

Пономарева Ольга Владимировна

Комплексная оценка и прогноз у пациентов с кардиоренометаболическим синдромом и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Смирнова Елена Амишевна**

Официальные оппоненты:

Виллевалде Светлана Вадимовна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Управление по реализации федеральных проектов, начальник службы анализа и перспективного планирования; кафедра кардиологии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования, заведующий кафедрой

Ларина Вера Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии Института клинической медицины, заведующий кафедрой.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦК имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России)

Защита состоится «___»_____ 2026 года в _____ на заседании диссертационного совета 21.2.060.01, созданного на базе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, по адресу: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиоцентре ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, 34, корп. 2) и на сайте www.rzgmu.ru

Автореферат разослан «___»_____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

К.Г. Переверзева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования и степень разработанности темы

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) является доминирующей формой сердечной недостаточности (СН) по данным отечественных и зарубежных регистров [Е.В. Шляхто, 2025; И.В. Фомин, 2025; Y. Gerber, 2015; U. Alehagen, 2015; R.J. Desai, 2021; J.H. Gurwitz, 2013, R.K. Cheng, 2024]. Пациенты с ХСНсФВ госпитализируются примерно 1,4 раза в год, уровень смертности ежегодно составляет около 15% [М.М. Redfield, 2023].

Особый интерес представляют больные с ХСНсФВ, имеющие кардиоренометаболический синдром (КРМС) – пациенты с ожирением, нарушением углеводного и липидного обмена, функции почек. Выделяют следующие основные фенотипы пациентов ХСНсФВ: кардиометаболический (ожирение, метаболический синдром/СД 2 типа, артериальная гипертензия (АГ)); фенотип с синдромом дефицита натрийуретических пептидов – молодые пациенты с диастолической дисфункцией, гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), АГ; фенотип пожилого пациента с ХБП, электрическим и миокардиальным ремоделированием, легочной гипертензией и дисфункцией правого желудочка [Ф.Т. Агеев, 2022; Е.А. Полунина, 2019; О.В. Цыганкова, 2021]. Драгомирецкая Н.А. с соавт. выделяют 4 кластера пациентов с ХСН и ФВЛЖ>40%, в том числе и кардиометаболический. При оценке биомаркеров у больных данного фенотипа выявлены наиболее высокие концентрации N-концевого пропептида натрийуретического пептида (NT-proBNP), растворимой формы супрессора туморогенности 2 (sST2) и галектина-3, также эти пациенты продемонстрировали худший прогноз [Н.А. Драгомирецкая, 2024].

Активно изучается проблема миокардиального фиброза (МФ) и его биомаркеров при ХСН. Установлено, что уровни галектина-3 и NT-proBNP плазмы крови обратно пропорционально коррелируют с сократительной функцией ЛЖ пациентов с ХСН. Повышенные уровни галектина-3 свидетельствуют о МФ, лежащем в основе ремоделирования миокарда у

пациентов с ХСН с низкой ФВЛЖ (ХСНнФВ) [К.А. Гямджян, 2017]. Показано, что уровень галектина-3 у больных с ХСН больше зависит от снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), чем от ФВЛЖ, а высокий уровень галектина-3 может рассматриваться как фактор риска развития кардиоренального синдрома у пациентов с ХСН [В.И. Подзолков, 2022]. При изучении уровней фактора, индуцируемого гипоксией 1 α (HIF-1 α) и NT-proBNP у пациентов с ХСН (61,3% больные с ХСНсФВ) и ХБП, выявлена прямая связь между показателями HIF-1 α и NT-proBNP, при этом HIF-1 α не был связан с функциональным состоянием почек [Е.В. Ефремова, 2020]. Продемонстрировано, что абдоминальное ожирение, СД 2 типа активируют системное воспаление, что доказано увеличением концентрации интерлейкинов в сыворотке крови [Е.В. Каштанова, 2024]. Выявлено увеличение уровней таких биомаркеров как фактора некроза опухоли α и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 при прогрессировании ХСН, как результат хронического иммунновоспаления и атерогенеза у пациентов с СД, получена положительная корреляция биомаркеров воспаления с показателями липидного обмена, что подтверждает роль системного воспаления в патогенезе сосудистых осложнений при СД и ХСН [Л.С. Ефремова, 2023]. Маркерами нарушений углеводного обмена также являются карбоксиметиллизин (CML) и α -галактозидаза А (α -Gal А). Неконтролируемая гипергликемия приводит к гликированию белков, конечным продуктом этого процесса является CML, который активирует фибробласты к увеличению синтеза коллагена [J.W. Hartog, 2007]. Метаболический стресс, возникающий при КРМС, провоцирует лизосомальную дисфункцию и дефицит α -Gal А, проявляясь в дальнейшем инфильтративным МФ и ХСНсФВ [R. Namouche, 2025].

Таким образом, целесообразно изучение современного состояния проблемы коморбидных пациентов с КРМС и ХСНсФВ с оценкой их распространенности, биомаркерного профиля, основанного на патогенезе КРМС, качества жизни (КЖ), применяемой терапии и приверженности к ней, в отношении поиска факторов риска, потенциально влияющих на прогноз.

Цель исследования

Провести комплексную оценку клинических, биомаркерных, эхокардиографических параметров, а также качество жизни и применяемую терапию у пациентов с КРМС и ХСНсФВ для выявления факторов, неблагоприятно влияющих на прогноз.

Задачи исследования

1. Выполнить клиническое фенотипирование пациентов с ХСНсФВ, госпитализированных в кардиологическое отделение многопрофильного стационара, выявить распространенность сочетания КРМС и ХСНсФВ, изучить их клинико-инструментальные характеристики, коморбидность, подходы к диагностике, лечению, прогноз.

2. Оценить протеомные биомаркеры фиброза миокарда, гипоксии, конечного гликирования, обмена гликофинголипидов у пациентов с КРМС и ХСНсФВ, выявив их ассоциации с клиническими и инструментальными параметрами.

3. Исследовать качество жизни, приверженность к лечению и применяемую терапию пациентов с КРМС и ХСНсФВ.

4. Проанализировать краткосрочный (6 месяцев) и долгосрочный (12 месяцев) прогноз у пациентов с КРМС и ХСНсФВ, определить факторы риска неблагоприятного исхода (смерти от всех причин и/или сердечно-сосудистой госпитализации).

Научная новизна

Проведено клиническое фенотипирование пациентов с ХСНсФВ, госпитализированных в кардиологическое отделение многопрофильного стационара, с выделением конкретных профилей методом кластерного анализа, установлена высокая распространенность сочетания КРМС и ХСНсФВ – 69,9%. Продемонстрировано, что у пациентов с КРМС и ХСНсФВ зарегистрирована меньшая частота комбинированной конечной точки (ККТ) в течение 24 месяцев, чем у больных с ФВЛЖ \leq 49%. При этом, не выявлено значимых различий в бессобытийной выживаемости среди полученных клинических

кластеров с ФВЛЖ \geq 50% и больными с ХСНнФВ.

