УДК 616.12-008.46+616.153
DOI: http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.2.1122

Біологічні маркери та їх застосування при серцевій недостатності
Консенсус Всеукраїнської асоціації кардіологів України, Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності та Української асоціації фахівців з невідкладної кардіології

Робоча група: Л.Г. Воронков, О.Є. Березін (модератори), В.Ю. Жарінова, В.М. Жебель, О.А. Коваль, Ю.С. Рудик, О.М. Пархоменко, В.Й. Целуйко

Наведений консенсус присвячений обговоренню місця і ролі різних підходів до діагностики, стратифікації ризику та індивідуалізованої терапії пацієнтів із серцевою недостатністю (СН), які засновані на визначенні концентрацій біологічних маркерів, що відображають різні патофізіологічні стадії розвитку СН. Практичні рекомендації з використання біологічних маркерів при СН, що є актуальними, були введені з урахуванням категорій доказовості *(табл. 1)* та сили рекомендацій *(табл. 2)* після погодженого рішення експертів нашої країни (категорія доказів С), прийнятого на підставі ретельного аналізу даних досліджень у цій галузі. З цією метою опрацьовано дані, опубліковані за останні 5 років у вітчизняній та зарубіжній літературі, а також рекомендації зарубіжних консенсусів з діагностики, прогнозування та лікування гострої і хронічної серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів (European Cardiology Society, 2016), Американської колегії кардіологів / Американської серцевої асоціації та Американської асоціації із серцевої недостатності (American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America, 2017).

Консенсус адресований, насамперед, сімейним лікарям, лікарям-терапевтам і кардіологам поліклініки та стаціонарів, анестезіологам, лікарям відділень інтенсивної терапії, клінічним фармакологам, викладачам медичних вищих навчальних закладів, а також лікарям інших спеціальностей. Він може бути основою при розробленні стандартів надання медичної допомоги населенню України. У консенсусі головну увагу приділено практично орієнтованому вибору біологічних маркерів, які мають потужні властивості при встановленні первинного діагнозу СН, прогностичний потенціал при стратифікації хворих із високим ризиком маніфестації СН і прогнозуванні перебігу СН на амбулаторному та госпітальному етапах лікування.

Вступ

СН розглядають як одну з найважливіших причин передчасної смерті в пацієнтів зі встановленим серцево-судинним захворюванням [1]. Поширеність СН має стійку тенденцію до зростання в усьому світі, незважаючи на значний прогрес у профілактиці й лікуванні серцево-судинних хвороб протягом двох останніх десяти-

Воронков Леонід Георгійович, д. мед. н., проф., зав. відділу
03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5
E-mail: lgvoronkov@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 26 березня 2019 р.

© Л.Г. Воронков, О.Є. Березін, В.Ю. Жарінова, В.М. Жебель, О.А. Коваль, Ю.С. Рудик, О.М. Пархоменко, В.Й. Целуйко, 2019

Таблиця 1
Категорії доказовості для введення до клінічних рекомендацій

Категорія доказовості	Джерело доказовості	Визначення
A	Рандомізовані контрольовані дослідження	Докази базуються на результатах добре спланованих рандомізованих досліджень, проведених за участю достатньої кількості пацієнтів, необхідних для отримання достовірних результатів. Можуть бути обґрунтовано рекомендовані для широкого застосування
B	Рандомізовані контрольовані дослідження	Докази базуються на результатах рандомізованих контрольованих досліджень, однак кількість залучених пацієнтів недостатня для вірогідного статистичного аналізу. Рекомендації можуть бути поширені на обмежену популяцію
C	Нерандомізовані клінічні дослідження	Докази базуються на результатах нерандомізованих клінічних досліджень, проведених за участю обмеженої кількості пацієнтів

Таблиця 2
Клас (сила) рекомендацій

Клас (сила) рекомендацій	Співвідношення користь / ризик	Визначення
I (значна сила)	Користь >>> ризик	Рекомендоване втручання, вид лікування, без сумніву, корисні й ефективні
IIa (помірна сила)	Користь >> ризик	Дані на користь ефективності рекомендованого втручання або виду терапії переважують протилежну думку
IIb (низька сила)	Користь ≥ ризик	Дані на користь ефективності рекомендованого втручання або виду терапії менш очевидні та мають суперечливий характер
IIIa (помірна сила)	Користь = ризик	Користь, ефективність рекомендованого втручання, терапії не підтверджена в дослідженнях
IIIb (значна сила)	Користь < ризик	Втручання може принести шкоду

літь. Крім того, формування хронічної СН характеризується високим рівнем ургентної госпіталізації, пов'язаної з великими фінансовими витратами для системи охорони здоров'я. Сучасні клінічні рекомендації різних медичних асоціацій високого рівня репутації надають великого значення вдосконаленню методів ранньої діагностики, профілактики та індивідуалізованого лікування СН [2]. Передбачається, що біологічні маркери, які свідчать про різні патофізіологічні стадії СН, зберігають своє значення як потужний інструмент діагностики гострої і хронічної СН, стратифікації пацієнтів у групи високого ризику виникнення та прогресування СН, а також як імовірний предиктор ефективності лікування СН [3, 4].

Традиційні біологічні маркери серцевої недостатності

До теперішнього часу чинні клінічні рекомендації Європейського товариства кардіологів (ECS, 2016) [1] і об'єднані рекомендації Американської колегії кардіологів, Американської серцевої асоціації, Асоціації фахівців із серцевої недостатності (ACC/AHA/HFSA, 2017) [5] припускають можливість використання в рутинній клінічній практиці досить обмеженої кількості біологічних маркерів, щодо яких отримано сприятливі дані у великих рандомізованих контрольованих дослідженнях за участю пацієнтів з документованою СН або високим ризиком її маніфестації *(табл. 3)*. Існують докази поліпшення рівня первинної діагностики гострої та

Таблиця 3

Сучасні рекомендації з використання біомаркерів для діагностики та лікування гострої і хронічної СН

