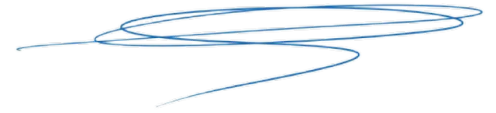


На правах рукописи



Кожевникова Мария Владимировна

Метаболомное профилирование в диагностике и прогнозировании хронической сердечной недостаточности различной этиологии

3.1.20. Кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный консультант:

академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Беленков Юрий Никитич

Официальные оппоненты:

Арутюнов Григорий Павлович – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт клинической медицины, директор; кафедра пропедевтики внутренних болезней №1, заведующий кафедрой

Васюк Юрий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии №1, заведующий кафедрой

Агеев Фаиль Таипович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазов» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, отдел амбулаторных лечебно-диагностических технологий, главный научный сотрудник

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «08» апреля 2025 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>
Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Последние десятилетия ознаменовались высоким ростом заболеваемости сердечной недостаточностью (СН). В настоящее время более 64 миллионов человек во всем мире страдают СН, и, как ожидается, распространенность будет расти (Savarese et al., 2022). Сердечная недостаточность по-прежнему ассоциирована с высокой летальностью, достигающей 50% в течение 5 лет (Roger, 2021; Savarese et al., 2022). Одной из сложностей, сопутствующих диагностике и лечению СН, является ее высокая гетерогенность, которая объясняется разнообразием причин возникновения СН, патофизиологических механизмов ее развития, наличием сопутствующих заболеваний и факторов окружающей среды. Для принятия правильного решения в отношении выбора тактики ведения пациентов большую роль играет классификация заболевания, так как именно она определяет алгоритм ведения пациента. На сегодняшний день предложено несколько классификаций СН, каждая из которых имеет как преимущества, так и недостатки (Галявич и др., 2023; Шляхто, 2023; Bozkurt et al., 2021). Стремительное развитие молекулярно-биологических, генетических и биоинформационных технологий, а также появление широкого спектра визуализирующих методик привели к эволюции представлений о патофизиологии СН и послужили толчком для внедрения нового подхода к дифференцированию пациентов с СН – фенотипированию. Поиск фенотипов основан на сочетании клинической характеристики пациентов и данных об уникальных патофизиологических механизмах (Bozkurt et al., 2021). Одним из перспективных направлений стало биомаркерное фенотипирование, то есть определение белковых, липидных, транскриптомных и других сигнатур заболевания (Peters et al., 2022). Однако большинство исследований в этой области относятся к фенотипированию сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ). В то же время, благодаря современной медикаментозной терапии сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ), с течением времени возможно изменение фенотипа по фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (Беленков, Кожевникова, 2023). Последние исследования говорят о том, что именно динамика ФВ ЛЖ во многом может определять прогноз заболевания (Park et al., 2020). Таким образом, фенотипирование СН вне зависимости от ФВ представляет собой значимую и нерешенную проблему, требующую специализированного исследования и внимания. Искусственный интеллект (ИИ) и машинное обучение (МО) приобретают все большую доказательность в медицинских исследованиях. МО позволяет обнаружить скрытые зависимости и паттерны, совокупность которых определяет фенотип хронической сердечной недостаточности (ХСН), а такие методы, как кластеризация, используются для группировки

пациентов на основе их клинических и патофизиологических признаков. Это помогает идентифицировать сходство и различие между пациентами, выявлять особенности каждого фенотипа и прогнозировать исходы лечения (DeGroat et al., 2024). Алгоритмы МО могут предсказывать риск развития ХСН и оценивать прогноз заболевания. Такие предиктивные модели являются ценным инструментом в клинической практике для принятия решений.

Среди современных методик поиска вариантов фенотипирования ХСН особый интерес представляют омиксные науки, в частности, метаболомика – наука о низкомолекулярных соединениях, являющихся продуктами обмена веществ. Ремоделирование сердца и развитие СН сопровождается целым каскадом событий на молекулярном уровне, включая нарушение метаболизма миокарда, процессов нейрогуморальной регуляции, апоптоза и электромеханической диссоциации. Учитывая высокую энергетическую потребность миокарда, системные нарушения метаболизма и нарушения непосредственно сердечного метаболизма могут инициировать порочный круг, который участвует в формировании каскада сердечно-сосудистого континуума (ССК) (Taegtmeyer et al., 2016; Gibb, Hill, 2018; Кожевникова, Беленков, 2021). Поскольку метаболомный профиль является наиболее близкой характеристикой клинического фенотипа, то его оценка представляет собой мощный инструмент для выявления лиц с различным течением ХСН.

К сожалению, на сегодняшний день накоплено мало знаний в отношении метаболомного профиля пациентов с ХСН, а возможности его использования для диагностики бессимптомных вариантов ХСН и фенотипирования ХСН не изучены вовсе. В связи с чем определение характера различий метаболомного профиля пациентов на разных этапах ССК представляется крайне актуальным. Кроме того, создание классификационных моделей на основе МО позволит улучшить стратификацию пациентов с ХСН, что является особо актуальным для своевременной диагностики СН и планирования дальнейшего лечения.

Степень разработанности темы исследования

Взгляд на патогенез заболеваний во многом изменился с появлением новых омиксных технологий. Применение метаболомного подхода в доклинических и клинических научных исследованиях привлекает все больше внимания со стороны научного сообщества. Несмотря на накопленные знания в отношении изменения метаболомного профиля при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), остается до конца не изученным, какие именно нарушения метаболизма лежат в основе развития отдельных вариантов ХСН (Rosano, Vitale, 2018). Общим недостатком большинства исследований является их ретроспективный характер, а также отсутствие критериев отбора участников исследования по этиологическому фактору (Bekfani et al., 2022; Wang, Cheng, Liu, 2018). Ранее проведен сравнительный анализ метаболомного профиля пациентов с различными фенотипами ХСН по ФВ ЛЖ и при различных стадиях ХСН (Ferro et

al., 2022; Hunter et al., б. д.). Однако комплексной оценки возможностей метаболомного профилирования для диагностики пациентов с ХСН при использовании различных классификаций ранее не проводилось. Стремительное развитие биоинформатики и МО, обладающих способностью анализирования большого количества биомедицинских данных, предоставило новые перспективы для фенотипирования заболевания – выявления особенностей и закономерностей, связанных с признаками заболевания (Basile, Ritchie, 2018). Значимость фенотипирования для стратификации пациентов ХСН не вызывает сомнения (Anker, 2023). В то же время сочетание метаболомного профилирования с обработкой данных при помощи ИИ прежде не использовалось для фенотипирования ХСН. Резюмируя вышесказанное, МО на основе метаболомного профилирования может явиться надежным инструментом для диагностики и прогнозирования ХСН.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: проанализировать особенности метаболомного профиля при различных вариантах хронической сердечной недостаточности и разработать алгоритм ее диагностики, фенотипирования и прогнозирования на основе метаболомного профилирования с использованием машинного обучения.

Для реализации поставленной цели сформулированы следующие задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ метаболомного профиля здоровых добровольцев, пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение этих заболеваний, с помощью целевого метаболомного анализа.
2. Выявить особенности метаболомного профиля, характерные для разных стадий сердечной недостаточности на основе сердечно-сосудистого континуума.
3. Разработать алгоритм диагностики стадий сердечной недостаточности, соответствующих сердечно-сосудистому континууму, на основе метаболомного профилирования с использованием машинного обучения.
4. Установить особенности метаболомного профиля, характерные для разных фенотипов сердечной недостаточности по уровню фракции выброса левого желудочка.
5. Разработать алгоритм диагностики фенотипов сердечной недостаточности по уровню фракции выброса левого желудочка на основе метаболомного профилирования с использованием машинного обучения.
6. Разработать алгоритм фенотипирования хронической сердечной недостаточности с использованием кластеризации по метаболомному профилю.

7. Определить предикторы смерти от всех причин на основании траектории изменения фракции выброса левого желудочка и фенотипирования с использованием метаболомного анализа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Научная новизна

Впервые изучены особенности метаболомного профиля пациентов с такими ССЗ, как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ХСН гипертонического и ишемического генеза.

Впервые оценены возможности интеграции методов хромато-масс-спектрометрического анализа биологических образцов и биоинформатического анализа с использованием мультипараметрических классификационных моделей на основе машинного обучения для диагностики фенотипов ХСН по ФВ и вариантов ХСН по стадиям, соответствующим этапам сердечно-сосудистого континуума.

Впервые для стратификации пациентов с ХСН проведена иерархическая кластеризация на основе метаболомного анализа с использованием МО и дана клиническая интерпретация полученным кластерам.

Впервые предложен новый вариант фенотипирования ХСН на основе метаболомного профилирования. Анализ выживаемости позволил выявить новые предикторы неблагоприятного прогноза пациентов с ХСН: изменение ФВ и наличие метаболомного кластера, соответствующего фенотипу «ишемическая кардиомиопатия». Разработан новый алгоритм ведения пациентов с ХСН в зависимости от метаболомного фенотипа.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования позволили более детально описать метаболические изменения, происходящие на разных этапах ССК и при разных вариантах ХСН. Полученные данные служат дополнительным доказательством необходимости пересмотра существующей классификации ХСН. Полученные данные могут явиться фундаментальным заделом для дальнейшего развития области омиксных наук – метаболомики в отечественной кардиологии. Создание классификационных моделей на основе МО позволит улучшить стратификацию пациентов с ХСН, что является особо актуальным для своевременной диагностики ХСН и планирования дальнейшего лечения. Использование простых лабораторных тестов на основе масс-спектрометрии может значительно упростить диагностику ХСН и обеспечить их внедрение на всех уровнях здравоохранения. Выявлены фенотипы ХСН на основе метаболомного профилирования и предложена клиническая интерпретация выделенных групп. Разработан персонализированный подход к лечению ХСН, основанный на патофизиологических механизмах и клинических данных. Установлены предикторы

неблагоприятного прогноза ХСН: снижение ФВ $\geq 5\%$ и/или наличие метаболомного фенотипа «ишемическая кардиомиопатия».

Методология и методы исследования

Методологические принципы основаны на цели и задачах исследования. Расчет выборки для исследования проводился при помощи программы Metabonalyt. Проведен анализ научных источников, в которых исследователи предыдущих лет использовали метаболомное профилирование изучения ССЗ. Все пациенты и здоровые добровольцы подтвердили свое участие в исследовании, подписав письменное информированное согласие. Участниками исследования стали здоровые добровольцы, пациенты с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. Дизайн исследования предполагал однократное исследование метаболомного профиля плазмы на этапе включения пациентов в исследование с дальнейшим наблюдением группы пациентов с ХСН в течение 3 лет для оценки развития конечной точки (смерть от всех причин). Метаболомный анализ был осуществлен с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии в комбинации с высокоточным масс-спектрометром (Waters Corp, Милфорд, США). Для обработки полученных данных применялось программное обеспечение Target Lynx (Уотерс, Массачусетс, США). Для оценки метаболических путей использовалась база KEGG PATHWAY Database. Статистическая обработка проводилась с использованием MO.

Положения, выносимые на защиту

1. Метаболомные профили пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение этих заболеваний, имеют различия по 25 метаболитам, относящимся к группе ацилкарнитинов, нейромедиаторам, метаболитам катаболизма триптофана и аминокислотам, что позволяет использовать метаболомное профилирование для верификации этих заболеваний. Полученные данные были использованы для обучения классификационных моделей машинного обучения.

2. Сравнительный анализ метаболомного профиля на разных стадиях ХСН, соответствующих этапам ССК, позволил дать характеристику основных патофизиологических процессов на этих этапах. Установлено проградентное изменение ряда метаболитов по мере прогрессирования ССЗ: снижение образования оксида азота (NO) (снижение аргинина и его метаболитов), активация воспаления (повышение метаболитов катаболизма триптофана, повышение метионина), нарастание окислительного стресса (альтернация сульфоксид метионина, цитруллина, орнитина), смещение энергетического метаболизма в сторону снижения обмена жирных кислот (повышение ацилкарнитинов) и увеличения анаплероза (изменение метаболитов глутамин-орнитин-пролинового цикла) и гликолиза (снижение таурина, аланина). Алгоритм машинного обучения на основе метаболомного профилирования дает возможность с

высокой точностью дифференцировать стадии ХСН по этапам ССК, что позволяет предложить методику как новый диагностический метод.

3. Сходство метаболомных профилей пациентов с ФВЛЖ < 40% и пациентов с ФВЛЖ 41% – 49% указывает на патофизиологическую общность СНунФВ и СНнФВ. Для СНсФВ характерно преобладание процессов, связанных с оксидативным стрессом, в то время как для СН и ФВ < 50% характерна активация воспаления и снижение энергетического метаболизма обмена жирных кислот. Алгоритм машинного обучения на основе метаболомного профилирования дает возможность с высокой точностью дифференцировать пациентов с СНсФВ и пациентов с ФВ < 50% (AUC ROC 0,96), что позволяет рекомендовать эту методику для диагностики СНсФВ.

4. При помощи иерархической кластеризации на основе метаболомного профилирования выделены четыре метаболомных фенотипа ХСН (AUC ROC 0,96), потенциально отражающих различия в патофизиологии. Установлены клинические характеристики метаболомных кластеров, позволяющие разделить пациентов на 4 фенотипа: фенотип «СНсФВ», «метаболический фенотип», фенотип «ишемическая кардиомиопатия» и фенотип «тяжелая декомпенсация сердечной недостаточности». Предложен персонализированный подход к ведению пациентов, относящихся к разным метаболомным фенотипам ХСН.

5. Анализ выживаемости показал важность изменения траектории ФВ как фактора предсказания неблагоприятных клинических исходов. Альтернатива ФВ в сторону снижения на $\geq 5\%$ ассоциирована с 3-кратным повышением риска смерти от всех причин. Метаболомный фенотип «ишемическая кардиомиопатия» является независимым предиктором неблагоприятного прогноза и ассоциирован с 2,9-кратным повышением риска смерти.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам паспорта кардиологии 3, 5, 10, 13.

Степень достоверности и апробация результатов

Всесторонний анализ проведенных ранее научно-исследовательских работ подтверждает достоверность информации об актуальности работы и обоснованности выбранных методик исследования. С учетом расчета выборки в исследование было включено достаточное количество участников для анализа полученных результатов. Достоверность полученных данных подтверждается использованием современной методики метаболомного профилирования, включившего количественный анализ 93 эндогенных метаболитов в плазме пациента, с инструментальным анализом на тройном квадрупольном масс-спектрометре Waters TQ-S-micro (Waters Corp, Милфорд, Коннектикут, США) и анализом жидкостной хроматографии с

тандемной масс-спектрометрией. Применяемые методы были валидированы в соответствии с рекомендациями по валидации биоаналитических методов. Достоверность данных подчеркивается аналогичными данными, полученными исследователями других стран, в другой популяции. Кроме того, используемые в работе статистические методики с применением МО позволяют с высокой точностью описать закономерности, полученные в ходе научно-исследовательской работы. Достоверность научных положений и выводов диссертации обеспечена клинической апробацией результатов и публикацией результатов в российских и международных базах данных, включая высокорейтинговые журналы.

Основные результаты диссертации представлены в виде 32 докладов (17 устных и 15 постерных) на Российских национальных конгрессах кардиологов (Москва, 2020, 2021, 2022, 2023 гг.), национальных конгрессах «Сердечная недостаточность» (Санкт-Петербург, 2020 и 2023 гг.), Европейском конгрессе по сердечной недостаточности (Heart Failure Congress 2018–2020 гг., 2024 г.), I Международном конгрессе «Генетика и сердце» (Москва, 2020 г.), X Междисциплинарной научно-практической конференции Московского городского научного общества терапевтов (Москва, 2020 г.), XXV юбилейном кардиологическом форуме с международным участием «Неделя здорового сердца в Нижнем Новгороде» (онлайн-формат, 2021 г.), научно-практической конференции кардиологов Тюменской области (онлайн-формат, 2021 г.), международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2021 г., 2024 г.), XXVII Международной научно-практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни» (Москва, 2022 г.), форуме молодых кардиологов «Движение вверх» (Москва, 2023 г.), совете экспертов «Путь пациента с хронической сердечной недостаточностью: взгляд терапевта, кардиолога и гериатра» (Москва, 2023 г.), Всероссийской научно-практической конференции «Медицинская весна» (Москва, 2023 г.), Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2023 г.), Сеченовском международном биомедицинском саммите: «Мегатренды в биомедицине» (Москва, 2023 г., 2024 г.), I Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Метаболомные исследования в медицине и фармации» (Москва, 2024 г.), Международной конференции «Инновационные подходы к решению проблем современной кардиологии» (Узбекистан, 2024 г.), конференции Американской кардиологической ассоциации (Индия, 2024 г.).