Впервые выполнено проспективное исследование с комплексной оценкой пациентов с КРМС и ХСНсФВ. Анализ данных проведен в зависимости от половой принадлежности, амбулаторной и стационарной подгрупп. Для сравнительного исследования уровней биомаркеров введена группа лиц, сопоставимых по полу, возрасту, но не имеющих проявлений КРМС и ХСН. Выявлено, что для пациентов с КРМС и ХСНсФВ характерно повышение NT-proBNP, галектина-3, CML и снижение уровней HIF-1 α , α -Gal A относительно группы сравнения. Обнаружена связь изучаемых биомаркеров с клинико-инструментальными характеристиками у пациентов с КРМС и ХСНсФВ.

Настоящее исследование выявило предикторы неблагоприятного исхода при КРМС и ХСНсФВ, которые ранее были недостаточно изучены в данной когорте пациентов. Разработаны прогностические инструменты, предсказывающие вероятность сердечно-сосудистой госпитализации через 6 и 12 месяцев. Количество баллов по верификационной шкале H2FPEF вошло в обе математические модели, доказав прогностическую ценность этого параметра. Установлены факторы, повышающие риск ККТ: мужской пол, госпитализация при включении в исследование, повторная госпитализация через 6 месяцев, необходимость интенсификации диуретической терапии в течение одного года.

Теоретическая значимость работы

Настоящее исследование позволило получить данные о современном портрете пациентов с ХСНсФВ, структуре коморбидной патологии, подходах к диагностике и лечению, что способствует расширению имеющихся знаний об этой категории больных. Выявлена высокая распространенность фенотипа ХСНсФВ в сочетании с КРМС. Определены особенности биомаркеров МФ, окислительного стресса, конечного гликирования, обмена гликосфинголипидов данных пациентов, специфика их эхокардиографических характеристик. Создана база данных, которая может служить основой для дальнейших исследований в этой области. Выявлены факторы риска неблагоприятного

краткосрочного и долгосрочного прогноза пациентов с КРМС и ХСНсФВ с разработкой прогностических моделей.

Практическая значимость работы

Полученные данные о высокой распространенности и неблагоприятном прогнозе пациентов с КРМС и ХСНсФВ диктуют необходимость активного выявления таких больных в реальной клинической практике с целью оптимизации терапии с учетом патогенетических особенностей. Для верификации ХСНсФВ удобно пользоваться шкалой-алгоритмом H2FPEF, имеющей высокую клиническую и прогностическую ценность. На основании полученных факторов неблагоприятного прогноза у больных с КРМС и ХСНсФВ разработаны прогностические модели, позволяющие рассчитать вероятность сердечно-сосудистой госпитализации у конкретного пациента.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с КРМС являются доминирующим клиническим профилем (69,9%) среди госпитализированных с ХСНсФВ в кардиологическое отделение многопрофильного стационара. Для пациентов данного фенотипа характерны пожилой возраст, ожирение, АГ, ХБП (стадии 3А и выше), нарушения углеводного и липидного обмена. Препараты прогнозмодифицирующей терапии СН назначаются пациентам с ХСНсФВ реже, чем при ХСНнФВ (особенно ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ2)), но используются в субоптимальных дозах в обеих группах. Данный фенотип ХСНсФВ характеризуется лучшим двухлетним прогнозом по сравнению с ХСНнФВ (частота ККТ 53,3% vs 70,7%, $p < 0,05$).

2. Для пациентов с КРМС и ХСНсФВ характерны повышенные уровни NT-proBNP, галектина-3, CML и сниженные NIF-1 α и α -Gal A, что особенно выражено при усугублении ФК ХСН и функции почек. По мере утяжеления ФК ХСН ремоделирование сердца у таких пациентов проявляется увеличением индексированного объема левого предсердия (ЛП), толщины задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ,

индекса массы миокарда ЛЖ, среднего давления в легочной артерии (СДЛА), E/e' и уменьшением индекса глобальной функции (ИГФ) ЛЖ.

3. Пациенты с КРМС и ХСНсФВ, госпитализированные при включении, демонстрируют более низкое КЖ по сравнению с амбулаторными больными, как на этапе включения, так и через 12 месяцев наблюдения, что связано с более частыми повторными госпитализациями по сердечно-сосудистой причине (44,4% vs 25,5%, $p < 0,05$). Такие пациенты характеризуются средней приверженностью к терапии или ниже среднего. Частота применения иНГЛТ2 увеличилась с 24,5% до 38,7% к году наблюдения, однако дозы других препаратов, улучшающих прогноз, не достигают целевых.

4. Определены предикторы повторной госпитализации по сердечно-сосудистой причине через 6 месяцев у больных с КРМС и ХСНсФВ: СКФ $\leq 47,2$ мл/мин/1,73м², NT-proBNP $\geq 268,03$ пг/мл, СДЛА ≥ 29 мм рт. ст. Разработана прогностическая модель для выявления пациентов высокого риска ранней сердечно-сосудистой госпитализации, включающая в себя количество баллов по шкале H2FPEF, значение СКФ и галектина-3.

5. Установлено, что уровни NT-proBNP $\geq 173,29$ пг/мл, HIF-1 α $\leq 0,14$ нг/мл, CML $\geq 305,54$ пг/мл, α -Gal A $\leq 42,72$ мкмоль/л/ч, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $\leq 1,9$ ммоль/л, ИГФ ЛЖ $\leq 22,4\%$, СДЛА ≥ 29 мм рт. ст., E/e' ≥ 13 ассоциированы с сердечно-сосудистой госпитализацией в течение года у больных с КРМС и ХСНсФВ. Для стратификации риска разработана математическая модель прогнозирования сердечно-сосудистой госпитализации в ближайшие 12 месяцев, в которую вошли значение α -Gal A, количество баллов по шкале H2FPEF, факт сердечно-сосудистой регоспитализации за последний год, курение, уровень E/e'. Выявлены факторы риска смерти от всех причин и/или сердечно-сосудистой госпитализации у больных с КРМС и ХСНсФВ: повторные сердечно-сосудистые госпитализации, мужской пол и потребность в усилении диуретической терапии.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в практику работы Государственного

бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница №11»; в образовательный процесс кафедры внутренних болезней и кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Степень достоверности результатов и апробация работы

