

Плотникова М. Р.¹, Мустафина И. А.¹, Щекин В. С.¹,
Хабарова Н. В.², Беленков Ю. Н.², Загидуллин Н. Ш.¹

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Уфа, Россия

² ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова»
Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

ФЕНОТИПЫ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) – распространенный синдром, который приводит к неблагоприятным исходам. Синдром является достаточно гетерогенным и, по данным различных клинических, генетических, молекулярных, протеомных и других исследований, значительно различается в зависимости от преобладающего патофизиологического механизма. В настоящее время имеются современные методы исследования, такие как изучение протеома, генома и эпикардальной регуляции, которые позволяют более четко выделить фенотипы. В настоящем обзоре рассматриваются существующие концепции фенотипов при ХСНсФВ, в частности, асептического воспаления, фиброза миокарда, дисметаболизма и др. Поиск данных осуществлялся с помощью поисковой системы Pubmed с помощью ключевых слов во временном диапазоне 2010–2025 гг. по следующим тегам: HFpEF, phenotypes, proteome, metabolome, inflammation, fibrosis. В настоящее время имеется ограниченное количество лекарственных препаратов, используемых при ХСНсФВ. Потенциально определение фенотипов у каждого конкретного пациента поможет перейти к персонализированной терапии, например, противовоспалительной терапии при преобладании воспалительного компонента, антифибротической терапии при фибротическом фенотипе и т. п.

Ключевые слова	Хроническая сердечная недостаточность; сохраненная фракция выброса; фенотипы; воспаление; фиброз; дисметаболизм; геном; протеом
Для цитирования	Plotnikova M. R., Mustafina I. A., Scheekin V. S., Khabarova N. V., Belenkov Yu. N., Zagidullin N. Sh. Phenotypes of Chronic Heart Failure in Patients with Preserved Ejection Fraction. <i>Kardiologiia</i> . 2025;65(10):101–108. [Russian: Плотникова М. Р., Мустафина И. А., Щекин В. С., Хабарова Н. В., Беленков Ю. Н., Загидуллин Н. Ш. Фенотипы хронической сердечной недостаточности у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. <i>Кардиология</i> . 2025;65(10):101–108].
Автор для переписки	Загидуллин Науфаль Шамилевич. E-mail: znaufal@mail.ru

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – клинический синдром, характеризующийся настоящими или предшествующими симптомами (одышка, повышенная утомляемость, отеки голеней и стоп) и признаками (повышение давления в яремных венах, хрипы в легких, периферические отеки) вследствие нарушения структуры и/или функции сердца, приводящего к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое либо при нагрузке и/или увеличению уровней натрийуретических пептидов [1]. Заболеваемость и смертность, связанные с ХСН, являются распространенной проблемой здравоохранения во всем мире, занимая ведущую позицию как причина смерти [2]. Число случаев ХСН растет во всем мире, и это стало одной из ключевых проблем здравоохранения. Согласно исследованию, ожидается, что к 2050 г. распространенность ХСН превысит 50% населения Земли [3]. Отсутствие в настоящее время достаточного объема исследований по изучению молекулярных механизмов развития синдрома ограничивает эффективность профилактики синдрома и лечения больных.

ХСН с сохраненной фракцией выброса и ХСН со сниженной фракцией выброса

В классификации, согласно российским и международным рекомендациям, ХСН разделяется на ХСН со сниженной (ХСНнФВ), умеренно сниженной (ХСНунФВ) и сохраненной (ХСНсФВ) фракцией выброса [1, 4]. ХСНнФВ и ХСНсФВ имеют различия как в инициации, так и в динамике заболевания, что обусловлено оригинальными патофизиологическими путями на клеточном и молекулярном уровнях. Если для ХСНнФВ характерны наличие ишемической болезни сердца (ИБС) и особенно перенесенного инфаркта миокарда, ожирения, артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), хронической болезни почек (ХБП), а также мужского пола, миокардитов, то для ХСНсФВ – пожилой возраст, женский пол, наличие ожирения, АГ, СД, ХБП, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), анемии, заболеваний печени, ночного апноэ во сне, подагры и опухолевых заболеваний. Дисфункция эндотелия характерна для обоих синдромов, но в большей степени для ХСНсФВ. Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) носит эксцен-

Фенотипы хронической сердечной недостаточности у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: обзор литературы

Цель обзора: Анализ существующих концепций фенотипов при ХСНсФВ

Подходы к фенотипированию

Протеомный Геномный Клинический Визуализационный



Фенотипы

Воспалительный Фибротический Метаболический

Выбор индивидуальной терапии

Заключение: Фенотип-ориентированная диагностика и терапия открывают возможности персонализированного ведения пациентов с ХСНсФВ.

