



УДК: 616.12-008.64-02:616.127-005.4-085
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.1.93440

А. А. Кремзер

Циркулирующие биомаркеры в прогнозировании неблагоприятного исхода у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Цель работы – создание шкалы оценки кардиоваскулярного риска, которая основана на анализе уровня циркулирующих биологических маркеров ХСН.

Материалы и методы. Проспективным методом изучена частота встречаемости фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий, а также частота наступления смертельного исхода от любых причин в когорте 194 пациентов с ХСН на протяжении 3 лет наблюдения. Измерены циркулирующие уровни мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-MHUP), галектина-3, высокочувствительного С-реактивного протеина (hs-CRP), остеопротегерина, эндотелиальные апоптотические микрочастицы (ЭАМ) и эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК).

Результаты. Медиана периода наблюдения за пациентами, включёнными в исследование, составила 2,76 года (размах = 1,8–3,4 года). В течение этого периода зарегистрировано 285 кардиоваскулярных событий, в том числе 43 смертельных случая и 242 повторных госпитализации. Независимыми предикторами возникновения неблагоприятных клинических исходов у больных ХСН являются NT-pro-MHUP, галектин-3, hs-CRP, остеопротегерин, уровень циркулирующих ЭПК CD14⁺CD309⁺Tie²⁺ ЭАМ и соотношение ЭАМ/CD14⁺CD309⁺ ЭПК. Индекс величины кардиоваскулярного риска рассчитывался путём математического суммирования рангов всех независимых предикторов, которые встречались у пациентов, включённых в исследование. Полученные данные показали, что средняя величина индекса кардиоваскулярного риска у пациентов с ХСН составляет 3,17 ед. (95 % ДИ = 1,65–5,10 ед.). Анализ Каплана–Мейера показал, что пациенты с ХСН и величиной риска менее 4 ед. имеют преимущества в выживании по сравнению с больными, для которых получены более высокие значения рангов шкалы кардиоваскулярного риска.

Выводы. Шкала оценки риска возникновения фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий, построенная на основе измерения циркулирующих биомаркеров (NT-pro-MHUP, галектин-3, hs-CRP, остеопротегерин, ЭАМ и соотношение ЭАМ/CD14⁺CD309⁺ ЭПК), позволяет достаточно достоверно прогнозировать вероятность выживания пациентов с ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, биологические маркеры, кардиоваскулярный риск, прогноз.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 60–65

Циркулюючі біомаркери при прогнозуванні несприятливих наслідків у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю

О. О. Кремзер

Мета роботи – створення шкали оцінювання кардіоваскулярного ризику, що заснована на аналізі рівня циркулюючих біологічних маркерів ХСН.

Матеріали та методи. Проспективним методом вивчена частота фатальних і нефатальних кардіоваскулярних подій, а також частота настання смерті пацієнтів від будь-яких причин у когорті 194 пацієнтів із ХСН протягом 3 років спостереження. Виміряні циркулюючі рівні мозкового натрійуретичного пептиду (NT-pro-MHUP), галектину-3, високочутливого С-реактивного протеїну (hs-CRP), остеопротегерину, ендотеліальні апоптотичні микрочастини (ЕАМ) та ендотеліальні прогеніторні клітини (ЕПК).

Результати. Медиана періоду спостереження за пацієнтами, які включені в дослідження, становила 2,76 року (розмах = 1,8–3,4 року). Протягом цього періоду зареєстровано 285 кардіоваскулярних подій, у тому числі 43 смертельні випадки та 242 повторні госпіталізації. Незалежними предикторами виникнення несприятливих клінічних наслідків у хворих на ХСН є NT-pro-MHUP, галектин-3, hs-CRP, остеопротегерин, рівень циркулюючих ЕПК CD14⁺CD309⁺Tie-2⁺ ЕАМ і співвідношення ЕАМ/CD14⁺CD309⁺ ЕПК. Индекс величини кардіоваскулярного ризику розраховували шляхом математичного підсумовування рангів усіх незалежних предикторів, що виявлялись у пацієнтів, які включені в дослідження. Отримані дані показали, що середня величина індексу кардіоваскулярного ризику в пацієнтів із ХСН становить 3,17 од. (95 % ДІ = 1,65–5,10 од.). Аналіз Каплана–Мейера показав, що пацієнти з ХСН і величиною ризику менше ніж 4 од. мають переваги у виживанні порівняно з хворими, для яких отримані вищі значення рангів шкали кардіоваскулярного ризику.

