

Биологические маркеры в оценке риска наступления неблагоприятных клинических исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза

А.Е. Березин, А.А. Кремзер

Запорожский государственный медицинский университет

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая сердечная недостаточность, биологические маркеры, сердечно-сосудистые события, предсказующая ценность

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одним из потенциально фатальных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [13, 16]. В настоящее время использование биологических маркеров, отражающих различные стороны патогенеза ХСН, рассматривают как приоритетное направление в идентификации пациентов с высоким риском наступления неблагоприятных клинических событий, а также проведения биомаркер-контролируемой терапии [14, 22]. Предприняты различные попытки предложить в качестве оптимального индикатора индивидуального риска те или иные биологические маркеры, такие как натрийуретические пептиды, галектин-3, С-реактивный протеин, матриксные металлопротеиназы, однако «идеальный» биомаркер с одинаково высоким диагностическим и прогностическим потенциалом так и не определен [6, 7, 21]. Большинство исследователей склоняется к мысли о том, что комбинация нескольких биомаркеров может дать больше преимуществ в создании наиболее адекватной прогностической модели для пациентов с ХСН [1, 2].

Цель работы – создать шкалу оценки сердечно-сосудистого риска, основанную на анализе уровня циркулирующих биологических маркеров хронической сердечной недостаточности.

Материал и методы

При помощи проспективного метода изучена частота выявления фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, а также частота наступления смертельного исхода от любых причин в когорте 388 больных ХСН на протяжении 3 лет наблюдения. Диагноз ХСН верифицировали на основании критериев, предложенных действующим клиническим соглашением [15]. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были инфаркт миокарда с зубцом Q или нестабильная стенокардия на протяжении 30 сут до включения в исследование, стенокардия напряжения IV функционального класса (ФК), неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), декомпенсированный сахарный диабет (СД), необходимость в проведении инсулинотерапии, тяжелые заболевания печени и почек, онкологические заболевания, симптоматическая АГ, инфекционные заболевания в течение 3 нед до скринирования, перенесенный мозговой инсульт, черепно-мозговая травма в течение 3 мес; критические стенозы/окклюзии уязвимых участков венечных артерий, включая ствол левой и правой венечных артерий, требующие немедленного проведения аортокоронарного шунтирования или чрескожного

коронарного вмешательства; уровень креатинина плазмы крови более 440 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 35 мл/(хв·1,73 м²), а также любые другие нарушения, которые, по мнению исследователей, могли препятствовать участию пациентов в исследовании.

Ишемическую природу ХСН устанавливали в случае ее непосредственной связи с ранее документированным инфарктом миокарда, а также при наличии позитивного результата мультиспиральной компьютерной томографии-ангиографии (n=63) и/или рентгенконтрастного ангиографического исследования венечных артерий (n=84).

Показатели систолической и диастолической функции оценивали с помощью трансторакальной эхокардиографии по общепринятому методу [17] на аппарате Acuson (Siemens, Германия) в В-режиме эхолакации и режиме тканевой доплерографии. Конечнодиастолический и конечносистолический объемы левого желудочка измеряли методом Симпсона. СКФ вычисляли по формуле СКД-EPI [11].

Образцы крови в количестве 10 мл отбирали в ранние утренние часы (7:00–8:00) в начале исследования. Все полученные образцы подвергали обработке в соответствии с рекомендациями к аналитическим исследованиям, предоставляемым производителями лабораторных наборов. Концентрации галектина-3 и адипонектина измеряли с помощью сэндвич-метода ELISA (Bender Med Systems GmbH, Вена, Австрия). Содержание N-терминального фрагмента промоллекулы мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) определяли иммуноэлектрохемилюминесцентным методом с использованием наборов производства R&D Systems (США) на анализаторе Elecsys 1010 (Roche, Германия). Содержание остеопротегерина, остеоонектина и остеоопонтина измеряли с помощью техники ELISA с использованием наборов производства IBL (Immunochemie und Immunobiologie GmbH, Германия). Концентрацию высокочувствительного С-реактивного протеина (ВЧ-СРП) в образцах крови устанавливали нефелометрическим методом на аппарате AU640 Analyzer (Olympus Diagnostic Systems Group, Япония). Содержание мочевой кислоты в крови определяли энзиматическим методом с помощью биохимического анализатора Beckman Synchron LX20. Концентрации общего холесте-

стерина (ХС) и ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) измеряли ферментативным методом. Содержание ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле W.T. Friedewald (1972) [8].

