

УДК: 616.12-008.46:616.12-005.4:616.39:616-07

МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУ ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ІШЕМІЧНОГО ПОХОДЖЕННЯ НА ТЛІ СУПУТНЬОЇ МЕТАБОЛІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Боровик К.М.

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Актуальність. Прогнозування перебігу хронічної серцевої недостатності (ХСН) залишається складним завданням, особливо за наявності коморбідних метаболічних порушень. Традиційні прогностичні інструменти, такі як Сіетлська модель серцевої недостатності (Seattle Heart Failure Model, SHFM) та Шкала мета-аналізу глобальної групи з хронічної серцевої недостатності (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) score), часто не враховують специфічний вплив ожиріння та цукрового діабету (ЦД) 2 типу, що може призводити до недооцінки ризику. Це зумовлює потребу в пошуку нових біомаркерів для створення більш точних моделей стратифікації ризику у пацієнтів із поліморбідністю.

Мета. Розробка та внутрішня валідація прогностичної моделі ризику прогресування хронічної серцевої недостатності ішемічного походження на тлі супутньої метаболічної патології у вигляді цукрового діабету 2-го типу та ожиріння.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на когорті з 75 хворих з ХСН на тлі ішемічної хвороби серця (ІХС) з супутнім ЦД 2-го типу та ожирінням, обстежених двічі з інтервалом в один рік. Діагноз ХСН та супутньої патології яких верифіковано згідно з міжнародними та національними стандартами. Біомаркери (NT-proBNP, GAS6, катестатин) визначались імуноферментним методом (ELISA).

Етика дослідження. Дослідження проведено з дотриманням принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено комісією з біоетики Харківського національного медичного університету. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь.

Результати. Прогноз погіршення функціонального класу (ФК) ХСН протягом одного року розраховувався за допомогою бінарного логістичного регресійного аналізу з використанням методу послідовного включення параметрів. Прогностичну значущість індивідуальних показників (NT-proBNP, GAS6, катестатин, інсулін, несфатин-1 та індекс маси тіла (ІМТ)) оцінювали шляхом ROC-аналізу для визначення оптимальних точок поділу та перетворення кількісних змінних на бінарні (0/1). Встановлено, що найбільш потужними прогностичними факторами були NT-proBNP при рівні більше 2347 пг/мл з найвищою специфічністю (96,8 %); ІМТ, що перевищував 32,47 кг/м², що є високочутливим скринінговим фактором (92,8 % чутливості); катестатин з рівнем менше 4,92 нг/мл – як маркер дефіциту кардіопротекторного механізму, з високою чутливістю (88,7 %) та специфічністю (81,3 %). Вміст інсуліну більше 32,18 мг/мл та GAS6, що перевищував 23,48 нг/мл також були визнані значущими незалежними предикторами прогресування ФК ХСН.

Висновки. Розроблена інтегративна модель ефективно поєднує нейрогуморальні, метаболічні та запальні фактори, що дозволяє проводити персоніфіковану та точну стратифікацію ризику прогресування ХСН у хворих з коморбідним ожирінням та цукровим діабетом 2-го типу.

Ключові слова: терапія, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу, ожиріння, GAS6, катестатин, несфатин-1.

Відповідальний автор: Боровик К.М.

✉ 4, пр. Науки, м. Харків,

61022, Україна.

E-mail: km.borovyk@knmu.edu.ua

Corresponding author: Borovyk K.M.

✉ 4, Nauky Ave., Kharkiv,

61022, Ukraine.

E-mail: km.borovyk@knmu.edu.ua

	Цитуйте українською Боровик КМ. Модель прогнозу прогресування хронічної серцевої недостатності ішемічного походження на тлі супутньої метаболічної патології. Медицина сьогодні і завтра. 2025;94(4):7-17. https://doi.org/10.35339/msz.2025.94.4.bkm
	Cite in English: Borovyk KM. Model for predicting the progression of chronic heart failure of ischaemic origin against the background of concomitant metabolic pathology. Medicine Today and Tomorrow. 2025;94(4):7-17. https://doi.org/10.35339/msz.2025.94.4.bkm [In Ukrainian].

Вступ

Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається епідемією XXI століття, що за оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я вражає понад 64 мільйони людей у світі [1]. Вона характеризується високою поширеністю, значною інвалідизацією та є провідною причиною повторних госпіталізацій. Особливу клінічну та прогностичну складність становить ХСН, спричинена ішемічною хворобою серця (ІХС), оскільки ішемічне пошкодження міокарда є потужним і незворотним тригерним фактором патологічного ремоделювання та прогресування систолічної та діастолічної дисфункції [2; 3].

Ситуація критично погіршується наявністю супутньої метаболічної патології, зокрема цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, ожиріння та метаболічного синдрому. Останні дослідження підкреслюють, що ці стани не просто співіснують, а вступають у синергічний зв'язок із ХСН, опосередкований інсулінорезистентністю, порушеннями метаболізму міокарда, посиленням фіброзом, а також хронічним низькоінтенсивним запаленням, активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та посиленням оксидативного стресу. Актуальні дані підтверджують, що ця подвійна патологія призводить до менш сприятливої відповіді на стандартну фармакотерапію ХСН, включаючи інгібітори/блокатори РААС та бета-блокатори [4–6].

