

# Мультимаркерный подход к диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Енина Т.Н., Петелина Т.И., Широков Н.Е., Горбатенко Е.А., Зуева Е.В.,  
Давидчук А.С., Гапон Л.И.

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ), 625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

## Аннотация

**Введение.** На фоне неуклонного роста заболеваемости сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) весьма трудоемкая диагностика заболевания препятствует своевременному проведению лечебно-профилактических мероприятий, что обуславливает актуальность нашего исследования.

**Цель:** оценить значимость биомаркеров, показателей миокардиальной деформации и диастолической функции (ДФ) в диагностике СНсФВ.

**Материал и методы.** По результатам диастолического стресс-теста (ДСТ) 88 больных ( $65,9 \pm 5,4$  года; 47,7% мужчины) с ФВ левого желудочка (ЛЖ)  $\geq 50\%$  разделены на 2 группы: 1-я группа ( $n = 49$ ) – с СН, 2-я группа ( $n = 39$ ) – без СН. У всех больных были выполнены эхокардиография (ЭхоКГ) в покое и ДСТ, оценка деформации резервуарной фазы левого предсердия (ЛП, left atrial reservoir strain, LASr), индекса жесткости ЛП (left atrial stiffness index, LASI), показателя ДФ  $E/e'$ ; изучены биомаркеры иммунного воспаления; нейрогуморальной (NT-proBNP) и симпатоадреналовой систем; фиброобразования; ростовые факторы; инсулинорезистентности (ИР): индекс триглицериды / глюкоза (ТиГ); функции почек; анемии, статуса железа (Fe) с оценкой процента насыщения трансферрина железом (%НТЖ); кортизола; прогестерона (ПГН). Для выявления предикторов СНсФВ построены модели однофакторной и многофакторной логистической регрессии. С помощью ROC-анализа выявлены точки отсечения показателей, оценено прогностическое и информационное качество построенных моделей СНсФВ.

**Результаты.** В 1-й группе преобладали женщины (63,3 vs 38,5%;  $p = 0,021$ ), преимущественно со II функциональным классом (ФК СН) по Нью-Йоркской классификации (NYHA), с большим индексом массы тела (ИМТ) ( $32,4 \pm 4,0$  vs  $29,9 \pm 3,9$  кг/м<sup>2</sup>;  $p = 0,003$ ), частотой встречаемости ожирения (67,3 vs 43,6%;  $p = 0,025$ ), дефицита железа (ДЖ) (43,9 vs 34,6%;  $p = 0,033$ ), приема  $\beta$ -блокаторов (73,5 vs 51,3%;  $p = 0,032$ ). При многофакторном анализе с СНсФВ были связаны: LASr: отношение шансов (ОШ) (95% доверительный интервал – ДИ) 0,722 (0,540–0,965) ( $p = 0,028$ ) и  $E/e'$  при ДСТ: ОШ (95% ДИ) 9,263 (1,912–44,885) ( $p = 0,006$ ). В связи с недоступностью ДСТ в практическом здравоохранении в первую модель без ДСТ были включены: пол, ИМТ  $> 30,4$  кг/м<sup>2</sup>, NT-proBNP  $> 360$  пг/мл, индекс объема ЛП  $> 30$  мл,  $E/e' > 9,8$  в покое, LASr  $< 26\%$ , ТиГ  $> 8,7$  ед., взаимодействие %НТЖ  $< 27,7\%$ , ПГН  $< 1,7$  нмоль/л. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,879 (95% ДИ 0,806–0,951) и  $p < 0,001$ , специфичность – 75,7%, чувствительность – 86,2%, общая прогностическая значимость – 79,5%. В связи с вторичностью процесса фиброобразования с развитием диастолической дисфункции (ДДФ) во вторую модель без ЭхоКГ были включены: пол, ИМТ  $> 30,4$  кг/м<sup>2</sup>, NT-proBNP  $> 360$  пг/мл, кардиотрофин 1  $> 587,0$  пг/мл, ТиГ  $> 8,7$  ед., %НТЖ  $< 27,7\%$ , ПГН  $< 1,7$  нмоль/л. AUC модели составила 0,830 (95% ДИ 0,734–0,927) и  $p < 0,001$ , специфичность – 75,7%, чувствительность – 80,4%, общая прогностическая значимость – 78,3%.

**Заключение.** Мультимаркерный анализ выявил диагностическую значимость при СНсФВ уровня ПГН менее 1,7 нмоль/л вследствие возрастной гормональной перестройки, уровня NT-proBNP более 360 пг/мл при нейгуморальной активации, процента насыщения трансферрина железом менее 27,7% в качестве маркера ДЖ, показателя ИР триглицериды / глюкоза более 8,7 ед. на фоне ожирения, показателя деформации резервуарной фазы ЛП (left atrial reservoir strain, LASr) менее 26%, индекса жесткости ЛП (left atrial stiffness index, LASI) более 0,38 ед., отношения  $E/e'$  более 9,8 ед. в покое и более 12,1 ед. при ДСТ. Использование комплекса только лабораторных показателей с включением уже названных уровней ПГН, NT-proBNP, %НТЖ, ТиГ позволяет уточнить наличие заболевания или его высокий риск развития даже без проведения ЭхоКГ в покое и ДСТ.

## Ключевые слова:

сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; диастолическая дисфункция; прогестерон; дефицит железа; N-концевой фрагмент натрийуретического пептида; инсулинорезистентность.

<b>Финансирование:</b>	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
<b>Для цитирования:</b>	Енина Т.Н., Петелина Т.И., Широков Н.Е., Горбатенко Е.А., Зуева Е.В., Давидчук А.С., Гапон Л.И. Мультимаркерный подход к диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(4):61–70. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-61-70">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-61-70</a>

## A multimarker approach to the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction

Enina T.N., Shirokov N.E., Petelina T.I., Gorbatenko E.A., Sueva E.V.,  
Davidchuk A.S., Gapon L.I.

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRCM), 625026, Russian Federation, Tyumen, Melnikaite St., 111

### Abstract

**Background.** Against the background of a steady increase in the incidence of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), the highly laborious diagnosis of the disease hinders the timely implementation of therapeutic and preventive measures, which determines the relevance of our study.

**Aim:** To evaluate the significance of biomarkers, indices of myocardial strain and diastolic function in the diagnosis of HFpEF.

**Material and Methods.** According to a diastolic stress test (DST), 88 patients (65.9±5.4 years; 47.7% men) with left ventricular ejection fraction ≥50% were divided into 2 groups: 1 ( $n = 49$ ) – with HFpEF, 2 ( $n = 39$ ) – without HFpEF. All patients underwent echocardiography (ECHO CG) at rest and DST, evaluation of left atrial reservoir strain (LASr), left atrial stiffness index (LASI), diastolic function index  $E/e'$ ; biomarkers of immune inflammation; neurohumoral (NT-proBNP) and sympathoadrenal systems; fibrosis; growth factors; insulin resistance were studied: triglycerides/glucose (TyG) index; renal function; anemia, iron (Fe) status with assessment of percentage of transferrin iron saturation (%TIS); cortisol; progesterone (PGN). Factors associated with HFpEF were identified using simple or multivariate logistic regression, and 2 mathematical models of the disease were created. ROC analysis was used to identify cut-off points for indicators and HFpEF models were estimated.

