

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Использование биомаркеров в прогнозировании смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором

Илов Н. Н.^{1,2*}, Петрова О. В.^{1,2}, Твердохлебова Д. К.², Каримов И. Р.¹, Нечепуренко А. А.², Бойцов С. А.³

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Цель. Изучение роли биомаркеров крови в прогнозировании наступления смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (ХСНФВ) в течение года после имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД).

Материал и методы. В одноцентровое наблюдательное исследование было включено 319 больных ХСНФВ (мужчины 83%, ХСН III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) – 74%, ХСН ФК IV – 7%), подвергнувшиеся проспективному наблюдению в течение 1 года после имплантации ИКД. Проведено изучение оригинальной панели современных биомаркеров (электролиты крови, С-реактивный белок, креатинин, растворимый стимулирующий фактор роста (sST-2), N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), галектин-3), позволяющих оценить основные механизмы патогенеза ХСН. На основании концентрации креатинина крови проводился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Результаты. В ходе однолетнего наблюдения первичная конечная точка была зарегистрирована у 35 больных (11%). При использовании однофакторной логистической регрессии выделены 3 биомаркера с наибольшим прогностическим потенциалом ($p < 0,01$), связанных с возникновением исследуемой конечной точки. Концентрация калия крови и NT-proBNP, величина СКФ (CKD-EPI) вошли в состав многофакторной прогностической модели с диагностической эффективностью 68% (чувствительность 60% специфичность 71%). Было показано, что риск смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний повышался в 2,64 раза (ОШ=2,64; 95% ДИ: 1,28-5,46; $p=0,007$) при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и возрастал в 3,32 раза (ОШ=3,32; 95% ДИ: 1,26-8,73; $p=0,012$) при концентрации NT-proBNP > 2000 пг/мл.

Заключение. Исследование биомаркеров крови является перспективным и востребованным для прогноза неблагоприятных исходов ХСН. Согласно полученным данным, факторы «СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²» и «NT-proBNP > 2000 пг/мл» могут иметь значение для определения вероятности однолетней летальности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, смертность от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, биомаркеры, прогнозирование, кардиовертер-дефибриллятор.



Для цитирования: Илов Н. Н., Петрова О. В., Твердохлебова Д. К., Каримов И. Р., Нечепуренко А. А., Бойцов С. А. Использование биомаркеров в прогнозировании смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(4):359-366. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2938. EDN YUSZMT

Biomarkers in predicting mortality from cardiovascular events in patients with heart failure and an implanted cardioverter-defibrillator

Ilov N. N.^{1,2*}, Petrova O. V.^{1,2}, Tverdokhlebova D. K.², Karimov I. R.¹, Nechepurenko A. A.², Boytsov S. A.³

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia

³National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Aim. To study the role of blood biomarkers in predicting death from cardiovascular events in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) within one year after cardioverter defibrillator (ICD) implantation.

Material and methods. This one-center observation study included 384 HFrEF patients (men, 84%, NYHA class III – 74%, NYHA class IV – 7%), who underwent prospective observation for 1 year after ICD implantation. The study of the original panel of modern biomarkers (blood electrolytes, C-reactive protein, creatinine, soluble growth stimulation expressed gene 2 (sST2), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), galectin-3), allowing to evaluate HF pathogenesis was conducted. Based on the blood creatinine concentration, the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula was used to estimate the glomerular filtration rate (GFR).

Results. In a one-year observation, the primary endpoint was recorded in 35 patients (11%). Single-factor logistic regression showed 3 biomarkers with the greatest predictive potential ($p < 0,01$), related to the occurrence of the investigated endpoint. The concentration of potassium and NT-proBNP, the GFR (CKD-EPI) was included in the multi-factor predictive model with diagnostic efficiency of 68% (sensitivity of 60%, specificity 71%). It was shown that the cardiovascular death risk increased by 2,64 (OR=2,64; 95% CI: 1,28-5,46; $p=0,007$) at GFR < 60 ml/min/1,73 м² and increased by 3,32 (OR=3,32; 95% CI: 1,26-8,73; $p=0,012$) at NT-proBNP > 2000 pg/ml.

Conclusion. The study of blood biomarkers is promising and in demand for the prediction of adverse outcomes of HF. According to the data obtained, the factors «GFR <60 ml/min/1,73 m²» and «NT-proBNP >2000 pg/ml» may be relevant for one-year mortality prediction.

Keywords: heart failure, mortality from cardiovascular events, biomarkers, prognosis, cardioverter-defibrillator.