Достоверность полученных результатов обеспечена анализом достаточного объема изученного материала и использованием современных методов статистической обработки данных. Автором проведен систематический обзор отечественных и зарубежных исследований по теме диссертации. Сформулированные выводы и практические рекомендации основаны на результатах собственного исследования. Основные результаты исследования доложены на XI Региональной конференции молодых ученых «Инновационные методы решения научных и технологических задач Рязанской области» (г. Рязань, 16 ноября 2023 г.); II Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы экспериментальной медицины» (г. Волгоград, 22 ноября 2023 г.); Региональной конференции «День тромбоза» (г. Рязань, 14 февраля 2024 г.; 14 февраля 2025 г.); Межрегиональном конгрессе Российской ассоциации геронтологов и гериатров (г. Рязань, 12 марта 2024 г.); Всероссийском кардиологическом форуме с международным участием «Неделя здорового сердца» (г. Нижний Новгород, 21-23 марта 2024 г.; 2-4 апреля 2026 г.); III Международной научно-практической конференции «Инновационные технологии в здравоохранении: новые возможности для внутренней медицины» (г. Самарканд, 5-6 апреля 2024 г.); Терапевтическом Форуме «Мультидисциплинарный больной» (г. Екатеринбург, 23-24 мая 2024 г.; г. Нижний Новгород, 22-23 мая 2025 г.); Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Санкт-Петербург, 26-28 сентября 2024 г.; г. Казань, 25-27 сентября 2025 г.); X Всероссийской научной конференции «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (г. Рязань, 24-25 октября 2024 г.); Всероссийской кардиологической конференции с международным участием «Традиции и

инновации в кардиологии» (г. Красноярск, 25-26 октября 2024 г.); Рязанском кардиологическом конгрессе (г. Рязань, 16 ноября 2024 г.; 6 декабря 2025 г.); 19-м Национальном Конгрессе Терапевтов (г. Москва, 20-22 ноября 2024 г.); Национальном Конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность» (г. Москва, 7-9 декабря 2024 г.; 29-30 ноября 2025 г.); Европейском конгрессе по внутренней медицине (г. Флоренция, 5-8 марта 2025 г.; г. Вена, 25-28 марта 2026 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Биология XXI века в свете глобальных вызовов» (г. Рязань, 24 апреля 2025 г.); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы терапии и общей врачебной практики» (г. Рязань, 14 ноября 2025 г.); Ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (г. Рязань, 10 декабря 2025 г.); Форуме терапевтов ЦФО (г. Рязань, 13 февраля 2026 г.); X съезде молодых терапевтов XXXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (г. Москва, 21 апреля 2026 г.); Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше 2026» (г. Москва, 3-5 июня 2026 г.).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, состоящий из 153 источников (46 отечественных, 107 зарубежных). Диссертация изложена на 170 страницах печатного текста, иллюстрирована 30 рисунками, 26 таблицами, 1 клиническим примером.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертаций, в том числе 5 статей – в изданиях, индексируемых в международной цитатно-аналитической базе данных Scopus, 2 статьи – в изданиях, индексируемых в международной цитатно-

аналитической базе данных Web of Science. Получены свидетельства о государственной регистрации 2 программ для ЭВМ, 1 базы данных.

Личный вклад автора

Автором выполнен анализ литературы по теме исследования, определены цель и задачи исследования, методы ее выполнения, осуществлена разработка необходимой документации для выполнения работы, проведен сбор первичной информации, сформирована электронная база данных, выполнена математическая и статическая обработка полученных данных, подготовлены печатные работы, представлены результаты на конференциях и конгрессах.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проведено гибридное исследование, выполненное на базе отделения неотложной кардиологии и поликлиники ГБУ РО ГKB №11 г. Рязани в 2023–2025 гг. В ретроспективный этап включена информация о 215 пациентах с установленной ХСН (сплошная выборка медицинских карт стационарного больного за период с 01.10.2023 по 31.12.2023 гг.), распределённых по трем категориям ФВЛЖ ($\geq 50\%$, 40–49%, $< 40\%$), с последующим объединением групп с ФВЛЖ 40–49% и $< 40\%$ в одну (ХСНнФВ) для сравнительного анализа. Собраны данные о демографии, причинах госпитализации, стадиях и функциональном классе (ФК) ХСН, сопутствующих заболеваниях, лабораторно-инструментальных показателях, терапии. Получены клинические фенотипы госпитализированных с ХСНсФВ. По данным медицинской информационной системы отслежены исходы пациентов за 24 месяца.

Проспективная часть представляет собой когортное исследование 110 пациентов с ХСНсФВ и КРМС. Критерии включения в проспективную часть исследования: возраст старше 18 лет на момент регистрации данных; наличие избыточной массы или ожирения; нарушений углеводного обмена (предиабет, СД 2 типа); снижения СКФ < 89 мл/мин/1,73 м² или установленного диагноза ХБП; ранее установленный диагноз ХСНсФВ в амбулаторной карте (форма 025/у) или медицинской карте стационарного больного (форма 003/у).

Критерии не включения: несогласие пациента; возраст менее 18 лет; ХБП С5; хирургическое вмешательство давностью менее 6 месяцев; онкологические заболевания вне стойкой ремиссии; наличие системных воспалительных заболеваний соединительной ткани; подтвержденная алкогольная и/или наркотическая зависимость; установленное психическое заболевание; беременность и лактация; наличие острых и хронических инфекционных заболеваний. В группе сравнения – 31 пациент, без ХСН, ХБП, СД 2 типа, ишемической болезни сердца (ИБС). Для неинвазивной оценки вероятности ХСНсФВ использовались шкалы H2FPEF и HFA-PEFF. Проведены: сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, антропометрия, оценка по шкале клинического состояния (ШОКС), тест с шестиминутной ходьбой (Т6Х). Лабораторные исследования включали в себя общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи с оценкой микроальбуминурии, углубленное биомаркерное исследование с определением NT-proBNP, галектина-3, sST2, HIF-1 α , CML, активности α -Gal A. Выполнялись электрокардиография и эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой диастолической функции ЛЖ. Рассчитывался индекс коморбидности Чарлсон, КЖ оценивалось с помощью Европейского опросника качества жизни (EuroQol Five-Dimensional Questionnaire, EQ-5D-5L) с визуально-аналоговой шкалой (ВАШ) и Канзасского опросника для пациентов с кардиомиопатией (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ). Изучена терапия, применяемая на момент включения в исследование, через 6 и 12 месяцев. Проанализирована приверженность по шкале Мориски-Грина (MMAS-8) и количественному опроснику КОП-25. ККТ определена как смерть по любой причине и/или сердечно-сосудистая госпитализация. Путем телефонного контакта или личного визита собраны данные об исходах через 6 и 12 месяцев, параметрах КЖ.

