

# Особенности течения сердечной недостаточности и возможности прогнозирования неблагоприятных исходов у больных сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек

**Коваленко Е. В., Маркова Л. И., Белая О. Л.**

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Коваленко Елена Викторовна\***, канд. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Научно-образовательного института «Высшая школа клинической медицины» ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-9202-3522

**Маркова Людмила Ивановна**, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Научно-образовательного института «Высшая школа клинической медицины» ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-3396-9235

**Белая Ольга Леонидовна**, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Научно-образовательного института «Высшая школа клинической медицины» ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-5256-3580

**Цель исследования** — оценить клинико-функциональные показатели, маркеры миокардиальной и почечной дисфункции, возможности мультимаркерных моделей прогнозирования неблагоприятных исходов у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) и хронической болезнью почек (ХБП).

**Материал и методы.** В исследование включено 246 пациентов с ХСНсФВ и СД 2 типа, из них 122 мужчин и 124 женщины. Участники исследования распределялись в две группы. В 1-ую группу вошли 168 пациентов ХСНсФВ с СД 2 типа и ХБП, во 2-ую — 78 больных ХСНсФВ с СД 2 типа без ХБП. Период наблюдения со-

ставил 18 месяцев. Комбинированной конечной точкой в исследовании были случаи смерти больных по сердечно-сосудистой причине, госпитализации в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности или амбулаторное обращение в медицинское учреждение в связи с ухудшением симптомов сердечной недостаточности. Всем пациентам оценивались: клинико-функциональные параметры, качество жизни, показатели эхокардиографии, функции почек, концентрации NT-proBNP, sST2, галектина-3, цистатина С. Статистическая обработка данных проводилась с помощью языков программирования Python (версия 3.10, библиотеки sklearn, scipy, statmodels) и R (версия 4.2.2).

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author. Тел. /Tel. +7 (915) 262-89-82. E-mail: elkovalenko76@mail.ru

**Результаты.** Пациенты первой группы по сравнению с пациентами второй группы имели более длительное течение СД ( $p < 0,001$ ) и ХСН ( $p = 0,01$ ), большие значения индекса массы тела, объема талии ( $p < 0,001$ ), более низкие показатели переносимости физической нагрузки ( $p < 0,001$ ) и качества жизни ( $p < 0,001$ ). У больных с ХБП чаще встречалось многососудистое поражение коронарного русла ( $p < 0,001$ ) и более тяжелое течение СД. Больше количество пациентов из этой группы перенесли в анамнезе инфаркт миокарда ( $p < 0,001$ ), инсульт ( $p < 0,001$ ) и аортокоронарное шунтирование ( $p = 0,04$ ). Более существенные гемодинамические нарушения, выраженность патологического ремоделирования левых отделов сердца у больных с почечной дисфункцией соответствовали большим значениям изучаемых биомаркеров. Выявлена различная зависимость между параметрами почечной дисфункции и показателями структурно-функционального состояния сердца, кардиальными биомаркерами. Большая степень связи от умеренной до высокой установлена с расчетной скоростью клубочковой фильтрации, чем с уровнем альбуминурии. Полученные при многофакторном анализе модели прогнозирования ухудшения течения сердечной недостаточности с включением маркеров кардиальной и почечной дисфункции оказались высокого качества: площадь под кривой AUC при ROC анализе у модели 1 с использованием концентрации NT-proBNP составила 0,822 (95% ДИ: 0,677-0,967;  $p < 0,001$ ), у модели 2 с NT-proBNP и sST2 — AUC = 0,942 (95% ДИ: 0,876-1,0;  $p < 0,001$ ); у модели 3 с NT-proBNP и галектином-3 — AUC=0,869 (95% ДИ: 0,738-0,982;  $p < 0,001$ ); у модели 4

с NT-proBNP и цистатином С — AUC=0,862 (95% ДИ: 0,736-0,992;  $p < 0,001$ ).

**Заключение.** У пациентов ХСНсФВ, СД 2 типа и ХБП наблюдаются более тяжелые клинические, функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы, углеводного обмена, чем у больных ХСНсФВ без ХБП. Определение уровней NT-proBNP, sST2, галектина-3, цистатина С позволяет выделять среди стабильных больных ХСНсФВ с СД 2 типа и ХБП пациентов высокого риска декомпенсации сердечной недостаточности. Наилучшей прогностической ценностью обладала модель, включающая значения NT-proBNP и sST2.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, NT-proBNP, sST2, галектин-3, цистатин С.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Поступила: 05.06.2023

Принята: 04.08.2023



**Для цитирования:** Коваленко Е. В., Маркова Л. И., Белая О. Л. Особенности течения сердечной недостаточности и возможности прогнозирования неблагоприятных исходов у больных с сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек. 2023 11(39): 17-34. DOI: 10.24412/2311-1623-2023-39-17-34

## Characteristics of heart failure and the predictors of adverse outcomes in patients with cardiovascular pathology, type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease

Kovalenko E. V., Markova L. I., Belaya O. L.

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

### Authors

**Elena V. Kovalenko**, MD, PhD, professor, Department of Hospital Therapy No. 2, Faculty of Medicine, Scientific and Educational Institute "Higher School of Clinical Medicine" of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-9202-3522

**Ludmila I. Markova**, MD, PhD, professor, Department of Hospital Therapy No. 2, Faculty of Medicine, Scientific and Educational Institute "Higher School of Clinical Medicine" of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0002-3396-9235

**Olga L. Belaya**, MD, PhD, professor, Department of Hospital Therapy No. 2, Faculty of Medicine, Scientific and Educational Institute "Higher School of Clinical Medicine" of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-5256-3580

**The aim** of the study was to evaluate clinical and functional parameters, markers of myocardial and renal

dysfunction, and the potential of multimarker models for predicting adverse outcomes in patients with chronic

heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF) with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and chronic kidney disease (CKD).

**Methods.** The study included 246 patients with HFpEF and T2DM, including 122 males and 124 females. The study participants were divided into two groups. The first group included 168 patients with HFpEF with T2DM and CKD, and the second group included 78 patients with HFpEF with T2DM without CKD. Follow-up period was 18 months. The combined endpoint of the study was patients' death from cardiovascular causes, hospitalisation due to decompensation of chronic heart failure, or outpatient visits due to worsening heart failure symptoms. Clinical and functional parameters, quality of life, echocardiographic parameters, renal function, NT-proBNP, sST2, galectin-3, cystatin C concentrations were evaluated in all patients. Statistical data processing was performed using the Python programming language [version 3.10, sklearn, scipy, statmodels libraries] and R [version 4.2.2].

**Results.** Patients in group 1 had a longer course of DM ( $p<0.001$ ) and chronic heart failure (CHF) ( $p=0.01$ ), higher body mass index, waist circumference ( $p<0.001$ ), lower indices of exercise tolerance ( $p<0.001$ ) and quality of life ( $p<0.001$ ) compared to patients in group 2. Patients with CKD had multivessel coronary artery disease ( $p<0.001$ ) more frequently and a more severe course of DM. More patients in this group had a history of myocardial infarction ( $p<0.001$ ), stroke ( $p<0.001$ ) and aortocoronary bypass surgery ( $p=0.04$ ). More severe haemodynamic disturbances, severity of left ventricle remodeling in patients with renal impairment corresponded to higher levels of the biomarkers studied. Different correlations between the parameters of renal dysfunction and indicators of the structural and functional state of the heart, cardiac biomarkers, were found. A higher degree of correlation from moderate to high was found with the cal-

culated glomerular filtration rate than with the degree of albuminuria. The predictive models for the decompensation of heart failure using the markers of cardiac and renal dysfunction obtained by multivariate analysis were of high quality. The area under the curve (AUC) in the ROC analysis in model 1 with NT-proBNP concentration was 0.822 [95% CI: 0.677-0.967;  $p<0.001$ ]. In model 2 with NT-proBNP and sST2 — AUC = 0.942 [95% CI: 0.876-1.0;  $p<0.001$ ]; in model 3 with NT-proBNP and galectin-3 — AUC = 0.869 [95% CI: 0.738-0.982;  $p<0.001$ ]; in model 4 with NT-proBNP and cystatin C — AUC=0.862 [95% CI: 0.736-0.992;  $p<0.001$ ];

**Conclusion.** Patients with HFpEF, T2DM and CKD have more severe clinical and functional disorders of the cardiovascular system and carbohydrate metabolism than HFpEF patients without CKD. Evaluation of NT-proBNP, sST2, galectin-3, cystatin C levels allows the differentiation of stable patients with HFpEF with T2DM and CKD and those with the high risk of heart failure decompensation. The model including NT-proBNP and sST2 levels had the best prognostic value.

**Keywords:** chronic heart failure with preserved ejection fraction, diabetes mellitus, chronic kidney disease, NT-proBNP, sST2, galectin-3, cystatin C.

**Conflict of interest:** none declared.

Received: 05.06.2023

Accepted: 04.08.2023

**For citation:** Kovalenko E.V., Markova L.I., Belaya O.L. Characteristics of heart failure and the predictors of adverse outcomes in patients with cardiovascular pathology, type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2023. 11(39): 17-34. DOI: 10.24412/2311-1623-2023-39-17-34

## Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия  
АД — артериальное давление  
АК — антагонисты кальция  
АКМ — отношение альбумина к креатину в моче  
АКШ — аорто-коронарное шунтирование  
АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов  
БА — бронхиальная астма  
БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II  
ДАД — диастолическое артериальное давление  
ДИ — доверительный интервал  
И-АПФ — ингибиторы ангиотензиопреобразующего фермента

ИБС — ишемическая болезнь сердца  
ИКДО ЛЖ — индекс конечно-диастолического объема левого желудочка  
ИКСО ЛЖ — индекс конечно-систолического объема левого желудочка  
ИЛ-33 — интерлейкин-33  
ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка  
ИМТ — индекс массы тела  
ИОЛП — индекс объема левого предсердия  
ИОТ — индекс относительной толщины  
ИР — инсулинорезистентность  
КА — коронарная артерия  
КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка

ККТ	— комбинированная конечная точка	ТШХ	— тест шестиминутной ходьбы
КСР ЛЖ	— конечно-систолический размер левого желудочка	ФВ ЛЖ	— фракция выброса левого желудочка
ЛЖ	— левый желудочек	ФК	— функциональный класс
ММЛЖ	— масса миокарда левого желудочка	ФП	— фибрилляция предсердий
ОЛП	— объем левого предсердия	ХБП	— хроническая болезнь почек
ОР	— относительный риск	ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ОШ	— отношение шансов	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система	ХСНнФВ	— хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка
РСКФ	— расчетная скорость клубочковой фильтрации	ХСНсФВ	— хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка
САД	— систолическое артериальное давление	ЧКВ	— чрескожные коронарные вмешательства
СД	— сахарный диабет	ЧСС	— частота сердечных сокращений
СН	— сердечная недостаточность	ШОКС	— шкала оценки клинического состояния
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания		
ССО	— сердечно-сосудистые осложнения		
ССС	— сердечно-сосудистая смерть		

## Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) часто встречается у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) и оказывает неблагоприятное влияние на прогноз. На сегодняшний день значимая роль в диагностике, оценке тяжести течения и прогноза хронической сердечной недостаточности (ХСН) отводится биомаркерам. Однако у пациентов с ХСН с коморбидной патологией наблюдается вариабельность значений некоторых маркеров, что может отражаться на их диагностической значимости [1]. Поэтому необходимо дальнейшее изучение влияния почечной дисфункции на течение ХСН с оценкой роли биомаркеров в прогнозировании неблагоприятных исходов у больных СД 2 типа и ХБП для выбора их оптимальной комбинации.

