



Ремоделирование сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с умеренно низкой фракцией выброса и метаболическими нарушениями: ассоциация с биомаркерами и параметрами автономной нервной системы

Лясникова Е. А., Гареева А. И., Муслимова В. К., Жабина Е. С., Козлова С. Н., Ситникова М. Ю., Шляхто Е. В.

Цель. Высокая распространенность ожирения в когорте пациентов с сердечной недостаточностью и умеренно низкой фракцией выброса (СНунФВ) определяет актуальность уточнения роли биомаркерного профиля и автономного дисбаланса в процессах ремоделирования миокарда с учетом метаболических факторов риска.

Материал и методы. Обследовано 19 мужчин с постинфарктным кардиосклерозом и СНунФВ (медиана возраста 62 года) II функционального класса, избыточным весом/ожирением I-II ст., сахарным диабетом 2 типа в 53/47%, 48% случаев, соответственно, находящихся на стабильной терапии. В панель исследуемых биомаркеров вошли N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), галектин-3, C-концевой пропептид проколлагена I типа (PICP), N-концевой пропептид проколлагена III типа (PIIINP), C-терминальный телопептид коллагена I типа, матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9), тканевой ингибитор матриксной протеиназы-1 (TIMP-1), лептин и адипонектин. Значения вариабельности сердечного ритма (BCP) и его турбулентности получены с помощью 24-ч холтеровского мониторирования. Оценивали временную и частотную области BCP (24 ч) и 5 мин записи бодрствования в покое, вычисляли ТО (начало турбулентности), TS (наклон турбулентности).

Результаты. Подтверждены достоверные положительные ассоциации уровня лептина и TIMP-1 с маркерами гипертрофии левого желудочка. Выявлены положительные корреляции пика e' с показателями BCP: SDNN ($r=0,68$; $p=0,02$) и RMSSD ($r=0,69$; $p=0,003$). Меньшие значения TS были ассоциированы с более высокими показателями индексных параметров массы миокарда левого желудочка (все $p<0,05$). Наблюдались связи биомаркеров с показателями автономной нервной системы (АНС): MMP-9 с RMSSD ($r=0,54$) и pNN50 ($r=0,51$); TIMP-1 с ТО ($r=0,46$); отношения PICP/PIIINP с HFn (5 мин) ($r=-0,49$); отношения NT-proBNP/адипонектин с SDNN ($r=-0,49$); уровня лептина с TS ($r=-0,54$) (все $p<0,05$).

Заключение. У пациентов с СНунФВ ишемической этиологии и дополнительных метаболическими рисками сывороточные биомаркеры фиброза, адипокины, а также показатели АНС ассоциированы в основном с маркерами повышения давления наполнения левого желудочка. Результаты исследования предопределяют дальнейший поиск потенциальных риск-стратификационных маркеров неблагоприятного ремоделирования миокарда и прогноза в больших выборках пациентов с метаболическими девиациями и СН с ФВ $>40\%$ на фоне современной медикаментозной терапии в условиях проспективного наблюдения.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с умеренно низкой фракцией выброса, ожирение, биомаркеры, вариабельность сердечного ритма, турбулентность сердечного ритма, ремоделирование сердца.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Коллектив авторов выражает признательность и искреннюю благодарность за помощь в проведении различных этапов исследования сотрудникам ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова": Лелявиной Татьяне Александровне, Галенко Виктории Леонидовне, Трукшиной Марии Александровне, Дзедоевой Альбине Юрьевне.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Лясникова Е. А.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии с клиникой ИМО, в.н.с. НИО сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-

0613-829X, Гареева А. И. — клинический ординатор кафедры факультетской терапии с клиникой ИМО, ORCID: 0000-0002-5575-1456, Муслимова В. К. — клинический ординатор кафедры факультетской терапии с клиникой ИМО, ORCID: 0000-0001-6074-0551, Жабина Е. С. — к.м.н., с.н.с. НИЛ электрокардиологии, ассистент кафедры факультетской терапии с клиникой ИМО, ORCID: 0000-0002-9001-8743, Козлова С. Н. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с клиникой ИМО, ORCID: 0000-0002-9967-697X, Ситникова М. Ю. — д.м.н., г.н.с., зав. НИО сердечной недостаточности, профессор кафедры факультетской терапии ИМО, ORCID: 0000-0002-0139-5177, Шляхто Е. В. — д.м.н., академик РАН, генеральный директор, зав. кафедрой факультетской терапии с клиникой ИМО, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): elka77@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АНС — автономная нервная система, BCP — вариабельность сердечного ритма, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, НУП — натрийуретические пептиды, ОЛП — объем левого предсердия, ОТ — окружность талии, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ППТ — площадь поверхности тела, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно низкой фракцией выброса, TCP — турбулентность сердечного ритма, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, СТИР — C-терминальный телопептид коллагена I типа, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, HF — высокочастотный компонент, HFn — нормализованные единицы частотного компонента HF, MMP-9 — матриксная металлопротеиназа-9, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, PICP — C-концевой пропептид проколлагена I типа, PIIINP — N-концевой пропептид проколлагена III типа, pNN50 — процент от общего количества последовательных пар интервалов R-R, различающихся более чем на 50 мс, RMSSD — среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R, SDNN — стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов R-R, TIMP-1 — тканевой ингибитор матриксной протеиназы-1, ТО — начало турбулентности, TS — наклон турбулентности.

Рукопись получена 08.01.2024

Рецензия получена 25.01.2024

Принята к публикации 15.03.2024



Для цитирования: Лясникова Е. А., Гареева А. И., Муслимова В. К., Жабина Е. С., Козлова С. Н., Ситникова М. Ю., Шляхто Е. В. Ремоделирование сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с умеренно низкой фракцией выброса и метаболическими нарушениями: ассоциация с биомаркерами и параметрами автономной нервной системы. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4):5752. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5752. EDN LMWSDJ

Cardiac remodeling in patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction and metabolic disorders: association with biomarkers and autonomic nervous system parameters

Lyasnikova E. A., Gareeva A. I., Muslimova V. K., Zhabina E. S., Kozlova S. N., Sitnikova M. Yu., Shlyakhto E. V.

Aim. The high prevalence of obesity in a cohort of patients with heart failure and mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) determines the relevance of clarifying the role of biomarkers and autonomic imbalance in myocardial remodeling, taking into account metabolic risk factors.

Material and methods. We examined 19 men with postinfarction cardioclerosis and class II HFmrEF (median age 62 years), overweight/class I-II obesity, type 2 diabetes in 53/47%, 48% of cases, respectively, who received therapy. The biomarker panel included N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), galectin-3, pro-collagen I C-terminal propeptide (PICP), N-terminal propeptide of procollagen type III (PIIINP), C-terminal telopeptide of type I collagen, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), tissue inhibitor of matrix proteinase-1 (TIMP-1), leptin and adiponectin. Heart rate variability (HRV) and turbulence were obtained using 24-hour Holter monitoring. We assessed the time and frequency domains of HRV (24 h) and 5 min recordings of wakefulness at rest, calculated TO (turbulence onset) and TS (turbulence slope).

Results. Significant positive associations of leptin and TIMP-1 levels with left ventricular hypertrophy markers were confirmed. Positive correlations of peak e' with following HRV indicators were revealed: SDNN ($r=0,68$; $p=0,02$) and RMSSD ($r=0,69$; $p=0,003$). Lower TS values were associated with higher index parameters of left ventricular mass ($p<0,05$ for all). Associations of biomarkers with autonomic nervous system (ANS) were observed: MMP-9 with RMSSD ($r=0,54$) and pNN50 ($r=0,51$); TIMP-1 with TO ($r=0,46$); PICP/PIIINP ratio with HFn (5 min) ($r=-0,49$); NT-proBNP/adiponectin ratio with SDNN ($r=-0,49$); leptin level with TS ($r=-0,54$) ($p<0,05$ for all).

