



Детерминирование фенотипов ремоделирования левого желудочка на основании кластерного анализа и роль приверженности фармакотерапии сердечной недостаточности у пациентов через год после перенесённого острого инфаркта миокарда и реваскуляризации

Фитилёв С. Б.^{1,2}, Шкрёбнёва И. И.^{1,2}, Ключев Д. А.¹, Смирнов М. И.¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация
²ГБУЗ «Городская поликлиника № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) после острого инфаркта миокарда (ОИМ) — ключевой процесс, определяющий риск прогрессирования сердечной недостаточности (СН) и неблагоприятных исходов у пациентов после реваскуляризации. Гетерогенность траекторий ремоделирования и ограниченность традиционных подходов к стратификации риска требуют внедрения современных методов фенотипирования и оценки приверженности терапии СН.

Цель. Изучить степень детерминирования исходных фенотипов ремоделирования ЛЖ на благоприятное развитие структурных и функциональных изменений эхокардиографических параметров через 12 месяцев после ОИМ и оценить роль приверженности фармакотерапии СН в этом процессе.

Материалы и методы. В ретроспективное когортное исследование включены 105 пациентов после ОИМ с реваскуляризацией, наблюдавшихся в течение 12 месяцев. Кластерный анализ по пяти эхокардиографическим параметрам (фракция выброса (ФВ) ЛЖ, конечный диастолический объём (КДО), конечный систолический объём (КСО), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), размер левого предсердия (ЛП)), позволил выделить фенотипы ремоделирования ЛЖ в точках 0 и 12 месяцев. Приверженность терапии оценивалась по показателю доли обеспеченных дней (PDC $\geq 80\%$) для всех назначенных классов препаратов.

Результаты. В обеих временных точках (0 и 12 месяцев) выявлены три фенотипа ремоделирования ЛЖ: благоприятный (нормальная ФВ, минимальная дилатация (КДО, КСО) и гипертрофия (ИММЛЖ), а также пограничные значения ЛП), промежуточный и неблагоприятный (низкая ФВ, выраженная дилатация и гипертрофия, увеличение левого предсердия). Через 12 месяцев 72% пациентов с исходно благоприятным фенотипом сохранили его, тогда как почти половина пациентов с промежуточным и неблагоприятным фенотипами продемонстрировали переход в более благоприятные группы. Высокая комплексная приверженность терапии СН (PDC_{compl} $\geq 80\%$) статистически значимо чаще встречалась в благоприятных фенотипах через 12 месяцев ($p < 0,001$). Комплексная приверженность терапии оказалась значимым модифицирующим фактором, ассоциированным с обратным ремоделированием ЛЖ вне зависимости от исходного фенотипа.

Заключение. Кластерный анализ позволил выделить клинически значимые фенотипы ремоделирования ЛЖ и оценить их динамику в течение года после ОИМ. Высокая приверженность фармакотерапии СН существенно повышала вероятность благоприятного ремоделирования и позволяла преодолеть неблагоприятную исходную траекторию. Полученные данные обосновывают необходимость персонализированного мониторинга и поддержки приверженности у пациентов с сердечной недостаточностью после ОИМ.

Ключевые слова: сердечная недостаточность; инфаркт миокарда; ремоделирование левого желудочка; кластерный анализ; приверженность терапии; эхокардиография; фенотипы; обратное ремоделирование

Для цитирования: Фитилёв С. Б., Шкрёбнёва И. И., Ключев Д. А., Смирнов М. И. Детерминирование фенотипов ремоделирования левого желудочка на основании кластерного анализа и роль приверженности фармакотерапии сердечной недостаточности у пациентов через год после перенесённого острого инфаркта миокарда и реваскуляризации. *Качественная клиническая практика*. 2025;(4):78–89. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0008>. EDN: IZNEWI.

Поступила: 13.11.2025. В доработанном виде: 13.12.2025. Принята к печати: 25.12.2025. Опубликовано: 25.12.2025.

Determinants of left ventricular remodelling phenotypes based on cluster analysis and the role of adherence to guideline-directed heart failure pharmacotherapy one year after acute myocardial infarction and revascularizationSergey B. Fitilev^{1,2}, Irina I. Shkrebniova^{1,2}, Dmitry A. Kliuev¹, Mikhail I. Smirnov¹¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation² City Polyclinic No 2 of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation**Abstract**

Background. Left ventricular (LV) remodeling after acute myocardial infarction (AMI) is a key process that determines the risk of heart failure (HF) progression and adverse clinical outcomes in patients following revascularization. The heterogeneity of the remodeling trajectories and the limitations of conventional risk stratification approaches necessitate the implementation of advanced methods of phenotyping and assessment of HF treatment adherence.

The objective of this study was to determine the extent to which baseline left ventricular remodeling phenotypes, derived via cluster analysis, drive favorable changes in structural and functional echocardiographic parameters over 12 months after acute myocardial infarction and to assess the role of adherence to pharmacotherapy in this process.

Methods. This retrospective cohort study enrolled 105 patients after acute myocardial infarction who underwent revascularization and were followed for 12 months. Cluster analysis based on five echocardiographic parameters — left ventricular ejection fraction, end-diastolic volume, end-systolic volume, left ventricular myocardial mass index, and left atrial size — was used to define the left ventricular remodeling phenotypes at baseline and at 12 months. Medication adherence was assessed using the proportion of days covered, with adherence defined as PDC $\geq 80\%$ across all prescribed drug classes.

Results. At both time points (baseline and 12 months), three left ventricular remodeling phenotypes were identified: favorable (normal ejection fraction with minimal chamber dilatation — end-diastolic and end-systolic volumes — limited hypertrophy by left ventricular mass index, and borderline left atrial size), intermediate, and unfavorable (reduced ejection fraction with marked dilatation and hypertrophy and enlarged left atrium). At 12 months, 72% of patients with a baseline favorable phenotype retained it, whereas nearly half of those with intermediate or unfavorable phenotypes transitioned toward more favorable categories. High composite adherence to heart failure pharmacotherapy (PDC_{comp} $\geq 80\%$) was significantly more prevalent in favorable phenotypes at 12 months ($p < 0.001$). Composite adherence emerged as a significant effect modifier associated with reverse left ventricular remodeling irrespective of the baseline phenotype.