Распространенность ХСН I–IV функционального класса (ФК) по NYHA в европейской части Российской Федерации (РФ) составляет примерно 7,0%. Около половины всех больных ХСН имеют сохраненную фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [2]. Основными причинами развития сердечной недостаточности (СН) остаются артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Вместе с тем, наблюдается увеличение роли СД 2 типа в формировании ХСН с 10,6% в 1998 году до 16,6% в 2017 году [3]. Это связано, в том числе, с неуклонным ростом новых случаев СД как в нашей стране, так и во всем мире. Несмотря на существенные успехи в коррекции факторов риска, диагностике и лечении нарушений углеводного обмена, численность па-

циентов с СД в возрасте от 20 до 79 лет на конец 2021 г. составила более 537 млн и, согласно прогнозу Международной Диабетической Федерации, к 2030 году это число увеличится до 643 млн, а к 2045 году — до 783 млн. В РФ на диспансерном учете состоит 4,9 млн человек (3,34% населения), из них 91,8% (4,5 млн) — пациенты с СД 2 типа. Реальное же количество больных почти вдвое больше данных официальной статистики, что подтверждается результатами исследования NATION [4].

СД может быть первопричиной поражения сердечной мышцы с последующим развитием СН. Согласно Фрамингемскому исследованию, риск развития СН у больных СД 2 типа в возрасте 45–74 лет выше более чем в 2 раза у мужчин и в 5 раз у женщин, чем у пациентов без СД 2 типа. СД не только увеличивает вероятность появления СН, но и ухудшает ее течение, повышая число госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН, почти в 2 раза по сравнению с пациентами без СД независимо от ФВ ЛЖ [5].

Развитие ХСНсФВ тесно связано не только с СД 2 типа, АГ, но и с ХБП. Стойкое нарушение функции почек может возникнуть у пациентов с ХСН вторично на фоне прогрессирования СН и/или длительного течения СД или в результате влияния общих кардиометаболических факторов риска [6]. Патология почек независимо от ее причины и механизма развития часто встречается у больных с СН [7]. Повышенное внимание к диагностике и лечению ХБП обусловлено неблагоприятным влиянием почечной дисфункции на прогноз. Масштабный систематический обзор показал уве-

личение смертельных исходов за десятилетний период (2007–2017), связанных с ХБП, на 33,7%, и эти показатели были выше, чем смертность от онкологических (+25,4%), сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (+21,1%) и сравнима с таковой при СД (+34,7%) [8]. Нарушение функции почек приводит к увеличению смертности во всех подтипах ХСН, но в большей степени среди пациентов ХСНсФВ [9]. Установлено, что степень тяжести дисфункции миокарда и показатели смертности повышаются параллельно стадии ХБП [10].

Патогенетическая модель формирования и прогрессирования ХСНсФВ у больных с сердечно-сосудистой патологией, СД 2 типа и ХБП включает системные воспалительные и метаболические расстройства с развитием эндотелиальной дисфункции, гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), окислительного стресса, фиброза миокарда, приводящих к диастолической и систолической дисфункции сердца [11]. Симптомы диастолической дисфункции у пациентов с СД и ХБП часто неспецифичны и тем самым осложняют раннее выявление ХСН, что делает диагностику ХСНсФВ затруднительной [12]. Недостаток точных показателей для определения ХСНсФВ в группах пациентов с различными фенотипами вызывает необходимость дальнейшего изучения влияния нарушения функции почек на течение ХСН для улучшения диагностики и повышения эффективности терапевтического воздействия.

Клинические рекомендации включают в качестве «эталонного» диагностического биомаркера ХСН натрийуретический пептид В-типа (BNP) и N-терминальный пептид BNP (NT-proBNP). Однако NT-proBNP может не отражать все патогенетические стороны течения ХСН. Кроме этого, у пациентов с СД, ХБП, ожирением результаты исследований показывают вариабельность значений этого биомаркера [1]. Более информативным в этом аспекте является кардиомаркер растворимый ST2 (sST2) — представитель семейства рецепторов интерлейкина-1, проявляющий наименьшую внутри- и межиндивидуальную изменчивость и отражающий степень выраженности фибротических процессов и патологического ремоделирования сердца. Уровень sST2 дает независимую прогностическую информацию в дополнение к клиническим данным и другим биомаркерам, таким как высокочувствительный тропонин (hsTn), цистатин С и NT-proBNP у пациентов с ХСН и почечной недостаточностью [13].

В последние годы большое внимание уделяется изучению галектина-3 у больных с сердечно-сосу-

дистой патологией. Этот биомаркер представляет особый интерес для диагностики СН и прогнозирования исходов поскольку его уровень стабилен при быстрых изменениях гемодинамики. Галектин-3 стимулирует активацию фибробластов и может повышаться при развитии фиброза в сердце, процессов патологического ремоделирования желудочков, нарушения функции почек, что очень важно у пациентов с ХСН, СД 2 типа и ХБП [14].

Несмотря на установленную связь галектина-3 с ХБП, более точным показателем почечной дисфункции считается цистатин С [15]. Это не только чувствительный индикатор скорости клубочковой фильтрации (СКФ), способный диагностировать ранние стадии ренальных нарушений, но и высокоэффективный прогностический маркер сердечно-сосудистых осложнений (ССО), клинически наиболее значимый для стратификации коронарных рисков при сочетанном применении с другими биомаркерами. Поскольку диагностическая и прогностическая ценность одного биомаркера в определенный момент времени у коморбидного больного ограничена, их следует комбинировать и контролировать для достижения оптимального диагностического и клинического эффекта [16].

Таким образом, широкая распространенность ХБП, СД 2 типа и их неблагоприятное влияние на прогноз пациентов ХСНсФВ вызывают необходимость дальнейшего изучения патогенетических особенностей течения СН в популяции коморбидных больных с использованием полимаркерной оценки и определения оптимального маркера прогнозирования декомпенсации СН для своевременной коррекции терапии.

**Цель исследования** — оценить клинико-функциональные показатели, маркеры миокардиальной и почечной дисфункции, возможности мультимаркерных моделей прогнозирования неблагоприятных исходов у больных ХСНсФВ с СД 2 типа и ХБП.

## Материал и методы

Проведение исследования одобрено Межвузовским этическим комитетом. В исследование включено 246 стабильных пациентов с СД 2 типа, из них 122 мужчины (49,6%) и 124 женщины (50,4%). Медиана (Me) возраста участников составила 70 лет, интерквартильный интервал (Q1; Q3) (62; 73). У всех пациентов была установлена ХСНсФВ с клиническими проявлениями ХСН I–III ФК в соответствии с критериями NYHA. Диагностика ХСНсФВ проводилась согласно клиническим рекомендациям по хронической сердечной недостаточности Минздрава РФ от 2018 года [2]. Участники исследования распределя-

лись в две группы. В 1-ю группу вошли 168 пациентов ХСНсФВ с СД 2 типа и ХБП, во 2-ю — 78 больных ХСНсФВ с СД 2 типа без ХБП. Все пациенты страдали АГ 1–2 степени. ИБС была подтверждена у 180 больных (73,17%). У 71 пациента в анамнезе была фибрилляция предсердий (ФП): 28 человек имели пароксизмальную форму, 43 — персистирующую форму. Большинство участников соответствовали II ФК по NYHA. Медиана ФВ ЛЖ составила 55,5% [52; 58]. В исследование не включались больные, перенесшие острый инфаркт миокарда, инсульт или транзиторную ишемическую атаку в течение 6 месяцев до включения в исследование, пациенты с ХСН IV ФК, гемодинамически значимыми пороками сердца (выше умеренной степени), АГ 3 степени, с выраженным нарушением функции почек и расчетной СКФ (рСКФ) < 25 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula (CKD-EPI) 2012, уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) выше 12%, отсутствием информированного согласия на участие в исследовании. Период наблюдения составил 18 месяцев. Комбинированная конечная точка (ККТ) в исследовании включала случаи смерти больных по сердечно-сосудистой причине, госпитализацию в связи с декомпенсацией ХСН или амбулаторное обращение в медицинское учреждение в связи с ухудшением симптомов СН. Всем пациентам проводилось клиничко-лабораторное обследование с оценкой ФК ХСН по NYHA, шкалы клинического состояния (ШОКС), индексов коморбидности Чарлсона и Каплана-Файнштейна [17], дистанции в пробе шестиминутной ходьбы (ТШХ) [2], качества жизни с помощью Канзасского опросника для больных кардиомиопатией (КССQ) [18] и Миннесотского опросника качества жизни для больных сердечной недостаточностью (MLHFQ) [2], данных эхокардиографии (ЭХО-КГ) [1], уровня HbA1c, поражения почек (рСКФ по формуле СКД-EPI креатинин-цистатин С [2012] и соотношения альбумина к креатинину в моче (АКМ)) [19], биомаркеров кардиальной и почечной дисфункции: NT-proBNP, sST2, галектина-3, цистатина С. Трансторакальная ЭХО-КГ проводилась на аппарате Samsung HS70A с использованием тканевой миокардиальной доплерографии. Систолическая функция ЛЖ измерялась по методу дисков (метод Симпсона). Диастолическая функция ЛЖ оценивалась на фоне синусового ритма по показателям трансмитрального кровотока в импульсно-волновом режиме: пиковой скорости раннего диастолического наполнения (Е) и пиковой скорости позднего диастолического наполнения левого желудочка (А), их отношения (Е/А); и в режиме тканевого доплера — скорости раннего диастолического движения

перегородочной и латеральной частей фиброзного кольца митрального клапана с расчетом усредненной скорости (è) и отношения (Е/è).