Незважаючи на впровадження нових класів препаратів, зокрема інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (ІНЗКТ2), які продемонстрували кардіопротекторну дію незалежно від ЦД 2-го типу, прогнозування ризику швидкого прогресування, декомпенсації та смерті у цій складній когорті пацієнтів залишається недостатньо точним [7].

На сьогодні недостатня точність наявних діагностичних алгоритмів щодо оцінки синергічного впливу ішемічних та метаболічних чинників є ключовою проблемою. Це призводить до розмиття критеріїв стратифікації ризику, що, як наслідок, зумовлює несвоєчасне виявлення пацієнтів із високою ймовірністю прогресування серцевої недостатності та запізнілу корекцію терапевтичної тактики.

Незважаючи на наявність загальновизнаних прогностичних інструментів, таких як Сіетльська модель серцевої недостатності (Seattle Heart Failure Model, SHFM) та Шкала мета-аналізу глобальної групи з хронічної серцевої недостатності (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) score), їх застосування у пацієнтів із коморбідними станами часто обмежене. Зазначені моделі були розроблені переважно на загальних популяціях хворих на ХСН без урахування специфічного впливу ожиріння та ЦД 2-го типу. Наявність супутньої метаболічної патології кардинально змінює біомаркерний профіль пацієнтів, зокрема через вплив феномена «парадокса ожиріння» та значну варіабельність рівнів натрійуретичних пептидів, що може призводити до недооцінки реального серцево-судинного ризику. Це обґрунтовує гостру потребу в розробці специфічних прогностичних моделей, адаптованих саме для цієї когорти хворих.

Точне визначення пацієнтів із надвисоким ризиком прогресування ХСН є критично важливим. Це необхідно для стратифікації лікування та індивідуалізації інтенсивної терапії, включаючи посилення медикаментозного контролю, моніторингу метаболічних параметрів, а також раннє застосування пристроїв для серцевої підтримки або розгляд трансплантації. Саме тому розробка

інтегрованої моделі прогнозування є актуальним завданням сучасної кардіології.

Метою даної роботи була розробка та внутрішня валідація прогностичної моделі ризику прогресування хронічної серцевої недостатності ішемічного походження на тлі супутньої метаболічної патології у вигляді цукрового діабету 2-го типу та ожиріння.

Матеріали та методи

За дизайном дослідження 75 хворих з ХСН на тлі ІХС із супутнім ЦД 2-го типу та ожирінням проходили обстеження двічі з різницею в один рік. Верифікація діагнозів у дослідженні проводилася з суворим дотриманням актуальних клінічних стандартів, забезпечуючи високу достовірність та зіставність отриманих даних. Діагноз ІХС встановлювався відповідно до чинних міжнародних та національних настанов, зокрема, рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC), Асоціації кардіологів України та положення Уніфікованого клінічного протоколу МОЗ України «Стабільна ішемічна хвороба серця» (№ 2857 від 23.12.2021). Наявність ХСН визначалася згідно з класифікаційними критеріями Робочої групи із серцевої недостатності Українського наукового товариства кардіологів. Оцінка функціонального класу (ФК) проводилася за загальноновизнаними критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). Діагноз ЦД 2-го типу встановлювався на основі критеріїв, визначених уніфікованим протоколом «Цукровий діабет», затвердженим Наказом МОЗ України № 1300 від 24.07.2024. Для діагностики абдомінального ожиріння визначали антропометричні показники об'єму талії та стегна, індекс маси тіла (ІМТ) (індекс Кетле), який визначали за формулою:

$$\text{ІМТ} = \frac{m}{h^2} \quad (1),$$

де ІМТ – індекс маси тіла (кг/м²);

m – маса тіла (кг); h – зріст (м).

Концентрацію інсуліну визначали імуноферментним методом із використанням комерційної тест-системи INSULIN ELISA Kit («Monobind», США). Для визначення рівня несфатину-1 (нг/мл) застосовувався імуноферментний метод з використанням

набору реагентів RayBiotech Human Nesfatin-1 ELISA Kit (Китай) відповідно до інструкцій виробника, на імуноферментному аналізаторі "Labline-90" (Austria Lab Technologies, Австрія). Визначення рівня катестатину (нг/мл) проводилося імуноферментним методом з використанням комерційного набору реагентів CUSABIO Human Catestatin-1 ELISA Kit. Процедура дослідження повністю відповідала інструкції, наданій виробником набору (CUSABIO, США). Для кількісного вимірювання GAS6 (нг/мл) використовувався стандартизований комерційний набір реагентів Human Growth arrest-specific protein 6 (GAS6) ELISA Kit від виробника CUSABIO (США). Для кількісного вимірювання N-термінального фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду (N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, NT-proBNP) (пг/мл) у сироватці крові використовувався комерційний набір реагентів Human NT-proBNP ELISA Kit виробництва фірми "Fine Test" (Китай). Дослідження проводилося за допомогою імуноферментного аналізу.

