

Агеев А. А., Кожевникова М. В., Тюрина Д. А., Коробкова Е. О., Кондратьева Т. Б., Шестакова К. М., Москалева Н. Е., Маркин П. А., Хабарова Н. В., Апполонова С. А., Беленков Ю. Н.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава РФ, Москва, Россия

ПРЕДИКТОРЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

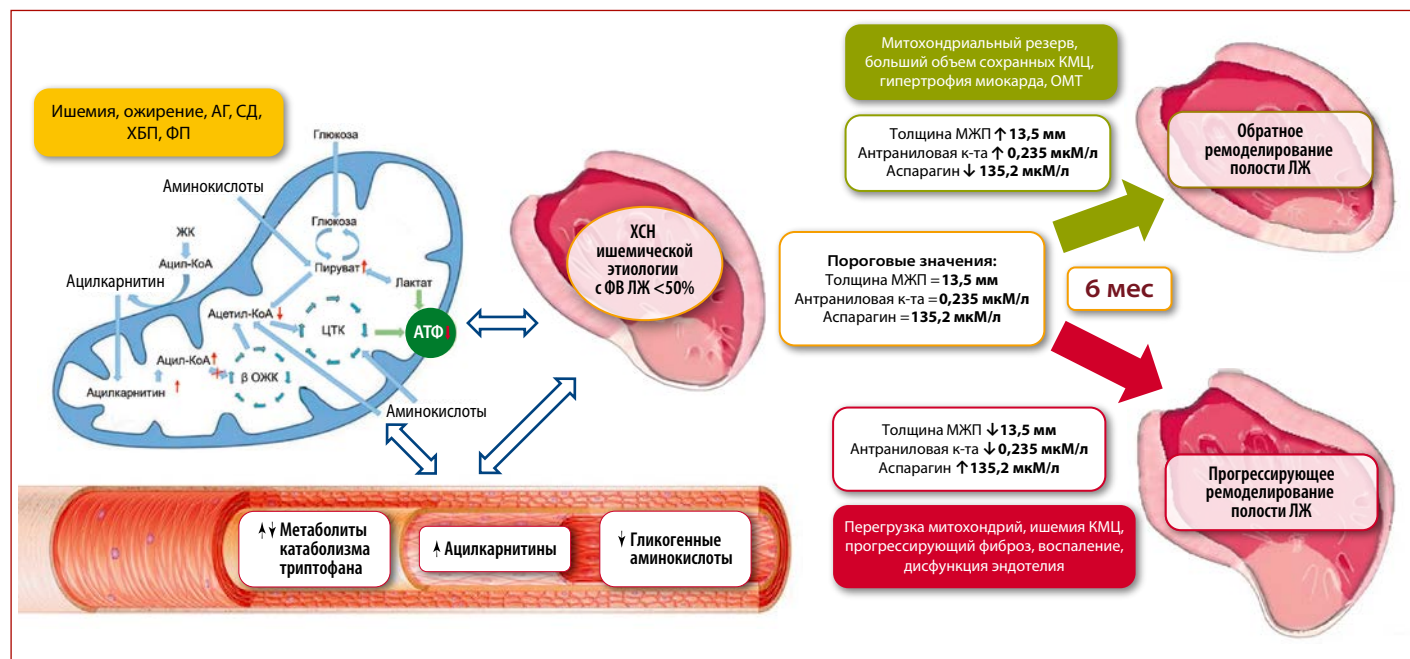
Цель	Определение метаболомных и структурно-функциональных маркеров отдаленного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемической этиологии и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ <50%.
Материал и методы	В проспективное исследование включены 56 пациентов с ХСН ишемической этиологии III–IV функционального класса по классификации NYHA (средний возраст 66±7 лет) и 50 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) без признаков ХСН (69 [64; 73,7] лет). У всех участников определяли концентрацию 19 аминокислот, 11 продуктов кинуренинового катаболизма триптофана, 30 ацилкарнитинов с различной длиной цепи. Далее в анализе использовались те метаболиты, которые показали статистические различия между группами сравнения. С помощью эхокардиографии оценивали ремоделирование полости ЛЖ на момент включения пациентов с ХСН в исследование и через 6 мес наблюдения. Для данной когорты с учетом статистически значимых эхокардиографических параметров и метаболитов производили оценку предикторов отдаленного ремоделирования полости ЛЖ.
Результаты	У пациентов с ХСН ишемической этиологии преимущественно (81%) представлены патологические расчетные типы ремоделирования ЛЖ (концентрическая и эксцентрическая гипертрофия – 46 и 35% соответственно), однако данная классификация имеет ограничения при описании указанной когорты. Кроме того, в этой группе концентрации аланина, пролина, аспарагина, глицина, аргинина, гистидина, лизина, валина, индолил-3-уксусной и индолил-3-пропионовой кислот, C16-1-ОН, C16-ОН были статистически значимо (p<0,05) ниже, а уровни большинства средне- и длинноцепочечных ацилкарнитинов – выше, чем у больных ИБС без признаков ХСН. На обратное ремоделирование полости ЛЖ при ХСН ишемической этиологии в отдаленном периоде (6 мес) влияет изменение толщины межжелудочковой перегородки (отношение шансов – ОШ 19,07; 95% доверительный интервал – ДИ 1,76–206,8; p=0,006), уровня антраниловой кислоты (ОШ 19,8; 95% ДИ 1,01–387,8; p=0,019) и аспарагина (ОШ 8,76; 95% ДИ 1,07–71,4; p=0,031).
Заключение	Наличие у пациентов с ХСН ишемической этиологии толщины межжелудочковой перегородки более 13,5 мм, концентрации антраниловой кислоты более 0,235 мкМ/л или уровня аспарагина менее 135,2 мкМ/л по истечении 6 мес наблюдения влияет на достижение ими обратного ремоделирования полости ЛЖ.
Ключевые слова	Хроническая сердечная недостаточность, левый желудочек, обратное ремоделирование, метаболомные предикторы, ишемическая болезнь сердца.
Для цитирования	Ageev A.A., Kozhevnikova M.V., Tyurina D.A., Korobkova E.O., Kondratieva T.B., Shestakova K.M. et al. Left Ventricular Remodeling Predictors in Chronic Heart Failure of Ischemic Etiology. Kardiologiia. 2024;64(11):106–116. [Russian: Агеев А.А., Кожевникова М.В., Тюрина Д.А., Коробкова Е.О., Кондратьева Т.Б., Шестакова К.М. и др. Предикторы ремоделирования левого желудочка при хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии. Кардиология. 2024;64 (11):106–116].
Автор для переписки	Агеев Антон Александрович. E-mail: ageev_a_a@staff.sechenov.ru

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из ключевых медико-социальных проблем здравоохранения как в Российской Федерации, так и во всем мире [1]. Одной из основных причин ее возникновения, согласно данным ВОЗ, является ише-

мическая болезнь сердца (ИБС), ведущая к развитию и прогрессированию ХСН за счет ремоделирования миокарда на фоне его острой или хронической ишемии. В свою очередь ИБС и постинфарктный кардиосклероз в исходе инфаркта миокарда (ИМ) приводят преимущественно к развитию ХСН с умеренно сниженной

Центральная иллюстрация. Метаболические изменения при remodelировании левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии



и сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [2–4].