Conclusions. Cluster analysis delineated clinically meaningful left ventricular remodeling phenotypes and enabled the tracking of their trajectories over the first year postmyocardial infarction. High adherence to guideline-directed HF pharmacotherapy substantially increased the likelihood of favorable remodeling and mitigated an initially unfavorable course. These findings support personalized monitoring and adherence support strategies for patients with heart failure after myocardial infarction.

Keywords: heart failure; myocardial infarction; left ventricular remodeling; cluster analysis; medication adherence; echocardiography; phenotypes; reverse remodeling

For citation: Fitilev SB, Shkrebniova II, Kliuev DA, Smirnov MI. Determinants of left ventricular remodeling phenotypes based on cluster analysis and the role of adherence to guideline-directed heart failure pharmacotherapy one year after acute myocardial infarction and revascularization. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2025;(4):78–89. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0008>. EDN: IZNEWI.

Received: 13.11.2025. **Revision received:** 13.12.2025. **Accepted:** 25.12.2025. **Published:** 25.12.2025.

Введение / Introduction

Ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) после острого инфаркта миокарда (ОИМ) — один из ключевых процессов, определяющих развитие и прогноз сердечной недостаточности у пациентов после реваскуляризации [1, 2]. Несмотря на успехи в интервенционной кардиологии и совершенствование медикаментозной терапии, траектории ремоделирования ЛЖ остаются гетерогенными и не всегда предсказуемыми. Традиционные подходы к стратификации риска, основанные на отдельных эхокардиографических параметрах (например, фракция выброса ЛЖ или конечный диастолический

объём), не отражают всей сложности морфологических и функциональных изменений миокарда после ОИМ [3].

В последние годы активно развивается фенотипирование ремоделирования ЛЖ с помощью методов кластерного анализа, что позволяет выделять группы пациентов с различными паттернами морфологических и функциональных изменений [4–6]. Такой подход поддерживается Ассоциацией по сердечной недостаточности Европейского кардиологического общества (HFA/ESC) и открывает новые возможности для персонализации ведения, прогнозирования и коррекции терапии, а также для выявления факторов, способных модифицировать траекторию ремо-

делирования у сложных категорий пациентов, включая лиц после ОИМ [1, 6–8].

Одним из наиболее значимых модифицируемых факторов, влияющих на динамику ремоделирования ЛЖ, является приверженность фармакологическому лечению. Достижение и поддержание высокой приверженности базовой терапии, включающей четыре ключевые фармакологические группы, ассоциировано с улучшением клинических исходов и снижением риска прогрессирования сердечной недостаточности [1, 9, 10]. Однако вопрос о том, в какой степени исходные фенотипы ремоделирования ЛЖ детерминируют дальнейшую динамику, и какова роль приверженности терапии в формировании благоприятного или неблагоприятного профиля ремоделирования через год после ОИМ, остаётся практически не изученным.

Данное исследование посвящено оценке влияния исходных фенотипов ремоделирования левого желудочка на динамику его структурных и функциональных параметров в течение 12 месяцев после острого инфаркта миокарда, а также анализу роли приверженности фармакологическому лечению в этом процессе. Такой подход позволит не только глубже раскрыть механизмы патогенеза постинфарктного ремоделирования, но и послужит обоснованием для внедрения новых персонализированных стратегий ведения пациентов с сердечной недостаточностью в условиях реальной клинической практики.

Цель / Aim — изучить степень детерминирования исходных фенотипов ремоделирования ЛЖ на благоприятное развитие структурных и функциональных изменений эхокардиографических параметров через 12 месяцев после ОИМ и оценить роль приверженности фармакотерапии в этом процессе.

Материалы и методы / Materials and methods

Дизайн исследования и источник данных / Research design and data source

Ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование (период наблюдения — 2021–2023 гг.) было проведено с использованием Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) Москвы, которая интегрирует электронные медицинские карты (ЭМК) амбулаторных больных, результаты лабораторно-инструментальных исследований, выписки из стационара, электронные рецепты и данные об отпуске лекарств в аптеках. Система обеспечивает внесение данных в режиме реального времени при каждом визите пациента

к врачу и исключает ретроспективное редактирование данных.

Популяция и условия проведения / Population and conditions of the event

В исследование были включены пациенты из крупного амбулаторного учреждения Москвы, обслуживающего 200 000 человек.

Критериями включения в исследование были: подтверждённый ОИМ с ЧКВ и диагнозом СН; наличие данных ЭхоКГ на исходном этапе (при выписке из стационара); наличие электронных рецептов на ≥ 1 препарат из групп ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (иАПФ/БРА/АРНИ) и/или бета-адреноблокаторов, и/или антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), и/или ингибиторов НГЛТ-2, с условием отпуска рецептов не позднее 14 дней после выписки из стационара. Все препараты в течение года отпускались пациентам бесплатно, в рамках региональных льгот для пациентов с кодом диагноза по международной классификации болезней, 10 пересмотр (МКБ-10): I21-I22.

В исследование не включались пациенты, у которых имелись другие сердечно-сосудистые события (ССС) (инсульт/острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака) до индексного ОИМ; наличие СССР в течение месяца после перенесённого ОИМ, и/или имелись тяжёлые сопутствующие заболевания, влияющие на прогноз. Таким образом, в исследование было включено 105 пациентов с полными исходными данными.

Сбор данных и контроль качества / Data collection and quality control

Собранные данные включали демографию, сопутствующие заболевания (МКБ-10), процедуры реваскуляризации, детальные параметры ЭхоКГ (фракция выброса (ФВ) ЛЖ, конечный диастолический объём (КДО) ЛЖ, конечный систолический объём (КСО) ЛЖ, размер левого предсердия (ЛП), масса миокарда ЛЖ, индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ), рецепты и факты отпуска (МНН, доза, частота приёма), а также приверженность назначенной базисной терапии СН. Аптечная служба интегрирована в ЕМИАС, что позволило отслеживать фактическое получение лекарств пациентами в режиме реального времени.