For citation: Ilov N. N., Petrova O. V., Tverdokhlebova D. K., Karimov I. R., Nechepurenko A. A., Boytsov S. A. Biomarkers in predicting mortality from cardiovascular events in patients with heart failure and an implanted cardioverter-defibrillator. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(4):359-366. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2938. EDN YUSZMT

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): Nikolay.ilov@gmail.com

Received/Поступила: 25.07.2023

Review received/Рецензия получена: 13.09.2023

Accepted/Принята в печать: 14.09.2023

Введение

Пристальное внимание специалистов к проблеме оценки прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) объясняется необходимостью проведения стратификации рисков, лежащей в основе персонализированного подхода к лечению. Современными требованиями к оценке рисков неблагоприятных событий являются максимальная индивидуализация и точность. Создание прогностических систем на основании этих принципов позволит определить наиболее уязвимых в отношении достижения конечной точки пациентов, для которых или оправдана тактика по интенсификации терапевтических вмешательств или, наоборот, диапазон интервенционного лечения должен быть ограничен.

Больные ХСН с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 35\%$ имеют высокий риск внезапной сердечной смерти (ВСС) и по этой причине даже при отсутствии анамнестических указаний на ранее возникавшие желудочковые тахикардии имеют 1 класс показаний для постановки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Вместе с тем, действующие рекомендации указывают на отсутствие такой необходимости (3 класс показаний) при высоком риске смерти в течение ближайшего года наблюдения [1]. При этом рутинных инструментов оценки такого риска не предлагается, что ставит клинициста перед непростым выбором, часто основанным только на личном клиническом опыте.

Имеющиеся данные позволяют предположить, что концентрации биомаркеров крови могут оказаться полезными при проведении оценки индивидуального риска, в том числе для прогноза летального исхода больных ХСНнФВ. На сегодняшний день к наиболее достоверным маркерам риска наступления летального исхода у пациентов этой когорты относят растворимый стимулирующий фактор роста (sST-2) [2], мозговой натрийуретический пептид (и N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, NT-proBNP) [3], галектин-3 [4], маркеры почечной дисфункции [5].

Несмотря на значительное число исследовательских работ, посвященных изучению прогностического потенциала биомаркеров, налицо ряд проблем, ограничивающих применение опубликованных данных в реальной клинической практике. Так, чаще всего в качестве конечной точки наблюдений используют сердечно-сосудистую летальность, не позволяющую структурировать причины наступления смерти. Имеются существенные различия в оценке концентраций биомаркеров (пороговые значения, сроки оценки, используемые тест-системы). На результаты исследований оказывает влияние и гетерогенность включенных больных ХСНнФВ, связанная с появлением новых классов лекарственных препаратов, внедрением современных методов интервенционного лечения ХСН. Несомненно, каждый из вышеперечисленных факторов подчеркивает важность продолжения исследований в этом направлении.

Цель исследования – изучение роли биомаркеров крови в прогнозировании наступления смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных ХСНнФВ в течение года после имплантации ИКД.

Материал и методы

Данное исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Астраханского ГМУ Минздрава России (Протокол № 3 заседания ЛЭК от 30.12.2021г), представлен в публичном регистре clinicaltrials.gov (NCT05539898). Все пациенты, подвергнутые наблюдению, подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Отбор больных

В качестве критериев включения в исследование выступали действующие показания к имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС [6]: ХСН III-IV функционального класса по классифика-



ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ОССЗ – осложнения сердечно-сосудистых заболеваний, CPT-D – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии

Рисунок 1. Поточная диаграмма процесса (flow chart), отражающая дизайн исследования.

ции Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association, NYHA) с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$. Большинство пациентов с ХСН IV функционального класса, при отсутствии показаний к проведению сердечной ресинхронизирующей терапии, находились в листе ожидания на трансплантацию сердца.

В исследование не включались пациенты с гипертрофической кардиомиопатией, аритмогенной дисплазией правого желудочка, верифицированными наследственными каналопатиями, наличием показаний к кардиохирургическому вмешательству (реваскуляризации, коррекции клапанной недостаточности).

После проверки на соответствие критериям включения/исключения в исследование было включено 319 пациентов, которым в период с 2012 по 2020 гг. в качестве средства первичной профилактики ВСС был имплантирован ИКД. При выраженных нарушениях внутрижелудочковой проводимости имплантировали ИКД с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии (CPT-D) – 190 пациентов (60%), остальным больным был имплантирован двухкамерный ИКД (рис. 1).

