

Точность и предсказуемая ценность новой шкалы оценки риска наступления неблагоприятного исхода, основанной на измерении уровня циркулирующих биомаркеров, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью



А. Е. Березин, А. А. Кремзер

Запорожский государственный медицинский университет

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

Материалы и методы. В исследовании проспективным методом изучена частота возникновения фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, а также частота наступления смертельного исхода от любых причин в когорте 388 пациентов с ХСН на протяжении 3 лет наблюдения. Измерены уровни циркулирующего N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), галектина-3, высокочувствительного С-реактивного протеина (С-РП), остеопротегерина и его растворимого рецептора sRANKL, остеоопонтина, остеоонектина, адипонектина, эндотелиальных апоптотических микрочастиц (ЭАМ) и эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК).

Результаты и обсуждение. Медиана периода наблюдения за пациентами, включенными в исследование, составила 2,76 года (размах — 1,8—3,4 года). В течение этого периода зарегистрировано 285 сердечно-сосудистых событий, в том числе 43 смертельных случая и 242 повторных госпитализации. Независимыми предикторами возникновения неблагоприятных клинических исходов у больных ХСН являются NT-proBNP, галектин-3, высокочувствительный С-РП, остеопротегерин, отношение sRANKL/остеопротегерин, уровень циркулирующих ЭПК CD14⁺CD309⁺Tie2⁺, ЭАМ и отношение ЭАМ/ЭПК CD14⁺CD309⁺. Индекс величины сердечно-сосудистого риска рассчитывали путем математического суммирования рангов всех независимых предикторов, которые встречались у пациентов, включенных в исследование. Полученные данные показали, что средняя величина индекса сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХСН составляет 3,17 ед. (95% доверительный интервал — 1,65—5,10). 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. Новая оригинальная шкала оценки риска неблагоприятных клинических исходов у пациентов с ХСН превосходит по своей прогностической ценности Seattle Heart Failure Model, Heart Failure Risk Calculator, National Heart Care Projecta независимо от продолжительности наблюдения, а также Barcelona Bio-HF при двух- и трехлетних наблюдениях.

Выводы. Шкала оценки риска возникновения фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, построенная на основе измерения циркулирующих биомаркеров (NT-proBNP, галектин-3, высокочувствительный С-РП, остеопротегерин, ЭАМ и отношение ЭАМ/ЭПК CD14⁺CD309⁺), позволяет достаточно достоверно прогнозировать вероятность выживания пациентов с ХСН независимо от их возраста, гендерной принадлежности, состояния контрактильной функции миокарда левого желудочка и количества коморбидных состояний.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, биологические маркеры, сердечно-сосудистый риск, предсказуемая ценность.

Статья надійшла до редакції 10 листопада 2014 р.

Березін Олександр Євгенович, д. мед. н., проф. кафедри 69000, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26

© О. Е. Березін, О. О. Кремзер, 2014

Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной инвалидизации и смертности в большинстве стран мира [15]. При этом частота развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) прогрессивно возрастает, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста [15, 19]. В настоящее время использование биологических маркеров, отражающих различные стороны патогенеза ХСН, рассматривают как приоритетное направление для идентификации пациентов высокого риска наступления неблагоприятных клинических событий, а также проведения биомаркер-контролируемой терапии [17, 25]. Поскольку биологические маркеры, такие как натрийуретические пептиды, галектин-3, С-реактивный протеин (С-РП), матриксные металлопротеиназы, отражают различные стороны патогенеза ХСН, использование мультимаркерных систем, повышающих чувствительность теста без потери его специфичности, может оказаться весьма целесообразным [7, 8, 24]. Оптимальная комбинация биомаркеров может дать больше преимуществ в создании наиболее адекватной прогностической модели для пациентов с ХСН [1, 2]. Открытым остается вопрос о том, комбинация каких именно биомаркеров является наиболее предпочтительной для создания прогностических моделей.

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

Материалы и методы

В исследовании проспективным методом изучена частота возникновения фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, включая повторные госпитализации, а также частота наступления смертельного исхода от любых причин в когорте 388 пациентов с ХСН на протяжении 3 лет наблюдения. Размер выборки был рассчитан с помощью онлайн-калькулятора <http://www.nss.gov.au/nss/home.nsf/pages/Sample+size+calculator> (National Statistics Service, Australian Bureau of Statistics, Австралия) с учетом величины α -ошибки, равной 0,05, 5% маргинальной ошибки при допущении, что не менее чем у 50% пациентов разовьется то или иное событие на протяжении периода наблюдения.