**Results.** In group 1, women predominated (63.3 vs 38.5%;  $p = 0.021$ ), mainly with functional class II according to the New York classification, with a higher body mass index (BMI) ( $32.4 \pm 4.0$  vs  $29.9 \pm 3.9$  kg/m<sup>2</sup>;  $p = 0.003$ ), the incidence of obesity (67.3 vs 43.6%;  $p = 0.025$ ), iron deficiency (43.9 vs 34.6%;  $p = 0.033$ ) and the use of  $\beta$ -blockers (73.5 vs 51.3%;  $p = 0.032$ ). In multivariate analysis, HFpEF was associated with LASr: OR (95% CI) 0.722 (0.540–0.965) ( $p = 0.028$ ) and  $E/e'$  at DST: OR (95% CI) 9.263 (1.912–44.885) ( $p = 0.006$ ). Due to the unavailability of DST in practical healthcare, the following were included in 1 model without DST: gender, BMI > 30.4 kg/m<sup>2</sup>, NT-proBNP > 360 pg/ml, LA volume index > 30 ml,  $E/e' > 9.8$  at rest, LASr < 26%, TyG > 8.7 units, %TIS interaction < 27.7%, PGN < 1.7 nmol/l. The area under the ROC curve (AUC) was 0.879 (95% CI 0.806–0.951) and  $p < 0.001$ , specificity was 75.7%, sensitivity – 86.2% and the overall predictive value was 79.5%. Due to the secondary nature of the fibrotic process with the development of diastolic dysfunction, the following were included in model 2 without ECHO CG: gender, BMI > 30.4 kg/m<sup>2</sup>, NT-proBNP > 360 pg/ml, cardiotrophin 1 > 587.0 pg/ml, TyG > 8.7 units, %TIS < 27.7%, PGN < 1.7 nmol/l. The AUC of the model was 0.830 (95% CI 0.734–0.927) and  $p < 0.001$ , specificity – 75.7%, sensitivity – 80.4%, overall predictive value – 78.3%.

**Conclusion.** Multimarker analysis revealed the diagnostic significance in HFpEF of a decrease in PGN level less than 1.7 nmol/l due to age-related hormonal remodeling, an increase in NT-proBNP level more than 360 pg/ml with neurohumoral activation, a decrease in transferrin iron saturation percentage less than 27.7% as a marker of iron deficiency, an increase in TyG insulin resistance index more than 8.7 units associated with obesity, LASr less than 26%, LASI more than 0.38 units,  $E/e'$  ratio more than 9.8 units at rest and more than 12.1 units during DST. Using a panel of laboratory markers including the previously mentioned levels of sST2, NT-proBNP, %LVAT, and hsTnT allows for a more precise assessment of the disease or its high risk of development, even without performing resting echocardiography or DST.

<b>Keywords:</b>	heart failure with preserved ejection fraction; diastolic dysfunction; progesterone; iron deficiency; natriuretic peptide; insulin resistance.
<b>Funding:</b>	the work was carried out without the use of grants or financial support from public, non-profit and commercial organizations.

**For citation:**

Enina T.N., Shirokov N.E., Petelina T.I., Gorbatenko E.A., Sueva E.V., Davidchuk A.S., Gapon L.I. A multimarker approach to the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(4):61–70. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-61-70>

## Введение

Данные Фрамингемского исследования за три десятилетия показывают рост сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) с 41 до 56%, снижение СН с низкой ФВ с 44 до 31%, с умеренно низкой ФВ – с 15 до 13% [1], что обусловлено увеличением продолжительности жизни и старением населения.

Признанным фактом является фенотипическая гетерогенность СНсФВ вследствие коморбидной патологии, создающей провоспалительный статус, микрососудистую эндотелиальную дисфункцию, кардиометаболические нарушения с диастолической дисфункцией (ДДФ). Преобладающим является кардиометаболический фенотип с избыточным накоплением эпикардиальной жировой ткани, непосредственно контактирующей с миокардом и действующей на него вследствие секреции биологически активных веществ с развитием иммунного воспаления, фиброза [2].

Показана связь ДДФ с инсулинорезистентностью (ИР), верифицированной с помощью индекса триглицериды-глюкоза (Тиг) [3], показателями статуса железа (Fe) на фоне частой встречаемости дефицита железа (ДЖ) при СНсФВ [4].

Противоречивы данные о симпатической дисфункции при СНсФВ [5]. Хронотропная некомпетентность, отсутствие прогностической пользы применения  $\beta$ -блокаторов, улучшение кардиореспираторной функции при их отмене предполагают отсутствие гиперсимпатикотонии при СНсФВ.

Преобладание женщин в постменопаузе привело к гипотезе о связи СНсФВ с низким уровнем эстрогена (ЭСТР), что не подтверждается экспериментальными данными [6]. При СНсФВ практически не оценена роль прогестерона (ПГН), несмотря на его фундаментальную важность в гомеостазе всех половых гормонов независимо от гендерных различий [7]. Показана главная роль половых стероидов в синтезе альдостерона [8], ассоциированного с развитием ДДФ.

В отличие от половых гормонов, подверженных возрастной перестройке, в течение всей жизни остается стабильным синтез кортизола (КОРТ), длительная экспрессия которого нарушает катаболический / анаболический баланс, оцениваемый с помощью КОРТ / тестостерон (ТЕС), КОРТ / дегидэпиандростерон (ДГЕА). Отсутствуют данные о КОРТ / ПГН при СНсФВ.

Повышенные уровни натрийуретических пептидов (НУП) облегчают диагностику СН. Однако даже наличие повышенного давления наполнения левого желудочка (ЛЖ) в покое при СНсФВ может не сопровождаться повышением НУП, что затрудняет их использование в диагностике. Ведется активный поиск новых биомаркеров заболевания.

Перспективными маркерами субклинической ДДФ являются показатель деформации резервуарной фазы левого предсердия (ЛП, left atrial reservoir strain, LASr) и индекс жесткости ЛП (left atrial stiffness index, LASI). В отличие от глобальной продольной деформации ЛЖ global

longitudinal strain, GLS), отражающей укорочение миокарда и сократительную функцию ЛЖ, LASr выражает удлинение миокарда ЛП. LASI представляет собой отношение  $E/e'$  к LASr, оценка которых может привести к ранним профилактическим и терапевтическим вмешательствам [9].

Актуальность нашей работы определяют не до конца изученные патофизиологические механизмы СНсФВ и сложности ее диагностики.

Цель: оценить значимость биомаркеров, показателей миокардиальной деформации и диастолической функции (ДФ) в диагностике СНсФВ.

## Материал и методы

В исследование включены 88 больных с подозрением на СНсФВ с ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$  в связи с жалобами на одышку и снижение переносимости физических нагрузок, в среднем возрасте  $65,9 \pm 5,4$  года: мужчины 41 (47,7%), 87 (98,9%) с артериальной гипертензией (АГ), 69 (78,4%) с ишемической болезнью сердца (ИБС), 12 (13,6%) с инфарктом миокарда в анамнезе, 50 (56,8%) с ожирением, 32 (36,4%) с сахарным диабетом (СД). По результатам диастолического стресс-теста (ДСТ) выделено 2 группы: 1-я группа ( $n = 49$ ) – с выявленной СН, 2-я группа ( $n = 39$ ) – без СН.

Всем больным выполнена эхокардиография (ЭхоКГ) в покое с оценкой стандартных параметров. ФВ ЛЖ определяли по методу Simpson. Оценивали ДФ ЛЖ: пик Е антеградного трансмитрального потока, раннюю диастолическую скорость кольца митрального клапана  $e'$  методом тканевой доплерографии (tissue Doppler imaging, TDI), среднее соотношение скорости раннего диастолического трансмитрального потока и ранней диастолической скорости кольца митрального клапана  $E/e'$ , индекс максимального объема ЛП. Методом отслеживания движения пятен (Speckle Tracking Echo, STE) оценивали GLS, LASr, LASI. Моделирование условий возникновения одышки проводили с помощью стресс-ЭхоКГ с горизонтальной велоэргометрической пробой (ДСТ).

В соответствии с положениями Хельсинкской декларации все пациенты подписали информированное согласие на участие в работе. Критериями включения являлись: ДДФ со снижением ранней диастолической скорости движения кольца митрального клапана, оцененной при помощи TDI; недостаточное количество критериев для заключения о повышенном давлении заполнения ЛЖ, согласно данным традиционной ЭхоКГ покоя (отсутствие 2 либо 3 положительных критериев из 3 возможных). Учитывали отношение  $E/e' > 14$ , индекс объема ЛП  $> 34$  мл/м<sup>2</sup>, скорость трикуспидальной регургитации  $> 2,8$  м/с. Критериями невключения в исследование были: гемодинамически значимые врожденные / приобретенные пороки сердца; облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей; тромбоз, флеботромбоз нижних конечностей.