Conclusion. In patients with HFmrEF of ischemic origin and additional metabolic risks, serum biomarkers of fibrosis, adipokines, and ANS parameters are associated mainly with markers of increased left ventricular filling pressure. The study results predetermine the further search for potential risk-stratification markers of unfavorable myocardial remodeling and prognosis in large samples

of patients with metabolic deviations and HF with EF $>40\%$ against the background of modern drug therapy.

Keywords: heart failure with mildly reduced ejection fraction, obesity, biomarkers, heart rate variability, heart rate turbulence, cardiac remodeling.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The team of authors are grateful to the staff of the National Medical Research Center: Tatyana A. Lelyavina, Victoria L. Galenko, Maria A. Trukshina, Albina Yu. Dzeboeva.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Lyasnikova E. A.* ORCID: 0000-0003-0613-829X, Gareeva A. I. ORCID: 0000-0002-5575-1456, Muslimova V. K. ORCID: 0000-0001-6074-0551, Zhabina E. S. ORCID: 0000-0002-9001-8743, Kozlova S. N. ORCID: 0000-0002-9967-697X, Sitnikova M. Yu. ORCID: 0000-0002-0139-5177, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author: elka77@mail.ru

Received: 08.01.2024 **Revision Received:** 25.01.2024 **Accepted:** 15.03.2024

For citation: Lyasnikova E. A., Gareeva A. I., Muslimova V. K., Zhabina E. S., Kozlova S. N., Sitnikova M. Yu., Shlyakhto E. V. Cardiac remodeling in patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction and metabolic disorders: association with biomarkers and autonomic nervous system parameters. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4):5752. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5752. EDN LMWSDJ

Ключевые моменты

- Высокая распространенность ожирения и ассоциированных с ним метаболических нарушений в когорте пациентов с сердечной недостаточностью и умеренно низкой фракцией выброса (СНунФВ) ишемической этиологии определяет поиск ассоциаций автономного дисбаланса с биомаркерным профилем и неблагоприятным структурно-функциональным ремоделированием сердца.
- Продemonстрировано, что у пациентов с СНунФВ и метаболическими рисками показатели вариабельности и турбулентности сердечного ритма ассоциированы с сывороточными биомаркерами фиброза, адипокинами, маркерами повышения давления наполнения левого желудочка.
- Баланс между адипокинами и автономной нервной системой может быть звеном многофакторного механизма, влияющего на уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида у пациентов с ожирением и сердечной недостаточностью.

Key messages

- The high prevalence of obesity and associated metabolic disorders in a cohort of patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) of ischemic origin determines the search for associations of autonomic imbalance with a biomarker profile and unfavorable structural and functional cardiac remodeling.
- We demonstrated that in patients with HFmrEF and metabolic risks, heart rate variability and turbulence indicators are associated with serum biomarkers of fibrosis, adipokines, markers of increased left ventricular filling pressure.
- The balance between adipokines and the autonomic nervous system may be part of a multifactorial mechanism affecting N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in obese patients with heart failure.

С 2022г в медицинском сообществе термин "сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса" заменен на термин "сердечная недостаточность с умеренно низкой фракцией выброса (СНунФВ)", что подчеркивает единство между данным фенотипом сердечной недостаточности (СН) и СН с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (СНнФВ) по ряду параметров, включая этиологию, коморбидность и медикаментозный подход [1]. Немалый вклад в патофизиологию СНунФВ наряду с атеросклерозом коронарных артерий и артериальной гипертензией (АГ), вносят метаболические факторы риска — ожирение и часто сопутствующие ему нарушения углеводного обмена, приводящие к структурно-функциональной перестройке миокарда: интерстициальному фиброзу, повышению жесткости и развитию диастолической дисфункции.

Диапазон встречаемости метаболических факторов, таких как ожирение и сахарный диабет 2 типа (СД2), в когорте пациентов с СНунФВ различной этиологии по данным ряда исследований довольно широк [1]. Более 50% больных с СНунФВ и постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) из амбулаторной выборки имеют избыточный вес или ожирение, а у каждого четвертого диагностируется СД2. Существуют определенные трудности в постановке диагноза СН у тучных пациентов и ФВ ЛЖ $>40\%$ в силу общности ряда симптомов, неоптимальной эхокардиографической (ЭхоКГ) визуализации и остающихся на сегодняшний день разногласий в подходах к интерпретации данных ЭхоКГ, связанных с индексацией размеров левого предсердия (ЛП) и массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) у больных с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² [2].

Многокомпонентные процессы ремоделирования сердца при ожирении связывают с гормонально-метаболическими нарушениями и автономным дисбалансом, свойственными ему, уделяя особое внимание роли адипокинов. СН в коморбидности с ожирением может быть результатом дисбаланса лептина/адипонектина, чрезмерной активности неприлизина и/или усиленной передачи сигналов минералокортикоидов [3, 4]. Патофизиологический механизм, ассоциированный с ожирением, приводящий к развитию гипертрофии, низкоуровневому воспалению и фиброзу миокарда, позволяет расценивать это состояние как дополнительное звено патогенеза СН, развивающейся преимущественно на фоне ФВ ЛЖ $>40\%$, и морфо-функционального ремоделирования сердца на определенной стадии сердечно-сосудистого континуума. Значительное внимание в процессах ремоделирования сердечной мышцы и экстрацеллюлярного матрикса уделяется лептину и адипонектину, являющимся маркерами воспаления и метаболических нарушений [3].

Немаловажную кардиопротективную роль в патогенезе СН играет система натрийуретических пептидов (НУП), препятствующая вышеописанным патофизиологическим процессам. Надо отметить, что в когорте пациентов с метаболическим синдромом наблюдается "дефицит НУП", причины которого до конца не определены [2, 5]. Среди множества факторов снижения НУП при ИМТ ≥ 30 кг/м² обсуждается роль адипокинов, не исключается модулирующее влияние автономного дисбаланса [2].

Вариабельность (ВСР) и турбулентность сердечного ритма (ТСР) являются оригинальными маркерами оценки автономной нервной системы (АНС) сердца у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующими метаболическими рисками. Независимая прогностическая значимость автономного дисбаланса, параметров ВСР и ТСР в отношении фатальных аритмических событий и смертности показана у пациентов с ПИКС и СН различной этиологии [6–8]. Стоит заметить, что и заместительный фиброз миокарда, развивающийся после повреждения, и интерстициальный фиброз, ассоциированный с метаболическими рисками, обеспечивают электрическую гетерогенность и субстрат для развития аритмий, что определяет поиск ассоциаций автономного дисбаланса с маркерами фиброза и неблагоприятного структурно-функционального и электрофизиологического ремоделирования сердца. Наибольшее количество работ по оценке АНС проведено на когорте пациентов с СНнФВ. Вместе с тем исследования роли вегетативного дисбаланса в развитии диастолической дисфункции и в прогнозе у пациентов с СН с сохраненной ФВ (СНсФВ) менее многочисленны и противоречивы, а работы, посвященные этой тематике в группе пациентов с СНунФВ, в доступной литературе не представлены [9, 10].

Учитывая вышеизложенное, изучение потенциальной роли биомаркеров и автономного дисбаланса в ремоделировании миокарда у пациентов с СНунФВ с учетом широкого распространения метаболических девиаций в данной группе приобретает особую актуальность.

Цель исследования: проанализировать связи клинических, ЭхоКГ параметров, уровней биомаркеров, показателей ВСР и ТСР у пациентов с СНунФВ ишемической этиологии с учетом метаболических факторов риска.

Материал и методы

Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом НМИЦ им. В. А. Алмазова (протокол № 06-21 от 15.06.2021г), у всех участников получено письменное информированное согласие.