Фенотипы ХСНсФВ по J.V.Cohenet al., Circulation 2020

1-й фенотип 2-й фенотип 3-й фенотип



- Кардиоренальный фенотип:** пожилые мужчины с ХБП, АГ, ИБС
Маркеры: креатинин, FGF-23, NT-proBNP
Терапия: SGLT2-ингибиторы, контроль АД, коррекция анемии
- Фибротический фенотип:** пожилые женщины, ФП, гипертрофия ЛЖ
Маркеры: ST2, галектин-3, TGF-β
Терапия: антагонисты минералокортикоидных рецепторов, сакубитрил / валсартан
- Метаболический фенотип:** ожирение, СД2, воспаление низкой интенсивности
Маркеры: CRP, IL-6, лептин, NT-proBNP
Терапия: SGLT2-ингибиторы, GLP-1 агонисты, коррекция массы тела

ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ХБП – хроническая болезнь почек; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; FGF-23 – фактор роста фибробластов 23; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида; SGLT2-ингибиторы – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2; АД – артериальное давление; ФП – фибрилляция предсердий; ЛЖ – левый желудочек; ST2 – растворимая форма белка ST2, маркер фиброза; TGF-β – трансформирующий фактор роста β; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; CRP – С-реактивный белок; IL-6 – интерлейкин 6; GLP-1 агонисты – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1.

трический характер при ХСНсФВ и концентрический – при ХСНсФВ. Увеличение степени апоптоза характерно больше для ХСНсФВ, а интерстициальный и периваскулярный фиброз – для обоих типов, но в большей степени – ХСНсФВ [5].

ХСНсФВ служит основной причиной заболеваемости и смертности во всем развитом мире, и ее распространенность быстро растет. В настоящее время ХСНсФВ составляет 50% в структуре ХСН. У пациентов развивается классическая симптоматика, включая непереносимость физической нагрузки, одышки, накопление жидкости в легких, подкожных тканях и брюшной полости, что периодически приводит к декомпенсации состояния. ХСНсФВ является обычно мультиорганным синдромом, при котором сердечные, легочные, почечные, скелетные, иммунные/воспалительные, метаболические и другие компоненты вызывают негативное синергическое влияние на симптомы и течение болезни. Кроме того, ХСНсФВ обладает неблагоприятным течением с показателями смертности от всех причин или госпитализации по поводу ХСН в течение 2 лет на уровне 35% (по сравнению с 43% для ХСНсФВ) и смертностью 14% в год [6]. К сожалению, в настоящее время существует недостаточное

количество эффективных фармакологических или аппаратных методов лечения больных с ХСНсФВ [7], что делает её серьезной медицинской проблемой и вызовом для системы здравоохранения.

Фенотипы ХСНсФВ

Классические клинические признаки и симптомы ХСН, а также неоднородность в использовании диагностических инструментов и критериев, отсутствие доказанно эффективных методов лечения делают ХСНсФВ сложной задачей [8]. Считается, что ХСНсФВ нельзя рассматривать как гомогенный синдром, и на основании эпидемиологических, клинических и лабораторных и генетических исследований разделяют несколько фенотипов [9]. Структурные изменения сердца также различны у каждого из типов, включая увеличение левого предсердия и различные типы ремоделирования и гипертрофии ЛЖ [10]. Важно также, что эти различия в клинических и патофизиологических фенотипах обуславливают различные прогнозы жизни и определяют потенциальные ответы на лекарственную терапию [11, 12].

Анализ клинических признаков, генома и протеома позволяет более точно определить фенотипы синдро-

ма, такие как преобладание воспаления (воспалительный фенотип), фиброза миокарда (фибротический фенотип), дисметаболический и др. Исследование фенотипов ХСНсФВ может способствовать определению целевых групп больных с персонализированным лечением для каждого из них.