Мета застосування	Групи пацієнтів	Клас рекомендацій	Рівень доказів
НУП (МНУП, NT-proBNP або MR-proANP)			
Підтвердження діагнозу СН	Пацієнти з прогресуванням диспное і підозрою на гостру або хронічну СН	I	A
	Пацієнти з раптово виниклою задишкою і підозрою на гостру або хронічну СН, коли етіологію диспное не встановлено	I	A
	Пацієнти з підозрою на гостру СН	IIb	C
Заперечення діагнозу СН	Амбулаторні пацієнти з підозрою на СН	I	A
Прогнозування перебігу СН	Пацієнти з підтвердженою СН	I	A
	Госпіталізовані пацієнти з гострою СН	I	A
	Пацієнти з СН безпосередньо перед виписуванням з лікарні	IIa	B
Стратифікація ризику СН	Пацієнти з високим ризиком маніфестації СН	IIa	B
Біомаркер-контрольована терапія	Амбулаторні пацієнти з хронічною СН	IIa	B
Біомаркери міокардіального ушкодження (високочутливі кардіальні тропоніни T/I)			
Стратифікація ризику СН	Пацієнти з підтвердженою гострою або хронічною СН	I	A
	Пацієнти з гострою СН	I	A
Біомаркери кардіального фіброзу (галектин-3)			
Прогнозування перебігу СН	Амбулаторні пацієнти з хронічною СН	IIb	B
	Госпіталізовані пацієнти з гострою або хронічною СН	IIb	A
	Пацієнти з СН безпосередньо перед виписуванням з лікарні	IIa	B
Біомаркери запалення та кардіального фіброзу (sST2)			
Прогнозування перебігу СН	Пацієнти зі встановленою СН	I	A
	Госпіталізовані пацієнти з гострою або хронічною СН	I	A
	Пацієнти з СН безпосередньо перед виписуванням з лікарні	IIa	B

СН – серцева недостатність; НУП – натрійуретичні пептиди; МНУП – мозковий натрійуретичний пептид; NT-proBNP – N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду; MR-proANP – середньо-регіонарний пропептид передсердного НУП; sST2 – розчинний рецептор супресора туморогенності-2.

хронічної СН, стратифікації ризику виникнення та/або прогресування СН і поліпшення прогнозу СН незалежно від її етіології, клінічної форми або фенотипу (СН зі зниженою (< 40 %) / збереженою (≥ 50 %) / середньою (40–49 %) фракцією викиду) при застосуванні біомаркерів біомеханічного стресу (натрійуретичні пептиди, НУП), міокардіального фіброзу (галектин-3, розчинний

супресор рецептора туморогенності-2) і міокардіального пошкодження (високочутливі кардіальні тропоніни T/I) [5–7].

Натрійуретичні пептиди

Сімейство НУП представлено передсердним НУП (ПНУП), мозковим НУП (МНУП), ендотеліальним НУП (С-тип НУП), а також D-типом НУП, роль якого вивчається. ПНУП та МНУП активно вивільняються кардіоміоцитами у відповідь на біомеханічне розтягнення, «перевантаження» об'ємом, міокардіальне пошкодження, а також у результаті впливу низки інших чинників: ішемія / реперфузія / некроз, метаболічне або токсичне пошкодження, мембранна нестабільність, запалення та опромінення [8]. С-тип НУП активно секретується ендотеліоцитами судин унаслідок ефекту демпфірування судинної стінки та безпосереднього впливу інших чинників, таких як ангіотензин II, ендотелін-1, вазопресин, фактор некрозу пухлин α, інтерлейкін-2. З біологічної точки зору система НУП є фізіологічним антагоністом симпатоадреналової (САС) та ренін-ангіотензинової (РАС) систем, яка відповідає за ко-регуляцію діурезу / натрійурезу, електролітний гомеостаз, люситропізм, вазодилатацію, а також безпосередньо супресує непрямі тканинні ефекти САС та РАС, а саме: пригнічує проліферацію, диференціювання, клітинний ріст та міграцію, апоптоз, накопичення позаклітинного матриксу, протидіє фіброзу, запаленню та має органопротекторні властивості. Біологічні ефекти ПНУП та МНУП забезпечуються зв'язуванням з відповідними НУП-рецепторами типу А. Останні широко виражені на поверхні багатьох клітин, у тому числі в клітинах нирок, наднирників, серця, легень, ендотелію та в гладенькій мускулатурі судин і ЦНС, а також пов'язані з цГМФ [9].

Ген, відповідальний за синтез МНУП, локалізується в дистальному відділі короткого плеча першої хромосоми, трохи вище від відповідного гена, який кодує продукцію ПНУП. Необхідно відзначити, що в секреторних гранулах кардіоміоцитів передсердь і шлуночків синтезований ПНУП співіснує з попередником МНУП, який складається зі 108 амінокислотних залишків. При цьому продукція, акумуляція та вивільнення МНУП не залежать від таких у ПНУП. Надалі попередник МНУП трансформується у власне МНУП і біологічно неактивний фрагмент – N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) [10].

Переважно деградація МНУП здійснюється неприлізином, який є нейтральною ендопептидазою. Поряд із МНУП неприлізин бере участь у кліренсі інших біологічно активних речовин, а саме брадикініну, ангіотензину II, лептину, адипонектину, вісфатину, роль яких при прогресуванні ХСН встановлено не в повному обсязі. Крім того, неприлізин запобігає формуванню ХСН-асоційованого амілоїду, основним фібрилярним компонентом якого є МНУП. Неактивні фрагменти метаболізму НУП мають нирковий кліренс та можуть визначатися у підвищених концентраціях у осіб похилого та старечого віку, а також у пацієнтів зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації [10, 11].

Кліренс С-НУП здійснюється за допомогою двох основних механізмів, а саме ендоцитозу з подальшою лізосомальною деградацією, модульованою С-типом рецепторів до НУП, а також за допомогою неспецифічної мембран-асоційованої нейтральної ендопептидази [11].

NT-фрагмент МНУП має більший період напіввиведення, ніж МНУП. Деградація NT-proBNP не пов'язана безпосередньо з активацією нейтральної ендопептидази і може здійснюватися іншими, менш вивченими ензиматичними шляхами. У цілому необхідно відзначити, що кліренс неактивних фрагментів НУП здійснюється переважно в печінці, нирках і легеневій тканині [12].

У здорових осіб МНУП визначається в дуже низьких концентраціях у периферійній крові. Період напіврозпаду пептиду в плазмі крові становить усього 20 хв. На відміну від ПНУП, концентрація МНУП у плазмі не має таких істотних варіацій у здорових осіб, хоча описані циркадні варіації секреції МНУП.

Міокардіальне розтягнення є основним тригером синтезу та вивільнення МНУП та ПНУП. Отже, у хворих із СН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) та в пацієнтів із гіпертрофією міокарда лівого шлуночка (ЛШ) з ізольованими релаксаційними порушеннями на тлі нормальної ФВЛШ вміст у плазмі обох представників системи НУП значно менший за такий у хворих з гострою СН або із хронічною СН зі зниженою ФВЛШ [13]. Тим не менш, у всіх хворих із СН або з гіпертрофією серця вміст у плазмі крові МНУП та ПНУП був статистично значуще вищий за нормальні значення. У *табл. 4* наведені дані про основні причини, які призводять до підвищення вмісту НУП.