В основе ремоделирования миокарда лежат процессы, происходящие на молекулярных, клеточных и интерстициальных уровнях, которые и приводят к структурным изменениям сердца: увеличению его размера, массы, формированию гемодинамически неэффективной неэллипсоидной конфигурации и в дальнейшем к нарушению его функции. Критическое значение имеет ремоделирование ЛЖ как ключевой камеры сердца [5]. Ряд авторов для оценки динамики процесса предлагали использование термины «адаптивное» и «деадаптивное» ремоделирование миокарда [6], однако их использование оказалось затруднительным на практике из-за большого количества определяемых ЭхоКГ-параметров, а также из-за жесткой однонаправленности описываемых изменений [6]. При этом широко распространенная классификация ремоделирования миокарда ЛЖ, основанная на 4 расчетных морфофункциональных типах (нормальная геометрия, концентрическое ремоделирование, концентрическая и эксцентрическая гипертрофия), также обладает большими недостатками ввиду использования при расчетах линейного (конечного диастолического размера), а не объемного показателя, который подвергается выраженным расчетным искажениям при переводе линейных параметров в объемные [7]. Продолжается поиск оптимальных методик оценки процессов ремоделирования с учетом достоверного существования как прогрессирующего, так и обратного ремоделирования с возможностью трансформации одного типа в другой, и наоборот [8].

При этом достижение обратного ремоделирования миокарда – важнейший процесс в улучшении прогноза у пациентов с ХСН ишемической этиологии. По современным представлениям, это возможно в течение 6 мес на фоне оптимальной терапии ХСН [9]. Она подразумевает использование препаратов 4 базисных классов: ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА)/ингибитора ангиотензиновых рецепторов и не-прилизина (АРНИ); антагониста минералокортикоидных рецепторов (АМКР); бета-адреноблокатора; ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2). Однако, по имеющимся данным, менее 50% пациентов получают оптимальную терапию [10–13]. Но даже на фоне оптимального режима лечения не более 50% пациентов могут достичь отдаленного обратного ремоделирования миокарда [14]. Выделены маркеры большей вероятности достижения обратного ремоделирования: sST2, Gal-3, мимекан, микроРНК, орексин [14], однако их использование на практике резко ограничено стоимостью и редкостью, что обуславливает необходимость поиска дополнительных патофизиологических механизмов и, соответственно, высокочувствительных маркеров, позволяющих прогнозировать возможность обратного ремоделирования миокарда или его прогрессирования, что важно для оптимизации терапии ХСН и улучшения прогноза у больных.

В дополнение к определению семейства натрий-уретических пептидов, имеющих ограничения в прогностической значимости в отношении камер сердца [15], в последние годы прибавился перспективный, бы-

стро набирающий актуальность метод идентификации метаболомного профиля плазмы [16]. Метаболические нарушения, а следовательно, и изменение уровня циркулирующих метаболитов, неразрывно связаны с ремоделированием миокарда. В норме источником аденозинтрифосфата (АТФ) в кардиомиоците служат жирные кислоты. В условиях гипоксии и ишемии миокарда в большей степени активируются гликолиз, глюконеогенез, а также анаплероз, направленные на восполнение продуктов цикла трикарбоновых кислот. Эти пути считаются энергетически более «экономичными», но менее эффективными. Кроме того, недоокисленные продукты метаболизма указанных путей, например продукты обмена триптофана по кинурениновому пути, оказывают повреждающее действие на миокард и ассоциированы с активацией провоспалительных цитокинов и синтезом свободных радикалов на фоне стремительно снижающегося количества антиоксидантов [17, 18].

В связи с актуальной необходимостью поиска дополнительных патофизиологических механизмов обратного ремоделирования в отдаленном периоде и методов, описывающих данный процесс, была сформулирована следующая цель.

Цель

Определить метаболомные и структурно-функциональные маркеры отдаленного ремоделирования ЛЖ у пациентов с ХСН ишемической этиологии и ФВ ЛЖ <50%.

Материал и методы

Настоящее проспективное когортное исследование выполнено на базе Учебной клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет) и Городской клинической больницы им. А. К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения города Москвы в период с 2022 по 2023 гг. Для проведения исследования были отобраны 56 пациентов с ХСН ишемической этиологии с умеренно сниженной и низкой ФВ ЛЖ. В связи с общими подходами к лечению указанных фенотипов ХСН данные пациентов были объединены в единую группу с ФВ ЛЖ <50%. В группу сравнения включены 50 пациентов с ИБС без признаков ХСН.

Пациенты были распределены в 2 когорты сравнения: основная группа (ХСН-ИБС) и группа сравнения (ИБС).

Критериями включения в основную группу (n=56) являлись: наличие признаков и симптомов ХСН (одышка, соответствующая II–IV функциональному классу (ФК) по классификации NYHA, периферические и системные, при наличии, отеки); наличие умеренно сниженной и низкой ФВ ЛЖ (в связи с общими подходами к лечению указанных фенотипов ХСН пациенты объединены в еди-

ную группу с ФВ ЛЖ <50%). При ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (41–49%) использовали дополнительные критерии: повышение уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) >125 пг/мл; наличие одного или нескольких дополнительных ЭхоКГ-критериев в виде гипертрофии ЛЖ и/или увеличения левого предсердия (ЛП) и/или диастолической дисфункции ЛЖ; наличие верифицированной ИБС на основании клинических данных и предоставленных пациентами сведений о коронарной ангиографии (КАГ)/мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) коронарных артерий (КА)/результатов стресс-тестов и/или при наличии верифицированного ИМ не позднее чем за 3 мес до включения в исследование и взятия плазмы крови на метаболомное профилирование.

Пациентов группы ХСН-ИБС включали в исследование на момент их госпитализации в стационар в связи с декомпенсацией ХСН, во время которой также определяли режим медикаментозной терапии к моменту их госпитализации (оптимальный, ОМТ – четырехкомпонентная терапия, включающая блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (ингибитор АПФ/БРА/АРНИ), бета-адреноблокатор, АМКР и иНГЛТ-2); субоптимальный, СОМТ – включающий 3 из 4 представленных классов; неоптимальный, НМТ – включающий 2 класса и менее из ОМТ).

Критерии включения в группу сравнения (ИБС): наличие верифицированной ИБС на основании клинических данных и предоставленных пациентами сведений о КАГ/МСКТ КА/результатов стресс-тестов и/или при наличии ИМ не позднее чем за 3 мес до включения в исследование и взятия плазмы крови на метаболомное профилирование; отсутствие клинических, лабораторных и инструментальных признаков ХСН.

Критериями не включения в исследование являлись артериальная гипертензия вторичного генеза, острое нарушение мозгового кровообращения (не позднее чем за 6 мес до исследования), деменция (развившаяся вследствие любых причин, в том числе острого нарушения мозгового кровообращения), острая почечная недостаточность, терминальная стадия почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации <15 мл/мин/1,73 м²), заболевания печени в стадии декомпенсации, портальная гипертензия, неконтролируемые бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, хронический панкреатит в стадии обострения, верифицированное наличие злокачественных новообразований, заболевания щитовидной железы в стадии обострения, синдром и болезнь Кушинга, сахарный диабет (СД) 1-го типа, тромбоцитопения, геморрагический

синдром, любые аутоиммунные заболевания, психические заболевания, алкоголизм, наркомания, беременность или нахождение в периоде грудного вскармливания.

Критериями исключения служили отказ от дальнейшего участия в исследовании и развитие летального исхода вследствие любых причин.