Определение концентрации биомаркеров крови

Для определения концентрации биомаркеров проводили взятие крови натошак из локтевой вены методом венепункции в специальную стерильную вакуум-

ную систему “BD Vacutainer®” с активатором свертывания. Полученные образцы крови инкубировали при комнатной температуре 30-45 мин, после чего в течение 15 мин центрифугировали при 3000 об/мин. Полученную сыворотку декантировали в одноразовые пластиковые пробирки, замораживали и хранили при 40°C . Лабораторные исследования проводили на иммунохемилюминесцентном анализаторе «Cobas e411» (Roche Diagnostics, Германия) и анализаторе «Cobas c311» (Roche Diagnostica, Германия).

Включенным в исследование больным определяли уровни электролитов крови (калия, магния, натрия, кальция) и С-реактивного белка (СРБ). Определяли уровень креатинина в сыворотке крови, который в дальнейшем использовался для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Части больных определяли концентрации NT-proBNP, sST-2 и галектина-3. Для количественного измерения концентрации sST-2 в сыворотке крови использовали набор «Presage® ST2 Assay Kit» (Critical Diagnostics, США), основанный на «сэндвич» иммуноферментном анализе в микропланшетном формате. Определение концентрации галектина-3 выполняли методом твердофазного конкурентного иммуноферментного анализа с ис-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Все больные (n=319)	Выжившие (n=284)	Умершие (n=35)	p ₂₋₃
	1	2	3	
Возраст, лет	57 (51-63)	58 (51-63)	55 (50-59)	0,074
Мужской пол, n (%)	265 (83)	237 (84)	28 (80)	0,607
ИМТ, кг/м ²	28,7 (25,4-32,5)	28,7 (25,4-32,3)	28,4 (25-29,7)	0,166
ИБС, n (%)	160 (50)	143 (50)	17 (49)	0,842
ПИКС из числа больных ИБС, n (%)	118 (37)	105 (37)	13 (37)	0,996
ДКМП, n (%)	159 (50)	141 (50)	18 (51)	0,913
ХСН 3 ФК, n (%)	233 (74)	205 (73)	28 (80)	0,356
ХСН 4 ФК, n (%)	22 (7)	18 (6)	4 (11)	0,268
АГ в анамнезе, n (%)	180 (56)	168 (59)	12 (34)	0,005
Сахарный диабет, n (%)	61 (19)	51 (18)	10 (29)	0,132
Ожирение в анамнезе	119 (37)	115 (41)	4 (11)	0,001
Мозговой инсульт, n (%)	20 (6)	16 (6)	4 (11)	0,182
ХБП, n (%)	139 (46)	125 (47)	14 (40)	0,447
Анемия, n (%)	21 (8)	19 (8)	2 (6)	0,681
ФП (пароксизмальная/персистирующая форма), n (%)	90 (28)	81 (29)	9 (26)	0,728
ФП (постоянная форма), n (%)	26 (8)	22 (8)	4 (11)	0,461
ЖТнеуст, n (%)	43 (14)	37 (13)	6 (17)	0,501
САД, мм рт. ст.	120 (110-130)	120 (110-130)	110 (100-130)	0,025
ДАД, мм рт. ст.	80 (70-80)	80 (70-80)	70 (60-83)	0,281
ЧСС, уд/мин.	78 (68-88)	78 (68-88)	80 (67-90)	0,896
ФВ ЛЖ по Simpson, %	29 (24-33)	29 (25-33)	27 (20-32)	0,043
Хирургические вмешательства на сердце:				
Реваскуляризация (коронарное шунтирование либо чрескожное коронарное вмешательство), n (%)	134 (43)	120 (43)	14 (40)	0,747
Коррекция клапанной недостаточности, n (%)	62 (20)	54 (19)	8 (23)	0,616
Пластика ЛЖ, n (%)	29 (9)	24 (9)	5 (14)	0,270
Получаемая медикаментозная терапия:				
Бета-адреноблокаторы, n (%)	319 (100)	284 (100)	35 (100)	-
иАПФ/БРА, n (%)	208 (65)	189 (66)	19 (54)	0,212
АРНИ, n (%)	111 (35)	95 (34)	16 (46)	0,151
Антагонисты минералокортикоидов, n (%)	283 (89)	250 (88)	33 (94)	0,270
Петлевые диуретики, n (%)	311 (98)	277 (98)	34 (97)	0,889
иНГКТ-2, n (%)	52 (16)	43 (15)	9 (26)	0,110
Соталол, n (%)	38 (12)	36 (13)	2 (6)	0,230
Амиодарон, n (%)	85 (27)	74 (26)	11 (31)	0,498
Имплантированный ИКД:				
ИКД с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии, n (%)	190 (60)	170 (60)	20 (57)	0,757
Двухкамерный ИКД, n (%)	129 (40)	114 (40)	15 (43)	0,814
Данные представлены в виде Me (Q1-Q3), если не указано иное.				
Представлена медикаментозная терапия, актуальная на момент включения в исследование.				
ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, АГ – артериальная гипертензия, ХБП – хроническая болезнь почек, ФП – фибрилляция предсердий, ЖТнеуст – неустойчивые пробежки желудочковых тахикардий, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, иНГКТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ИКД – имплантированный кардиовертер-дефибриллятор.				