Статистическая обработка материала

Полученные данные обработаны в программах IBM SPSS Statistics v. 23 («IBM Company», США), StatTech v. 4.9.4 (ООО «Статтех», Россия). Количественные данные представлены в виде Me [Q25; Q75] (ненормальное

распределение), $M \pm SD$ (нормальное). Категориальные – n (%). Для сравнения показателей в независимых группах использованы критерий t-Стьюдента/U Манна-Уитни (количественные); Хи-квадрат (χ^2) с двусторонним точным тестом Фишера (категориальные данные). В зависимых группах: парный t-критерий/Уилкоксона. При сравнении ≥ 3 независимых групп: однофакторный дисперсионный анализ (нормальное распределение)/критерий Краскела-Уоллиса (ненормальное); апостериорные сравнения – критерий Тьюки/Геймса-Хауэлла, Данна. В случае ≥ 3 зависимых групп: критерий Фридмана (апостериорный Коновера-Имана); бинарные – критерий Кохрена (МакНемара). Направление корреляционной связи между показателями оценивалось методом (r) Пирсона (при нормальном распределении) или (p) Спирмена (при ненормальном). Сила связи определялась по шкале Чеддока. Зависимость количественной переменной от других факторов определялась методом парной линейной регрессии. Использовался двухэтапный кластерный анализ (критерий кластеризации – Байесовский информационный критерий). ROC-анализ применялся для оценки дискриминационной способности при прогнозировании исхода. Построение прогностических моделей выполнялось путем бинарной логистической регрессии. Проводился однофакторный и многофакторный регрессионный анализ предикторов с оценкой отношения шансов с 95% доверительными интервалами (ОШ; 95% ДИ). Оценка выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. С целью выявления факторов мгновенного риска использовался регрессионный анализ Кокса. Рассчитывались отношения рисков (ОР; 95% ДИ). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты ретроспективного этапа

Средний возраст исследуемых в ретроспективной части работы составил 72 [66;79] года, из них 129 женщин (60,0%) и 86 мужчин (40,0%). По уровню ФВЛЖ пациенты распределились так: ФВЛЖ>50% (n=153), ФВЛЖ=40-49% (n=32), ФВЛЖ<40% (n=26). Средний срок госпитализации составил 10 [7; 13]

дней, среднее время пребывания в палате реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ) – 0 [0; 2] дней, 53,9% госпитализированы в кардиологическое отделение без ПРИТ. ХСН 1 стадии установлена 8,8% больных, ХСН 2А стадии 54,0%, ХСН 2Б стадии – 37,2%. Распределение пациентов по ФК: 1 – 10,2%, 2 – 34,9%, 3 – 47,4%, 4 – 7,4%. Среди пациентов с ХСНсФВ преобладали женщины (70,6% vs 31,0%, $p<0,05$), в группе ХСНнФВ – мужчины (69,0% vs 29,4%, $p<0,05$). Среди причин госпитализации при ХСНсФВ лидировали ФП – 50,3% случаев, АГ – 20,2%, острая декомпенсация СН – 13,7%. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями, вне зависимости от ФВЛЖ, стали АГ – 99,5%, ФП – 68,2%, ИБС – 46,4%, ХБП – 51,2%, ожирение – 50,7%, СД 2 типа – 29,2%.

Методом кластерного анализа по 15 качественным переменным получено 3 фенотипа ХСНсФВ. Фенотип №1 ($n=46$, 30,1%) представлен «хрупкими» мультиморбидными больными старческого возраста (82 [77; 84] года), с нормальным ИМТ, высокой распространенностью ФП, ЦВБ, заболеваний щитовидной железы, ХБП 3Б, анемии. В фенотип №2 ($n=62$, 40,5%) вошли «кардиоренометаболические» пациенты пожилого возраста (70 [66; 74] лет) с преобладанием ИБС, ожирением, СД 2 типа, гиперурикемией, дислипидемией, ХБП 3А. Фенотип №3 ($n=45$, 29,4%) представлен больными с КРМС пожилого возраста (68 [63; 71] лет) с пароксизмальной ФП, ожирением, дислипидемией, но среди них реже встречается СД 2 типа, чаще заболевания щитовидной железы и начальное снижение СКФ. Из-за схожих характеристик фенотипы №2 и №3 могут быть объединены между собой, что составит 69,9% пациентов.

Среди пациентов с КРМС и ХСНсФВ зарегистрирован низкий процент назначения иНГЛТ2 – 7,5% vs 37,5% в группе ХСНнФВ, $p<0,05$. Редко больным с КРМС и ХСНсФВ рекомендовались АМКР (8,4% vs 46,4% при ФВЛЖ \leq 49%, $p<0,05$), β -АБ (54,2% vs 71,4%, $p<0,05$). Использование иРААС было сопоставимо в обеих группах – 85,0% vs 83,5%, $p>0,05$. Пациенты с КРМС и ХСНсФВ получали препараты РБМТ в дозе 50-99% от целевой, за исключением иНГЛТ2.

Через 24 месяца наблюдения летальность в группе ХСНнФВ составила 46,5% (n=27), в группе ХСНсФВ – 13,0% (n=20), $p < 0,001$. ККТ к 24 месяцам наблюдения была достигнута у 56,2% (n=86) больных с ХСНсФВ и 70,7% (n=41) пациентов с ХСНнФВ, $p > 0,05$. Наступление неблагоприятного исхода произошло у 63,0% пациентов в феногруппе №1 (n=29), 50,0% - в феногруппе №2 (n=31), 57,8% - в феногруппе №3 (n=26). При сопоставлении данных в зависимости от фенотипического кластера не выявлено различий ($p = 0,389$). Среди пациентов с КРМС и ХСНсФВ (фенотип №2 и фенотип №3) ККТ зарегистрирована значимо реже (53,3%, n=57) по сравнению с больными с $\text{ФВЛЖ} \leq 49\%$, $p < 0,05$ (Рисунок 1).

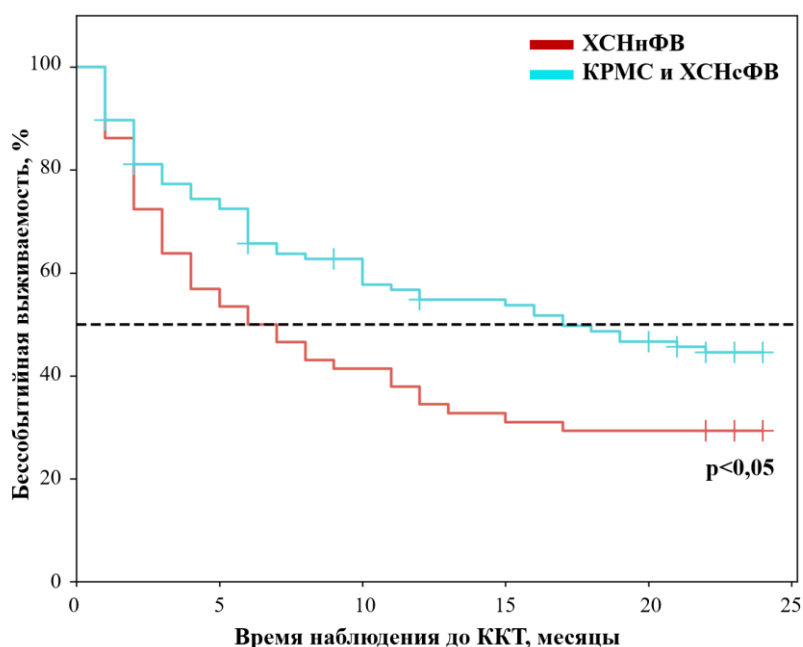


Рисунок 1 – Кривые бессобытийной выживаемости у пациентов с КРМС и ХСНсФВ в сравнении с больными ХСНнФВ

Анализ бессобытийной выживаемости у исследуемых в зависимости от фенотипа показал, что различия не значимы ($p = 0,078$).