Результаты исследования подтверждены патентом RU 2 814 392 C1. «Способ диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса». Заявка 2023116406, дата начала отсчета срока действия патента – 22.06.2023, дата регистрации – 28.02.2024.

Личный вклад автора

Вклад соискателя ученой степени заключается в выстраивании собственной концепции идеи исследования, постановке цели и задач, планировании и координации этапов исследования, поиске информационных ресурсов в базах данных eLibrary, Pubmed, «КиберЛенинка» академия Google, Human metabolom Database, обзоре научной литературы, выборе объекта исследования, разработке методологии и дизайна исследования, проведении обследования участников, анализе и интерпретации данных, формулировании выводов, разработке алгоритмов и практических рекомендаций.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 39 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 10 научных статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed (из них 4 Q1), 6 иных публикаций, 1 монография, 1 патент, 18 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 8 зарубежных конференций).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 234 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, включающего 238 источников, среди которых 53 отечественных и 185 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 47 рисунками и 47 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе клиники госпитальной терапии имени А.А. Остроумова ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского Университета) и на базе Городской клинической больницы им. А.К. Ерамишанцева. Метаболомное профилирование выполнялось в Лаборатории фармакокинетики и метаболомного анализа Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского Университета). Набор пациентов осуществлялся в период с сентября 2017 г. по декабрь 2023 г. и был начат в рамках совместной научно-исследовательской работы с Коробковой Екатериной Олеговной по гранту РФФИ №18-315-00135.

Критерии включения и невключения в исследование, критерии исключения

В исследование **включались** здоровые добровольцы, пациенты с АГ и/или ИБС, а также пациенты с ХСН, осложнившей течение этих заболеваний, возрастом старше 18 лет при наличии письменного информированного согласия на участие в исследовании. Всего в исследование включено 498 человек: 218 пациентов с ХСН, 108 пациентов с АГ, 89 пациентов с ИБС и 83 здоровых добровольцев (рисунок 1).

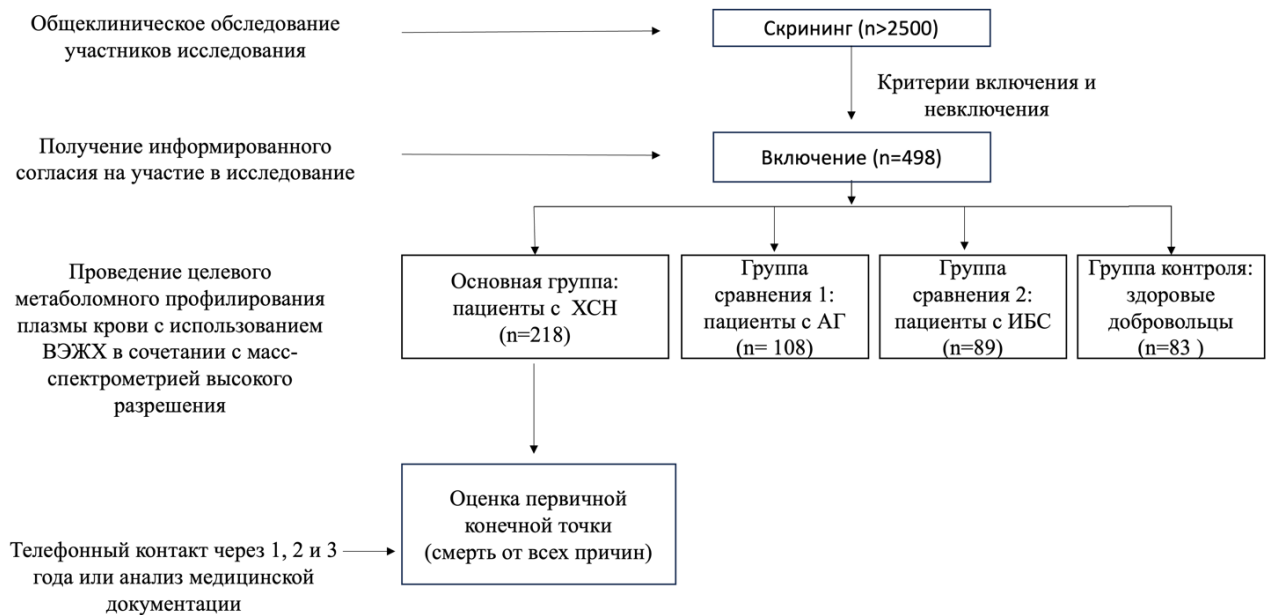


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В исследование **не включались** пациенты в соответствии со следующими критериями: острые формы ишемической болезни сердца (острый коронарный синдром, инфаркт миокарда); наследственные и приобретенные (токсическая, воспалительная, стресс-индуцированная, послеродовая) кардиомиопатии; подтвержденный МРТ острый, рецидивирующий или хронический миокардит, перикардит; врожденные и приобретенные пороки сердца; острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторная ишемическая атака в течение предшествующих 6 месяцев; острая почечная недостаточность, хроническая болезнь почек (ХБП) 5 стадии; хроническое легочное сердце; бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких; тяжелые нарушения функции печени (синдром цитолиза и явления печеночно-клеточной недостаточности); язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки в фазе обострения; хронический панкреатит в фазе обострения; злокачественные новообразования; гипертиреоз; синдром Иценко-Кушинга, сахарный диабет 1 типа; СД 2 типа в стадии декомпенсации; тромбоцитопении любого генеза, геморрагический синдром; хронические вирусные и бактериальные инфекции; системные, аутоиммунные заболевания; психическое

заболевание; злоупотребление алкоголем или применение наркотических веществ; вегетарианская диета; беременность, лактация.

Критериями исключения являлись отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании или развитие событий, входящих в критерии невключения.

Всем пациентам проводились сбор жалоб и анамнеза, анализ медицинской документации, физикальное обследование, кардиологические лабораторные и инструментальные исследования, шестиминутный шаговый тест (6ШТХ), пациентам группы ХСН проводилась оценка по шкале клинического состояния. После трехдневного периода прекращения приема витаминов и пищевых добавок проводился дополнительный забор крови для дальнейшего проведения метаболомного профилирования. Для количественного анализа целевых метаболитов были выбраны методы высокоэффективной жидкостной хроматографии на оборудовании Waters Acquity I с масс-спектрометром Waters TQ-S-micro (Waters Corp, Милфорд, США) и масс-спектрометрии высокого разрешения на оборудовании Waters TQ-S-micro (Waters Corp, Милфорд, США). Обработка метаболомных данных проводилась с применением программного обеспечения Target Lynx (Уотерс, Массачусетс, США). Для идентификации метаболитов были применены сервисы библиотеки масс-спектральной информации Golm Metabolome Database. Для понижения размерности данных применялся метод главных компонент. Затем оценивалось влияние различных факторов, и с учетом значимого влияния возраста была выполнена поправка данных на возраст. Для поиска нелинейных взаимосвязей между метаболитами был применен анализ с помощью корреляционных сетей. Далее выполнялось построение моделей МО. Для каждой модели подбирался оптимальный алгоритм из пяти наиболее часто используемых: логистическая регрессия, метод опорных векторов, k-ближайших соседей, случайный лес и градиентный бустинг. Для группы ХСН спустя 1, 2 и 3 года от включения пациента в исследование оценивалось развитие первичной конечной точки, которой являлась смерть от всех причин.

Результаты исследования

Демографические характеристики и сопутствующие заболевания изучаемых групп представлены в таблице 1. Все пациенты группы ХСН были включены в исследование в момент госпитализации с признаками декомпенсации ХСН: 67% пациентов имели отеки, 36,2% – ортопноэ, 40,36% – одышку. По ФВ пациенты группы ХСН разделялись на подгруппы: СНнФВ (n=81; 37,0%); СНунФВ (n=50; 23%); СНсФВ (n=50; 40,0%). По данным опроса и шестиминутного теста ходьбы (6ШТХ), 47,9% пациентов имели IV ФК; 33% - III ФК по NYHA, 19,1% - II ФК по NYHA. Уровень NT-proBNP, пг/мл у пациентов с синусовым ритмом составлял 1372 [337; 2947] пг/мл, у пациентов с ФП – 2396 [980; 3262] пг/мл.

Таблица 1 – Демографические характеристики, сопутствующие заболевания, ассоциированные состояния пациентов с ССЗ

Показатели	Группа					Критерий p
	Контроль ⁰ (n=83)	ХСН+АГ ¹ (n=43)	ХСН+ИБС ² (n=175)	АГ ³ (n=108)	ИБС ⁴ (n=89)	
	Абс. и % или Me и [Q ₁ – Q ₃]					
Пол, n (%) (мужчины)	35 (42,2)	16 (37,2)	116 (66,6)	53 (49,1)	43 (48,3)	0,001* p ₀₋₂ =0,016* p ₁₋₂ =0,025 p ₁₋₂ =0,003 p ₂₋₃ =0,021 p ₂₋₄ =0,021
Возраст, лет	31,0 [26,0-44,0]	70,0 [64,0-74,0]	68,0 [63,0-72,0]	62,0 [52,0-68,0]	67,0 [62,0-73,0]	<0,001* p _{0-1,2,3} <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001
ИМТ, кг/м ²	24,028 [23,2;24,84]	34,7 [32,53;36,89]	31,49 [30,52;32,46]	30,42 [29,44;31,4]	29,95 [28,8;31,07]	<0,001* p ₁₋₂ <0,007 p ₁₋₃ <0,002 p ₁₋₄ <0,001
Ожирение, n (%)	-	31 (72,1)	89 (50,9)	52 (48,1)	48 (53,9)	0,053
ОНМК, n (%)	-	8 (18,6)	28 (16,0)	1 (2,5)	8 (15,7)	0,134
НТГ, n (%)	-	5 (11,6)	36 (20,6)	13 (13,1)	12 (14,6)	< 0,000001* p ₃₋₄ = 0,035 p ₃₋₂ < 0,000
СД, n (%)	-	13 (30,2)	79 (45,1)	15 (15,2)	28 (34,1)	< 0,001* p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ =0,004
ФП, n (%)	-	27 (62,8)	110 (62,9)	11 (10,2)	24 (27,0)	0,002* p ₂₋₃ =0,002 p ₃₋₄ =0,009
COVID, n (%)	-	6 (14,0)	46 (26,3)	8 (8,2)	14 (27,5)	< 0,001
ПИКС, n (%)	-	-	125 (71,4)	-	37 (45,1)	< 0,001
БАП, стентирование в анамнезе, n (%)	-	-	46 (26,3)	-	34 (38,2)	0,046
АКШ, n (%)	-	-	13 (7,4)	--	6 (8,1)	0,854

На момент включения в исследование все пациенты с ХСН (100%) находились на терапии ингибиторами ренин-ангиотензин альдостероновой системы, из них 42,7% находились на терапии ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитором (АРНИ), 36,7% – ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и 26,6% блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА). Бета-блокаторы получало 86% пациентов с ХСН, АМКР получали 73,4%

пациентов. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа получали 17% пациентов (Таблица 2).

Таблица 2 – Исходная терапия пациентов групп ХСН, АГ и ИБС

Лекарственный препарат	Группа			Критерий p
	ХСН ¹ (n=218)	АГ ² (n=108)	ИБС ³ (n=89)	
	Абс. и %	Абс. и %	Абс. и %	
иАПФ	80 (36,7)	60 (61,2)	42 (48,8)	< 0,001* p ₁₋₂ < 0,001
АРА	55 (25,2)	24 (24,2)	21 (24,4)	0,978
АРНИ	76 (42,7)	0 (0,0)	2 (3,9)	< 0,001* p ₁₋₂ = 0,003 p ₁₋₃ < 0,001
БАБ	188 (86,2)	48 (48,5)	60 (69,8)	< 0,001* p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,002 p ₂₋₃ = 0,003
иНГКТ2	37 (17,0)	0 (0,0)	8 (15,7)	0,019* p ₁₋₂ = 0,015 p ₂₋₃ = 0,017
АМКР	160 (73,4)	3 (3,0)	18 (20,9)	0,001 p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001
Диуретики	166 (76,1)	45 (41,6)	26 (29,2%)	0,001 p ₁₋₂ < 0,00001 p ₁₋₃ < 0,000002 p ₂₋₃ < 0,043
Амиодарон	16 (7,3)	9 (9,1)	10 (11,6)	0,483
БКК	50 (22,9)	28 (28,3)	25 (29,1)	0,421
Нитраты	2 (0,9)	0 (0,0)	1 (1,2)	0,596
Дигоксин	45 (20,6)	1 (2,5)	1 (2,0)	< 0,001* p ₁₋₂ = 0,012 p ₁₋₃ = 0,004
Статины	121 (55,5)	46 (46,5)	63 (73,3)	< 0,001* p ₁₋₂ = 0,009 p ₂₋₃ < 0,001
Гипогликемические средства	61 (28,0)	13 (13,1)	20 (23,3)	0,015* p ₁₋₂ = 0,011
ПОАК	153 (70,2)	21 (21,2)	29 (33,7)	< 0,001* p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001
Антиагреганты	90 (41,28)	27 (25,0%)	51 (57,3)	< 0,001* p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₂ < 0,001

Для реализации задач исследования был построен дизайн метаболомного анализа, согласно которому создание групп для сравнения определялось конкретной задачей на каждом этапе. На первом этапе сравнивался метаболомный профиль всех участников исследования (группы контроля, АГ, ИБС и ХСН). На втором этапе в анализ вошли только данные пациентов с АГ, ИБС и ХСН. Была проведена перегруппировка участников исследования в соответствии с классификацией ХСН по стадиям сердечно-сосудистого континуума. В третий этап анализа вошли только пациенты группы ХСН, которые были разделены на 3 подгруппы согласно фенотипу ФВ ЛЖ. И, наконец, на 4 этапе проводилась кластеризация пациентов группы ХСН по метаболомному профилю (Рисунок 2).

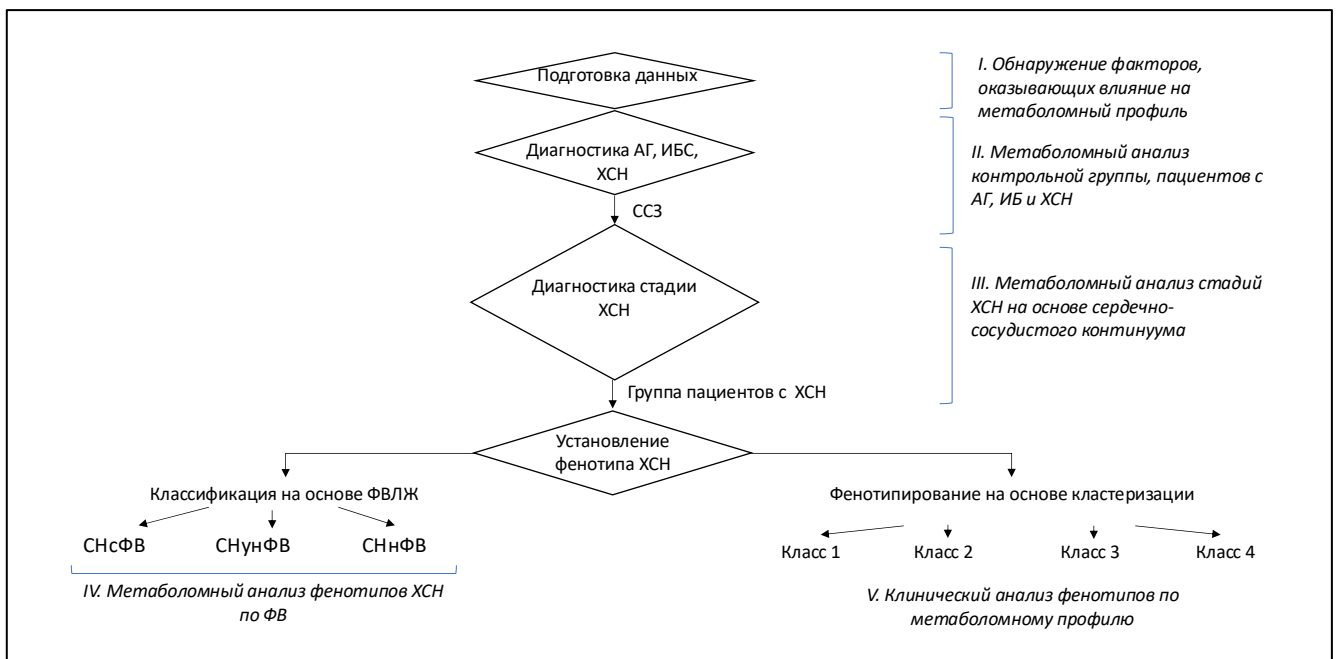


Рисунок 2 – Дизайн метаболомного анализа

Сравнительный метаболомный анализ исследуемых групп (контроль, АГ, ИБС и ХСН)

На первом этапе был проведен анализ 93 метаболитов с использованием метода главных компонент для понижения размерности до двух главных компонент у 4-х основных исследуемых групп (лица без ССЗ, пациенты с АГ, ИБС и ХСН) (Рисунок 3).