Висновки. Шкала оцінювання ризику виникнення фатальних і нефатальних кардіоваскулярних подій, що побудована на основі вимірювання циркулюючих біомаркерів (NT-pro-MHUP, галектин-3, hs-CRP, остеопротегерин, ЕАМ і співвідношення ЕАМ/CD14⁺CD309⁺ ЕПК), дає змогу доволі вірогідно прогнозувати ймовірність виживання пацієнтів із ХСН.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, біологічні маркери, кардіоваскулярний ризик, прогноз.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 60–65

Circulating biological markers in prediction of clinical outcomes in patients with chronic heart failure

A. A. Kremzer

The aim of this study was the creation of an evaluation cardiovascular risk score, based on an analysis of circulating biomarkers of CHF.

Methods: It was studied prospectively the incidence of fatal and non-fatal cardiovascular events, as well as the frequency of occurrence of death from any cause in a cohort of 194 patients with chronic heart failure during 3 years of observation. Circulating levels of NT-pro

brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP), galectin-3, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), osteoprotegerin, 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 determined, including 43 deaths and 242 readmissions. Independent predictors of clinical outcomes in patients with CHF were NT-pro-BNP, galectin-3, hs-CRP, osteoprotegerin, CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ EPA, EAM and EAM/CD14⁺CD309⁺EPA 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 findings showed that 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 an advantage in survival when compared with patients for whom obtained higher values of ranks cardiovascular risk score.

Conclusion: Assessment biomarker risk score of fatal and non-fatal cardiovascular events, constructed on measurement of circulating NT-pro-BNP, galectin-3, hs-CRP, osteoprotegerin, EAM and the ratio of the EAM / CD14 + CD309 + EPA, allowing ample reliably predict the probability survival of patients with CHF, regardless of age, gender, state of the contractile function of the myocardium of the left ventricle and the number of comorbidities.

Key words: chronic heart failure, biomarkers, cardiovascular risk, prognosis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (1), 60–65

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является основной кардиоваскулярной причиной смертельного исхода в общей популяции [1]. При этом стратификация пациентов в группу риска неблагоприятных клинических исходов рассматривается в качестве определяющего компонента для выбора стратегии терапии [2]. Биологические маркеры, отражающие этапы эволюции и различные стороны патогенеза ХСН, выглядят наиболее привлекательно не только для индивидуализации лечения [3], но и как объективный инструмент в моделировании прогноза [4]. К настоящему времени созданы и используются различные варианты мультимаркерных планшетных систем, основной целью которых является повышение чувствительности суммарного результата теста без потери его специфичности [5]. В то же время поиск оптимальной комбинации биомаркеров, способной отвечать задачам индивидуализированного лечения и сохранять своё значение в структуре диагностического алгоритма ХСН, остаётся очень актуальным.

Цель работы

Создание шкалы оценки кардиоваскулярного риска, которая основана на анализе уровня циркулирующих биологических маркеров ХСН.

Материалы и методы исследования

В исследовании проспективным методом изучена частота встречаемости фатальных и не фатальных кардиоваскулярных событий, включая повторные госпитализации, а также частота наступления смертельного исхода от любых причин в когорте 194 пациентов с ХСН на протяжении 3 лет наблюдения. Диагноз ХСН верифицировался на основании критериев, предложенных действующими клиническими соглашениями по диагностике и лечению ХСН. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Популяция пациентов с ХСН представлена преимущественно мужчинами (53,3 %) среднего возраста со II ФК (37,9 %) и III ФК (21,4 %) ХСН. Среди зарегистрированных факторов кардиоваскулярного риска наибольшее значение имеют дислипидемия (66,0 %), АГ (55,5 %),

ожирение (44,3 %) и сахарный диабет 2 типа (37,6 %). ИМТ составлял 24,1 (95 % ДИ = 21,6–28,7). Приверженность курению отмечалась у 38 (19,6 %), ФВ ЛЖ составляла 42,80 ± 3,76 %. Медиана периода наблюдения за пациентами, включёнными в исследование, составила 2,76 года (размах = 1,8–3,4 года).