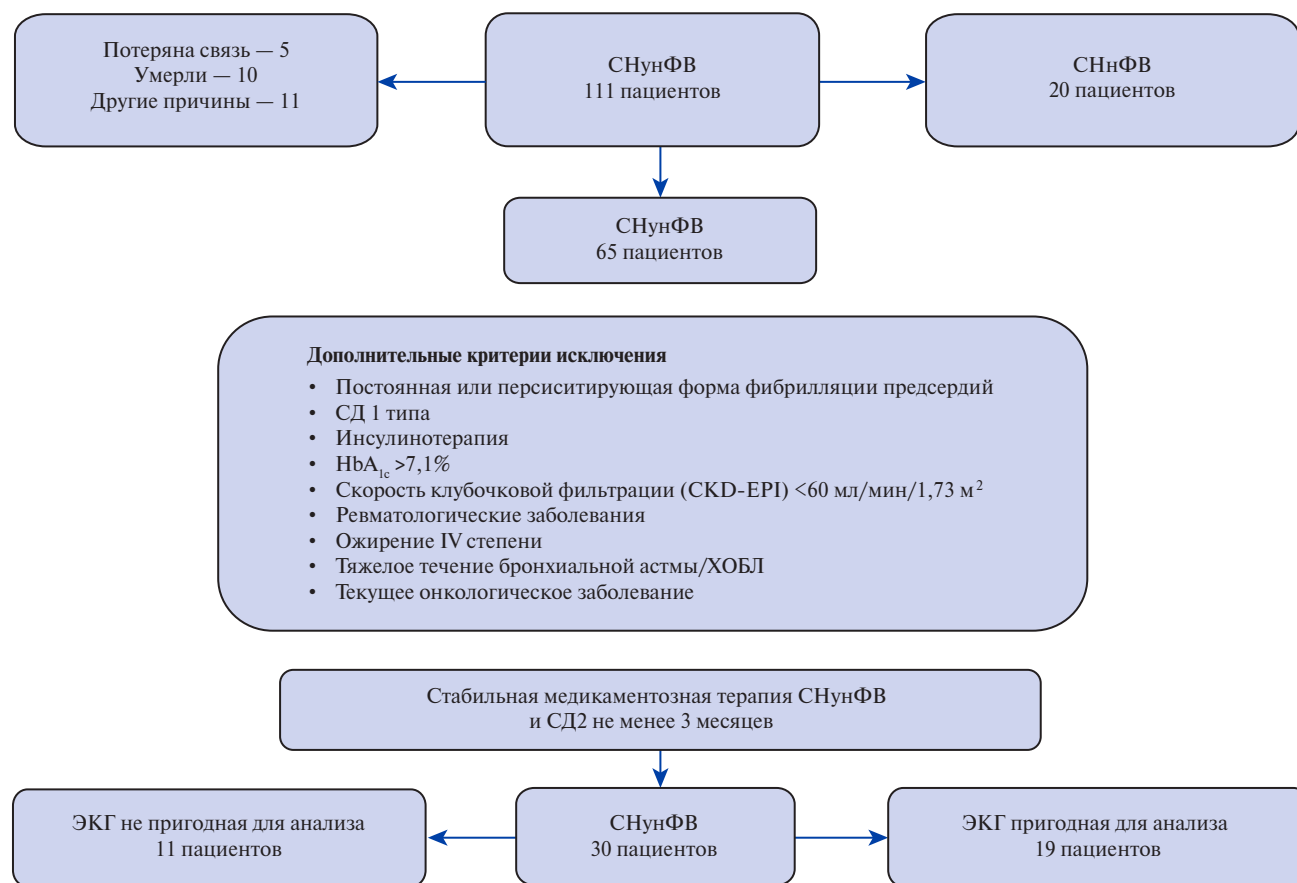


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно низкой фракцией выброса, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЭКГ — электрокардиография, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Набор больных проводился из когорты 111 пациентов с ПИКС и СНунФВ с клиническими проявлениями СН преимущественно II функционального класса (ФК), обследованных в 2020г и вошедших в исследование, описанное на предыдущих этапах работы [2]. На предмет соответствия критериям включения/невключения было обследовано 30 мужчин с ПИКС и СНунФВ II ФК, из которых в протокол исследования были включены 19 пациентов.

Критерии включения: мужской пол, возраст 40-65 лет, перенесенный >12 мес. назад инфаркт миокарда, ФВ ЛЖ (Симпсон) 41-49%, клинические проявления стабильной хронической СН (ХСН) II ФК, оптимальная и стабильная медикаментозная терапия СН, АГ и СД2 не менее 3 мес.

Критерии не включения в исследование: постмиокардитическая, дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатии, гемодинамически значимые органические поражения клапанов сердца, болезни накопления, вторичные АГ, тромбоэмболия легочной артерии или госпитализация по причине декомпен-

сации ХСН в течение последних 6 мес., ангинозный синдром на уровне III-IV ФК, эквивалентная стенокардия, а также реваскуляризация миокарда, вальвулопластика или любое электрофизиологическое вмешательство в течение 12 мес. до включения в исследование, неоптимальная визуализация при проведении ЭхоКГ [2].

Дополнительными критериями не включения, потенциально способными повлиять на показатели автономного баланса и маркеры фиброза, явились: постоянная или персистирующая форма фибрилляции предсердий, сахарного диабета 1 типа, инсулинотерапия, уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $> 7,1\%$, скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI < 60 мл/мин/1,73 м², ревматологические заболевания, ожирение IV степени; тяжелое течение бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких; текущее онкологическое заболевание. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Использованы стандартные клинико-лабораторные и инструментальные методы диагностики (ос-

мотор, измерение артериального давления, веса, роста, окружности талии (ОТ), расчет ИМТ, электрокардиография). Исследованы гликемический статус, HbA_{1c} , уровень инсулина для расчета индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin Resistance). Ожирение оценивали по индексу сухой массы тела пациентов в состоянии эуволемии (без отечного синдрома). О наличии абдоминального ожирения судили по величине ОТ ≥ 94 см [11]. ЭхоКГ выполняли по стандартному протоколу центра на аппарате Toshiba Medical Systems (Япония) одним заслепленным оператором. Объем ЛП (ОЛП) и ММЛЖ индексировали к площади поверхности тела (ППТ) и степенной выраженности роста (в метрах) [2, 12, 13]. Холтеровское мониторирование в 12 отведениях проводили с помощью носимого суточного монитора ЭКГ "Кардиотехника-4000-7", полученные данные обрабатывали в программе "KT Result 3" (ЗАО "Инкарт", РФ). Показатели BCP и TCP рассчитывали автоматически. Проводили временной и частотный анализы BCP. Посредством обработки временных отрезков между сердечными сокращениями в ходе 24-часовой записи оценивали следующие показатели: стандартное отклонение NN интервалов (SDNN), отражающее все циклические компоненты, ответственные за BCP, и зависящее как от симпатического, так и от парасимпатического отделов АНС; квадратный корень средних квадратов разницы между смежными NN интервалами (RMSSD) и пропорцию интервалов между смежными NN, превосходящих 50 мс, к общему количеству NN интервалов в записи (pNN50), отражающие быстрые высокочастотные колебания в структуре BCP и активность парасимпатического отдела АНС. С помощью спектрального метода в ходе 5-минутной записи в период бодрствования в покое оценивали показатели: LF, HF, nHF, а также, согласно действующим рекомендациям, рассчитывали симпто-вагальный индекс (LF/HF) [6, 7]. При анализе TCP вычисляли параметры: TO — "начало турбулентности" и TS — "наклон турбулентности". Значения TO $< 0\%$ и TS $> 2,5$ мс/RR считаются нормальными, а TO $> 0\%$ и TS $< 2,5$ мс/RR — патологическими [8, 14].