Фенотипирование популяций проангиогенных CD14+CD309+ и CD14+CD309+Tie2+ эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК), а также эндотелиальных апоптотических микрочастиц (ЭАМ) осуществляли методом проточной цитофлуориметрии с помощью моноклональных антител к антигенам CD45, CD34, CD14, Tie-2 и CD309 (VEGFR2), меченных флуорохромами FITC (флуоресцеин изотиоцианат) или PE (фикоэритрин) (BD Biosciences, США), по методологии HD-FACS (High-Definition Fluorescence Activated Cell Sorter) с последующим удалением эритроцитов лизирующим буфером в соответствии с протоколом гейтирования ISHAGE (International Society of Hematology and Graft Engineering sequential) [19]. Для каждой из проб анализировали 500 000 событий. ЭАМ фенотипировали как микрочастицы CD31+/annexin V+ [10]. Проангиогенный фенотип циркулирующих ЭПК идентифицировали как экспрессию антигенов CD14+CD309(VEGFR2)+Tie-2+. Результаты скатерограмм, полученные при продольном и поперечном рассеивании лазерного луча в проточном цитофлуометре, подвергали анализу с использованием принципа Булина (Boolean principles) для двойных или тройных позитивных событий.

Статистическую обработку результатов проводили в системе SPSS для Windows (версия 22) и GraphPad Prism (версия 5). Все номинальные данные представлены как среднее (M) и стандартное отклонение (SD), медиана (Me) и 95 % доверительный интервал (ДИ) или межквартильный интервал. Данные о категориальных переменных представлены как n (%). Гипотезу о нормальности распределения исследуемых показателей проверяли с использованием критерия Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. При проведении парных сравнений показателей внутри групп применяли парный критерий Вилкоксона. Категориальные переменные сравнивали между группами с использованием χ^2 теста и точного критерия Фишера F. Потенциальные факторы, которые могли бы быть связаны с изменением ЭПК, первоначально были определены с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), а затем

Таблиця 1

Общая характеристика пациентов, отобранных для участия в исследовании (n=388)

Показатель	Величина показателя
Возраст, годы, M±SD	58,34±9,60
Мужчины, n (%)	207 (53,3 %)
ФК ХСН, n (%)	
I	77 (19,8 %)
II	147 (37,9 %)
III	83 (21,4 %)
IV	81 (20,9 %)
АГ, n (%)	214 (55,5 %)
Дислипидемия, n (%)	256 (66,0 %)
СД 2-го типа, n (%)	146 (37,6 %)
Ожирение, n (%)	172 (44,3 %)
Ранняя ИБС в семейном анамнезе, n (%)	42 (10,8 %)
Приверженность к курению, n (%)	76 (19,6 %)
Индекс массы тела, кг/м ² , Me (95 % ДИ)	24,1 (21,6–28,7)
Систолическое АД, мм рт. ст., M±SD	130,90±8,41
Диастолическое АД, мм рт. ст., M±SD	77,90±5,12
ЧСС в 1 мин, M±SD	70,52±3,34
ФВ ЛЖ, %, M±SD	42,80±0,76
СКФ, мл/(хв·1,73 м ²), Me (95 % ДИ)	82,3 (68,7–102,6)

Примечание. АД – артериальное давление; ЧСС – частота сокращений сердца; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

все идентифицированные факторы с уровнем $P < 0,1$ были дополнительно изучены в многофакторном дисперсионном анализе. При сравнении вероятности выживаемости когорт больных ХСН с различными величинами индекса сердечно-сосудистого риска, рассчитанного с помощью измерения уровня циркулирующих биомаркеров, использовали парный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна – Уитни. С-статистику использовали для сравнения фактических прогностических моделей со стандартной моделью АВС. Отношение шансов (ОШ) и 95 % ДИ были рассчитаны для всех независимых предикторов возникновения суммарных сердечно-сосудистых событий. Процедуру реклассификации с назначением ранга проводили в произвольном режиме для отобранных независимых предикторов отдаленного прогноза. Построение кривых Каплана – Мейера выполняли для пациентов с ХСН, стратифицированных в зависимости от ранга высокого или низкого риска наступления неблагоприятных клинических событий. Результаты считали достоверными при $P < 0,05$.

Таблиця 2

Уровни циркулирующих биологических маркеров у пациентов с ХСН ишемического генеза, включенных в исследование (n=388)