Все пациенты получали современную терапию ХСН, основанную на использовании ИАПФ (преимущественно рамиприл 5–10 мг/сут) или АРА (преимущественно валсартан 180–360 мг/сут) в рекомендованных дозах в сочетании с бета-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 % пациентов). Пациенты с АГ дополнительно получали дигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов (преимущественно амлодипин в суточной дозе 2,5–10 мг).

В качестве критериев исключения использовались Q-инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия на протяжении 30 суток до включения в исследование, стенокардия напряжения IV ФК, неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), тяжёлое течение сахарного диабета, тяжёлые заболевания печени и почек, онкологические заболевания, симптоматическая АГ, инфекционные заболевания в течение 3 недель до скринирования, перенесённый мозговой инсульт, черепно-мозговая травма в течение 3 месяцев; критические стенозы/окклюзии уязвимых участков коронарных артерий, включая ствол левой и правой коронарной артерии (КА), а также любые другие нарушения, которые, по мнению исследователей, могли препятствовать участию пациентов в исследовании.

Оценка показателей систолической и диастолической функции осуществлялась с помощью трансторакальной эхокардиографии.

Расчёт величины риска по Seattle Heart Failure Model и Heart Failure Risk Calculator проводился с помощью on-line калькуляторов <http://depts.washington.edu/shfm/windows.php> и <http://www.heartfailurerisk.org/> соответственно. Дополнительно величина риска смерти от всех причин была измерена с помощью модели Barcelona BioHF <http://www.bcnbiohcalculator.org/web/calculations> [6].

Концентрация галектина-3 измерялись с помощью сэндвич-метода ELISA (Bender Med Systems GmbH, Вена, Австрия). Содержание NT-pro-MНУП было измерено иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы R&D Systems (США). Содержание остеопротегерина было измерено с помощью техники ELISA с использованием наборов фирмы IBL (Immunochemie und Immunobiologie GmbH, ФРГ). Концентрация высокочувствительного С-реактивного протеина (hs-СРП), мочевой кислоты в образцах крови измерялась нефелометрическим методом на биохимическом анализаторе «AU640» (Olympus Diagnostic Systems Group, Япония). Концентрация общего холестерина (ХС) и ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) измерялись ферментативным методом на том же анализаторе.

Фенотипирование популяций проангиогенных CD14⁺CD309⁺ и CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) и эндотелиальных апоптических микрочастиц (ЭАМ) осуществлялось методом проточной цитофлуориметрии с помощью моноклональных антител. ЭАМ фенотипировались как CD31⁺/annexin V⁺ микрочастицы. Проангиогенный фенотип циркулирующих ЭПК идентифицировался как экспрессия CD14⁺CD309(VEGFR2)⁺Tie-2⁺ антигенов.

Статистическую обработку результатов проводили в системе SPSS для Windows (версия 22). Все номинальные данные представлены как среднее (M) и стандартное отклонение (\pm SD), медиана (Me) и 95 % доверительный интервал (ДИ) или межквартильный интервал (МКИ). Данные о категориальных переменных представлены как n (%). При проведении парных сравнений уровней показателей внутри групп применяли парный критерий Вилкоксона. Сравнения категориальных переменных между группами проводили 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 все идентифицированные факторы с уровнем P<0,1 были дополнительно изучены в многофакторном дисперсионном анализе. Величина отношения шансов (ОШ) и 95 % ДИ были рассчитаны для всех независимых предикторов возникновения суммарных кардиоваскулярных событий. Построение кривых Каплана–Мейера выполнялось для пациентов с ХСН, стратифицированных в зависимости от ранга высокого или низкого риска наступления неблагоприятных клинических событий. Сопоставление предикторной ценности различных прогностических моделей со стандартной ABC моделью проводилось с помощью AUC (area under curve – площадь под кривой) ROC (Receive Operation Characteristic curve) и С-статистики. Для каждой из моделей, исключая стандартную, применяли процедуры реклассификации с расчётом индексов IDI (Integrated Discrimination Improvement) и NRI (Net Reclassification Improvement). Результаты считались достоверными при уровне P<0,05.