Концентрации биомаркеров количественно определялись методом иммуноферментного анализа (принцип «сэндвича») с использованием наборов: «Biomedica NT-proBNP» (Австрия), «Presage® ST2 Assay Critical Diagnostics» (США), «human Galectin-3 ELISA», Bender MedSystems (Австрия), цистатина С — «Human Cystatin C ELISA», BioVendor (Чехия).

### Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью языков программирования Python (версия 3.10, библиотеки sklearn, scipy, statmodels) и R (версия 4.2.2). Основные групповые показатели описывались с помощью долей для категориальных признаков и средних со стандартным отклонением (M±SD) при нормальном распределении или медиан (Me) с указанием интерквартильного размаха (25 и 75 процентиля) для непрерывных переменных при ином распределении. Нормальность распределения подтверждали с помощью метода Колмогорова-Смирнова. Различия между пропорциями признака в разных группах оценивались с помощью двухпропорционального Z-теста, между медианами — с помощью теста Краскела-Уоллеса. Для оценки тесноты связи между непрерывными признаками использовалась корреляция Спирмена, между категориальными признаками — точный тест Фишера. Связь между дихотомическими и непрерывными признаками исследовалась с помощью точечно-бисериальной корреляции. Риск оценивали с помощью расчета отношения шансов и величины относительного риска. Различия показателей между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для создания модели прогнозирования ККТ проводился многофакторный анализ методом бинарной логистической регрессии с пошаговым исключением признаков в зависимости от их вклада в модель. При проведении многофакторного анализа выборка была разделена на тестовую и обучающую. Качество прогностических моделей определяли с помощью ROC-анализа.

### Результаты исследований

Основные клиничко-демографические характеристики участников исследования представлены в таблице 1. Как видно из таблицы, пациенты групп наблюдения были сопоставимы по возрасту и половому составу ( $p=0,78$ ;  $p=0,86$ ). Однако больные с ХБП оказались более возрастными: медиана возраста составила

Таблица 1

**Демографические и клинические характеристики пациентов**

Показатель	1 группа ХСНсФВ, СД 2 типа с ХБП, n=168	2 группа ХСНсФВ, СД 2 типа без ХБП, n=78	p
Возраст, лет	70 (61; 74)	67 (64; 72)	0,78
Женщины, n (%)	85 (50,59)	39 (50,0)	0,86
Продолжительность ХСН, лет	5,0 (3; 8)	3,5 (2; 7)	0,01
Продолжительность СД, лет	12 (9; 17)	5 (5; 8)	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,64 (29,72; 34,89)	29,29 (25,83; 31,63)	<0,001
Объем талии, см	107,0 (98,5; 117,0)	98,5 (91,0; 105,0)	<0,001
ФК ХСН по NYHA, n (%)			
I	4 (2,38)	16 (20,51)	<0,001
II	118 (70,24)	62 (79,49)	0,13
III	46 (27,38)	0 (0)	<0,001
ШОКС, средний балл	5,0 (4; 6)	4,0 (3; 6)	<0,001
ТШХ, м	365,0 (290; 403)	402,5 (380; 420)	<0,001
КССQ, балл	57,29 (48,59; 63,96)	66,95 (64,58; 70,94)	<0,001
MLHFQ, балл	41,0 (35; 51)	25,0 (22; 29)	<0,001
HbA1c, %	7,9 (7,1; 9,1)	7,1 (6,7; 7,1)	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	102,0 (85,0; 118,4)	80,15 (73,1; 89,0)	<0,001
Цистатин С, мг/л	1,46 (1,17; 1,95)	1,09 (0,87; 1,12)	<0,001
РСКФ по креатинину и цистатину, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	46,98 (35,58; 67,35)	73,81 (66,07; 84,55)	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	589,0 (423; 890)	335,0 (251; 462)	<0,001
sST2, нг/мл	33,92 (30,8; 37,45)	29,1 (26,7; 30,84)	<0,001
Галектин-3, нг/мл	10,8 (8,9; 13,8)	7,15 (5,9; 8,2)	<0,001
<b>Сопутствующие заболевания, n (%)</b>			
ИБС	125 (74,4)	55 (70,51)	0,52
Инфаркт миокарда в анамнезе	46 (27,38)	8 (10,26)	<0,001
ЧКВ	57 (33,93)	24 (30,77)	0,62
АКШ	9 (5,36)	0 (0,0)	0,04
Инсульт в анамнезе	29 (17,26)	0 (0,0)	<0,001
ФП	55 (32,74)	16 (20,51)	0,05
ХОБЛ	10 (6,02)	8 (10,26)	0,23
БА	7 (4,22)	8 (10,26)	0,06
<b>Поражение КА, n (%)</b>			
1-й КА	9 (5,42)	16 (20,51)	<0,001
2-х КА	30 (17,85)	8 (10,26)	0,12
3-х и более	27 (16,27)	0 (0,0)	<0,001
Индекс Чарслон	6 (5; 7)	4 (3; 5)	<0,001
Индекс Каплан-Файнштейн	15,0 (12; 16)	10,0 (8; 13)	<0,001
Госпитализация из-за ХСН за предыдущие 12 месяцев, n (%)	73 (43,45)	8 (10,26)	<0,001
<b>Лечение, n (%)</b>			
И-АПФ (БРА)	168 (100)	63 (80,77)	<0,001
Диуретики	164 (97,62)	61 (78,21)	<0,001
Бета-блокаторы	153 (91,07)	47 (60,26)	<0,001
АМКР	89 (52,97)	8 (10,26)	<0,001
АК	98 (58,33)	55 (70,51)	0,07
Дезагреганты	119 (70,83)	46 (58,97)	0,07
Антикоагулянты	51 (30,36)	16 (20,51)	0,11
Статины	164 (97,61)	78 (100,0)	0,17
<b>Лечение СД, n (%)</b>			
Препараты per os	168 (100,0)	78 (100,0)	n/a
Препараты per os+инсулины	84 (50,0)	7 (8,97)	<0,001
<b>Дистальная нейропатия, n (%)</b>			
Сенсорная	93 (55,36)	39 (50,0)	0,43
Моторная	1 (0,59)	0 (0,0)	0,49
Сенсомоторная	58 (34,52)	0 (0,0)	<0,001
<b>Ретинопатия, n (%)</b>			
Непролиферативная, n (%)	105 (62,5)	70 (89,74)	<0,001
Препролиферативная, n (%)	53 (31,93)	8 (10,26)	<0,001
Пролиферативная, n (%)	10 (5,95)	0 (0,0)	0,03

70 лет (61; 74) против 67 (64; 72) в группе сравнения. Пациенты первой группы отличались большими значениями индекса массы тела (ИМТ) и объема талии ( $p < 0,001$ ), более высокими индексами коморбидности (индекс Каплан-Фарштейн, Карлос) ( $p < 0,001$ ), наличием у них более тяжелых стадий диабетической нейропатии ( $p < 0,001$ ) и ретинопатии ( $p = 0,03$ ), и чаще нуждались в комбинированной сахароснижающей терапии ( $p < 0,001$ ). Они также имели более длительное течение СД ( $p < 0,001$ ) и ХСН ( $p = 0,01$ ). У больных с ХБП чаще встречалось много-сосудистое поражение коронарного русла ( $p < 0,001$ ). Больше количество пациентов из этой группы перенесли в анамнезе инфаркт миокарда ( $p < 0,001$ ), инсульт ( $p < 0,001$ ) и аортокоронарное шунтирование ( $p = 0,04$ ). Большинство пациентов (73,17%) групп наблюдения соответствовали 2 ФК. Вместе с тем, в группе с ХБП отмечались более высокие баллы по ШОКС ( $p < 0,001$ ), около 27% пациентов имели III ФК и реже встречались больные с I ФК ( $p < 0,001$ ). Более низкий функциональный статус пациентов с ХБП объективно подтверждался меньшей пройденной дистанцией в ТШХ ( $p < 0,001$ ). Оценка качества жизни показала значимое снижение показателей у больных с нарушением функции почек по сравнению с больными без ХБП как по результатам КССО, так и MLHFQ ( $p < 0,001$ ). У пациентов с ХБП наблюдались более тяжелые нарушения углеродного обмена ( $p < 0,001$ ). Таким образом, пациенты с ХСНсФВ, СД 2 типа с ХБП по сравнению с больными без ХБП имели большую продолжительность СД и ХСН, более тяжелое клиническое состояние, неблагоприятное течение ССЗ и СД, низкие показатели переносимости физической нагрузки и качества жизни.

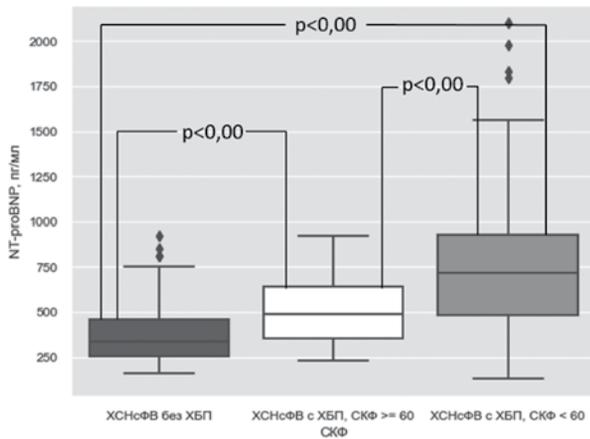
У пациентов с почечной дисфункцией ожидаемо регистрировались более высокие цифры как систолического, так и диастолического артериального давления (АД) ( $p < 0,001$ ) и большая степень поражения сердца (табл. 2). Согласно алгоритму инструментальной диагностики ХСНсФВ, у всех участников оценивались функциональные и структурные показатели по ЭХО-КГ: объем левого предсердия (ОЛП), E/e', толщина стенок левого желудочка, рассчитывались масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекс ММЛЖ (ИММЛЖ), индекс ОЛП (ИОЛП), индекс относительной толщины стенок левого желудочка (ИОТ). У большинства пациентов отмечалось увеличение E и уменьшение A, при этом медиана соотношения E/A составила 1,3 (0,78; 1,5). Среди пациентов с ХБП чаще встречалось более тяжелое нарушение диастолы вплоть до развития «рестриктивного» типа. Увеличение размера и ОЛП, ММЛЖ и их индексированных показателей наблюдалось у пациентов обеих групп наблюдения, но было более существенным у больных с ХБП. Изменение геометрии ЛЖ характеризовалось увеличением ИОТ с медианой 0,51 (0,48; 0,54). При этом в первой группе значение ИОТ было достоверно выше, что указывает на более выраженное концентрическое ремоделирование ЛЖ у больных с нарушением почечной функции (см. табл. 2).