Клинические подходы

к определению фенотипов при ХСНсФВ

Типичный портрет больного с ХСНсФВ может быть следующим: пожилая женщина с АГ и высокой жесткостью сосудистой стенки либо мужчина с ожирением/СД с нарушением метаболизма и дисфункцией печени и почек. По результатам исследования TOPCAT J. V. Cohen и соавт. [11] идентифицировали три фенотипа ХСНсФВ. Первый фенотип характеризовался более молодым возрастом (61 ± 6 лет), в нем чаще встречались курильщики (24%), определялся более высокий функциональный класс (ФК) ХСН по классификации NYHA, меньшая степень гипертрофии ЛЖ и жесткости артериальной стенки (рис. 1). Второй фенотип характеризовался более старшим возрастом (77 ± 5 лет), среди его носителей было больше женщин (56%), имелись концентрическое ремоделирование ЛЖ, частая фибрилляция предсердий, увеличение левого предсердия, повышенная жесткость крупных артерий и увеличение биомаркеров аутоиммунного поражения

и кальцификации сосудов. Третий фенотип продемонстрировал промежуточный возраст (66 ± 8 лет), значительные функциональные нарушения, наличие ожирения (98%), СД (88%), ХБП (57%), концентрическую гипертрофию ЛЖ, высокий уровень ренина и повышенные биомаркеры воспаления. Третий фенотип продемонстрировал самую высокую частоту первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний – ССЗ, госпитализации по причине декомпенсации ХСН или клиническая смерть); второй и третий фенотипы продемонстрировали схожую смертность от всех причин.

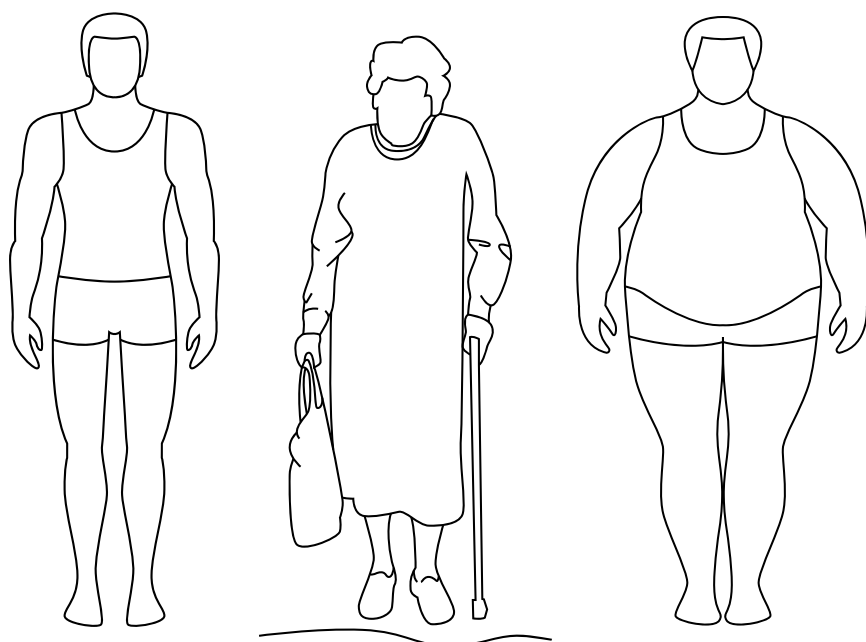
Протеомный подход

к определению фенотипов при ХСНсФВ

ХСН – это процесс, характеризующийся значительным нарушением метаболизма белков в миокарде и сыворотке крови. Недавно были получены значительные достижения в анализе протеома, что делает возможным идентификацию большинства экспрессируемых белков в клетках или тканях [13]. Несколько исследований, основанных на протеомном анализе ХСН, выявили изменения экспрессии белков, вовлеченных в энергетический метаболизм миокарда, дисфункцию митохондрий, кардиальный внеклеточный матрикс (ВКМ) и саркоплазматический ретикулум и нарушенный транспорт кальция [14, 15].

Рисунок 1. Три клинических фенотипа пациентов, отличающиеся возрастом, распределением по полу, типом конституции, формой гипертрофии левого желудочка, степенью жесткости сосудистой стенки, наличием сопутствующих заболеваний и др.

1-й фенотип 2-й фенотип 3-й фенотип



В отличие от ХСНнФВ значительно меньше данных опубликовано о диагностической и прогностической значимости протеома при ХСНсФВ. В частности, в некоторых исследованиях изучали протеом у пациентов с ХСНсФВ в отношении уровней метаболической сигнатуры ацилкарнитинов, которые отражают метаболизм жирных кислот и разветвленных аминокислот [16, 17]. Связь между более высокими уровнями ацилкарнитинов и худшими функциональными показателями у пациентов при ХСН отмечена в исследовании DEFINE-HF [18]. Считается, что накопление ацилкарнитинов отражает дисфункцию митохондрий, клеточный стресс и воспаление митохондрий, а также влияет на чувствительность тканей к инсулину [19].