Дослідження проводились у біохімічному відділі Центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету (ХНМУ) Міністерства охорони здоров'я України. Розрахунки математичної моделі виконано за допомогою модуля Logistic Regression з пакета прикладних програм Statistica 14.0 (TIBCO Software Inc., США). Статистично достовірними вважали відмінності між показниками, для яких рівень значущості p був меншим за 0,05.

Етика дослідження

Усі етапи дослідження проводилися в суворій відповідності до фундаментальних принципів, викладених у Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964–2024), Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО). Кожен пацієнт, залучений до дослідження, надав письмову інформовану згоду на участь, що підтверджує їхнє добровільне та усвідомлене рішення. Дослідження були схвалені комісією з етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 2 від 12 жовтня 2022 року).

Результати

Для оцінки ймовірності прогресування ФК ХСН протягом року спостереження був застосований бінарний логістичний регресійний аналіз. З метою виділення найбільш значущих предикторів, які комплексно впливають на прогноз, використовувався метод послідовного включення (stepwise selection) змінних при побудові регресійного рівняння. Розроблена модель продемонструвала високу статистичну достовірність ($p < 0,0001$) та відмінну прогностичну здатність, забезпечивши 92,4 % збігу розрахункових результатів (прогноз погіршення ФК) із фактичними клінічними наслідками у групі спостереження.

Для дихотомічної логістичної регресії, яка використовується для прогнозування події, що має лише два результати (1 – подія відбулася, 0 – подія не відбулася), прогнозований результат знаходиться в інтервалі від 0 до 1 і може бути інтерпретований як ймовірність настання прогнозованої події. Ці властивості регресійного рівняння забезпечуються застосуванням логіт-перетворення (logit transformation) та використанням сигмоїдної функції, що виражається наступною формулою:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}} \quad (2),$$

де P – ймовірність того, що відбудеться подія, що прогнозується;

e – основа натуральних логарифмів 2,71;

y – стандартне рівняння лінійної регресії, яке у свою чергу розраховується за формулою:

$$y = x_1 \times k_1 + x_2 \times k_2 + \dots + x_n \times k_n + c \quad (3),$$

де y – величина залежної змінної;

x_i – значення незалежних змінних;

k_i – коефіцієнти при незалежних змінних;

c – константа.

Кожен з коефіцієнтів пропорційний вкладу незалежної змінної в прогнозований показник. Використовувався метод покрокової регресії, що дозволяє включати в модель лише предиктори з суттєвим вкладом у прогноз.

Відносний внесок окремих предикторів виражається величиною статистики Вальда (Wald Chi-Square) – мірою, що перевіряє нульову гіпотезу про те, що коефіцієнт

регресії дорівнює нулю (тобто змінна не має прогностичного впливу).

Після відсіювання менш значущих предикторів отримали наступний набір з 6 змінних: концентрації інсуліну, IMT, NT-proBNP, GAS6, несфатину-1, катестатину.

У нашому дослідженні прогнозована подія – погіршення ФК ХСН – була закодована як дихотомічна змінна: 1 позначала наявність ускладнень, а 0 – їх відсутність.

Побудована логістична регресійна модель, що включала відібрані кількісні показники, на початковому етапі продемонструвала високу прогностичну здатність: чутливість склала 93,18 %, а специфічність – 85,73 %.

З метою підвищення якості та клінічної зручності моделі ми вирішили замінити початкові кількісні змінні їх ранжованим (бінарним) поданням (значення 0 або 1). Критерієм для такого перетворення – тобто точкою поділу, або *cut-off value*, була обрана величина, при якій сума чутливості та специфічності цього конкретного показника (як незалежного предиктора) відносно прогнозованої події досягала максимального значення.

Для визначення цієї оптимальної точки поділу ми використовували побудову ROC (*Receiver Operator Characteristic*) кривих на площинах чутливості – специфічності. Площа під ROC-кривою (*Area Under the Curve, AUC*) служила інтегральною кількісною характеристикою прогностичної сили кожного незалежного показника. Чим ближче AUC до 1, тим кращою є прогностична якість предиктора.

З даних багатofакторного аналізу (таблиця) видно, що найбільший вплив на збільшення відносного ризику прогресування хронічної серцевої недостатності надають такі фактори ризику, як NT-proBNP, IMT, GAS6, причому прогностична цінність цих факторів дорівнює відповідно $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,015$. Вплив таких факторів ризику, як рівень інсуліну в сироватці крові, несфатину-1 та катестатину також достовірно суттєвий, але їхня прогностична цінність дещо нижча ($p < 0,05$).