Были исследованы биомаркеры ключевых звеньев патогенеза СНсФВ. В плазме исследовали N-концевой фрагмент НУП (NT-proBNP); предсердный НУП (ANP);

в сыворотке крови: ТЕС, ЭСТР, ПГН, дегидроэпиандростерон сульфат (ДГЕАС), КОРТ, интерлейкины (ИЛ) 1 $\beta$ , 6, 10, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ), цистатин С (ЦИС-С), мочевины, креатинин, фактор дифференцировки роста 15 (GDF-15), фактор роста фибробластов 23 (FGF-23), трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), С-терминальный пропептид проколлагена I типа (PICP), N-терминальный пропептид проколлагена I типа (PINP), N-концевой пропептид проколлагена III типа (PIIINP), С-терминальный телопептид коллагена I типа (CITP), галектин 3 (ГАЛ-3), стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2 (growth STimulation expressed gene 2 (IL1RL1, ST2), тропонин I (Tpi), матриксную металлопротеиназу (ММП-9), тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы (ТИМП-1), миелопероксидазу (МПО), пентраксин 3 (PTX3), кардиотрофин 1 (КТ-1), нейрегулин 1 $\beta$  (NRG-1 $\beta$ ), адреналин (Адр), норадреналин (НАдр) методом твердофазного иммуноферментного анализа (сэндвич-метод) (ALISEI, Next Level Strumenti Diagnostici, Италия). Количественное определение сывороточного железа (Fe) и ферритина проведено иммунотурбидиметрическим методом аналитическими наборами COBAS INTEGRA Iron Gen.2 и Ferritin Gen.2 (COBAS INTEGRA 400 plus, Германия). Рассчитывали процент насыщения трансферрина железом (%НТЖ): ОЖСС (общая железосвязывающая способность) = НЖСС (несвязывающее железосвязывающее железо) + сывороточное Fe; %НТЖ = сывороточное Fe : ОЖСС  $\times$  100%. Критериями ДЖ являлись: ферритин < 100 мкг/л или его уровень от 100 до 299 мкг/л в сочетании с %НТЖ < 20%. Анемия верифицирована Hb < 130 г/л у мужчин и < 120 г/л у женщин. С помощью химического анализатора BS-480 «Mindray» (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd, Китай) определяли триглицериды (ТГ) и глюкозу натощак с расчетом индекса ТиГ =  $\ln [ТГ (мг/дл) \times \text{глюкоза} (мг/дл)/2]$ . Рассчитывали индекс мочевины / креатинин.

Статистический анализ проведен с помощью пакета программ SPSS 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). При нормальном распределении (критерий Шапиро – Уилка) количественные показатели представлены средним значением ( $M$ ) и стандартным отклонением ( $SD$ ),  $M \pm SD$ , при распределении, отличном от нормального – медианой ( $Me$ ) и интерквартильным размахом [ $Q1$ ;  $Q3$ ]. При сравнении категориальных показателей в независимых 1-й и 2-й группах использован критерий  $\chi^2$ , количественных показателей с нормальным распределением –  $t$ -критерий Стьюдента для независимых выборок, при ином распределении – критерий Манна – Уитни. Для поиска показателей, значимо влияющих на возникновение СНсФВ, строили модели логистической регрессии и проводили их ROC-анализ. Для определения точек отсечения отдельных показателей и моделей, описания их операционных характеристик применяли критерий Юдена. Критический уровень значимости для всех статистических критериев устанавливался на уровне 0,05.

## Результаты

Клиническая характеристика 1-й и 2-й групп представлена в таблице 1. В 1-й группе отмечено больше женщин, преимущественно со II функциональным классом (ФК) по Нью-Йоркской классификации (НУНА), с большим индексом массы тела (ИМТ), чаще с ожирением, ДЖ, приемом  $\beta$ -блокаторов и статинов.

**Таблица 1.** Клиническая характеристика групп

**Table 1.** Clinical characteristics of the groups

Показатель	1-я группа, $n = 49$	2-я группа, $n = 39$	$p$ между группами
Средний возраст, лет	65,8 $\pm$ 5,1	65,8 $\pm$ 5,9	0,977
Мужчины, $n$ (%)	18 (36,7)	24 (61,5)	0,021
АГ, $n$ (%)	49 (100,0)	38 (97,4)	0,260
ИБС, $n$ (%)	41 (83,7)	28 (71,8)	0,179
ПИКС, $n$ (%)	6 (12,2)	6 (15,4)	0,670
АКШ, $n$ (%)	3 (6,1)	0 (0)	0,116
ЧКВ, $n$ (%)	10 (20,4)	9 (23,1)	0,762
ФП, $n$ (%)	9 (18,4)	5 (12,8)	0,480
ФКСН (НУНА)			
I, $n$ (%)	6 (12,2)	18 (46,1)	0,003
II, $n$ (%)	41 (83,7)	20 (51,3)	
III, $n$ (%)	2 (4,1)	1 (2,6)	
СД, $n$ (%)	18 (36,7)	14 (35,9)	0,935
Ожирение, $n$ (%)	33 (67,3)	17 (43,6)	0,025
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	32,4 $\pm$ 4,0	29,9 $\pm$ 3,9	0,003
ДЖ, $n$ (%)	18 (43,9)	9 (34,6)	0,033
Анемия, $n$ (%)	5 (12,2)	1 (3,8)	0,143
Антиаритмические препараты, $n$ (%)	4 (8,2)	1 (2,6)	0,260
инГКТ2, $n$ (%)	7 (14,3)	2 (5,1)	0,150
АМКР, $n$ (%)	5 (10,2)	2 (5,1)	0,382
Диуретики, $n$ (%)	21 (42,9)	13 (33,3)	0,362
Блокаторы Са-каналов, $n$ (%)	13 (26,5)	7 (17,9)	0,340
БАБ, $n$ (%)	36 (73,5)	20 (51,3)	0,032
Дигоксин, $n$ (%)	0 (0)	0 (0)	1,000
Антикоагулянты, $n$ (%)	10 (20,4)	3 (7,7)	0,095
Дезагреганты, $n$ (%)	26 (53,1)	17 (43,6)	0,377
ИАПФ, $n$ (%)	15 (30,6)	15 (38,5)	0,440
БРА, $n$ (%)	29 (59,2)	19 (48,7)	0,327
Статины, $n$ (%)	40 (81,6)	25 (64,1)	0,063

Примечание: здесь и далее: АГ – артериальная гипертензия; АКШ – аортокоронарное шунтирование; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; БАБ –  $\beta$ -блокаторы; БРА – блокаторы ренин-ангиотензиновых рецепторов; ДЖ – дефицит железа; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; инГКТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СД – сахарный диабет; ФК СН (НУНА) – функциональный класс сердечной недостаточности по Нью-Йоркской классификации; ФП – фибрилляция предсердий; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

В таблице 2 представлены параметры ЭхоКГ в покое. В обеих группах отмечены признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. В 1-й группе выявлен больший индекс объема ЛП, пик E, E/e', LASI и меньший LASr.

При ДСТ (табл. 3) выявлены различия всех переменных повышения давления заполнения ЛЖ. В 1-й группе отмечены меньшие максимальная физическая нагрузка (ФН) и частота сердечных сокращений (ЧСС).

Анализ биомаркеров представлен в таблице 4. Уровни NT-proBNP в группах были выше референтных значений. В 1-й группе отмечены большие уровни NT-proBNP, КТ-1, КОРТ/ПГН, ТиГ, тенденция к большему вЧСРБ, меньшие уровни Hb, %НТЖ, ПГН.