Результаты и их обсуждение

В *таблице 1* приведены основные сведения о больных, принявших участие в исследовании. Содержание циркулирующих маркеров было измерено в начале исследования и представлено в *таблице 2*.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, отобранных для участия в исследовании

Показатели	Все пациенты с ХСН (n=194)
Возраст, годы	58,34 \pm 9,60
Мужчины, n (%)	104 (53,3 %)
I ФК ХСН, n (%)	39 (19,8 %)
II ФК ХСН, n (%)	73 (37,9 %)
III ФК ХСН, n (%)	42 (21,4 %)
IV ФК ХСН, n (%)	40 (20,9 %)
АГ, n (%)	107 (55,5 %)
Дислипидемия, n (%)	128 (66,0 %)
СД 2 типа, n (%)	73 (37,6 %)
Ожирение, n (%)	86 (44,3 %)
Приверженность к курению, n (%)	38 (19,6 %)
ИМТ, кг/м ²	24,1 (95 % ДИ=21,6–28,7)
АД сист., мм рт. ст.	130,90 \pm 8,41
АД диаст., мм рт. ст.	77,90 \pm 5,12
ЧСС, уд. в 1 мин	70,52 \pm 3,34
ФВ ЛЖ, %	42,80 \pm 3,76
СКФ, 1,73 мл/ мин/м ²	82,3 (95 % ДИ=68,7–102,6)

ДИ: 95 % доверительный интервал; **СД:** сахарный диабет; **СКФ:** скорость клубочковой фильтрации; **ФВ ЛЖ:** фракция выброса левого желудочка; **ИМТ:** индекс массы тела.

Таблица 2. Содержание циркулирующих биологических маркеров у пациентов с ХСН ишемического генеза, включённых в исследование

Показатели	Все пациенты с ХСН (n=194)
Креатинин, мкмоль/л	72,3 (95 % ДИ=58,7–92,6)
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,20 (95 % ДИ=3,3–9,7)
HbA1c, %	6,8 (95 % ДИ=4,1–9,5)
Гемоглобин, г/л	132,4 (95 % ДИ=125,5–140,1)
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 (95 % ДИ=3,9–6,1)
ЛПВП, ммоль/л	0,91 (95 % ДИ=0,89–1,12)
ЛПНП, ммоль/л	3,23 (95 % ДИ=3,11–4,40)
Мочевая кислота, ммоль/л	31,5 (95 % ДИ=25,3–40,1)
NT-pro-MНУП, пг/мл	1533,6 (95 % ДИ=644,5–2560,6)
Галектин-3, нг/мл	16,58 (95 % ДИ=15,90–18,65)
hs-СРП, мг/л	7,34 (95 % ДИ=6,77–7,95)
Остеопротегерин, пг/мл	5544,3 (95 % ДИ=5306,4–5782,1)
ЭПК CD14 ⁺ CD309 ⁺ $\times 10^{-4}$, %	29,18 (95 % ДИ=15,00–34,50)
ЭПК CD14 ⁺ CD309 ⁺ Tie2 ⁺ $\times 10^{-4}$, %	0,67 (95 % ДИ=0,21–1,10)
CD31 ⁺ /annexin V ⁺ ЭАМ, клеток/мл	0,48 (95 % ДИ=0,29–0,64)
ЭАМ/CD14 ⁺ CD309 ⁺ ЭПК, ед. $\times 10$	6,59 (95 % ДИ=4,10–8,96)

ДИ: 95 % доверительный интервал; **HbA1c:** гликолизированный гемоглобин; **ЛПНП:** липопротеиды низкой плотности; **ЛПВП:** липопротеиды высокой плотности; **МНУП:** мозговой натрийуретический пептид; **ЭПК:** эндотелиальные прогениторные клетки; **ЭАМ:** эндотелиальные апоптические микрочастицы.