Результаты проспективного этапа

В проспективной части средний возраст основной группы пациентов составил 70 [65; 74] лет, 57,3% (n=63) пациентов были отобраны в стационаре, 42,7% (n=47) амбулаторно. Среди них 82 женщины (74,5%) и 28 мужчин (25,5%). Группа сравнения сопоставима по полу и возрасту – средний возраст 72 [65; 76] лет, 22 женщины (71,0%) и 9 мужчин (29,0%). Все

госпитализированные имели признаки декомпенсации ХСН на фоне основного заболевания: нарушения ритма (45,0%), неконтролируемой АГ (20,0%), стабильной стенокардии напряжения 3 ФК (20,0%), у 15,0% пациентов декомпенсация ХСН была связана с несоблюдением рекомендаций врача, пропуском приема препаратов. Медиана ФВЛЖ в основной группе составила 60,5 [55; 65] %. Средний балл по шкале H2FPEF – 5 [4; 8] баллов, по HFA-PEFF – 4 [3; 5] баллов. ХСН 1 стадии 1 ФК установлена 6,4%, ХСН 2А – 77,3%, ХСН 2Б – 16,4%, ФК 2 зарегистрирован у 67,3%, ФК 3 – 24,5%, ФК 4 – 1,8%. По ШОКС госпитализированные пациенты набрали больше баллов, чем амбулаторные: 6 [5; 8] vs 5 [4; 6] баллов, $p < 0,05$. Средний срок госпитализации составил 9 [7; 11] дней и 0 [0; 1] день в ПРИТ. Коморбидность: АГ – 99,1%, ожирение – 93,6%, ХБП стадий 3А-5 – 83,6%, СД 2 типа – 68,2%, дислипидемия – 63,8%. Индекс Чарлсон в основной группе – 7 [6;7] баллов, в группе сравнения 4 [3; 4] балла, $p < 0,001$. Т6Х у пациентов с ХСНсФВ равнялся 309,5 [250,5; 383] vs 500 [478; 515] м, $p < 0,05$, при этом он был выше у амбулаторной подгруппы: 329 [301; 389] м vs 285 [229,5; 359] м, $p < 0,05$.

Активность HIF-1 α и α -Gal А у пациентов с КРМС и ХСНсФВ была значимо ниже, чем в группе сравнения, тогда как уровни других биомаркеров были выше (Таблица 1).

Таблица 1 – Уровни биомаркеров у пациентов с КРМС и ХСНсФВ

Биомаркер	КРМС и ХСНсФВ	Группа сравнения	p
NT-proBNP, пг/мл	261,25 [220,71; 382,25]	63,3 [51,7; 68,9]	<0,001
sST2, нг/мл	1,73 [0,5; 4,56]	1,46 [0,42; 4,8]	0,846
HIF-1 α , нг/мл	0,11 [0,06; 0,15]	0,17 [0,11; 0,24]	0,001
галектин-3, нг/мл	1,27 [0,8; 1,54]	1,03 [0,6; 1,34]	0,024
CML, пг/мл	322,97 [92,12; 368,35]	60 [55,97; 75,86]	<0,001
α -галактозидаза А, мкмоль/л/ч	6,21 [4,3; 23,1]	52,5 [45,3; 69,6]	<0,001

Установлено, что уровень CML был выше у мужчин (362,65 [310,77; 388,12] нг/мл vs 309 [77,54; 351,75] нг/мл, $p < 0,05$). Медиана NT-proBNP значимо возрастала по мере увеличения стадии и ФК у пациентов с КРМС и ХСНсФВ (от 220,7 пг/мл при ХСН 1 стадии 1 ФК до 358,7 пг/мл при ХСН 2Б стадии, 3-4 ФК, $p < 0,05$). Медиана галектина-3 у пациентов с ХСН 1 стадии

составила 1,0 нг/мл, при 2Б стадии – 1,7 нг/мл, $p < 0,001$. Значение Nf-1 α снижалось по мере усугубления СН: его медиана варьировала от 0,17 нг/мл при ХСН 1 стадии 1 ФК до 0,11 нг/мл при ХСН 2Б стадии, 3-4 ФК, $p < 0,05$. Возрастание баллов по ШОКС увеличивает NT-proBNP ($\rho = 0,672$; $p < 0,001$) и СДЛА ($\rho = 0,365$; $p < 0,001$). Шкала H2FPEF имела заметную прямую связь с NT-proBNP ($\rho = 0,588$; $p < 0,001$) и умеренную обратную с активностью α -Gal A ($\rho = -0,466$; $p < 0,001$). Выявлены прямые связи умеренной силы между СМЛ и индексированным объемом ЛП ($\rho = 0,362$; $p < 0,001$), СДЛА ($\rho = 0,32$; $p < 0,001$).

Анализ медикаментозной терапии показал, что ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иРААС) получали 99,1% пациентов, иНГЛТ2 и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) принимали 24,5% и 20,0% больных соответственно (Таблица 2), а доля применения иРААС+иНГЛТ2+АМКР+бета-адреноблокаторы (β -АБ) составила 6,4% с увеличением до 9,4% к году наблюдения. Использование иРААС+иНГЛТ2 к 12 месяцам возросло до 38,7%, $p < 0,05$.