Диагноз ХСН верифицировали на основании критериев, предложенных действующим клиническим соглашением [18]. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: инфаркт миокарда (ИМ) с зубцом Q или нестабильная стенокардия на протяжении 30 сут до включения в исследование, стенокардия напряже-

ния IV функционального класса (ФК), неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), тяжелое течение сахарного диабета (СД) или необходимость в проведении инсулинотерапии, тяжелые заболевания печени и почек, онкологические заболевания, симптоматическая АГ, инфекционные заболевания в течение 3 нед до скринирования, перенесенное нарушение мозгового кровообращения, черепно-мозговая травма в течение 3 мес; критические стенозы/окклюзии уязвимых участков коронарных артерий (КА), включая ствол левой и проксимальный отдел правой КА, требующие немедленного проведения аортокоронарного шунтирования или чрескожного коронарного вмешательства; уровень креатинина плазмы крови более 440 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 35 мл/(мин · 1,73 м²), а также любые другие нарушения, которые, по мнению исследователей, могли препятствовать участию пациентов в исследовании.

Ишемическую природу ХСН верифицировали по наличию документированного ИМ в анамнезе, а также позитивного результата мультиспиральной компьютерной томографии-ангиографии (n = 63) и/или рентгенконтрастного ангиографического исследования КА (n = 84).

Показатели систолической и диастолической функции оценивали по данным трансторакальной эхокардиографии на аппарате Acuson (Siemens, Германия) в соответствии с общепринятыми рекомендациями [20] в В-режиме эхолокации и режиме тканевой доплерографии. СКФ вычисляли с использованием формулы СКД-EPI [13]. Риск неблагоприятных клинических исходов, включая смерть, оценивали с помощью стандартных моделей Seattle Heart Failure Model и Heart Failure Risk Calculator, основанных на демографических, клинических, лабораторных данных, с помощью онлайн-калькуляторов <http://depts.washington.edu/shfm/windows.php> и <http://www.heartfailure-risk.org/> соответственно, а также по величине фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и комбинации лекарственных средств, использованных для лечения пациентов с ХСН. Дополнительно величину риска смерти от всех причин измеряли с помощью модели Barcelona Bio-HF (<http://www.bcnbiohcalculator.org/web/calculations> [16]). Ожидаемую частоту повторных госпитализаций рассчитывали с помощью онлайн-калькулятора, основанного на данных National Heart Care Project (http://www.readmissionscore.org/heart_failure.php [11]).

Образцы крови в количестве 10 мл отбирали в ранние утренние часы (7:00–8:00) в начале исследования. Все полученные образцы подвергались обработке в соответствии с рекомендациями к аналитическим исследованиям, предоставляемыми производителями лабораторных наборов. Концентрацию галектина-3 и адипонектина измеряли с

помощью сэндвич-метода ELISA (Bender Med Systems GmbH, Австрия). Содержание N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) измеряли иммуноэлектрохемолуминисцентным методом с использованием наборов фирмы R&D Systems (США) на анализаторе Elecsys 1010 (Roche, Германия). Содержание остеопротегерина, остеоонектина и остеоопонтина было измерено с помощью техники ELISA с использованием наборов IBL (Immunochemie und Immunobiologie GmbH, Германия). Концентрацию высокочувствительного С-РП в образцах крови измеряли нефелометрическим методом на аппарате AU640 Analyzer (Olympus Diagnostic Systems Group, Япония). Содержание мочевой кислоты в крови определяли энзиматическим методом с помощью биохимического анализатора Beckman Synchron LX20. Концентрацию общего холестерина (ХС) и ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) измеряли ферментативным методом. Содержание липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле W. T. Friedewald (1972) [9].

Фенотипирование популяций проангиогенных CD14⁺CD309⁺ и CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) и эндотелиальных апоптотических микрочастиц (ЭАМ) осуществляли методом проточной цитофлуориметрии с помощью моноклональных антител, меченных флуорохромами FITC (флуоресцеин изотиоцианат) или двойной меткой FITC/PE (фикоэритрин) (BD Biosciences, США), к антигенам CD45, CD34, CD14, Tie-2 и CD309(VEGFR2) по методологии HD-FACS (High-Definition Fluorescence Activated Cell Sorter) с удалением эритроцитов лизирующим буфером в соответствии с протоколом гейтирования ISHAGE (International Society of Hematology and Graft Engineering sequential) [22]. Для каждой из проб анализировали 500 тыс. событий. ЭАМ фенотипировали как микрочастицы CD31⁺/annexin V⁺ [12]. Проангиогенный фенотип циркулирующих ЭПМ идентифицировали как экспрессию антигенов CD14⁺CD309(VEGFR2)⁺Tie2⁺. Результаты скатерограмм, полученные при продольном и поперечном рассеивании лазерного луча в проточном цитофлуометре, подвергались анализу с использованием принципа Булина (Boolean principles) для двойных или тройных позитивных событий.

