2021;23(6):973-82. doi:10.1002/ejhf.2169.
5. Gu J, Pan JA, Lin H, et al. Characteristics, prognosis and treatment response in distinct phenogroups of heart failure with preserved ejection fraction. International Journal of Cardiology. 2021;323:148-54. doi:10.1016/j.ijcard.2020.08.065.
6. Woolley RJ, Ceelen D, Ouwerkerk W, et al. Machine learning based on biomarker profiles identifies distinct subgroups of heart failure with preserved ejection fraction. European Journal of Heart Failure. 2021;23(6):983-91. doi:10.1002/ejhf.2144.
7. Casebeer A, Horter L, Hayden J, et al. Phenotypic clustering of heart failure with preserved ejection fraction reveals different rates of hospitalization. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2021;22(1):45-52. doi:10.2459/JCM.0000000000001116.
8. Nouraei H, Rabkin SW. Comparison of Unsupervised Machine Learning Approaches for Cluster Analysis to Define Subgroups of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction with Different Outcomes. Bioengineering. 2022;9(4):175. doi:10.3390/bioengineering9040175.
9. Friedman J, Friedman J, Hastie T, et al. Regularization Paths for Generalized Linear Models via Coordinate Descent. Journal of Statistical Software. 2010;33(1):122. doi:10.18637/jss.v033.i01.