С помощью однофакторной логистической регрессии были выявлены показатели, значимо влияющие на возникновение СНсФВ: пол, ИМТ, NT-proBNP > 360 пг/мл, %НТЖ, ПГН, КОРТ/ПГН, ТиГ, индекс объема ЛП, LASr, LASI > 0,38, E/e' в покое и при ФН. Эти показатели в дальнейшем вошли в качестве предикторов СНсФВ



Таблица 2. Параметры эхокардиографии в группах

Table 2. ECHOCG parameters in the groups

Показатель	1-я группа, n = 49	2-я группа, n = 39	p
МЖП, мм	13,2 ± 2,4	12,7 ± 2,0	0,441
ЗСЛЖ, мм	11,2 ± 1,2	11,0 ± 1,5	0,404
ММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	232,8 ± 55,4	222,1 ± 64,2	0,309
индекс ММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	123,4 ± 26,3	115,4 ± 29,9	0,126
КДО ЛЖ, мл	83,7 ± 19,6	85,8 ± 19,7	0,351
индекс КДО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	43,6 ± 8,5	44,1 ± 9,9	0,804
ЛП, мм	40,6 ± 3,8	39,5 ± 4,2	0,151
Объем ЛП, мл	62,4 ± 13,7	57,3 ± 14,4	0,096
Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup>	33,1 ± 6,7	29,9 ± 6,7	0,027
ПП, мл	41,6 ± 9,9	41,3 ± 9,0	0,853
ПЖ, мм	27,7 ± 2,3	28,1 ± 2,1	0,391
ФВ ЛЖ, %	65,4 ± 4,3	66,0 ± 4,2	0,499
СДЛА, мм рт. ст.	25,0 ± 5,6	23,5 ± 5,1	0,190
Пик Е, см/с	75,0 ± 16,5	60,6 ± 13,1	< 0,001
Пик А, см/с	88,1 ± 21,7	83,8 ± 18,3	0,128
Е/А →	1,0 ± 0,6	0,9 ± 1,2	0,076
TDI e' sept, см/с	5,8 ± 1,3	5,6 ± 1,2	0,715
TDI e' lat, см/с	7,3 ± 1,5	7,5 ± 1,6	0,505
Е/е'	11,7 ± 2,6	9,4 ± 1,9	< 0,001
GLS, %	18,0 ± 3,0	19,1 ± 2,7	0,099
LASr, %	22,9 ± 5,6	30,2 ± 5,8	< 0,001
LASI	0,49 [0,38; 0,58]	0,32 [0,25; 0,39]	< 0,001

Примечание: здесь и далее: ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; КСОЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка (ЛЖ); КДОЛЖ – конечно-диастолический объем ЛЖ; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ; ММ ЛЖ – масса миокарда ЛЖ; ФВ ЛЖ – фракция выброса ЛЖ; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; Е/е' – среднее соотношение скорости раннего диастолического трансмитрального потока и ранней диастолической скорости кольца митрального клапана; GLS – глобальная продольная деформация ЛЖ (global longitudinal strain); LASr – деформация резервуарной фазы ЛП (left atrial reservoir strain); LASI – индекс жесткости ЛП (left atrial stiffness index).

Таблица 3. Результаты диастолического стресс-теста

Table 3. DST results

Показатель	1-я группа (n = 49)	2-я группа (n = 39)	p между группами
Пик Е, ФН, см/с	123,0 [110,0; 132,0]	91,0 [74,0; 112,0]	< 0,001
TDI e' sept, ФН, см/с	8,0 [7,0; 8,0]	9,0 [8,0; 11,0]	< 0,001
TDI e' lat, ФН, см/с	9,0 [8,0; 10,0]	11,0 [9,0; 13,0]	< 0,001
Е/е' average, ФН	15,1 [13,7; 16,1]	9,5 [7,9; 10,3]	< 0,001
Е/е' sept, ФН	16,1 [14,8; 18,0]	10,3 [9,0; 12,1]	< 0,001
Градиент три- куспидальной регургитации ФН, мм рт. ст.	40,0 [26,0; 47,0]	30,0 [20,0; 42,0]	0,017
Максимальная нагрузка, Ватт	75,0 [75,0; 100,0]	100,0 [75,0; 100,0]	0,001
Максимальная ЧСС, уд/мин	102,0 [96,0; 109,5]	113,0 [108,0; 128,0]	< 0,001

в многофакторные модели логистической регрессии, за исключением индексов LASI и КОПТ/ПГН, приводящих к мультиколлинеарности, и показатель Е/е' включался в модель только при ФН. При многофакторном анализе отмечено влияние на наличие СНсФВ показателей LASr: ОШ (95% ДИ) 0,722 (0,540–0,965) ( $p = 0,028$ ) и Е/е' при ФН: ОШ (95% ДИ) 9,263 (1,912–44,885) ( $p = 0,006$ ).

С целью оценки риска СНсФВ, связанного с изменением отдельных количественных показателей, построены модели однофакторной логистической регрессии и по критерию Юдена найдены пороговые значения (точки отсечения) для этих показателей (табл. 5).

Далее предлагаются две модели многофакторной логистической регрессии для прогнозирования риска СНсФВ. В первую модель не вошли параметры ДСТ в связи с его недоступностью для практических врачей и невозможностью его проведения у ряда больных с сопутствующей патологией. Во вторую модель не вошли показатели ЭхоКГ в связи с вторичностью процесса фиброобразования с последующим развитием ДДФ.

При построении первой модели в качестве предикторов возникновения СНсФВ изначально были включены в анализ пол, ИМТ > 30,4 кг/м<sup>2</sup>, NT-proBNP > 360 пг/мл, индекс объема ЛП > 30 мл, Е/е' > 9,8 в покое, LASr < 26%, ТиГ > 8,7 ед., взаимодействие %НТЖ < 27,7% и ПГН < 1,7 нмоль/л как единый равнозначный фактор. При применении пошагового алгоритма исключения переменных в окончательную модель вошли всего 4 фактора, ассоциирующиеся с СНсФВ и увеличивающие риск ее возникновения: Е/е' > 9,8 в покое; ТиГ > 8,7 ед.; LASr < 26%, взаимодействие %НТЖ < 27,7% и ПГН < 1,7 нмоль/л. Результат анализа представлен в таблице 6.

Площадь под ROC-кривой (рис. 1) AUC = 0,879 (95% ДИ AUC 0,806–0,951),  $p < 0,001$ , специфичность модели – 75,7%, чувствительность – 86,2%, точность – 79,5%.

Пороговая вероятность для классификации пациентов в группу риска развития СН для первой модели составила 0,550; R<sup>2</sup> Нэйджелкерка модели – 51,6%, согласие предсказанных моделью и фактических данных по критерию Хосмера – Лемешева хорошее,  $p = 0,752$ .

При построении второй модели, учитывая вторичность развития ДДФ вследствие процесса фиброобразования, сложность определения LASr для практических врачей, исходно не были включены показатели ЭхоКГ. В анализ вошли пол, ИМТ > 30,4 кг/м<sup>2</sup>, NT-proBNP > 360 пг/мл, КТ-1 > 587,0 пг/мл, ТиГ > 8,7 ед., %НТЖ < 27,7%, ПГН < 1,7 нмоль/л. С применением метода пошагового исключения переменных окончательная модель также вошла 4 показателя, позволяющих оценить вероятность СНсФВ без показателей ЭхоКГ: NT-proBNP > 360 пг/мл; ТиГ > 8,7 ед.; ПГН < 1,7 нмоль/л; %НТЖ < 27,7%. Вторая модель многофакторной логистической регрессии представлена в таблице 7.

Площадь под ROC-кривой второй модели AUC = 0,830 (95% ДИ AUC 0,734–0,927),  $p < 0,001$ , специфичность модели – 75,7%, чувствительность – 80,4%, точность – 78,3% (рис. 2).

Пороговая вероятность для классификации пациентов в группу риска развития СН 0,596, R<sup>2</sup> Нэйджелкерка модели 40,3% и значимость критерия согласия Хосмера – Лемешева  $p = 0,527$ , говорят о хорошем соответствии фактических и предсказанных данных.