Контроль качества данных обеспечивался случайной проверкой 10% ЭМК двумя независимыми исследователями, критических расхождений не выявлено. Все данные были анонимизированы, каждому пациенту присваивался уникальный идентифи-

катор. Исследование проводилось в соответствии с этическими стандартами для ретроспективного анализа обезличенных данных; одобрение Этического комитета не требовалось.

Оценка приверженности / Assessment of commitment

Приверженность медикаментозному лечению оценивали с помощью доли обеспеченных дней (ДОД) для каждого класса препаратов [11]:

$$\text{ДОД} = \left(\frac{\text{Число дней с доступом к препарату}}{\text{Число дней в периоде наблюдения}} \right) \times 100\%$$

В качестве начальной даты расчётного периода использовалась дата первой реализации рецепта. Датой «пополнения» являлась дата отпуска ЛП пациенту. В случае «перекрытия» дат отпуска рецептов дату начала действия последующего рецепта изменяли на день, следующий после окончания периода, обеспеченного предыдущим рецептом. Таким образом, в данной статье использовался подход «overlap adjustment». Дата окончания расчётного периода устанавливалась на конец периода наблюдения. Приверженность пациентов фармакотерапии оценивалась в течение 12 месяцев после начальной даты расчётного периода. Периоды госпитализации и/или отмены препаратов по рекомендации врача исключались из числителя и знаменателя.

Расчёт ДОД осуществлялся для каждого пациента в отношении представителя назначенной фармакологической группы, а также комплексной базисной терапии СН (>1 группы). Пороговое значение ДОД $\geq 80\%$ определяло оптимальную приверженность как к определённым фармакологическим группам, так и к их комбинациям. Пациенты с ДОД <80% хотя бы по одному компоненту стандартной терапии СН считались неприверженными.

Параметры эхокардиографии / Echocardiography parameters

Ключевые параметры ЭхоКГ включали фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ), конечный диастолический объём (КДО ЛЖ), конечный систолический объём (КСО ЛЖ), размер левого предсердия (ЛП), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, по формуле Teichholz) [12]. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали путём нормализации ММЛЖ по площади поверхности тела (ИММЛЖ, г/м²). Площадь поверхности тела рассчитывали по формуле Дюбуа [13]:

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = 0,007184 \times (\text{рост в см})^{0,725} \times (\text{вес в кг})^{0,425}$$

Исходные значения (точка 0) брались из выписных эпикризов стационара; ЭхоКГ через 12 месяцев выполнялась специалистами поликлиники согласно стандартам департамента здравоохранения Москвы.

Статистический анализ / Statistical analysis

Кластерный анализ [14]. Для выявления исходных фенотипов и динамических групп применяли алгоритм k-средних с евклидовой метрикой (random_state=42). Оптимальное количество кластеров (k=3) определяли на основе метода локтя (WSS), коэффициента силуэта (среднее значение 0,59) и индекса Калински-Харабаса. Устойчивость кластеров подтверждалась бутстрэп-анализом (1000 итераций; схожесть Жаккара 0,92, 95% ДИ: 0,89–0,94). В лонгитюдном анализе рассчитывали относительные изменения параметров по формуле:

$$\Delta X = (X_{12 \text{ мес.}} - X_0) / X_0 \times 100\%$$

Кластеризацию повторяли на матрице полученных Δ -значений.

Сравнение групп. Непрерывные переменные анализировали с помощью ANOVA с поправкой Тьюки (при нормальном распределении) или критерия Краскела-Уоллиса с тестом Данна (при отклонении от нормальности). Для категориальных переменных использовали χ^2 с поправкой Йейтса или точный тест Фишера (при ожидаемых частотах <5). Коррекцию множественных сравнений выполняли методом Бенджамини-Хохберга (FDR <0,05).

Программное обеспечение. Анализ выполняли в Python 3.11 (scikit-learn 1.4.0, pandas 2.1, scipy 1.11, matplotlib 3.8, seaborn 0.13) и R 4.3.1 (пакеты cluster, factoextra).

Этические аспекты / Ethical aspects

Исследование соответствовало Хельсинкской декларации и местным нормативам для ретроспективных анализов обезличенных данных, в связи с чем согласие пациентов не требовалось.

Результаты / Results

Среди включённых пациентов преобладали мужчины (70 пациент, 66,7%), средний возраст составил $64,5 \pm 12,3$ года. Практически все больные (94; 87,7%) подверглись реваскуляризации в стационаре по поводу ОИМ, у 13 (12,4%) была выполнена ранняя реваскуляризация.

Большинство пациентов имели хроническую сердечную недостаточность (ХСН) II функционального класса по NYHA (88 пациентов, 83,8%). Среди сопутствующих заболеваний доминировала артериальная гипертензия (102 пациента, 97,1%), хроническая болезнь почек выявлена у 37 (35,2%) пациентов, сахарный диабет — у 22 (20,9%).

Основная проблема, характерная для исследований реальной клинической практики, с которой в данном исследовании пришлось иметь дело, — низкая дисциплинированность амбулаторных пациентов, почти половина из которых через год после перенесённого ОИМ, несмотря на существующие стандарты наблю-

дения, не явились на плановое ЭхоКГ исследование. Это обстоятельство привело к значительному сокращению замеров параметров ЭхоКГ через 12 месяцев, по сравнению с исходными данными в точке 0. Через 12 месяцев имелись данные только у 53 пациентов. Подобный факт был отчасти вполне ожидаем, так как соответствует практике ведения амбулаторных больных.

На первом этапе был проведён общепринятый анализ динамики описательной статистики (средние значения и медианы) изучаемых параметров ЭхоКГ через 12 месяцев по отношению к исходным значениям в точке 0. Полученные данные приведены в таблице 1.