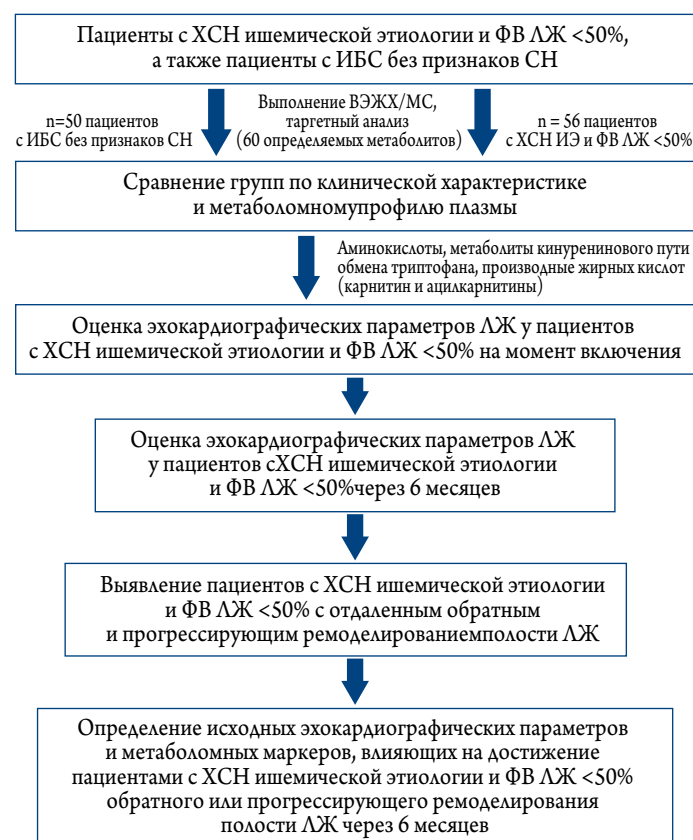
Оценку структурных и функциональных изменений сердца проводили с помощью трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) и использования коммерческого стационарного оборудования (TOSHIBA Aplio MX, Минато, Токио, Япония; SIEMENS Acuson SC2000, Берлин, Германия). Согласно действующим протоколам выполнения ЭхоКГ и с учетом половых различий осуществляли измерение линейных и объемных показателей камер сердца (в том числе индексированных по площади поверхности тела), показателей толщины стенок обоих желудочков, определение функциональных параметров сердца (ФВ ЛЖ, систолическое артериальное давление в легочной артерии), доплеровское сканирование клапанных потоков, оценку крупных магистральных сосудов (аорты, легочной артерии, нижней полой вены). Кроме того, определяли расчетные показатели: индекса массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ, г/м²), относительной толщины стенки миокарда ЛЖ (ИОТС), расчетных типов ремоделирования ЛЖ (нормальная геометрия – НГ: ИОТС ≤ 0,42; ИММЛЖ ≤ 95 (жен.), ≤ 115 (муж.); концентрическое ремоделирование: ИОТС > 0,42; ИММЛЖ ≤ 95 (жен.), ≤ 115 (муж.); концентрическая гипертрофия: ИОТС > 0,43; ИММЛЖ > 95 (жен.), > 115 (муж.); эксцентрическая гипертрофия: ИОТС ≤ 0,42; ИММЛЖ > 95 (жен.), > 115 (муж.)). Оценка ЭхоКГ-параметров для пациентов основной группы исследования производилась дважды – на момент их включения в исследование и через 6 мес в плановом порядке. В качестве конечных точек выбраны изменения показателей ЛЖ, определяющие его обратное (позитивное) и прогрессирующее (негативное) ремоделирование.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкскими соглашениями и одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Пациенты были проинформированы о выполняемом исследовании и подписали письменное добровольное согласие на участие в нем.

Определение метаболомного профиля проводилось в Лаборатории фармакокинетики и метаболомного анализа Института трансляционной медицины и биотехнологии Научно-технического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Количественный целевой анализ метаболитов был выполнен с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии в со-

четании с масс-спектрометрией высокого разрешения. По разработанным методикам в пробах были измерены уровни концентраций аминокислот, ацилкарнитинов и некоторых иных метаболитов. Содержание циркулирующих метаболитов в плазме анализировали с использованием системы высокоэффективной жидкостной хроматографии Waters Acquity I, соединенной с тройным квадрупольным масс-спектрометром Waters TQ-S-micro («Waters Corp.», США). Обработку полученных данных выполняли с использованием программного обеспечения Target Lynx. Метод прошел валидацию по показателям селективности, линейности, правильности и прецизионности, степени извлечения, эффекту матрицы и стабильности в соответствии с рекомендациями FDA США и ЕМА по валидации биоаналитических методов. Идентификация метаболитов проводилась при помощи библиотеки масс-спектральной информации Golm Metabolome Database. Стандартные растворы для метаболомного профиля (метанол, муравьиная кислота, бычий сывороточный альбумин) получены от Sigma-Aldrich (США). Ацетонитрил приобретен у Chromasolv («Sigma-Aldrich Chemie GmbH», Швейцария). Сверхчистую воду получали через систему очистки Millipore Milli-Q («Millipore Corp.», США). Меченные изотопа-

Рисунок 1. Дизайн и методология исследования



ИЭ – ишемическая этиология; ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; МС – масс-спектрометрия.

ми стандартные растворы для определения метаболического профиля аминокислот и ацилкарнитинов были получены из набора MassChrom Non Derivatized 57000 Kit («Chromsystems», Германия); изотопно-меченные стандартные растворы для определения профиля ката-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов на момент включения в исследование

Показатель	Пациенты с ХСН-ИБС (n=56)	Пациенты с ИБС (n=50)	Р
Мужчины, n (%)	40 (71)	27 (54)	0,124
Возраст, годы	66 [59; 73]	69 [64; 73,7]	0,243
ИМТ, кг/м ²	30,8 [27,5; 33,9]	30±5,5 [24,5; 35,5]	0,221
Курение, n (%)	10 (18)	11 (22)	0,78
NT-proBNP, пг/мл	2440 [1387; 3493]	150 [111; 273]	0,001

NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида. Здесь и в таблицах 2–8: жирный шрифт – значимые межгрупповые различия (p-value <0,05)

Таблица 2. Структура заболеваний у пациентов групп исследования

Показатель, n (%)	Пациенты с ХСН-ИБС (n=56)	Пациенты с ИБС (n=50)	Р
Ишемическая болезнь почек			
очаговый постинфарктный кардиосклероз	44 (79)	31 (62)	0,133
стабильная стенокардия напряжения	6 (11)	41 (82)	0,001
безболевого ишемия миокарда	2 (4)	1 (2)	0,901
микроваскулярная стенокардия	—	2 (4)	0,001
Гипертоническая болезнь	56 (100)	49 (98)	0,523
Сахарный диабет 2-го типа	26 (46)	22 (44)	0,961
Хроническая болезнь почек			
I–II стадия	22 (39)	25 (50)	0,362
III–IV стадия	34 (61)	20 (40)	0,053
ОНМК/ТИА в анамнезе	8 (14)	8 (16)	0,982
Стенозирующий атеросклероз артерий НК	5 (9)	8 (16)	0,421
Нарушения ритма сердца			
фибрилляция и трепетание предсердий	46 (82)	24 (48)	0,001
пароксизмальная форма	16 (28)	16 (32)	0,864
персистирующая форма	11 (20)	2 (4)	0,031
постоянная форма	19 (34)	3 (6)	0,001
Медикаментозная терапия			
ингибитор АПФ/БРА/АРНИ	52 (93)	42 (84)	0,262
бета-адреноблокаторы	48 (86)	37 (74)	0,235
АМКР	49 (88)	4 (8)	0,007
ингибиторы НГЛТ-2	15 (27)	8 (16)	0,271

ТИА – транзиторная ишемическая атака; НК – нижние конечности; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; НГЛТ-2 – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа.