Анализ данных показал повышение концентраций маркеров кардиальной дисфункции в группах наблюдения, однако медианы изучаемых показателей превалировали у пациентов с ХБП ( $p < 0,001$ ) и соответствовали выраженности ремоделирования и степени нарушения диастолической функции

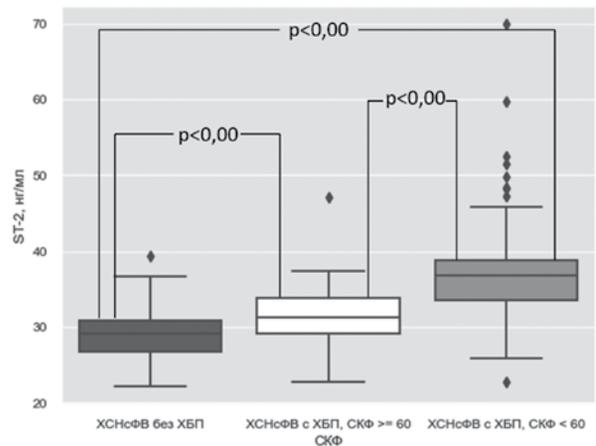
Таблица 2

Показатели гемодинамики и структурно-функционального состояния левых отделов сердца

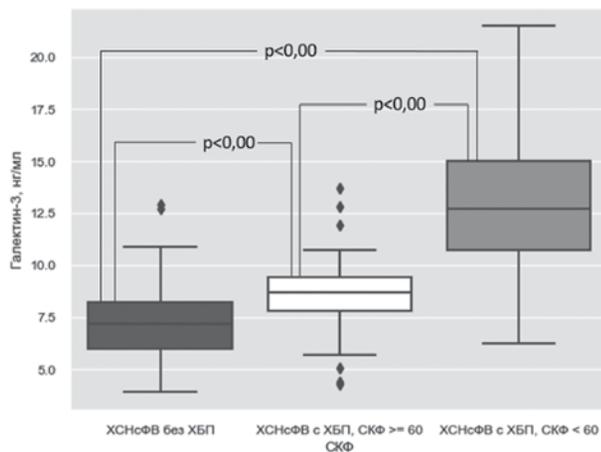
Показатель	1-я группа ХСНсФВ, СД 2 типа с ХБП, n=168	2-я группа ХСНсФВ, СД 2 типа без ХБП, n=78	p
ЧСС, уд/мин	74,5 (68; 79)	65,0 (63; 70)	<0,001
САД, мм рт.ст.	144,0 (138,0; 150,0)	130,0 (130,0; 140,0)	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	90,0 (82; 90)	82,5 (80; 85)	<0,001
ИКДО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	60,48 (54,55; 68,67)	58,13 (53,39; 60,93)	<0,001
ИКСО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	21,31 (17,45; 25,89)	19,2 (18,24; 21,25)	<0,001
ФВ ЛЖ, %	55,0 (52; 58)	56 (55; 57)	<0,001
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	35,07 (34,35; 36,91)	34,35 (34,11; 34,6)	<0,001
КДР ЛЖ, см	5,1 (4,8; 5,2)	4,8 (4,8; 5,0)	<0,001
КСР ЛЖ, см	3,3 (3,0; 3,5)	3,1 (3,1; 3,2)	<0,001
ИОТ	0,52 (0,48; 0,55)	0,51 (0,48; 0,52)	0,01
ММЛЖ, г	276,44 (239,86; 306,81)	233,75 (204,99; 255,46)	<0,001
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	137,41 (116,96; 155,81)	113,81 (104,87; 129,65)	<0,001
E/A	1,4 (1,1; 1,6)	1,19 (0,75; 1,38)	<0,001
E/e'	15,1 (11,38; 16,57)	11,77 (9,24; 13,22)	<0,001



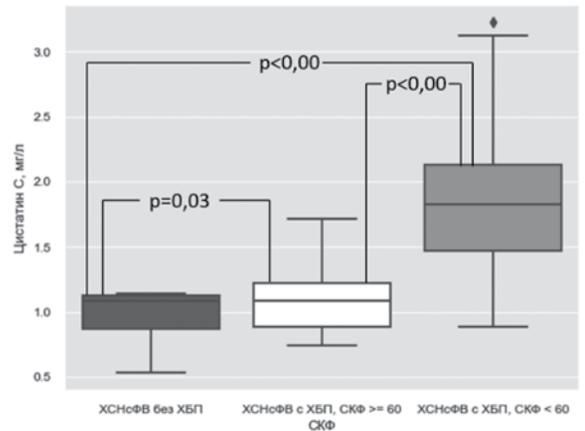
**Рис. 1.** Показатели NT-proBNP у больных ХСНсФВ, СД 2 типа без ХБП и с ХБП в подгруппах СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>



**Рис. 2.** Показатели sST2 у больных ХСНсФВ, СД 2 типа без ХБП и с ХБП в подгруппах СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>



**Рис. 3.** Показатели галектина-3 у больных ХСНсФВ, СД 2 типа без ХБП и с ХБП в подгруппах СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>



**Рис. 4.** Показатели цистатина С у больных ХСНсФВ, СД 2 типа без ХБП и с ХБП в подгруппах СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>

ЛЖ. У пациентов с ХБП медианы креатинина, цистатина С и основанной на их уровне рСКФ достоверно отличались от таковых в группе сравнения. При этом величина показателей NT-proBNP, sST2, галектина-3, цистатина С увеличивалась пропорционально степени снижения почечной функции, что свидетельствует о взаимозависимости кардиоренальных нарушений (рис. 1–4).

Проведенный корреляционный анализ подтвердил тесные причинно-следственные отношения между диастолическими нарушениями, показателями ремоделирования сердца и почечной функцией у больных ХСНсФВ, СД 2 типа в сочетании с ХБП. Основные критерии почечной дисфункции (рСКФ, АКМ) продемонстрировали различную степень связи с параметрами структурно-функционального состояния сердца и кардиальными биомаркерами. Так, установлена обратная зависимость от умеренной до высокой степени между

рСКФ и ИОЛП ( $r = -0,338$ ,  $p < 0,001$ ), Е/е ( $r = -0,481$ ,  $p < 0,001$ ), ИММЛЖ ( $r = -0,511$ ,  $p < 0,001$ ), уровнями NT-proBNP ( $r = -0,5$ ,  $p < 0,001$ ), sST-2 ( $r = -0,556$ ,  $p < 0,001$ ), галектина-3 ( $r = -0,731$ ,  $p < 0,001$ ) и цистатина С ( $r = -0,931$ ,  $p < 0,001$ ). В то же время наблюдались средние и низкие прямые связи между уровнем АКМ с изучаемыми параметрами: Е/е ( $r = 0,341$ ,  $p < 0,001$ ), ИОЛП ( $r = 0,254$ ,  $p = 0,001$ ), ИММЛЖ ( $r = 0,250$ ,  $p = 0,001$ ), уровнями NT-proBNP ( $r = 0,294$ ,  $p < 0,001$ ), sST-2 ( $r = 0,334$ ,  $p < 0,001$ ), галектина-3 ( $r = 0,317$ ,  $p < 0,001$ ), цистатина С ( $r = 0,225$ ,  $p = 0,003$ ). Помимо этого, установлены обратные умеренные связи между уровнем рСКФ и типом диастолической функции ( $r = -0,416$ ,  $p = 0,001$ ), наличием ФП ( $r = -0,327$ ,  $p < 0,001$ ), ИБС ( $r = -0,404$ ,  $p < 0,001$ ), госпитализации по поводу ХСН за предыдущие 12 месяцев до включения в исследование ( $r = -0,324$ ,  $p < 0,001$ ). Уровни изучаемых биомаркеров имели прямую достоверную связь с госпитализацией из-за ХСН за

предшествующие исследованию 12 месяцев: NT-proBNP ( $r=0,496$ ,  $p<0,001$ ), sST2 ( $r=0,507$ ,  $p<0,001$ ), цистатин С ( $r=0,347$ ,  $p<0,001$ ), галектин-3 ( $r=0,312$ ,  $p<0,001$ ).

При анализе случаев ухудшения течения СН и сердечно-сосудистой смерти (ССС) развитие ККТ ожидаемо наблюдалось у исходно более тяжелых пациентов (табл. 3).