За время наблюдения зарегистрировано 43 смертель-

ных случаев. Среди всех смертельных случаев 35 событий (81,4%) были непосредственно связаны с прогрессированием ХСН, а 8 эпизодов (16,6%) рассмотрены как внезапная сердечная смерть, случаи фатального инфаркта миокарда или системной тромбоэмболии.

Путём уни- и мультивариантного регрессионного анализа Кокса было установлено, что независимой предсказывающей ценностью в отношении возникновения неблагоприятных клинических исходов обладали следующие биологические маркеры: уровень NT-про-МНУП, галектин-3, hs-СРП, остеопротегерин, уровень циркулирующих ЭПК CD14⁺CD309⁺Tie²⁺, CD31⁺/annexin V⁺ ЭАМ и соотношение ЭАМ/CD14⁺CD309⁺ ЭПК (табл. 3).

Построение кривых Каплана–Мейера выполнялось для пациентов с ХСН, стратифицированных в две группы в зависимости от ранга высокого или низкого риска наступления неблагоприятных клинических событий (рис. 1). Обращает на себя внимание тот факт, что накопление клинических конечных точек для двух когорт пациентов с различной величиной кардиоваскулярного риска, оценённого с помощью биологических маркеров, приводило к раннему (приблизительно через 40 недель после начала исследования) расхождению кривых выживаемости, которое к концу периода наблюдения достигало уровня P<0,001.

При сопоставлении надёжности и предсказывающей ценности различных моделей в качестве стандартных моделей были выбраны Seattle Heart Failure Model для показателя общей смерти и National Heart Care Project для показателя повторной госпитализации. Результаты проведённого анализа представлены в таблице 4. Оказалось, новая модель, построенная на основе измерения уровня циркулирующих биомаркеров, демонстрирует более высокий дискриминационный потенциал для пациентов с ХСН при наличии коморбидных состояний, включая сахарный диабет, чем ранее созданные прогностические модели. Исключением является Barcelona Bio-HF (с использованием биомаркеров), которая позволяет

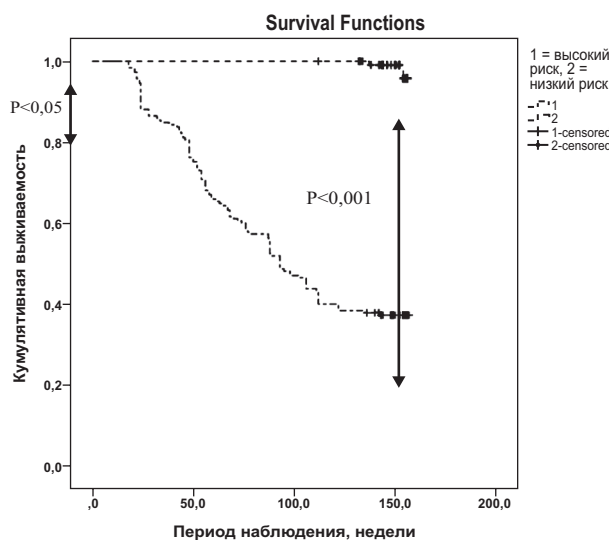


Рис. 1. Результаты анализа выживаемости Каплана–Мейера для пациентов с относительно высоким риском возникновения кардиоваскулярных событий (суммарный ранг более 5) по сравнению с больными низкого риска (суммарный ранг менее 4).