Таблица 2 – Динамика достижения целевых доз препаратов РБМТ у пациентов с КРМС и ХСНсФВ

Целевая доза	При включении	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	p
	n (%)			
Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа				–
100%	27 (100,0)	29 (100,0)	41 (100,0)	
Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы				0,331
менее 50%	17 (15,6)	16 (15,4)	21 (20,2)	
50-99%	36 (33,0)	33 (31,7)	35 (33,7)	
100%	56 (51,4)	55 (52,9)	48 (46,2)	
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов				0,368
50-99%	5 (22,7)	3 (13,6)	3 (13,0)	
100%	17 (77,3)	19 (86,4)	20 (87,0)	
Бета-адреноблокаторы				0,432
менее 50%	24 (32,4)	25 (36,8)	25 (37,3)	
50-99%	43 (58,1)	38 (55,9)	35 (52,2)	
100%	7 (9,5)	5 (7,4)	7 (10,4)	

При оценке качества жизни пациентов с КРМС и ХСНсФВ индекс EQ-5D-5L составил 0,897 [0,842; 0,947], оценка по ВАШ – 60 [48,7; 75] баллов. Мужчины имели лучшие показатели EQ-5D-5L (0,971 [0,941; 1] vs 0,917 [0,842;

0,971], $p < 0,05$) и КССQ (66,8 [60,6; 73,2] vs 61,6 [52,52; 67,67], $p < 0,05$), чем женщины. Через 6 месяцев оценка по ВАШ у больных с КРМС и ХСНсФВ улучшилась до 70 [60; 80] баллов ($p = 0,001$), но через 12 месяцев снизилась до 60 [50; 75], оставаясь ниже у пациентов, изначально госпитализированных (70 [60; 80] vs 50 [50; 70], $p = 0,001$). Приверженность к лечению по MMAS-8 была средней: 7 [6; 7] баллов. По КОП-25 интегральная приверженность составила 47,0 [41,0; 69,5]% у пациентов с КРМС и ХСНсФВ, при этом к лекарственной терапии – 56,0 [47,0; 75,0]%, а к изменению образа жизни – лишь 40,0 [32,0; 61,0]% ($p < 0,05$ по сравнению с интегральной оценкой).

Через 6 месяцев наблюдения зарегистрировано 3 летальных исхода (2,7%) среди больных с КРМС и ХСНсФВ, по сердечно-сосудистой причине госпитализированы 18,2%. СКФ $\leq 47,2$ мл/мин/1,73м² связана с сердечно-сосудистой госпитализацией через 6 месяцев (AUC = 0,696; 95% ДИ: 0,585–0,808, $p = 0,005$), чувствительность и специфичность 60,0% и 77,7%, соответственно. Также NT-proBNP $\geq 268,03$ пг/мл (AUC = 0,673; 95% ДИ: 0,535–0,810, $p = 0,014$, чувствительность и специфичность – 60,0% и 68,6%), и СДЛА ≥ 29 мм рт. ст. (AUC = 0,652; 95% ДИ: 0,514–0,791, $p = 0,029$. Чувствительность 75,0%, специфичность 59,5%).

Разработана прогностическая модель для определения вероятности сердечно-сосудистой госпитализации через 6 месяцев. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%, \quad (1)$$

где $z = -0,433 + 0,376X_{H2FPEF} - 0,045X_{СКФ} - 0,974X_{\text{галектин-3}}$. Модель статистически значима (AUC = 0,777; 95% ДИ: 0,652–0,902, $p < 0,001$), Таблица 3. Чувствительность – 70,0%, специфичность – 74,4%.

Общая летальность за год среди больных с КРМС и ХСНсФВ составила 3,6% ($n=4$). Госпитализированы по сердечно-сосудистой причине 40 (36,4%) больных. Через 12 месяцев у 13,2% пациентов имели ФК 1 ХСН, 60,4% - ФК 2, 26,4% - ФК 3. Интенсификация диуретической терапии понадобилась 37 (33,6%) больных.

Таблица 3 – Связь предикторов модели 6-месячного прогноза с шансами выявления сердечно-сосудистой госпитализации

Предикторы	Однофакторный регрессионный анализ		Многофакторный регрессионный анализ	
	ОШ; 95% ДИ	р	ОШ; 95% ДИ	р
H2FPEF	1,533; 1,196 – 1,966	0,001	1,457; 1,113 – 1,906	0,006
СКФ	0,959; 0,928 – 0,991	0,013	0,956; 0,916 – 0,997	0,037
Галектин-3	0,627; 0,275 – 1,430	0,267	0,378; 0,147 – 0,968	0,042

Предикторы сердечно-сосудистой госпитализации в течение года по данным ROC-анализа представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Предикторы повторной сердечно-сосудистой госпитализации в течение года у пациентов с КРМС и ХСНсФВ (результаты ROC-анализа)

Предиктор	Пороговое значение	AUC; 95% ДИ	Se, %	Sp, %	р
NT-proBNP	≥173,29 пг/мл	0,641; 0,536–0,746	100,0	50,7	0,009
HIF-1α	≤0,14 нг/мл	0,623; 0,524–0,721	75,0	50,5	0,023
CML	≥305,54 пг/мл	0,653; 0,549–0,758	60,0	59,4	0,005
α-Gal A	≤42,72 мкмоль/л/ч	0,663; 0,568–0,758	92,3	40,6	0,003
ЛПВП	≤1,9 ммоль/л	0,656; 0,557–0,754	91,9	36,2	0,006
ИГФ ЛЖ	≤22,4%	0,613; 0,514–0,713	50,0	74,3	0,036
СДЛА	≥29 мм рт.ст.	0,662; 0,558–0,765	72,5	65,3	0,003
E/e'	≥13	0,635; 0,512–0,757	27,6	97,6	0,031

На основании полученных данных разработана прогностическая модель вероятности сердечно-сосудистой госпитализации в течение 12 месяцев:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%, \quad (1)$$

где $z = -6,032 - 0,020X_{\alpha\text{-GalA}} + 0,385X_{\text{H2FPEF}} + 1,817X_{\text{Факт СС-госпитализации}} + 2,489X_{\text{Статус курения}} + 0,178X_{\text{E/e'}}$. Характеристики предикторов представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Предикторы модели логистической регрессии долгосрочного прогноза у пациентов с КРМС и ХСНсФВ

Предикторы	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ; 95% ДИ	р	ОШ; 95% ДИ	р
α-галактозидаза А	0,965; 0,943 – 0,989	0,004	0,98; 0,955 – 1,007	0,144
H2FPEF	1,705; 1,326 – 2,192	<0,001	1,469; 1,052 – 2,05	0,024
Сердечно-сосудистая госпитализация за последний год	7,175; 2,627 – 19,59	<0,001	6,153; 1,592 – 23,76	0,008
Активное курение	6,753; 1,91 – 23,83	0,003	12,05; 2,046 – 71,023	0,006
E/e'	1,341; 1,096 – 1,64	0,004	1,195; 0,93 – 1,536	0,165

Полученная регрессионная модель по сравнению с моделью без предикторов является статистически значимой, $p < 0,001$. Псевдо- R^2 Найджелкерка составил 51,7%. Оценка вероятности P является статистически значимым предиктором сердечно-сосудистой госпитализации в течение 12 месяцев (AUC = 0,894; 95% ДИ: 0,807-0,981, $p < 0,001$). Чувствительность и специфичность составили 91,7% и 73,6%.

ККТ достигнута у 50,0% пациентов с ХСНсФВ. Риск возрастал у мужчин (отношение рисков (ОР)=1,838; 95% ДИ: 1,03-3,27), пациентов, госпитализированных при включении (ОР=1,88; 95% ДИ: 1,04-3,4), перенёсших сердечно-сосудистую госпитализацию в первые 6 месяцев (ОР=18,702; 95% ДИ: 8,42-41,53) и нуждавшихся в усилении диуретической терапии к году наблюдения (ОР=2,34; 95% ДИ: 1,29-4,25).