Таблиця. Залежність відносного ризику прогресування хронічної серцевої недостатності від найбільш значущих факторів ризику у пацієнтів із ішемічною хворобою серця, цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням

Фактори ризику	Коефіцієнт логістичної регресії	Відносний ризик	p
Інсулін	-0,418	1,437	0,046
Несфатин-1	-0,796	4,283	0,038
NT-proBNP	-2,185	20,891	0,001
GAS6	-2,418	15,243	0,015
Катестатин	-0,289	1,216	0,044
ІМТ	-1,059	5,121	0,001

З урахуванням результатів, отриманих при статистичному аналізі власного клінічного матеріалу, для прогнозу індивідуального ризику прогресування хронічної серцевої недостатності у пацієнтів із ішемічною хворобою серця, цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням з урахуванням факторів ризику пропонуємо використовувати індекс індивідуального ризику (ІР):

$$\text{ІР} = 1 / (1 + \text{EXP} \times (- (2,764 - 0,418 \times \text{Інсулін} - 0,796 \times \text{Несфатин-1} - 2,185 \times \text{NT-proBNP} - 2,418 \times \text{GAS6} - 0,289 \times \text{Катестатин} - 1,059 \times \text{ІМТ}))) \quad (4)$$

Для виконання математичного розрахунку за формулою ІР прогресування ХСН у пацієнтів із ІХС, ЦД 2-го типу та ожирінням необхідно ввести її в програму Microsoft Office Excel на персональному комп'ютері. Далі, за наявності у пацієнта зазначеного у формулі фактора ризику замість нього підставити 1, за відсутності – 0. Змінні, що входять у рівняння, кодували як 1 за наступних умов: інсулін > 32,18 мкг/мл; несфатин-1 < 0,36 нг/мл; NT-proBNP > 2347 пг/мл; GAS6 > 23,48 нг/мл; катестатин < 4,92 нг/мл; ІМТ > 32,47 кг/м². Такий підхід дозволяє трансформувати складну математичну функцію у спрощений бальний алгоритм, який лікар може застосувати біля ліжка хворого без спеціалізованого програмного забезпечення. Отриманий показник AUC = 0,945 підтверджує, що модель зберігає надвисоку дискримінаційну здатність навіть у бінаризованому вигляді.

При аналізі прогностичної значущості ІМТ визначена висока чутливість параметра – 92,8 % та специфічність – 78,5 % (рис. 1).

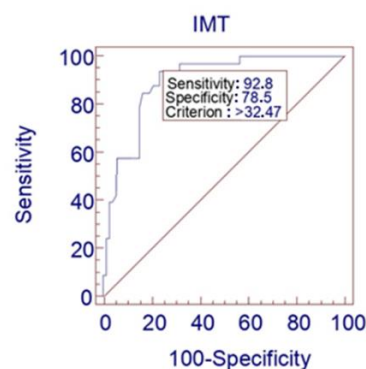


Рис. 1. Прогностична цінність індексу маси тіла* щодо погіршення ФК у хворих з ХСН ішемічного генезу на тлі супутнього цукрового діабету 2-го типу та ожиріння.

*Примітки:

Sensitivity – чутливість;

Specificity – специфічність;

Criterion – критерій або порогове значення (cut-off point);

ІМТ – індекс маси тіла;

NT-proBNP – N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду;

GAS6 – білок, що зупиняє ріст клітин б.

NT-proBNP, незважаючи на дещо нижчу чутливість (64,8 %), продемонстрував найвищу специфічність серед проаналізованих показників – 96,8 % (рис. 2). Це свідчить про те, що якщо рівень NT-proBNP перевищує 2347 пг/мл, ймовірність того, що у пацієнта відбудеться погіршення ФК ХСН, є надзвичайно високою.

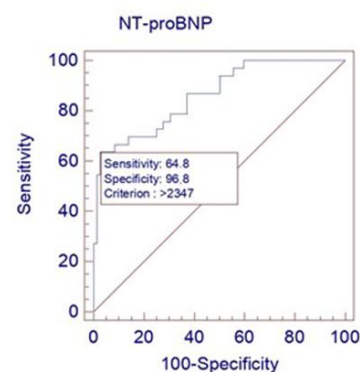


Рис. 2. Прогностична цінність NT-proBNP* щодо погіршення ФК у хворих з ХСН ішемічного генезу на тлі супутнього цукрового діабету 2-го типу та ожиріння.

GAS6 продемонстрував високу прогностичну здатність, маючи чутливість (91,1 %) та специфічність (86,4 %) (рис. 3). Він є сильним біомаркером, що відображає

процеси запалення та ремоделювання, при цьому добре балансує між ідентифікацією ризикових пацієнтів та уникненням хибнопозитивних результатів.

Несфатин-1, який кодувався як фактор ризику при зниженні його концентрації $<0,36$ нг/мл, продемонстрував доволі високу чутливість (88,2 %) і специфічність (76,6 %) (рис. 4). Цінність несфатину-1 як предиктора, ймовірно, пов'язана з його роллю в регуляції метаболізму та енергетичного балансу, що критично порушується при поєднанні ХСН та метаболічної патології.

Прогностична цінність інсуліну також знаходиться на досить високому рівні, демонструючи баланс між чутливістю (85,1 %) та специфічністю (78,6 %) при пороговому значенні даного показника вище 32,18 мГ/мл (рис. 5). Це підкреслює

роль інсулінорезистентності та гіперінсулінемії як потужних факторів, що прискорюють прогресування ХСН на тлі супутньої метаболічної патології.