Показатель	Величина показателя, Me (межквартильный интервал)
Креатинин, мкмоль/л	72,3 (58,7–92,6)
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,20 (3,3–9,7)
HbA1c, %	6,8 (4,1–9,5)
Гемоглобин, г/л	132,4 (125,5–140,1)
Общий ХС, ммоль/л	5,1 (3,9–6,1)
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,91 (0,89–1,12)
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,23 (3,11–4,40)
Мочевая кислота, ммоль/л	31,5 (25,3–40,1)
NT-proBNP, пг/мл	1533,6 (644,5–2560,6)
Галектин-3, нг/мл	16,58 (15,90–18,65)
ВЧ-СРП, мг/л	7,34 (6,77–7,95)
Остеопротегерин, пг/мл	5544,3 (5306,4–5782,1)
Остеопонтин, нг/мл	99,5 (57,7–142,7)
Остеонектин, нг/мл	788,54 (665,12–912,30)
sRANKL, пг/мл	2206,50 (2057,2–2355,8)
sRANKL/остеопротегерин	0,39 (0,22–0,45)
Адипонектин, мкг/мл	10,61 (4,83–17,35)
ЭПК CD14+CD309+ · 10 ⁻⁴ , %	29,18 (15,00–34,50)
ЭПК CD14+CD309+Tie2+ · 10 ⁻⁴ , %	0,67 (0,21–1,10)
ЭАМ CD31+/annexin V+, клеток/мл	0,48 (0,29–0,64)
ЭАМ/ЭПК CD14+CD309+, ед. · 10	6,59 (4,10–8,96)

Результаты и их обсуждение

Популяция пациентов с ХСН, принявших участие в исследовании, представлена преимущественно мужчинами (53,3 %) среднего возраста с ХСН II (37,9 %) и III (21,4 %) ФК (табл. 1). Среди зарегистрированных факторов сердечно-сосудистого риска наибольшее значение имеют дислипидемия (66,0 %), АГ (55,5 %), ожирение (44,3 %) и СД 2-го типа (37,6 %). Содержание циркулирующих маркеров измерено в начале исследования (табл. 2). Для последующей оценки прогностической ценности определяли уровни глюкозы, гликозилированного гемоглобина (HbA1c), креатинина, мочевой кислоты, компонентов липидного профиля плазмы крови, а также биологические маркеры биомеханического стресса (NT-proBNP), фенотипический индикатор сердечно-сосудистого риска галектин-3, маркеры провоспалительной активации (ВЧ-СРП, остеопротегерин и его растворимый

рецептор sRANKL), маркеры эндотелиальной дисфункции и васкулярного ремоделирования (остеопонтин, остеоонектин), содержание адипонектина (представителя семейства адипоцитокинов), а также индикаторы интенсивности апоптоза (ЭАМ CD31+/annexin V+) и эндогенной эндотелиальной репарации (ЭПК с фенотипами CD14+CD309+ и CD14+CD309+Tie2+).

Все больные получали современную терапию ХСН, основанную на использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (преимущественно рамиприл в дозе 10 мг/сут) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (преимущественно валсартан в дозе 180–360 мг/сут) в рекомендованных дозах в сочетании с β -адреноблокаторами (83,5 % пациентов) и/или ивабрадином (35,3 % пациентов), петлевыми диуретиками (80,1 %), антагонистами минералокортикоидных рецепторов – спиронолактон 25–100 мг/сут или эплеренон 25–50 мг/сут (39,2 % больных; табл. 3). Пациенты с АГ дополнительно получали дигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов (преимущественно амлодипин в суточной дозе 2,5–10 мг). Больные ХСН с сопутствующим СД 2-го типа наряду с диетическими ограничениями получали метформин (37,6 %) и/или ситаглиптин (12,4 %). В большинстве случаев к проводимой терапии была добавлена ацетилсалициловая кислота в дозе 75–150 мг/сут в форме кишечного высвобождения или при непереносимости последней иной (21,4 %) антиагрегант (преимущественно клопидогрель в суточной дозе 75 мг).

Медиана периода наблюдения за пациентами, включенными в исследование, составила 2,76 года (размах 1,8–3,4 года). В течение этого периода зарегистрировано 43 смертельных случая, среди которых 35 смертей непосредственно связаны с прогрессированием ХСН, а 8 – рассмотрены как внезапная сердечная смерть, случаи фатального инфаркта миокарда или системной тромбоэмболии. Кроме того, 206 больных были госпитализированы повторно в связи с прогрессированием ХСН, а 36 госпитализаций были связаны с иными сердечно-сосудистыми причинами. Общее количество кардиоваскулярных событий, которое удалось идентифицировать, составило 285 случаев.

Используя уни- и мультивариантный регрессионный анализ Кокса, установлено, что независимой предсказующей ценностью для возник-

Таблица 3

Медикаментозная терапия ХСН у пациентов, включенных в исследование (n=388)

Препарат	Количество пациентов
ИАПФ или АРА	388 (100 %)
Ацетилсалициловая кислота	305 (78,6 %)
Другие антиагреганты	83 (21,4 %)
Бета-адреноблокаторы	324 (83,5 %)
Дигидропиридиновые БМКК	63 (16,2 %)
Ивабрадин	137 (35,3 %)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	152 (39,2 %)
Петлевые диуретики	311 (80,1 %)
Статины	294 (75,7 %)
Метформин	146 (37,6 %)
Ситаглиптин	48 (12,4 %)

Примечание. ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II; БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов.