Численними дослідженнями встановлено, що вміст у плазмі крові МНУП та NT-proBNP корелює з такими ехокардіографічними показниками діастолічної та систолічної функції, як кінцево-діастолічний тиск у лівому та правому шлуночках, фракція викиду лівого та правого шлуночків, E/e′, поздовжня та циркулярна деформація ЛШ та об'єм лівого передсердя [14, 15]. Встановлено, що концентрація МНУП та NT-proBNP відобра-

Таблиця 4

Потенційні причини щодо змін концентрації НУП у сироватці крові

Захворювання	Характер змін	Причини змін концентрації НУП	
		Первинні	Вторинні
Гостра та хронічна СН	↑↑↑	Біомеханічний міокардіальний стрес / перевантаження об'ємом	Зниження ШКФ, ішемія, метаболічне пошкодження міокарда
ГКС / ІМ	↑↑	Міокардіальне пошкодження	Перевантаження об'ємом, біомеханічний міокардіальний стрес, ішемія, некроз
Фібриляція / тріпотіння передсердь	↑↑	Секреція або вивільнення цитозольного пулу крізь мембрану кардіоміоцитів	Ішемія, біомеханічний міокардіальний стрес
Міокардит / кардіоміопатія	↑-↑↑↑	Міокардіальне пошкодження	Секреція або вивільнення цитозольного пулу крізь мембрану кардіоміоцитів унаслідок запалення, втрати селективності сарколеми, перевантаження об'ємом, біомеханічного міокардіального стресу
Гіпертрофія міокарда	↑	Секреція або вивільнення цитозольного пулу крізь мембрану кардіоміоцитів	Біомеханічний міокардіальний стрес
Кардіоверсія	↑	Міокардіальне пошкодження	Метаболічне ураження міокарда
Хіміотерапія при онкологічних захворюваннях	↑	Токсико-метаболічне ураження кардіоміоцитів	Біомеханічний міокардіальний стрес
Захворювання перикарда та вади серця	↑-↑↑	Секреція або вивільнення цитозольного пулу крізь мембрану кардіоміоцитів	Біомеханічний міокардіальний стрес, перевантаження об'ємом та тиском
Легенева гіпертензія	↑-↑↑	Секреція або вивільнення цитозольного пулу крізь мембрану кардіоміоцитів	Біомеханічний міокардіальний стрес, перевантаження об'ємом, ішемія
Серцево-судинна / торакальна хірургія	↑	Секреція або вивільнення цитозольного пулу крізь мембрану кардіоміоцитів	Біомеханічний міокардіальний стрес, ретенція рідини, перевантаження об'ємом, міокардіальне ураження
Вік	↑	Зниження ШКФ та ензиматичної деградації неприлізином	Біомеханічний міокардіальний стрес
Цукровий діабет	↑-↑↑	Зниження ШКФ та ензиматичної деградації неприлізином	Біомеханічний міокардіальний стрес, міокардіальне ураження, перевантаження об'ємом
ХОЗЛ	↑↑	Біомеханічний міокардіальний стрес, зниження ензиматичної деградації	Перевантаження об'ємом та тиском, ураження кардіоміоцитів
Ожиріння	↓	Підвищення ензиматичної деградації (глікозилювання – для NT-proBNP, неприлізин – для МНУП)	Підвищення ШКФ
Анемія	↑	Секреція або вивільнення цитозольного пулу крізь мембрану кардіоміоцитів	Метаболічне міокардіальне ураження, біомеханічий міокардіальний стрес, ішемія / гіпоксія
Ниркова дисфункція	↑	Зниження ШКФ	Біомеханічний міокардіальний стрес, метаболічне міокардіальне ураження
Критичні стани, сепсис, опіки, травми	↑-↑↑	Зниження ШКФ	Метаболічне міокардіальне ураження, біомеханічний міокардіальний стрес, ішемія / гіпоксія

ГКС – гострий коронарний синдром; ІМ – інфаркт міокарда; ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; МНУП – мозковий натрійуретичний пептид; NT-proBNP – N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду; ↑ – м'яке підвищення; ↑↑ – помірне підвищення; ↑↑↑ – значне підвищення; ↓ – зниження.

жає порушення релаксаційної функції міокарда незалежно від віку, статі, ниркової функції та індексу маси тіла. При цьому вміст у плазмі крові МНУП > 100 пг/мл та NT-proBNP > 600 пг/мл є незалежними предикторами діастолічної дисфункції [16].

В ICON study (International Collaboration on NT-proBNP) встановлено чутливість, специфічність, предикторну цінність NT-proBNP у хворих із гострою СН [17]. Отримані дані свідчили про те, що вміст NT-proBNP у плазмі крові менше 300 пг/мл у хворих із гострим диспное з чутливістю майже 90 % заперечує наявність гострої СН. При цьому достатня специфічність (97, 90 та 85 %) рівня NT-proBNP для підтвердження діагнозу гострої СН для осіб віком менше 50 років, 50–75 років та понад 75 років відповідно досягається при діагностичних точках розподілу вмісту цього біомаркера, які дорівнюють відповідно 450, 900 та 1800 пг/мл. Необхідно відзначити, що типовим для гострої СН є вміст NT-proBNP у плазмі крові, у понад 50 разів вищий за нормальні значення.

Чинні клінічні рекомендації Європейського товариства кардіологів (2016) з цього приводу [1] визначають 300 пг/мл для вмісту NT-proBNP з метою заперечення підозрюваного діагнозу гострої СН.

Після того як у клінічну практику увійшли блокатори рецепторів ангіотензину II та неприлізину (БРАН), NT-proBNP залишається єдиним біологічним маркером з групи НУП, концентрацію якого можна виміряти серійно протягом періоду лікування. Дійсно, неприлізин є нейтральною ендопептидазою, яка бере участь у деградації ПНУП, МНУП, С-НУП, а також інших пептидів, таких як брадикінін, апелін, ангіотензин II [18]. У результаті період напівжиття НУП зростає, й визначення їх концентрації відображає скоріше її кліренс, ніж тяжкість СН. Оскільки кліренс NT-proBNP не залежить від активності неприлізину, NT-proBNP є рекомендованим прогностичним біомаркером у хворих, які отримують терапію БРАН [19].