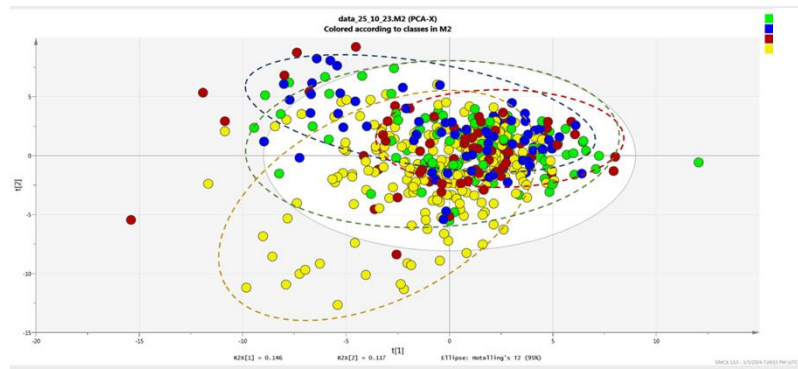


Рисунок 3 – Распределение групп пациентов с помощью метода главных компонент. Зеленый цвет: группа артериальной гипертензии, синий цвет: группа контроля, красный цвет: группа ишемической болезни сердца, желтый цвет: группа хронической сердечной недостаточности

Далее рассматриваемые группы пациентов классифицировали с использованием алгоритма случайного леса. Метрики качества классификационной модели представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Метрики качества классификационной модели разделения пациентов на группы: контроль, АГ, ИБС и ХСН

Матрица ошибок				
	Контроль	АГ	ИБС	ХСН
Контроль	16	0	0	0
АГ	4	13	2	1
ИБС	0	9	5	2
ХСН	0	0	0	43
Точность				0,85
Полнота				0,85
F1-метрика				0,83
Площадь под кривой ошибок				0,96

Данный анализ подтвердил статистически значимое отличие метаболомных профилей участников контрольной группы, пациентов с АГ, ИБС и ХСН. Наиболее значимый вклад в разделение рассматриваемых групп вносят следующие метаболиты, представленные в Таблице 4 (данные получены по результатам перестановочного теста по оценке значимости признаков классификационной модели – mean permutation feature importance).

Таблица 4 – Метаболиты, вносящие вклад в разделение исследуемых групп (контроль, АГ, ИБС и ХСН)

Показатели	Группа				Критерий p *	Вклад метаболита в модель
	Контроль ¹ (n=83)	АГ ² (n=108)	ИБС ³ (n=89)	ХСН ⁴ (n=218)		
	Абс. и % Ме и [Q ₁ – Q ₃]	Абс. и % Ме и [Q ₁ – Q ₃]	Абс. и % Ме и [Q ₁ – Q ₃]	Абс. и % Ме и [Q ₁ – Q ₃]		

Продолжение таблицы 4

С16-1-ОН	-0,001 [0,005; 0,003]	-0,001 [-0,007; 0,006]	-0,003 [-0,009; 0,002]	-0,008 [-0,011; -0,006]	< 0,000001 p ₃₋₁ = 0,0193 p ₄₋₁ < 0,0000 p ₄₋₂ < 0,0000 p ₄₋₃ < 0,0000	0,132
Серотонин	-0,03 [-0,08; 0,12]	-0,07 [-0,16; 0,18]	-0,17 [-0,22; -0,03]	-0,22 [-0,25; -0,16]	< 0,000000 p ₂₋₁ = 0,0281 p ₃₋₁ < 0,0000 p ₄₋₁ < 0,0000 p ₃₋₂ = 0,0002 p ₄₋₂ < 0,0000 p ₄₋₃ = 0,0000	0,082
5- Метокситри птамин	0,009 [-0,002; 0,021]	-0,007 [-0,017; 0,003]	-0,019 [-0,030; -0,008]	-0,075 [-0,082; -0,069]	< 0,000001 p ₄₋₁ < 0,0000 p ₄₋₂ < 0,0000 p ₄₋₃ < 0,0000	0,030
Норадренал ин	-0,01 [-0,72; 0,52]	-0,36 [-1,12; -0,21]	-0,58 [-1,70; -0,10]	-1,48 [-1,71; -1,08]	< 0,000001 p ₂₋₁ = 0,0293 p ₃₋₁ = 0,0000 p ₄₋₁ < 0,0000 p ₃₋₂ = 0,0293 p ₄₋₂ < 0,0000 p ₄₋₃ < 0,0000	0,027
Цитидин	0,001 [-0,003; 0,005]	0,001 [-0,003; 0,004]	-0,007 [0,002; -0,011]	-0,008 [-0,011; -0,006]	< 0,000001 p ₂₋₁ < 0,000 p ₃₋₄ < 0,0000 p ₄₋₁ < 0,0000 p ₃₋₂ = 0,0032 p ₄₋₂ < 0,0000	0,024
Триптамин	0,000 [-0,000; 0,001]	-0,001 [-0,000; 0,001]	-0,001 [-0,001; 0,000]	0,001 [-0,001; 0,001]	< 0,000001 p ₂₋₁ < 0,0000 p ₃₋₁ < 0,0000 p ₄₋₁ < 0,0000 p ₄₋₂ = 0,0238	0,010
Уридин	0,10 [-0,083; 0,48]	-0,91 [-1,69; -0,01]	-1,32 [-1,97; -0,77]	-1,88 [-2,18; -1,57]	< 0,000001 p ₂₋₁ < 0,0000 p ₃₋₁ < 0,0000 p ₄₋₁ < 0,0000 p ₃₋₂ = 0,0187 p ₄₋₂ < 0,0000 p ₄₋₃ = 0,0000	0,009
Гистамин	0,022 [0,007; 0,037]	-0,111 [0,007; -0,123]	-0,140 [-0,154; -0,126]	-0,164 [-0,172; -0,155]	< 0,000001 p ₂₋₁ < 0,0000 p ₃₋₁ < 0,0000 p ₄₋₁ < 0,0000 p ₃₋₂ = 0,0095 p ₄₋₂ < 0,0000 p ₄₋₃ = 0,0251	0,008

Продолжение Таблицы 4

Таурин	0,39 [-4,88; 12,62]	-5,51 [-10,95; 7,87]	-9,44 [-12,89; -0,91]	-9,19 [-13,624; -3,404]	< 0,000001 p ₂₋₁ = 0,0018 p ₃₋₁ < 0,0000 p ₄₋₁ < 0,0000 p ₃₋₂ = 0,0094 p ₄₋₂ = 0,0000	0,008
Ксантуреновая кислота	-0,002 [-0,006; 0,007]	0,001 [-0,005; 0,010]	0,001 [-0,006; 0,009]	0,003 [-0,005; 0,015]	0,0263 p ₄₋₁ = 0,0188	0,007
Антралиловая кислота	0,165 [-0,024; 0,0353]	0,148 [-0,013; 0,308]	0,270 [0,091; 0,450]	0,007 [-0,101; 0,116]	< 0,000001 p ₂₋₁ = 0,0004 p ₃₋₁ = 0,0054 p ₄₋₁ < 0,0000 p ₄₋₃ = 0,0296 p ₄₋₂ < 0,0000 p ₄₋₃ < 0,0000	0,006
Метанефрин	-0,001 [-0,003; 0,004]	-0,002 [-0,004; 0,001]	-0,002 [-0,004; 0,003]	0,000 [-0,003; 0,004]	0,0137 p ₄₋₂ = 0,0116	0,006
Серин	-0,43 [-22,62; 38,95]	-14,54 [-32,82; 11,27]	-13,55 [-26,70; 11,17]	-3,70 [-18,88; 12,60]	0,0078 p ₁₋₂ = 0,0242	0,006
C6-DC	-0,002 [-0,003; 0,002]	-0,003 [-0,005; 0,003]	-0,004 [-0,005; -0,001]	-0,004 [-0,005; -0,002]	< 0,000001 p ₂₋₁ = 0,0149 p ₃₋₁ < 0,0000 p ₄₋₁ < 0,0000 p ₃₋₂ = 0,0086 p ₄₋₂ = 0,00	0,006
Аргинин	4,05 [-10,0; 25,37]	0,92 [-14,08; 18,09]	1,44 [-9,67; 12,37]	-6,83 [-16,85; 11,59]	0,0028 p ₁₋₄ = 0,0048	0,005
Аспарагин	8,33 [-32,69; 30,35]	5,20 [-28,61; 38,08]	14,80 [-6,67; 59,74]	13,06 [-17,40; 52,64]	0,01746	0,005
Бетаин	0,28 [-4,08; 5,06]	4,48 [-0,27; 13,41]	11,22 [4,76; 18,67]	14,58 [8,13; 24,51]	< 0,000001* p ₁₋₂ = 0,0023 p ₁₋₃ < 0,0000 p ₄₋₁ < 0,0000 p ₃₋₂ = 0,0023 p ₂₋₄ < 0,0000 p ₄₋₃ = 0,0082	0,005
Гистидин	-0,29 [-11,57; 25,93]	3,94 [-18,00 ; 18,73]	-1,61 [-10,67 ; 25,05]	2,15 [-13,07 ; 14,75]	0,7773	0,005
C10-1	0,006 [-0,01; 0,04]	-0,003 [-0,02;0,02]	-0,003 [0,07; 0,03]	0,002 [0,01;0,0]	0,1943	0,005

Продолжение Таблицы 4

Мелатонин	0,000 [-0,001; 0,003]	-0,005 [-0,008; 0,000]	-0,007 [-0,01; -0,002]	-0,009 [-0,01; -0,006]	< 0,000001 p ₂₋₁ = 0,0000 p ₃₋₁ < 0,0000 p ₄₋₁ < 0,0000 p ₃₋₂ = 0,0068 p ₄₋₂ < 0,0000 p ₄₋₃ = 0,0068	0,004
Аспаргатная кислота	1,01 [-3,10; 5,30]	2,18 [-1,23;7,18]	1,98 [-1,93; 5,66]	1,53 [-1,68; 6,12]	0,4482	0,003
Карнозин	0,001 [-0,005; 0,006]	0,000 [-,005; 0,005]	-0,007 [- 0,012;- 0,002]	-0,016 [- 0,019;- 0,013]	< 0,000001* p ₂₋₁ = 0,0000 p ₃₋₁ < 0,0000 p ₄₋₁ < 0,0000 p ₄₋₂ < 0,0000 p ₄₋₃ = 0,0000	0,002
Глицин	-1,06 [-37,87; 62,89]	-65,46 [-99,88; -13,71]	-64,99 [-94,91; -29,32]	-75,18 [-105,62; -35,94]	< 0,000001 p ₂₋₁ < 0,0000 p ₃₋₄ < 0,0000 p ₄₋₁ < 0,0000	0,002
3-ОН-антраниловая кислота	-0,01 [-0,04; 0,04]	-0,01 [-0,03;0,02]	0,02 [-0,03; 0,09]	-0,01 [- 0,03; 0,11]	0,0168	0,001
C0	-2,20 [-8,52; 5,53]	0,44 [-6,71; 12,40]	1,47 [-4,39; 11,93]	4,84 [-4,82; 16,47]	0,0015 p ₄₋₁ = 0,0007	0,001
Примечание: * критерий p с поправкой на множественное сравнение методом Бонферрони; C0-L – карнитин, C6-DC – адипоилкарнитин, C10-1 – деценоилкарнитин, C16-ОН – 3-гидроксигексадеканойлкарнитин.						

Установлено, что концентрации 12 метаболитов прогредиентно снижались по мере прогрессирования ССЗ: значения серотонина, норадреналина, цитидина, триптамина, уридина, гистамина, таурина, антраниловой кислоты, C6-DC, мелатонина и карнозина были снижены в группе АГ, еще более низкие значения выявлены в группе ИБС и самые низкие в группе ХСН. Обратная зависимость обнаружена для бетаина. Выявлены метаболиты, концентрации которых значимо отличаются в группе ХСН от всех остальных групп, – снижен 5-метокситриптамин и повышена ксантуреновая кислота. Концентрации аргинина и метанефрина были статистически значимо снижены, а концентрация C0 повышена в группе ХСН по сравнению с группой контроля. Повышение концентрации C16-ОН и снижение глицина было выявлено у пациентов с ССЗ по сравнению с группой контроля, при этом основная группа и группы сравнения не различались статистически по уровню этих метаболитов. Уровни гистидина, аспаргатной кислоты и C10-1 не различались в исследуемых группах.

Выявленные изменения свидетельствуют о постепенном нарастании окислительного стресса и воспаления по мере прогрессирования ССЗ.

Анализ групп по стадиям хронической сердечной недостаточности на основе сердечно-сосудистого континуума

Распределение пациентов по этапам сердечно-сосудистого континуума

Все включенные в исследование пациенты с ССЗ были распределены по стадиям ХСН согласно предложенной Российским кардиологическим обществом классификации проекта клинических рекомендаций 2023 г. При распределении большая часть пациентов из группы АГ и часть пациентов из группы ИБС были отнесены к стадии высокого риска ХСН (130 пациентов, 31,9%). Стадия предсердечной недостаточности была представлена преимущественно пациентами из группы ИБС и в меньшей степени пациентами из группы АГ (60 пациентов, 14,7%). Все пациенты группы ХСН были разделены на стадии 1 (n=118; 28,9%) и 2 (n=100; 24,5%) в практически равном соотношении (Рисунок 3).

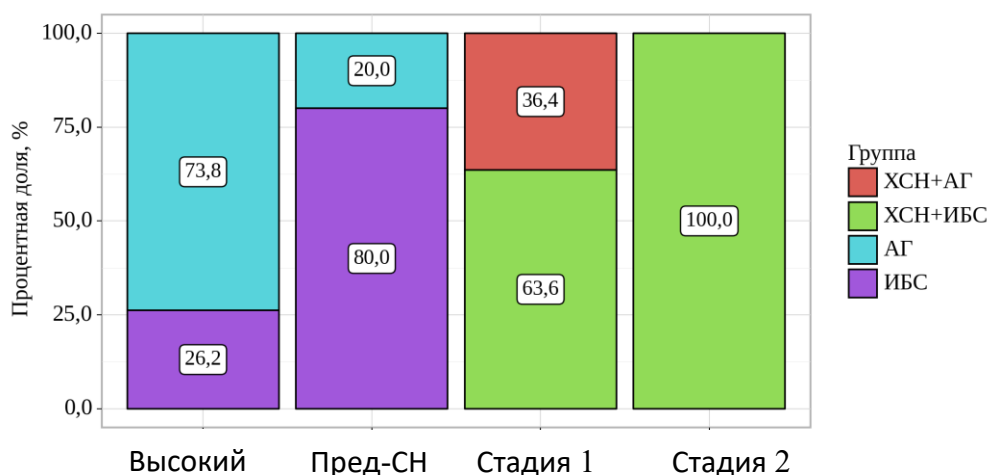


Рисунок 4 – Этиология пациентов с различными стадиями ХСН

В результате проведенного анализа было продемонстрировано, что новая классификация ХСН, предложенная РКО в 2023 г., соответствует ССК и в дальнейшем будет использоваться как один из вариантов разметки для построения классификационных моделей.

Сравнительный метаболомный анализ групп пациентов, распределенных по стадиям сердечной недостаточности на основе сердечно-сосудистого континуума

Группа лиц без признаков ССЗ была исключена из дальнейшего анализа. Последовательно проводился попарный анализ: группа высокого риска – предсердечная недостаточность; предсердечная недостаточность – стадия 1; стадия 1 – стадия 2.

При сравнении метаболитов группы высокого риска ХСН и предсердечной недостаточности выявлено повышение уровня треонина, пантотеновой кислоты, бетаина, симметричного и асимметричного диметиларгинина, креатина, кортизола, аспарагина,

цитруллин, кинуренина, индолмасляной кислоты, 5НТР, хиналоновой кислоты и снижение уровня: глутамина, кармозина, гистамина, аденозина, цитидина, допамина, эpineфрина и норэpineфрина, метионина, диметилглицина, триптамина, серотонина в группе предсердечной недостаточности по сравнению с группой высокого риска ХСН.

Значимые связи между метаболитами на основе взвешенных корреляционных сетей между группой высокого риска ХСН и группой предсердечной недостаточности представлены в Таблице 5. Значимыми считались значения, порог силы корреляции которых был выше 0,7. Далее каждое соотношение проверялось на предмет наличия статистически значимых различий между группами. Значимые соотношения в результате были добавлены в классификационную модель.