новения неблагоприятных клинических исходов обладали следующие биологические маркеры, а именно: уровень NT-proBNP ($P=0,001$), галектин-3 ($P=0,003$), ВЧ-СРП ($P=0,001$), остеопротегерин ($P=0,001$), отношение sRANKL/остеопротегерин ($P=0,003$), уровень циркулирующих ЭПК CD14+CD309+Tie2+ ($P=0,001$), ЭАМ CD31+/annexin V+ ($P=0,001$) и отношение ЭАМ/ЭПК CD14+CD309+ ($P=0,001$) (табл. 4). Такие биологические маркеры, как уровень глюкозы натощак, гликозилированный гемоглобин и общий ХС, не вносили в мультивариантный регрессионный анализ, поскольку в унивариантной регрессионной модели не продемонстрировали высокого предикторного потенциала в наступлении неблагоприятных клинических исходов. Используя С-статистику, установили, что восемь отобранных независимых предикторов существенно не различались от модели ABC, которая включала эти факторы как непрерывные переменные (С-статистика 0,81; 95 % ДИ 0,79–0,95; $P=0,001$). Вместе с тем, в бинарной модели получены данные о том, что такие предикторы, как отношение sRANKL/остеопротегерин и уровень циркулирующих ЭПК CD14+CD309+Tie2+, достоверно отличаются от модели ABC (С-статистика 1,04; 95 % ДИ 1,01–1,06; $P=0,001$). В этой связи для выполнения процедуры реклассификации и построения шкалы оценки сердечно-сосудистого риска отобраны только биологические маркеры, а именно: уровни

Таблиця 4

Результаты унивариантного и мультивариантного регрессионного анализа Кокса

Варианты	Унивариантный анализ			Мультивариантный анализ		
	ОШ	95 % ДИ	P	ОШ	95 % ДИ	P
Креатинин, на каждые 30 мкмоль/л	1,06	1,01–1,11	0,001	1,02	0,87–1,06	0,001
Глюкоза натощак, на каждые 3 ммоль/л	1,04	0,96–1,09	0,002			
HbA1c, на каждый 1 %	1,05	1,01–1,07	0,002			
Общий ХС, на 1 ммоль/л	1,08	1,01–1,09	0,001			
Мочевая кислота, на каждые 10 ммоль/л	1,08	1,03–1,09	0,001	1,03	0,92–1,08	0,001
NT-proBNP, на каждые 400 пг/мл	1,97	1,25–3,06	0,001	1,37	1,08–2,10	0,001
Галектин-3, на каждые 2,5 нг/мл	2,16	1,78–3,77	0,001	1,46	1,22–1,89	0,003
ВЧ-СРП, на каждый 1 мг/л	1,42	1,22–1,87	0,001	1,12	1,03–1,25	0,001
Остеопротегерин, на каждые 325 пг/мл	1,34	1,18–1,62	0,006	1,19	1,12–1,33	0,001
Остеопонтин, на каждые 65 нг/мл	1,16	1,03–1,36	0,002	0,95	0,87–1,11	0,003
Остеонектин, на каждые 50 нг/мл	1,19	1,07–1,28	0,001	1,06	0,91–1,19	0,002
sRANKL, на каждые 100 пг/мл	1,08	1,02–1,15	0,001	1,02	0,86–1,07	0,001
sRANKL/остеопротегерин, на каждые 0,15 ед.	1,56	1,23–1,72	0,002	1,17	1,04–1,25	0,003
Адипонектин, на каждые 3,5 мкг/мл	1,05	1,01–1,09	0,006	1,03	0,89–1,07	0,001
ЭПК CD14+CD309+, на каждые $-10 \cdot 10^{-4} \%$	1,12	1,05–1,27	0,001	1,05	1,00–1,11	0,001
ЭПК CD14+CD309+Tie2+, на каждые $-0,2 \cdot 10^{-4} \%$	1,15	1,03–1,29	0,006	1,06	1,01–1,09	0,001
CD31+/ ЭАМ annexin V+, на каждые 0,2 клеток/мл	1,18	1,10–1,27	0,001	1,07	1,02–1,13	0,001
ЭАМ/ ЭПК CD14+CD309+, на каждые $2,5 \cdot 10$ ед.	2,14	1,18–3,55	0,001	1,19	1,12–1,27	0,001

NT-proBNP, галектина-3, ВЧ-СРП, остеопротегерина, ЭАМ CD31+/annexin V+ и отношение ЭАМ/ЭПК CD14+CD309+. Для выполнения процедуры реклассификации каждому из независимых предикторов было присвоено значение 1 ед., при отсутствии любого из указанных предикторов назначали значение 0 ед. Индекс величины сердечно-сосудистого риска рассчитывали путем математического суммирования рангов всех независимых предикторов, которые встречались у пациентов, включенных в исследование (от 0 до 6 ед.). Полученные данные показали, что средняя величина индекса сердечно-сосудистого риска у больных ХСН составляет 3,17 ед. (95 % ДИ 1,65–5,10). Распределение частоты выявления каждого из независимых предикторов в отобранной популяции пациентов с ХСН представлено на рис. 1.