**Таблица 4.** Исследуемые биомаркеры в группах

**Table 4.** Biomarkers studied in the groups

Показатель	Референтные значения	1-я группа, n = 49	2-я группа, n = 39	p
Адр, нг/мл	0,018–6,667	0,24 [0,07; 0,58]	0,25 [0,10; 0,50]	0,970
НАдр, нг/мл	0,093–33,333	0,75 [0,53; 1,58]	0,67 [0,46; 1,76]	0,488
NT-proBNP, пг/мл	До 125	256,7 [120,5; 463,3]	166,6 [80,7; 287,2]	0,031
ANP, пг/мл	–	15,9 [12,0; 21,2]	15,4 [12,8; 22,4]	0,922
ИЛ-1β, пг/мл	0–5,0	4,1 [3,2; 5,8]	4,2 [2,8; 6,0]	0,655
ИЛ-1RL1 (ST2), нг/мл	–	0,41 [0,29; 0,70]	0,44 [0,28; 0,73]	0,880
ИЛ-6, пг/мл	0–9,7	4,6 [3,4; 6,3]	4,3 [3,0; 6,0]	0,313
ИЛ-10, пг/мл	0–9,1	6,6 [3,2; 10,3]	5,8 [3,1; 9,8]	0,456
ФНО-α, пг/мл	До 8,11	6,0 [5,1; 7,3]	5,5 [4,5; 7,0]	0,382
вчСРБ, мг/мл	< 3,0	2,6 [1,4; 4,0]	1,8 [0,7; 3,3]	0,083
РТХЗ пг/мл	–	52,9 [17,4; 156,3]	84,1 [17,8; 215,8]	0,279
КТ-1, пг/мл	–	671,6 [477,4; 776,6]	479,0 [311,7; 729,6]	0,050
NRG-1β, нг/мл	–	0,92 [0,65; 1,28]	0,96 [0,66; 1,15]	0,946
Резистин, нг/мл	–	62,3 [29,3; 125,4]	62,8 [29,8; 132,6]	0,933
Эндотелин 1, пг/мл	–	40,9 [17,4; 53,7]	33,7 [17,4; 45,8]	0,450
МПО, пг/мл	1,45–72,67	49,1 [26,1; 76,2]	59,4 [31,4; 71,5]	0,837
Тр I, нмоль/л	м: 7,35–25,7 ж: 6,0–27,0	0,04 [0,03; 0,05]	0,05 [0,04; 0,05]	0,467
GDF-15, пг/мл	–	532,3 [412,8; 712,2]	533,3 [378,0; 663,8]	0,483
FGF-23, пг/мл	–	0,26 [0,21; 0,35]	0,27 [0,21; 0,40]	0,379
TGF-β1, пг/мл	–	7434,0 [3790,5; 11973,5]	7961,0 [5892,0; 12237,0]	0,545
ГАЛ-3, нг/мл	–	8,5 [4,1; 12,0]	9,0 [3,0; 10,6]	0,789
ММП-9, нг/мл	2,0–139,4	11,2 [9,6; 17,8]	10,5 [9,2; 19,0]	0,674
ТИМП-1, пг/мл	92,0–116,0	14,2 [13,2; 14,8]	13,6 [11,7; 14,7]	0,268
РІСР, нг/мл	–	38,4 [25,5; 54,3]	39,1 [18,3; 57,0]	0,843
СІТР, пг/мл	–	394,4 [238,5; 491,8]	394,4 [184,4; 601,2]	0,543
РІНР, пг/мл	–	12378,1 [6372,0; 25366,0]	10609,8 [47,56,1; 24939,2]	0,371
РІІІНР, нг/мл	–	103,5 [67,3; 125,8]	98,9 [64,5; 118,0]	0,588
ЦИС-С, нг/мл	0,34–1,23	0,8 [0,4; 1,7]	1,1 [0,5; 1,8]	0,600
Мочевина, ммоль/л	2,8–7,2	6,0 [5,1; 6,9]	6,0 [5,2; 7,8]	0,428
Креатинин, мкмоль/л	44,0–80,0	71,4 [62,6; 84,1]	79,0 [65,1; 91,3]	0,053
СКФ (MDRD)	> 60,0	83,3 [71,3; 103,0]	83,5 [71,9; 97,8]	0,898
Мочевина / Креатинин, ед.	–	21,6 [17,2; 25,5]	22,3 [16,7; 25,3]	0,722
Нб, г/дл	м: > 130,0 ж: > 120,0	139,0 [129,5; 146,5]	145,5 [132,5; 156,3]	0,029
Fe, ммоль/л	6,6–26,0	14,7 [11,6; 17,9]	16,9 [12,7; 19,1]	0,231
Ферритин, нг/мл	–	131,3 [71,0; 181,4]	122,2 [79,7; 244,4]	0,667
%НТЖ, %	более 20%	25,4 [19,6; 31,4]	30,8 [24,0; 37,6]	0,022
ТиГ, ед.	–	8,9 ± 0,6	8,6 ± 0,5	0,015
ПГН, нмоль/л	0,5–89,0	0,97 [0,40; 2,1]	2,36 [0,74; 3,21]	0,003
КОРТ, нмоль/л	190,0–690,0	550,6 [489,7; 729,3]	539,7 [471,8; 758,7]	0,750
КОРТ / ПГН, ед.	–	725,9 [258,0; 1386,6]	283,1 [168,2; 474,4]	0,002

Примечание: здесь и далее: Адр – адреналин; НАдр – норадреналин; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ANP – предсердный НУП; NT-proBNP – N-концевой фрагмент НУП; ММП – матриксная металлопротеиназа; ТИМП – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы; МПО – миелопероксидаза; ИЛ – интерлейкин; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; Тр I – тропонин I; NRG-1β – нейрегулин 1β; МДА – малоновый диальдегид; РТХЗ – пентраксин 3; КТ-1 – кардиотрофин 1; GDF-15 – фактор дифференцировки роста 15; FGF-23 – фактор роста фибробластов 23; TGF-β1 – трансформирующий фактор роста β1; ГАЛ-3 – галектин 3; РІСР – С-терминальный пропептид проколлагена I типа; РІНР – N-терминальный пропептид проколлагена I типа; РІІІНР – N-концевой пропептид проколлагена III типа; СІТР – С-терминальный телопептид коллагена I типа; ЦИС-С – цистатин С; Нб – гемоглобин; Fe – сывороточное железо; %НТЖ – процент насыщения трансферрина железом; ST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2 (growth STimulation expressed gene 2 (IL1RL1)); ТиГ – индекс триглицериды / глюкоза; ПГН – прогестерон; КОРТ – кортизол.

## Обсуждение

В зарубежных исследованиях средний возраст больных с СНсФВ составляет более 70 лет. В нашем исследовании отмечен меньший возраст больных (65 [62; 69] лет) в сравнении с исследованием ПРИОРИТЕТ-ХСН (69 [62; 74] лет), по данным которого основными причинами СНсФВ в Российской Федерации являются АГ (88,6%), ИБС (57,3%) и фибрилляция (ФП) и / или трепетание предсердий (42,3%) [10]. В нашей работе ведущими при-

чинами стали АГ (100%), ИБС (83,7%), ожирение (67,3%), отмечен больший ИМТ (30,3 [26,7; 34,4] vs 32,9 [29,5; 35,1] кг/м<sup>2</sup>), частота встречаемости ожирения (45,6% vs 67,3%), меньшая частота СД (46,5% vs 36,7%) и ФП (42,3% vs 18,4%). Ранее выявлена обратная связь ИМТ с log NT-proBNP ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,001$ ): каждое увеличение стандартного отклонения ИМТ на 4 кг/м<sup>2</sup> было связано с 7%-м снижением NT-proBNP [11]. Показана связь больших уровней NT-proBNP при СНсФВ с выраженно-

Таблица 5. Операционные характеристики найденных точек отсечения по результатам ROC-анализа