Таблица 3

**Характеристика пациентов ХСНсФВ, СД 2 типа и ХБП в зависимости от развития комбинированной конечной точки исследования**

Показатель	Не достигшие ККТ, n=111	Достигшие ККТ, n=57	p
Возраст, лет	70 (61; 73)	71 (65; 75)	0,13
Женщины, n (%)	59 (53,15)	26 (45,61)	0,27
Продолжительность ХСН, лет	4 (2; 6)	7,0 (5; 11)	<0,001
Продолжительность СД, лет	10,5 (9; 17)	14 (11; 19)	0,003
Продолжительность ХБП, лет	2 (1; 3)	3 (2; 4)	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,62 (29,94; 34,68)	31,64 (29,4; 35,2)	0,82
ФК по NYHA, n (%)			
I	4 (3,6)	0 (0)	0,15
II	91 (81,98)	27 (47,37)	<0,001
III	16 (14,41)	30 (52,63)	<0,001
ШОКС, средний балл	5,0 (4; 6)	7,0 (5; 8)	<0,001
ТШХ, м	385 (336; 410)	290 (270; 365)	<0,001
КССQ, балл	61,3 (53,33; 65,26)	49,53 (45,36; 55,94)	<0,001
MLHFQ, балл	37,0 (33; 46)	51,0 (43; 65)	<0,001
НbA1c, %	7,8 (7,1; 8,9)	8,3 (7,1; 9,3)	0,59
Креатинин, мкмоль/л	95,85 (82,3; 114,8)	109,0 (98,0; 125,0)	<0,001
Цистатин С, мг/л	1,31 (1,09; 1,68)	2,02 (1,6; 2,41)	<0,001
РСКФ по креатинину и цистатину, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	60,22 (42,15; 69,12)	39,61 (30,99; 45,4)	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	498 (409; 689)	893 (690; 1112)	<0,001
sST2, нг/мл	32,45 (29,7; 34,1)	38,4 (37,2; 42,39)	<0,001
Галектин-3, нг/мл	9,85 (8,3; 11,9)	14,8 (11,3; 16,9)	<0,001
АКМ, мг/г	84 (63; 228)	231 (68; 472)	0,003
<b>Сопутствующие заболевания, n (%)</b>			
ИБС	74 (66,66)	51 (89,47)	<0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе	20 (18,02)	26 (45,61)	<0,001
ЧКВ	31 (27,93)	26 (45,61)	0,02
АКШ	4 (3,6)	5 (8,77)	0,16
Инсульт в анамнезе	19 (17,12)	10 (17,54)	0,94
ФП	25 (22,52)	30 (52,63)	<0,001
ХОБЛ	5 (4,5)	5 (8,77)	0,27
БА	7 (6,35)	0 (0)	0,06
<b>Поражение КА, n (%)</b>			
1-й КА	8 (7,2)	1 (1,75)	0,14
2-х КА	16 (14,4)	14 (24,56)	0,1
3-х и более	12 (10,81)	15 (26,32)	0,01
Госпитализация из-за ХСН за предыдущие 12 месяцев, n (%)	30 (27,03)	43 (75,44)	<0,001
Индекс Чарслон	5,5 (5; 7)	7 (6; 8)	<0,001
Индекс Каплан-Файнштейн	13,0 (11; 15)	16,0 (15; 18)	<0,001
Лечение, n (%)			
И-АПФ (БРА)	111 (100)	57 (100)	n/a
Диуретики	107 (94,39)	57 (100)	0,15
Бета-блокаторы	99 (89,19)	54 (94,74)	0,23
АМКР	47 (42,34)	42 (73,68)	<0,001
АК	67 (60,36)	31 (54,39)	0,46
Дезагреганты	92 (82,88)	27 (47,37)	<0,001
Антикоагулянты	19 (17,12)	32 (56,14)	<0,001
Статины	110 (99,1)	54 (94,74)	0,08
Лечение СД, n (%)			
Препараты per os	111 (100)	57 (100)	n/a
Препараты per os+инсулины	48 (43,24)	36 (63,16)	0,01

Окончание табл. 3

Показатель	Не достигшие ККТ, n=111	Достигшие ККТ, n=57	p
Дистальная нейропатия, n (%)			
Сенсорная	67 (60,36)	26 (45,61)	0,07
Моторная	0 (0,0)	1 (1,75)	0,16
Сенсомоторная	31 (27,93)	27 (47,37)	0,01
Ретинопатия, n (%)			
Непролиферативная	74 (66,67)	31 (54,39)	0,12
Препролиферативная	34 (30,63)	19 (33,33)	0,72
Пролиферативная	4 (3,6)	6 (10,52)	0,07
ЧСС, уд/мин	74,5 (68;78)	74 (68;81)	0,85
САД, мм рт.ст.	143,5 (137;150)	144 (138;150)	0,90
ДАД, мм рт.ст.	90 (83;90)	85 (80;90)	0,06
ИКДО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	58,48 (53,6;64,79)	66,24 (59,3;76,56)	<0,001
ИКСО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	20,58 (16,85;24,45)	24,43 (18,91;30,32)	<0,001
ФВ ЛЖ, %	55 (53; 58)	53 (51;55)	0,001
КДР ЛЖ, см	4,9 (4,8;5,2)	5,3 (5,0;5,6)	<0,001
КСР ЛЖ, см	3,2 (2,9;3,4)	3,4 (3,2;3,8)	<0,001
ИОТ	0,52 (0,49;0,55)	0,53 (0,46;0,55)	0,09
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	34,65 (34,14; 35,44)	36,59 (35,09; 44,86)	<0,001
ММЛЖ, г	255,46 (234,61; 293,82)	297,0 (267,94; 335,47)	<0,001
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	131,62 (115,03; 148,29)	149,8 (129,9; 164,19)	<0,001
Е/А	1,2 (0,74; 1,5)	1,5 (1,3; 1,6)	<0,001
Е/е	13,23 (10,21; 15,6)	16,38 (13,26; 17,61)	<0,001

За период наблюдения в группе пациентов ХСНсФВ, СД 2 типа и ХБП было зарегистрировано: 3 случая летального исхода по сердечно-сосудистой причине; 23 случая госпитализации, обусловленной декомпенсацией ХСН; 31 пациент обратился за медицинской помощью амбулаторно в связи с ухудшением симптомов СН. С помощью логистического регрессионного анализа была построена базовая статистическая модель для прогнозирования вероятности декомпенсации СН и ССС у больных ХСНсФВ, СД 2 типа и ХБП. В базовую модель 1 вошли ШОКС, госпитализация по поводу СН за предшествующие исследованию 12 месяцев, ИМТ, Е/е, дистанция в ТШХ, концентрация NT-proBNP (табл. 4). При проведении ROC-анализа данной

модели площадь под кривой AUC составила 0,822 (95 % доверительный интервал (ДИ): 0,677–0,967;  $p < 0,001$ ), что свидетельствует о хорошем прогностическом качестве модели (рис. 5). При этом чувствительность, специфичность и точность 1 модели соответственно составили 61,5 %, 80,9 %, 77,7 %.

С целью определения значимости биомаркеров для прогнозирования ККТ мы добавили к базовой модели концентрации изучаемых маркеров и оценили их качество. Включение sST2 в состав исходной модели привело к улучшению предсказательной возможности модели 2 (AUC = 0,942; 95 % ДИ: 0,876–1,0;  $p < 0,001$ ), повышению ее чувствительности до 92,3 %, специфичности до 81,8 % и точности до 87,0 % (табл. 4, рис. 6). Модели 3 и 4, получен-

Таблица 4

**Факторы риска неблагоприятного течения сердечной недостаточности при многофакторном регрессионном анализе (модели 1, 2)**

Показатель	Модель 1 (AUC=0,822)			Модель 2 (AUC=0,942)		
	Бета	ОШ (95% ДИ)	p	Бета	ОШ (95% ДИ)	p
NT-proBNP	0,0024	1,01 (1,00–1,02)	0,026	0,0011	1,01 (0,99–1,02)	0,342
ИМТ	0,1070	1,11 (0,98–1,25)	0,086	0,0112	1,01 (0,89–1,14)	0,86
ШОКС	0,1958	1,21 (0,59–1,43)	0,238	0,4374	0,64 (0,42–0,97)	0,04
ТШХ	-0,0157	0,98 (0,97–0,99)	0,642	-0,0232	0,97 (0,96–0,98)	<0,001
Госпитализация из-за ХСН за предыдущие 12 месяцев	1,4077	4,08 (1,38–12,08)	0,011	0,5361	1,71 (0,55–5,23)	0,349
Е/е	0,0091	1,01 (1,00–1,02)	0,918	0,0597	1,06 (0,90–1,22)	0,523
sST2	-	-	-	0,2547	1,29 (1,11–1,51)	<0,001