Анализ количества сердечно-сосудистых событий в зависимости от величины ранга шкалы риска для больных ХСН показал тесную ассоциацию между величиной ранга, полученного после процедуры реклассификации, и суммарной частотой возникновения фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых исходов в изучаемой когорте пациентов ($r=0,72$; Wald $\chi^2=11,9$; $P=0,001$). При этом величина ОШ возникновения сердечно-сосудистых клинических

исходов прогрессивно возрастает пропорционально повышению ранга на 1 ед. (рис. 2). Можно предположить, что ранги шкалы оценки риска с суммарной величиной менее 4 ед. отражают относительно низкий риск возникновения неблагоприятных клинических событий, а более высокие значения рангов – высокий сердечно-сосудистый риск соответственно.

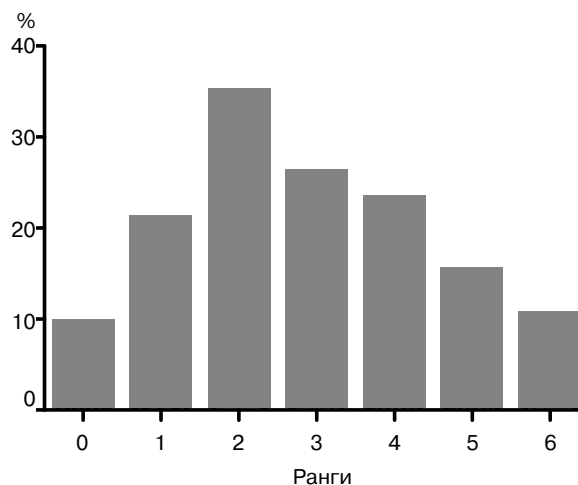


Рис. 1. Частота выявления различных рангов шкалы оценки сердечно-сосудистого риска в когорте пациентов с ХСН ишемического генеза.

Кривые Каплана – Мейера анализировали у больных ХСН, стратифицированных в две группы в зависимости от ранга высокого или низкого риска наступления неблагоприятных клинических событий (рис. 3). Обращает на себя внимание тот факт, что накопление клинических конечных точек для двух когорт пациентов с различной величиной сердечно-сосудистого риска, оцененного с помощью биологических маркеров, приводило к раннему (приблизительно через 40 нед после начала исследования) расхождению кривых выживаемости, которое к концу периода наблюдения достигало уровня $P < 0,001$.

Таким образом, использование шкалы оценки риска вероятности возникновения фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, построенной на основе измерения циркулирующих биомаркеров (NT-proBNP, галектин-3, ВЧ-СРП, остеопротегерин, ЭАМ CD31+/annexin V+ и отношение ЭАМ/ЭПК CD14+CD309+), позволяет достаточно достоверно прогнозировать вероятность выживания пациентов с ХСН независимо от их возраста, гендерной принадлежности, состояния сократительной функции миокарда левого желудочка и количества коморбидных состояний.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что шкала оценки риска возникновения неблагоприятных клинических исходов у больных ХСН, основанная только на измерении уровня циркулирующих биомаркеров, способна достаточно точно идентифицировать пациентов с высоким риском. При этом биологические маркеры, включенные в планшетную систему,

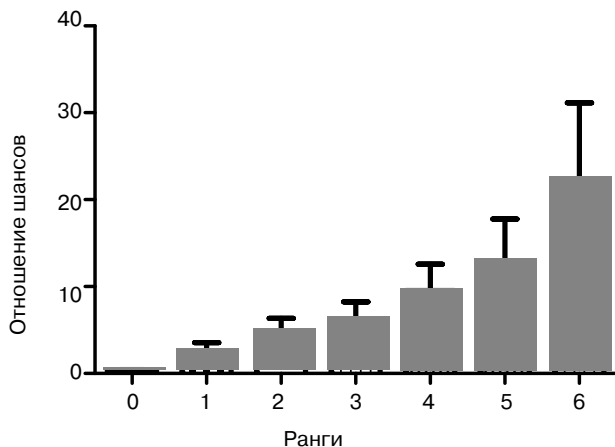


Рис. 2. Стратификация пациентов с ХСН в зависимости от величины отношения шансов возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