Для амбулаторних пацієнтів із підозрою щодо хронічної СН вміст NT-proBNP понад 125 пг/мл розглядається як такий, що підтверджує діагноз незалежно від ФВЛШ [20–24]. При цьому широкий спектр захворювань (фібриляція передсердь, гіпертрофія ЛШ, цукровий діабет, хронічне захворювання нирок, мозковий інсульт) можуть супроводжуватися м'яким підвищенням циркулюючого вмісту НУП, зокрема NT-proBNP, поза СН *(див. табл. 2)*. Водночас у хворих із абдомінальним ожирінням переважно за рахунок підвищення ендогенної активності неприлізину рівень НУП може бути менший за очікуваний [25–30].

Прогностична цінність НУП при СН є доведеною. Так, у дослідженні ValHeFT therapeutic trial (Valsartan Heart Failure Trial) вміст МНУП та NT-proBNP залишалися незалежними предикторами загальної смерті, серцево-судинної смерті та невідкладної госпіталізації хворих із СН зі зниженою ФВЛШ після корекції за віком, статтю, коморбідними станами та біохімічними показниками [31]. У дослідженні I-PRESERVE підвищення циркулюючого вмісту NT-proBNP у хворих із СН зі збереженою ФВЛШ було предиктором смертельних клінічних наслідків та повторної госпіталізації [32]. У субдослідженні PARADIGM trial (A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Active-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Enalapril on Morbidity and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction) встановлено, що в пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ та вихідним рівнем NT-proBNP понад 1000 пг/мл (n=51292) падіння концентрації NT-proBNP нижче 1000 пг/мл унаслідок лікування приводило до зменшення на 59 % кількості смертей та госпіталізацій порівняно з пацієнтами, в яких вміст NT-proBNP залишався стабільним [33]. Дослідження, у яких вивчали ефект терапії СН, що була контрольована за рівням НУП, зазвичай давали нейтральні результати, але значне зниження вмісту NT-proBNP у плазмі крові (20 % та більше) супроводжувалося поліпшенням клінічного стану, зниженням ризику повторних госпіталізацій та поліпшенням прогнозу [34, 35]. У деяких метааналізах підтверджено, що досягнення вмісту NT-proBNP менше 1000 пг/мл асоціюється з поліпшенням прогнозу СН [36, 37]. Крім того, в дослідженнях PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease) та STOP-HF (The St Vincent's Screening to Prevent Heart Failure) визначення початкового рівня НУП запобігає виникненню дисфункції ЛШ або маніфестної СН [38, 39].

Таким чином, рівень у плазмі крові МНУП та NT-proBNP є потужним біомаркером клінічного перебігу СН незалежно від її етіології, ФВЛШ, віку та статі хворих, наявності коморбідних станів. Підвищення концентрації МНУП та NT-proBNP тісно асоціюється з ризиком загальної та серцево-судинної смерті, ризиком госпіталізації внаслідок прогресування СН та потребує модифікації лікування СН.

Галектин-3

Галектин-3 являє собою розчинний β-галактозид-пов'язаний протеїн, який активно вивільнюється активованими мононуклеарами / фагоцитами внаслідок активації з боку прозапальних цитокінів [40]. Головною біологічною роллю галекти-

ну-3 є активація фібробластів для подальшого синтезу колагену позаклітинного матриксу [41]. Галектин-3 має здатність до розпізнавання молекул вуглеводів і колаген-подібних доменів, що дозволяє взаємодіяти з широким спектром позаклітинних матриксних протеїнів, цукрів, N-ацетиллактозів, а також негліколізованих молекул, таких як мембрано-асоційовані (CD11b / CD18 макрофагів) і позаклітинні рецептори (колаген IV типу) [42]. Крім того, галектин-3 переважно пов'язує матриксні гліколізовані протеїни, включаючи ламінін, фібронектин і тенасцин [43].

Галектин-3 експресується на поверхні мембран макрофагів, еозинофілів, нейтрофілів, мастоцитів, а також ідентифікується у складі тканин легенів, селезінки, шлунково-кишкового тракту, наднирників, сечоводів, яєчників. У фізіологічних умовах вміст останнього в нирках, серці, мозку, підшлунковій залозі та печінці мінімальний [42]. У міокарді хворих із СН галектин-3, ймовірно, є інтегральним протеїном, що забезпечує взаємодію різних індукторів серцево-судинного ремоделювання, зокрема, таких як трансформівний фактор росту-β, інтерферон-γ, ангіотензин II і альдостерон [44]. Є дані про здатність галектину-3 регулювати інтенсивність апоптозу і накопичення позаклітинного матриксу в різних тканинах за рахунок активації фібробластів, міофібробластів і макрофагів, а також брати участь у глікації внутрішньоклітинних протеїнів. Встановлено, що внутрішньоклітинні ефекти галектину-3 опосередковуються тетрапептид N-ацетил-Ser-Asp-Lys-Pro (N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro – ac-SDKP), який деградує при безпосередній участі ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Припускають, що позитивний вплив інгібіторів АПФ щодо реверсії серцево-судинного ремоделювання і гіпертрофії міокарда зокрема може бути обумовлений зниженням експресії ac-SDKP як вторинного месенджера галектину-3. Більше того, за рахунок супресії накопичення кінцевих продуктів глікації внутрішньоклітинних протеїнів шляхом зниження експресії тетрапептиду ac-SDKP інгібітори АПФ здатні надавати сприятливий вплив щодо «жорсткості» судинної стінки [42].

Попередні доклінічні та клінічні дослідження продемонстрували центральну роль галектину-3 в прогресуванні позаклітинного ремоделювання і накопиченні екстрацелюлярного матриксу, що сприяє фіброзу і порушенню глобальної контрактильної і релаксаційної здатності міокарда, що супроводжується підвищенням аритмогенної активності й дилатацією порожнин серця [44–47].

Підвищення експресії галектину-3 виявляється при гострій / гостро декомпенсованій і хронічній СН незалежно від її фенотипу й етіології [44]. Разом з тим, у загальній популяції надмірний рівень галектину-3 зазвичай детектується у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями і високим ризиком маніфестації СН [45].