пользованием тест-системы «Human Galectin-3 ELISA Kit» (RayBiotech Inc., США). Измерение оптических плотностей, построение калибровочных графиков, оценку и учет результатов количественного содержания всех определяемых показателей проводили с помощью микропланшетного ридера «Multiskan FC» (Финляндия).

Оценку и интерпретацию результатов лабораторных исследований осуществляли с помощью референтных интервалов, указанных в инструкции к наборам реактивов.

Послеоперационное наблюдение

Включенные в исследование пациенты наблюдались в течение года кардиологами центра, в ко-

Таблица 2. Исследуемые биомаркеры в группах сравнения

Параметр	Все больные (n=384)	Выжившие (n=284)	Умершие (n=35)	p ₂₋₃
	1	2	3	
Кальций, ммоль/л	2,2 (2,1-2,3)	2,2 (2,1-2,3)	2,3 (2,2-2,3)	0,103
Магний, ммоль/л	0,8 (0,7-0,9)	0,8 (0,7-0,9)	0,8 (0,7-0,9)	0,585
Калий, ммоль/л	4,4 (4,2-4,8)	4,4 (4,1-4,7)	4,5 (4,2-5,1)	0,049
Натрий, ммоль/л	138 (135-141)	139 (135-141)	136 (135-141)	0,194
СРБ, мг/л	7 (4-11)	7 (4-11)	6 (2-9)	0,224
Галектин-3, нг/мл	12,7 (11,6-13,9)	12,8 (11,6-14)	12,6 (11,9-12,9)	0,495
sST2, нг/мл	28,8 (18,2-57,7)	28,9 (18,4-56,9)	27,7 (14,9-67)	0,789
NT-proBNP, пг/мл	2686 (1379-5303)	2307 (1253-4122)	4559 (2456-6255)	0,003
СКФ (CKD EPI), мл/мин/1,73 м ²	67 (58-76)	68 (60-78)	61 (54-69)	0,007

СРБ – С-реактивный белок, sST-2 – растворимый стимулирующий фактор роста, NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид.

тором была проведена имплантация (визиты в клинику через 3, 6, 12 мес). При декомпенсации ХСН пациент внепланово выходил на связь с врачом-исследователем, коррекция терапии и оценка клинического статуса проводилась совместно с кардиологами по месту жительства. В качестве первичной конечной точки оценивали наступление смерти от осложнений ССЗ. Учитывая наличие ИКД и ранее проведенную полную реваскуляризацию миокарда, наиболее вероятно причиной сердечно-сосудистой смерти выступала острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН). Информация о возникновении конечной точки поступала из медицинской документации и при опросе родственников.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2010. Статистический анализ и визуализация результатов осуществлялись с использованием программ IBM SPSS Statistics 23 и Jamovi (версия 2.3.28.0). Протокол статистического анализа был подробно описан авторами ранее [7].

Результаты

Летальный исход был зарегистрирован у 42 включенных в исследование больных (13%). Доминировала смерть от осложнений ССЗ, которая была зарегистрирована у 35 больных (11%). Некардиальные причины смерти были связаны с прогрессированием онкологического заболевания (n=2), развитием острой хирургической патологии (n=2) либо возникновением несчастного случая (n=3).

Сформированные в зависимости от достижения конечной точки группы оказались сопоставимы по большинству клинико-демографических характеристик. Были выявлены статистические различия по на-

личию в анамнезе ожирения и артериальной гипертензии, а также по величине ФВ ЛЖ (табл. 1).

Группы различались по уровню калия, концентрации NT-proBNP и величине СКФ (CKD EPI; табл. 2).

С использованием метода бинарной логистической регрессии были разработаны прогностические модели, позволяющие определять вероятность наступления сердечно-сосудистой смерти вследствие у больных ХСН на основании исследуемых биомаркеров.

Лучшая прогностическая модель была описана следующим уравнением (1):

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -4,276 + 0,0001 \times X_{\text{NT-proBNP}} - 0,026 \times X_{\text{СКФ}} + 0,945 \times X_{\text{калий}} \quad (1)$$

где p – вероятность наступления сердечно-сосудистой смерти, $X_{\text{NT-proBNP}}$ – концентрация NT-proBNP, $X_{\text{СКФ}}$ – СКФ, рассчитанная по формуле CKD-EPI, $X_{\text{калий}}$ – концентрация калия, e – математическая константа, приблизительно равная 2,71828.

Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка 23,9% дисперсии зависимой переменной (вероятности наступления сердечно-сосудистой смерти) объясняется дисперсией изучаемых факторов.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза возникновения первичной конечной точки и значения регрессионной функции, составила $0,753 \pm 0,048$ [95% доверительный интервал (ДИ) 0,659-0,848; $p < 0,0001$].

Пороговое значение функции (1) в точке cut-off составило 0,27. Значения равные или превышающие данное значение соответствовали прогнозу возникновения смерти от осложнений ССЗ в течение ближайшего года. После корректировки порога классификации, исходя из результатов анализа ROC-кривой, диагностическая эффективность полученной прогностической модели составила 68% (чувствительность 60% специфичность 71%).

Для определения критических значений выявленных количественных предикторов ($p < 0,05$) проведен ROC-анализ. Было обнаружено, что при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² риск смерти от осложнений ССЗ

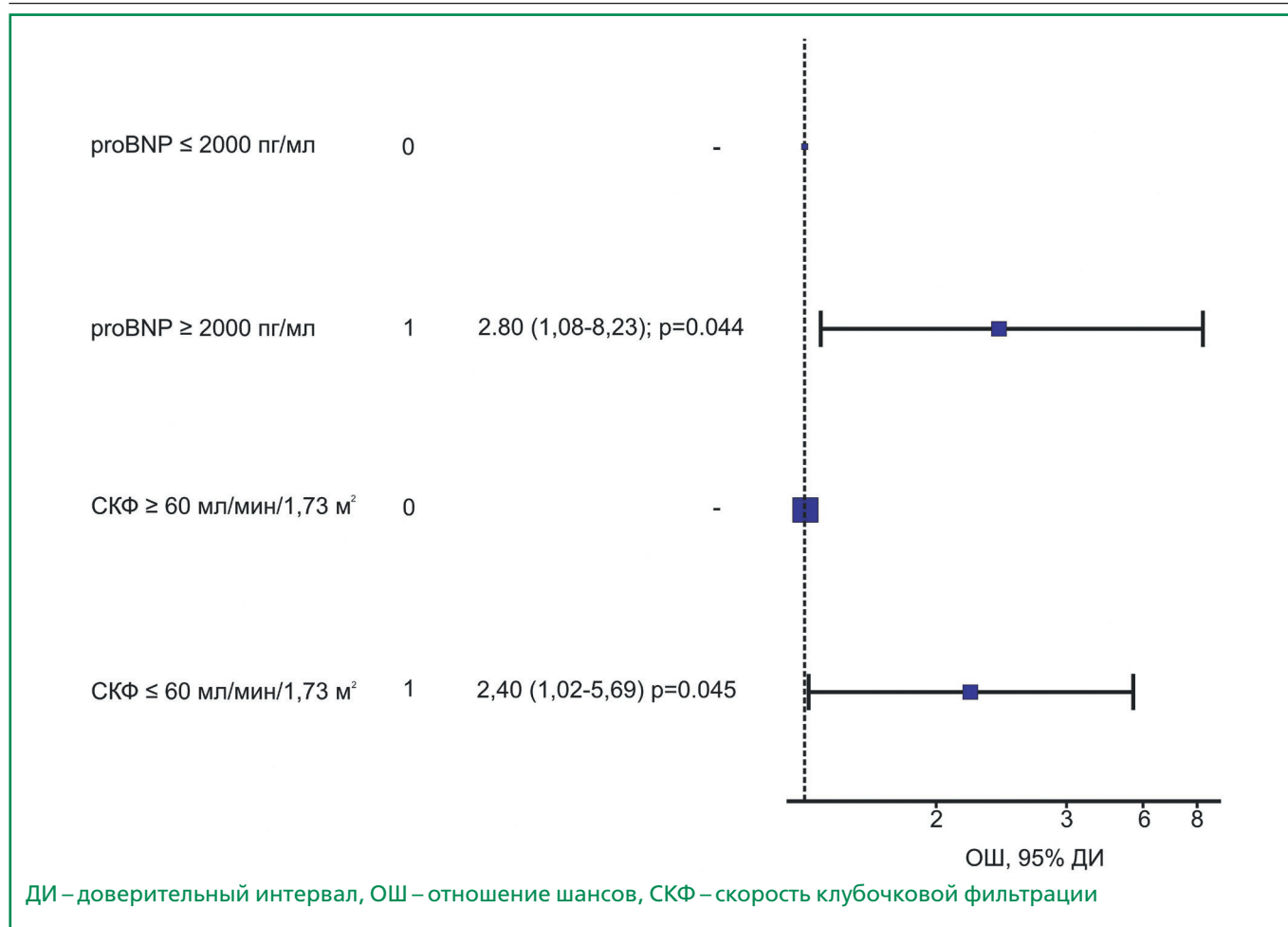


Рисунок 2. График отношения шансов (многофакторный анализ) возникновения конечной точки (смерть от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний) в зависимости от регистрации бинарных факторов.