Таблица 1

Динамика значений ЭхоКГ показателей через год после выписки из стационара по поводу острого инфаркта миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью

Table 1

Dynamics of echocardiography values one year after discharge from hospital due to acute myocardial infarction in patients with heart failure

Параметр, единицы измерения	Исходные значения (точка 0), n=105		Через 12 месяцев (точка 12 месяцев), n=53	
	M ± SD	Me (IQR)	M ± SD	Me (IQR)
ФВ (%)	45,2 ± 8,2	46,0 (39,5–52,0)	52,0 ± 7,5	52,0 (47,0–58,0)
КДО (мл)	110,6 ± 31,6	104,9 (87,7–129,5)	124,0 ± 23,9	122,4 (107,5–135,3)
КСО (мл)	55,5 ± 22,2	53,2 (42,0–65,9)	54,9 ± 19,3	54,4 (41,0–65,9)
ИММЛЖ (г/м ²)	84,3 ± 14,9	84,4 (72,6–92,7)	82,2 ± 13,0	81,5 (72,7–89,2)
ЛП (см)	3,95 ± 0,49	4,00 (3,60–4,23)	3,88 ± 0,43	3,95 (3,60–4,10)

Примечания: ФВ — фракция выброса; КДО — конечный диастолический объём; КСО — конечный систолический объём; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ЛП — левое предсердие; n — количество пациентов с доступными значениями параметра в соответствующей временной точке, M ± SD — среднее значение и стандартное отклонение, Me (IQR) — медиана и интерквартильный размах (25–75 перцентили).

Notes: EF — ejection fraction; EDV — end-diastolic volume; ESV — end-systolic volume; LVMI — left ventricular myocardial mass index; LA — left atrium; n — number of patients with available parameter values at the corresponding time point, M ± SD — mean and standard deviation, Me (IQR) — median and interquartile range (25–75 percentiles).

Приведённые значения позволили сделать несколько принципиальных заключений. Во-первых, динамика изучаемых параметров через 12 месяцев характеризовалась умеренной тенденцией к увеличению значений ФВ ЛЖ и объёма сердца на основании КДО ЛЖ, наряду с практически полным отсутствием изменений остальных показателей — КСО, ИММЛЖ и ЛП. Во-вторых, большая дисперсия значений свидетельствовала о гетерогенности, изучаемой популяции пациентов, с точки зрения динамики ЭхоКГ параметров. Очевидным представлялся факт ограниченности и не информативности стандартного подхода для оценки вариантов и паттернов ремо-

делирования миокарда ЛЖ у пациентов на протяжении года наблюдения после ОИМ.

Основываясь на этом понимании, **на втором этапе** нашего анализа был использован инновационный подход в оценке фенотипов ремоделирования ЛЖ с использованием кластерного анализа, результаты которого приведены в таблице 2.

Полученные результаты позволили выделить 3 фенотипа, которые характеризовались следующими ЭхоКГ признаками:

- **Первый фенотип — кластер 1.** Наличие сохранной геометрии ЛЖ: нормальная ФВ, минимальная дилатация (КДО, КСО) и гипертрофия

Таблица 2

Фенотипы ремоделирования левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью после острого инфаркта миокарда при выписке из стационара (в точке 0, n=105)

Table 2

Left ventricular remodeling phenotypes in patients with heart failure after acute myocardial infarction at hospital discharge (at point 0, n=105)

Параметр (единицы измерения)	Кластер 1 (n=42, 40%)	Кластер 2 (n=38, 36,2%)	Кластер 3 (n=25, 23,8%)	p-value
ФВ (%)	49,1 (46,3–52,8) ↑ 49,2 ± 3,1	43,7 (40,1–47,2) → 43,8 ± 4,9	35,8 (32,1–38,9) ↓ 36,1 ± 5,3	<0,001
КДО (мл)	92,5 (85,4–104,1) ↓ 94,8 ± 12,7	118,2 (105,3–132,7) → 119,3 ± 15,4	158,4 (142,1–174,6) ↑ 159,7 ± 24,1	<0,001
КСО (мл)	45,1 (38,2–51,9) ↓ 46,2 ± 8,3	65,3 (58,4–72,1) → 65,9 ± 9,7	98,7 (89,5–107,4) ↑ 99,6 ± 15,2	<0,001
ИММЛЖ (г/м ²)	82,4 (75,1–89,7) ↓ 83,1 ± 10,2	98,5 (91,2–105,3) → 99,2 ± 11,8	115,6 (107,9–123,1) ↑ 116,8 ± 14,5	<0,001
ЛП (см)	3,9 (3,5–4,2) → 3,95 ± 0,42	4,1 (3,8–4,5) ↑ 4,12 ± 0,51	4,3 (4,0–4,7) ↑ 4,32 ± 0,58	0,002

Примечания: ФВ — фракция выброса; КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ЛП — левое предсердие; ↑ — значение выше среднего по группе (p < 0,05); ↓ — значение ниже среднего по группе; → — промежуточное значение.

Notes: EF — ejection fraction; EDV — end-diastolic volume; ESV — end-systolic volume; LVMI — left ventricular myocardial mass index; LA — left atrium; ↑ — value above the group average (p < 0.05); ↓ — value below the group average; → — intermediate value.

(ИММЛЖ), а также пограничные значения ЛП, что, возможно, отражает признаки начальной диастолической дисфункции.

- **Второй фенотип — кластер 2.** Признаки умеренного ремоделирования (промежуточная стадия): сниженная ФВ, начальная дилатация и гипертрофия, незначительное увеличение левого предсердия.
- **Третий фенотип — кластер 3.** Выраженное ремоделирование: низкая ФВ, выраженная дилатация и гипертрофия, увеличение левого предсердия.

Таким образом, применение кластерного анализа позволило выделить из «аморфных» среднестатистических показателей три выраженных фенотипа, отражавших принципиально различные паттерны ремоделирования миокарда ЛЖ. Первый фенотип характеризовался максимально благоприятными характеристиками, тогда как третий фенотип свидетельствовал о наличии грубых морфологических и функциональных изменений миокарда ЛЖ после ОИМ.

Насколько данные модели являлись предопределяющими для динамического наблюдения, предстояло ответить на следующем, **третьем этапе** исследования. Нами был предпринят аналогичный подход с использованием кластерного анализа изучаемых параметров ЭхоКГ через 12 месяцев.