рассчитывать величину одногодичной общей смерти для пациентов с ХСН с близкой предикторной ценностью к новой биомаркерной модели. Вместе с тем для показателя общей смерти в условиях двух- и трёхгодичного наблюдения новая модель оказывается более точной.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что шкала оценки риска возникновения неблагоприятных клинических исходов у пациентов с ХСН, основанная только на измерении уровня циркулирующих биомаркеров, способна достаточно точно идентифицировать больных высокого риска [7]. 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 идентифицируются у пациентов с ХСН [8]. Ранее

Таблица 3. 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
Мочевая кислота, на каждые 10 ммоль/л	1,08	1,03–1,09	0,001	1,03	0,92–1,08	0,001
NT-про-МНУП, 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
hs-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
ЭПК CD14 ⁺ CD309 ⁺ , на каждые -10 × 10 ⁻⁴ %	1,12	1,05–1,27	0,001	1,05	1,00–1,11	0,001
ЭПК CD14 ⁺ CD309 ⁺ Tie ²⁺ , на каждые -0,2 × 10 ⁻⁴ %	1,15	1,03–1,29	0,006	1,06	1,01–1,09	0,001
CD31 ⁺ /annexin V ⁺ ЭАМ, на каждые 0,2 клеток/мл	1,18	1,10–1,27	0,001	1,07	1,02–1,13	0,001
ЭАМ/CD14 ⁺ CD309 ⁺ ЭПК, на каждые 2,5 × 10 ед.	2,14	1,18–3,55	0,001	1,19	1,12–1,27	0,001

ОШ: отношение шансов; ДИ: доверительный интервал; HbA1c: гликолизированный гемоглобин; МНУП: мозговой натрийуретический пептид; ЭПК: эндотелиальные прогениторные клетки; ЭАМ: эндотелиальные апоптотические микрочастицы.

Таблица 4. Сопоставление надёжности и предсказывающей ценности различных шкал оценки риска общей смерти и повторных госпитализаций

Модель	AUC ROC	P	IDI, %	P	NRI, %	P
Прогнозирование риска общей смерти на протяжении трёх лет наблюдения						
Seattle Heart Failure Model (Standard)	0,743±0,12	0,002	–	–	–	–
Heart Failure Risk Calculator	0,788±0,14	0,001	7,2±0,2 %	0,001	12,5±1,09 %	0,001
Barcelona Bio-HF без использования биомаркеров	0,796±0,12	0,003	7,9±0,5 %	0,001	17,6±1,23 %	0,002
Barcelona Bio-HF с использованием биомаркеров	0,805±0,09	0,001	11,4±1,12 %	0,003	22,1±1,55 %	0,001
Biomarker risk predictive score*	0,818±0,14	0,001	13,9±1,15 %	0,001	28,9±2,3 %	0,002
Прогнозирование риска повторных госпитализаций на протяжении одного года наблюдения						
National Heart Care Project (Standard)	0,762±0,16	0,001	–	–	–	–
Biomarker risk predictive score*	0,844±0,15	0,001	15,5±1,60 %	0,002	31,7±2,77 %	0,001

AUC (area under curve): площадь под кривой ROC (Receive Operation Characteristic curve); **IDI:** Integrated Discrimination Improvement; **NRI:** Net Reclassification Improvement; **Biomarker risk predictive score:** новая шкала оценки риска неблагоприятных клинических событий.

предпринимались попытки создания новых шкал риска ХСН, основанные на изолированных критериях, таких как клинические или эхокардиографические параметры, а также уровнях тех или иных биомаркеров, преимущественно натрийуретических пептидов и галектина-3 [9]. Однако подобный подход оказался более успешным в популяции пациентов с остро декомпенсированной ХСН, чем у лиц со стабильным течением ХСН [10]. Кроме того, для большинства уже созданных шкал критическим моментом явился возраст и гендерная принадлежность пациентов, состояние почечного клиренса, а также сопутствующие метаболические коморбидные состояния (ожирение, сахарный диабет 2 типа) и анемия. Кроме того, не создано достаточно надёжной модели, позволяющей прогнозировать риск повторной госпитализации стабильного пациента с ХСН после выписки из стационара на протяжении более одного года наблюдения. При этом NT-pro-MHUP и галектин-3 сохранялись в качестве основных биологических маркеров, отражающих напряжённость биомеханического стресса и фенотипический риск ХСН соответственно. Предлагаемая шкала оценки риска негативной эволюции ХСН выглядит оптимистично с точки зрения точности и прогностической ценности в целом при сопоставлении с ранее созданными системами, такими как Seattle Heart Failure Model, Heart Failure Risk Calculator, National Heart Care Project и Barcelona Bio-HF. При этом Seattle Heart Failure Model, Heart Failure Risk Calculator, National Heart Care Project недооценивают риск общей смерти и риск повторных госпитализаций пациентов с ХСН независимо от продолжительности наблюдения, тогда как Barcelona