Таблица 5 – Значимые связи между метаболитами на основе взвешенных корреляционных сетей между группой пациентов с высоким риском ХСН и группой с предсердечной недостаточностью

Связь метаболит-метаболит	Направление связи	p-corr	Специфичная группа	p-val
Цитидин – Гистамин	Положительная	1	Пред-СН	0,003
C5 – C5-1	Положительная	0,796	Высокий риск СН	0,03
C12 – C12-1	Положительная	0,636	Высокий риск СН	0,048

Примечание: C5 – изовалерилкарнитин, C5-1 – тиглилкарнитин, C 12- додеcanoилкарнитин, C12-1 – додеценоилкарнитин; связь; p-corr – сила связи, p-val – значимость связи.

Потенциальные маркеры – метаболиты, характеризующие различия между группами высокого риска ХСН и предсердечной недостаточности и пригодные для построения моделей, были включены в датасет. Наиболее оптимальным алгоритмом был определен алгоритм случайного леса со следующими гиперпараметрами: (max_depth=10, max_features=40, min_samples_leaf=1, n_estimators=20, random_state=42). Площадь под ROC-кривой составила 0,91 (Рисунок 5). Метрики качества модели представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Метрики качества классификационной модели при рассмотрении групп пациентов с высоким риском ХСН и предсердечной недостаточностью

Случайный лес		
Матрица ошибок		
	Предсердечная недостаточность	Высокий риск СН
Предсердечная недостаточность	7	3
Высокий риск СН	0	21
Точность	0,90	
Полнота	0,90	
F1	0,90	
AUC ROC	0,91	

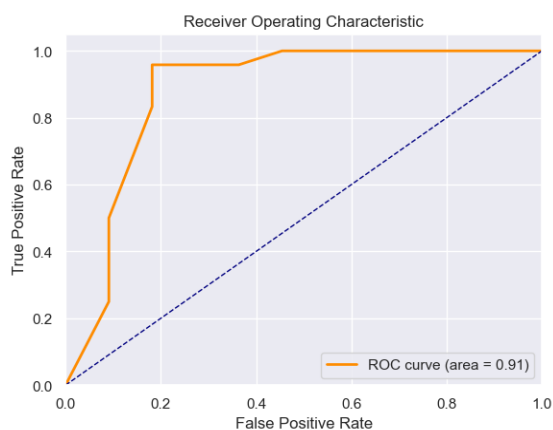


Рисунок 5 – ROC-кривая модели сравнения группы ХСН высокого риска и группы предсердечной недостаточности

Таким образом, классификационная модель демонстрирует хорошую диагностическую значимость для дифференцирования предсердечной недостаточности и высокого риска ХСН.

Сравнительный анализ метаболитов группы предсердечной недостаточности и группы пациентов с ХСН стадии 1 показал повышение уровня пантотеновой кислоты, холина, метионина сульфоксида, ТМАО, ацилкарнитинов: С18-1, С18-ОН, С8-1, С3, С5, С5-ОН и снижение уровня рибофлавина, цитруллина, гомаргинина, индол-3-пропионовой кислоты, 5НТР, серотонина и 5-метокситриптамина, С16-1-ОН, С16-ОН в группе, в подгруппе ХСН стадии 1 по сравнению с предсердечной недостаточностью. Дальнейший анализ позволил выявить значимые корреляционные связи между метаболитами в исследуемых группах (Таблица 7).

Таблица 7 – Значимые связи между метаболитами на основе взвешенных корреляционных сетей между группой добровольцев с предсердечной недостаточностью и группой со стадией 1 ХСН

Связь метаболит-метаболит	Направление корреляции	p-corr	Специфичная группа	p-val
Метионин-сульфоксид – Фенилаланин	Положительная	0,616	Пред-СН	0,021
Холин – Таурин	Положительная	0,604	Пред-СН	0,011
Дофамин – С6-DC	Положительная	0,577	стадия 1	0,016
С10-1 – С14-ОН	Положительная	0,665	Пред-СН	0,048
Примечание: С6-DC – адилоилкарнитин, С 10-1 деценоилкарнитин, С14-ОН – 3-гидроксигексадекадиеноилкарнитин; p-corr – сила связи; p-val – значимость связи.				

На основе выделенных метаболитов была построена классификационная МО. Наиболее оптимальным алгоритмом был алгоритм случайного леса со следующими гиперпараметрами: max_depth=30, max_features=20, min_samples_leaf=1, n_estimators=20, random_state=42. Модель продемонстрировала высокую точность с площадью под ROC-кривой – 0,97 (Таблица 8, Рисунок 6).

Таблица 8 – Матрица ошибок и метрики качества модели сравнения пациентов с предсердечной недостаточностью и ХСН стадии 1

Случайный лес		
Матрица ошибок		
	Предсердечная недостаточность	Стадия 1
Предсердечная недостаточность	7	3
Стадия 1	2	21
Точность	0,85	
Полнота	0,85	
F1	0,85	
AUC ROC	0,97	

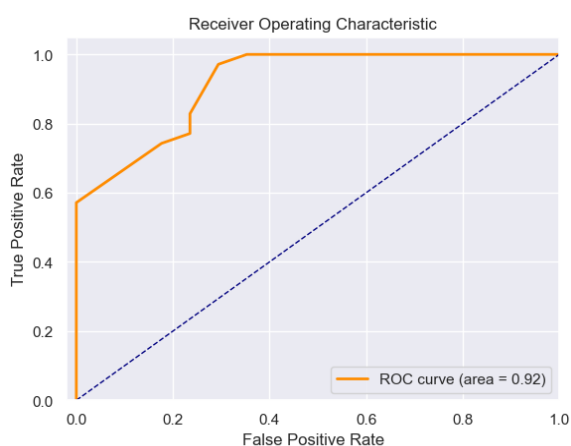


Рисунок 6 – ROC -кривая модели сравнения группы предсердечной недостаточности и группы ХСН стадии 1

Таким образом, модель с очень высокой точностью может дифференцировать пациентов с предсердечной недостаточностью и пациентов с ХСН стадии 1.

Сравнительный анализ метаболитов группы ХСН стадии 1 и группы пациентов с ХСН стадии 2 показал повышение уровня СДМА, метилгистидина: С18-1, С18-2, С16-1, С14-2, С10-2, С5-DC и снижение уровня лизина, таурина, валина, глутамина, глутамата, гистидина, карнозина, аланина, аргинина, гомаргинина, ТМАО, холина, С0, С5, С5-ОН в группе, в подгруппе ХСН стадии 2 по сравнению с ХСН стадии 1.

Классификационная модель для сравнения групп ХСН стадии 1 и ХСН стадии 2 показала менее высокую точность (AUC ROC – 0,81) (Таблица 9, Рисунок 7). Таким образом, представленная классификационная модель говорит о схожести метаболомного профиля пациентов с ХСН 1 и 2 стадиями.

Таблица 9 – Метрики качества модели при сравнении пациентов с ХСН стадии 1 и пациентов с ХСН стадии 2

Случайный лес (max_depth=10, max_features = 40, min_samples_leaf=1, n_estimators=20, random_state=42)		
Матрица ошибок		
	Стадия 1	Стадия 2
Стадия 1	22	9
Стадия 2	7	17
Точность	0,71	
Полнота	0,71	
F1	0,71	
AUC ROC	0,81	

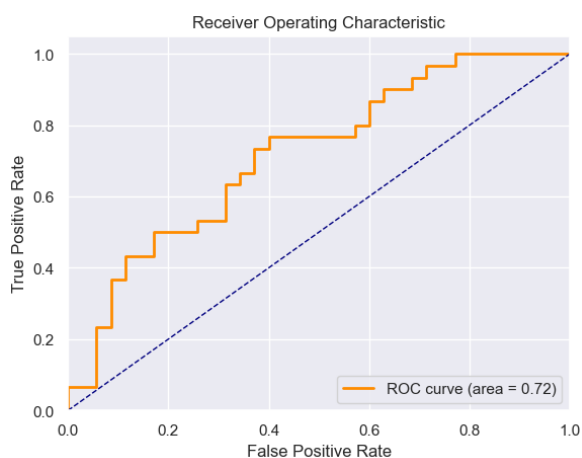


Рисунок 7 – ROC-кривая модели сравнения группы предсердечной недостаточности и группы ХСН стадии 1

Проведенный анализ сравнения метаболомного профиля у пациентов с риском развития ХСН, предсердечной недостаточности, ХСН стадии 1 и стадии 2 позволяет сделать вывод, что метаболомный профиль претерпевает значимые изменения на каждом этапе сердечно-сосудистого континуума. Классификационные модели МО могут с высокой точностью предсказать наличие у пациента предсердечной недостаточности и ХСН стадии 1. В связи с этим модель может использоваться для диагностики ранних стадий ХСН, но малоинформативна для 2 стадии ХСН.

Сравнительный метаболомный анализ у пациентов с различными фенотипами хронической сердечной недостаточности по фракции выброса левого желудочка

Дальнейший сравнительный анализ фенотипов ХСН по ФВ проводился для группы пациентов с ХСН, соответствующей универсальному определению. Для построения моделей был выбран алгоритм случайного леса со следующими гиперпараметрами: max_depth=10, max_features=20, min_samples_leaf=1, n_estimators=50, random_state=42. Метрики качества классификации представлены в Таблице 10 и на Рисунке 7.

Таблица 10 – Матрица ошибок и метрики качества модели

Случайный лес			
max_depth=10, max_features = 20, min_samples_leaf=1, n_estimators=50, random_state=42			
	СНсФВ	СНнФВ	СНунФВ
СНсФВ	15	2	0
СНнФВ	7	8	1
СНунФВ	4	3	3
Точность	0,60		
Полнота	0,60		
F1	0,58		
AUC ROC	0,76		

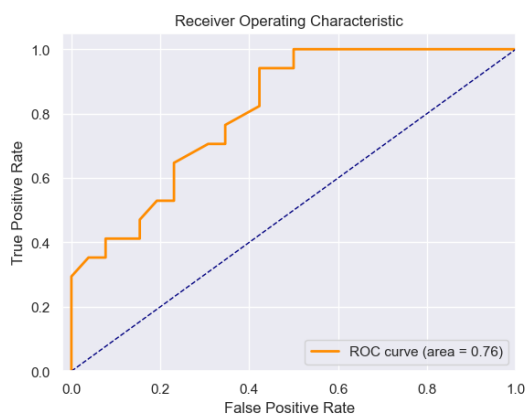


Рисунок 8 – ROC-кривая модели сравнения группы предсердечной недостаточности и группы ХСН стадии 1

В результате была получена относительно слабая точность классификации (AUC ROC – 0,74; точность – 0,60). Тогда была выдвинута гипотеза о том, что метаболомный профиль при фенотипе СНнФВ и СНунФВ может быть схож, но значительно отличаться от профиля при СНсФВ. Для проверки этой гипотезы была построена классификационная модель с группами СНсФВ и объединенная группа СНнФВ+СНунФВ. Новая модель продемонстрировала более точный результат (точность – 0,81; AUC ROC – 0,92) (Таблица 11, Рисунок 9).

Таблица 11 – Матрица ошибок и метрики качества модели сравнения пациентов с СНсФВ и пациентов с СНнФВ + СНунФВ

Случайный лес		
max_depth=10, max_features=20, min_samples_leaf=1, n_estimators=50, random_state=42		
	СНсФВ	СНнФВ + СНунФВ
СНсФВ	14	3
СНнФВ + СНунФВ	5	21
Точность	0,81	
Полнота	0,81	
F1	0,81	
AUC ROC	0,92	

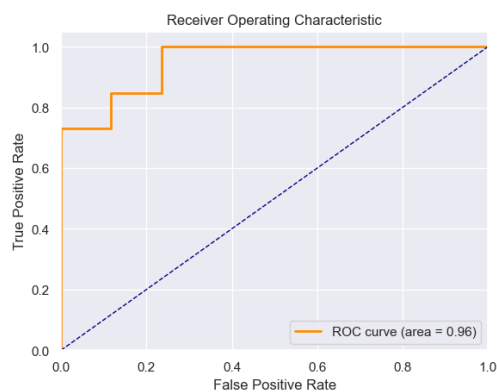


Рисунок 9 – ROC-кривая модели сравнения группы СНсФВ и группы пациентов с СНнФВ + СНунФВ

Принимая во внимание тот факт, что СНунФВ клинически имеет общие черты как с СНнФВ, так и с СНсФВ, была построена альтернативная модель с разметкой СНнФВ в сравнении с СНсФВ+СНунФВ. Анализ продемонстрировал низкое качество данной модели с площадью под ROC-кривой – 0,67 (Таблица 12, Рисунок 10).

Таблица 12 – Матрица ошибок и метрики качества модели сравнения пациентов с СНнФВ и пациентов с СНсФВ + СНунФВ

Логистическая регрессия		
C=0,005, penalty = 'l2'		
	СНсФВ+СНунФВ	СНнФВ
СНсФВ+СНунФВ	23	4
СНнФВ	9	7
Точность	0,70	
Полнота	0,70	
F1	0,68	
AUC ROC	0,67	

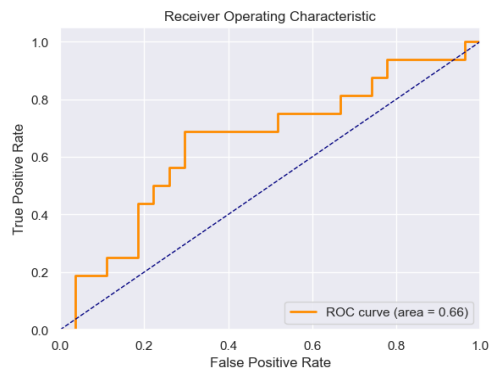


Рисунок 10 – ROC-кривая модели сравнения группы СНнФВ и группы пациентов с СНсФВ + СНунФВ

В этой связи было принято решение применять разметку, разделяющую группу пациентов с СНсФВ и объединенную группу пациентов с СНнФВ и пациентов СНунФВ.

Подгруппа СНсФВ характеризовалась повышением содержания аминокислот (серина, лизина, таурина, глутамата, гистидина, метионина, норэпинефрина, холина, аспартата, аргинина, орнитина), метаболитов индольного пути катаболизма триптофана (индол-3-уксусной кислоты, индол-3-пропионовой кислоты), среднепочечных ацилкарнитинов (C8-1, C5-DC, C5-ОН) и снижением содержания треонина, глутамина, рибофлавина, бетаина, диметилглицина, СДМА и АДМА, индолмасляной кислоты, триптофана, кинуренина, кинуреновой кислоты, 3-ОН-антраниловой кислоты, хинолоновой кислоты, 5НТР, 5-метокситриптамина, длинноцепочечных ацилкарнитинов C14, C14-1, C14-2, C14-ОН, C16, C16-1, C16-1-ОН, C18-1, C18-2, среднепочечных C6-DC, C8, C10-1, C10-2, C12, C12-1 и короткоцепочечных C2, C5-1 ацилкарнитинов.

Модель продемонстрировала AUC ROC – 0,96. Наиболее значимыми метаболитами, участвовавшими в формировании модели, стали метаболиты катаболизма триптофана, средне- и длинноцепочечные ацилкарнитины, метаболиты катаболизма аргинина, аминокислоты, участвующие в обмене пирувата.

Таким образом, метаболомное профилирование позволило с высокой точностью (AUC ROC – 0,96) дифференцировать пациентов с СНсФВ от пациентов с СНнФВ и СНунФВ, что говорит о патофизиологических различиях СНсФВ и СН с систолической дисфункцией и о возможности применения данного метода для диагностики этого фенотипа ХСН.

Кластеризация пациентов с хронической сердечной недостаточностью на основе метаболомного профилирования

С учетом полученных в ходе исследования данных о возможности использования метаболомного профиля для дифференцирования разных фенотипов и стадий ХСН было предположено, что циркулирующие метаболиты могут явиться детерминантами-классификаторами ХСН. Таким образом, пациенты ХСН были распределены на кластеры при помощи метода кластеризации на основе количественного определения выделенных метаболитов плазмы крови. Были рассмотрены несколько видов кластеризации: k-средняя кластеризация и иерархическая кластеризация. Наилучшее качество было получено для иерархической кластеризации (Рисунок 11).