Образцы крови собирали у каждого испытуемого натощак, после утреннего приема текущей терапии, далее образцы сыворотки крови на биомаркеры замораживали при -80°C до проведения анализа. Сывороточную концентрацию N-концевого промозгового НУП (NT-proBNP) оценивали электрохемилюминесцентным методом с применением тест-системы Elecsys (Roche Diagnostic). Уровень высокочувствительного С-реактивного белка определяли иммунотурбидиметрическим методом при использовании реактивов и анализатора Cobas Integra 400 plus (Roche, Франция). Сывороточные уровни матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9), тканевого ин-

гибитора матриксной протеиназы-1 (TIMP-1) (R&D system), С-концевого пропептида проколлагена I типа (PICP), N-концевого пропептида проколлагена III типа (PIINP) (USCN Life Science), являющиеся маркерами синтеза коллагена I и III типов, соответственно, и С-терминального телопептида коллагена I типа (CTIP) (Serum CrossLaps (CTX-I) ELISA), являющегося маркером деградации коллагена I типа, оценивали методом иммуноферментного анализа. Определение уровней лептина и адипонектина в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом с использованием автоматического анализатора (BioRad 680-монометр, автоматизированный анализатор, США).

Дополнительно рассчитывали соотношения лептин/адипонектин, NT-proBNP/адипонектин, MMP-9/TIMP-1, PICP/PIINP, PICP/CTIP.

Забор крови на биомаркеры, электрокардиография, ЭхоКГ, постановка холтеровского мониторирования всем пациентам были проведены на фоне синусового ритма, в один день.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакетов Microsoft Excel 2010, Statistica 10. Непрерывные переменные представлены как медиана и межквартильный диапазон (Me, 25% квартиль — 75% квартиль), категориальные переменные представлены как число (n) и процент (%). Анализ вида распределения количественных данных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для корреляционного анализа использовался критерий Спирмена. Размер выборки и характер распределения признаков при уровне статистической мощности 0,8 и доверительной вероятности 95% позволяли выявлять средние и сильные корреляционные связи между изучаемыми параметрами (величина коэффициента корреляции Спирмена (r) $\geq 0,60$) [15]. Различия считали статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включены мужчины от 43 до 65 лет (Me 62), имеющие СНунФВ II ФК. В таблице 1 представлены основные характеристики группы.

АГ в анамнезе регистрировалась у всех больных и выступала как конкурирующая по отношению к ишемической болезни сердца причина СН. В 100% случаев ранее была выполнена реваскуляризация миокарда, показаний к реваскуляризации на момент обследования не было. Стенокардия напряжения II ФК наблюдалась в 43% случаев. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий в анамнезе фигурировала у 26% больных. СД2, избыточный вес и ожирение диагностировались в 48%, 53% и 47% случаев, соответственно. Выявлялось преимущественно ожирение I степени (в 66% случаев), при этом ОТ у всех респондентов, независимо от значения ИМТ, превы-

Таблица 1

Характеристика исследуемой группы пациентов

Показатель	Пациенты с СНунФВ (n=19), Ме (25;75)
Возраст, лет, Ме (25; 75), (мин-макс)	62 (58; 63), (43-65)
Реваскуляризация, % (n)	100 (19)
Стенокардия напряжения II ФК, % (n)	43 (8)
Артериальная гипертензия, % (n)	100 (19)
Офисное САД, мм рт.ст.	120 (110; 130)
ЧСС средняя по данным ХМ, уд./мин	71 (60; 85)
Пароксизмальная фибрилляция предсердий, % (n)	26 (5)
ХОБЛ, % (n)	47 (9)
СД 2 типа, % (n)	42 (8)
HbA _{1c} (у пациентов с СД 2 типа), %	6,5 (6; 7)
Индекс массы тела, кг/м ²	29,8 (25,3; 33,5)
Избыточный вес/ожирение I-II степени % (n)	53 (10)/47 (9)
Окружность талии, см	102 (100; 111)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	82 (73; 93)
Гемоглобин, г/л	145 (142; 152)
ЛНП, ммоль/л	1,9 (1,2; 2,7)
Триглицериды, ммоль/л	1,2 (1; 1,4)
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,7 (5,5; 6,7)
НОМА-IR	3,2 (2,6; 4,0)
Текущая терапия	
иАПФ/АРНИ, % (n)	53 (10)/47 (9)
Бета-адреноблокаторы, % (n)	100 (19)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, % (n)	53 (10)
Диуретики, % (n)	100 (19)
ИНГКТ-2, % (n)	53 (10)
Метформин, % (n)	31 (6)
Статины/эзетемиб, % (n)	100 (19)/26 (5)
Эхокардиографические параметры, Ме (25; 75)	
Фракция выброса (Simpson), %	43 (40; 47)
Левое предсердие, размер, мм	49 (44; 51)
Объём левого предсердия/ППТ, мл/м ²	43 (39; 48)
Объём левого предсердия/(рост, м) ² , мл/м ²	28 (25; 34)
Давление в легочной артерии, мм рт.ст.	34 (30; 41)
E/e' сред.	9 (8; 11)
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	59 (55; 63)
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	160 (134; 237)
Межжелудочковая перегородка ЛЖ, мм	12 (8; 14)
Задняя стенка ЛЖ, мм	10 (8; 11)
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,36 (0,29; 0,40)
ММЛЖ, г	270 (193; 342)
ММЛЖ/(рост, м) ¹ , г/м ¹	146 (106; 191)
ММЛЖ/(рост, м) ^{2,7} , г/м ^{2,7}	56 (39; 71)
ММЛЖ/ППТ, г/м ²	134 (95; 156)
Циркулирующие биомаркеры, Ме (25; 75)	
NT-proBNP, пг/мл	320 (142; 525)
вчСРБ, мг/л	1,6 (0,5; 2,6)
Адипонектин, мкг/мл	5,9 (4,7; 7,3)
Лептин, нг/мл	10,1 (5,5; 27,2)
Лептин/адипонектин, нг/мкг	2,3 (0,8; 7,7)
NT-proBNP/адипонектин, пг/мкг	46 (28; 71)
TIMP-1, нг/мл	211 (196; 289)
MMP-9, нг/мл	892 (464; 1350)

Таблица 1. Продолжение

Показатель	Пациенты с СНунФВ (n=19), Me (25;75)
MMP-9/TIMP-1	3 (2; 5)
PICP, нг/мл	60 (54; 64)
PIIINP, нг/мл	14 (7; 16)
CTIP, нг/мл	0,2 (0,1; 0,3)
PICP/PIIINP	4,2 (3,5; 8,5)
PICP/CTIP	321 (230; 412)
Галектин-3, нг/мл	4,1 (3,4; 5,4)

Сокращения: АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, вЧРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИНГКТ-2 — ингибиторы натрий глюкозного ко-транспортера 2 типа, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ППТ — площадь поверхности тела, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно низкой фракцией выброса, ФК — функциональный класс, ХМ — Холтеровское мониторирование, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС — частота сердечных сокращений, CTIP — С-терминальный тепопептид коллагена I типа, E/e' — отношение скорости раннего наполнения трансмитрального потока (пик E), к скорости диастолического наполнения по данным движения фиброзного кольца митрального клапана в тканевом доплеровском режиме (пик e'), HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности, MMP-9 — матриксная металлопротеиназа-9, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, PICP — С-концевой пропептид проколлагена I типа, PIIINP — N-концевой пропептид проколлагена III типа, TIMP-1 — тканевой ингибитор матриксной протеиназы-1.

Таблица 2

Корреляции между маркерами ремоделирования миокарда и метаболическими факторами риска, уровнями циркулирующих NT-proBNP и адипокинов

ЛП, размер	ОЛП/(рост, м) ²	ММЛЖ	ММЛЖ/ППТ
Объём талии			
r=0,56; p=0,011	нс	нс	нс
Глюкоза натощак			
r=0,51; p=0,032	нс	нс	нс
Триглицериды			
нс	нс	r=0,49; p=0,038	r=0,51; p=0,029
NT-proBNP			
нс	r=0,55; p=0,017	нс	нс
Лептин			
нс	нс	r=0,46; p=0,046	нс
Адипонектин			
нс	нс	r=-0,48; p=0,033	r=-0,46; p=0,048

Сокращения: ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, нс — различия статистически незначимые, ОЛП — объём левого предсердия, ППТ — площадь поверхности тела.