болитов триптофана были получены от Toronto Research Chemicals (США).

Дизайн и методология исследования представлены на рисунке 1.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ STATISTICA 12.0, IBM SPSS Statistics 23.0, программной среды и языка R 3.6.3. Проверку нормальности распределения данных выполняли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для представления количественных показателей использовали среднее значение (М), стандартное отклонение (SD) – М±SD в случае нормального распределения показателя или медиану (Me) и межквартильный промежуток [Q1; Q3] – Me [Q1; Q3])

Таблица 3. Сравнительная характеристика уровней аминокислот в группах исследования

Показатель	Пациенты с ХСН-ИБС (n=56)	Пациенты с ИБС (n=50)	Р
Аланин (3), мкМ/л	88 [73,4; 118,3]	105,8 [84,8; 130,7]	0,022
Глутамин (3), мкМ/л	145 [113; 232,7]	147,3 [116,2; 299,3]	0,661
Глутаминовая кислота (3), мкМ/л	67 [38,3; 98,6]	63,2 [33,5; 101,9]	0,660
Пролин (3), мкМ/л	169,6 [130; 213,7]	198,1 [159,6; 247,1]	0,021
Серин (3), мкМ/л	98,4 [81,4; 114,2]	94,5 [84,3; 120,8]	0,562
Аспарагин (3), мкМ/л	151,2 [127; 192]	170,3 [139; 229,3]	0,031
Глицин (3), мкМ/л	170 [147,6; 199,7]	188,7 [171,6; 225,9]	0,005
Таурин (3), мкМ/л	18,1 [14,8; 23]	18,5 [16,2; 21,8]	0,421
Аспарагиновая кислота (3), мкМ/л	13,1 [9,9; 17,3]	13 [9; 17,1]	0,754
Тирозин (УЗ), мкМ/л	79 [62; 92]	69,8 [56,9; 77,4]	0,081
Аргинин (УЗ), мкМ/л	55,3 [45,1; 73,7]	67,8 [53,3; 79,6]	0,008
Гистидин (УЗ), мкМ/л	78,5 [66,2; 94,9]	93,4 [76,5; 107,9]	0,013
Лейцин (НЗ), мкМ/л	122,9 [76,5; 169]	131,2 [99,2; 184,8]	0,132
Лизин (НЗ), мкМ/л	264,2 [234,9; 315,1]	296,5±47,2	0,022
Метионин (НЗ), мкМ/л	28,6 [22; 36,4]	27,6 [20,3; 36,1]	0,561
Треонин (НЗ), мкМ/л	138,7 [94,9; 182,5]	151,1 [107,5; 211,6]	0,443
Триптофан (НЗ), мкМ/л	33,3 [28,3; 40,1]	35,0 [30,7; 44,1]	0,241
Фенилаланин (НЗ), мкМ/л	69,1 [57,9; 76,1]	64,4 [55,6; 79,7]	0,542
Валин (НЗ), мкМ/л	160,4 [121,3; 191,2]	180,8 [159,1; 220,1]	0,002

3 – заменимая аминокислота; УЗ – условно заменимая аминокислота; НЗ – незаменимая аминокислота.

Таблица 4. Сравнительная характеристика уровней продуктов кинуренинового пути метаболизма ароматической кислоты триптофана в группах исследования

Показатель	Пациенты с ХСН-ИБС (n=56)	Пациенты с ИБС (n=50)	p
Кинуреновая кислота, мкМ/л	0,08 [0,07; 0,12]	0,07 [0,05; 0,10]	0,062
Кинуренин, мкМ/л	2,9 [2,3; 3,7]	2,4 [1,7; 3,0]	0,002
Антраниловая кислота, мкМ/л	0,12 [0,05; 0,23]	0,15 [0,06; 0,47]	0,432
3-ОН антраниловая кислота, мкМ/л	0,02 [0,01; 0,17]	0,04 [0,01; 0,4]	0,724
Хинолиновая кислота, мкМ/л	0,11 [0,04; 0,72]	0,61 [0,03; 0,74]	0,831
Ксантуреновая кислота, мкМ/л	0,018 [0,006; 0,033]	0,016 [0,008; 0,027]	0,482
Индолил-3-уксусная кислота, мкМ/л	1,8 [1,2; 2,4]	2,3 [1,4; 3,1]	0,031
Индолил-3-масляная кислота, мкМ/л	0,08 [0,04; 0,12]	0,09 [0,04; 0,13]	0,562
Индолил-3-карбоксальдегид, мкМ/л	0,04 [0,04; 0,07]	0,06 [0,04; 0,07]	0,055
Индолил-3-молочная кислота, мкМ/л	0,74 [0,54; 0,93]	0,67 [0,46; 0,85]	0,161
Индолил-3-пропионовая кислота, мкМ/л	0,51 [0,38; 0,98]	0,71 [0,53; 1,26]	0,012

в случае распределения, отличного от нормального. Для категориальных и качественных признаков определяли абсолютное значение и доли. ЭхоКГ-показатели сравнивали с использованием одностороннего критерия Вилкоксона для однородных переменных. Сравнительный анализ для нормально распределенных количественных признаков выполняли с помощью t-критерия для переменных с нормальным распределением, для переменных с распределением, отличным от нормального, – U-критерия Манна-Уитни. Для определения пороговых значений факторов, влияющих на исходы (характер отдаленного ремоделирования), выполняли ROC-анализ с построением ROC-кривых. С целью оценки влияния факторов на указанные исходы выполняли регрессионный анализ (линейные регрессии с одним фактором и с добавлением ковариат). Статистически значимые факторы были включены в единое уравнение многофакторной регрессии. Уровнем статистической значимости во всех случаях считали значение $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика всех участников исследования представлена в таблице 1. По всем общеклиническим показателям пациенты обеих групп были сопоставимы ($p > 0,05$). При этом закономерно высокий уровень NT-proBNP определялся у пациентов группы ХСН-ИБС, отражая тяжесть течения ХСН. Все пациенты этой группы имели III–IV ФК ХСН по классификации NYHA и III-й шкале оценки клинического состояния (ШОКС) соответственно. По режиму медикаментозной терапии группа ХСН-ИБС представлена следующим образом: ОМТ – 8 (14%); СОМТ – 29 (52%); НМТ – 19 (34%).

Структура заболеваний пациентов обеих групп представлена в таблице 2. Обе группы были сопоставимы по наличию постинфарктного кардиосклероза в анамнезе. У пациентов с ИБС в большей степени отмечались признаки стенокардии напряжения (82% против 11% соответственно). При этом пациенты с ХСН ишемической этиологии чаще имели нарушение ритма сердца в виде

фибрилляции/трепетания предсердий (82% против 48% соответственно), преимущественно персистирующей и постоянной формы. У всех участников исследования (за исключением 2 пациентов с микроваскулярной стенокардией) по данным КАГ/МСКТ определялось стенозирующее поражение КА более 70%.