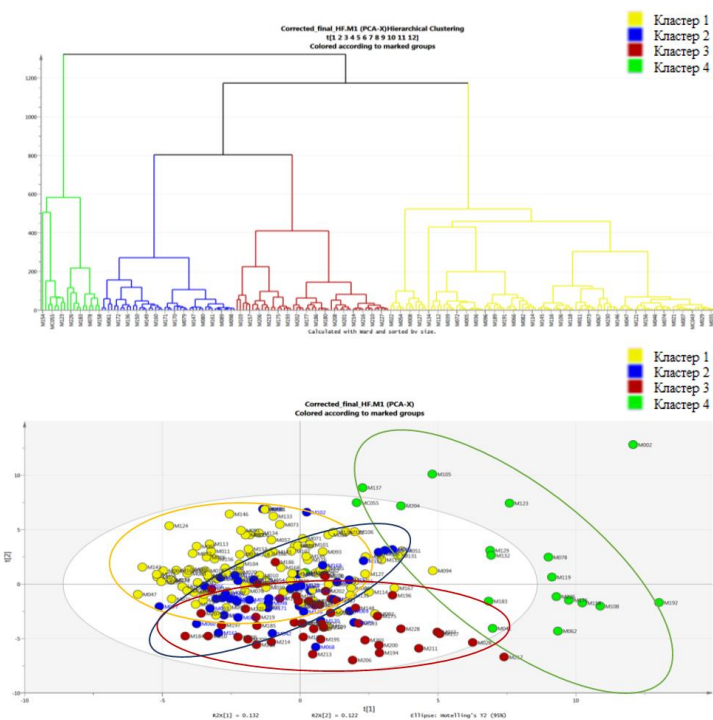


Рисунок 11 – Иерархическая кластеризация на основе первой главной компоненты с разделением на четыре кластера

Для оценки качества новой классификации на основе проведенной кластеризации были получены следующие метрики качества, представленные в Таблице 13. Модель продемонстрировала высокую предсказательную значимость с площадью под ROC-кривой – 0,96 (Рисунок 12).

Таблица 13 – Метрики качества модели новой классификации по фенотипу ХСН на основе результатов иерархической кластеризации

Случайный лес				
	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	Кластер 4
Кластер 1	2	0	0	2
Кластер 2	0	8	0	0
Кластер 3	0	0	10	0
Кластер 4	0	0	0	21
Точность	0.95			
Полнота	0.95			
F1	0.95			
AUC ROC	0.96			

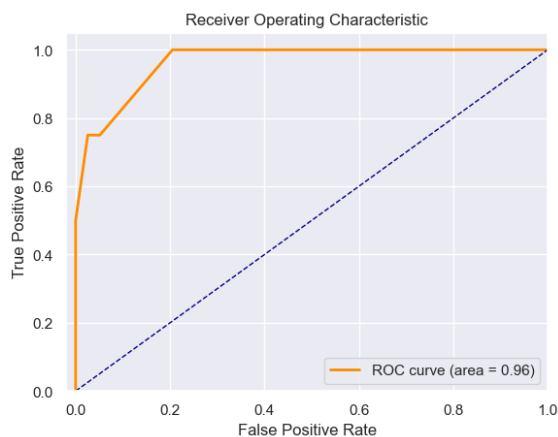


Рисунок 12 – ROC-кривая модели кластеризации по метаболомному профилированию

Далее были выделены 26 наиболее значимых метаболитов для данной классификации, относящихся преимущественно к классу ацилкарнитинов, метаболитов триптофан-кинуренинового и триптофан-серотонинового путей, и несколько аминокислот.

Сравнительный анализ значимых метаболитов в классификационной модели кластеризации

Сравнение кластеров по метаболитам катаболизма триптофана и глутамин-глутаматного цикла представлены на Рисунке 13. Повышение рибофлавина было характерно для кластера 3. Норэпинефрин был статистически значимо повышен в кластере 2 по сравнению со всеми изучаемыми группами, в то время как в кластере 3 были самые низкие значения этого показателя. Кластер 3 характеризовался снижением серина по сравнению с другими подгруппами. Наконец, длинно- и среднецепочечные ацилкарнитины, равно как и метаболиты C5, C5-1, C5-DC, были статистически значимо выше в кластере 4 по сравнению с другими кластерами.

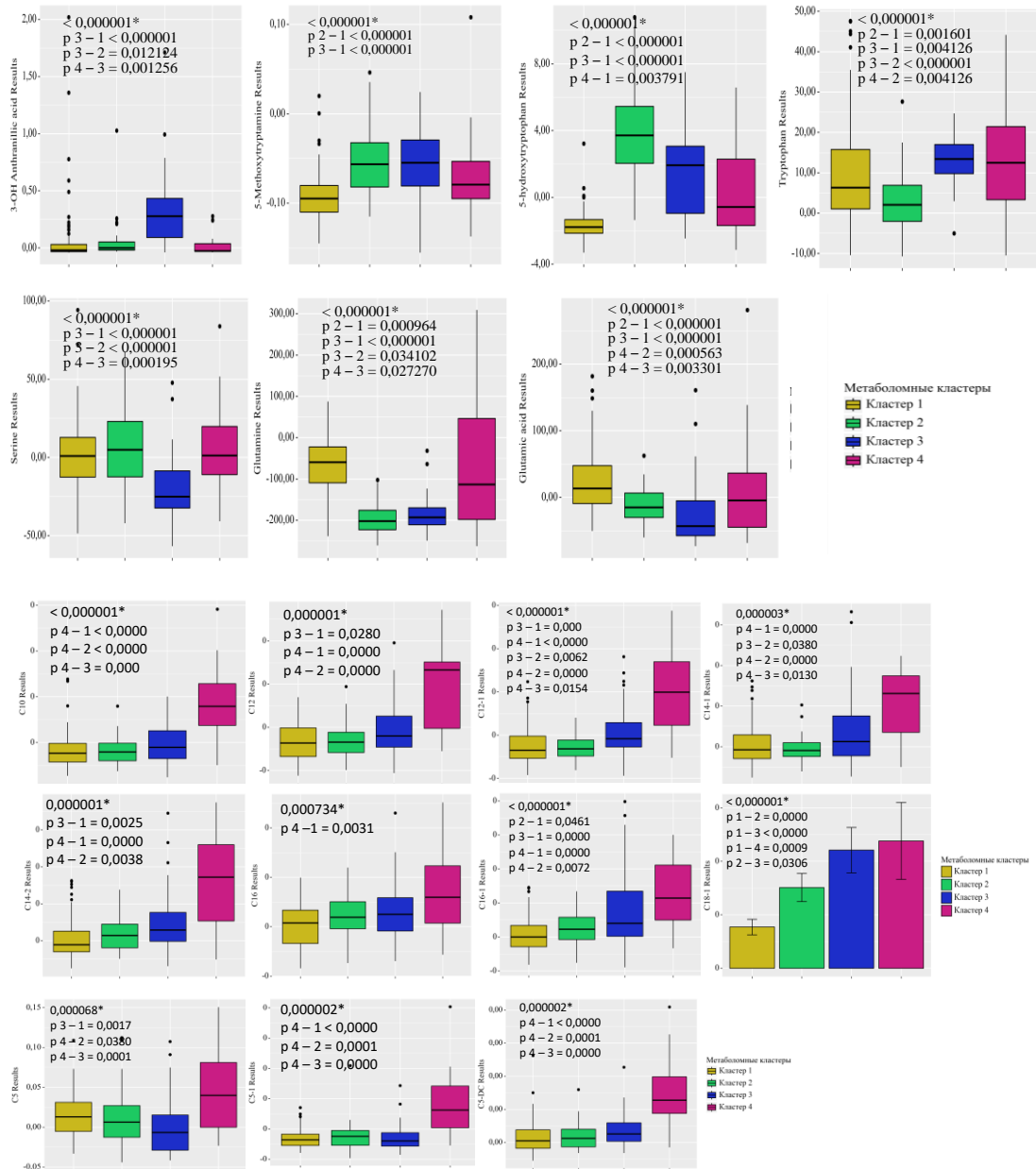


Рисунок 13 – Сравнение уровня метаболитов катаболизма триптофана, глутамин-глутаматного цикла и ацилкарнитинов у пациентов, относящихся к различным метаболомным кластерам

Проведенный анализ позволил описать метаболомный профиль, специфический для каждого кластера и клинического варианта, характерного для этого кластера.

Корреляционный анализ значимых метаболитов с параметрами ремоделирования миокарда

Корреляционный анализ показал наличие значимых связей метаболитов с параметрами ремоделирования миокарда и функциональными изменениями сердца по данным эхокардиографии (Рисунок 14). Полученные данные позволяют сделать предположение, что средне- и длинноцепочечные ацилкарнитины ассоциированы с перегрузкой объемом на фоне гиперволемии, о чем свидетельствует их прямая корреляция с уровнем СДЛА, объемами ЛП и

ПП и расширением НПВ. А хинолоновая кислота, 5-метокситриптамин (5-МТА) и C5-DC в большей степени отражают систолическую дисфункцию и дилатацию ЛЖ.

	3-ОН АК	5-ГТ	5-МТА	Глутамат	Глутамин	Метиани н	Адренал ин	Хинол. Кислота	Рибофла вин	Серин	Триптофа н	Ксантур.к ислота
КДО, Мл	0,029	0,015	0,347	-0,057	-0,042	-0,144	-0,141	0,332	0,119	-0,303	0,099	0,186
КСО, Мл	0,056	0,043	0,335	-0,097	-0,082	-0,183	-0,180	0,416	0,200	-0,299	0,124	0,183
КДР, сМ	0,010	0,017	0,354	-0,090	-0,038	-0,171	-0,133	0,348	0,110	-0,292	0,120	0,209
КСР, сМ	0,039	0,017	0,363	-0,083	-0,056	-0,175	-0,144	0,397	0,169	-0,276	0,143	0,206
МЖП, ММ	0,020	0,023	-0,099	0,030	0,000	0,068	0,067	-0,066	-0,009	0,077	-0,064	-0,083
ТЗС, ММ	-0,018	0,024	-0,066	-0,005	-0,040	0,038	0,145	-0,043	-0,034	0,088	-0,137	-0,133
ИОТС (ЗС)	-0,012	-0,003	-0,290	0,064	0,000	0,144	0,163	-0,261	-0,096	0,242	-0,154	-0,204
ММЛЖ, г	-0,024	-0,002	0,204	-0,024	-0,028	-0,083	-0,031	0,213	0,050	-0,165	0,008	0,091
ИММЛЖ, г/М2	-0,059	0,007	0,113	-0,105	-0,049	-0,081	-0,069	0,167	0,071	-0,072	0,018	0,062
УО, Мл	-0,123	-0,118	0,206	0,137	0,108	-0,040	0,051	0,054	-0,099	-0,188	-0,069	0,122
ФВ, %	-0,145	-0,115	-0,232	0,199	0,167	0,181	0,196	-0,401	-0,238	0,223	-0,155	-0,128
Е/А	0,109	0,107	0,077	-0,013	-0,003	0,004	-0,088	0,034	-0,121	0,027	0,008	0,139
Eml, сМ/с (N>10)	0,200	0,179	0,285	-0,272	0,029	0,016	0,357	-0,115	0,206	0,352	0,231	0,258
Ems, сМ/с (N>8)	0,099	0,045	0,146	-0,159	0,153	0,077	0,304	-0,206	0,245	0,410	0,006	0,239
Е/Ем (N<8)	-0,308	-0,182	-0,187	0,484	0,226	0,407	-0,160	0,146	-0,066	0,074	0,198	0,226
ПЖ БД, сМ	0,121	0,137	0,200	-0,126	-0,203	-0,234	-0,072	0,290	0,113	-0,222	0,127	0,035
ТСПЖ, сМ	-0,208	-0,194	0,031	0,154	0,146	-0,105	-0,014	-0,017	0,013	-0,031	-0,062	0,077
ПЗРЛП, сМ	0,080	0,081	0,268	-0,083	-0,094	-0,106	-0,054	0,239	0,106	-0,212	0,116	0,136
ОЛП, Мл	0,070	0,089	0,292	-0,099	-0,137	-0,113	-0,081	0,261	0,108	-0,214	0,124	0,134
ИОЛП, Мл/М2	0,039	0,086	0,190	-0,203	-0,150	-0,085	-0,155	0,175	0,111	-0,110	0,181	0,135
С ПП, сМ2	0,110	-0,268	0,075	0,292	0,276	0,023	0,143	0,270	0,023	-0,078	-0,200	0,096
ОПП, Мл	0,082	0,059	0,227	-0,085	-0,125	-0,154	-0,132	0,339	0,121	-0,268	0,139	0,150
ИОПП, Мл/М2	-0,036	-0,015	0,065	-0,043	-0,034	-0,024	-0,073	0,115	-0,009	-0,062	0,127	0,064
НПВ, сМ	0,080	0,139	0,327	0,023	-0,083	-0,165	-0,064	0,287	0,121	-0,274	0,139	0,145
СДЛА, ММ,рт.ст.	0,041	0,094	0,150	-0,089	-0,188	-0,214	-0,130	0,301	0,150	-0,217	0,115	0,085

	С10	С12	С12-1	С14	С14-2	С16	С16-1	С18-1	С5-1	С5-DC	С5-ОН	С6-DC	С8-1
КДО, Мл	0,136	0,195	0,230	0,154	0,189	0,078	0,159	0,206	0,166	0,322	-0,100	0,210	-0,217
КСО, Мл	0,155	0,232	0,292	0,225	0,238	0,128	0,235	0,282	0,214	0,365	-0,152	0,250	-0,264
КДР, сМ	0,187	0,256	0,281	0,202	0,206	0,129	0,180	0,240	0,191	0,335	-0,060	0,160	-0,213
КСР, сМ	0,193	0,272	0,328	0,254	0,231	0,139	0,233	0,280	0,194	0,348	-0,110	0,156	-0,234
МЖП, ММ	-0,040	-0,069	-0,037	-0,064	-0,009	0,015	-0,072	-0,085	-0,033	-0,077	0,009	0,000	-0,011
ТЗС, ММ	-0,111	-0,091	-0,076	-0,060	-0,032	0,032	-0,063	-0,039	-0,054	-0,110	-0,037	0,079	-0,065
ИОТС (ЗС)	-0,218	-0,235	-0,247	-0,166	-0,158	-0,054	-0,144	-0,175	-0,173	-0,274	0,021	-0,081	0,090
ММЛЖ, г	0,127	0,166	0,189	0,137	0,182	0,142	0,102	0,133	0,110	0,198	-0,054	0,173	-0,151
ИММЛЖ, г/М2	0,089	0,106	0,106	0,113	0,161	0,114	0,084	0,096	0,034	0,117	-0,041	0,123	-0,114
УО, Мл	0,093	0,029	0,033	-0,098	-0,006	-0,086	-0,092	-0,098	0,001	0,027	0,100	0,014	0,021
ФВ, %	-0,137	-0,228	-0,287	-0,289	-0,261	-0,200	-0,298	-0,360	-0,176	-0,375	0,231	-0,279	0,283
Е/А	0,151	0,108	0,185	0,075	0,233	0,088	0,119	0,197	0,045	0,095	-0,117	0,088	0,038
Eml, сМ/с (N>10)	0,162	0,227	0,298	0,420	0,148	0,287	0,492	0,489	0,029	0,449	-0,029	-0,034	-0,180
Ems, сМ/с (N>8)	0,099	0,047	0,087	0,062	0,143	-0,002	0,165	0,132	0,000	0,042	-0,090	-0,006	-0,093
Е/Ем (N<8)	0,008	0,061	0,058	0,080	-0,041	0,399	-0,050	0,113	0,237	0,209	0,374	-0,278	0,501
ПЖ БД, сМ	0,143	0,237	0,281	0,255	0,290	0,255	0,306	0,358	0,071	0,319	-0,166	0,232	-0,207
ТСПЖ, сМ	0,015	0,027	0,057	0,024	0,013	-0,006	-0,007	-0,076	-0,045	0,051	0,097	-0,116	0,085
ПЗРЛП, сМ	0,094	0,200	0,286	0,244	0,264	0,220	0,300	0,328	0,044	0,201	-0,145	0,192	-0,231
ОЛП, Мл	0,128	0,208	0,302	0,256	0,285	0,195	0,317	0,348	0,048	0,206	-0,206	0,220	-0,207
ИОЛП, Мл/М2	0,048	0,105	0,178	0,195	0,214	0,135	0,265	0,281	-0,060	0,066	-0,157	0,179	-0,180
С ПП, сМ2	0,150	0,189	0,169	0,266	0,054	0,132	0,206	0,083	0,130	0,121	0,054	-0,102	0,183
ОПП, Мл	0,102	0,221	0,324	0,293	0,255	0,240	0,352	0,389	0,057	0,222	-0,144	0,239	-0,199
ИОПП, Мл/М2	0,022	0,119	0,170	0,226	0,171	0,183	0,270	0,270	-0,048	0,075	-0,037	0,070	-0,036
НПВ, сМ	0,144	0,257	0,331	0,323	0,253	0,259	0,363	0,394	0,056	0,220	-0,166	0,130	-0,223
СДЛА, ММ,рт.ст.	0,128	0,249	0,330	0,363	0,343	0,323	0,440	0,461	0,018	0,241	-0,176	0,179	-0,153

Рисунок 14 – Корреляционный анализ значимых для кластеризации метаболитов с эхокардиографическими параметрами (□ - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$))

Клинический анализ групп кластеризации, основанный на метаболомном профилировании

Демографические различия групп кластеризации представлены в Таблице 14. Группы статистически не различались по наличию ожирения, однако кластер 2 характеризовался

наличием ожирения в 67,4% случаев, в то время как доля ожирения в кластерах 3 и 4 составила менее 47%. Статистически значимых различий по степени тяжести ХБП между группами не выявлено, однако кластер 4 характеризовался большим процентом ХБП 3 стадии (72,2%) и статистически значимо более высокими цифрами уровня креатинина, чем во 2 и 1 кластерах (124,0 [103,5; 149,5], $p < 0,05$). Группы не различались по наличию нарушений углеводного обмена и ФП. Постоянная форма ФП чаще встречалась в кластере 4, однако различия между группами были статистически незначимыми ($p = 0,108$). Дислипидемия статистически чаще была установлена в группах 2 и 1, вероятно, это обусловлено более частым приемом статинов в группах 3 и 4. Гиперурикемия встречалась часто во всех группах, однако кластер 4 характеризовался наличием гиперурикемии в 87,5% случаев. ИМ в анамнезе достоверно реже встречался в группе 3 (26,5%) по сравнению с группой 2 (53,5%). В группах 4 и 1 ПИКС был установлен в 31,6% и 47,1 % случаев соответственно.