Встановлено, що при гострій та хронічній СН концентрація галектину-3 в периферійній крові позитивно корелює з рівнем NT-proBNP, сироватковими маркерами екстрацелюлярного ремоделювання (амінотермінальний пропетид проколагену типу I і типу III, матриксна металопротеїназа (ММП)-2, тканинний інгібітор ММП-1) і негативно – зі швидкістю клубочкової фільтрації [45]. Однак взаємозв'язку між галектином-3, віком пацієнтів і циркулюючим пулом кардіальних тропонінів не виявлено [46]. Хоча експресія галектину-3 зростає пропорційно до тяжкості СН, діагностична цінність NT-proBNP виявилася кращою за таку, що встановлена для галектину-3 [47]. Навпаки, прогностична цінність короткострокового прогнозу з урахуванням усіх випадків повторної госпіталізації внаслідок прогресування СН, рівня загальної і серцево-судинної смерті для галектину-3 виявилася вищою порівняно з такою у NT-proBNP [48].

Галектин-3 є досить чутливим біомаркером високого ризику загальної смерті, серцево-судинної смерті і клінічних подій, асоційованих із прогресуванням СН. Разом з тим, у ході рандомізованих клінічних досліджень не доведено жодних переваг галектину-3 порівняно з NT-proBNP, розчинним рецептором супресора туморогенності (sST2), фактором зростання / диференціювання-15 і високочутливим С-реактивним протеїном щодо можливості прогнозувати серцево-судинну смерть і смерть унаслідок прогресування СН [48–50]. З іншого боку, комбінація МНУП і галектину-3 у хворих із хронічною СН більш точно відображає ризик настання смертельних подій, ніж кожен із цих біомаркерів окремо [51–55]. У пацієнтів з позитивною відповіддю на лікування СН не виявлено суттєвої динаміки вмісту галектину-3 в крові, тоді як концентрація NT-proBNP статистично значуще знижувалася [54, 55].

Розчинний супресор рецептора туморогенності-2

Супресор рецептора туморогенності-2 (ST2) належить до сімейства рецепторів інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), який представлено у мембрано-асоційованій (ST2L) і розчинній (sST2) формах. Як мультифункціональний протеїн, ST2 взаємодіє зі своїм лігандом ІЛ-33 і через експресію міокардіальної мРНК, що залежить від прозапальних Th1-цитокінів (фактор некрозу пухлин α, інтерлейкін-1β, інтерлейкін-2, інтерлейкін-4, інтерферон-γ),

сприяє гіпертрофії міокарда, збільшенню позаклітинного фіброзу, дилатації порожнин серця і зниженню контрактильних / релаксаційних якостей міокарда [56].

sST2 розглядається як біомаркер міокардіального фіброзу і біомеханічного стресу, який має високу предикторну цінність щодо серцево-судинних подій у пацієнтів з гострою та хронічною СН [57]. Дійсно, рівень циркулюючого sST2 при гострій і гостро декомпенсованій СН достовірно перевищує такий при асимптомній дисфункції міокарда і при маніфестній хронічній СН [58]. При цьому досягнення еуволемічного стану і реверсія клінічних ознак СН супроводжуються суттєвим зниженням концентрації sST2 у крові хворих [59, 60]. Встановлено, що вміст sST2 у плазмі крові пацієнтів з маніфестною СН незалежно від її етіології позитивно корелює з концентраціями МНУП і фактора росту / диференціювання-15 [61].

Важливо, що порівняно з іншими біологічними маркерами, включаючи НУП, галектин-3, фактор росту / диференціювання-15, sST2 відрізняється найменшою біологічною варіабельністю [62]. Вміст sST2 понад 35 нг/мл зберігає своє прогностичне значення щодо загальної смерті, серцево-судинної смерті і ризику госпіталізації внаслідок СН незалежно від етіології та фенотипу гострої та хронічної СН [63]. Разом з тим, рівень sST2 при виписуванні пацієнтів з СН зі стаціонару (після досягнення еуволемічного стану і клінічної стабілізації) має вищий предикторний потенціал для повторної госпіталізації, ніж концентрація sST2 у день госпіталізації [64, 65]. Хоча обидва біологічні маркери фіброзу (галектин-3 і sST2) є предикторами клінічних подій, пов'язаних із СН (повторні госпіталізації, декомпенсація і смерть), пряме порівняння sST2 і галектину-3 показує переваги sST2 перед останнім [18]. Водночас sST2 і галектин-3 демонструють набагато вищий прогностичний потенціал, ніж НУП, у пацієнтів з хронічною СН [66–68].

Високочутливі кардіальні тропоніни Т/І

Клінічне значення підвищення плазмового пулу тропонінів Т/І для пацієнтів з гострою або хронічною СН без інфаркту міокарда або гострого коронарного синдрому зазвичай розглядалося у фокусі збільшення ризику серцево-судинної і загальної смерті, смерті від СН та інших кардіоваскулярних подій [69]. Прогресування СН супроводжується інтенсифікацією процесів серцево-судинного ремоделювання, зміною цитоархітектоніки і просторовою конфігурацією порожнин серця, гіпертрофією й апоптозом кардіоміоцитів, експансією позаклітинного колагенового матриксу, субклінічною субендокардіальною ішемією із періваскулярною запальною реакцією. Ці процеси можуть надавати індукуючий вплив як на активну секрецію вільної фракції тропонінів Т/І, так і на вивільнення пов'язаної з міофібрилами фракцій після порушення структури мембран кардіоміоцитів. Встановлено, що у хворих із СН рівень тропоніну Т позитивно корелює з іншими маркерами біомеханічного стресу міокарда, особливо зі вмістом NT-proBNP, МНУП і NT-proANP [70, 71]. Крім того, необхідно враховувати і той факт, що в пацієнтів з хронічною або гострою СН при супутній нефропатії, особливо зі швидкістю клубочкової фільтрації менше 35 мл/(хв · 1,73 м^2), рівень циркулюючих тропонінів Т/І практично завжди вищий від референсних значень [72–74].

Вивчення поширеності й прогностичної значущості елевації циркулюючої фракції тропонінів у пацієнтів (n=364) з гострою СН, не пов'язаною з інфарктом міокарда або гострим коронарним синдромом, було проведено в ході проспективного багатоцентрового дослідження FINN-AKVA [75]. Результати показали, що в перші 48 год після госпіталізації серед хворих з гострою СН підвищення рівня циркулюючої форми тропоніну I (cTnI) і тропоніну Т (cTnT) вище від референсних значень реєструвалися відповідно у 51,1 і 29,7 % випадків. При цьому в «тропонін-позитивних» пацієнтів спостерігали майже дворазове підвищення ризику виникнення смертельних подій протягом 6 місяців спостереження (для cTnI відносний ризик дорівнює 2,0; 95 % довірчий інтервал – 1,2–3,5; p=0,01 і для високочутливого тропоніну Т відносний ризик – 2,6; 95 % довірчий інтервал – 1,5–4,4; p=0,0006). Для популяції пацієнтів із хронічною СН більшість досліджень демонструє тісний взаємозв'язок рівня тропонінів Т/І не стільки з показниками виживаності та смертності, скільки з іншими клінічними кінцевими точками, такими як ризик виникнення гостро декомпенсованої СН, потреба в невідкладній госпіталізації або трансплантації серця [76], а також показниками кардіогемодинаміки (ФВЛШ, систолічний тиск у легеневій артерії) і маркерами нефропатії (цистатин С, ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів). Таким чином, високочутливі кардіальні тропоніни розглядаються як предиктори несприятливого перебігу СН.