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с КРМС представляют наиболее часто встречающийся фенотип ХСНсФВ в кардиологическом отделении многопрофильного стационара, распространенность которого составляет 69,9%. Это пожилые коморбидные больные с преобладанием ИБС (40,5%) или ФП (29,4%), сопоставимые по наличию ожирения/избыточной массы тела, АГ, ХБП (стадии 3А и выше), дислипидемии и нарушениям углеводного обмена. Они реже получают иНГЛТ2 (7,5% vs 37,5%, $p < 0,05$) по сравнению с пациентами с ФВЛЖ $\leq 49\%$, остальные препараты РБМТ используются в нецелевых дозах. Данный фенотип ХСНсФВ характеризуется лучшим двухлетним прогнозом по сравнению с ХСНнФВ (частота ККТ 53,3% vs 70,7%, $p < 0,05$).

2. У больных с КРМС повышенные уровни NT proBNP (261,25 [220,71; 382,25] пг/мл, $p < 0,001$), галектина 3 (1,27 [0,8; 1,54] нг/мл, $p = 0,024$), СМЛ (322,97 [92,12; 368,35] пг/мл, $p < 0,001$), а также снижение HIF-1 α (0,11 [0,06; 0,15] нг/мл, $p = 0,001$) и α Gal A (6,21 [4,3; 23,1] мкмоль/л/ч, $p < 0,001$) ассоциированы с тяжестью ХСНсФВ, ремоделированием сердца по эхокардиографическим параметрам, ожирением, снижением СКФ.

3. Госпитализированные пациенты с КРМС и ХСНсФВ продемонстрировали более низкие показатели КЖ по сравнению с амбулаторными, как на этапе включения в исследование (50 [40; 70] vs 70 [60; 80] баллов по ВАШ, $p < 0,05$), так и через 12 месяцев наблюдения (50 [50; 70] vs 70 [60; 80] баллов, $p = 0,001$), что обусловлено большим количеством повторных сердечно-сосудистых госпитализаций (44,4% vs 25,5%, $p < 0,05$). Больные с КРМС и ХСНсФВ имеют недостаточную интегральную приверженность к терапии по опроснику КОП-25 – ниже среднего 47,0 [41,0; 69,5] %, по шкале MMAS-8 – среднюю (7 [6; 7] баллов). Частота применения иНГЛТ2 через 12 месяцев увеличилась с 24,5% до 38,7%, однако большинство пациентов принимают субоптимальные дозы иРААС – 53,9%, β -АБ – 89,5%.

4. Пациенты с КРМС и ХСНсФВ характеризуются неблагоприятным прогнозом, уже в первые 6 месяцев наблюдения 2,7% умерли, 18,2% госпитализированы по сердечно-сосудистой причине. Факторами риска повторной госпитализации явились СКФ $\leq 47,2$ мл/мин/1,73м², $p = 0,005$, NT-proBNP $\geq 268,03$ пг/мл, $p = 0,014$, СДЛА ≥ 29 мм рт. ст., $p = 0,029$. Разработана математическая модель, позволяющая на основании количества баллов по шкале H2FPEF (ОШ=1,457), СКФ (ОШ=0,956), и уровня галектина-3 (ОШ=0,378) с чувствительностью 70,0% и специфичностью 74,4% прогнозировать повторную сердечно-сосудистую госпитализацию.

5. Летальность больных с КРМС и ХСНсФВ за год наблюдения составила 3,6%, сердечно-сосудистая госпитализация – 36,4%. Предикторами повторной госпитализации по сердечно-сосудистой причине через 12 месяцев стали NT-proBNP $\geq 173,29$ пг/мл ($p = 0,009$), HIF-1 α $\leq 0,14$ нг/мл ($p = 0,023$), CML $\geq 305,54$ пг/мл ($p = 0,005$), α -Gal A $\leq 42,72$ мкмоль/л/ч ($p = 0,003$), ЛПВП $\leq 1,9$ ммоль/л ($p = 0,006$), ИГФ ЛЖ $\leq 22,4\%$ ($p = 0,036$), СДЛА ≥ 29 мм рт. ст. ($p = 0,003$), E/e' ≥ 13 ($p = 0,031$). Разработана математическая модель, которая с чувствительностью 91,7% и специфичностью 73,6% позволяет прогнозировать сердечно-сосудистую госпитализацию в течение 12 месяцев на основании уровня α -Gal A (ОШ=0,98), количества баллов по шкале H2FPEF (ОШ=1,469),

факта сердечно-сосудистой госпитализации за последний год (ОШ=6,153), курения в настоящий момент (ОШ=12,05), значения E/e' (ОШ=1,195). Установлены факторы риска смерти от всех причин и/или госпитализации по сердечно-сосудистой причине: мужской пол (ОР=1,84), госпитализация при включении (ОР=1,88), повторная сердечно-сосудистая госпитализация через 6 месяцев (ОР=18,7), усиление диуретической терапии (ОР=2,34).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При определении предтестовой вероятности ХСНсФВ у коморбидного пациента следует отдавать предпочтение алгоритму H2FPEF, основанному на клинических критериях, как более удобному и простому в использовании инструменту, обладающему высокой прогностической ценностью.

2. У больных с КРМС и ХСНсФВ рекомендуется проводить стратификацию риска с использованием разработанных прогностических моделей. Целесообразно рассматривать уровни NT-proBNP $\geq 173,29$ пг/мл и α -Gal A $\leq 42,72$ мкмоль/л/ч в качестве независимых маркеров повышенного риска повторной госпитализации по сердечно-сосудистой причине в течение 12 месяцев. Необходимо оптимизировать терапию путем назначения иНГЛТ2, а также титровать дозы препаратов других классов РБМТ до целевых, поскольку такие пациенты демонстрируют высокий риск неблагоприятного исхода.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Пономарева, О.В.** Современный взгляд на роль фиброза миокарда и его биохимических маркеров в диагностике хронической сердечной недостаточности / О.В. Пономарева, Е.А. Смирнова – Текст : непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2024. – Т. 12, № 2. – С. 303-316. <https://doi.org/10.23888/HMJ2024122303-316>.

2. Смирнова, Е.А. Актуальные вопросы моделирования сердечной недостаточности и миокардиального фиброза у крыс / Е.А. Смирнова, **О.В. Пономарева** – Текст : непосредственный // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2024. – Т. 13, № 4. – С. 126-137. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-126-137.

3. Фенотипы пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в кардиологическом отделении / Е.А. Смирнова, **О.В. Пономарева**, Е.В. Проскурина – Текст : непосредственный // Журнал кардиореспираторных исследований. – 2024. – № SI-1.1. – С. 80-81.