Bio-HF обладает более высокой прогностической ценностью и точностью для одногодичного наблюдения. Вместе с тем оценка двух- и трёхгодичной смерти при помощи Barcelona Bio-HF независимо от дополнительного измерения уровня циркулирующих биомаркеров, включая NT-pro-MHUP, обладает достоверно меньшей прогностической ценностью и точностью, чем использованная нами оригинальная шкала риска.

Выводы

1. Независимыми предикторами возникновения неблагоприятных клинических исходов у больных ХСН являются NT-pro-MHUP, галектин-3, hs-CRP, остеопротегерин, соотношение sRANKL/остеопротегерин, уровень циркулирующих ЭПК CD14⁺CD309⁺Tie²⁺, CD31⁺/annexin V⁺ ЭАМ и соотношение ЭАМ/CD14⁺CD309⁺ ЭПК.

2. Шкала оценки риска возникновения фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, построенная на основе измерения циркулирующих биомаркеров (NT-pro-MHUP, галектин-3, hs-CRP, остеопротегерин, ЭАМ и соотношение ЭАМ/CD14⁺CD309⁺ ЭПК), позволяет с высокой точностью прогнозировать вероятность выживания пациентов с ХСН независимо от их возраста, гендерной принадлежности, состояния контрактильной функции миокарда левого желудочка и количества коморбидных состояний в анамнезе.

3. Анализ Каплана–Мейера показал, что пациенты с ХСН 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.

Список литературы

- [1] Roger V.L. The heart failure epidemic / V.L. Roger // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2010. – Vol. 7(4). – P. 1807–1830.
- [2] Long-term follow-up in optimally treated and stable heart failure patients: primary care vs. heart failure clinic. Results of the COACH-2 study / M.L. Luttik, T. Jaarsma, P.P. van Geel, et al. // Eur J Heart Fail. – 2014. – Vol. 16(11). – P. 1241–8.
- [3] Wu A.H. Biological and analytical variation of clinical biomarker testing: implications for biomarker-guided therapy / A.H. Wu // Curr. Heart Fail. Rep. – 2013. – Vol. 10(4). – P. 434–440.
- [4] Buonocore D. Comprehensive guideline for care of patients with heart failure / D. Buonocore, E. Wallace // AACN Adv Crit Care. – 2014. – Vol. 25(2). – P. 151–62.