Прогностична цінність катестатину виявила також високу чутливість (88,7 %) та специфічність (81,3 %), що робить його надійним індивідуальним предиктором (рис. 6). Той факт, що катестатин кодується як фактор ризику при зниженні його концентрації $<4,92$ нг/мл, підкреслює його важливу кардіопротекторну роль. Зниження рівня цього пептиду, який є частиною хромограніну А і регулює серцеву діяльність, свідчить про виснаження захисних механізмів і підвищення ризику прогресування серцевої недостатності. Тож, катестатин увійшов до фінальної логістичної моделі як один із найбільш значущих незалежних факторів ризику.

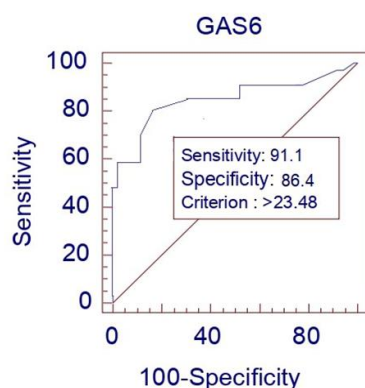


Рис. 3. Прогностична цінність GAS6* щодо погіршення ФК у хворих з ХСН ішемічного генезу на тлі супутнього цукрового діабету 2-го типу та ожиріння.

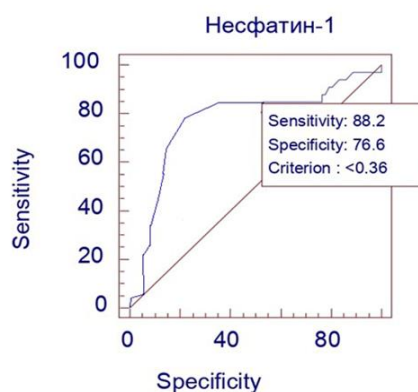


Рис. 4. Прогностична цінність несфатину-1* щодо погіршення ФК у хворих з ХСН ішемічного генезу на тлі супутнього цукрового діабету 2-го типу та ожиріння.

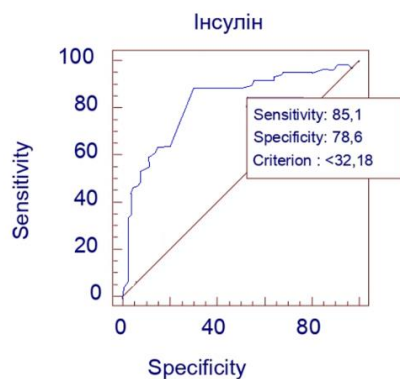


Рис. 5. Прогностична цінність інсуліну* щодо погіршення ФК у хворих з ХСН ішемічного генезу на тлі супутнього цукрового діабету 2-го типу та ожиріння.

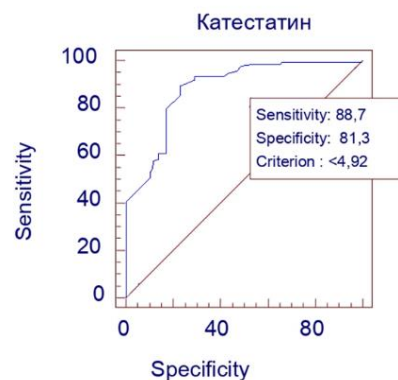


Рис. 6. Прогностична цінність катестатину* щодо погіршення ФК у хворих з ХСН ішемічного генезу на тлі супутнього цукрового діабету 2-го типу та ожиріння.

Обговорення результатів

Отримані нами результати щодо прогностичної цінності ключових біомаркерів у пацієнтів з ХСН ішемічного генезу на тлі супутньої метаболічної патології значною мірою узгоджуються з останніми міжнародними дослідженнями, але також надають унікальні дані стосовно нових метаболічних пептидів.

Так, прогностична значущість NT-proBNP з найвищим відносним ризиком повністю підтверджує його статус як найбільш потужного маркера прогресування ХСН, що відображає ступінь гемодинамічного перевантаження та ремоделювання міокарда. Дослідження останніх років Kanyal S. et al. [8] підкреслює, що NT-proBNP є «золотим стандартом» та ключовим діагностичним та прогностичним маркером для обох фенотипів ХСН. Це узгоджується з нашими даними щодо його універсальної значущості незалежно від конкретних клінічних підгруп. Дослідження Mouzarou A. et al. [9] фокусується на діагностиці СН при артеріальній гіпертензії. Так, встановлено, що підвищення тиску призводить до перевантаження міокарда і його ремоделювання, що, своєю чергою, викликає викид NT-proBNP. Це підтверджує патогенетичний зв'язок між механічним стресом і рівнем біомаркера, що є універсальним принципом, який ми використовуємо для прогнозування. Автори також підкреслюють здатність NT-proBNP ефективно працювати у пацієнтів із складним кардіометаболічним профілем, що повністю узгоджується з нашим висновком про його ключову роль у прогнозуванні ХСН у пацієнтів із метаболічною патологією.