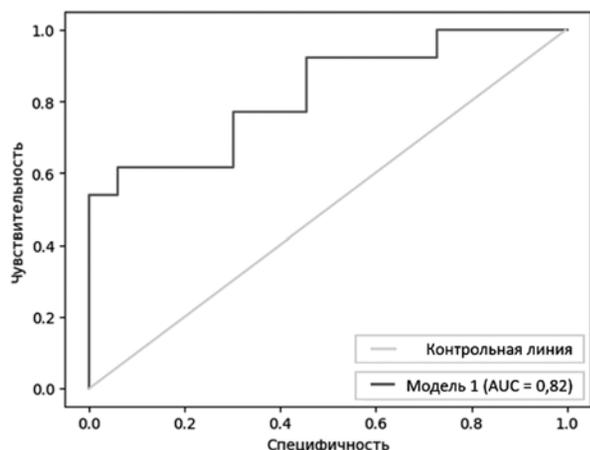


Рис. 5. ROC-кривая для базовой модели 1, включающей NT-proBNP

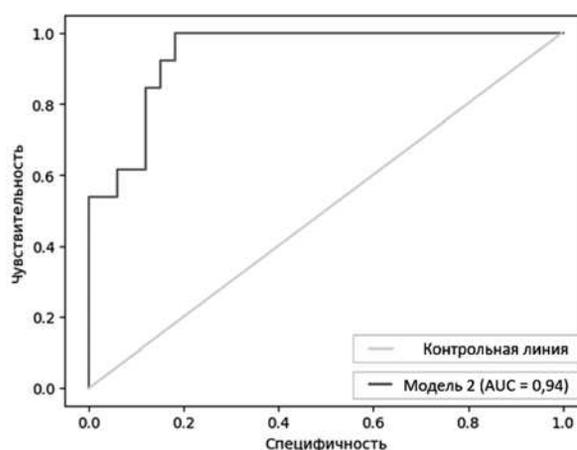


Рис. 6. ROC-кривая для модели 2, включающей NT-proBNP и sST2

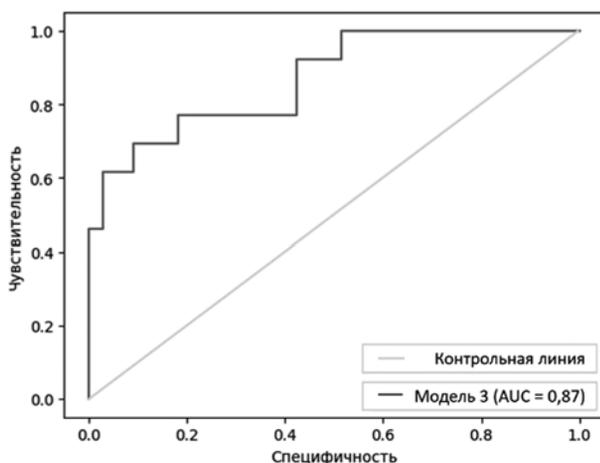


Рис. 7. ROC-кривая для модели 3, включающей NT-proBNP и галектин-3

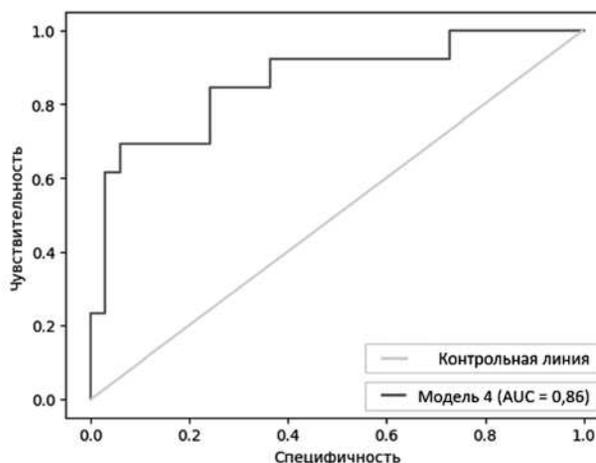


Рис. 8. ROC-кривая для модели 4, включающей NT-proBNP и цистатин С

ные путем добавления к базовым компонентам концентраций галектина-3 и цистатина С соответственно, почти одинаково повлияли на прогностическую ценность с небольшим преимуществом галектина-3 (табл. 5). ROC-кривые модели 3 (AUC=0,869; 95% ДИ: 0,738-0,982; p<0,001) и модели 4 (AUC=0,862; 95% ДИ: 0,736-0,992; p<0,001)

представлены на рисунках 7, 8. Чувствительность, специфичность и точность 3 модели — 65,0%; 80%; 79%; 4 модели — 63,4%; 79,2%; 78,7%.

Таким образом, лучшей для прогнозирования декомпенсации ХСН и ССС у больных ХСНсФВ, СД2 и ХБП оказалась модель 2, включающая ШОКС, госпитализацию по поводу СН за предыдущие

Таблица 5

**Факторы риска неблагоприятного течения сердечной недостаточности при многофакторном регрессионном анализе (модели 3, 4)**

Показатель	Модель 3 (AUC=0,869)			Модель 4 (AUC=0,862)		
	Бета	ОШ (95% ДИ)	р	Бета	ОШ (95% ДИ)	р
NT-proBNP	0,003	1,01 (1,00–1,02)	0,026	0,0023	1,01 (1,00–1,02)	0,04
ИМТ	0,0415	1,04 (0,91–1,19)	0,547	0,0532	1,05 (0,93–1,18)	0,383
ШОКС	0,1960	1,21 (0,96–1,49)	0,304	0,1598	1,17 (0,93–1,53)	0,362
ТШХ	-0,0163	0,98 (0,97–0,99)	0,002	-0,0145	0,98 (0,97–0,99)	0,002
Госпитализация из-за СН за предыдущие 12 месяцев	0,4025	1,49 (0,47–4,73)	0,494	0,6966	2,0 (0,68–5,91)	0,207
Е/е	0,0834	1,08 (0,94–1,26)	0,356	0,0231	1,02 (0,86–1,21)	0,798
Галектин-3	0,2817	1,32 (1,10–1,59)	0,003	-	-	-
Цистатин С	-	-	-	1,0259	2,78 (1,00–7,71)	0,048

12 месяцев, ИМТ, E/e', дистанцию в ТШХ, концентрации NT-proBNP и sST2. С помощью однофакторного ROC анализа были определены отрезные значения концентраций биомаркеров и относительный риск (ОР) ККТ в ближайшие 18 месяцев: для NT-proBNP  $\geq 865,88$  пг/мл (ОР=4,096 при 95 % ДИ: 2,7–6,2;  $p < 0,001$ ), для sST2  $\geq 37,43$  нг/мл (ОР=7,1 при 95 % ДИ: 4,4–11,4;  $p < 0,001$ ), для галектина-3  $\geq 12,83$  нг/мл (ОР=4,241 при 95 % ДИ: 2,7–6,7;  $p < 0,001$ ), для цистатина С  $\geq 1,69$  мг/л (ОР=3,436 при 95 % ДИ: 2,1–5,5;  $p < 0,001$ ).

## Обсуждение

ХСН у пациентов с СД и ХБП представляет собой сложную патогенетическую модель, включающую множество связей. СД и ХБП могут быть причиной и/или отягощающими факторами в становлении, развитии и прогрессировании ИБС и АГ, основных этиологических заболеваний ХСН. В нашем исследовании все пациенты ХСНсФВ и СД 2 типа имели АГ и более 70 % страдали ИБС. Однако больные с ХБП отличались большей продолжительностью СД и ХСН. Длительность воздействия метаболических и гемодинамических факторов имеет важное значение в развитии и прогрессировании ССЗ, почечной дисфункции, осложнений СД и увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф [20, 21]. Поэтому в изучаемой когорте пациентов с ХБП достоверно чаще встречались пациенты с перенесенным в анамнезе инфарктом миокарда, нарушением мозгового кровообращения и более тяжелыми стадиями диабетической нейропатии и ретинопатии. В группе с ХБП больные также имели значимо больший ИМТ. Полисистемное влияние ожирения способствует прогрессированию СН, СД 2 типа, почечной дисфункции [22]. Это нашло отражение и в нашем исследовании. ИМТ вошел в базовую модель прогнозирования декомпенсации СН и ССС в изучаемой популяции больных.

У пациентов с ХБП регистрировались значимо более высокие цифры САД и ДАД, что может быть обусловлено перегрузкой объемом из-за повышенной реабсорбции натрия почками, системным провоспалительным состоянием, усугубляющим микрососудистую дисфункцию [6]. Выявленные у всех участников исследования значимые структурно-функциональные изменения сердца связаны с особенностями формирования ХСН при нарушениях углеводного обмена и функции почек. Так, при СД 2 типа поражение миокарда происходит в условиях инсулинорезистентности (ИР), гиперинсулинемии с неадекватной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), при-

водящее к ригидности миокарда ЛЖ, процессам патологического ремоделирования, увеличению ОЛП. При этом ИР меняет энергетический обмен, ухудшает функцию митохондрий и снижает сократительную способность кардиомиоцита. На фоне недостаточного поступления глюкозы в клетку метаболизм смещается в сторону окисления жирных кислот. Конечные продукты неферментативного гликозилирования липидов, липопротеинов и аминокислот оказывают влияние на процессы коллагенообразования, приводят к повышенной экспрессии трансформирующего фактора роста В, нарушают деградацию внеклеточного матрикса за счет понижения экспрессии матриксной металлопротеиназы-2, усиливая фиброз и диастолическую дисфункцию сердца [23]. Схожее негативное влияние на миокард оказывает продукт метаболизма глюкозы В-N-ацетилглюкозамин через модификацию Ca2p/кальмодулинзависимой протеинкиназы II, фосфоламбана и миофиламентов. В-N-ацетилглюкозамин, связываясь с митохондриальными белками, нарушает функцию митохондрий и увеличивает выработку активных форм кислорода. Многофакторное негативное воздействие приводит к прогрессированию фиброза и воспаления в миокарде с последующей активацией апоптоза кардиомиоцита [24]. При нарушении функции почек подключаются дополнительные неблагоприятные патогенетические механизмы. Более выраженные нарушения диастолической функции и большие значения индексированных показателей ОЛП, ММЛЖ, ИОТ в группе больных с ХБП могут быть связаны как с нарушением водно-электролитного обмена, так и с системным негативным влиянием уремии.

Помимо прямого повреждающего действия на кардиомиоциты, уремические токсины приводят к увеличению уровня провоспалительных цитокинов, которые ингибируют пролиферацию и усиливают апоптоз эндотелиальных клеток, снижают биодоступность оксида азота (NO) путем ингибирования эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), повышают экспрессию молекул адгезии. Происходит активация лейкоцитов с дифференцировкой фибробластов в миофибробласты, увеличивается выработка коллагена во внеклеточном матриксе, миграция и пролиферация гладкомышечных клеток сосудов. Кроме этого, у больных с СД и ХБП повышается уровень циркулирующих и клеточных конечных продуктов глубокого гликозилирования (AGEs) из-за увеличения их выработки и снижения клиренса. Установлено, что длительная циркуляция AGEs ухудшает течение ХСН и по-

ложительно коррелирует с нарушением диастолической функции [24, 25].

Все эти процессы способствуют развитию и прогрессированию микрососудистой дисфункции и патологического ремоделирования сердца и сосудов. Несмотря на то, что мы продемонстрировали связь между ХБП, процессами ремоделирования и диастолической функцией ЛЖ, направление этой связи не может быть точно установлено. ХБП может быть отягощающим фактором, который приводит к нарушению кардиомеханики. В то же время изменения структуры и/или функции сердца, снижение сердечного выброса при ХСНсФВ может увеличить почечный венозный застой и ухудшить функцию почек. Таким образом, у больных ХСНсФВ, СД 2 типа и ХБП формируется порочный круг двусторонних отношений, разрыв которых может положительно повлиять на темпы прогрессирования кардиоренальной недостаточности и снизить риски осложнений.

В нашем исследовании выявлены тесные связи между структурными изменениями сердца, показателями ремоделирования миокарда, диастолической функцией ЛЖ, показателем функции почек (рСКФ) и биомаркерами кардиальной и почечной дисфункции. Наблюдалось увеличение концентрации биомаркеров соответственно уровню снижения рСКФ, что указывает на взаимозависимость кардиоренальных нарушений. В исследовании мы также оценили влияние NT-proBNP и ряда маркеров, активно изучаемых при кардиоренальной патологии, на прогноз у больных ХСНсФВ, СД 2 типа и ХБП. На сегодняшний день оценка уровня NT-proBNP является неотъемлемой частью и «золотым стандартом» диагностики ХСН. Согласно результатам многочисленных исследований, концентрация NT-proBNP <125 пг/мл с высокой долей вероятности исключает СН [1, 2]. Обнаружена зависимость концентрации NT-proBNP от фенотипа СН. Однако, в одном из исследований, несмотря на более высокие значения NT-proBNP, у пациентов ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ), чем у лиц ХСНсФВ (медиана 2723 против 5644 нг/л,  $p < 0,001$ ), взаимосвязь между повышением уровня данного маркера и прогнозом в популяциях ХСН с низкой и сохраненной ФВ не различалась ( $p = 0,956$  для смерти от любой причины;  $p = 0,351$  для комбинированной точки, включающей смерть от всех причин или госпитализацию по поводу СН) [26]. Результаты другого исследования с участием амбулаторных пациентов показали, что уровень NT-proBNP выше медианы 1428 пг/мл у больных ХСНсФВ был связан с увели-

чением риска смерти и госпитализаций по поводу СН [27].