в течение года после имплантации ИКД повышался в 2,64 раза (отношение шансов (ОШ) 2,64; 95% ДИ 1,28-5,46; $p=0,007$). В случае увеличения концентрации NT-proBNP >2000 пг/мл риск того же исхода возрастал в 3,32 раза (ОШ 3,32; 95% ДИ 1,26-8,73; $p=0,012$). Прогностическое значение этих факторов доказано результатами многофакторного анализа (рис. 2).

Обсуждение

Полученные результаты продемонстрировали, что около 10% больных ХСНнФВ умирают по причинам, связанным с ССЗ, в ближайший год после имплантации ИКД, несмотря на получение оптимальной медикаментозной терапии, интервенционного лечения ХСН (кардиоресинхронизирующей терапии при наличии показаний) и регулярного наблюдения у кардиолога. В ходе проведенного исследования изучена оригинальная панель современных биомаркеров, позволяющих оценить основные механизмы патогенеза ХСН, с целью определения их роли в стратифи-

кации однолетнего риска сердечно-сосудистой смерти больных ХСНнФВ.

Наши данные свидетельствуют о том, что этот неблагоприятный исход можно было прогнозировать до проведения имплантации ИКД, на основании оценки функции почек и принимая во внимание уровень NT-proBNP. Оба биомаркера часто включаются в список предикторов изучаемой конечной точки. Так, составленная согласно результатам исследования PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure), прогностическая система включала логарифм концентрации NT-proBNP (ОШ 1,61; 95% ДИ 1,41-1,84; $p<0,001$), в то время как фактор «уровень СКФ до 60 мл/мин/1,73 м²» продемонстрировал свою предиктивную способность только при однофакторном анализе (ОШ 0,96; $<0,001$) [8].

Выявленный нами более высокий уровень ка-
лия крови в группе умерших больных, вероятно, выступает в качестве маркера, а не медиатора риска сердечно-сосудистой смерти. К похожим выводам пришли J. P. Ferreira и соавт., описавшие тесные кор-

реляции между гипер- и гипокалиемией и вероятностью любой смерти, включая смерть при ОДСН [9]. Мы считаем, что полученные данные следует связывать с прогрессированием почечной дисфункции, одним из признаков которой считается гиперкалиемия. При этом важно отметить, что в целом медиана и 50% межквартильный диапазон концентраций этого биомаркера находились в референсном интервале нормальных значений (до 5,1 ммоль/л). Все вышеперечисленное в сочетании с полученным критическим уровнем статистической значимости ($p=0,049$) требует переосмысления значения концентраций калия крови для прогноза исследуемого неблагоприятного события с учетом результатов будущих исследований.

Ранее были описаны взаимосвязи между повышением давления в правом предсердии и наличием почечной дисфункции [10], снижением СКФ и повышенным центральным венозным давлением [11]. Клиническая оценка вклада патологии почек в негативные исходы у больных ХСН привела к формированию концепции хронического кардиоренального синдрома – состояния, при котором зачастую невозможно установить причинно-следственные связи между ХСН и хронической болезнью почек (ХБП), и оба синдрома оказывают негативное влияние на обоюдное течение [12]. Согласно клинко-демографическим данным пациентов, подвергшихся наблюдению, частота ХБП в группах умерших и выживших больных значимо не различалась ($p=0,631$). Между тем было выявлено двукратное повышение риска сердечно-сосудистой смерти при снижении СКФ <60 мл/мин/1,73 м². Считается, что этот диапазон биомаркера соответствует потере 50% массы действующих нефронов, результатом чего может быть повышение вероятности госпитализаций, связанных с ОДСН, на 11%, увеличение риска смерти на 17% [13].