Клінічні рекомендації з використання біологічних маркерів у хворих із високим ризиком виникнення або прогресування СН

І. Визначення біомаркерів з метою оцінки ризику виникнення СН

Мета рекомендації: Використання НУП з метою прогнозування ризику виникнення або прогресування СН.

• **Рекомендація:** Для пацієнтів з ризиком розвитку СН, визначення рівня НУП може бути корисним для запровадження терапії, яка спрямована на запобігання розвитку та прогресування дисфункції ЛШ (систолічної або діастолічної) (клас рекомендації – IIa, рівень доказів – B).

Обґрунтування. У великому мультицентровому дослідженні STOP-HF (The St Vincent's Screening to Prevent Heart Failure) пацієнти з ризиком виникнення СН, які були ідентифіковані за наявністю цукрового діабету, артеріальної гіпертензії або іншого серцево-судинного захворювання, але без встановленої систолічної дисфункції ЛШ або маніфестної СН на початковому етапі, були рандомізовані для отримання терапії під контролем рівнів МНУП або звичайної терапії. Учасники групи, що досліджувалася, з рівнями МНУП ≥ 50 пг/мл були обстежені з використанням ехокардіографії та скеровані до фахівця, який прийняв рішення про подальше дослідження та лікування. Первинний скринінг вмісту МНУП зменшив комбіновану кінцеву точку безсимптомної дисфункції ЛШ (систолічної або діастолічної) та вперше виявленої СН. Аналогічно в іншому невеликому дослідженні PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease) прискорене титрування антагоністів РАС і β-адреноблокаторів знижувало кількість серцево-судинних подій у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу і підвищеними рівнями NT-proBNP, але без серцевих захворювань на початковому етапі. Розробка стандартизованої стратегії моніторингу та втручання у пацієнтів з ризиком СН потребує подальшого вдосконалення через різні визначення ризику СН, неоднорідність поширеності в різних групах хворих та наявність різних коморбідних станів.

Джерело інформації: [28, 29].

II. Діагностика СН із використанням біомаркерів

Мета рекомендації: Поліпшення діагностики СН шляхом визначення рівня НУП.

• **Рекомендація:** У хворих із диспное вимірювання вмісту НУП є корисним для поліпшення первинної діагностики СН або заперечення діагнозу СН, якщо він не є очевидним та/або якщо глобальна ФВЛШ становить понад 40 % (клас рекомендації – I, рівень доказів – A).

Обґрунтування: Визначення НУП забезпечує додатковий діагностичний потенціал при первинній діагностиці хронічної СН, особливо коли етіологія диспное не є встановленою та глобальна ФВЛШ понад 40 %. В ургентних умовах вміст НУП зазвичай має вищу чутливість, ніж специфічність, і може бути більш корисним для заперечення діагнозу СН. Хоча нижчі значення НУП заперечують наявність СН і вищі значення мають достатньо високу позитивну прогностичну цінність для діагностики СН, клініцисти повинні усвідомлювати, що помірне підвищення рівнів у плазмі крові МНУП та NT-proBNP може бути пов'язано з широким спектром не лише кардіальних, а й некардіальних причин. Оптимальною концентрацією NT-proBNP, що заперечує СН, є 300 пг/мл для осіб середнього віку загальної популяції. Однак із підвищенням віку хворих оптимальний вміст NT-proBNP, який заперечує СН, підвищується та становить 450 пг/мл для осіб віком 40–49 років, 900 пг/мл для осіб віком 50–74 років та 1800 пг/мл для осіб віком понад 75 років.

Джерело інформації: [21–30].

III. Стратифікація ризику та прогноз СН із використанням біомаркерів

1. Мета рекомендації: Визначення біомаркерів щодо прогнозування перебігу та стратифікації ризику виникнення СН.

• **Рекомендація:** Вимірювання вмісту НУП (МНУП або NT-proBNP) є корисним для уточнення прогнозу та тяжкості хронічної СН (клас рекомендації – I, рівень доказів – A).

• Вимірювання вмісту НУП (МНУП або NT-proBNP) та/або високочутливих кардіальних тропонінів T або I безпосередньо при госпіталізації є корисним для визначення прогнозу у хворих із гострою СН або з гострою декомпенсацією хронічної СН (клас рекомендації – I, рівень доказів – A).

Обґрунтування: Вищі рівні НУП у периферійній крові пацієнтів з гострою або декомпенсацією хронічної СН при госпіталізації зазвичай пов'язані з більшим ризиком клінічних подій, включаючи смерть від усіх причин і серцево-судинну смерть. Аналогічним чином, аномальні рівні високочутливого циркулюючого тропоніну T/I зазвичай встановлюються в пацієнтів з гострою СН, часто без очевидної ішемії міокарда або ішемічної хвороби серця, і це пов'язано з гіршими клінічними результатами і вищим ризиком смерті.

Дослідження показали високу додаткову прогностичну цінність визначення НУП та високочутливих тропонінів T/I, доданих до стандартних підходів щодо оцінки ризику серцево-судинних ускладнень. Проте визначення рівня галектину-3 або sST2 не підвищувало прогностичну цінність моделей, створених на підставі оцінки вмісту НУП у хворих з гострою СН. Крім того, існували відмін-

ності в моделях прогнозування ризику, точках аналізу та тривалості спостереження. Крім того, не всі пацієнти можуть потребувати вимірювання біомаркерів для прогнозування, особливо якщо в них уже встановлено діагноз СН та ризик короткострокового перебігу є очевидним. Тому визначення НУП і високочутливих тропонінів Т/І для додаткового прогнозування не повинні перешкоджати встановленій клінічній практиці. При цьому індивідуалізований підхід щодо прогнозування виникнення та перебігу СН у кожного пацієнта має першорядне значення.

Джерело інформації: [17, 48–50, 65].

2. Мета рекомендації: Визначення предикторної цінності біомаркерів протягом періоду госпіталізації.