4. **Пономарева, О.В.** Мультиморбидность пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / О.В. Пономарева, Е.А. Смирнова – Текст : непосредственный // Терапия. – 2024. – Т. 10, № 3S. – С. 132.

5. Фенотипические "портреты" пациентов с хронической сердечной

недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / **О.В. Пономарева**, Е.А. Смирнова, П.В. Скиперских [и др.] – Текст : непосредственный // Российский национальный конгресс кардиологов 2024. Сборник тезисов. Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 8S. – С. 308-309.

6. Клинико-фенотипические профили пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / Е.А. Смирнова, **О.В. Пономарева**, П.В. Скиперских [и др.] – Текст : непосредственный // Профилактическая медицина. – 2025. – Т. 28, № 1. – С. 83-88. DOI: 10.17116/profmed20252801183.

7. **Пономарева, О.В.** Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса у коморбидного пациента: вопросы верификации «сложного» диагноза / О.В. Пономарева, Е.А. Смирнова — Текст : непосредственный // Архивъ внутренней медицины. – 2025. – Т. 15, № 3. – С. 233-240. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-233-240.

8. Клиническое фенотипирование мультиморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / **О.В. Пономарева**, Е.А. Смирнова, П.В. Скиперских – Текст : непосредственный // Тезисы Национального конгресса с международным участием «Сердечная недостаточность 2024». Кардиология. – 2025. – Т. 65, № 3. – С. 85-86.

9. Возможности скрининга болезни Фабри: опыт Рязанской области / Ю.В. Абаленихина [и др.] – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2025. – Т. 65, № 4. – С. 31-36. DOI: 10.18087/cardio.2025.4.n2898. (соавт. Шулькин А.В., Филиппов Е.В., Смирнова Е.А., **Пономарева О.В.**)

10. Smirnova, E.A. Multimorbid patient with heart failure with preserved ejection fraction: focus on clinical phenotypes / E.A. Smirnova, **O.V. Ponomareva** – Текст : непосредственный // Abstract book of 23rd European Congress of Internal Medicine: Integrating Tech and Touch for Sustainable Healthcare. – 2025. – P. 1010-1011.

11. Пономарева, О.В. Возможности прогнозирования ранней регоспитализации у пациентов кардиоренометаболического фенотипа хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / **О.В. Пономарева**, Е.А. Смирнова – Текст : непосредственный // VIII терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной». Всероссийская конференция молодых терапевтов. Форум терапевтов ПФО (сборник тезисов). Терапия. – 2025. – Т. 11, № 2S. – С. 148.

12. Профиль биомаркеров и краткосрочный прогноз кардиоренометаболического фенотипа хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / **О.В. Пономарева**, Е.А. Смирнова, А.А. Никифоров [и др.] – Текст : непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2025. – Т. 21, №4. – С. 362-371. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3184.

13. Прогнозирование краткосрочных исходов у пациентов кардиоренометаболического фенотипа хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / **О.В. Пономарева**, Е.А. Смирнова, Л.В. Никифорова [и др.] – Текст : непосредственный // Российский национальный конгресс кардиологов 2025. Сборник тезисов. Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 8S. – С. 260.

14. **Пономарева, О.В.** Клинико-инструментальные предикторы годового прогноза у госпитализированных и амбулаторных пациентов с кардиоренометаболическим фенотипом ХСНсФВ / О.В. Пономарева, Е.А. Смирнова – Текст : непосредственный // Национальный Конгресс с международным участием «Сердечная недостаточность 2025». Сборник тезисов. – 2025. – URL: <https://congress.ossn.ru/archive/thesis/kliniko-instrumentalnye-prediktory-godovogo-prognoza-u-gospitalizirovannykh-i-ambulatornykh-patsientov-s-kardiorenometabolicheskim-fen>

15. Smirnova, E.A. Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome and chronic heart failure with preserved ejection fraction: focus on prognosis / E.A. Smirnova, **O.V. Ponomareva** – Текст : непосредственный // Abstract book of 24rd European Congress of Internal Medicine: Care Beyond Diagnosis. – 2026. – P. 673.

16. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2025666141 «Программа для расчёта вероятности сердечно-сосудистой госпитализации в ближайшие 6 месяцев у пациентов кардиоренометаболического профиля с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса» / **Пономарева О.В.**, Смирнова Е.А., Васюков В.В. Правообладатель: ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Дата государственной регистрации – 23 июня 2025 г.

17. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2026610566 «Калькулятор вероятности сердечно-сосудистой госпитализации в течение 12 месяцев у пациента кардиоренометаболического фенотипа с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса» / **Пономарева О.В.**, Смирнова Е.А., Васюков В.В. Правообладатель: ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Дата государственной регистрации – 14 января 2026 г.

18. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2026620318. «Регистр пациентов КАРдиоРеноМЕТаболического фенотипа Хронической Сердечной Недостаточности с Сохраненной Фракцией Выброса в условиях реальной клинической практики (КАРМЕТ-ХСНсФВ)» / **Пономарева О.В.**, Смирнова Е.А., Никифоров А.А., Никифорова Л.В., Абаленихина Ю.В., Шулькин А.В. Правообладатель: ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Дата государственной регистрации – 21 января 2026 г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

α-Gal A – альфа-галактозидаза А	ЛЖ – левый желудочек
β-АБ – бета-адреноблокаторы	ЛП – левое предсердие
СМЛ – карбоксиметиллизин	ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
EQ-5D-5L – Европейский опросник качества жизни	МФ – миокардиальный фиброз
Н1F-1α – фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа	ОР – относительный риск
КССQ – Канзасский опросник для пациентов с кардиомиопатией	ОШ – отношение шансов
ММАС-8 – шкала приверженности к терапии Мориски-Грина	ПРИТ – палата реанимации и интенсивной терапии
NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического пептида (В-типа)	РБМТ – рекомендованная болезнь-модифицирующая терапия
sST2 – растворимая форма супрессора туморогенности 2	СД – сахарный диабет
АГ – артериальная гипертензия	СДЛА – среднее (расчетное) давление в легочной артерии
АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ВАШ – визуально-аналоговая шкала	СН – сердечная недостаточность
ДИ – доверительный интервал	Т6Х – тест с шестиминутной ходьбой
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ШОКС – шкала оценки клинического состояния
ИГФ – индекс глобальной функции	ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела	ФК – функциональный класс
иНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортёра 2 типа	ФП – фибрилляция предсердий
иРААС – ингибиторы ренин-ангиотензиноподостероновой системы	ХБП – хроническая болезнь почек
КЖ – качество жизни	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
КОП-25 – количественный опросник приверженности к терапии	ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
КРМС – кардиоренометаболический синдром	ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
	ЭхоКГ – эхокардиография