- [5] Berezin A. Prognostication in different heart failure phenotypes: the role of circulating biomarkers / A. Berezin // *Journal of Circulating Biomarkers*. – 2016. – Vol. 5. – P. 01.
- [6] Development of a Novel Heart Failure Risk Tool: The Barcelona Bio-Heart Failure Risk Calculator (BCN Bio-HF Calculator) / J. Lupón, M. de Antonio, J. Vila, et al. // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9(1). – e85466.
- [7] Four-variable risk model in men and women with heart failure / J. Chyu, G.C. Fonarow, C.H. Tseng, T.B. Horwich // *Circ. Heart Fail.* – 2014. – Vol. 7(1). – P. 88–95.
- [8] Cardiac rehabilitation in chronic heart failure: data from the Italian Survey on cardiac Rehabilitation (ISYDE-2008) / F. Giallauria, F. Fattiroli, R. Tramarin et al. // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. – 2014. – Vol. 15(2). – P. 155–163.
- [9] The ‘Echo Heart Failure Score’: an echocardiographic risk prediction score of mortality in systolic heart failure / E. Carluccio, F.L. Dini, P. Biagioli et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2013. – Vol. 15(8). – P. 868–876.
- [10] The ADHF/NT-proBNP risk score to predict 1-year mortality in hospitalized patients with advanced decompensated heart failure / D. Scrutinio, E. Ammirati, P. Guida et al. // *J. Heart Lung Transplant.* – 2014. – Vol. 33(4). – P. 404–411.
- References**
- [1] Roger, V. L. (2010) The heart failure epidemic. *Int. J. Environ. Res. Public Health.*, 7(4), 1807–1830. doi: 10.3390/ijerph7041807.
- [2] Luttik, M. L., Jaarsma, T., van Geel, P. P., Brons, M., Hillege, H. L., Hoes, A. W., et al. (2014) Long-term follow-up in optimally treated and stable heart failure patients: primary care vs. heart failure clinic. Results of the COACH-2 study. *Eur J Heart Fail.*, 16(11), 1241–8. doi: 10.1002/ejhf.173.
- [3] Wu, A. H. (2013) Biological and analytical variation of clinical biomarker testing: implications for biomarker-guided therapy. *Curr. Heart Fail. Rep.*, 10(4), 434–440. doi: 10.1007/s11897-013-0156-6.
- [4] Buonocore, D., & Wallace, E. (2014) Comprehensive guideline for care of patients with heart failure. *AACN Adv Crit Care.*, 25(2), 151–62. doi: 10.1097/NCI.0000000000000018.
- [5] Berezin, A. (2016) Prognostication in different heart failure phenotypes: the role of circulating biomarkers. *Journal of Circulating Biomarkers*, 5, 01. doi: 10.5772/62797.
- [6] Lupón, J., de Antonio, M., Vila, J., Peñafiel, J., Galán, A., Zamora, E. I., et al. (2014) Development of a Novel Heart Failure Risk Tool: The Barcelona Bio-Heart Failure Risk Calculator (BCN Bio-HF Calculator). *PLoS ONE*, 9(1), e85466. doi: 10.1371/journal.pone.0085466.
- [7] Chyu, J., Fonarow, G. C., Tseng, C. H., & Horwich, T. B. (2014) Four-variable risk model in men and women with heart failure. *Circ. Heart Fail.*, 7(1), 88–95. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000404.
- [8] Giallauria, F., Fattiroli, F., Tramarin, R., Ambrosetti, M., Griffo, R., Riccio, C., Vigorito, C. (2014) Cardiac rehabilitation in chronic heart failure: data from the Italian Survey on cardiac Rehabilitation (ISYDE-2008). *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*, 15(2), 155–163. doi: 10.2459/JCM.0b013e3283620533.
- [9] Carluccio, E., Dini, F. L., Biagioli, P., Lauciello, R., Simionuc, A., Zuchi, C., et al. (2013) The ‘Echo Heart Failure Score’: an echocardiographic risk prediction score of mortality in systolic heart failure. *Eur J Heart Fail.*, 15(8), 868–876. doi: 10.1093/eurjhf/hft038.
- [10] Scrutinio, D., Ammirati, E., Guida, P., Passantino, A., Raimondo, R., Guida, V., et al. (2014) The ADHF/NT-proBNP risk score to predict 1-year mortality in hospitalized patients with advanced decompensated heart failure. *J. Heart Lung Transplant.*, 33(4), 404–411. doi: 10.1016/j.healun.2013.12.005.

Сведения об авторе:

Кремзер А. А., канд. мед. наук, доцент каф. клинической фармакологии, фармации, фармакотерапии и косметологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Відомості про автора:

Кремзер О. О., канд. мед. наук, доцент каф. клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії та косметології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about the author:

Kremzer A. A., Dr.hab., Associate Professor, the Department of Clinical Pharmacology, Pharmacy and Pharmacotherapy with the Course of Cosmetology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

E-mail: kremzer@gmail.com

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Поступило в редакцию / Received: 27.01.2017

После доработки / Revised: 03.02.2017

Принято в печать / Accepted: 09.02.2017