Таблица 14 – Клиническая характеристика метаболомных кластеров

Показатель	Категории	Кластеризация по метаболомному профилю				p
		Кластер 1 ¹ (n=104)	Кластер 2 ² (n=43)	Кластер 3 ³ (n=49)	Кластер 4 ⁴ (n=18)	
Пол, %	Женский	45 (43,3)	21 (48,8)	11 (22,4)	6 (33,3)	0,037*
	Мужской	59 (56,7)	22 (51,2)	38 (77,6)	12 (66,7)	$p_{2-3} = 0,048$
Ожирение, %		58 (55,8)	29 (67,4)	23 (46,9)	8 (44,4)	0,186
АГ		40 (53,3)	16 (37,2)	11 (22,4)	5 (27,7)	0,208
ХБП, %	Стадия 1	5 (4,8)	0 (0,0)	2 (4,1)	1 (5,6)	0,631
	Стадия 2	39 (37,5)	18 (41,9)	22 (44,9)	4 (22,2)	
	Стадия 3	57 (54,8)	25 (58,1)	24 (49,0)	13 (72,2)	
	Стадия 4	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,0)	3 (2,9)	
Нарушения углеводного обмена, %	НТГ	25 (24,04)	7 (16,27)	4 (8,13)	4 (22,2)	0,892
	СД	39 (37,5)	20 (46,5)	24 (48,98)	8 (44,44)	0,655
Фибрилляция предсердий, %		62 (59,6)	29 (67,4)	33 (67,3)	11 (61,1)	0,729
Дислипидемия, %		87 (83,7)	37 (86,0)	32 (65,3)	11 (61,1)	0,011
Гиперурикемия, %		44 (51,2)	12 (35,3)	25 (54,3)	14 (87,5)	0,007* $p_{1-2} = 0,003$ $p_{1-4} = 0,035$
ПИКС, %		49 (47,1)	23 (53,5)	13 (26,5)	6 (31,6)	0,028* $p_{2-3} = 0,049$

Примечание: используемый метод – Хи-квадрат Пирсона.

Кластер 3 характеризовался преобладанием отеков, которые были выявлены в 91,8% случаев, что значимо отличало эту группу от пациентов 1 и 2 кластера, в которых только в половине процентов случаев были отеки, и одышкой лишь в 11% случаев, тогда как другие

кластеры в 100% характеризовались наличием одышки. Обращало на себя внимание различие цифр АД, так для кластера 1 было характерно наличие гипотонии, в то время как в кластере 1 и 2 преобладали пациенты с АГ. Пациенты кластера 4 имели тахикардию. Группы статистически значимо отличались по уровню NT-proBNP: крайне высокие значения, превышающие в 10 раз таковые в кластере 2, были установлены для кластера 4 (Таблица 15).

Таблица 15 – Уровень NT-proBNP у пациентов, относящихся к разным метаболомным кластерам

Категории	NT-proBNP, пг/Мл		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	
кластер 1 ¹	1547,50	367,25 – 3867,75	< 0,000001* p ₂₋₁ = 0,000365 p ₄₋₁ = 0,000672 p ₃₋₂ = 0,000066 p ₄₋₃ = 0,000066
кластер 2 ²	821,00	414,00 – 2500,00	
кластер 3 ³	4934,50	1898,00 – 11946,50	
кластер 4 ⁴	8467,00	5685,25 – 11126,50	
Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05); NT-proBNP – концевой фрагмент мозгового натрийуретического фермента.			

При сравнении кластеров по показателям ЭХОКГ было показано статистически значимое различие групп, представленное в Таблице 16. Таким образом, группы значимо различались по структурным и функциональным параметрам сердца.

Таблица 16 – Сравнительная характеристика параметров эхокардиографии в группах, отнесенных к различным кластерам по метаболомному профилю

Показатели	Кластер 1		Кластер 2		Кластер 3		Кластер 4		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
КДО, мл	115,5 95,0 – 160,0	111,0 90,0 – 148,0	156,0 128,0 – 196,0	165,5 131,0 – 195,0	0,000014* R _{кластер 2 – кластер 4} = 0,0117 R _{кластер 1 – кластер 4} = 0,0135 R _{кластер 3 – кластер 2} = 0,0006 R _{кластер 1 – кластер 3} = 0,0003				
Индекс КДО ЛЖ, мл/м ²	69,27 58,58 – 89,54	67,57 55,22 – 79,28	88,23 71,215 – 114,51	101,32 85,11 – 115,81	0,000003* R _{кластер 2 – кластер 4} = 0,0058 R _{кластер 1 – кластер 4} = 0,0063 R _{кластер 3 – кластер 2} = 0,0003 R _{кластер 1 – кластер 3} = 0,0001				

Продолжение таблицы 16

КСО, мл	56,5 40,0 – 92,0	51,0 45,6 – 86,0	93,0 64,0 – 135,0	106,5 70,0 – 142,0	< 0,000001* Rкластер 2 – кластер 4 =0,0077 Rкластер 1 – кластер 4 =0,0063 Rкластер 3 – кластер 2 =0,0001 Rкластер 1 – кластер 3 =0,0000
КДР, см	5,0 4,7 – 5,6	5,0 4,6 – 5,4	5,7 5,2 – 6,4	5,9 5,3 – 6,0	0,000025* Rкластер 2 – кластер 4 =0,0228 Rкластер 1 – кластер 4 =0,0485 Rкластер 3 – кластер 2 =0,0003 Rкластер 1 – кластер 3 =0,0004
КСР, см	3,8 3,3 – 4,5	3,7 3,4 – 4,4	4,7 3,8 – 5,2	4,7 4,1 – 5,3	0,000012* Rкластер 2 – кластер 4 =0,0102 Rкластер 1 – кластер 4 =0,0128 Rкластер 3 – кластер 2 =0,0005 Rкластер 1 – кластер 3 =0,0004
МЖП, мм	12 11 – 13	12 12 – 14	12 11 – 13	12 11 – 13	0,553526
ТЗС, мм	11 10 – 12	12 11 – 12	11 10 – 12	10 10 – 12	0,194404
ИОТС	0,45 0,39 – 0,48	0,48 0,42 – 0,50	0,38 0,34 – 0,45	0,39 0,33 – 0,45	0,000321* Rкластер 2 – кластер 4 =0,0351 Rкластер 3 – кластер 2 =0,0024 Rкластер 1 – кластер 3 =0,0043
ММЛЖ, г	240,0 207,0 – 286,0	239,9 207,0 – 276,0	257,6 219,7 – 305,3	267,5 230,0 – 287,0	0,195944
ИММЛЖ, г/м2	119,0 102,0 – 138,03	120,2 103,0 – 136,0	127,9 110,6 – 147,6	133,5 117,0 – 149,0	0,160276
ФВ, %	50 38 – 58	48 42 – 55	38 28 – 46	34 26 – 49	< 0,000001* Rкластер 2 – кластер 4 =0,0438 Rкластер 1 – кластер 4 =0,0037 Rкластер 3 – кластер 2 =0,0006 Rкластер 1 – кластер 3 <0,0000
Е/А	0,77 0,70 – 0,86	0,74 0,70 – 0,82	0,79 0,78 – 1,80	1,05 0,73 – 2,10	0,137817
ПЖ БД, см	3,6 3,1 – 4,2	3,7 3,4 – 4,4	4,1 3,6 – 4,6	4,2 3,9 – 4,6	0,000236* Rкластер 1 – кластер 4 =0,0138 Rкластер 1 – кластер 3 =0,0012

Продолжение Таблицы 16

ТСПЖ желудоч ка, см	0,4 0,4 – 0,4	0,4 0,3 – 0,4	0,4 0,3 – 0,4	0,4 0,4 – 0,4	0,428627
ОЛП, мл	80 64 – 100	83 68 – 99	90 77 – 114	103 73 – 125	0,008557* Ркластер 1 – кластер 3 =0,0191
ИОЛП, мл/м ²	48,11 38,47 – 56,34	46,22 41,03 – 56,66	54,02 43,12 – 4259	59,71 46,71 – 71,90	0,007029* Ркластер 1 – кластер 3 =0,0391
ОПП, мл	61 46 – 80	57 46 – 75	78 60 – 89	79 52 – 97	0,001295* Ркластер 3 – кластер 2 =0,0081 Ркластер 1 – кластер 3 =0,0078
ИОПП, мл/м ²	35,05 28,98 – 46,07	32,11 26,35 – 44,12	36,00 30,00 – 44,48	42,19 32,91 – 57,88	0,180816
НПВ, см	2,0 1,7 – 2,2	1,9 1,7 – 2,4	2,2 2,0 – 2,4	2,2 1,8 – 2,5	0,005653* Ркластер 1 – кластер 3 =0,0049
СДЛА, мм рт.ст.	35 27 – 48	38 27 – 51	42 34 – 54	50 35 – 62	0,002664* Ркластер 1 – кластер 4 =0,0291 Ркластер 1 – кластер 3 =0,0111
Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05).					

Кластер 3 отличался от кластера 1 и 2 преобладанием СНнФВ и СНунФВ (91,2%), а кластер 1 в 54,8% случаев включал пациентов с СНсФВ и 17,3% СНунФВ, так же как и кластер 2, который на 44,2% был представлен СНсФВ и на 55,8% пациентами с ФВ < 49% ($p_{2-3} = 0,000290$, $p_{3-4} = 0,000001$).

При сравнении клинических характеристик метаболомных кластеров была выявлена схожесть кластера 3 и 4. В то же время кластер 4 отличается значимо более тяжелым состоянием пациентов по сравнению со всеми другими кластерами. Кластер 1 полностью соответствует классической модели СНсФВ. Кластер 2 имеет схожие черты со всеми представленными кластерами и наиболее соответствует модели выраженного метаболического синдрома. Кластер 3 характеризовался большим процентом пациентов, имеющих гемодинамически значимое стенозирующее поражение коронарных артерий, дилатационный тип поражения сердца и низкий процент реваскуляризирующих вмешательств в анамнезе. Таким образом, проведенный анализ позволил клинически охарактеризовать кластеры, основанные на метаболомном профилировании и присвоить им следующие названия: кластер 1 – фенотип «СНсФВ», кластер 2 – фенотип «метаболический синдром», кластер 3 – фенотип «ишемическая кардиомиопатия», кластер 4 – фенотип «тяжелая декомпенсация сердечной недостаточности» (Рисунок 15).





Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	Кластер 4
<p>СНсФВ:</p> 	<p>Метаболический фенотип:</p> 	<p>Ишемическая кардиомиопатия:</p> 	<p>Тяжелая декомпенсация ХСН:</p> 
СНсФВ	СНсФВ / СНнФВ	СНнФВ	СНнФВ
<ul style="list-style-type: none"> • NT-proBNP - 1500 пг/мл • АГ • Ожирение 56% • Дислипидемия • Гипертрофия ЛЖ • Ме ФВ 50% 	<ul style="list-style-type: none"> • NT-proBNP < 850 пг/мл • Ожирение 70% • АГ • Дислипидемия • ПИКС 53,5% • Гипертрофия миокарда • ФВ >40% - 77% 	<ul style="list-style-type: none"> • NT-proBNP - 5000 пг/мл • ИБС 98% • ПИКС 26% • Стенозирующий атеросклероз КА 95% • Реваскуляризация 30% • Правожелудочковая ХСН • Дилатация левых и правых отделов сердца • ФВ <40% - 92% 	<ul style="list-style-type: none"> • NT-proBNP > 8000 пг/мл • ИБС 95% • Постоянная форма ФП 50% • Гиперурикемия • Снижение СЖФ • Бивентрикулярная ХСН • Гипотония • Тахисистолия • Дилатация левых отделов сердца • ЛГ
<p>Триптофан-кинурениновый путь Триптофан-серотониновый путь Ацилкарнитины Глутамин Метионин сульфоксид</p>	<p>Триптофан-кинурениновый путь Триптофан-серотониновый путь Норэпинефрин Глутамин Метионин сульфоксид</p>	<p>Триптофан-кинурениновый путь Триптофан-серотониновый путь Рибофлавин Норэпинефрин Глутамин Ацилкарнитины Серин</p>	<p>Триптофан-кинурениновый путь Рибофлавин Норэпинефрин Глутамин Ацилкарнитины Метионин сульфоксид</p>

Рисунок 15 – Фенотипы хронической сердечной недостаточности кластеризованной на основе метаболомного профилирования

С учетом выявленных патофизиологических нарушений и клинических характеристик свойственных каждому метаболомному кластеру, можно предположить, что добавление к базисной терапии препаратов, направленных на регуляцию метаболических нарушений, свойственных каждому фенотипу, способно привести к улучшению прогноза и качества жизни пациентов с ХСН. Предположения по возможным рекомендациям ведения пациентов, относящихся к разным метаболомным фенотипам, представлены на Рисунке 16.



Рисунок 16 – Рекомендации по тактике ведения пациентов с ХСН в зависимости от метаболомного фенотипа

Анализ связи сопутствующей патологии с изменением метаболомного профиля

Учитывая тот факт, что метаболомные кластеры различались по пропорции пациентов, страдающих сопутствующими заболеваниями: ожирением, СД 2 типа, ХБП и ФП, был проведен дополнительный анализ связи 24 метаболитов, значимо различающихся кластеры, с вышеуказанными заболеваниями.

Выявлены статистически значимые различия уровней триптофана ($11,54 \pm 11,6$ vs. $8,34 \pm 11,48$; $p=0,044$), C5 ($0,002$ vs. $0,014$; $p = 0,006$) и C6 ($-0,0094$ vs. $0,0017$; $p =0,017$) у пациентов без ожирения и пациентов с ожирением.

Установлено проградцентное повышение уровня ацилкарнитинов (C0, C8, C10, C12-1, C14-1, C14-2) по мере прогрессирования ХБП. При этом корреляционный анализ не выявил значимых связей уровня СКФ с вышеуказанными метаболитами, в то же время обнаружена сильная связь СКФ ($r=0,546$; $p<0,000001$) с гистамином.

Анализ Краскела-Уоллиса показал статистически значимое снижение уровня глутамина ($-155,62$ [$-201,41$; $63,62$] vs. $-94,40$ [$-187,13$; $37,16$]; $p=0,028$), повышение C16-1 ($0,0035$ [$-0,0000$; $0,0087$] vs. $0,0004$ [$-,0028$; $0,0046$]; $p=0,0004$) и повышение C18-1 ($0,1363$ [$0,0622$; $0,2141$] vs. $0,0822$ [$0,0282$; $0,1624$]; $p=0,0067$) в подгруппе ФП/трепетание предсердий по сравнению с подгруппой синусового ритма.

Таким образом, у пациентов с ХСН выявлена связь ожирения с изменением концентрации триптофана и короткоцепочечных ацилкарнитинов, СД 2 типа с C5-1, связь тяжести ХБП с уровнем коротко- и среднецепочечных ацилкарнитинов и гистамина, длинноцепочечных ацилкарнитинов и глутамина с наличием ФП/трепетания, что может вносить вклад в формирование метаболомных кластеров.

Анализ выживаемости пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Выживаемость пациентов с хронической сердечной недостаточностью

В среднем период наблюдения пациентов из группы ХСН составил $542,37$ [16 ; 1271] дня. За время наблюдения смерть от всех причин наступила у 57 ($26,14\%$) пациентов. Годовая летальность составила 14% ($n=31$).