Table 5. Operational characteristics of the found cut-off points based on the results of the ROC analysis

Фактор	ОШ (95% ДИ)	AUC	Чувствительность	Специфичность	p
ИМТ > 30,4 кг/м <sup>2</sup>	3,012 (1,258–7,211)	0,679	66,3%	61,5%	0,002
NT-proBNP > 360 пг/мл	3,716 (1,228–11,243)	0,636	67,3%	59,5%	0,031
КТ-1 > 587,0 пг/мл	2,756 (1,157–6,564)	0,638	63,3%	61,5%	0,026
Нб < 143,5 г/л	0,405 (0,166–0,986)	0,640	66,7%	55,3%	0,023
%НТЖ < 27,7%	3,080 (1,253–7,575)	0,651	65,2%	62,2%	0,013
ПГН < 1,7 нмоль/л	3,553 (1,458–8,654)	0,684	66,7%	63,3%	0,001
ТиГ > 8,7 ед.	3,012 (1,258–7,211)	0,645	65,3%	62,5%	0,014
Индекс объема ЛП > 30 мл	2,644 (1,102–6,343)	0,635	69,4%	53,8%	0,026
LASr < 26%	5,459 (2,156–13,819)	0,809	74,4%	67,3%	< 0,001
E/e' > 9,8 в покое	6,240 (2,418–16,103)	0,769	77,6%	64,1%	< 0,001
E/e' > 12,1 при ФН	139,2 (16,932–1144,349)	0,992	95,9%	94,9%	< 0,001

Таблица 6. Модель многофакторной логистической регрессии для модели без показателей диастолического стресс-теста

Table 6. Result of multivariate logistic regression for model without DST parameters

Независимые переменные	B	SE	p	ОШ (95% ДИ)
E/e' > 9,8 в покое	2,354	0,668	< 0,001	10,528 (2,845–38,96)
ТиГ > 8,7 ед.	1,990	0,657	0,002	7,315 (2,018–26,52)
LASr < 26%	1,794	0,619	0,004	6,011 (1,787–20,22)
%НТЖ < 27,7% / ПГН < 1,7 нмоль/л	1,371	0,661	0,038	3,938 (1,078–14,39)
Константа	–3,344	0,796	< 0,001	–

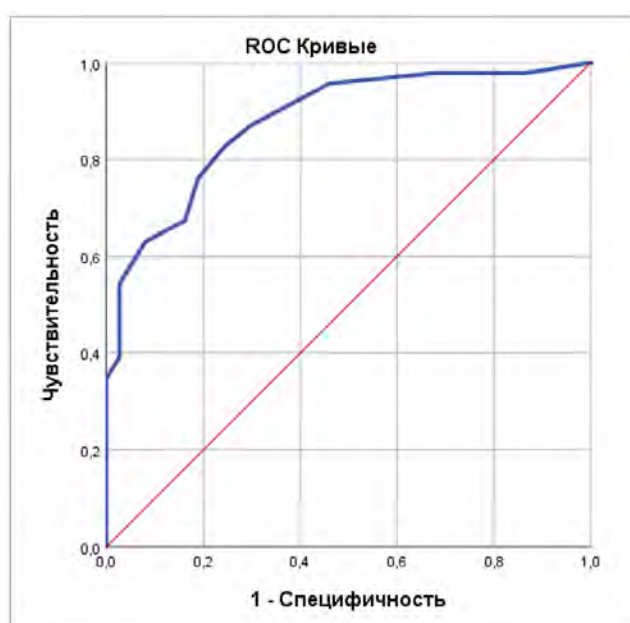


Рис. 1. ROC-анализ первой модели

Fig. 1. ROC analysis of model 1

стью фиброза и воспаления [12]. В 1-й группе отмечены большие уровни NT-proBNP, частота NT-proBNP > 360 пг/мл (36,7 vs 12,8;  $p = 0,002$ ) и > 450 пг/мл (26,5 vs 10,3;  $p = 0,004$ ). Включение NT-proBNP > 360 пг/мл в модель заболевания подчеркивает его значимость.

Успех ингибирования натрий-глюкозного котранспортера 2 предполагает значительное участие метаболических нарушений при СНсФВ. Несмотря на повышенный ИМТ в обеих группах, больший индекс ИР ТиГ в 1-й группе свидетельствует о более выраженных метаболических нарушениях. Ранее была показана связь индекса ТиГ с риском СНсФВ и ДФ [4], низкоинтенсивным воспалением [13]. Выявленная тенденция к большему уровню вЧСРБ в 1-й группе подтверждает провоспалительную парадигму

заболевания. Высокая частота вЧСРБ > 3,0 мг/л в обеих группах (40,8% vs 25,6%;  $\chi^2 = 0,136$ ), вероятно, обусловлена метаболическими нарушениями на фоне ожирения.

Меньшие максимальная ФН и ЧСС при DST в 1-й группе подтверждают снижение переносимости ФН с хронотропной некомпетентностью при СНсФВ, среди возможных механизмов которой рассматривают десенситизацию  $\beta$ -адренорецепторов, глобальное ремоделирование легочных сосудов, повышение давления заклинивания в легочных капиллярах, ниже-заднюю денервацию миокарда [14].

Более частое применение  $\beta$ -блокаторов в 1-й группе может быть ассоциировано с преобладанием женщин, которые, по данным ранее проведенных исследований, более привержены к лечению. С помощью современных методов визуализации симпатической иннервации миокарда – позитронно-эмиссионной томографии с <sup>11</sup>C-гидроксиэфедрином и мета-йодбензилгуанидин йод-123 – отмечена корреляция общего балла дефектов иннервации миокарда с индексом массы миокарда ЛЖ, большими размерами ЛП, частотой СД, снижением Нб, большими уровнями креатинина, мочевины, мочевой кислоты [14]. Отсутствие в группах различий уровней Адр и НАдр поддерживает идею об отсутствии гиперсимпатикотонии. Недавний (2023) метаанализ 10 рандомизированных исследований при СНсФВ сообщил о снижении смертности от всех причин на 45% и госпитализации в связи с СН на 73% для  $\beta$ -блокаторов по сравнению с блокаторами кальциевых каналов [15], что диктует необходимость индивидуального подхода к назначению  $\beta$ -блокаторов.

Основным результатом работы является выявление диагностической значимости при СНсФВ комплекса лабораторных и эхокардиографических показателей: уровня ПГН менее 1,7 нмоль/л вследствие возрастной гормональной перестройки, уровня NT-proBNP более 360 пг/мл, процента насыщения трансферрина железом менее 27,7% в качестве маркера ДЖ, показателя ИР триглицериды / глюкоза более 8,7 ед. на фоне ожирения, показателя деформации резервуарной фазы ЛП (left atrial

**Таблица 7.** Модель многофакторной логистической регрессии без показателей эхокардиографии

**Table 7.** Result of multivariate logistic regression for model without ECHOCG parameters

Независимые переменные	B	SE	p	ОШ (95% ДИ)
NT-proBNP > 360 пг/мл	1,520	0,661	0,022	4,570 (1,250–16,71)
ТиГ > 8,7 ед.	1,111	0,535	0,038	3,038 (1,065–8,664)
ПГН < 1,7 нмоль/л	1,475	0,539	0,006	4,371 (1,521–12,56)
%НТЖ < 27,7%	1,292	0,541	0,017	3,639 (1,261–10,50)
Константа	–2,104	0,613	0,001	

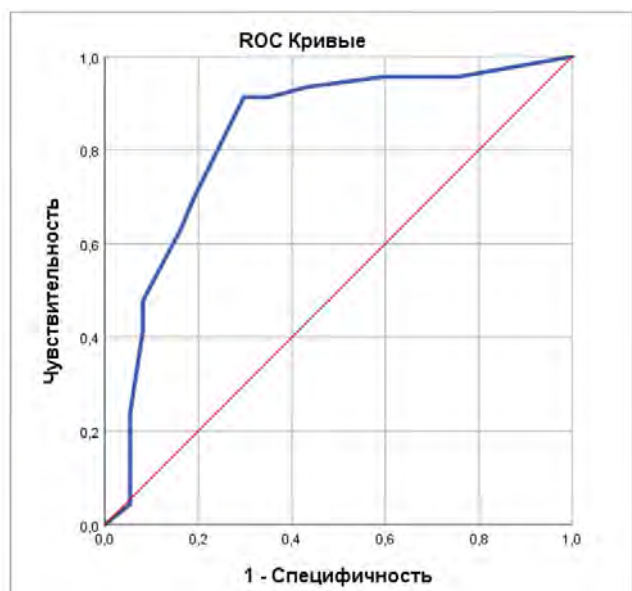


Рис. 2. ROC-анализ второй модели  
Fig. 2. ROC analysis of model 2

reservoir strain, LASr) менее 26%, индекса жесткости ЛП (left atrial stiffness index, LASI) более 0,38 ед., отношения  $E/e'$  более 9,8 ед. в покое и более 12,1 ед. при ДСТ.