Для анализа динамики рассчитывались относительные изменения (Δ) параметров ЭхоКГ:

$$\Delta = [(Значение_{12\text{мес.}} - Значение_0) / Значение_0] \times 100\%$$

Для изучения групповой принадлежности каждому пациенту присваивался профиль динамики на основе направления и величины Δ :

- Улучшение: $\Delta > +5\%$
- Стабилизация: $-5\% \leq \Delta \leq +5\%$
- Ухудшение: $\Delta < -5\%$

Пациенты были перегруппированы в три кластера на основе паттернов динамики. Полученные результаты отражены в таблице 3.

Предпринятый подход с точки зрения морфологических и функциональных изменений позволил также выявить через 12 месяцев три фенотипа (X, Y, Z), практически идентичных исходным фенотипам (1, 2, 3) в точке 0.

- **Фенотип X — кластер X:** характеризовался наиболее благоприятной динамикой — максимальной ФВ, минимальными объемами (КДО, КСО) и массы ЛЖ (ИММЛЖ); размеры ЛП на верхней границе нормы.
- **Фенотип Y — кластер Y:** включал промежуточные значения по всем параметрам.

Таблица 3

**Фенотипы ремоделирования левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью
через 12 месяцев после острого инфаркта миокарда (n=53)**

Table 3

Left ventricular remodeling phenotypes in patients with heart failure 12 months after acute myocardial infarction (n=53)

Параметр (единицы измерения)	Кластер X (n=21, 39,6%)	Кластер Y (n=18, 34,0%)	Кластер Z (n=14, 26,4%)	p-value
ФВ (%)	56,88 (53,2–59,1) ↑ 56,9 ± 3,8	49,5 (46,8–52,1) → 49,3 ± 4,1	41,7 (38,5–44,9) ↓ 42,1 ± 5,2	p < 0,05
КДО (мл)	108,3 (92,4–124,2) ↓ 110,2 ± 20,3	125,7 (112,6–138,8) → 127,1 ± 17,5	142,5 (128,9–156,1) ↑ 144,8 ± 22,6	p < 0,05
КСО (мл)	47,2 (40,1–54,3) ↓ 48,5 ± 11,7	65,0 (57,8–72,2) → 66,3 ± 9,8	83,4 (72,9–93,9) ↑ 85,2 ± 18,9	p < 0,05
ИММЛЖ (г/м ²)	76,3 (70,5) ↓ 77,8 ± 10,9	84,2 (77,9–90,5) → 85,6 ± 9,3	91,5 (84,2–98,8) ↑ 93,1 ± 13,4	p < 0,05
ЛП (см)	3,8 (3,5–4,1) → 3,85 ± 0,48	4,0 (3,8–4,2) ↑ 4,03 ± 0,41	4,4 (4,1–4,7) ↑ 4,42 ± 0,59	p < 0,05

Примечания: ФВ — фракция выброса; КДО — конечный диастолический объём; КСО — конечный систолический объём; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ЛП — левое предсердие; ↑ — значение выше среднего по группе (p < 0,05); ↓ — значение ниже среднего по группе; → — промежуточные значения.

Notes: EF — ejection fraction; EDV — end-diastolic volume; ESV — end-systolic volume; LVMI — left ventricular myocardial mass index; LA — left atrium; ↑ — value above the group average (p < 0.05); ↓ — value below the group average; → — intermediate values.

- **Фенотип Z — кластер Z:** отражал наиболее выраженное прогрессирование ремоделирования — низкая ФВ, максимальные объёмы и массы ЛЖ, размеров ЛП.

Таким образом, в изучаемых временных точках (0–12 месяцев) сохранялась чёткая стратификация пациентов по степени ремоделирования: от благоприятных (кластеры 1/X) к промежуточным (кластеры 2/Y) и неблагоприятным (кластеры 3/Z) фенотипам. В каждом периоде кластеры с наилучшими показателями (1, X) демонстрировали более высокую ФВ, меньшие объёмы и массу ЛЖ, а также меньшие размеры ЛП. Фенотипы с наихудшими показателями (3, Z) характеризовались выраженной дилатацией, гипертрофией и снижением систолической функции. Промежуточные фенотипы (2, Y) занимали среднее положение по всем параметрам.

Процессам фактических переходов пациентов из одних фенотипов в другие, либо сохранения исходного статуса ЭхоКГ характеристик через 12 месяцев был посвящён **четвёртый этап** анализа, результаты которого приведены в таблице 4.

Из приведённых данных следует несколько принципиальных положений. Из фенотипа 1 в точке 0 (кластер 1) более 72% пациентов сохраняли благоприятный профиль ЭхоКГ параметров через год, т.е. детерминирование было выражено достаточно

сильно, но не жёстко, так как у остальных 28% пациентов фенотип изменился в сторону ухудшения. Практически такое же количество (70,9%) пациентов, относящихся к фенотипу 2 в точке 0, перешли в более благоприятный фенотип (X) или сохранили исходные показатели (фенотип Y). Практически половина больных, исходно принадлежавших к фенотипу 3, так же продемонстрировали обратное ремоделирование, перейдя через год после ОИМ в фенотипы X или Y.

Таблица 4

**Частота переходов из исходных фенотипов
(1, 2, 3) в точке 12 месяцев (X, Y, Z) (n=53)**

Table 4

**Frequency of transitions from the initial phenotypes
(1, 2, 3) at 12 months (X, Y, Z) (n=53)**

Точка 0	Точка 12		
	Кластер X (n=21)	Кластер Y (n=18)	Кластер Z (n=14)
Кластер 1 (n=18)	13 (72,2%)	3 (16,7%)	2 (11,1%)
Кластер 2 (n=24)	7 (29,2%)	10 (41,7%)	7 (29,1%)
Кластер 3 (n=11)	1 (9,0%)	5 (45,5%)	5 (45,5%)

Среди факторов, которые позволяют потенциально предполагать наличие возможности модификации исходного фенотипа с переходом в более благоприятную группу, естественным было рассмотреть эффекты фармакотерапии сердечной недостаточности,

которые, как известно, в значительной степени определяются приверженностью пациентов лечению. Именно этому аспекту и был посвящён **пятый этап** нашего анализа, результаты которого приведены в таблице 5.