В таблицах 3–5 представлены метаболиты из следующих биохимических подгрупп: аминокислот, продуктов метаболизма аминокислоты триптофана по кинурениновому пути и производных жирных кислот (карнитина и ацилкарнитин). Группа с ХСН-ИБС достоверно ($p < 0,05$) отличалась от группы с ИБС по ряду метаболитов в каждой биохимической группе. При этом у пациентов группы ХСН-ИБС были более низкие концентрации аминокислот (аланина, пролина, аспарагина, глицина, аргинина, гистидина, лизина, валина), метаболитов обмена триптофана в микробиоте кишечника (индолил-3-уксусной кислоты, индолил-3-пропионовой кислоты) и двух гидроксированных длинноцепочечных ацилкарнитин (C16-1-ОН, C16-ОН). Уровни кинуренина и большинства средне- и длинноцепочечных ацилкарнитин в группе ХСН-ИБС, наоборот, были выше, чем в группе сравнения. Отметим, что метаболомный профиль плазмы пациентов с ИБС представлен для визуализации объективных сходств и различий между группами исследования и далее в предикторном анализе не используется.

Результаты сравнения ЭхоКГ-показателей ЛЖ у пациентов основной группы исследования представлены в таблице 6. Из нее следует, что через 6 мес параметры ЛЖ претерпели изменения: статистически значимые различия определены по объемно-размерным и функциональным показателям (конечный систолический размер, конечный систолический объем – КСО, индексированный КСО, ФВ ЛЖ), а также параметрам толщины (толщина задней стенки ЛЖ). При этом достоверные изменения расчетных типов ремоделирования за указанный период времени не выявлены, в связи с чем нивелируется предиктивная

Таблица 5. Сравнительная характеристика уровней производных жирных кислот (карнитина и ацилкарнитинов с различной длиной цепи) в группах исследования

Показатель, мкМ/л	Пациенты с ХСН-ИБС (n=56)	Пациенты с ИБС (n=50)	p
C0 (карнитин)	40 [30,5; 50,6]	40,6 [34,1; 48,6]	0,912
C2	9 [6,6; 12,3]	8,5 [6,8; 10,5]	0,573
C3	0,36 [0,24; 0,47]	0,37 [0,29; 0,59]	0,251
C4	0,19 [0,12; 0,35]	0,20 [0,16; 0,28]	0,522
C5	0,08 [0,05; 0,1]	0,08 [0,07; 0,1]	0,162
C5-1	0,0081 [0,0056; 0,01]	0,0064 [0,005; 0,01]	0,231
C5-DC	0,0002 [0,00013; 0,00026]	0,00015 [0,00009; 0,00018]	0,003
C5-OH	0,0052 [0,0046; 0,0061]	0,0054 [0,0047; 0,0061]	0,491
C6	0,04 [0,03; 0,06]	0,04 [0,03; 0,05]	0,942
C6-DC	0,005 [0,003; 0,006]	0,004 [0,002; 0,008]	0,711
C8	0,12 [0,09; 0,17]	0,10 [0,07; 0,14]	0,093
C8-1	0,09 [0,05; 0,16]	0,07 [0,05; 0,17]	0,714
C10	0,07 [0,05; 0,11]	0,07 [0,06; 0,11]	0,831
C10-1	0,06 [0,05; 0,09]	0,05 [0,04; 0,08]	0,145
C10-2	0,0021 [0,0015; 0,0031]	0,0015 [0,0011; 0,0024]	0,021
C12	0,05 [0,04; 0,08]	0,05 [0,04; 0,06]	0,112
C12-1	0,028 [0,019; 0,038]	0,023 [0,017; 0,033]	0,053
C14	0,022 [0,017; 0,029]	0,02 [0,016; 0,024]	0,033
C14-1	0,05 [0,04; 0,07]	0,04 [0,03; 0,05]	0,001
C14-2	0,03 [0,02; 0,07]	0,02 [0,017; 0,033]	0,031
C14-OH	0,0003 [0,0001; 0,0012]	0,0003 [0,0001; 0,0007]	0,723
C16	0,09 [0,07; 0,1]	0,08 [0,06; 0,09]	0,006
C16-1	0,016 [0,011; 0,023]	0,012 [0,0095; 0,016]	0,008
C16-1-OH	0,024 [0,021; 0,026]	0,026 [0,022; 0,03]	0,023
C16-OH	0,01 [0,008; 0,012]	0,011±0,003	0,023
C18	0,02 [0,015; 0,02]	0,014 [0,011; 0,02]	0,008
C18-1	0,28 [0,21; 0,36]	0,22 [0,17; 0,26]	0,008
C18-1-OH	0,003 [0,003; 0,004]	0,004 [0,003; 0,005]	0,22
C18-2	0,11 [0,09; 0,15]	0,09 [0,07; 0,1]	0,007
C18-OH	0,006 [0,004; 0,008]	0,005 [0,004; 0,0065]	0,047

C0 – карнитин; C2 – ацетилкарнитин; C3 – пропионилкарнитин; C4 – бутирилкарнитин; C5 – изовалерилкарнитин; C5-1 – тиглилкарнитин; C5-DC – глутарилкарнитин; C5-OH – гидроксиизовалерилкарнитин; C6 – гексаноилкарнитин; C6-DC – адипоилкарнитин; C8 – октаноилкарнитин; C8-1 – октеноилкарнитин; C10 – деканоилкарнитин; C10-1 – декеноилкарнитин; C10-2 – декадиеноилкарнитин; C12 – додеканоилкарнитин; C12-1 – додекеноилкарнитин; C14 – тетрадеканоилкарнитин; C14-1 – тетрадекеноилкарнитин; C14-2 – тетрадекадиеноилкарнитин; C14-OH – гидрокситетрадеканоилкарнитин; C16 – пальмитоилкарнитин; C16-1 – гексадекеноилкарнитин; C16-1-OH – гидроксигексадекеноилкарнитин; C16-OH – гидроксигексадекеноилкарнитин; C18 – стеароилкарнитин; C18-1 – олеоилкарнитин; C18-1-OH – гидроксиктадекеноилкарнитин; C18-2 – линолеоилкарнитин; C18-OH – гидроксиктадекеноилкарнитин.

способность данной классификации для пациентов с ХСН указанных фенотипов. Поэтому далее выполняли изолированную оценку полости ЛЖ. Она базируется на статистических различиях однородных (объемно-размерных и функциональных) показателей ЛЖ.

Перед определением предикторов отдаленного ремоделирования полости ЛЖ пациентов группы ХСН-ИБС распределили на следующие подгруппы: обратное (положительное) ремоделирование, сопровождающееся улучшением ЭхоКГ-параметров; прогрессирующее (негативное) ремоделирование с ухудшением или стагнацией ЭхоКГ-параметров соответственно.

По итогу формирования подгрупп выявлены 29 пациентов с обратным и 27 пациентов с прогрессирующим ремоделированием полости ЛЖ. Для расширения

Таблица 6. Сравнительная характеристика ЭхоКГ-показателей у пациентов группы ХСН-ИБС на момент включения в исследование и к моменту достижения ими конечной точки