N. L. Patel-Murray и соавт. [20] с помощью модифицированного протеомного анализа аптамеров исследовали 4123 уникальных белка у 1117 пациентов с ХСНсФВ в сыворотке крови, включенных в исследование PARAGON-HF.

Было идентифицировано 288 белков, которые связаны с риском госпитализации по поводу ХСН и смерти от ССЗ у пациентов с ХСНсФВ, причем между указанными исходами выявлена преимущественная связь с наличием белков β_2 -микроглобулина, TIMP-1 (тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы 1-го типа), SERPINA-4 (член семьи серпинов 4-го типа) и SVEP-1 (фактор Виллебранда типа А).

В исследование C. R. deFilippi и соавт., в рамках исследования VITALITY-HFrEF, с ХСН с ФВ ЛЖ $\geq 45\%$, были включены 368 белков сыворотки крови, связанных с ССЗ и воспалением [21]. Белки были сгруппированы по белкам-хабам (концентраторам), и оценена их ассоциация с клиническими характеристиками и функциональными результатами (оценка переносимости физической нагрузки по Канзасскому опроснику и тесту с 6-минутной ходьбой – ТШХ). Было идентифицировано четыре уникальных белковых кластера, ассоциированных с остальными белками. Два белковых кластера с белками каспазой-3 и Диккфопф-связанным белком-1 (Dikkipof-related protein-1) были связаны со значительным ограничением переносимости физической нагрузки, тогда как кластер с рецептором 1-го типа фактора некроза опухоли альфа (α -ФНО) с более низкой балльной оценкой по Канзасскому опроснику и меньшим расстоянием, пройденным при проведении ТШХ.

J. Liu и соавт. [22] исследовали изменения в протеоме в миокарде во время развития ХСН посредством создания модели сердечной недостаточности при поперечной окклюзии аорты. Через 2, 4 и 12 нед после операции исследовались профили экспрессии в миокарде почти 4 000 белков. В результате было показано, что в патофизиологии ХСН играют значительную роль белки, связанные с метаболизмом энергетических субстратов в миокарде и ремоделированием цитоскелета.

Геномный подход к фенотипам ХСНсФВ

Геномный подход к определению патофизиологических путей развития ХСНсФВ является ведущим для определения стадийности и более глубокого понимания патофизиологии синдрома. В крупном исследовании, опубликованном в журнале Nature Genetics в 2025 г., проведено полногеномное исследование ассоциаций ХСН и ее подтипов в выборке из 1,9 млн человек [23]. В результате идентифицированы 66 генетических локусов, связанных с фенотипами ХСН. Молекулярные механизмы, регулирующие развитие ХСН, показали изменения ассоциаций генов *BACH1-YAP42* и *KLF12-CDKN1A37*. Кроме того, в развитии ХСНсФВ показана важная роль гена *ALDH2*, связанного с повышением ри-

ска развития ССЗ, *SASP* (возраст-ассоциированный секреторный фенотип), и гена *IGFBP7* (белок инсулиноподобный фактор роста 7-го типа). В частности, последний маркер является известным маркером ХБП и ремоделирования сосудов [24].

V.S. Hahn и соавт. [25] секвенировали ткани миокарда, полученные при эндомикардиальной биопсии межжелудочковой перегородки у пациентов с ХСНсФВ/ХСНнФВ и донорских сердцах. Примерно половина генов, различающихся между донорскими сердцами и при ХСН, для подтипов ХСНсФВ и ХСНнФВ совпали, однако другие 5 745 генов подтипов ХСН различались. Уникальные гены при ХСНсФВ относились преимущественно к митохондриальному синтезу аденозинтрифосфата (АТФ) и/или транспорту электронов, функционирования эндоплазматического ретикулаума, аутофагии и ангиогенеза, причем везде экспрессия генов снижалась.

В другом исследовании на основании анализа генома при ХСНсФВ показано повышение окислительных, стрессовых, воспалительных, фиброзных сигнатур, подавление активности оксида азота и эндоплазматического ретикулаума [26]. При ХСНсФВ по сравнению с ХСНнФВ определялась повышенная экспрессия генов окислительного фосфорилирования, но более низкая – эндоплазматического ретикулаума, аутофагии, фиброза и гипертрофии миокарда.

Значительные изменения при ХСН определяются не только в геноме, но и при исследовании эпигенетической регуляции, в частности, в отношении микроРНК (microRNA), которые модулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. В исследовании Wang H., Cai J. [27] был определен набор из 8 микроРНК, ассоциированных с ХСНсФВ, которые могут быть использованы для диагностики синдрома и потенциально – как мишень для терапевтического вмешательства.