шала нормативные значения, что являлось косвенным маркером абдоминального ожирения.

Терапия ХСН была представлена ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (периндоприлом)/ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитором, рекомендованными для терапии СНнФВ бета-адреноблокаторами, антагонистами минералокортикоидных рецепторов, диуретиками (торасемидом) в 100%, 100%, 53% и 100% случаев, соответственно (табл. 1). Диета, метформин, и/или ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа применялись в качестве сахароснижающей терапии. Дапаглифлозин или эмпаглифлозин применялись в 53% случаев.

По данным ЭхоКГ у 100% больных выявлялись маркеры гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), увеличение ОЛП, приведенного к (росту, м)², и диастолическая дисфункция преимущественно 1 степени. При проведении корреляционного анализа был получен ряд взаимосвязей параметров морфо-функционального ремоделирования миокарда, являющихся индикаторами повышения давления наполнения ЛЖ, с факторами метаболического риска и циркулирующими биомаркерами миокардиального стресса и метаболических нарушений. ОТ и уровень глюкозы натощак положительно ассоциировались с размером ЛП (r₁=0,56; p₁=0,011 и r₂=0,51; p₂=0,032), а более высокий уровень триглицеридов ассоциировался с более высоким значением ММЛЖ и его индексным значением, приведенным к ППТ (r₁=0,49; p₁=0,038 и r₂=0,51; p₂=0,029). Как и ожидалось, NT-proBNP положительно ассоциировался с ОЛП, приведенным к (росту, м)² (r=0,55; p=0,017), и показателем Е/А (r=0,66; p=0,002). Значимая позитивная связь прослеживалась между циркулирующим уровнем лептина и ММЛЖ (r=0,46; p=0,046). В то же время уровень адипонектина отрицательно ассоциировался с ММЛЖ и её индексным значением, приведенным к ППТ (r₁=-0,48; p₁=0,033 и r₂=-0,46; p₂=0,048). Данные корреляционного анализа между маркерами структурного ремоделирования миокарда, метаболическими факторами риска, уровнями циркулирующих NT-proBNP и адипокинов представлены в таблице 2.

При дальнейшем анализе взаимосвязей было показано, что баланс металлопротеиназ и их ингибиторов, представленный соотношением MMP-9/TIMP-1, положительно ассоциировался с размером ЛП (r=0,52; p=0,022). Обнаружены позитивные корреляции уровня TIMP-1 с маркерами ГЛЖ: толщиной межжелудочковой перегородки (r=0,58; p=0,009),

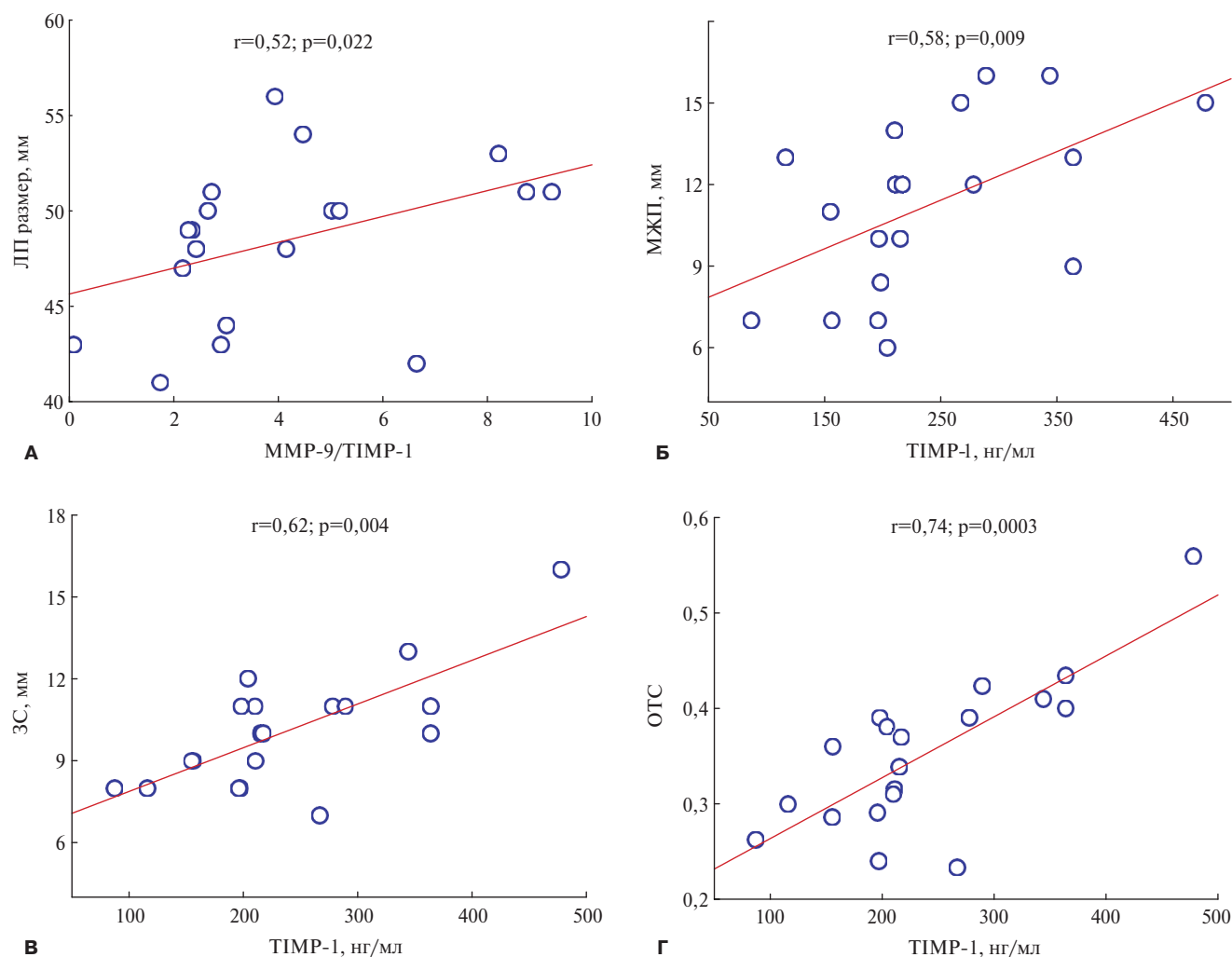


Рис. 2. Корреляции между соотношением MMP-9/TIMP-1 и размером ЛП (**А**), TIMP-1 и толщиной межжелудочковой перегородки (**Б**), задней стенки ЛЖ (**В**) и относительной толщиной стенки ЛЖ (**Г**).

Сокращения: ЗС — задняя стенка, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ОТС — относительная толщина стенки, MMP-9 — матриксная металлопротеиназа-9, TIMP-1 — тканевой ингибитор матриксной протеиназы-1.

размером задней стенки ($r=0,62$; $p=0,004$) и относительной толщиной стенки ЛЖ ($r=0,74$; $p=0,0003$). Данные представлены на рисунке 2.

Соотношение между циркулирующим маркером синтеза коллагена 1 типа и маркером его деградации (PICP/CTIP) у пациентов с ГЛЖ и ММЛЖ/(рост, м)^{2,7} >48 г/м^{2,7} было достоверно меньше по сравнению с группой пациентов с ММЛЖ/(рост, м)^{2,7} ≤48 г/м^{2,7} (250 (162; 321) vs 408 (364; 725), $p=0,02$).