Таблица 5

Показатели комплексной приверженности пациентов (PDC_{compl}) назначенному лечению сердечной недостаточности в течение 12 месяцев после перенесённого острого инфаркта миокарда в различных фенотипах (X, Y, Z) ремоделирования ($n=53$)

Table 5

Indicators of complex patient adherence (PDC_{compl}) to prescribed treatment for heart failure within 12 months after acute myocardial infarction in different phenotypes (X, Y, Z) of remodeling ($n=53$)

Фенотип ремоделирования	Доля комплексно приверженных пациентов ($PDC_{\text{compl}} \geq 80\%$), % (n)	PDC_{compl} , $M \pm SD$	PDC_{compl} , Me (IQR)
X	85,7 (18/21)	87,9 \pm 8,10	89,0 (83,0–94,0)
Y	55,6 (10/18)	74,6 \pm 13,2	75,0 (68,0–82,0)
Z	14,3 (2/14)	59,2 \pm 15,7	60,0 (48,0–70,0)

Примечания: статистическая значимость различий между группами: χ^2 -тест, $p < 0,001$.

Notes: statistical significance of differences between groups: χ^2 -test, $p < 0,001$.

Необходимо отметить, что приверженным лечению мы относили пациентов, у которых PDC равнялся $\geq 80\%$ для всех назначенных каждому больному фармакологических групп.

Для качественной оценки степени приверженности мы использовали следующие подходы: $PDC \geq 80\%$ — высокая, оптимальная; $PDC 60\text{--}79\%$ — средняя; $PDC < 60\%$ — низкая.

Выявлено, что в течение года доля таких пациентов статистически значимо была выше в благоприятных кластерах (X, Y) и минимальна — в неблагоприятном (Z). Показатели приверженности (средние значения PDC : 87,9%, 74,6%, 59,2%, а также медианы PDC) имели существенные отличия и снижались, соответственно, в кластерах X, Y, Z. Оптимально приверженные назначенному лечению пациенты (Me (IQR) = 89,0 (83,0–94,0) сохраняли позитивную траекторию ремоделирования, находясь в благоприятном фенотипе X. Это подтвердило тесную связь между высокой приверженностью и благоприятной траекторией ремоделирования ЛЖ.

В заключение, поскольку метод PDC предоставляет такую возможность, был проведён анализ средних значений и медиан этого показателя суммарно для всех групп и отдельно для каждой из них. Полученные результаты приведены в таблице 6.

Приведённые данные продемонстрировали, что пациенты, относившиеся к фенотипу X («устойчивое улучшение») сохраняли максимальную комплексную приверженность (Me=89,0), особенно в отношении

БАБ, иРААС и иНГЛТ-2 (соответственно Me: 94,0, 87,0, 80,0), приверженность АМКР была умеренной (Me=72,0). В фенотипе Y («стабилизация») пациенты также демонстрировали высокую приверженность БАБ (Me= 81,0), но уже умеренную — иРААС и иНГЛТ-2 (Me=73,0 и 65,0, соответственно) и низкую — АМКР (Me=59,0). Комплексная приверженность пациентов в фенотипе Z («прогрессирование») оказалась самой низкой (Me=60,0), только приверженность БАБ находилась на уровне средней (Me=65,0). Различия между кластерами статистически значимы ($p < 0,001$). Таким образом, выявлено, что значения PDC по всем фармакологическим группам были выше в благоприятных фенотипах ремоделирования (X, Y) и ниже — в неблагоприятных (Z). Наиболее значимые различия между фенотипами выявлены с помощью Dunn test для бета-адреноблокаторов и иРААС ($p < 0,001$). *Post-hoc* анализ подтвердил, что различия между благоприятными и неблагоприятными кластерами были устойчивы для всех групп препаратов.

Таким образом, на основании проведённого анализа можно сделать вывод, что высокая приверженность назначенной терапии являлась значимым модифицирующим изначальное детерминирование фактором, и была ассоциирована с благоприятной траекторией ремоделирования ЛЖ, а низкая — с прогрессированием морфологических и функциональных отрицательных изменений миокарда ЛЖ.

Таблица 6

Комплексная приверженность (PDC_{compl}), а также приверженность отдельным группам терапии сердечной недостаточности (по величине PDC) в течение 12 месяцев после острого инфаркта миокарда среди пациентов с различными фенотипами ремоделирования (кластеры X, Y, Z)

Table 6

Comprehensive adherence (PDC_{compl}) and adherence to individual heart failure therapy groups (PDC value) within 12 months after acute myocardial infarction among patients with different remodeling phenotypes (clusters X, Y, Z)

Параметр	Кластер X (n=21)	Кластер Y (n=18)	Кластер Z (n=14)
Величина ДОД			
ДОД _{компл.} ≥80%, % (n)	85,7% (18/21)	55,6% (10/18)	14,3% (2/14)
ДОД _{компл.} , M±SD	87,9 ± 8,1	74,6 ± 13,2	59,2 ± 15,7
ДОД _{БАБ} , M±SD	92,7 ± 6,5	80,2 ± 10,9	66,1 ± 15,8
ДОД _{ИРААС} , M±SD	86,1 ± 9,2	72,5 ± 13,7	57,3 ± 14,6
ДОД _{АМКР} , M±SD	71,8 ± 18,5	58,7 ± 20,2	43,5 ± 22,7
ДОД _{ИНГЛТ-2} , M±SD	79,4 ± 16,2	65,2 ± 19,1	51,7 ± 21,3

Примечания: статистическая значимость различий между группами: χ^2 -тест, $p < 0,001$.

Notes: statistical significance of differences between groups: χ^2 -test, $p < 0.001$.