Воспалительный фенотип ХСН

В ряде исследований показана системная патофизиологическая связь между воспалением и ХСН [28, 29]. В частности, воспаление связано с дебютом заболевания, прогрессированием и осложнениями, а индикаторы воспаления коррелировали с частотой неблагоприятных исходов независимо от ФВ ЛЖ или ФК по классификации NYHA [29].

В то время как воспалительный ответ при ХСНнФВ является результатом повреждения кардиомиоцитов, а не системных сопутствующих заболеваний, воспаление при ХСНсФВ является результатом совокупности внекардиальных метаболических и воспалительных факторов риска, включая ожирение, СД, анемию, АГ, ХОБЛ, аутоиммунные заболевания и ХБП. В клини-

ческих исследованиях определяется высокая распространенность системного воспаления при ХСН. У 57% пациентов, включенных в исследование RELAX, наблюдался повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) [30]. В исследовании TIME-CHF у пациентов с ХСНнФ и ХСНсФВ медиана концентрации в крови высокочувствительного СРБ составляла 6,6 и 8,5 мг/л соответственно [28]. Несмотря на то что воспаление способствует патогенезу и прогрессированию ХСН по всему спектру подтипов ХСН, более сильная связь маркеров воспаления выявлена именно при ХСНсФВ. Это продемонстрировано, в частности, в рамках клинических исследований SOACH и BIOSTAT-CHF, которые показали корреляцию между биомаркерами воспаления при ХСНсФВ, тогда как при ХСНнФВ – взаимосвязь с биомаркерами растяжения сердца [31, 32]. Авторы объясняют данный факт более высокой распространенностью при ХСНсФВ сопутствующих заболеваний, таких как СД, АГ, ХОБЛ, ХБП и ожирение.

V. Kolur и соавт. [33] сравнили 200 образцов миокарда пациентов с ХСН и 166 образцов в контроле. При ХСН обнаружен 881 различающийся ген, включая 442 гена с повышенной экспрессией и 439 генов – со сниженной. Большинство уникальных генов ассоциировались с биологической адгезией, внеклеточного матрикса (ВКМ), регуляцией клеточных рецепторов, плазматической мембраны, активностью сигнальных рецепторов, организацией ВКМ, в том числе дегрануляции нейтрофилов. Генами-кластерами (концентраторами) были *ESR1*, *PYHIN1*, *PPP2R2B*, *LCK*, *TRP63*, *PCLAF*, *CFTR*, *TK1*, *ECT2* и *FKBP5*. Кроме того, показано, что наличие ХСН ассоциировано с дисфункцией адаптивной иммунной системы и дегрануляцией нейтрофилов.

Провоспалительные цитокины альфа-фактор некроза опухоли (α-ФНО), интерлейкины (ИЛ) 1 и 6 широко вовлечены в патогенез ХСН [34]. При ХСНсФВ даже слабоинтенсивное, но постоянное хроническое системное воспаление инициирует неблагоприятные микрососудистые изменения в миокарде. Сывороточные уровни провоспалительных маркеров ИЛ-6, α-ФНО и циркулирующего СРБ при ХСНсФВ были выше, чем при ХСНнФВ, и имели более высокую диагностическую значимость [35], а уровень СРБ коррелировал с количеством сопутствующих хронических заболеваний при ХСНсФВ [36].

Фибротический фенотип ХСНсФВ

В настоящее время принято считать, что изменения в интерстициальном ВКМ и коронарной микроциркуляции играют важнейшую роль в развитии патологического структурного ремоделирования миокарда, которое определяет развитие ХСН. Интерстициальный

фиброз миокарда определяется диффузным, непропорциональным накоплением коллагена в интерстициальной ткани миокарда и способствует систолической дисфункции ЛЖ, а его характер зависит от типа ХСН. Гистологически при ХСНсФВ интерстициальный фиброз миокарда определяется диффузным отложением избыточной фиброзной ткани (т.е. волокон коллагена I и III типов) [37]. При репаративном, или заместительном, фиброзе в большей степени при ХСНнФВ погибшие кардиомиоциты замещаются очаговыми микрорубцами [38].

В исследовании В. Ye и соавт. [39] изучены сигнатуры экспрессии генов (транскриптома) из тканей, полученных при биопсии ЛЖ у пациентов с ХСНсФВ, по сравнению с контрольной группой, что позволило сравнить провоспалительные и профибротические сигнальные пути между группами. В результате полногеномного анализа была показана уникальная экспрессия 477 генов, большинство из которых участвовали в профибротических патофизиологических путях, включая продукцию ВКМ и посттрансляционную модификацию. Однако следует отметить, что уникальные для ХСНсФВ провоспалительные сигнатуры практически отсутствовали.