Анализ взаимосвязей показателей ВСР и ТСР у больных СНунФВ также продемонстрировал ряд корреляций с ЭхоКГ параметрами ремоделирования сердца и биомаркерами. Обнаружены положительные связи SDNN — маркера, отражающего общий тонус вегетативной нервной системы, с ФВ ЛЖ ($r=0,54$; $p=0,043$), пиком e' ($r=0,68$; $p=0,007$) и отрицательные корреляции SDNN с соотношением NT-proBNP/адипонектин ($r=-0,49$; $p=0,043$). Временные

показатели ВРС, характеризующие высокочастотный компонент спектра — RMSSD и pNN50 — положительно ассоциировались с MMP-9 ($r=0,54$ и $r=0,51$; все $p<0,05$). Спектральные показатели низкочастотного компонента ВСР, включая как абсолютный, так и нормализованный показатели HF, отрицательно коррелировали с ОЛП/(рост, м)² ($r=-0,62$; $p=0,005$) и PICP/PIINP ($r=-0,49$; $p=0,03$), соответственно. В то же время показатель LF/HF, отражающий симпато-вагальный баланс, положительно коррелировал с показателем PICP/PIINP ($r=0,50$; $p=0,03$). Увеличение показателя ТО ассоциировалось с увеличением значения TIMP-1 ($r=0,46$; $p=0,046$). В то же время более высокие показатели TS ассоциировались с уменьшением уровня лептина, лептин/адипонектинового соотношения, ММЛЖ и всех индексных значений ММЛЖ (все $p<0,05$). Результаты взаимосвязей показателей автономного баланса со

Таблица 3

Показатели ВСР и ТСР и их корреляции с ЭхоКГ параметрами и биомаркерами

Показатель	Значение, Ме (25; 75)	Корреляции
Временной анализ 24-часовой записи		
SDNN, мс	122 (106; 164)	NT-proBNP/адипонектин $r=-0,49$; $p=0,043$ ФВ ЛЖ $r=0,54$; $p=0,02$ Пик e' $r=0,68$; $p=0,007$
RMSSD, мс	23 (18; 45)	Пик e' $r=0,69$; $p=0,003$ MMP-9 $r=0,54$; $p=0,02$
pNN50, %	3 (1; 12)	MMP-9 $r=0,51$; $p=0,03$
Спектральный анализ 5 минутной записи (бодрствование в покое)		
HF, мс ²	103 (38; 240)	Объем левого предсердия/(рост, м) ² $r=-0,62$; $p=0,005$
HFn, %	21 (15; 39)	PICP/PIIINP $r=-0,49$; $p=0,03$
LF/HF, усл. ед.	3,7 (1,6; 5,5)	PICP/PIIINP $r=0,50$; $p=0,03$
Турбулентность сердечного ритма (24 ч)		
TO (%)	-1,0 (-2,6; 0)	TIMP-1 $r=0,46$; $p=0,046$
TS (мс/RR)	6,8 (3,6; 10)	ММЛЖ $r=-0,62$; $p=0,004$ ММЛЖ/ППТ $r=-0,57$; $p=0,01$ ММЛЖ/(рост, м) ¹ $r=-0,65$; $p=0,002$ ММЛЖ/(рост, м) ^{2,7} $r=-0,67$; $p=0,0016$ Лептин $r=-0,54$; $p=0,017$ Лептин/адипонектин $r=-0,53$; $p=0,016$

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, пик e' — скорость диастолического наполнения по данным движения фиброзного кольца митрального клапана в тканевом доплеровском режиме, ППТ — площадь поверхности тела, ФВ — фракция выброса, HF — высокочастотный компонент, HFn — нормализованные единицы частотного компонента HF, LF — низкочастотный компонент, MMP-9 — матриксная металлопротеиназа-9, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, pNN50 — процент от общего количества последовательных пар интервалов R-R, различающихся более чем на 50 мс, PICP — C-концевой пропептид проколлагена I типа, PIIINP — N-концевой пропептид проколлагена III типа, RMSSD — среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R, SDNN — стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов R-R, TIMP-1 — тканевой ингибитор матриксной протеиназы-1, TO — начало турбулентности, TS — наклон турбулентности.

структурно-функциональными параметрами сердца и биомаркерами представлены в таблице 3.

Обсуждение

Ремоделирование сердца, ассоциированное с метаболическими факторами, затрагивает, прежде всего, левые камеры сердца, что демонстрируют данные настоящей работы. Положительные ассоциации компонентов метаболического синдрома были отмечены с параметрами ГЛЖ и ЛП в наших предыдущих исследованиях у пациентов с ожирением на стадии предсердечной недостаточности и с клиническими проявлениями СН и ФВ >40% [2, 3, 16]. Следует подчеркнуть, что

миокардиальная дисфункция у лиц с ИМТ ≥ 30 кг/м² манифестирует прежде всего с диастолических нарушений, а дилатация ЛП, гипертрофия и дилатация правого желудочка присоединяются в рамках дальнейших структурно-функциональных изменений миокарда [17]. В основном при ожирении имеют место концентрические варианты ремоделирования сердца. На данный момент предполагается, что увеличение массы сердца у тучных пациентов связано не только с гипертрофией кардиомиоцитов, но и с увеличением как количества эпикардиальной жировой ткани, так и жировой инфильтрацией миокарда или миокардиальным стеатозом [3]. С помощью магнитно-резонансной

томографии-спектроскопии в миокарде у больных с ожирением было продемонстрировано наличие повышенного накопления триглицеридов, которое ассоциировалось с увеличением ММЛЖ и меньшим утолщением межжелудочковой перегородки в систолу, что отражает наличие субклинического функционального нарушения [18, 19]. Надо отметить, что в нашей работе уровень триглицеридов был положительно ассоциирован со значением ММЛЖ.

Гиперлептинемия играет важную роль в сердечно-сосудистых заболеваниях, связанных с ожирением, включая ишемическую болезнь сердца. Увеличенный уровень циркулирующего лептина может оказывать дезадаптивный эффект на функцию сердца, реализующийся через гемодинамические и метаболические факторы, воспалительные изменения и ремоделирование, приводя к гипертрофии миокарда [20]. Ряд экспериментальных и клинических данных подтверждает связь лептина с активностью симпатической нервной системы, особенно, при ожирении [21, 22]. Противоположный лептину эффект производит адипонектин, который на клеточном и молекулярном уровнях играет кардиопротекторную роль, модулируя процессы гипертрофии и фиброза миокарда. Однако у людей связь между циркулирующим адипонектином и ГЛЖ в целом остается спорной, различаясь в зависимости от стадии и тяжести СН [3]. В представленном исследовании у пациентов с клиническими проявлениями СНунФВ, имеющих дополнительные метаболические риски в большинстве случаев, циркулирующий уровень лептина положительно коррелировал с ММЛЖ, в то время как сывороточный уровень адипонектина демонстрировал противоположные ассоциации. У пациентов с СНунФВ, наряду с представленными корреляциями, наблюдались положительные связи между маркерами ГЛЖ с уровнем TIMP-1. Пациенты с ГЛЖ имели меньшее значение отношения RISC/CTIP, отражающего баланс синтеза и деградации коллагена I типа. Стоит отметить, что сывороточные маркеры компонентов экстрацеллюлярного матрикса относятся к релевантным маркерам фиброза, однако есть ряд замечаний, которые стоит принимать во внимание при их оценке, которыми мы попытались руководствоваться. Метаболические факторы, терапия, ассоциированные с фиброобразованием состояния, включая заболевания легких, почек, печени, костной системы, могут оказывать влияние на концентрацию биомаркеров в крови, что предопределило жесткие критерии отбора в представленный фрагмент исследования. Ремоделирование является динамичным процессом, и ассоциации биомаркеров фиброза со структурно-функциональными показателями сердца целесообразно рассматривать в определенной точке сердечно-сосудистого континуума, понимая потенциальную возможность изменчивости направленностей связей в зависимости от стадии заболевания [16, 23].