Для проведения анализа Каплан-Мейера пациенты, которые прекратили наблюдение в течение 1 месяца после выписки из стационара, были исключены из анализа ($n=24$). 25-й перцентиль составил $481,64$ дня. Анализ показал, что общая выживаемость в течение 2-х лет составила $74,8\%$. При этом половина смертей произошла в первые 2 месяца наблюдения ($n=29$). Трехлетний риск летального исхода пациентов с ХСН составил $41,9\%$ [$32,4$; $53,0$].

Сравнительный анализ выживаемости у пациентов с различной траекторией изменения фракции выброса левого желудочка

Была проанализирована информация из медицинской документации пациентов из группы ХСН, регулярно обращавшихся за медицинской помощью в клинические центры исследования на протяжении периода наблюдения (n=98). Было установлено, что у 49 (50%) пациентов за время наблюдения не было отмечено значимых изменений уровня ФВ ЛЖ (менее 5%), у 16 (16,3%) было отмечено снижение ФВ и у 33 (33,7%) пациентов на фоне лечения отмечено улучшение или восстановление ФВЛЖ. При анализе принимаемой терапии установлено, что 8 (8,2%) пациентов регулярно принимали оптимальную рекомендованную терапию (ОМТ), 31 (31,6%) пациент принимал только 2 класса препаратов ОМТ, остальные 59 (60,2%) пациентов принимали 3 из четырех рекомендуемых классов лекарственных средств. Пациенты, находящиеся на ОМТ, имели лучшую выживаемость (87,5%) по сравнению с пациентами, принимавшими 3 класса препаратов (54,9%), и пациентами, принимавшими 2 класса препаратов (52,0%). За время наблюдения инфаркт миокарда развился у 8 (8,2%) пациентов, 7 из них было выполнено чрескожное коронарное вмешательство, стентирование инфаркт-связывающей артерии. Двум пациентам (2%) было выполнено АКШ в плановом порядке. Значимой связи изменения ФВ с принимаемой терапией, перенесенным ИМ или реваскуляризацией не выявлено. Для оценки течения ХСН в исследуемых подгруппах (ФВ персистирующая, ФВ снизившаяся, ФВ улучшившаяся) был проведен анализ Каплан-Мейера (Рисунок 17).

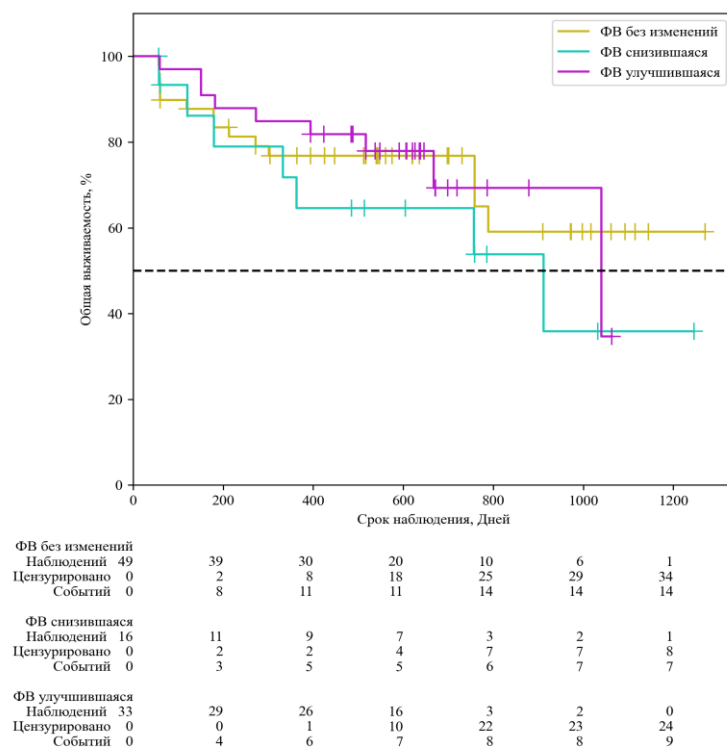


Рисунок 17 – Кривая общей выживаемости в зависимости от альтернации ФВ

Анализ показал, что в течение 1000 дней наиболее худший прогноз имели пациенты со снизившейся ФВ ЛЖ вне зависимости от исходного уровня ФВ. В дальнейшем выживаемость сравнилась между пациентами со снизившейся и улучшившейся ФВ. Наиболее благоприятный прогноз имели пациенты с постоянной ФВ на протяжении периода наблюдения.

Анализ показал увеличение риска развития смерти от всех причин в группе пациентов со снизившейся ФВ ЛЖ (HR 1,896; 0,711–5,059) по сравнению с пациентами с улучшившейся ФВ (HR 0,829; 0,325–2,114). В то же время статистически значимого отличия между группами получено не было. Однако отсутствие различий может быть обусловлено маленькой численностью групп.

Сравнительный анализ выживаемости у пациентов с различными метаболомными кластерами

С использованием программы StatTech v. 4.1.2 был проведен анализ общей выживаемости у исследуемых групп в зависимости от метаболомного кластера (Рисунок 18).

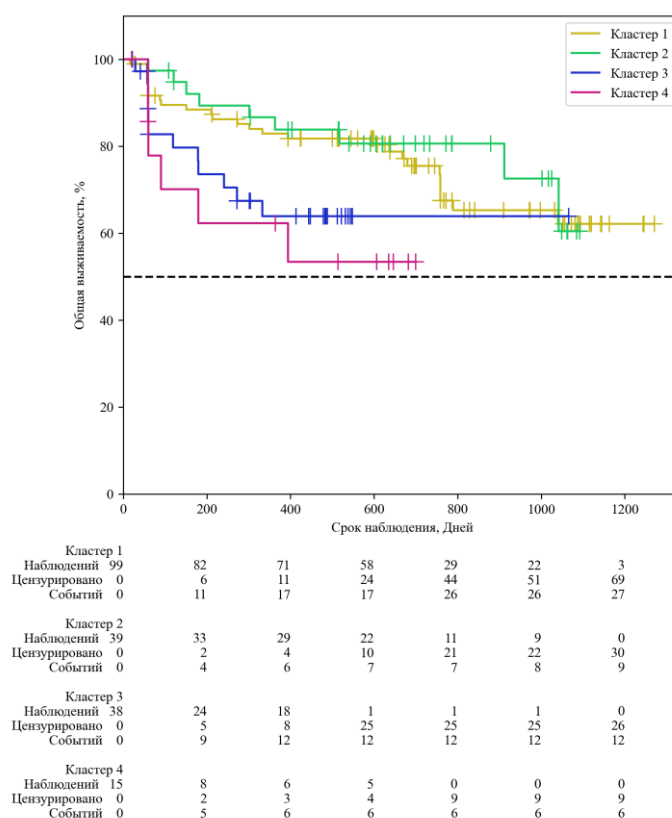


Рисунок 18 – Кривая общей выживаемости в зависимости от метаболомного кластера

Анализ показал, что кластер 4 был связан с наиболее низкой выживаемостью, причем большая часть летальных исходов произошла в первый год наблюдения. 75 перцентиль срока дожития в группе «кластер 4» составил 90 дней от начала наблюдения (95% ДИ: 59 – ∞ дней).

Для оценки взаимосвязи кластеров с общей выживаемостью был использован метод регрессии Кокса. Далее представлена модель пропорциональных рисков:

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(0,059 \times X_{\text{Возраст, лет}} + 0,519 \times X_{\text{Пол (1- Мужской; 2- женский): male}} - 0,226 \times X_{\text{Метаболомные кластеры: Кластер 2}} + 0,751 \times X_{\text{Метаболомные кластеры: Кластер 3}} + 0,944 \times X_{\text{Метаболомные кластеры: Кластер 4}}, \quad (1)$$

где $h_i(t)$ – прогнозируемый риск «умершие» для i -того элемента наблюдения (в %), $h_0(t)$ – базовый риск «умершие» за определенный временной период t (в %).

Отношение рисков смерти от всех причин для кластера 4 было значимо выше по сравнению с другими кластерами (HR 2,586; 1,047–6,386), $p=0,041$. При наличии метаболомного кластера 4 риск смертности увеличивался в 2,569 раза. Кластер 3 также характеризовался высоким риском смертности (HR 1,995; ДИ 0,986–4,036), $p=0,04$. При наличии кластера 3 риск смерти увеличивался в 2,119 раза. Возраст также явился значимым фактором, увеличивая риски в 1,061 раза (Таблица 17).

Таблица 17 – Изменения риска смерти от всех причин в зависимости от влияния кластера по метаболомному профилю

Фактор риска	Unadjusted		Adjusted	
	HR; 95% ДИ	p	HR; 95% ДИ	p
Возраст, лет	1,044; 1,009 – 1,080	0,013145*	1,061; 1,022 – 1,102	0,001943*
Пол (1 – мужской; 2 – женский): male	1,318; 0,760 – 2,285	0,325425	1,680; 0,924 – 3,054	0,088926
Метаболомные кластеры: кластер 2	0,824; 0,387 – 1,754	0,615989	0,798; 0,375 – 1,700	0,558806
Метаболомные кластеры: кластер 3	2,014; 0,994 – 4,079	0,051987	2,119; 1,036 – 4,332	0,039671*
Метаболомные кластеры: Кластер 4	2,586; 1,047 – 6,386	0,039393*	2,571; 1,042 – 6,343	0,040347*

Примечание: * влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$).

Проведенный анализ продемонстрировал значимое увеличение риска смертности от всех причин для кластера 3 и 4. Пациенты, относящиеся к кластерам 3 и 4, имеют наиболее худший прогноз. Таким образом, кластеризация на основе метаболомного профилирования позволяет прогнозировать течение ХСН.

С помощью метода регрессии Кокса совокупная оценка взаимосвязи метаболомных кластеров и альтернатиции ФВ с общей выживаемостью позволила построить следующую модель пропорциональных рисков.

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(-0,184 \times X_{\text{Метаболомные кластеры: Кластер 2}} + 1,058 \times X_{\text{Метаболомные кластеры: Кластер 3}} + 0,310 \times X_{\text{Метаболомные кластеры: Кластер 4}} + 0,062 \times X_{\text{Возраст, лет}} + 0,174 \times X_{\text{Пол (1 - Мужской; 2 - женский): male}} + 1,101 \times X_{\text{Альтернация ФВ: ФВ снизившаяся}} + 0,155 \times X_{\text{Альтернация ФВ: ФВ улучшившаяся}}, \quad (2)$$

где $h_i(t)$ – прогнозируемый риск «умершие» для i -того элемента наблюдения (в %), $h_0(t)$ – базовый риск «умершие» за определенный временной период t (в %).

Факторами, значимо влияющими на прогноз в модели, оказались возраст, снижение ФВ и наличие кластера 3. Изменение траектории ФВ в сторону снижения связано с трехкратным повышением риска смерти от всех причин. Кластер 3 ассоциировался с увеличением смертности от всех причин в 2,880 раза (Рисунок 19).

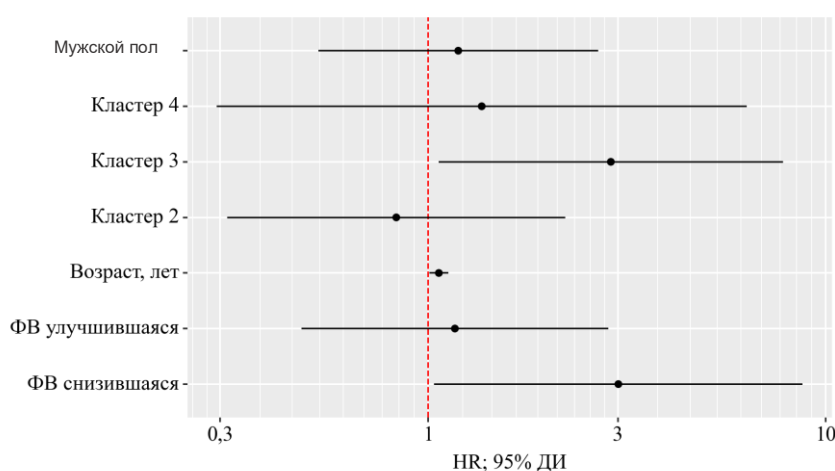


Рисунок 19 – Оценки отношения рисков с 95% ДИ для изучаемых факторов смерти от всех причин

ВЫВОДЫ

1. Выявлены и описаны различия метаболомного профиля пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение ишемической болезни сердца или артериальной гипертензии по 25 метаболитам, относящихся к группе средне- и длинноцепочечных ацилкарнитинов, нейромедиаторам, метаболитам катаболизма триптофана и аминокислотам, что позволяет использовать метаболомное профилирование для верификации сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ).

2. Изменения метаболомного профиля по мере прогрессирования ССЗ указывают на развитие «метаболического ремоделирования» и проявляются постепенным снижением образования NO (снижение аргинина и его метаболитов), активацией воспаления (повышение метаболитов катаболизма триптофана, метионина), нарастанием окислительного стресса (таурин, сульфоксид метионин, цитруллин, орнитин) и смещением энергетического метаболизма

в сторону снижения обмена жирных кислот (повышение ацилкарнитинов) и увеличения анаплероза (изменение метаболитов глутамин-орнитин-пролинового цикла) и гликолиза (снижение таурина, аланина).

3. Разработан алгоритм диагностики стадий хронической сердечной недостаточности, основанный на биостатистической обработке количественных показателей метаболомного профиля, который позволяет с высокой точностью диагностировать стадию – предсердечная недостаточность (AUC ROC – 0,91) и стадию ХСН 1 (AUC ROC – 0,97) и с меньшей точностью диагностировать стадию ХСН 2 (AUC ROC – 0,81).

4. Установлено, что метаболомный профиль пациентов с СНсФВ значительно отличается от профиля пациентов с ФВ < 50% (AUC ROC – 0,92), в то время как метаболомный профиль пациентов с СНнФВ имеет меньшее количество отличий от профиля пациентов с ФВ > 40% (AUC ROC – 0,67), что подтверждает патогенетическое сходство СНунФВ и СНнФВ. Для СНсФВ характерно повышение метаболитов цикла мочевины, аминокислот, норадrenalина, глутарилкарнитина и C5-ОН, а также снижение ацилкарнитинов с длинной и средней цепью по сравнению с пациентами с СН и ФВ < 50%.

5. Разработан алгоритм машинного обучения на основе метаболомного профилирования, позволяющий с высокой точностью дифференцировать пациентов с СНсФВ и пациентов с СН и ФВ < 50% (AUC ROC – 0,96), что позволяет использовать его для диагностики СНсФВ. При этом алгоритм машинного обучения на основе метаболомного профилирования демонстрирует низкую значимость в распределении пациентов по фенотипами СНсФВ, СНунФВ и СНнФВ (AUC ROC – 0,74), что не позволяет использовать его для диагностики СНунФВ.

6. Разработан алгоритм фенотипирования хронической сердечной недостаточности с использованием иерархической кластеризации по метаболомному профилю (AUC ROC – 0,96). Выявлены клинические характеристики метаболомных кластеров, позволяющие разделить пациентов на 4 фенотипа: СНсФВ, метаболический фенотип, фенотип «ишемическая кардиомиопатия» и фенотип «тяжелая декомпенсация сердечной недостаточности».