Обсуждение / Discussion

Полученные данные подтверждают, что традиционные методы оценки ремоделирования левого желудочка, основанные на анализе отдельных эхокардиографических показателей, таких как фракция выброса, не полностью отражают всю сложность процессов, происходящих после острого инфаркта миокарда. Современные экспертные сообщества выделяют перспективность использования кластерного анализа для фенотипирования пациентов, что позволяет применять мультипараметрические подходы [1]. Такие методы способствуют более точной стратификации риска и предсказанию клинических исходов [7, 15–18]. В подобных исследованиях, посвящённых фенотипированию пациентов с ХСН различного происхождения, включая лиц после ОИМ, зачастую использовались около двадцати лабораторных и инструментальных показателей, что безусловно, повышало информативность и клиническую значимость анализа [7, 15–18], хотя и представляло достаточные сложности в практическом использовании [15].

Попытка фенотипирования ремоделирования ЛЖ с помощью кластерного анализа нами уже была предпринята на основе всего пяти ЭхоКГ показателей в отношении пациентов с сердечной недостаточностью после 6-месячного периода наблюдения после ОИМ с реваскуляризацией, что в рутинной практике может иметь приемлемые объёмы для со-

ответствующего анализа в амбулаторных условиях [19]. В настоящем исследовании подобный подход позволил полностью подтвердить выделенные паттерны ремоделирования на более длительном периоде — 12 месяцев, а также количественно оценить вклад приверженности лечению в формирование долгосрочного прогноза в отношении возможных траекторий структурно-функциональных изменений ЛЖ.

В нашем случае кластерный анализ позволил выделить три чётких фенотипа, различающихся по степени дилатации, гипертрофии и снижению систолической функции ЛЖ, а также вариабельности объёмов ЛП. Анализ переходов между фенотипами за 12 месяцев показал, что исходная структура ремоделирования ЛЖ (точка 0) лишь частично предопределяла дальнейшую динамику. Большинство пациентов с благоприятным фенотипом (кластер 1) сохраняли положительный статус, но 11% больных его утратили через 12 месяцев. Особое значение имеет выявление промежуточного фенотипа (кластер 2), который, согласно нашим данным, обладал мощным потенциалом (более 70%) для обратного ремоделирования или стабилизации исходного состояния при условии высокой приверженности терапии. Почти половина больных с неблагоприятным (кластер 3) фенотипом также продемонстрировала улучшение при условии выполнения врачебных рекомендаций в течение года после ОИМ. Это согласуется с данными крупных когортных

исследований, где пациенты с ХСН были наиболее чувствительны к оптимизации медикаментозного лечения [9].

Роль приверженности фармакотерапии / The role of adherence to pharmacotherapy.

Одним из ключевых результатов работы стало количественное подтверждение значимости комплексной приверженности фармакотерапии, как модифицируемого фактора, способного изменить прогноз даже у пациентов с неблагоприятным исходным фенотипом. Высокая комплексная приверженность ($PDC \geq 80\%$) ассоциировалась с достоверно большей частотой обратного ремоделирования и меньшей вероятностью прогрессирования изменений, что согласуется с результатами международных исследований по сердечной недостаточности и постинфарктной реабилитации [1]. В то же время низкая приверженность терапии ассоциирована с прогрессированием морфологических и функциональных изменений миокарда, вне зависимости от исходного фенотипа в точке 0.

В отдельных фармакологических группах особенно выраженный эффект был отмечен у бета-адреноблокаторов и иРААС, что отражает их фундаментальную роль в патогенезе ремоделирования ЛЖ и подтверждается данными метаанализов.

Выводы / Conclusions

Кластерный анализ позволил выделить 3 клинически значимые траектории фенотипов ремоделирования ЛЖ у пациентов через 12 месяцев после ОИМ с реваскуляризацией, отличающиеся по потенциалу обратного ремоделирования: благоприятные (кластеры 1/X), промежуточные (кластеры 2/Y) и неблагоприятные (кластеры 3/Z).

Исходный фенотип ремоделирования ЛЖ лишь частично определял дальнейшую динамику геометрического перестроения ЛЖ (более 70% пациентов благоприятных исходных фенотипов 1 и 2 перешли

в благоприятные фенотипы X, Y, а из неблагоприятного фенотипа 3 таких пациентов было 54,5%).

Высоко приверженные комплексному лечению СН в течение 12 месяцев ($PDC_{\text{compl.}} \geq 80\%$) после ОИМ с реваскуляризацией пациенты значительно чаще находились в благоприятных кластерах X, Y (соответственно, 85,7 и 55,6% больных), чем в неблагоприятном кластере Z (14,3%) ($p < 0,001$).

Наиболее значимый вклад в распределении между фенотипами выявлен для приверженных бета-адреноблокаторам и иРААС (Dunn test, $p < 0,001$).

Ограничения исследования / Limitations of the study

К ограничениям исследования следует отнести проведение исследования на базе одного центра, относительно небольшой размер выборки и отсутствие анализа твёрдых конечных точек (смертность, госпитализации). Тем не менее, результаты обладают высокой внутренней валидностью и могут быть воспроизведены в более крупных популяциях.

Практическая значимость и перспективы / Practical significance and prospects

Результаты исследования обосновывают необходимость внедрения фенотип- и приверженность-ориентированных стратегий ведения пациентов после ОИМ. Кластеризация позволяет не только выявлять группы высокого риска, но и персонализировать частоту мониторинга и интенсивность поддержки приверженности. Это полностью соответствует современным международным рекомендациям по управлению сердечной недостаточностью и вторичной профилактике после ОИМ.