отражают различные стороны патогенеза ХСН. Так, кроме рутинно измеряемых маркеров биомеханического стресса, таких как NT-proBNP, фенотипического маркера риска галектина-3 и маркера провоспалительной активации ВЧ-СРП, использовали мультифункциональные маркеры, такие как остеопротегерин и его растворимый рецептор sRANKL, остеопонтин, остеонектин, адипонектин, ЭАМ CD31+/annexin V+ и проангиогенные ЭПК. Позитивной стороной мультимаркерной диагностики является низкая зависимость подобного подхода от демографических показателей и величины почечного клиренса. Кроме того, полученные нами данные позволяют надеяться на то, что комбинация мультифункциональных биомаркеров будет сохранять свою высокую предикторную ценность независимо от наличия коморбидных состояний, которые достаточно часто идентифицируют у больных ХСН [9]. Ранее предпринимали попытки создания новых шкал риска ХСН, основанных на изолированных критериях, таких как клинические или эхокардиографические параметры, а также уровнях тех или иных биомаркеров, преимущественно натрийуретических пептидов и галектина-3 [4, 12]. Однако подобный подход оказался более успешным в популяции пациентов с остро

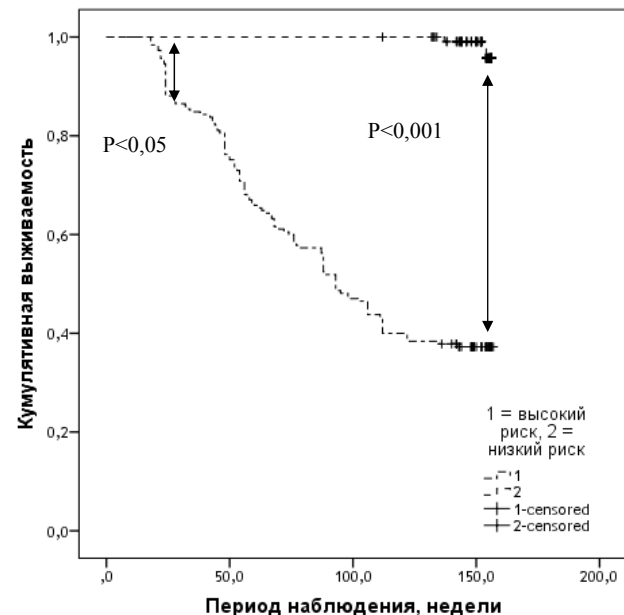


Рис. 3. Результаты анализа выживаемости Каплана – Мейера для пациентов с относительно высоким риском возникновения сердечно-сосудистых событий (суммарный ранг более 5) по сравнению с больными с низким риском (суммарный ранг менее 4).

декомпенсированной ХСН, чем у лиц со стабильным течением ХСН [18]. Кроме того, для большинства уже созданных шкал критическим моментом стал возраст и гендерная принадлежность больных, состояние почечного клиренса, а также сопутствующие метаболические коморбидные состояния (ожирение, СД 2-го типа) и анемия [3, 5, 20]. Мы постарались учесть эти данные с целью минимизировать влияние дополнительных факторов на надежность прогностической модели, включив в состав идентифицируемых биомаркеров те из них, которые не зависят от почечного клиренса (ЭПК, ЭАМ), не связаны с тяжестью миокардиальной дисфункции (отношение sRANKL/остеопротегерин), отражают тяжесть дисфункции эндотелия (остеопонтин, остеокальцин). При этом NT-proBNP и галектин-3 сохранялись в качестве основных биологических маркеров, отражающих соответственно напряженность биомеханического ответа при миокардиальной «перегрузке» и фенотипический риск ХСН. В целом, предлагаемая нами шкала оценки риска негативной эволюции ХСН выглядит оптимистично с точки зрения надежности системы оценки в целом, хотя и требует сопоставления с уже созданными системами, такими как Seattle Heart Failure Model Scores, что может стать целью последующих исследований в этом направлении.

Выводы

1. Независимыми предикторами возникновения неблагоприятных клинических исходов у больных хронической сердечной недостаточностью являются уровни N-терминального фрагмента промоллекулы мозгового натрийуретического пептида, галектина-3, высокочувствительного С-реактивного протеина, остеопротегерина, отношение sRANKL/остеопротегерин, содержание циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток CD14+CD309+Tie2+, эндотелиальных апоптотических микрочастиц CD31+/annexin V+, а также соотношение эндотелиальных апоптотических микрочастиц и эндотелиальных прогениторных клеток CD14+CD309+.