На сегодняшний день определение уровня натрийуретических пептидов входит в алгоритмы диагностики, представленные в действующих клинических рекомендациях [14]. Концентрация биомаркеров увеличивается в прямой зависимости от выраженности симптомов ХСН, а также ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти и вероятности госпитализации по причине ОДСН [15]. Большинство исследователей признает отсутствие общепринятого отрезного значения концентрации NT-proBNP, обладающего оптимальным соотношением чувствительности и специфичности в отношении прогноза смерти, связанной с ОДСН. Так, отечественные авторы обнаружили максимальный риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений и повторной декомпенсации сердечной недостаточности в течение года у пациентов, с концентрацией NT-proBNP при выписке из стационара ≥ 1696 пг/мл [2]. Однако стоит заметить, что биомаркер, отражая реакцию организма на «гемодинамический» (перегрузка давлением или объемом) миокардиальный стресс, может повышаться и по внекардиальным причинам, включая ХБП [16].

Стоит отметить, что в нашем исследовании не было выявлено статистически значимых ассоциаций между концентрацией sST-2 и галектина-3 в крови больных ХСНнФВ и летальным исходом, зарегистрированным в ходе однолетнего наблюдения. В то же время В.Н. Протасов и соавт. [2] показали, что риск достижения конечных точек (включая смерть от ОДСН) при длительном наблюдении больного после перенесенной декомпенсации ХСН был статистически значимо выше при наличии у пациента отрезных значений концентрации sST2 $\geq 37,8$ нг/мл (относительный риск 4,31; 95% ДИ 2,34-7,93; $p<0,0001$). Более того, использование этого предиктора повышало диагностическую ценность моделей, имеющих в своем составе дополнительные биомаркеры [2].

Известно, что галектин-3 принимает участие в воспалении, атерогенезе, реакциях иммунного ответа, функционирует в составе ряда сигнальных систем, ассоциированных с ремоделированием сердца при ХСН. В исследования CARE-HF была изучена связь галектина-3 с прогнозом у пациентов с ХСН III–IV ФК по NYHA, имеющих признаки систолической дисфункции ЛЖ и диссинхронию миокарда, диагностированные при эхокардиографии. Концентрация галектина-3 в плазме крови измерялась при включении и через 3 и 18 мес наблюдения. Как следует из результатов исследования, начальная концентрация галектина-3 имеет прямую связь с показателями смертности и госпитализации по причине декомпенсации ХСН. Концентрация галектина-3 плазмы крови >30 нг/мл в 3 раза повышала риск наступления конечных точек: смерти и госпитализации по причине ХСН (ОШ 2,98%; 95% ДИ 1,65-7,1; $p=0,001$) [4]. Между тем, имеются результаты, подвергающие сомнению подобный прогностический потенциал галектина-3 [2, 17].

Появление в последние годы большого числа новых биомаркеров крови, потенциально имеющих точки клинического приложения, значительно расширяет возможности в стратификации рисков у больных ХСН [18]. Анализ существующей по проблеме литературы формирует принятую многими исследователями концепцию многофакторного («мультимаркерного») подхода к прогнозу, в том числе, летального исхода, осуществляемого с использованием различных наборов биомаркеров, что полностью согласуется с полученными нами данными.

Ограничение исследования

К ограничениям проведенного исследования можно отнести одноцентровый характер. Больные, включенные в исследование, соответствовали критериям отбора, регламентированным действующими клиническими рекомендациями. Соответственно, части больных ХСНнФВ имплантация кардиовертера-дефибриллятора могла быть не выполнена ввиду предполагаемой продолжительности жизни менее 1 года. Установление точного механизма смерти вне стационара по объективным причинам было затруднено. Небольшое значение коэффициента детерминации

Найджелкерка может быть связано с необходимостью включения в прогностическую модель дополнительных факторов, имеющих прогностический потенциал применимо к исследуемому исходу.

Заключение

Исследование биомаркеров крови является перспективным и востребованным для прогноза неблагоприятных исходов ХСН. Согласно полученным данным, факторы «СКФ <60 мл/мин/1,73 м²» и «NT-proBNP >2000 пг/мл» могут иметь значение для

определения вероятности однолетней летальности от осложнений ССЗ.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Funding. The study was performed with the support of E. I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation

References/Литература

- Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminschiy NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4600 (In Russ.) [Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н., Неминущий Н. М., и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4600]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4600.
- Protasov VN., Narusov OYu, Skvortsov AA, et al. Multimarker Approach in Risk Stratification of Patients with Decompensated Heart Failure. Kardiologiya. 2019;59(1S):53-64. (In Russ.) [Протасов В. Н., Нарусов О. Ю., Скворцов А. А., и др. Многомаркерный подход в стратификации риска у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью. Кардиология. 2019;59(1S):53-64]. DOI: 10.18087/cardio.2637.
- Gürgöze MT, van Vark LC, Baart SJ, et al. Multimarker Analysis of Serially Measured GDF-15, NT-proBNP, ST2, GAL-3, cTnI, Creatinine, and Prognosis in Acute Heart Failure. Circ Heart Fail. 2023;16(1):e009526. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.009526.
- Lopez-Andrés N, Rossignol P, Iraqi W, et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. Eur J Heart Fail. 2012;14(1):74-81. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr151.
- Chicco D, Jurman G. Machine learning can predict survival of patients with heart failure from serum creatinine and ejection fraction alone. BMC Med Inform Decis Mak. 2020;20(1):16. DOI: 10.1186/s12911-020-1023-5.
- Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Belenkov YuN, et al. National recommendations on risk estimation and sudden cardiac death prevention (2-nd edition). Moscow: MedPraktika-M; 2018 (In Russ.) [Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н., и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание). М.: МедПрактика-М; 2018].
- Ilov NN, Stompel DR, Boytsov SA, et al. Perspectives on the Use of Transthoracic Echocardiography Results for the Prediction of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients with Non-ischemic Cardiomyopathy. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2022;18(3):251-60 (In Russ.) [Илов Н. Н., Стомпель Д. Р., Бойцов С. А., и др. Перспективы использования результатов трансторакальной эхокардиографии для прогнозирования желудочковых тахикардий у больных неишемической кардиомиопатией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(3):251-60]. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-06-01.
- Shen L, Claggett BL, Jhund PS, et al. Development and external validation of prognostic models to predict sudden and pump-failure death in patients with HFrEF from PARADIGM-HF and ATMOSPHERE. Clin Res Cardiol. 2021;110(8):1334-49. DOI: 10.1007/s00392-021-01888-x.
- Ferreira JP, Mogensen UM, Jhund PS, et al. Serum potassium in the PARADIGM-HF trial. Eur J Heart Fail. 2020;22(11):2056-64. DOI: 10.1002/ehfj.1987.
- Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, et al. Elevated Intra-Abdominal Pressure in Acute Decompensated Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2008;51(3):300-6. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.043.
- Damman K, van Deursen VM, Navis G, et al. Increased Central Venous Pressure Is Associated With Impaired Renal Function and Mortality in a Broad Spectrum of Patients With Cardiovascular Disease. J Am Coll Cardiol. 2009;53(7):582-8. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.080.
- Shutov AI, Serov VA. Cardioresenal and renocardial syndromes. Nephrology (Saint-Petersburg). 2009;13(4):59-63 (In Russ.) [Шутов А. М., Серов В. А. Кардиоренальный и ренокардиальный синдромы. Нефрология. 2009;13(4):59-63]. DOI: 10.24884/1561-6274-2009-13-4-59-63.
- Lawson CA, Testani JM, Mamas M, et al. Chronic kidney disease, worsening renal function and outcomes in a heart failure community setting: A UK national study. Int J Cardiol. 2018;267:120-7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.090.
- Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. (In Russ.) [Российское кардиологическое общество. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Rørth R, Jhund PS, Yilmaz MB, et al. Comparison of BNP and NT-proBNP in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. Circ Heart Fail. 2020;13(2):e006541. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006541.
- Larina VN, Lunev VI. The Value of Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Heart Failure in Older Age. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021;11(2):98-110 (In Russ.) [Ларина В. Н., Лунев В. И. Значение биомаркеров в диагностике и прогнозировании сердечной недостаточности в старшем возрасте. Архив внутренней медицины. 2021;11(2):98-110]. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-98-110.
- McDowell K, Campbell R, Simpson J, et al. Incremental prognostic value of biomarkers in PARADIGM-HF. Eur J Heart Fail. 2023;25(8):1406-14. DOI: 10.1002/ehfj.2887.
- Meijers WC, Bayes-Genis A, Mebazaa A, et al. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association, European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2021;23(10):1610-32. DOI: 10.1002/ehfj.2346.

Сведения об Авторах/About the Authors

Илов Николай Николаевич [Nikolay N. Ilov]

eLibrary SPIN 7426-3796, ORCID 0000-0003-1294-9646

Петрова Ольга Владимировна [Olga V. Petrova]

eLibrary SPIN 7076-9968, ORCID 0000-0003-3544-2266

Твердохлебова Диана Камилевна [Diana K. Tverdokhlebova]

eLibrary SPIN 9331-3779, ORCID 0000-0001-6754-6348

Каримов Ильфат Рамилович [Ilfat R. Karimov]

ORCID 0000-0001-8326-2644

Нечепуренко Анатолий Анатольевич [Anatoly A. Nechepurenko]

eLibrary SPIN 5582-8428, ORCID 0000-0001-5722-9883

Бойцов Сергей Анатольевич [Sergey A. Boytsov]

eLibrary SPIN 7961-5520, ORCID 0000-0001-6998-8406