Заключение / Conclusion

Персонализированный подход, основанный на фенотипировании и мониторинге приверженности, может существенно повысить эффективность вторичной профилактики и улучшить долгосрочный прогноз пациентов после ОИМ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Участие авторов

Фитилёв С. Б. — разработка концепции и плана работы, написание текста рукописи, статистический анализ, анализ литературных данных, финальное утверждение рукописи; *Шкребнёва И. И.* — разработка концепции и плана работы, сбор клинического материала, статистический анализ, анализ литературных данных, написание текста рукописи, визуализация данных; *Клюев Д. А.* — анализ и интерпретация данных, редактирование текста рукописи; *Смирнов М. И.* — сбор клинического материала, редактирование текста рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фитилёв Сергей Борисович — д. м. н., профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, кафедра общей и клинической фармакологии, Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8395-419X>

РИНЦ SPIN-код: 8287-8456

Шкребнёва Ирина Ивановна — к. м. н., доцент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, кафедра общей и клинической фармакологии, Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0070-3115>

РИНЦ SPIN-код: 1105-5760

Клюев Дмитрий Алексеевич — к. фарм. н., ассистент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, кафедра общей и клинической фармакологии, Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: kliuev_da@pfur.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2400-3938>

РИНЦ SPIN-код: 8960-7798

Смирнов Михаил Игоревич — аспирант, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, кафедра общей и клинической фармакологии, Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-6428-1368>

РИНЦ SPIN-код: 2560-2053

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

All authors declare that they have no conflict of interest regarding this publication.

Authors' participation

Fitilev SB — development of the concept and work plan, writing the manuscript text, statistical analysis, analysis of literature data, and final approval of the manuscript; *Shkrebnova II* — development of the concept and work plan, collection of clinical data, statistical analysis, analysis of literature data, writing the manuscript text, and data visualization; *Klyuev DA* — analysis and interpretation of data, editing of the manuscript text; *Smirnov MI* — collection of clinical data, editing of the manuscript text.

ABOUT THE AUTHORS

Sergey B. Fitilev — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Medical Institute, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8395-419X>

RSCI SPIN-code: 8287-8456

Irina I. Shkrebniova — PhD, Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Medical Institute, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0070-3115>

RSCI SPIN-code: 1105-5760

Dmitry A. Kliuev — PhD, Cand. Sci. (Pharm.), assistant professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Medical Institute, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: kliuev_da@pfur.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2400-3938>

RSCI SPIN-code: 8960-7798

Mikhail I. Smirnov — postgraduate student, Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Medical Institute, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-6428-1368>

RSCI SPIN-code: 2560-2053

Список литературы / References

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al; ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
3. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 12;44(38):3720-3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191.
4. Mitic V, Stojanovic D, Deljanin-Ilic M, et al. Biomarker Phenotypes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Using Hierarchical Clustering-A Pilot Study. *Med Princ Pract*. 2023 Sep 21;32(4-5):297-307. doi: 10.1159/000534155.
5. van de Veerdonk MC, Savarese G, Handoko ML, et al. Multimorbidity in Heart Failure: Leveraging Cluster Analysis to Guide Tailored Treatment Strategies. *Curr Heart Fail Rep*. 2023 Oct;20(5):461-470. doi: 10.1007/s11897-023-00626-w.
6. Meijis C, Handoko ML, Savarese G, et al. Discovering Distinct Phenotypical Clusters in Heart Failure Across the Ejection Fraction Spectrum: a Systematic Review. *Curr Heart Fail Rep*. 2023 Oct;20(5):333-349. doi: 10.1007/s11897-023-00615-z.
7. Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015 Jan 20;131(3):269-79. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010637.
8. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019 Oct 21;40(40):3297-3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641.
9. El-Zein RS, Mohammed M, Nguyen DD, et al. Association of Medication Adherence and Health Status in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From the CHAMP-HF Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2024 Sep;17(9):e010211. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.123.010211.
10. Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jul 24;72(4):351-366. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.070.
11. Фитилёв С. Б., Ключев Д. А., Шкрёбнёва И. И., и др. Методология расчёта «доли обеспеченных дней», для определения приверженности пациентов фармакотерапии с использованием данных учёта реализованных электронных рецептов ЕМИАС. *Качественная клиническая практика*. 2024;(4):70-81. doi: 10.37489/2588-0519-2024-4-70-81. EDN: ZPUZCZ. [Fitilev SB, Kliuev DA, Shkrebniova II, et al. Methodology for calculating the "proportion of days covered" to determine adherence to pharmacotherapy using data from the accounting of implemented electronic prescriptions of the EMIAS. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(4):70-81. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2588-0519-2024-4-70-81.
12. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol*. 1976 Jan;37(1):7-11. doi: 10.1016/0002-9149(76)90491-4.
13. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989 Sep-Oct;5(5):303-11; discussion 312-3.
14. Brian S. Everitt, Sabine Landau, Morven Leese, Daniel Stahl. Cluster Analysis. 5th Edition. Wiley; 2011. ISBN: 978-0-470-97844-3. doi: 10.1002/9780470977811.
15. Brunton-O'Sullivan MM, Holley AS, Shi B, Harding SA, Larsen PD. Cluster analysis of extracellular matrix biomarkers predicts the development of impaired systolic function within 1 year of acute myocardial infarction. *Heart Vessels*. 2022 Dec;37(12):2029-2038. doi: 10.1007/s00380-022-02118-8.
16. Ernande L, Audureau E, Jellis CL, et al. Clinical Implications of Echocardiographic Phenotypes of Patients With Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Oct 3;70(14):1704-1716. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.792.
17. Kyodo A, Kanaoka K, Keshi A, et al. Heart failure with preserved ejection fraction phenogroup classification using machine learning. *ESC Heart Fail*. 2023 Jun;10(3):2019-2030. doi: 10.1002/ehf2.14368.
18. Rabkin SW. Evaluating the adverse outcome of subtypes of heart failure with preserved ejection fraction defined by machine learning: A systematic review focused on defining high risk phenogroups. *EXCLI J*. 2022 Feb 22;21:487-518. doi: 10.17179/excli2021-4572.
19. Фитилев С.Б., Шкрёбнёва И.И., Ключев Д.А., Смирнов М.И. Фенотипы ремоделирования левого желудочка и приверженность терапии у пациентов с сердечной недостаточностью после острого инфаркта миокарда: кластерный анализ реальных клинических данных. *Терапия*. 2025;11(6):17-25. [Fitilev SB, Shkrebniova II, Klyuev DA, Smirnov MI. Left ventricle remodeling phenotypes and treatment adherence in patients with heart failure after acute myocardial infarction: cluster analysis of real-life clinical data. *Therapy*. 2025;11(6):17-25. (In Russ.)]. doi: 10.18565/therapy.2025.6.17-25.