Показатель	Пациенты с ХСН-ИБС, включение в исследование (n=56)	Пациенты с ХСН-ИБС, контрольная точка (n=56)	p
Размерные и объемные показатели ЛЖ			
КДР, см	5,6±0,8	5,6±0,8	0,971
КСР, см	4,6 [3,8; 5,4]	4,4 [3,5; 5,2]	0,008
КДО, мл	159,6 [110,2; 209]	138,5 [118,5; 188]	0,11
ИКДО, мл/м²	76 [61; 91,6]	68,4 [55,5; 90,5]	0,13
КСО, мл	96 [75; 133]	89 [60,5; 130]	0,009
ИКСО, мл/м²	46,3 [35,7; 63,6]	42,8 [25,9; 64,2]	0,011
УО, мл	56±15,4	60,2±20,1	0,163
ИУО, мл/м²	27,2 [19,9; 34,6]	26,8 [22,9; 35,4]	0,182
Толщина МЖП, мм	12 [11; 13]	12,3±2,4 [9,9; 14,7]	0,234
ТЗС ЛЖ, мм	11 [10; 12]	12 [10; 13]	0,051
ИММЛЖ, г/м²	130,6±30,6	137,2±30,1	0,192
ИОТС ЛЖ	0,42±0,09	0,44±0,12	0,271
Нормальная геометрия	8 (14)	2 (3)	0,146
Концентрическое ремоделирование	3 (5)	4 (7)	0,882
Концентрическая гипертрофия	26 (46)	32 (57)	0,124
Эксцентрическая гипертрофия, ед	19 (35)	18 (33)	0,981
ФВ ЛЖ, %	36 [30; 43]	38,5 [29; 51]	0,008
Нарушение локальной сократимости, n (%)	20 (36)	24 (43)	0,273

ИКДО – индексированный конечный диастолический объем; ИКСО – индексированный конечный систолический объем; ИУО – индексированный ударный объем; ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ИОТС ЛЖ – индекс относительной толщины стенки левого желудочка.

Таблица 7. Сравнительная характеристика подгрупп пациентов с ХСН ишемической этиологии по эхокардиографическим показателям, режимам медикаментозной терапии и метаболомному профилю плазмы в зависимости от направленности изменений полости ЛЖ

Показатель	Пациенты с ХСН–ИБС, обратное ремоделирование (n=29)	Пациенты с ХСН–ИБС, прогрессирующее ремоделирование (n=27)	p
ЭхоКГ-показатели			
Толщина МЖП, мм	12,9 [10,8; 15]	11 [9; 13]	0,013
ТЗС ЛЖ, мм	12 [11; 13]	11 [10; 12]	0,049
ИММЛЖ, г/м ²	145,8±26,6	119,3±22,6	0,013
Концентрическая гипертрофия, n (%)	18 (62)	8 (30)	0,011
Режимы медикаментозной терапии			
ОМТ, n (%)	6 (21)	2 (7)	0,044
Метаболомный профиль плазмы, мкМ/л			
аланин	76,6 [70,8; 102,6]	98,3 [81; 124,7]	0,035
антраниловая кислота	0,24 [0,05; 1,07]	0,09 [0,04; 0,16]	0,013
аспарагин	131,1 [115,6; 183,7]	161,5 [137,5; 228,4]	0,011
C18-ОН	0,0054 [0,0042; 0,0061]	0,0074 [0,0046; 0,0097]	0,043

ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия; C18-ОН – гидроксиктадеканойлкарнитин.

набора вероятных предиктивных параметров данные подгруппы были подвергнуты анализу не только по метаболомному профилю плазмы, но и по исходным клиническим, эхокардиографическим параметрам, а также по режиму принимаемой медикаментозной терапии. В таблице 7 отображены только показатели, имевшие статистическую значимость (p<0,05) при сравнении подгрупп ремоделирования полости ЛЖ. По итогам сравнения выявлено, что исходно пациенты с отдаленным обратным ремоделированием полости ЛЖ имели его более выраженную концентрическую гипертрофию, чаще получали медикаментозную терапию в оптимальном режиме к моменту достижения конечной точки, а также отличались более низкими уровнями аланина, аспарагина и C18-ОН.

За период наблюдения 3% пациентов основной группы перенесли три госпитализации, 10,7% – две и 17,8% – одну госпитализацию в связи с декомпенсацией ХСН. Развитие повторных ИМ не зарегистрировано.

Указанные в таблице 7 параметры включали в последовательные одно- и многофакторный регрессионные анализы (табл. 8) с предварительным определением пороговых значений для номинативных показателей (табл. 9). При проведении регрессионного анализа осу-

Таблица 8. Отношение шансов ремоделирования (конечной точки) для вероятных предикторов по результатам многофакторного регрессионного анализа

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Толщина МЖП, мм	19,07	1,76–206,8	<0,01
Антраниловая кислота	19,8	1,01–387,8	0,02
Аспарагин	8,76	1,07–71,4	0,03

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

ществляли поправку на пол, возраст и концентрацию NT-proBNP.

Согласно результатам многофакторного регрессионного анализа, только толщина межжелудочковой перегородки более 13,5 мм, концентрация в плазме крови антраниловой кислоты более 0,235 мкМ/л или уровень аспарагина менее 135,2 мкМ/л свидетельствовали о достижении отдаленного обратного ремоделирования полости ЛЖ. О прогрессирующем ремоделировании полости ЛЖ у пациентов с ХСН ишемической этиологии и ФВ ЛЖ <50% свидетельствовали противоположные по направленности изменения перечисленных показателей.

Обсуждение

В исследовании проведено сравнение характеристик пациентов с ИБС без признаков ХСН и тех, у кого ХСН ишемической этиологии вступила в развернутую клиническую фазу. Согласно общеклиническим данным и сведениям об основных и сопутствующих заболеваниях

Таблица 9. Результаты ROC-анализа для определения пороговых предиктивных значений потенциальных факторов риска наступления ремоделирования (конечной точки)

Показатель	Значение
Толщина МЖП, мм	13,5
ТЗС ЛЖ, мм	10,5
ИММЛЖ, г/м ²	139
Аланин, мкМ/л	78,8
Антраниловая кислота, мкМ/л	0,235
Аспарагин, мкМ/л	135,2
C18-ОН, мкМ/л	0,006

ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; C18-ОН – гидроксиктадеканойлкарнитин.

ях, во многом указанные когорты сопоставимы: наличие СД 2-го типа, дислипидемии, стенозирующего поражения КА, перенесенного ИМ в анамнезе, а также нарушений ритма и проводимости сердца, что позволяет связать последующие метаболические изменения с ХСН. Это подтверждается и различием уровня NT-proBNP между сравниваемыми группами.

Прежде всего изменения метаболизма касаются выраженных девиаций метаболизма аминокислот и преимущественно средне- и длинноцепочечных ацилкарнитинов. Эти группы метаболитов, согласно современным данным, могут быть ассоциированы с систолической дисфункцией, прогрессирующим фокальным фиброзом миокарда [19] и гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [20], отражая взаимосвязь с прогрессированием ХСН, в основе которого во многом лежит деградация митохондриального аппарата [21, 22] с переключением на процессы по утилизации альтернативных источников энергии, т.е. на гликолиз, глюконеогенез и анаплероз [23]. В рамках нашего исследования это подтверждается в первую очередь накоплением недоокисленных средне- и длинноцепочечных ацилкарнитинов и наличием их статистически значимо большего, чем у пациентов с ИБС, уровня. Однако длительное функционирование альтернативных метаболических путей приводит к их истощению, что подтверждается не только работами авторов Н. Taegtmeyer и соавт. и В.В. Калюжина и соавт. [17, 24], но и результатами нашего исследования. Мы выявили истощение запасов аминокислот, показавших статистические различия между группами исследования, большая часть которых является глюкогенными (аланин, пролин, аспарагин, глицин, аргинин, гистидин, валин). Кроме того, выявление девиаций метаболизма триптофана по кинурениновому пути может свидетельствовать об активном прогрессирующем окислительном стрессе и воспалении [25, 26]. Указанные изменения коррелируют с общими представлениями о метаболизме миокарда в условиях пролонгированной ишемии [3] и, как следствие, его метаболическом ремоделировании.

По данным многочисленных работ [27–29], метаболическое и механическое ремоделирование, включающее главным образом изменение объемов полости ЛЖ, неразрывно связаны.