У дослідженні PARADIGM-HF було показано, що зниження рівня NT-proBNP корелює зі зниженням ризику кінцевих точок, підтверджуючи його роль як динамічного маркера відповіді на терапію та покращення структурно-функціонального стану серця [10].

Водночас, висока прогностична значущість ІМТ підкреслює, що незважаючи на парадокс ожиріння, морбідне ожиріння є критичним фактором погіршення ФК.

Дослідження Aryee E.K. et al. [11] підтверджує, що ожиріння має прямий несприятливий вплив на міокард спричиняючи міокардіальну дисфункцію через нейрогуморальну активацію, ліпотоксичність та ендокринні/паракринні ефекти жирової тканини, в той час як наша модель, включаючи інсулін, GAS6 та несфатин-1, які відображають ці процеси, підтверджує, що саме ці механізми є прогностично значущими в прогресуванні ХСН. Висока чутливість GAS6 та інсуліну відповідає висновкам, що хронічне низькоінтенсивне запалення та інсулінорезистентність є провідними механізмами, що посилюють фіброз і дисфункцію міокарда. Зокрема, дослідження Bellan M. et al. демонструє кореляцію між GAS6 та маркерами фіброзу міокарда, що повністю підтверджує нашу гіпотезу щодо його значущості як предиктора ремоделювання [12]. Експериментальні дані підтверджують ключову роль білка Gas6 у розвитку ХСН. Так, згідно з дослідженням Zhao Y.F. et al. [13], у мишей з дефіцитом Gas6 спостерігалось зменшення гіпертрофії, фіброзу та скорочувальної дисфункції, спричинених хронічним стресом (бандажуванням аорти). Натомість, надмірна експресія Gas6, специфічна для серця, посилювала ці патологічні зміни. Gas6 стимулює гіпертрофію серця, діючи через ERK-шлях, і, що важливо, зворотний розвиток гіпертрофії був досягнутий при застосуванні інгібітора ERK, що робить Gas6 потенційною терапевтичною мішенню для лікування серцевої недостатності.

Результати, отримані для несфатину-1 та катестатину, є особливо цінними та можуть як узгоджуватися, так і доповнювати наявні дані. Аналізуючи отримані результати, ми виявили, що зниження концентрації катестатину в сироватці крові менше за 4,92 нг/мл є значущим предиктором несприятливого перебігу ХСН. Така інтерпретація може здатися суперечливою на фоні досліджень, де високий рівень цього пептиду асоціювався з тяжчим станом хворих, проте ця розбіжність пояснюється динамічною природою біомаркера

в різних фазах серцевої недостатності. Так, у дослідженні CATSTAT-HF, висвітленому Borovac J.A. et al. [14], було доведено, що високі рівні катестатину характерні для фази гострої декомпенсації як реактивна спроба організму стримати симпатoadrenalовий «шторм». Проте в міру стабілізації стану та при переході хвороби у хронічну фазу спостерігається виснаження цього захисного нейрогуморального механізму.

Наші дані щодо прогностичної важливості саме низького рівня катестатину у пацієнтів зі стабільною ХСН та метаболічними порушеннями повністю узгоджуються з результатами Wołowies Ł. et al. [15]. Останні продемонстрували, що при тривалому спостереженні за пацієнтами зі стабільною ХСН саме дефіцит катестатину корелює з найгіршим прогнозом. Таким чином, ми розглядаємо встановлений поріг $<4,92$ нг/мл не просто як статистичний показник, а як маркер виснаження ендогенного кардіопротекторного резерву, що позбавляє міокард захисту від катехоламінової токсичності та сприяє подальшій дилатації лівого шлуночка. Отже, наявна в сучасній літературі суперечливість щодо прогностичного значення катестатину не лише підкреслює складність нейрогуморальної регуляції, а й становить особливий інтерес для наукової спільноти. Це акцентує увагу на важливості диференційованого підходу до оцінки біомаркерного профілю залежно від клінічного статусу пацієнта та тривалості коморбідного анамнезу.

У той час як більшість досліджень фокусуються на ролі несфатину-1 у регуляції апетиту та енергетичного балансу, його прогностичний внесок у нашому дослідженні підкреслює критичну важливість порушення метаболічного гомеостазу для серцевої функції. Це може суперечити або доповнювати деякі ранні роботи, де несфатин-1 розглядався лише як маркер ожиріння, а не як прямий предиктор серцевої дисфункції. Дослідження Kerkutluoglu M. et al. [16], проведене на когорті пацієнтів із прогресуючою серцевою недостатністю з високим відсотком ішемічної етіології,

встановило, що низький рівень несфатину-1 у сироватці крові є незалежним предиктором внутрішньолікарняної смертності. Це повністю узгоджується з отриманими нами даними, що зниження концентрації несфатину-1 є несприятливим прогностичним фактором у пацієнтів із ХСН, особливо на тлі супутньої метаболічної патології.

Варто зазначити певні **обмеження дослідження**. Незважаючи на високу точність розробленої моделі, це дослідження має певні обмеження. Процедура внутрішньої валідації на репрезентативній когорті підтвердила надійність отриманих результатів, проте подальша зовнішня валідація на базі інших центрів дозволить підтвердити універсальність моделі в різних популяціях. Таким чином, отримані результати є фундаментальною базою для подальших мультицентрових досліджень, спрямованих на широке впровадження моделі у клінічну практику.