Метаболический фенотип ХСНсФВ

Патогенез ХСНсФВ значительно различается, и считается, что он в большинстве случаев связан с дисметаболическими изменениями в миокарде, например при СД, АГ и др. Наряду с АГ и пожилым возрастом основным фактором риска развития ХСНсФВ является ожирение [40]. У пациентов с ожирением и ХСНсФВ в сравнении с пациентами с ХСНсФВ без ожирения наблюдаются более высокий ФК по классификации NYHA, более значительное ремоделирование полостей, увеличенный объем плазмы и сниженная толерантность к физической нагрузке [41].

Поскольку развитие кардиометаболической ХСНсФВ тесно связано с нарушением энергетического баланса, изменения в метаболизме в миокарде играют ключевую роль в развитии и прогрессировании ХСНсФВ [42]. В обычных условиях в миокарде выработка АТФ в основном зависит от окисления свободных жирных кислот – СЖК (почти 70%), а глюкоза, кетоновые тела и другие субстраты играют вторичную роль. Здоровая ткань миокарда может переключаться между энергетическими субстратами в соответствии с изменениями в доступности питательных веществ, используя так называемую метаболическую гибкость. В частности, при ХСНсФВ наблюдается дефицит АТФ на 20–40% от нормы [43]. При ожирении происходит избыточное поступление СЖК в миокард и дисбаланс между поглощением жирных кислот и бета-окислением СЖК [44]. Возникающая в резуль-

тате перегрузка липидами приводит к чрезмерному внутримиекардиальному накоплению диацилглицеридов, церамидов, триглицеридов и других липидов, вызывая липотоксичность – токсическое накопление липидов, дисбаланс в продукции АТФ [45].

Эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) – это эндокринный и паракринный орган, состоящий из слоя жировой ткани, расположенного непосредственно между миокардом и висцеральным перикардом [46]. В физиологических условиях ЭЖТ оказывает защитное действие характеристик бурого жира, метаболизируя избыток жирных кислот и секретируя противовоспалительные и антифибротические цитокины. Роль ЭЖТ при ХСН в основном ограничивается дисметаболическим фенотипом ожирения при ХСНсФВ.

Заключение

Госпитализация при хронической сердечной недостаточности составляет 1–2% от всех госпитализаций и служит основной причиной госпитализации людей старше 65 лет. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка является достаточно гетерогенным синдромом, в котором имеются различия не только по возрасту, полу, данным функциональных методов исследования и визуализации, но и, согласно фундаментальным исследованиям, метаболома и протеома, которые с помощью биоинформационного анализа на основании относительно небольшого количества образцов крови или ткани миокарда позволяют выделить фенотипы. В ряде работ также представлены соответствующие маркеры, с помощью которых можно определить фенотипы хрониче-

ской сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной фракцией выброса у конкретного пациента, в частности, степень воспаления, факторы внеклеточного матрикса, биохимического напряжения, нейрогуморальной активации, дисметаболизма и повреждение миокарда.

В обзоре особое внимание уделено фенотипам при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса и рассмотрены следующие фенотипы: дисметаболический, воспалительный и фибротический. Выявление специфических молекул, генов и механизмов эпигенетической регуляции позволяет не только создавать алгоритмы диагностики фенотипов, но и потенциально определять таргетные молекулы, в том числе с помощью эпигенетического регулирования для создания лекарственных средств в рамках персонализированной медицины для каждого из фенотипов. Это очень актуально, ввиду недостаточного количества лекарственных препаратов, имеющих доказательную базу для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в отличие от хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса.

Финансирование

Обзор выполнен при поддержке гранта РНФ №25-15-00020.

Конфликт интересов

Отсутствует.