НУП зарекомендовали себя как индикаторы миокардиального стресса или дисфункции миокарда, что демонстрируют и данные представленной работы. В нашем исследовании NT-proBNP был положительно ассоциирован со структурно-функциональными маркерами повышения давления наполнения ЛЖ. Однако высокая вариабельность НУП в зависимости от различных факторов вызывает ряд проблем, связанных с применением их в качестве жесткого диагностического критерия в реальной клинической практике, что было подробно освещено в нашей предыдущей работе [2]. Возрастной фактор и выраженная коморбидность, часто сопутствующие ожирению, и СН с ФВ >40%, оказывают существенное разнонаправленное влияние на уровни NT-proBNP [24]. Ряд экспериментальных и клинических исследований демонстрирует взаимодействие АНС и системы НУП. Показан ингибиторный эффект различных молекул семейства НУП на симпатический компонент АНС [25]. С другой стороны, симпатическая активация способна влиять как на синтез и высвобождение НУП кардиомиоцитами, так и на клиренс этих биомаркеров за счет регуляции клеточных рецепторов мозгового НУП периферических тканей [26]. В данном фрагменте исследования мы предприняли попытку изучения ассоциаций уровня NT-proBNP с балансом адипокинов и параметрами АНС у пациентов с метаболическими нарушениями. Соотношение NT-proBNP/адипонектин отрицательно коррелировало с суммарным показателем регуляторного влияния вегетативного баланса SDNN. В то же время увеличение лептина и лептин/адипонектинового соотношения ассоциировалось с патологической направленностью изменения такого показателя TSP, как TS. Ряд исследователей показали, что гиперлептинемия и баланс лептина и адипонектина могут вовлекаться в процесс сердечной автономной дисфункции у пациентов с СД2 и висцеральным ожирением [27, 28]. Учитывая представленные данные, можно предположить наличие тонкого равновесия между адипокинами и АНС, которое наряду с другими факторами способно оказывать влияние на уровень НУП у пациентов с СН на фоне ФВ ЛЖ 40% и висцеральным ожирением. Данные, подтверждающие ассоциированное с ожирением занижение показателя NT-proBNP, способствовали включению в практические рекомендации Европейского общества кардиологов в 2023г более низких пороговых значений данного биомаркера (меньше на 25-40% в зависимости от ИМТ) в алгоритмы не только ранней диагностики различных фенотипов СН, но и для выявления пациентов повышенного риска СН на её доклинических стадиях [29].

При анализе взаимосвязей основных временных и частотных показателей ВСР и показателей TSP были выявлены ассоциации с биомаркерами и структурно-функциональными параметрами серд-

ца, в основном, отражающими повышение давления наполнения ЛЖ, включая показатели диастолической функции и ГЛЖ. Уменьшение значений показателей, имеющих малую продолжительность цикла, и отражающих парасимпатические влияния на ВСР — RMSSD и HF — ассоциировалось с ухудшением параметров диастолической функции: уменьшением пика e' и увеличением индексного ОЛП. В то же время меньшие значения TS были ассоциированы с более высокими показателями ММЛЖ и её индексных параметров. Немногочисленные исследования других авторов демонстрируют связь временных показателей ВСР не только с систолической, но и с диастолической дисфункцией, как в общей популяции, так и у пациентов с клиническими проявлениями СНсФВ [9]. Стоит подчеркнуть, что снижение ВСР у пациентов с ХСН ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, и показатели ВСР, в целях выявления декомпенсации, интерполированы в системы удаленного мониторинга у пациентов с СН, получающих сердечную ресинхронизирующую терапию. Снижение стандартного отклонения всех синусовых интервалов NN (SDNN) продемонстрировало свою прогностическую значимость у пациентов с СНсФВ и ПИКС, в т.ч. в отношении аритмических событий и внезапной сердечной смерти [7, 30]. В исследовании Ksela J, et al. (2022) более низкие значения TS и SDNN ассоциировались с 1-годовой смертностью у пациентов с СНсФВ [10]. Эти факты обосновывают поиск ассоциаций показателей ВСР и ТСР с неблагоприятным ремоделированием и маркерами фиброза. В единичных исследованиях были предприняты попытки изучения связи паттернов экстрацеллюлярного коллагенообразования с временными и спектральными параметрами ВСР у пациентов с СН и ФВ ЛЖ $\leq 50\%$. Так, Lin YH, et al. (2010) продемонстрировали ассоциацию сывороточного уровня PIIINP с более низкими значениями SDNN, pNN50, HF, в то время как корреляций с другими биомаркерами, участвующими в процессах обмена экстрацеллюлярного матрикса и определяющими направленность процессов деградации коллагена, MMP-9 и TIMP-1, исследователями выявлено не было. Полученные данные позволили авторам предположить связь циркулирующего маркера фиброза PIIINP с автономным дисбалансом и его потенциальную роль в алгоритмах прогнозирования желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [31]. Надо отметить, что в нашей работе паттерн равновесия маркеров синтеза коллагенов I и III типа (соотношение PICP/PIIINP) отрицательно коррелировал с показателями, отражающими симпато-вагальный баланс в сторону снижения влияния на синусовый узел парасимпатического компонента нервной системы. В то же время сывороточный уровень MMP-9 положительно был связан с временными показателями ВСР, характе-

ризующими парасимпатические влияния, а увеличение TIMP-1, ассоциируемое с маркерами ГЛЖ, как было отмечено выше, ассоциировалось и с увеличением показателя ТСР — ТО. Анализ полученных взаимосвязей сывороточных биомаркеров фиброза с вегетативной регуляцией создает предпосылки для разработки новых способов диагностики риск-стратификационных маркеров неблагоприятного ремоделирования и прогноза у пациентов с СН и ФВ ЛЖ $>40\%$. Продemonстрированные корреляции на глубоко фенотипированной выборке пациентов в рамках поискового исследования позволяют предполагать целесообразность включения комплексной оценки параметров АНС при разработке многофакторных моделей предикции неблагоприятного ремоделирования и клинических исходов у пациентов с СН, имеющих метаболические девиации.

Мы понимаем, что наличие многих факторов, обычно сопровождающих избыточную массу тела в рамках метаболического синдрома и способных самостоятельно индуцировать морфо-функциональные изменения миокарда, включая ГЛЖ и диастолическую дисфункцию, таких как АГ, инсулинорезистентность, гипергликемия, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем, гиперволемиа, затрудняет установление причинно-следственной связи [3]. В то же время очевидно, что процессы ремоделирования миокарда у пациентов с СНсФВ ишемической этиологии обусловлены не только наличием ПИКС, но и комплексным взаимодействием метаболических нарушений, ассоциированными с ними симпато-вагальным балансом, процессами воспаления и фиброза.

Ограничения исследования. Небольшая выборка пилотного исследования, отобранная согласно жестким критериям включения и невключения, с учетом факторов, влияющих на показатели ВСР, ТСР, маркеры фиброза и адипокины, включая пол, возраст, сопутствующие заболевания и пр., не исключает возможное участие в патогенезе ремоделирования сердца других факторов, не вошедших в анализ. В частности, оценка композиционного состава тела и размера эпикардального жира могли повлиять на полученные результаты, что, несомненно, является ограничением проведенного исследования. Несмотря на однородность выборки, отсутствие анализа доверительных интервалов рассчитанных коэффициентов корреляций может быть одним из ограничений в отношении репрезентативности полученных взаимосвязей.

Заключение

1. У пациентов с СН, ПИКС, ФВ ЛЖ 41-49% и метаболическими рисками сывороточные биомаркеры фиброза, адипокины, а также показатели ВСР и ТСР ассоциированы в основном с маркерами ГЛЖ и диастолической дисфункции.

2. Баланс между лептином, адипонектином и АНС с другими факторами, вероятно, может определять уровень циркулирующего NT-proBNP у пациентов с СН на фоне ФВ ЛЖ >40% и ожирением.