Ведущим патофизиологическим механизмом СНсФВ является возрастная гормональная перестройка, верифицированная уровнем ПГН менее 1,7 нмоль/л. Несмотря на гендерную приверженность заболевания в виде преобладания женщин, подвергается сомнению гипотеза о главной роли ЭСТР в генезе СНсФВ. У овариэктомизированных самок мышей выявлена схожая с группой ложной операции масса сердца и ДФ, что позволило сделать вывод об отсутствии опосредованности сниженной реакции ремоделирования миокарда у самок мышей женскими половыми гормонами [6]. Накапливаются данные о значимой роли митохондрий при СНсФВ [16]. Высказывается идея о различной митохондриальной функции у мужчин и женщин, тесно связанной с ДФ. Гонадэктомия уменьшала содержание митохондриальной ДНК (мтДНК) в сердце у самцов мышей и увеличивала его у самок. Терапия ТЕС увеличивала мтДНК, а ЭСТР уменьшала, что позволяет рассматривать женский пол в качестве фактора риска СНсФВ [17]. Оценена роль и других половых гормонов при СНсФВ. Меньшие уровни ТЕС и ДГЭА у мужчин и ДГЭА у женщин в постменопаузе были связаны с СН [18]. Несмотря на отсутствие научных сведений об участии ПГН в генезе СНсФВ, полученные нами результаты подтверждают его важную роль в патофизиологии и диагностике заболевания.

Через сложные пути стероидогенеза изучен механизм секреции КОРТ и альдостерона. В отличие от половых

гормонов синтез КОРТ не снижается с возрастом. Повышение катаболического / анаболического баланса в виде соотношений КОРТ / ДГЕАС, КОРТ / ТЕС тесно связано с депрессией, иммунным старением [19], но мы не нашли данных в отношении индекса КОРТ / ПГН. Уровень ПГН < 1,7 нмоль/л, связанный с СНсФВ в модели заболевания, большие значения отношения КОРТ / ПГН в 1-й группе поддерживают идею о значимости гормональной перестройки при СНсФВ.

Изменения обмена Fe в постменопаузе способствуют риску кардиометаболических нарушений через модуляцию окислительного стресса и воспаления. Наша модель подтверждает значимость %НТЖ в генезе СНсФВ, но не ферритина, в полезности которого сомневаются [20].

ДДФ на фоне активации фиброобразования при СНсФВ является вторичной проблемой, в диагностике которой лидирующее положение занимают показатели LASr, LASI,  $E/e'$  в покое и при ФН.

## Закключение

Проведенное нами исследование способствовало верификации наиболее значимых патофизиологических механизмов СНсФВ. К сожалению, нами не выявлен единственный маркер, способный диагностировать заболевание. Однако мультимаркерный подход с использованием целого комплекса лабораторных и эхокардиографических показателей выявил диагностическую значимость при СНсФВ уровня ПГН менее 1,7 нмоль/л вследствие возрастной гормональной перестройки, уровня NT-proBNP более 360 пг/мл, процента насыщения трансферина железом менее 27,7% в качестве маркера ДЖ, показателя ИР триглицериды / глюкоза более 8,7 ед. на фоне ожирения, показателя деформации резервуарной фазы ЛП (left atrial reservoir strain, LASr) менее 26%, индекса жесткости ЛП (left atrial stiffness index, LASI) более 0,38 ед., отношения  $E/e'$  более 9,8 ед. в покое и более 12,1 ед. при ДСТ. Использование комплекса только лабораторных показателей с включением уже названных уровней ПГН, NT-proBNP, процента насыщения трансферина железом и показателя ИР триглицериды / глюкоза позволяет уточнить наличие заболевания или его высокий риск развития даже без проведения ЭхоКГ в покое и ДСТ. Ранняя диагностика СНсФВ будет способствовать своевременному началу проведения лечебно-профилактических мероприятий.



## Литература / References

- Vasan R.S., Xanthakis V., Lyass A., Andersson C., Tsao C., Cheng S. et al. Epidemiology of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Framingham Study: an echocardiographic study over 3 decades. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2018;11(1):1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.08.007>
- Джиоева О.Н., Тимофеев Ю.С., Метельская В.А., Богданова А.А., Веденикин Т.Ю., Драпкина О.М. Роль эпикардиальной жировой ткани в патогенезе хронического воспаления при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(3):3928. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3928>. EDN: DGYKKN.
- Dzhioeva O.N., Timofeev Yu.S., Metelskaya V.A., Bogdanova A.A., Vedenikin T.Yu., Drapkina O.M. Role of epicardial adipose tissue in the pathogenesis of chronic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(3):3928. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3928>. EDN: DGYKKN.
- Wang T., Xu J., Zhang H., Tao L., Huang X. Triglyceride-glucose index for the detection of subclinical heart failure with preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023;10:1086978. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1086978>
- Енина Т.Н., Широков Н.Е., Петелина Т.И., Горбатенко Е.А., Костерин М.Д., Ярославская Е.И. и др. Дефицит железа и диастолическая функция при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(4):75–83.
- Enina T.N., Shirokov N.E., Petelina T.I., Gorbatenko E.A., Kosterin M.D., Yaroslavskaya E.I. et al. Iron deficiency and diastolic function in heart failure with preserved ejection fraction. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(4):75–83. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-75-83>
- Chang J.W., Ramchandra R. The sympathetic nervous system in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail. Rev.* 2025;30(1):209–218. <https://doi.org/10.1007/s10741-024-10456-0>
- Tong D., Schiattarella G.G., Jiang N., May H.I., Lavandro S., Gillette T.G. et al. Female sex is protective in a preclinical model of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2019;140(21):1769–1771. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042267>
- Греков Е.А., Тюзиков И.А., Смирнов А.В. Прогестерон и предстательная железа: история научного изучения и современный взгляд на проблему. *Андрология и генитальная хирургия*. 2023;24(1):36–47. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-1-36-47>
- Grekov E.A., Tyuzikov I.A., Smirnov A.V. Progesterone and prostate: a history of scientific study and the modern view of the problem. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery*. 2023;24(1):36–47. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-1-36-47>
- Vecchiola A., Uslar T., Friedrich I., Aguirre J., Sandoval A., Carvajal C.A. et al. The role of sex hormones in aldosterone biosynthesis and their potential impact on its mineralocorticoid receptor. *Cardiovascular Endocrinology & Metabolism*. 2024;13(3):e0305. <https://doi.org/10.1097/XCE.0000000000000305>
- Широков Н.Е., Ярославская Е.И., Костерин М.Д., Кривоножкин Д.В., Горбатенко Е.А., Енина Т.Н. и др. Индекс жесткости левого предсердия в определении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(4):3901.
- Shirokov N.E., Yaroslavskaya E.I., Kosterin M.D., Krivonozhkin D.V., Gorbatenko E.A., Enina T.N. et al. Left atrial stiffness index in the identification of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(4):3901. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3901>. EDN: LOWLXJ.
- Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Виллевалде С.В., Галаявич А.С., Глезер М.Г. и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации «ПРИОРИТЕТ-ХСН»: исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5593. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5593>. EDN AMDHTV.
- Shlyakhto E.V., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G. et al. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation "PRIORITET-CHF": initial characteristics and treatment of the first included patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5593. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5593>. EDN AMDHTV.
- Ha Manh T., Do Anh D., Le Viet T. Effect of body mass index on N-terminal pro-brain natriuretic peptide values in patients with heart failure. *The Egyptian Heart Journal*. 2023;75(1):75. <https://doi.org/10.1186/s43044-023-00401-1>
- Azzo J.D., Dib M.J., Zagkos L., Zhao L., Wang Z., Chang C.P. et al. Proteomic associations of NT-proBNP (N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide) in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2024;17(2):e011146. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.011146>
- Витт К.Н., Кужелева Е.А., Тукиш О.В., Солдатенко М.В., Кондратьев М.Ю., Огуркова О.Н. и др. Низкоинтенсивное воспаление как проявление коморбидности и фактор неблагоприятного клинического течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(2):3847.
- Vitt K.N., Kuzheleva E.A., Tukish O.V., Soldatenko M.V., Kondratiev M.Yu., Ogurkova O.N. et al. Lowintensity inflammation as a manifestation of comorbidity and a factor in the unfavorable clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(2):3847. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3847>. EDN FEZEBR.
- Seo M., Yamada T., Tamaki S., Watanabe T., Morita T., Furukawa Y. et al. Prognostic significance of cardiac 123I-MIBG SPECT imaging in heart failure patients with preserved ejection fraction. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2022;15(4):655–668. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.08.003>
- Wu M., Ni D., Huang L.L., Qiu S. Association between the beta-blockers, calcium channel blockers, all-cause mortality and length of hospitalization in patients with heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Cardiology*. 2023;46(8):845–852. <https://doi.org/10.1002/clc.24058>
- Ravindran S., Rau C.D. The multifaceted role of mitochondria in cardiac function: insights and approaches. *Cell Communication and Signaling*. 2024;22(1):525. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01899-x>
- Cao Y., Vergnes L., Wang Y.C., Panc C., Krishan K.C., Moore T.M. et al. Sex differences in heart mitochondria regulate diastolic dysfunction. *Nature Communications*. 2022;13:3850. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31544-5>
- Zhao D., Guallar E., Ballantyne C.M., Post W.S., Ouyang P., Vaidya D. et al. Sex hormones and incident heart failure in men and postmenopausal women: The atherosclerosis risk in communities study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(10):e3798–3807. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa500>
- Tashfia A., Meha Q., Panicos A.K. Measuring stress: a review of the current cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) measurement techniques and considerations for the future of mental health monitoring. *Stress*. 2023;26(1):29–42. <https://doi.org/10.1080/10253890.2022.2164187>
- Cleland J.G.F. Defining iron deficiency in patients with heart failure. *Nature Reviews Cardiology*. 2024;21(1):1–2. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00951-6>