В настоящем исследовании отрезное значение NT-proBNP  $\geq 865,88$  пг/мл достоверно прогнозировало развитие декомпенсации ХСН и ССС. Полученный результат, возможно, обусловлен особенностями исследуемой популяции больных. Установлена обратная зависимость между уровнем NT-proBNP, гиперинсулинемией и степенью ожирения. Поэтому у пациентов ХСН с СД 2 типа, медиана ИМТ которых составила  $31,14 \text{ кг/м}^2$  [28,09; 33,73], были использованы дополнительные маркеры для оценки тяжести течения ХСН. Один из них — sST2, ген которого экспрессируется в кардиомиоцитах и фибробластах, в том числе при ХСН, и отражает развитие патологического ремоделирования и фиброза [16]. При сердечно-сосудистой патологии важное значение имеют две изоформы ST2: sST2 и трансмембранный лиганд (ST2L). В условиях напряжения кардиомиоцитов ST2L становится восприимчивым к интерлейкину-33 (ИЛ-33), синтез которого при этом увеличивается. Взаимодействие ИЛ-33 с ST2L проявляется кардиопротективным антифибротическим эффектом, в то время как sST2 блокирует благоприятное влияние ИЛ-33. Нарушение в системе ST2/ИЛ-33, гиперпродукция sST2 с развитием воспалительной и нейрогормональной активации приводит к становлению и прогрессированию СН. Кроме этого, sST2 участвует в развитии сосудистого ремоделирования [28, 29].

Многочисленные исследования показали взаимосвязь между sST2 и растяжением миокарда, фиброзом, патологическим ремоделированием сердца, воспалением, нарушением гемодинамики и сосудистыми заболеваниями. Высокая независимая прогностическая значимость данного маркера у больных ХСН получена во многих исследованиях. В ряде работ у больных ХСН с различными фенотипами был проведен мультимаркерный анализ прогнозирования неблагоприятных событий. В исследовании Dupuy A. M. и соавт., 2016 sST2 хорошо предсказывал случаи смерти как от всех причин ( $OR = 2,75$ ), так и риск ССС ( $OR = 3,78$ ) в сравнении с другими классическими маркерами: NT-proBNP, hsTn отдельно или в комбинации. Результаты исследований показывают разные пороговые значения sST2 у пациентов в зависимости от сердечно-сосудистой патологии. Уровень sST2  $> 24,6$  нг/мл являлся независимым предиктором смерти при стабильной ИБС, а в исследовании HF-ACTION у больных ХСН для оценки прогноза была определена пороговая концентрация sST2 35 нг/мл [30].

В другом исследовании оптимальное значение sST2 для прогнозирования смерти от всех причин, ССС и госпитализаций по поводу СН составило 28 нг/мл [31]. В исследовании Граковой Е. В. и др. уровень sST2  $\geq 34,18$  нг/мл ассоциировался с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев у пациентов со стабильной ИБС и ХСН после перенесенной реваскуляризации [32]. В нашем исследовании добавление к базовой модели, включающей NT-proBNP, sST2 увеличивало прогностическую ценность в большей степени, чем добавление других изучаемых маркеров. Полученное с помощью ROC-анализа пороговое значение sST2  $\geq 37,43$  нг/мл (OR=7,1 при 95% ДИ: 4,4-11,4;  $p < 0,0001$ ) достоверно стратифицировало риск неблагоприятного течения ХСН. Значение показателя оказалось выше представленных в ряде других исследований. На наш взгляд, это связано с более тяжелой изучаемой популяцией коморбидных больных ХСН.

Для повышения ценности прогноза при ХСН с различными фенотипами во многих исследованиях изучалось влияние нескольких маркеров одновременно. Так, у пациентов с ХСН с умеренно сниженной ФВ прогностическое значение биомаркеров NT-proBNP, hsTn, sST2, галектина-3, высокочувствительного С-реактивного белка, цистатина С, неприлизина и растворимого рецептора трансферрина, оказалось схожим с больными ХСНнФВ за исключением более низкого уровня NT-proBNP. При ХСНсФВ большее значение в стратификации риска показали неприлизин и галектин-3 [13]. Мы также оценили значимость галектина-3 в изучаемой когорте пациентов с ХСНсФВ. Интерес к данному биомаркеру связан с его патофизиологическими особенностями. Галектин-3 секретируется активированными макрофагами и участвует в процессах воспаления и фиброза. Биомаркер может отражать процессы фиброза в сердце и ремоделирования желудочков, нарушение функции почек, что очень важно у пациентов с ХСН и ХБП [14, 33]. Недавно проведенный метаанализ с использованием данных 27 исследований показал, что высокий уровень галектина-3 ассоциируется с риском развития новых случаев ХСНсФВ, с высоким риском смерти и комбинированных исходов (смерть от всех причин и госпитализация по поводу СН или ССС и госпитализация по поводу СН), а также показателями, отражающими диастолическую функцию ( $E/\dot{e}r=0,425$ , 95% ДИ: 0,184-0,617;  $p < 0,001$ ). Кроме этого, уровень галектина-3 стабилен при быстрых изменениях гемодинамики. Поэтому определение концентрации галектина-3

может помочь в диагностике ХСНсФВ, оценке риска неблагоприятных исходов и эффективности проводимой терапии [34]. Уровень галектина-3 был значительно повышен у пациентов как с острой, так и с хронической СН и прогнозировал риск новых случаев СН и вероятность неблагоприятных исходов у больных с ХСН [35-37]. Результаты экспериментальных и клинических исследований показали возможность использования галектина-3 в качестве прогностического фактора не только при ХСНсФВ, но и при ХБП. В нашем исследовании у больных ХСНсФВ, СД 2 типа и ХБП подтвердилась связь повышенного уровня галектина-3 с параметрами кардиальной и почечной дисфункции. Между концентрацией галектина-3 установлены прямые корреляции умеренной степени с показателя диастолической функции, ремоделирования ЛЖ:  $E/\dot{e}$  ( $r=0,452$ ,  $p < 0,001$ ), ИОЛП ( $r=0,350$ ,  $p < 0,001$ ); ИММЛЖ ( $r=0,436$ ,  $p < 0,001$ ); высокая прямая корреляция с уровнем цистатина С ( $r=0,803$ ,  $p < 0,001$ ) и высокая обратная зависимость с рСКФ ( $r=-0,731$ ,  $p < 0,001$ ). Анализ ROC кривой показал, что уровень галектина-3  $\geq 12,83$  нг/мл увеличивает риск декомпенсации СН и ССС у больных ХСНсФВ, СД 2 типа и ХБП в ближайшие 18 месяцев (OR=4,241 при 95% ДИ: 2,7-6,7;  $p < 0,0001$ ). Повышение концентрации данного маркера у пациентов с ХБП, возможно, обусловлено снижением его клиренса, и это может уменьшать его прогностическую ценность у больных ХСН с ХБП. С другой стороны, снижение экскреции галектина-3 у пациентов ХСН объясняет не только связь между почечной дисфункцией и галектином-3, но и является одной из причин неблагоприятного влияния нарушения функции почек на долгосрочный прогноз пациентов с ХСН. Высокая концентрация галектина-3 также может быть связана с его повышенной выработкой в других органах, помимо сердца и почек, на фоне системного воспаления в условиях кардиоренальной дисфункции [38].

В рамках нашего исследования мы оценили уровень эталонного маркера почечной дисфункции цистатина С и его роль в прогнозировании ККТ. Между изучаемыми группами наблюдались достоверные различия значений креатинина, цистатина и рСКФ. У всех пациентов СКФ с использованием сывороточной концентрации креатинина оказалась завышенной по сравнению с показателем СКФ рассчитанным по цистатину С. В группе ХСНсФВ, СД 2 типа и ХБП медиана рСКФ по креатинину составила 58,07 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [42,28; 73,1] и значимо отличалась от величины рСКФ по цистатину С — 42,53 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [29,42; 60,37],

$p < 0,001$ . С учетом этого, использование цистатина С будет наиболее полезным на ранних стадиях ХБП для принятия своевременных мер по профилактике прогрессирования ХБП. Корреляционный анализ подтвердил тесные кардиоренальные взаимосвязи. Выявлены от умеренной до высокой степени корреляции между цистатином С и NT-proBNP ( $r=0,564$ ;  $p < 0,001$ ), sST2 ( $r=0,602$ ;  $p < 0,001$ ), галектином-3 ( $r=0,803$ ;  $p < 0,001$ ), ФВ ЛЖ ( $r=-0,410$ ;  $p < 0,001$ ), ИОЛП ( $r=0,350$ ;  $p < 0,001$ ), ИММЛЖ ( $r=0,480$ ;  $p < 0,001$ ),  $E/e'$  ( $r=0,448$ ;  $p < 0,001$ ). Многочисленные исследования показывают не только диагностическую значимость цистатина С в определении СКФ, но и высокую прогностическую ценность в определении риска новых случаев СН, декомпенсации ХСН и смерти [39]. В нашем исследовании добавление концентрации цистатина С к базовой модели оценки вероятности наступления ККТ увеличивало прогностическое качество модели. Полученное отрезное значение для цистатина С  $\geq 1,69$  мг/л достоверно разделяет пациентов ХСН с ХБП на группы с высоким и низким риском развития ККТ (OR=3,436 при 95% ДИ 2,1–5,5;  $p < 0,001$ ).