Статья поступила 25.07.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Galyavich A.S., Tereshchenko S.N., Uskach T.M., Ageev F.T., Aronov D.M., Arutyunov G.P. et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):251–349. [Russian: Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):251–349]. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6162
- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart. 2007;93(9):1137–46. DOI: 10.1136/hrt.2003.025270
- Roger VL, Weston SA, Redfeld MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP et al. Trends in Heart Failure Incidence and Survival in a Community-Based Population. JAMA. 2004;292(3):344–50. DOI: 10.1001/jama.292.3.344
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal. 2023;44(37):3627–39. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195
- Simmonds SJ, Cuijpers I, Heymans S, Jones EAV. Cellular and Molecular Differences between HFpEF and HFrEF: A Step Ahead in an Improved Pathological Understanding. Cells. 2020;9(1):242. DOI: 10.3390/cells9010242
- Lam CSP, Gamble GD, Ling LH, Sim D, Leong KTG, Yeo PSD et al. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. European Heart Journal. 2018;39(20):1770–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy005
- Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, McCulloch AD, Blaxall BC, Agarwal R et al. Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Summary. Circulation. 2020;141(12):1001–26. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041886
- Roh J, Houstis N, Rosenzweig A. Why Don't We Have Proven Treatments for HFpEF? Circulation Research. 2017;120(8):1243–5. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310119
- Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction: a multiorgan roadmap. Circulation. 2016;134(1):73–90. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884
- Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. Circulation Research. 2019;124(11):1598–617. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.313572
- Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, Basso MD, Cvijic ME, Li Z et al. Clinical Phenogroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction

- tion: detailed phenotypes, prognosis, and response to spironolactone. *JACC: Heart Failure*. 2020;8(3):172–84. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.09.009
12. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, O'Meara E et al. Cardiac Structure and Function and Prognosis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Findings From the Echocardiographic Study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7(5):740–51. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001583
13. Aebersold R, Mann M. Mass-spectrometric exploration of proteome structure and function. *Nature*. 2016;537(7620):347–55. DOI: 10.1038/nature19949
14. Lu D, Xia Y, Chen Z, Chen A, Wu Y, Jia J et al. Cardiac Proteome Profiling in Ischemic and Dilated Cardiomyopathy Mouse Models. *Frontiers in Physiology*. 2019;10:750. DOI: 10.3389/fphys.2019.00750
15. Roselló-Lleti E, Alonso J, Cortés R, Almenar L, Martínez-Dolz L, Sánchez-Lázaro I et al. Cardiac protein changes in ischaemic and dilated cardiomyopathy: a proteomic study of human left ventricular tissue. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2012;16(10):2471–86. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2012.01565.x
16. Hahn VS, Petucci C, Kim M-S, Bedi KC, Wang H, Mishra S et al. Myocardial Metabolomics of Human Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2023;147(15):1147–61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061846
17. Hunter WG, Kelly JP, McGarrah RW, Khouri MG, Craig D, Haynes C et al. Metabolomic Profiling Identifies Novel Circulating Biomarkers of Mitochondrial Dysfunction Differentially Elevated in Heart Failure With Preserved Versus Reduced Ejection Fraction: Evidence for Shared Metabolic Impairments in Clinical Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(8):e003190. DOI: 10.1161/JAHA.115.003190
18. Selvaraj S, Fu Z, Jones P, Kwee LC, Windsor SL, Ilkayeva O et al. Metabolomic Profiling of the Effects of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: DEFINE-HF. *Circulation*. 2022;146(11):808–18. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060402
19. Wang H, Anstrom K, Ilkayeva O, Muehlbauer MJ, Bain JR, McNulty S et al. Sildenafil Treatment in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Targeted Metabolomic Profiling in the RELAX Trial. *JAMA Cardiology*. 2017;2(8):896–901. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.1239
20. Patel-Murray NL, Zhang L, Claggett BL, Xu D, Serrano-Fernandez P, Healey M et al. Aptamer Proteomics for Biomarker Discovery in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The PARAGON-HF Proteomic Substudy. *Journal of the American Heart Association*. 2024;13(13):e033544. DOI: 10.1161/JAHA.123.033544
21. deFilippi CR, Shah P, Shah SJ, Alemayehu W, Lam CSP, Butler J et al. Proteomics Identify Clinical Phenotypes and Predict Functional Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From VITALITY-HFpEF. *Circulation: Heart Failure*. 2024;17(9):e011792. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.124.011792
22. Liu J, Lian H, Yu J, Wu J, Chen X, Wang P et al. Study on diverse pathological characteristics of heart failure in different stages based on proteomics. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2022;26(4):1169–82. DOI: 10.1111/jcmm.17170