2. Шкала оценки риска возникновения фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, построенная на основе измерения циркулирующих биомаркеров (N-терминальный фрагмент промоллекулы мозгового натрийуретического пептида, галектин-3, высокочувствитель-

ный С-реактивный протеин, остеопротегерин, эндотелиальные апоптотические микрочастицы, а также соотношение эндотелиальных апоптотических микрочастиц и эндотелиальных прогениторных клеток CD14+CD309+), позволяет достаточно достоверно прогнозировать вероятность выживания пациентов с хронической сердечной недостаточностью независимо от их возраста, гендерной принадлежности, состояния сократительной функции миокарда левого желудочка и количества коморбидных состояний.

3. Анализ Каплана – Мейера показал, что пациенты с хронической сердечной недостаточностью и величиной риска менее 4 ед. имеют преимущества в выживании по сравнению с больными, для которых получены более высокие значения рангов шкалы сердечно-сосудистого риска.

Литература

1. Ahmad T., Fiuzat M., Pencina M.J. et al. Charting a Roadmap for Heart Failure Biomarker Studies // *JACC Heart Fail.* – 2014. – pii: S2213-1779(14)00111-5.
2. Ahmad T., O'Connor C.M. Therapeutic implications of biomarkers in chronic heart failure // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 94 (4). – P. 468–479.
3. Alba A.C., Agoritsas T., Jankowski M. et al. Risk prediction models for mortality in ambulatory patients with heart failure: a systematic review // *Circ. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 6 (5). – P. 881–889.
4. Carluccio E., Dini F.L., Biagioli P. et al. The 'Echo Heart Failure Score': an echocardiographic risk prediction score of mortality in systolic heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 15 (8). – P. 868–876.
5. Chyu J., Fonarow G.C., Tseng C.H., Horwich T.B. Four-variable risk model in men and women with heart failure // *Circ. Heart Fail.* – 2014. – Vol. 7 (1). – P. 88–95.
6. DeBeradinis B., Januzzi J.L. Jr. Use of biomarkers to guide outpatient therapy of heart failure // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2012. – Vol. 27 (6). – P. 661–668.
7. Fiuzat M., O'Connor C.M., Gueyffier F. et al. Biomarker-guided therapies in heart failure: a forum for unified strategies // *J. Card Fail.* – 2013. – Vol. 19 (8). – P. 592–599.
8. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // *Clin. Chem.* – 1972. – Vol. 18 (6). – P. 499–502.
9. Giallauria F., Fattiroli F., Tramarin R. et al., ISYDE-2008 Investigators of the Italian Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (GI-CR-IACPR). Cardiac rehabilitation in chronic heart failure: data from the Italian Survey on cardiac Rehabilitation (ISYDE-2008) // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. – 2014. – Vol. 15 (2). – P. 155–163.
10. Lacroix R., Judicone C., Mooberry M. et al. The ISTH SSC Workshop. Standardization of pre-analytical variables in plasma microparticle determination: results of the International Society on Thrombosis and Haemostasis SSC Collaborative workshop // *J. Thromb. Haemost.* – 2013. – doi: 10.1111/jth.12207. [Epub ahead of print]
11. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 150 (9). – P. 604–612.
12. Li Y., Neilson M.P., Whellan D.J. et al. Associations between

Seattle Heart Failure Model scores and health utilities: findings from HF-ACTION // J. Card. Fail.– 2013.– Vol. 19 (5).– P. 311–316.

13. Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. et al. Heart disease and stroke statistics – 2010 update: a report from the American Heart Association // Circulation.– 2010.– Vol. 121 (7).– P. 46–215.

14. Maisel A. Biomonitoring and biomarker-guided therapy: the next step in heart failure and biomarker research // J. Am. Coll. Cardiol.– 2011.– Vol. 58 (18).– P. 1890–1892.

15. McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 // Eur. Heart J.– 2012.– Vol. 33.– P. 1787–1847.

16. Roger V.L. The heart failure epidemic // Int. J. Environ. Res. Public Health.– 2010.– Vol. 7 (4).– P. 1807–1830.

17. Schiller N.B., Shah P.M., Crawford M. et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-

Dimensional Echocardiograms // J. Am. Soc. Echocardiogr.– 1989.– Vol. 2.– P. 358–367.

18. Scrutinio D., Ammirati E., Guida P. et al. The ADHF/NT-proBNP risk score to predict 1-year mortality in hospitalized patients with advanced decompensated heart failure // J. Heart Lung Transplant.– 2014.– Vol. 33 (4).– P. 404–411.

19. Tung J.W., Parks D.R., Moore W.A. et al. New approaches to fluorescence compensation and visualization of FACS data // Clin. Immunol. – 2004.– Vol. 110 (3).– P. 277–283.

20. Vakil K.P., Dardas T., Dhar S. et al. Impact of renal dysfunction on the Seattle Heart Failure Model // J. Heart Lung Transplant.– 2014.– Vol. 33 (2).– P. 163–169.