## Литература/References

- Moura B., Aimo A., Al-Mohammad A., et al. Integration of imaging and circulating biomarkers in heart failure: a consensus document by the Biomarkers and Imaging Study Groups of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23:1577–1596. DOI:10.1002/ejhf.2339
- Mareev V. Yu., Ageev F. T., Arutyunov G. P., et al. Clinical recommendations of the OSSH. Heart failure: chronic and acute decompensated. Diagnosis, prevention and treatment. *Cardiology*. 2018;58(S6): 1–157 (8–164). Russian (Мареєв В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др. Клинические рекомендации ОССН—РКО—РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(S6): 1–157 (8–164)). DOI:10.18087/cardio.2475/1
- Polyakov D. S., Fomin I. V., Belenkov Yu. N., et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Cardiology*. 2021;61(4):4–14. Russian (Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4–14). DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
- Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorov A. Yu., et al. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus; Edited by I. I. Dedov, M. V. Shestakova, A. Yu. Mayorov. 10th iss. *Diabetes mellitus*. 2021;24(S1): 1–148. Russian (Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом; Под ред. Дедова И. И., Шестаковой М. В., Майорова А. Ю. 10-й вып. *Сахарный диабет*. 2021;24(S1): 1–148). DOI: 10.14341/DM12802
- Obrezan A. G., Kulikov N. V. Chronic Heart Failure and Diabetes Mellitus: Pathogenesis and Possibilities of Treatment. *Cardiology*. 2018;58(7):85–94. Russian (Обрезан А. Г., Куликов Н. В. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет: патогенез и возможности лечения. *Кардиология*. 2018;58(7):85–94). DOI: 10.18087/cardio.2018.7.10156
- Zannad F., Rossignol P. Cardiorenal syndrome revisited. *Circulation*. 2018; 138:929–944. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028814
- Kudina E. V., Larina V. N., Sheregova E. N. Managing patients with chronic kidney disease and cardiovascular comorbidities in primary care. *International heart and cardiovascular journal*. 2021; 9(29): 27–37. Russian (Кудина Е. В., Ларина В. Н., Шерегова Е. Н. Хроническая болезнь почек в структуре сердечно-сосудистой коморбидности: в помощь врачу первичного звена. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2021;9(29):27–37). DOI: 10.24412/2311-1623-2021-29-27-37
- Roth G. A., Abate D., Abate K. H. et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.

## Заключение

У пациентов ХСНсФВ, СД 2 типа и ХБП наблюдаются более тяжелые клинические, функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы, углеводного обмена, чем у больных ХСНсФВ без ХБП. В процессе исследования установлена значимая обратная взаимосвязь между степенью снижения функции почек (рСКФ) и структурно-функциональными показателями сердца, диастолической функцией ЛЖ, концентрацией маркеров миокардиальной дисфункции. Анализ полученных результатов показал, что применение мультимаркерных моделей повышает качество прогнозирования неблагоприятного течения СН у больных ХСНсФВ, СД 2 типа и ХБП. При этом определение уровней маркеров миокардиальной и почечной дисфункции в клинической практике позволит отбирать пациентов высокого риска декомпенсации СН и ССС в популяции коморбидных больных и проводить своевременные терапевтические мероприятия.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

- Lancet. 2018;10:392[10159]:1736-1788. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
9. Streng K.W., Nauta J.F., Hillege H.L., Anker S.D., Cleland J.G., Dickstein K., et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2018;271:132-139. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.001
  10. Mullens W., Damman K., Testani J.M., et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:584-603. doi: 10.1002/ejhf.1697
  11. Gevaert A.B., Boen J.R.A., Segers V.F. et al. Heart failure with preserved ejection fraction: a review of cardiac and noncardiac pathophysiology. *Front Physiol.* 2019;10:638. DOI: 10.3389/fphys.2019.00638
  12. Schelbert E.B., Fridman Y., Wong T.C., et al. Temporal relation between myocardial fibrosis and heart failure with preserved ejection fraction: association with baseline disease severity and subsequent outcome. *JAMA Cardiol.* 2017;2:995-1006. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.2511
  13. Moliner P., Lupón J., Barallat J. et al. Bio-profiling and bio-prognostication of chronic heart failure with mid-range ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2018; 257: 188-192. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.01.119
  14. Amin H.Z., Amin L.Z., Wijaya I.P. Galectin-3: a novel biomarker for the prognosis of heart failure. *Clujul Med.* 2017; 90:129-132. DOI: 10.15386/cjmed-751
  15. Miller W.G, Jones G.R.D. Estimated Glomerular Filtration Rate; Laboratory Implementation and Current Global Status. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(1):7-13. DOI: 10.1053/j.ackd.2017.09.013
  16. Kozhevnikova M.V., Belenkov Yu.N. Biomarkers in Heart Failure: Current and Future. *Cardiology.* 2021;61(5):4-16. Russian (Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее. *Кардиология.* 2021;61(5):4-16). DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1530
  17. Sarsenbayeva G.I., Tursynbekova A.E. Modern approaches to the assessment of comorbidity in patients. *Cardiosomatics.* 2019;10 (1):19-23. Russian (Сарсенбаева Г.И., Турсынбекова А.Е. Современные подходы к оценке коморбидности у пациентов. *КардиоСоматика.* 2019;10(1):19-23). DOI: 10.26442/22217185.2018.4.180073
  18. Spertus J.A., Jones P.G., Sandhu A.T. et al. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2379-2390. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.09.542
  19. Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). 2021. 233 p. Russian (Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). 2021. 233 с.).
  20. Aguilar D., Deswal A., Ramasubbu K., et al. Comparison of Patients with Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction Among Those With versus Without Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol.* 2010;105(3): 373. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.09.041
  21. Lin Y., Fu S., Yao Y., et al. Heart failure with preserved ejection fraction based on aging and comorbidities. *J Transl Med.* 2021;19:291. DOI: 10.1186/s12967-021-02935-x
  22. Stoyanova D., Stratmann B., Schwandt A. et al. Research: Complications. Heart failure among people with Type 2 diabetes mellitus: real-world data of 289 954 people from a diabetes database. *Diabet. Med.* 2020;37:1291-1298. DOI: 10.1111/dme.13915
  23. Seferović P.M., Petrie M.C., Filippatos G.S. et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: A position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20: 853-872. DOI: 10.1002/ejhf.1170
  24. Siao W-Z., Chen Y-H., Tsai C-F. et al. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *J Pers Med.* 2022;12:1698. DOI: 10.3390/jpm12101698
  25. Rabbani N., Thornalley P.J. Advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018;93:803-813. DOI: 10.1016/j.kint.2017.11.034
  26. Lam C.S.P., Li Yi-H., Bayes-Genis A. et al. The role of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in prognostic evaluation of heart failure. *J Chin Med Assoc.* 2019;82(6):447-451. DOI: 10.1097/JCMA.000000000000102
  27. Savarese G., Orsini N., Hage C. et al. Associations With and Prognostic and Discriminatory Role of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure With Preserved Versus Mid-range Versus Reduced Ejection Fraction. *J Card Fail.* 2018;24(6):365-374. DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.03.010
  28. Rodrigues P.G., Leite-Moreira A.F., Falcão-Pires I. Myocardial reverse remodeling how far can we rewind? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;310:H1402-1422. DOI: 10.1152/ajp-heart.00696.2015
  29. Alieva A.M., Pinchuk T.V., Almazova I.I. et al. Clinical value of blood biomarker ST2 in patients with chronic heart failure. *Consilium Medicum.* 2021; 23 (6): 522-526. Russian (Алиева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И. и др. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Consilium Medicum.* 2021; 23 (6): 522-526). DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200606
  30. Kamardinov D.K., Songurov R.N., Ioshina V.I. et al. Soluble ST2 — as a biomarker, a tool for risk stratification and therapeutic target in patients with chronic heart failure. *Cardiology.* 2020;60(2):111-121. Russian (Камардинов Д.Х., Сонгуров Р.Н., Иошина В.И. и др. Растворимый ST2 — как биомаркер, инструмент стратификации риска и терапевтическая мишень у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 2020;60(2):111-121). DOI: 10.18087/cardio.2020.2.n816
  31. Emdin M., Aimo A., Vergaro G. et al. sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NTproBNP and High-Sensitivity

## Оригинальные статьи

- 34 Коваленко Е. В., Маркова Л. И., Белая О. Л.  
Особенности течения сердечной недостаточности и возможности прогнозирования неблагоприятных исходов...  
DOI: 10.24412/2311-1623-2023-39-17-34
- 
- Troponin T. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(19):2309–2320. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2165
32. Grakova E.V., Teplyakov A.T., Kopyeva K.V. et al. Prognostic role of the new ST2 biomarker in assessing the risk of adverse cardiovascular events in patients with chronic heart failure with preserved and intermediate ejection fraction who underwent myocardial revascularization. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2018;17(5):40-46. Russian (Гракова Е.В., Тепляков А.Т., Копьева К.В. и др. Прогностическая роль нового биомаркера ST2 в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса, перенесших реваскуляризацию миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018;17(5):40-46). DOI: 10.15829/1728-8800-2018-5-40-46
33. Sun Z., Zhang L., Li L., et al. Galectin-3 mediates cardiac remodeling caused by impaired glucose and lipid metabolism through inhibiting two pathways of activating Akt. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021;320: H364–80. DOI:10.1152/ajpheart.00523.2020
34. Shi Y., Dong G., Liu J. et al. Clinical Implications of Plasma Galectin-3 in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:854501. DOI: 10.3389/fcvm.2022.854501
35. Gehlken C., Suthahar N., Meijers W.C. et al. Galectin-3 in heart failure: an update of the last 3 years. *Heart Fail Clin.* 2018;14:75-92. DOI: 10.1016/j.hfc.2017.08.009
36. an der Velde A.R., Meijers W.C., Ho J.E. et al. Serial galectin-3 and future cardiovascular disease in the general population. *Heart.* 2016;102:1134–1141. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308975
37. Imran T.F., Shin H.J., Mathenge N. et al. Metaanalysis of the usefulness of plasma galectin-3 to predict the risk of mortality in patients with heart failure and in the general population. *Am J Cardiol.* 2017;119:57–64. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.09.019
38. Provenzano M., Andreucci M., De Nicola L. et al. The Role of Prognostic and Predictive Biomarkers for Assessing Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease Patients. *Biomed Res Int.* 2020;2020:2314128. DOI: 10.1155/2020/2314128
39. Chung E.Y.M., Trinh K., Li J., et al. Biomarkers in Cardiorenal Syndrome and Potential Insights Into Novel Therapeutics. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:868658. doi: 10.3389/fcvm.2022.868658