23. Henry A, Mo X, Finan C, Chaffin MD, Speed D, Issa H et al. Genome-wide association study meta-analysis provides insights into the etiology of heart failure and its subtypes. *Nature Genetics*. 2025;57(4):815–28. DOI: 10.1038/s41588-024-02064-3
24. Zhang L, Smyth D, Al-Khalaf M, Blet A, Du Q, Bernick J et al. Insulin-like growth factor-binding protein-7 (IGFBP7) links senescence to heart failure. *Nature Cardiovascular Research*. 2022;1(12):1195–214. DOI: 10.1038/s44161-022-00181-y
25. Hahn VS, Knutsdottir H, Luo X, Bedi K, Margulies KB, Halder SM et al. Myocardial Gene Expression Signatures in Human Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2021;143(2):120–34. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050498
26. Paulus WJ. *Unfolding Discoveries in Heart Failure*. New England Journal of Medicine. 2020;382(7):679–82. DOI: 10.1056/NEJMcibr1913825
27. Wang H, Cai J. The role of microRNAs in heart failure. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2017;1863(8):2019–30. DOI: 10.1016/j.bbdis.2016.11.034
28. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P et al. BNP-Guided vs Symptom-Guided Heart Failure Therapy: The Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) Randomized Trial. *JAMA*. 2009;301(4):383–92. DOI: 10.1001/jama.2009.2
29. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V et al. Effect of Nesiritide in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(1):32–43. DOI: 10.1056/NEJMoa1100171
30. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C et al. Plasma Cytokine Parameters and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2000;102(25):3060–7. DOI: 10.1161/01.CIR.102.25.3060
31. Tromp J, Khan MAF, Klip IJ, Meyer S, De Boer RA, Jaarsma T et al. Biomarker Profiles in Heart Failure Patients With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(4):e003989. DOI: 10.1161/JAHA.116.003989
32. Tromp J, Westenbrink BD, Ouwerkerk W, Van Veldhuisen DJ, Samani NJ, Ponikowski P et al. Identifying Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(10):1081–90. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.050
33. Kolar V, Vastrad B, Vastrad C, Kotturshetti S, Tengli A. Identification of candidate biomarkers and therapeutic agents for heart failure by bioinformatics analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021;21(1):329. DOI: 10.1186/s12872-021-02146-8
34. Hanna A, Frangogiannis NG. Inflammatory Cytokines and Chemokines as Therapeutic Targets in Heart Failure. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2020;34(6):849–63. DOI: 10.1007/s10557-020-07071-0
35. Collier P, Watson CJ, Voon V, Phelan D, Jan A, Mak G et al. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(10):1087–95. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr079
36. DuBrock HM, AbouEzzeddine OF, Redfield MM. High-sensitivity C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction. *PLOS ONE*. 2018;13(8):e0201836. DOI: 10.1371/journal.pone.0201836
37. Weber K. Patterns of myocardial fibrosis. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1989;21(Suppl 5):121–31. DOI: 10.1016/0022-2828(89)90778-5
38. Beltrami CA, Finato N, Rocco M, Feruglio GA, Puricelli C, Cigola E et al. Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans. *Circulation*. 1994;89(1):151–63. DOI: 10.1161/01.CIR.89.1.151
39. Ye B, Bradshaw AD, Abrahante JE, Dragon JA, Häußler TN, Bell SP et al. Left Ventricular Gene Expression in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction – Profibrotic and Proinflammatory Pathways and Genes. *Circulation: Heart Failure*. 2023;16(8):e010395. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.010395
40. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG et al. Obesity and the Risk of Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(5):305–13. DOI: 10.1056/NEJMoa020245
41. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2017;136(1):6–19. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807
42. Pandey A, Patel KV, Vaduganathan M, Sarma S, Haykowsky MJ, Berry JD et al. Physical Activity, Fitness, and Obesity in Heart

- Failure With Preserved Ejection Fraction. JACC: Heart Failure. 2018;6(12):975–82. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.09.006
43. Capone F, Sotomayor-Flores C, Bode D, Wang R, Rodolico D, Stocchi S et al. Cardiac metabolism in HFpEF: from fuel to signalling. Cardiovascular Research. 2023;118(18):3556–75. DOI: 10.1093/cvr/cvac166
 44. Beer M, Seyfarth T, Sandstede J, Landschütz W, Lipke C, Köstler H et al. Absolute concentrations of high-energy phosphate metabolites in normal, hypertrophied, and failing human myocardium measured noninvasively with ³¹P-SLOOP magnetic resonance spectroscopy. Journal of the American College of Cardiology. 2002;40(7):1267–74. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02160-5
 45. Deng Y, Xie M, Li Q, Xu X, Ou W, Zhang Y et al. Targeting Mitochondria-Inflammation Circuit by β -Hydroxybutyrate Mitigates HFpEF. Circulation Research. 2021;128(2):232–45. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317933
 46. Leggat J, Bidault G, Vidal-Puig A. Lipotoxicity: a driver of heart failure with preserved ejection fraction? Clinical Science. 2021;135(19):2265–83. DOI: 10.1042/CS20210127