## Информация о вкладе авторов

Енина Т.Н. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, написание статьи для публикации; Петелина Т.И. – организация выполнения лабораторных исследований; Широков Н.Е. – клинический отбор пациентов для исследования, выполнение эхокардиографии; Горбатенко Е.А. – математическая обработка данных; Зуева Е.В. – выполнение лабораторных исследований; Давидчук А.С. – сбор и внесение данных; Гапон Л.И. – окончательная правка и утверждение рукописи для публикации.

## Information on author contributions

Enina T.N. – study concept and design, data analysis and interpretation, writing an article for publication; Petelina T.I. – organization of laboratory tests; Shirokov N.E. – patient selection for the clinical trial, performing echocardiography; Gorbatenko E.A. – mathematical data processing; Zueva E.V. – performing of laboratory tests; Davidchuk A.S. – collection and entry of data; Gapon L.I. – final editing and approval of the manuscript for publication.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## Сведения об авторах

**Енина Татьяна Николаевна**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение артериальной гипертонии и коронарной недостаточности, Тюменский кардиологический научный центр Томского НИМЦ, Тюмень, Россия, e-mail: [enina@infarkta.net](mailto:enina@infarkta.net); <http://orcid.org/0000-0002-7443-2952>.

**Петелина Татьяна Ивановна**, д-р мед. наук, руководитель научно-клинического лабораторного центра, Тюменский кардиологический научный центр Томского НИМЦ, Тюмень, Россия, e-mail: [petelina@infarkta.net](mailto:petelina@infarkta.net); <http://orcid.org/0000-0001-6251-4179>.

**Широков Никита Евгеньевич**, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр Томского НИМЦ, Тюмень, Россия, e-mail: [Shirokov.ne@mail.ru](mailto:Shirokov.ne@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0002-4325-2633>.

**Горбатенко Елена Александровна**, младший научный сотрудник, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр Томского НИМЦ, Тюмень, Россия, e-mail: [elena@infarkta.net](mailto:elena@infarkta.net); <http://orcid.org/0000-0003-3675-1503>.

**Зуева Екатерина Владимировна**, младший научный сотрудник лаборатории клинико-диагностических и молекулярно-генетических исследований научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [ZuevaEV@infarkta.net](mailto:ZuevaEV@infarkta.net); <http://orcid.org/0000-0002-6108-811X>.

**Давидчук Анастасия Сергеевна**, лаборант-исследователь, отделение артериальной гипертонии и коронарной недостаточности, Тюменский кардиологический научный центр Томского НИМЦ, Тюмень, Россия, e-mail: [Davidchuk01@mail.ru](mailto:Davidchuk01@mail.ru); <http://orcid.org/0009-0004-6220-433X>.

**Гапон Людмила Ивановна**, д-р мед. наук, профессор, руководитель научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр Томского НИМЦ, Тюмень, Россия, e-mail: [gapon@infarkta.net](mailto:gapon@infarkta.net); <http://orcid.org/0000-0002-3620-0659>.

Поступила 30.01.2025;  
рецензия получена 24.06.2025;  
принята к публикации 25.06.2025.

## Information about the authors

**Tatiana N. Enina**, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Clinical Cardiology of Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRC, Tyumen, Russia, e-mail: [enina@infarkta.net](mailto:enina@infarkta.net); <http://orcid.org/0000-0002-7443-2952>.

**Tatiana I. Petelina**, Dr. Sci. (Med.), Head of Scientific and Clinical Laboratory, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRC, Tyumen, Russia, e-mail: [petelina@infarkta.net](mailto:petelina@infarkta.net); <http://orcid.org/0000-0001-6251-4179>.

**Nikita E. Shirokov**, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRC, Tyumen, Russia, e-mail: [Shirokov.ne@mail.ru](mailto:Shirokov.ne@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0002-4325-2633>.

**Elena A. Gorbatenko**, Research Scientist, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRC, Tyumen, Russia, e-mail: [elena@infarkta.net](mailto:elena@infarkta.net); <http://orcid.org/0000-0003-3675-1503>.

**Ekaterina V. Zueva**, Research Scientist, Laboratory of Clinical Diagnostic and Molecular Genetic Studies, Scientific Department of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRC, Tyumen, Russia, e-mail: [ZuevaEV@infarkta.net](mailto:ZuevaEV@infarkta.net); <http://orcid.org/0000-0002-6108-811X>.

**Anastasia S. Davidchuk**, Laboratory Research Assistant, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Clinical Cardiology of Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRC, Tyumen, Russia, e-mail: [Davidchuk01@mail.ru](mailto:Davidchuk01@mail.ru); <http://orcid.org/0009-0004-6220-433X>.

**Liydmila I. Gapon**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Clinical Cardiology of Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRC, Tyumen, Russia, e-mail: [gapon@infarkta.net](mailto:gapon@infarkta.net); <http://orcid.org/0000-0002-3620-0659>.

Received 30.01.2025;  
review received 24.06.2025;  
accepted for publication 25.06.2025.