В рамках нашего исследования показано, что пациенты, различающиеся по характеру отдаленного ремоделирования полости ЛЖ, различались не только по метаболическому профилю плазмы, но и по эхокардиографическим показателям: ИММЛЖ, ТЗС ЛЖ, толщина МЖП. С одной стороны, гипертрофия миокарда у пациентов с ХСН ишемической этиологии во многом имеет локальный и патологический характер, являясь ответом на гибель участков мышечного волокна после ИМ, что под-

тверждается результатами ряда авторов [9, 30]. С другой стороны, проводя многофакторный регрессионный анализ, мы выявили, что обратное ремоделирование полости ЛЖ, наоборот, достигается в большей степени у лиц с более выраженной гипертрофией миокарда. Эту особенность описывали S. Frantz и соавт. [31], а также группа исследователей, отмечавших, что худший прогноз в долгосрочной перспективе имеют те пациенты с ХСН ишемической этиологии, у которых на фоне выраженной дилатации полости ЛЖ стенки его миокарда истончены (менее 10 мм) [32]. Кроме того, и сравнительно большее число пациентов в группе обратного ремоделирования находились на оптимальном режиме медикаментозной терапии к моменту включения их в исследование, что так же могло обеспечить им долгосрочную кардиопротекцию и стимул к обратному ремоделированию.

На фоне механических предпосылок к отдаленному ремоделированию полости ЛЖ представляют интерес и его метаболические маркеры – антраниловая кислота и аспарагин. Y. Yang и соавт. [33] указывают на роль первой из них в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) за счет влияния на патологическую гипертрофию и фиброз миокарда, а также на прогрессирование коронарного атеросклероза вследствие значительной дезадаптации кинуренинового катаболизма триптофана, что согласуется с результатами исследовательской группы М. Ala и S. Eftekhar [34]. В отношении аспарагина имеются сведения о негативном влиянии на фокальный фиброз миокарда и прогрессирование ишемии миокарда при ХСН во многом за счет аспарагинсвязанного гликозилирования белков, в том числе на фоне СД, гиперхолестеринемии [35, 36] и снижения выработки аргинина, участвующего в регуляции функции эндотелия. Нарушение последней также способствует прогрессированию ССЗ, в том числе ХСН [37, 38]. При этом ряд авторов отмечают, что относительное повышение уровней антраниловой кислоты [34, 38] и аспарагина независимо друг от друга повышает риск прогрессирования ишемии миокарда и коронарного атеросклероза. В случае с аргинином наши результаты согласуются, и действительно, его уровень ниже 135,2 мкМ/л обеспечивает отдаленное ремоделирование полости ЛЖ, однако для достижения аналогичного эффекта, напротив, необходимо повышение концентрации антраниловой кислоты до 0,235 мкМ/л и более. При этом не установлены четкие референсные значения для указанных метаболитов, что позволяет использовать наши результаты в определении характера отдаленного ремоделирования миокарда.

Таким образом, наше проспективное исследование выявило исходные метаболические, эхокардиографические и анамнестические параметры, которые могут определять характер отдаленного ремоделирования полости

ЛЖ (Центральная иллюстрация). Тем не менее, с учетом наличия противоречивых сведений о медико-социальной значимости ремоделирования при ХСН ишемической этиологии необходимо продолжение исследований в данном направлении.

Ограничения исследования

Таковыми являются небольшой объем выборки, отсутствие контрольной оценки метаболомного профиля плазмы к моменту достижения конечной точки пациентами основной когорты, разнородная медикаментозная терапия. С учетом ограничений продолжением работы могут явиться исследования, направленные на оценку прогностической значимости метаболомных маркеров со сроком наблюдения более 6 мес с повторной оценкой концентрации метаболитов.

Заключение

В данном проспективном исследовании проанализированы предиктивные возможности изменения концентраций аминокислот, продуктов катаболизма триптофана по кинурениновому пути, а также ацилкарнитинов в от-

ношении ремоделирования левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии за период 6 мес. Кроме того, оценивалась возможность структурно-функциональных параметров иметь прогностическое значение в рамках изучаемого процесса. Было определено, что пациенты с данным фенотипом хронической сердечной недостаточности при утолщении межжелудочковой перегородки, а также при концентрации в плазме антраниловой кислоты более 0,235 мкМ/л или уровне аспарагина менее 135,2 мкМ/л в среднесрочной перспективе имеют большую вероятность достичь обратного ремоделирования полости левого желудочка и, как следствие, обеспечить себе более благоприятный прогноз течения хронической сердечной недостаточности.

Финансирование.

Исследование проведено при поддержке Инновационной научной школы Сеченовского Университета.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 19.10.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemjeva E.G. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-SHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4–14. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4–14]. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
2. Boytsov S.A. Chronic heart failure: evolution of etiology, prevalence and mortality over the past 20 years. *Therapeutic Archive*. 2022;94(1):5–8. [Russian: Бойцов С.А. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):5–8]. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201317
3. Pagliaro BR, Cannata F, Stefanini GG, Bolognese L. Myocardial ischemia and coronary disease in heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2020;25(1):53–65. DOI: 10.1007/s10741-019-09831-z
4. Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;8:7–13. [Russian: Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский Кардиологический Журнал*. 2016;8:7–13]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
5. Schirone L, Forte M, Palmerio S, Yee D, Nocella C, Angelini F et al. A review of the molecular mechanisms underlying the development and progression of cardiac remodeling. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;2017:1–16. DOI: 10.1155/2017/3920195
6. González A, Richards AM, de Boer RA, Thum T, Arfsten H, Hülsmann M et al. Cardiac remodelling – Part 1: From cells and tissues to circulating biomarkers. A review from the Study Group on Biomarkers of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(6):927–43. DOI: 10.1002/ehf.2493
7. Vasyuk Yu.A., Kopeleva M.V., Korneeva O.N., Krikunov P.V., Ryabov V.V., Surkova E.A. et al. Recommendations for quantifying the structure and function of heart chambers. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;17(4s4):1–28. [Russian: Васюк Ю.А., Копелева М.В., Корнеева О.Н., Крикунов П.В., Рябов В.В., Суркова Е.А. и др. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2012;17(4s4):1–28]
8. Saraon T, Katz SD. Reverse Remodeling in Systolic Heart Failure. *Cardiology in Review*. 2015;23(4):173–81. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000068
9. Wang K, Youngson E, Bakal JA, Thomas J, McAlister FA, Oudit GY. Cardiac reverse remodelling and health status in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Failure*. 2021;8(4):3106–18. DOI: 10.1002/ehf2.13417
10. Belyi S.A., Lukashenko V.I., Kriventsov A.V., Nemkov A.S., Khubulava G.G. Full Reverse Left Ventricle Contractility Function Remodeling and Recovery in Patient With Dilated Cardiomyopathy. *Clinical Case. Kardiologia*. 2023;63(12):93–5. [Russian: Белый С.А., Лукашенко В.И., Кривенцов А.В., Немков А.С., Хубулава Г.Г. Полное обратное ремоделирование и восстановление сократительной функции левого желудочка у пациента с тяжелой хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза (клиническое наблюдение). *Кардиология*. 2023;63(12):93–5]. DOI: 10.18087/cardio.2023.12.n2256
11. Sumin A.N. Optimal medical therapy for chronic heart failure: a role of mineralocorticoid receptor antagonists. *Russian Medical Journal*. 2018;26(11–1):71–5. [Russian: Сумин А.Н. Оптимальная медикаментозная терапия хронической сердечной недостаточности: роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов. *РМЖ*. 2018;26(11–1):71–5]
12. Gyöngyösi M, Winkler J, Ramos I, Do Q, Firat H, McDonald K et al. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(2):177–91. DOI: 10.1002/ehf.696
13. Ferreira JP, Duarte K, Montalescot G, Pitt B, De Sa EL, Hamm CW et al. Effect of eplerenone on extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: insights from the randomized double-blind REMIND-