21. Vavuranakis M., Kariori M.G., Kalogeras K.I. et al. Biomarkers as a guide of medical treatment in cardiovascular diseases // Curr. Med. Chem.– 2012.– Vol. 19 (16).– P. 2485–2496.

22. Wu A.H. Biological and analytical variation of clinical biomarker testing: implications for biomarker-guided therapy // Curr. Heart Fail. Rep.– 2013.– Vol. 10 (4).– P. 434–440.

Поступила 17.07.2014 г.

Біологічні маркери в оцінці ризику настання несприятливих клінічних наслідків у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу

О.Є. Березін, О.О. Кремсер

Запорізький державний медичний університет

Мета роботи – розробити шкалу оцінки серцево-судинного ризику на підставі аналізу рівнів циркулюючих біологічних маркерів хронічної серцевої недостатності (ХСН).

Матеріал і методи. Проспективно вивчено частоту виникнення фатальних і нефатальних серцево-судинних подій, а також частоту настання смерті від будь-яких причин у когорті 388 пацієнтів з ХСН протягом 3 років спостереження. Визначено рівні циркулюючого NT-термінального фрагмента промоллекули мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), галектину-3, високочутливого С-реактивного білка (ВЧ-СРБ), остеопротегерину і його розчинного рецептора sRANKL, остеопонтину, остеонектину, адипонектину, ендотеліальних апоптотичних мікрочастинок (ЕАМ) і ендотеліальних прогеніторних клітин (ЕПК).

Результати. Медіана періоду спостереження за пацієнтами, залученими в дослідження, становила 2,76 року (міжквартильний розмах 1,8–3,4 року). Протягом цього періоду зареєстровано 285 серцево-судинних подій, у тому числі 43 смертельних випадки і 242 випадки повторної госпіталізації. Незалежними предикторами виникнення несприятливих клінічних наслідків у хворих на ХСН є рівні NT-proBNP, галектину-3, ВЧ-СРБ, остеопротегерину, відношення sRANKL/остеопротегерин, рівень циркулюючих ЕПК CD14+CD309+Tie-2+, ЕАМ і відношення ЕАМ/ЕПК CD14+CD309+.

Висновки. Шкала оцінки ризику виникнення фатальних і нефатальних серцево-судинних подій, створена на підставі визначення циркулюючих біомаркерів (NT-proBNP, галектину-3, ВЧ-СРБ, остеопротегерину, ЕАМ і відношення ЕАМ/ЕПК CD14+CD309+), дозволяє достовірно прогнозувати ймовірність виживання пацієнтів з ХСН незалежно від їх віку, статі, стану скорочувальної функції міокарда лівого шлуночка та кількості коморбідних станів.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, біологічні маркери, серцево-судинні події, прогностична цінність.

Biological markers in risk evaluation of unfavorable clinical outcomes in patients with ischemic chronic heart failure

A.E. Berezin, A.A. Kremser

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

The aim – to create cardiovascular risk score based on analysis of circulating biomarkers of CHF.

Material and methods. We studied prospectively the incidence of fatal and non-fatal cardiovascular events, as well as the frequency of death from any cause in cohort of 388 patients with chronic heart failure during 3 years of observation. Circulating levels of NT-pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP), galectin-3, high-sensitivity C-reactive

protein (hs-CRP), osteoprotegerin and its soluble receptor sRANKL, osteopontin, osteonectin, adiponectin, endothelial apoptotic microparticles (EAM) and endothelial progenitor cells (EPC) were measured at baseline.

Results. Median follow-up of patients included in the study was 2.76 years (range 1.8–3.4 years). There were 285 cardiovascular events registered, including 43 deaths and 242 readmissions. Independent predictors of clinical outcomes in patients with CHF were NT-proBNP, galectin-3, hs-CRP, osteoprotegerin, sRANKL/osteoprotegerin ratio, CD14+CD309+Tie2+ EPC, EAM and EAM/CD14+CD309+ EPC ratio. Index of cardiovascular risk was calculated by mathematical summation of all ranks of independent predictors, which occurred in the patients included in the study. The average value of the index of cardiovascular risk in patients with CHF was 3.17 units (95 % CI 1.65–5.10 units.). Kaplan – Meier analysis showed that patients with CHF and the magnitude of the risk of less than 4 units have advantage in survival compared to patients with higher values of cardiovascular risk score.

Conclusion. Assessment of biomarker risk score of fatal and non-fatal cardiovascular events, based on measurement of circulating NT-proBNP, galectin-3, hs-CRP, osteoprotegerin, EAM and the ratio of the EAM/CD14 + CD309 + EPC, allows to predict the probability of survival of patients with CHF, regardless of age, gender, contractile function of the left ventricular myocardium and the number of comorbidities.

Key words: chronic heart failure, biomarkers, cardiovascular outcomes, predictive value.