3. Результаты представленного пилотного исследования предопределяют дальнейший поиск потенциальных риск-стратификационных маркеров неблагоприятного ремоделирования миокарда и прогноза в больших выборках пациентов с метаболическими девиациями и СН с ФВ >40% на фоне современной медикаментозной терапии в условиях проспективного наблюдения.

Литература/References

- Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, et al. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(2):100-16. doi:10.1038/s41569-021-00605-5.
- Lyasnikova EA, Kuular AA, Pavlovskaya AV, et al. Impact of obesity on echocardiographic parameters and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with heart failure with mid-range ejection fraction: unanswered questions. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4462. (In Russ.) Лясникова Е.А., Куулар А.А., Павловская А.В. и др. Влияние ожирения на эхокардиографические особенности и N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида у больных с сердечной недостаточностью и промежуточной фракцией выброса левого желудочка: нерешенные вопросы. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4462. doi:10.15829/1560-4071-2021-4462.
- Lyasnikova EA, Matveev GA, Golikova TI, et al. Association between adipokines and cardiac remodeling in obese patients in preclinical heart failure. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;17(80):91. (In Russ.) Лясникова Е.А., Матвеев Г.А., Голикова Т.И. и др. Ассоциация между адипокинами и ремоделированием сердца у пациентов с ожирением на доклинических стадиях сердечной недостаточности. *Медицинский Совет*. 2022;17(80):91. doi:10.21518/2079-701X-2022-16-17-80-91.
- Reinmann M, Meyer P. B-type natriuretic peptide and obesity in heart failure: a mysterious but important association in clinical practice. *Cardiovasc Med*. 2020;23(01):w02095. doi:10.4414/cvm.2020.02095.
- van der Hoef CCS, Boersma EM, Emmens JE, et al. Biomarker signature and pathophysiological pathways in patients with chronic heart failure and metabolic syndrome. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(2):163-73. doi:10.1002/ehf.2760.
- Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.
- Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Heart Rhythm*. 2017;14(7):e55-e96. doi:10.1016/j.hrthm.2017.03.038.
- Berngardt ER, Parmon EV, Tsvetnikova AA, et al. Heart rate turbulence — a new marker of sudden cardiac death. *Arterial'naya Gipertenziya ("Arterial Hypertension")*. 2008;14(1-S2):54-60. (In Russ.) Бернгардт Э.Р., Пармон Е.В., Цветникова А.А. и др. Турбулентность сердечного ритма — новый маркер риска внезапной смерти. *Артериальная гипертензия*. 2008;14(1-S2):54-60.
- Arshi B, Geurts S, Tilly MJ, et al. Heart rate variability is associated with left ventricular systolic, diastolic function and incident heart failure in the general population. *BMC Med*. 2022;20(1):91. doi:10.1186/s12916-022-02273-9.
- Ksela J, Rupert L, Djordjevic A, et al. Altered Heart Rate Turbulence and Variability Parameters Predict 1-Year Mortality in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(7):213. doi:10.3390/jcdd9070213.
- Dedov II, Mokrysheva NG, Mel'nichenko GA, et al. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311-25. (In Russ.) Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А. и др. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311-25. doi:10.26442/20751753.2021.4.200832.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(7):727-54. doi:10.1016/j.echo.2015.05.002.
- Schmidt G, Malik M, Barthel P, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet*. 1999;353(9162):1390-6. doi:10.1016/S0140-6736(98)08428-1.
- Grijbovski AM, Gorbatova MA, Narkevich AN, et al. Required sample size for correlation analysis. *Morskaya medicina [Marine medicine]*. 2020;6(1):101-6. (In Russ.) Гржибовский А.М., Горбатова М.А., Наркевич А.Н. и др. Объем выборки для корреляционного анализа. *Морская медицина*. 2020;6(1):101-6. doi:10.22328/2413-5747-2020-6-1-101-106.
- Lebedev DA, Lyasnikova EA, Vasilyeva AA, et al. Molecular biomarker profile of heart failure with mid-range and preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3967. (In Russ.) Лебедев Д.А., Лясникова Е.А., Васильева А.А. и др. Молекулярный биомаркерный профиль хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3967. doi:10.15829/1560-4071-2020-3967.
- Ebong IA, Goff DC Jr, Rodriguez CJ, et al. Mechanisms of heart failure in obesity. *Obes Res Clin Pract*. 2014;8(6):e540-8. doi:10.1016/j.orcp.2013.12.005.
- Sletten AC, Peterson LR, Schaffer JE. Manifestations and mechanisms of myocardial lipotoxicity in obesity. *J Intern Med*. 2018;284:478-91. doi:10.1111/joim.12728.
- Szczepaniak LS, Dobbins RL, Metzger GJ, et al. Myocardial triglycerides and systolic function in humans: in vivo evaluation by localized proton spectroscopy and cardiac imaging. *Magn Reson Med*. 2003;49:417-23. doi:10.1002/mrm.10372.
- Polyakova E, Mikhaylov E, Galagudza M, et al. Hyperleptinemia results in systemic inflammation and the exacerbation of ischemia-reperfusion myocardial injury. *Heliyon*. 2021;7:e08491. doi:10.1016/j.heliyon.2021.e08491.
- Rahmouni K. Leptin-Induced Sympathetic Nerve Activation: Signaling Mechanisms and Cardiovascular Consequences in Obesity. *Curr Hypertens Rev*. 2010;6(2):104-209. doi:10.2174/157340210791170994.
- Shi Z, Pelletier NE, Wong J, et al. Leptin increases sympathetic nerve activity via induction of its own receptor in the paraventricular nucleus. *Elife*. 2020;9:e55357. doi:10.7554/eLife.55357.
- Lijnen PJ, Maharani T, Finahari N, et al. Serum collagen markers and heart failure. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2012;12(1):51-5. doi:10.2174/187152912801823147.
- Dădărlat-Pop A, Sitar-Tăut A, Zdrenghea D, et al. Profile of Obesity and Comorbidities in Elderly Patients with Heart Failure. *Clin Interv Aging*. 2020;15:547-56. doi:10.2147/CIA.S248158.
- Kuwahara K. The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications. *Pharmacol Ther*. 2021;227:107863. doi:10.1016/j.pharmthera.2021.107863.
- Luchner A, Schunkert H. Interactions between the sympathetic nervous system and the cardiac natriuretic peptide system. *Cardiovasc Res*. 2004;63(3):443-9. doi:10.1016/j.cardiores.2004.05.004.
- Kurajoh M, Koyama H, Kadoya M, et al. Plasma leptin level is associated with cardiac autonomic dysfunction in patients with type 2 diabetes: HSCAA study. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:117. doi:10.1186/s12933-015-0280-6.
- Zhu T, Chen M, Wang M, et al. Association between adiponectin-to-leptin ratio and heart rate variability in new-onset paroxysmal atrial fibrillation: A retrospective cohort study. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2022;27(2):e12896. doi:10.1111/anec.12896.
- Bayes-Genis A, Docherty KF, Petrie MC, et al. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-proBNP: A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(11):1891-8. doi:10.1002/ehfj.3036.
- La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. GISSI-HF Investigators. Autonomic markers and cardiovascular and arrhythmic events in heart failure patients: still a place in prognostication? Data from the GISSI-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(12):1410-9. doi:10.1093/eurjhf/hfs126.
- Lin YH, Lin C, Lo MT, et al. The relationship between aminoterminal propeptide of type III procollagen and heart rate variability parameters in heart failure patients: a potential serum marker to evaluate cardiac autonomic control and sudden cardiac death. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(12):1821-7. doi:10.1515/CCLM.2010.348.

Благодарности. Коллектив авторов выражает признательность и искреннюю благодарность за помощь в проведении различных этапов исследования сотрудникам ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова": Лелявиной Татьяне Александровне, Галенко Виктории Леонидовне, Трукшиной Марии Александровне, Дзедоевой Альбине Юрьевне.

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