- ER Study. *Clinical Research in Cardiology*. 2018;107(1):49–59. DOI: 10.1007/s00392-017-1157-3
14. Aimo A, Gaggin HK, Barison A, Emdin M, Januzzi JL. Imaging, Biomarker, and Clinical Predictors of Cardiac Remodeling in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2019;7(9):782–94. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.06.004
15. Aliyeva A.M., Nikitin I.G., Starodubova A.V., Gogova L.M., Gromova O.I., Baikova I.E. et al. Diagnostic and prognostic significance of natriuretic peptides in cardiac patients. *Medical Business*. 2016;3:78–84. [Russian: Алиева А.М., Никитин И.Г., Стародубова А.В., Гогова Л.М., Громова О.И., Байкова И.Е. и др. Диагностическая и прогностическая значимость натрийуретических пептидов у кардиологических больных. *Лечебное дело*. 2016;3:78–84]
16. Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Kozhevnikova M.V., Korobkova E.O., Ilgisonis I.S., Kaplunova V.Yu. et al. Metabolomic Profiling of Patients With Cardiovascular Diseases. *Kardiologiya*. 2018;58(9):59–62. [Russian: Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Кожевникова М.В., Коробкова Е.О., Ильгисонис И.С., Каплунова В.Ю. и др. Метаболическое профилирование больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиология*. 2018;58(9):59–62]. DOI: 10.18087/cardio.2018.9.10172
17. Taegtmeyer H, Young ME, Lopaschuk GD, Abel ED, Brunengraber H, Darley-Usmar V et al. Assessing Cardiac Metabolism: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation Research*. 2016;118(10):1659–701. DOI: 10.1161/RES.0000000000000097
18. Deidda M, Piras C, Dessalvi CC, Locci E, Barberini L, Torri F et al. Metabolomic approach to profile functional and metabolic changes in heart failure. *Journal of Translational Medicine*. 2015;13(1):297. DOI: 10.1186/s12967-015-0661-3
19. Belenkov Yu.N., Ageev A.A., Kozhevnikova M.V., Khabarova N.V., Krivova A.V., Korobkova E.O. et al. Relationship of Acylcarnitines to Myocardial Ischemic Remodeling and Clinical Manifestations in Chronic Heart Failure. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2023;10(10):438. DOI: 10.3390/jcdd10100438
20. Yu F, McLean B, Badiwala M, Billia F. Heart Failure and Drug Therapies: A Metabolic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(6):2960. DOI: 10.3390/ijms23062960
21. Wu C, Zhang Z, Zhang W, Liu X. Mitochondrial dysfunction and mitochondrial therapies in heart failure. *Pharmacological Research*. 2022;175:106038. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.106038
22. Bisaccia G, Ricci F, Gallina S, Di Baldassarre A, Ghinassi B. Mitochondrial Dysfunction and Heart Disease: Critical Appraisal of an Overlooked Association. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(2):614. DOI: 10.3390/ijms22020614
23. Jiang M, Xie X, Cao F, Wang Y. Mitochondrial Metabolism in Myocardial Remodeling and Mechanical Unloading: Implications for Ischemic Heart Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:789267. DOI: 10.3389/fcvm.2021.789267
24. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Solovtsov M.A., Kalyuzhina E.V., Bessalova I.D., Terentyeva N.N. Remodeling of the left ventricle: one or several scenarios? *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016;15(4):120–39. [Russian: Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А., Калюжина Е.В., Беспалова И.Д., Терентьева Н.Н. и др. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? *Бюллетень сибирской медицины*. 2016;15(4):120–39]. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-4-120-139
25. Baumgartner R, Forteza MJ, Ketelhuth DFJ. The interplay between cytokines and the Kynurenine pathway in inflammation and atherosclerosis. *Cytokine*. 2019;122:154148. DOI: 10.1016/j.cyt.2017.09.004
26. Castro-Portuguez R, Sutphin GL. Kynurenine pathway, NAD⁺ synthesis, and mitochondrial function: Targeting tryptophan metabolism to promote longevity and healthspan. *Experimental Gerontology*. 2020;132:110841. DOI: 10.1016/j.exger.2020.110841
27. Ge Z, Li A, McNamara J, Dos Remedios C, Lal S. Pathogenesis and pathophysiology of heart failure with reduced ejection fraction: translation to human studies. *Heart Failure Reviews*. 2019;24(5):743–58. DOI: 10.1007/s10741-019-09806-0
28. Narayan SI, Terre GV, Amin R, Shanghavi KV, Chandrashekar G, Ghouse F et al. The Pathophysiology and New Advancements in the Pharmacologic and Exercise-Based Management of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Narrative Review. *Cureus*. 2023;15(9):e45719. DOI: 10.7759/cureus.45719
29. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2021;11(1):263–76. DOI: 10.21037/cdt-20-302
30. Yalta K, Yilmaz MB, Yalta T, Palabiyik O, Taylan G, Zorkun C. Late Versus Early Myocardial Remodeling After Acute Myocardial Infarction: A Comparative Review on Mechanistic Insights and Clinical Implications. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2020;25(1):15–26. DOI: 10.1177/1074248419869618
31. Frantz S, Hundertmark MJ, Schulz-Menger J, Bengel FM, Bauersachs J. Left ventricular remodelling post-myocardial infarction: pathophysiology, imaging, and novel therapies. *European Heart Journal*. 2022;43(27):2549–61. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac223
32. El Ouazzani J, Jandou I. Aneurysm and pseudoaneurysm of the left ventricle. *Annals of Medicine & Surgery*. 2022;75:103405. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103405
33. Yang Y, Liu X, Liu X, Xie C, Shi J. The role of the kynurenine pathway in cardiovascular disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2024;11:1406856. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1406856
34. Ala M, Eftekhari SP. The Footprint of Kynurenine Pathway in Cardiovascular Diseases. *International Journal of Tryptophan Research*. 2022;15:11786469221096643. DOI: 10.1177/11786469221096643
35. Weiss N, Black SAG, Bladen C, Chen L, Zamponi GW. Surface expression and function of Cav3.2 T-type calcium channels are controlled by asparagine-linked glycosylation. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*. 2013;465(8):1159–70. DOI: 10.1007/s00424-013-1259-3
36. Ondacova K, Karmazinova M, Lazniewska J, Weiss N, Lacinova L. Modulation of Cav3.2 T-type calcium channel permeability by asparagine-linked glycosylation. *Channels*. 2016;10(3):175–84. DOI: 10.1080/19336950.2016.1138189
37. Goni L, Razquin C, Toledo E, Guasch-Ferré M, Clish CB, Babio N et al. Arginine catabolism metabolites and atrial fibrillation or heart failure risk: 2 case-control studies within the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2022;116(3):653–62. DOI: 10.1093/ajcn/nqac139
38. Pedersen ER, Tuseth N, Eussen SJPM, Ueland PM, Strand E, Svingen GFT et al. Associations of Plasma Kynurenines With Risk of Acute Myocardial Infarction in Patients With Stable Angina Pectoris. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2015;35(2):455–62. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304674