- **Рекомендація**: Протягом періоду госпіталізації у зв'язку із СН визначення НУП може бути корисним для прогнозування подальшого перебігу СН на амбулаторному етапі спостереження (клас рекомендації – IIa, рівень доказів – B).

Обґрунтування: Рівні НУП у периферійній крові при госпіталізації і їх відносна зміна під час стаціонарного лікування є сильними предикторами ризику смерті або повторної госпіталізації у хворих зі встановленим діагнозом СН, які є госпіталізованими. Низкою клінічних досліджень показано, що рівень НУП при госпіталізації мав вищу прогностичну значущість, ніж клінічні змінні при лікуванні. Пацієнти з СН з вищими рівнями НУП при госпіталізації та ті з них, які не мають зниження рівня НУП протягом стаціонарного лікування, мають гірші віддаленні результати. Хоча спостереження або ретроспективні дослідження показали, що пацієнти зі зменшенням вмісту НУП мали кращі результати, ніж ті, які не мали жодних змін або з підвищенням біомаркерів, значення або відносна зміна цих біомаркерів під час госпіталізації не були детально вивчені в проспективному широкомасштабному дослідженні. Клінічна оцінка та дотримання правил терапії СН під контролем біомаркерів, яка передбачає необхідність проведення серійних і повторних вимірювань рівня NT-proBNP під час госпіталізації та амбулаторного етапу лікування, потребує детальнішого вивчення та вдосконалення [31–39].

3. Мета рекомендації: Визначення предикторної цінності біомаркерів міокардіального пошкодження, міокардіального фіброзу та запалення щодо ризику смерті та госпіталізації, який безпосередньо пов'язаний із перебігом СН.

- **Рекомендація:** У пацієнтів із хронічною СН додаткове визначення вмісту біомаркерів міокардіального пошкодження (високочутливі тропоніни) та міокардіального фіброзу / запалення (sST2, галектин-3) може бути корисним для уточнення ризику несприятливого перебігу СН (клас рекомендації – IIb, рівень доказів – B).

Обґрунтування: Біомаркери фіброзу, запалення та пошкодження міокарда (розчинний рецептор ST2, галектин-3, високочутливого серцевого тропоніну) є предиктором госпіталізації і смерті у хворих із СН, а також підвищують прогностичну цінність НУП. Комбінація біомаркерів може виявитися інформативнішою, ніж використання окремих біомаркерів. Додаткове визначення sST2 до НУП може бути інформативнішим, ніж галектин-3, у хворих із хронічною СН на стаціонарному та/або амбулаторному етапах лікування [52, 53, 61, 64].

Алгоритми визначення діагнозу та ризику несприятливих подій у хворих із СН на підставі вимірювання вмісту біологічних маркерів

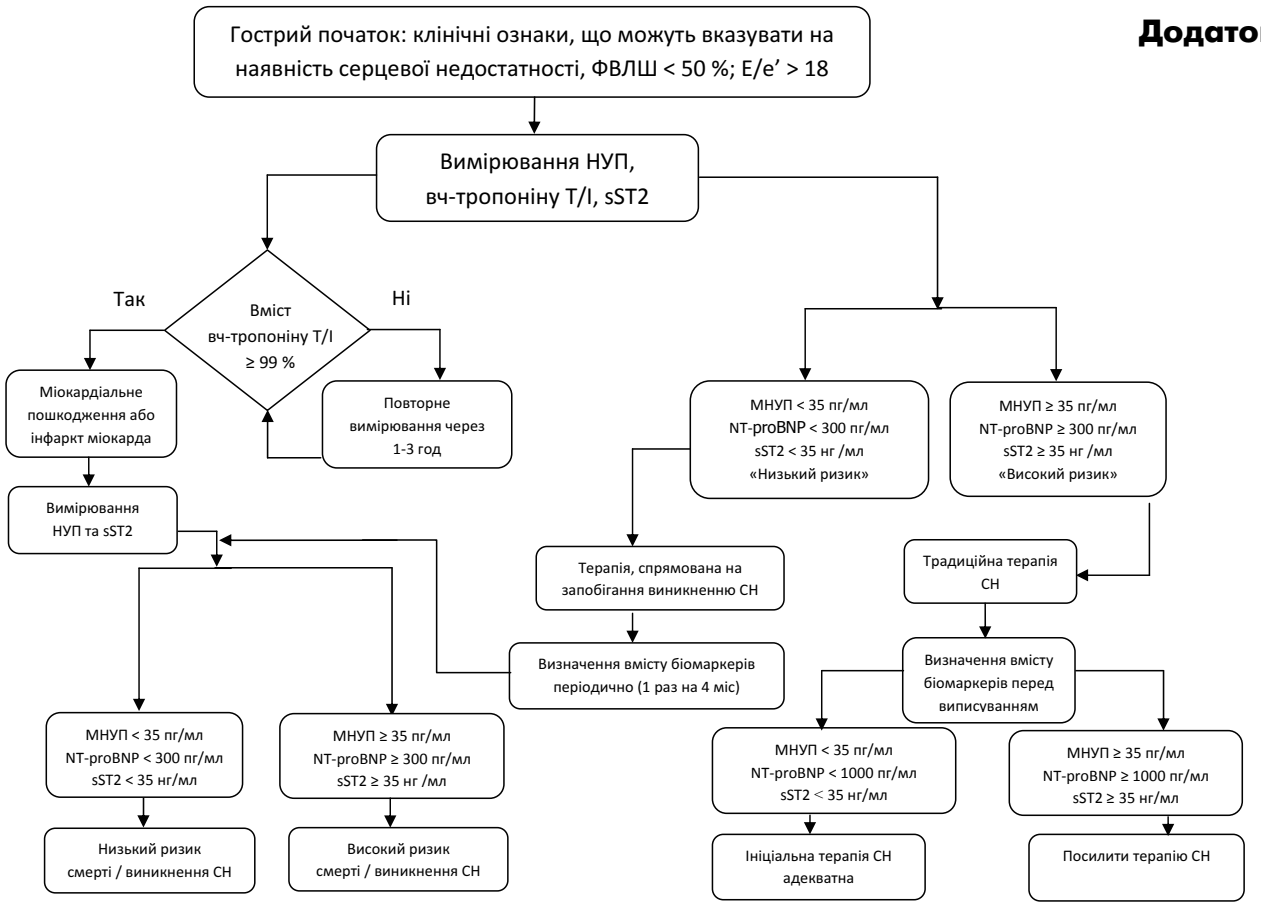
Алгоритми наведено в додатку до статті.