Висновки

1. На основі комплексного аналізу клініко-інструментальних та біомаркерних показників розроблено прогностичну математичну модель прогресування ХСН ішемічного генезу у пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу та ожирінням. Модель, що базується на визначенні рівнів GAS6, катестатину, індексу маси міокарда ЛШ та кінцево-сistolічного об'єму ЛШ, має високу статистичну достовірність ($p < 0,0001$) та прогностичну здатність ($AUC = 0,945$), що дозволяє з високою точністю ідентифікувати пацієнтів групи високого ризику в даній когорті.

2. Встановлені порогові значення рівнів катестатину ($<4,92$ нг/мл) та GAS6 ($>16,4$ нг/мл) у поєднанні з морфофункціональними змінами міокарда відображають глибину дезадаптації нейрогуморальних механізмів та інтенсивність імунозапальних процесів у цієї категорії хворих. Виявлений дефіцит катестатину на тлі підвищення GAS6 є патогенетичним маркером виснаження кардіопротекторного резерву та "метаболічного обтяження" міокарда, що зумовлює прискорене ремоделювання серця.

3. Практичне застосування розробленої моделі дозволяє персоналізувати стратегію

медичного супроводу пацієнтів із поліморбідністю, забезпечуючи раннє виявлення осіб, які потребують інтенсифікації терапії та більш жорсткого контролю метаболічних показників ще до появи явних клінічних ознак декомпенсації.

Декларації

Конфлікт інтересів відсутній.

Автор надала згоду на публікацію статті на умовах ліцензії Creative Commons BY-NC-SA 4.0 International License та публічного договору з редакцією, на обробку та публікацію її персональних даних.

Автор рукопису заявляє, що під час проведення досліджень, підготовки та редагування цього рукопису вона не використовувала жодні інструменти чи сервіси генеративного штучного інтелекту (ШІ) для виконання завдань, перелічених у Таксономії делегування генеративного ШІ (Generative AI Delegation Taxonomy, GAIDeT, 2025). Усі етапи роботи (від розробки дослідницької концепції до фінального редагування) виконувалися автором особисто.

Фінансування та подяки

Робота виконана в межах дисертаційного дослідження «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики, лікування та прогнозування перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих з ішемічною хворобою серця, ожирінням та цукровим діабетом 2 типу», тема якого затверджена Вченою радою Харківського національного медичного університету (роки виконання 2020–2026).

Література

1. Shahim B, Kapelios CJ, Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure: An Updated Review. *Card Fail Rev.* 2023;9:e11. DOI: 10.15420/cfr.2023.05. PMID: 37547123.
2. Buja LM. Pathobiology of myocardial and cardiomyocyte injury in ischemic heart disease: Perspective from seventy years of cell injury research. *Exp Mol Pathol.* 2024;140:104944. DOI: 10.1016/j.yexmp.2024.104944. PMID: 39577392.
3. Yong J, Tao J, Wang K, Li X, Yang Y. Post-myocardial Infarction Cardiac Remodeling: Multidimensional Mechanisms and Clinical Prospects of Stem Cell Therapy. *Stem Cell Rev Rep.* 2025;21(5):1369-427. DOI: 10.1007/s12015-025-10888-7. PMID: 40323498.
4. DeMarsilis A, Reddy N, Boutari C, Filippaios A, Sternthal E, Katsiki N, Mantzoros C. Pharmacotherapy of type 2 diabetes: An update and future directions. *Metabolism.* 2022;137:155332. DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155332. PMID: 36240884.
5. Apovian CM, Okemah J, O'Neil PM. Body Weight Considerations in the Management of Type 2 Diabetes. *Adv Ther.* 2019;36(1):44-58. DOI: 10.1007/s12325-018-0824-8. PMID: 30465123.
6. Michaelidou M, Pappachan JM, Jeeyavudeen MS. Management of diabetes: Current concepts. *World J Diabetes.* 2023;14(4):396-411. DOI: 10.4239/wjd.v14.i4.396. PMID: 37122433.
7. Kolesnyk MY, Maistrovych YY. The role of sodium – glucose cotransporter-2 inhibitors in the treatment of different phenotypes of chronic heart failure. *Modern Medical Technology.* 2024;16(1):60-7. Available at: <https://medtech.mphu.edu.ua/article/view/296545>
8. Kanyal S, Das A, Bashir AMD, Syed AH, Aujla S, Chaudhary J, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) as a Biomarker in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF) Versus Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (HFrEF): The Way Forward in the Age of Proteomics. *Cureus.* 2025;17(10):e94162. DOI: 10.7759/cureus.94162. PMID: 41209853.
9. Mouzarou A, Hadjigeorgiou N, Melanarkiti D, Plakomyti TE. The Role of NT-proBNP Levels in the Diagnosis of Hypertensive Heart Disease. *Diagnostics (Basel).* 2025;15(1):113. DOI: 10.3390/diagnostics15010113. PMID: 39795641.