7. Установлено, что предикторами летального исхода у пациентов с хронической сердечной недостаточностью являются изменение траектории ФВ в сторону снижения на > 5%, ассоциированное с 3-кратным повышением риска, и наличие метаболомного фенотипа «ишемическая кардиомиопатия», связанное с 2,9-кратным повышением риска смерти от всех причин.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Предложенный алгоритм фенотипирования хронической сердечной недостаточности с помощью метаболомного профилирования может быть рекомендован для персонализированного подхода к ведению пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

2. Рекомендовано использование разработанных алгоритмов машинного обучения на основе метаболомного профилирования для диагностики хронической сердечной недостаточности. В частности, для диагностики стадии предсердной недостаточности и стадии 1 хронической сердечной недостаточности, а также для диагностики фенотипа хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.
3. Рекомендовано определение траектории изменения фракции выброса левого желудочка для определения прогноза пациентов с хронической сердечной недостаточностью.
4. Сходство изменений метаболомного профиля пациентов с хронической сердечной недостаточностью с умеренно сниженной и низкой фракцией выброса подтверждает общность этих фенотипов, что позволяет рекомендовать рассмотрение изменения классификации хронической сердечной недостаточности по фракции выброса левого желудочка с разделением пациентов на 2 фенотипа: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ > 50%) и сердечная недостаточность со сниженной фракцией левого желудочка (ФВ < 49%).
5. Применение биостатистической обработки методами машинного обучения количественных результатов комплексных метаболомных панелей в плазме крови рекомендовано для скринингового выявления АГ, ИБС и ХСН у лиц европеоидной расы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Метаболомное профилирование больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, **М.В. Кожевникова** [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 9. – С. 59-62. – doi: 10.18087/cardio.2018.9.10172.
2. Association of heart and vessels remodeling with biological markers level: transforming growth factor and e-selectin, in patients with heart failure / **M.V. Kozhevnikova**, G.A. Shakaryants, V.YU. Kaplunova [et al.] European Journal of Heart Failure Supplements. – 2018. – Vol. 20, № S1.– P. 248-248. – doi: 10.1002/ejhf.1198.
3. Biological markers of endothelial dysfunction in patients with heart failure / G.A. Shakaryants, **M.V. Kozhevnikova**, V.Y. Kaplunova, // European Journal of Heart Failure Supplements – 2018. – Vol. 20, № S1. – P. 433-433. – doi: 10.1002/ejhf.1198.
4. Структурные и функциональные изменения сосудистого русла и анализ уровня нейрогуморальных маркеров у больных хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, **М.В. Кожевникова**, Е.О. Коробкова // Сердечная недостаточность – 2018. Сборник тезисов. – Москва, 2018. – С. 25.
5. Анализ между уровнем е-селектина и показателями ремоделирования миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью (HFpEF и HFmrEF) / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова,

И.С. Ильгисонис, **М.В. Кожевникова**, Е.В. Бабаян // Сердечная недостаточность – 2018. Сборник тезисов. – Москва, 2018. – С. 52.

6. Alterations of serum metabolites in patients with endothelium dysfunction associated with cardiovascular diseases / **M.V. Kozhevnikova**, E.O. Korobkova, A.V. Kuharenko // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Vol. 21, № 5. – P. 592-592. – doi: 10.1002/ejhf.1488.

7. Effects of perindopril on levels of endothelial dysfunction biomarkers in chronic heart failure patients with mid-range ejection fraction after 12-month therapy / I. Ilgisonis, Y.U. Danilogorskaya, E. Zheleznykh, Y.U. Belenkov, **M. Kozhevnikona** [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Vol. 21, № 5. – P. 410. – doi: 10.1002/ejhf.1488.

8. Взгляд на гипертрофию миокарда с позиции транскриптомики и метаболомики / Г.А. Шакарьянц, **М.В. Кожевникова**, В.Ю. Каплунова [и др.] // *Кардиология*. – 2020. – Т. 60, № 4. – С. 120-129. – doi: 10.18087/cardio.2020.4. n1063.

9. Relationship between the plasma acylcarnitine profile and cardiometabolic risk factors in adults diagnosed with cardiovascular diseases / A. Kukharenko, A. Brito, **M.V. Kozhevnikova** [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2020. – Vol. 4, № 507. – P. 250-256. – doi: 10.1016/j.cca.2020.04.035. [Scopus, PubMed]

10. Метаболомное профилирование больных с метаболическим синдромом / Е.О. Коробкова, **М.В. Кожевникова**, И.С. Ильгисонис // *Кардиология*. – 2020. – Т. 60, № 3. – С. 37-43. – doi: 10.18087/cardio.2020.3.n903. [RSCI, Scopus, Web of Science]

11. Ассоциация аминокислот с разветвленной боковой цепью с ремоделированием миокарда при артериальной гипертензии / А.В. Кривова, Е.О. Коробкова, **М.В. Кожевникова** [и др.] // VIII Международный образовательный форум «Российские дни сердца». Сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 66.

12. Влияние 12-месячной терапии периндоприлом на маркеры эндотелиальной дисфункции в группе пациентов с сердечной недостаточностью с сохранной и промежуточной фракцией выброса / Ю.И. Сафонова, **М.В. Кожевникова**, Ю.А. Данилоторская [и др.] // VIII Международный образовательный форум «Российские дни сердца». Сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 102.

13. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее / **М.В. Кожевникова**, Ю.Н. Беленков // *Кардиология*. – 2021. – Т. 61, № 5. – С. 4-16. – doi: 10.18087/cardio.2021.5. n1530.

14. Аминокислотный профиль пациентов с артериальной гипертензией, как маркер поражения органов мишеней / А.В. Кривова, Е.О. Коробкова, **М.В. Кожевникова** [и др.] // *Кардиология*. – 2021. – Т. 61, № 2. – С. 139. – doi: 10.18087/cardio.2021.2. n1562.

15. Defining the amino acid profile in patients with atrial fibrillation associated with left heart remodeling / **M.V. Kozhevnikova**, E.O. Korobkova, A.V. Krivova [et al.] // *European Journal of Heart Failure Supplements*. – 2021. – Vol. 23, № S2. – P. 312. – doi: 0.1002/ejhf.2297.
16. Influence of 12-month therapy with perindopril on the endothelial function in HFpEF patients in comparison with HFmrEF patients / J.I. Safonova, **M.V. Kozhevnikova**, Yu.A. Danilogorskaya [et al.] // *European Journal of Heart Failure Supplements*. – 2021. – Vol. 23, № S2. – P. 205. – doi: 10.1002/ejhf.2297.
17. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy Effects in Patients With Heart Failure With Preserved and Mid-Range Ejection Fraction / J. Safonova, **M. Kozhevnikova**, Y. Danilogorskaya [et al.] // *Cardiol Res*. – 2021. – Vol. 12, № 6. – P. 363-368. – doi: 10.14740/cr1322.
18. Сравнительный анализ содержания триптофана и метаболитов кинуренинового и серотонинового путей у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / **М.В. Кожевникова**, А.В. Кривова, Е.О. Коробкова [и др.] // **Кардиология**. – 2022. – Т. 62, № 11. – С. 40-48. – doi: 10.18087/cardio.2022.11. n2283. [**RSCI, Scopus, Web of Science**]
19. Ароматические аминокислоты: фенилаланин и тирозин у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / А.В. Кривова, **М.В. Кожевникова**, Е.О. Коробкова [и др.] // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии**. – 2022. – Т. 18, № 3. – С. 297-305. – doi: 10.20996/1819-6446-2022-06-05. [**RSCI, Scopus, Web of Science**]
20. Target Metabolome Profiling-Based Machine Learning as a Diagnostic Approach for Cardiovascular Diseases in Adults / N.E. Moskaleva, K.M. Shestakova, A.V. Kukharenko, **M.V. Kozhevnikova** // **Metabolites**. – 2022. – Vol. 27, № 12(12). – P. 1185. – doi: 10.3390/metabo12121185. [**Scopus, PubMed**]
21. Возможный путь профилактики и лечения сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса: влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента на функцию эндотелия у пациентов с сопутствующими заболеваниями / Ю.И. Сафонова, **М.В. Кожевникова**, Ю.А. Данилогорская [и др.] // **Кардиология**. – 2022. – Т. 62, № 1. – С. 65-71. – doi: 10.18087/cardio.2022.1. n1952. [**RSCI, Scopus, Web of Science**]
22. Влияние перенесенной инфекции COVID-19 на функциональные изменения сердца в отдаленном периоде у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А.А. Агеев, **М.В. Кожевникова**, А.В. Емельянов [и др.] // **Кардиология**. – 2022. – Т. 62, № 12. – С. 23-29. – doi: 10.18087/cardio.2022.12. n2265. [**RSCI, Scopus, Web of Science**]
23. Impact of covid-19 and echocardiographic abnormalities on distant period in patients with heart failure / А.А. Агеев, **М.В. Кожевникова**, Г.Б. Абдуллаева [и др.] // Российский национальный конгресс кардиологов (с международным участием). Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности — открытость, единство, суверенитет. Тезисы. – Казань, 2022 – С. 682.

24. Связь структурного ремоделирования миокарда и концентрации ароматических аминокислот у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / А.А. Агеев, **М.В. Кожевникова**, А.В. Кривова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 7S. – С. 15. – doi: 10.15829/1560-4071-2023-7S.
25. Relationship of Acylcarnitines to Myocardial Ischemic Remodeling and Clinical Manifestations in Chronic Heart Failure / Y.N. Belenkov, A.A. Ageev; **M.V. Kozhevnikova** [et al.] // **Journal of Cardiovascular Development and Disease**. – 2023. – Vol. 10. – P. 438. – doi: 10.3390/jcdd10100438. [Scopus, PubMed]
26. Концентрации аминокислот с разветвленной цепью в плазме крови у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с пациентами с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца / **М.В. Кожевникова**, Е.О.Коробкова, А.В. Кривова [и др.] // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии**. – 2023. – Т. 19, № 3. – С. 230-239. – doi: 10.20996/1819-6446-2023-2894. [RSCI, Scopus, Web of Science]
27. Анализ биоптерина и неоптерина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса / И.В. Кузнецов, **М.В. Кожевникова** // Всероссийской научно-практической конференции «Медицинская весна – 2023». Сборник тезисов. – М.: Издательство ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), 2023. – С. 151-155.
28. Анализ уровня треонина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. / Е.О. Коробкова, **М.В. Кожевникова**, А.В. Кривова [и др.]. // Российский национальный конгресс кардиологов – 2023. – Москва, 2023. – С. 609.
29. Растворимая гуанилатциклаза: восстановление активности сигнального пути NO–pГЦ–цГМФ новая возможность в терапии сердечной недостаточности / Ю.Н. Беленков, **М.В. Кожевникова** // Кардиология. – 2023. – Т. 63, № 5. – С. 68-76. – doi: 10.18087/cardio.2023.5.n2422.
30. Современное представление о ремоделировании сердца и сердечно-сосудистом континууме / Ю.Н. Беленков, **М.В. Кожевникова**, Е.О. Коробкова // Клиническая физиология / Ответственный редактор академик Ю.В. Наточкин, академик М.Д. Алиев. – М.: РАН, 2023. – 476 с. – ISBN 978-5-907366-95-4.
31. Патент № RU 2814392 C1 Российская Федерация, МПК G06F 17/00 (2006.01). Способ диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса : № 202306221/08 : заявлено 22.06.2023 : опубликовано 28.02.2024 / Беленков Ю.Н., **Кожевникова М.В.**, Апполонова С.А., Кривова А.В., Шестакова К.М., Коробкова Е.О., Москалева Н.Е., Привалова Е.В. ; заявитель и патентообладатель федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский

университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 15 с.

32. Metabolomic profiling is a new way to diagnose cardiovascular diseases / **M.K. Kozhevnikova**, Y. Belenkov, N. Moskaleva [et al.] // *Cardiology of Uzbekistan*. – 2024. – Vol. 72, № 2. – P. 144.

33. Features of tryptophan kynurenine pathway metabolites alterations in coronary artery disease and heart failure / R.B. Alieva, KH.G. Fozilov, YU.N. Belenkov, N.V. Khabarova, A.A. Ageev, S.A. Appolonova, **M.V. Kozhevnikova** // *European Journal of Heart Failure*. – 2024. – Vol. 26, № S2. – P. 626-627. – doi: 10.1002/ejhf.3326.

34. Изменение азотистого обмена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и сахарным диабетом 2 типа / А.В. Кривова, Е.О. Коробкова, **М.В. Кожевникова** [и др.] // *Кардиология*. – 2024. – Т. 64, № 5. – С. 59. – doi: 10.18087/cardio.2024.5.n2657.

35. Клиническое наблюдение мультиморбидного пациента с сердечной недостаточностью и длительным лечением усиленной наружной контрпульсацией / А.С. Лишута, О.А. Слепова, Н.А. Николаева, **М.В. Кожевникова** [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2024. – Т. 23, № 6. – С. 3982. – doi: 10.15829/1728-8800-2024-3982.

36. Threonine in different phenotypes of chronic heart failure with preserved ejection fraction / M.F. Petruhnova, A.V. Krivova, **M.V. Kozhevnikova** [et al.] // *Russian Open Medical Journal*. – 2024. – Vol. 13. – P. e0304. – doi: 10.15275/rusomj.2024.0304. [**Scopus, Web of Science**]

37. Гистамин как маркер кардиоренального синдрома / **М.В. Кожевникова**, Е.О. Коробкова, Д.А. Куцакина [и др.] // *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. – 2024. – Т. 26, № 6. – С. 47-56. – doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2024-26-6-47-56.

38. Связь циркулирующих аминокислот с разветвленной цепью у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с наличием углеводных нарушений / **М.В. Кожевникова**, В.Ю. Зекцер, М.Ф. Петрухнова [и др.] // *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. – 2024. – Т. 26, № 5. – С. 161-178. – doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2024-26-5-161-177.

39. A novel preliminary metabolomic panel for IHD diagnostics and pathogenesis / S.S. Markin, E.A. Ponomarenko, Y.A. Romashova, **M.V. Kozhevnikova** [et al.] // *Scientific Reports*. – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 2651. – doi: 10.1038/s41598-024-53215-9. [**Scopus, PubMed**]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

5-МТА – 5-метокситриптамиин
 6ШТХ – шестиминутный шаговый тест ходьбы
 АГ – артериальная гипертензия
 АДМА – асимметричный диметиларгинин
 АК – аминокислоты
 АКШ – аортокоронарное шунтирование

АМПК – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
 АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II
 АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор
 БАП – баллонная ангиопластика

БКК – блокаторы кальциевых каналов	С4 – бутирилкарнитин
ГЛЖ – гипертрофия ЛЖ	С5 – изовалерилкарнитин
Е/А – отношение показателей	С5:1 – тиглилкарнитин
трансмитрального потока в фазу раннего и	С5DC – глутарилкарнитин
позднего диастолического наполнения ЛЖ	С5ОН – 3-гидроксиизовалерилкарнитин
иАПФ – ингибиторы	С6 – гексаноилкарнитин
ангиотензинпревращающего фермента	С6DC – адипоилкарнитин
ИБС – ишемическая болезнь сердца	С8 – октаноилкарнитин
ИИ – искусственный интеллект	С8:1 – октеноилкарнитин
ИМ – инфаркт миокарда	С10 – деканоилкарнитин
ИМТ – индекс массы тела	С10:1 – деценоилкарнитин
иНГКТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного	С10:2 – декадиеноилкарнитин
котранспортера 2 типа	С12 – додеканоилкарнитин
ИОТС – индекс относительной толщины	С12:1 – додеценоилкарнитин
миокарда	С14 – тетрадеканоилкарнитин
КДО – конечный диастолический объем	С14:1 – тетрадеценоил
левого желудочка	С14:2 – тетрадекадиеноилкарнитин
КДР – конечный диастолический размер	С14ОН – 3-
КСО – конечный систолический объем	гидроксигексадекадиеноилкарнитин
левого желудочка	С16 – гексадеканоилкарнитин
КСР – конечный систолический размер	С16:1 – гексадеценоилкарнитин
ЛП – левое предсердие	С16:1ОН – 3-
МО – машинное обучение	гидроксипальмитолеилкарнитин
МС – метаболический синдром	С16ОН – 3-
НТГ -нарушение толерантности к глюкозе	гидроксигексадеканоилкарнитин
НИВ – нижняя полая вена	С18 – октадеканоилкарнитин
НПВ – нижняя полая вена	С18:1 – октадеценоилкарнитин
ОЛП – объем левого предсердия	С18:1ОН – 3-
ОНМК – острое нарушение мозгового	гидроксиктадеценоилкарнитин
кровообращения	С18:2 – линолеилкарнитин
ОПП – объем правого предсердия	С18ОН – 3-гидроксиоктадуценоилкарнитин
ОМТ – оптимальная медикаментозная	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
терапия	ССК – сердечно-сосудистый континуум
ПЖ – размеры правого желудочка в конце	ТЗС – толщина задней стенки левого
диастолы	желудочка в конце диастолы
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз	ТМАО – триметиламин N-оксид
САС – симпатoadреналовая система	ТМЖП – толщина межжелудочковой
СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа	перегородки в конце диастолы
СДЛА – систолическое давление в	ФВ ЛЖ – фракция выброса левого
легочной артерии	желудочка
СКФ – скорость клубочковой фильтрации	ФК – функциональный класс
СН – сердечная недостаточность	ФП – фибрилляция предсердий
СНнФВ – сердечная недостаточность с	ФР – факторы риска
низкой фракцией выброса левого	ХМ – холтеровское мониторирование
желудочка	ХСН – хроническая сердечная
СНсФВ – сердечная недостаточность с	недостаточность
сохраненной фракцией выброса	ЧСС – частота сердечных сокращений
СНунФВ – сердечная недостаточность с	ЭХОКГ – эхокардиография
умеренно сниженной фракцией выброса	AUC ROC – площадь под кривой ошибок
С0 – L-карнитин	NO – оксид азота
С2 – ацетилкарнитин	NT-pro BNP – терминальный фрагмент
С3 – пропионилкарнитин	мозгового натрийуретического пептида