Висновки

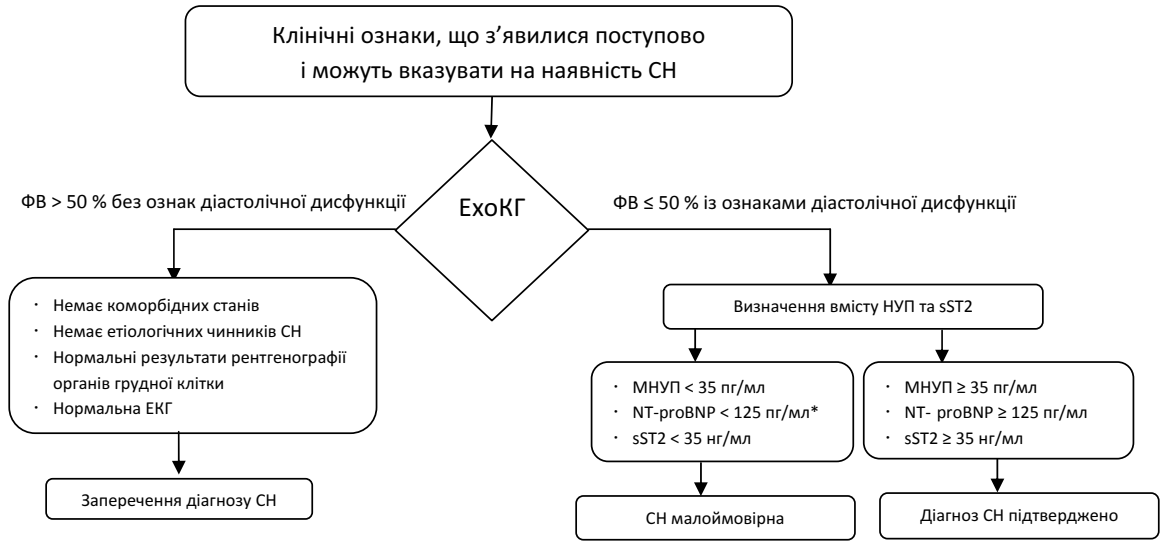
Визначення вмісту НУП у плазмі крові рекомендовано для встановлення первинного діагнозу СН із середньою та збереженою ФВЛШ, визначення ризику маніфестації СН, зокрема діастолічної дисфункції ЛШ, а також з метою оцінки ризику несприятливого перебігу СН на стаціонарному та амбулаторному етапах лікування. НУП можуть бути визначені з метою вдосконалення індивідуальної стратегії попередження СН, а також серійне вимірювання НУП у поєднанні з sST2 може бути використано для верифікації клінічної ефективності лікування СН на амбулаторному етапі. Високочутливі тропоніни Т/І можуть бути використані як додатковий до НУП фактор ризику несприятливого прогнозу у хворих із гострою СН у день госпіталізації. Клінічні протоколи із використанням НУП, високочутливих тропонінів Т/І та sST2 потребують детальнішого вивчення та вдосконалення.

Зі списком літератури можна ознайомитися в редакції і на сайті журналу: **www.ucardioj.com**

Додаток

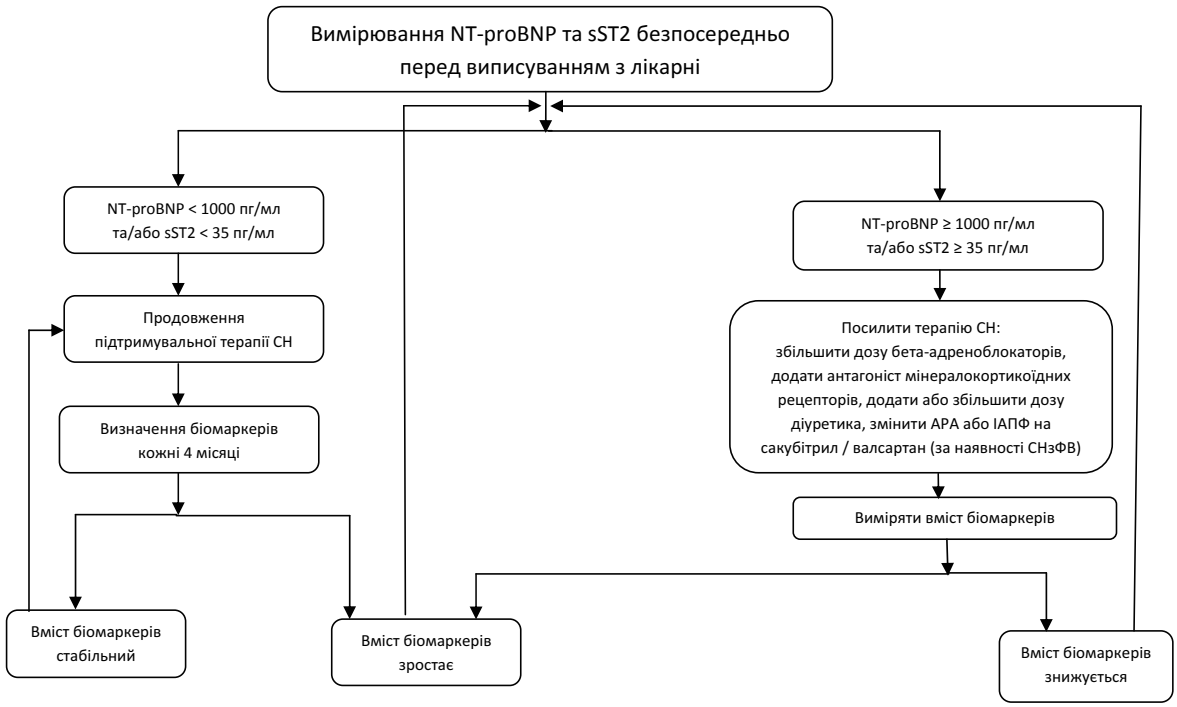


Алгоритм 1. **Стратифікація ризику перебігу гострої або декомпенсації хронічної СН на госпітальному етапі (рівень доказів С).**



* – Вміст NT-proBNP має бути інтерпретований залежно від віку хворих	
Популяція хворих	Оптимальна точка розподілу для NT-proBNP
Рівень, що заперечує ймовірність СН у загальній популяції	300 пг/мл
< 50 років	450 пг/мл
50–75 років	900 пг/мл
> 75 років	1800 пг/мл

Алгоритм 2. **Визначення діагнозу СН із використанням біомаркерів (рівень доказів С).**



Алгоритм 3. **Стратегія лікування СН під контролем вмісту біомаркерів у периферійній крові (рівень доказів С).**