10. Daubert MA, Adams K, Yow E, Barnhart HX, Douglas PS, Rimmer S, et al. NT-proBNP Goal Achievement Is Associated with Significant Reverse Remodeling and Improved Clinical Outcomes in HFrEF. *JACC Heart Fail.* 2019;7(2):158-68. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.10.014. PMID: 30611722
11. Aryee EK, Ozkan B, Ndumele CE. Heart Failure and Obesity: The Latest Pandemic. *Prog Cardiovasc Dis.* 2023;78:43-8. DOI: 10.1016/j.pcad.2023.05.003. PMID: 37236574.
12. Bellan M, Cittone MG, Tonello S, Rigamonti C, Castello LM, Gavelli F, et al. Gas6/TAM System: A Key Modulator of the Interplay between Inflammation and Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(20):5070. DOI: 10.3390/ijms20205070. PMID: 31614787.
13. Zhao YF, Xu DC, Zhu GF, Zhu MY, Tang K, Li WM, Xu YW. Growth Arrest-Specific 6 Exacerbates Pressure Overload-Induced Cardiac Hypertrophy. *Hypertension.* 2016;67(1):118-29. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06254. PMID: 26573712.
14. Borovac JA, Glavas D, Susilovic Grabovac Z, Supe Domic D, D'Amario D, Bozic J. Catestatin in Acutely Decompensated Heart Failure Patients: Insights from the CATSTAT-HF Study. *J Clin Med.* 2019;8(8):1132. DOI: 10.3390/jcm8081132. PMID: 31366074.
15. Wołowiec Ł, Banach J, Budzyński J, Wołowiec A, Kozakiewicz M, Bieliński M, et al. Prognostic Value of Plasma Catestatin Concentration in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction in Two-Year Follow-Up. *J Clin Med.* 2023,12(13):4208. DOI: 10.3390/jcm12134208. PMID: 37445245.
16. Kerkutluoglu M, Gunes H, Onus A, Dagli M, Yucel O. Predictive value of nesfatin-1 in heart failure mortality. *Turkish Journal of Biochemistry.* 2023;48(4):426-31. DOI: 10.1515/tjb-2022-0227.

Borovyk K.M.

MODEL FOR PREDICTING THE PROGRESSION OF CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHAEMIC ORIGIN AGAINST THE BACKGROUND OF CONCOMITANT METABOLIC PATHOLOGY

Background. Predicting the course of chronic heart failure (CHF) remains a challenging task, especially in the presence of comorbid metabolic disorders. Traditional prognostic tools, such as the Seattle Heart Failure Model (SHFM) and MAGGIC score, often do not take into account the specific impact of obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM), which can lead to the risk underestimation. This necessitates the search for new biomarkers to create more accurate risk stratification models in patients with polymorbidity.

Aim was to develop and internally validate a prognostic model for the risk of progression of chronic heart failure of ischaemic origin against the background of concomitant metabolic pathology such as type 2 diabetes mellitus and obesity.

Materials and Methods. The study was conducted on a cohort of 75 patients with CHF against the background of coronary artery disease with concomitant T2DM and obesity, examined twice with a frequency of one year. The diagnosis of CHF and concomitant pathology was verified in accordance with international and national standards. Biomarkers (NT-proBNP, GAS6, catestatin) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Research Ethics. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Bioethics Committee of the Kharkiv National Medical University. All patients provided written informed consent to participate.

Results. The prognosis for CHF Functional Class (FC) deterioration within one year was calculated using binary logistic regression analysis with the method of sequential inclusion of parameters. The prognostic significance of individual indicators (NT-proBNP, GAS6, catestatin, insulin, nesfatin-1, and body mass index (BMI)) was assessed by ROC analysis to determine the optimal cut-off points and convert quantitative variables to binary (0/1). It was found that the most powerful prognostic factors were NT-proBNP at a level above 2347 pg/ml with the highest specificity (96.8%); BMI exceeding 32.47 kg/m², which is a highly sensitive screening factor (92.8% sensitivity); catestatin at a level below 4.92 ng/ml – as a marker of a deficient cardioprotective mechanism, with high sensitivity (88.7%) and specificity (81.3%). Insulin levels above 32.18 mg/ml and GAS6 levels exceeding 23.48 ng/ml were also found to be significant independent predictors of CHF progression.

Conclusions. The developed integrative model effectively combines neurohumoral, metabolic, and inflammatory factors, allowing for personalised and accurate stratification of the risk of chronic heart failure progression in patients with comorbid obesity and type 2 diabetes mellitus.

Keywords: *therapy, coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus, obesity, GAS6, catestatin, nesfatin-1.*

Надійшла 28.11.2025

Прийнята до опублікування 29.12.2025

Опублікована 31.12.2025

Відомості про авторів

Боровик Катерина Миколаївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої, Харківський національний медичний університет, Україна.

Поштова адреса: ХНМУ, 4, пр. Науки, м. Харків, 61022, Україна.

E-mail: km.borovyk@knmu.edu.ua

ORCID: 0000-0003-2155-4865.