Статистическую обработку результатов проводили в системе SPSS 22.0 и GraphPad Prism 5.0. Все номинальные данные представлены как среднее (M) и стандартное отклонение (SD), медиана (Me) и 95% доверительный интервал (ДИ) или межквартильный интервал (МКИ). Гипотезу о нормальности распределения исследуемых показателей проверяли с использованием критерия Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. При про-

ведении парных сравнений уровней показателей внутри групп применяли парный критерий Вилкоксона. Категориальные переменные между группами сравнивали с использованием теста χ^2 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. При сравнении вероятности выживаемости когорт больных ХСН с различными величинами индекса сердечно-сосудистого риска, рассчитанного с помощью измерения уровня циркулирующих биомаркеров, использовали парный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна — Уитни. Величина отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ рассчитаны для всех независимых предикторов возникновения суммарных сердечно-сосудистых событий. Процедуру реклассификации с назначением ранга проводили в произвольном режиме для отобранных независимых предикторов отдаленного прогноза. Построение кривых Каплана — Мейера выполняли для пациентов с ХСН, стратифицированных в зависимости от ранга высокого или низкого риска наступления неблагоприятных клинических событий. Предикторную ценность различных прогностических моделей сопоставляли со стандартной ABC-моделью с помощью AUC (area under curve) — площадь под кривой ROC (Receive Operation Characteristic curve) и C-статистики. Для каждой из моделей, исключая стандартную, применяли процедуры реклассификации с расчетом индексов IDI (Integrated Discrimination Improvement) и NRI (Net Reclassification Improvement). Результаты считали достоверными при уровне $p < 0,05$.

Результаты

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

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

Все пациенты получали современную медикаментозную терапию ХСН (табл. 3): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), преимущественно рамиприл 10 мг/сут, или антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), преимущественно валсартан 180–360 мг/сут, в сочетании с β-адреноблокаторами (83,5% пациентов) и/или ивабрадином (35,3% пациентов), петлевые диуретики (80,1%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон 25–100 мг/сут или эплеренон 25–50 мг/сут, 39,2% пациентов). Пациентам с АГ дополнительно назначали дигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) (преимущественно амлоди-

Т а б л и ц а 1

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

Показатель	Значение
Возраст, годы	58,34 ± 9,60
Мужчины	207 (53,3%)
ХСН I ФК	77 (19,8%)
ХСН II ФК	147 (37,9%)
ХСН III ФК	83 (21,4%)
ХСН IV ФК	81 (20,9%)
АГ	214 (55,5%)
Дислипидемия	256 (66,0%)
СД 2 типа	146 (37,6%)
Ожирение	172 (44,3%)
Преждевременная ИБС в семейном анамнезе	42 (10,8%)
Приверженность к курению	76 (19,6%)
ИМТ, кг/м ²	24,1 (21,6–28,7)
САД, мм рт. ст.	130,90 ± 8,41
ДАД, мм рт. ст.	77,90 ± 5,12
ЧСС, за 1 мин	70,52 ± 3,34
ФВ ЛЖ, %	42,80 ± 3,76
СКФ, мл/(мин · 1,73 м ²)	82,3 (68,7–102,6)

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела. Категориальные переменные представлены как количество случаев и удельный вес, количественные – как среднее и стандартное отклонение или медиана и 95% ДИ.

Т а б л и ц а 2

Содержание циркулирующих биологических маркеров у пациентов с ХСН ишемического генеза, включенных в исследование (Ме (95% ДИ); n = 388)

Показатель	Значение
Креатинин, мкмоль/л	72,3 (58,7–92,6)
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,20 (3,3–9,7)
HbA _{1c} , %	6,8 (4,1–9,5)
Гемоглобин, г/л	132,4 (125,5–140,1)
Общий ХС, ммоль/л	5,1 (3,9–6,1)
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,91 (0,89–1,12)
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,23 (3,11–4,40)
Мочевая кислота, ммоль/л	31,5 (25,3–40,1)
NT-проBNP, пг/мл	1533,6 (644,5–2560,6)
Галектин-3, нг/мл	16,58 (15,90–18,65)
Высокочувствительный С-РП, мг/л	7,34 (6,77–7,95)
Остеопротегерин, пг/мл	5544,3 (5306,4–5782,1)
Остеопонтин, нг/мл	99,5 (57,7–142,7)
Остеонектин, нг/мл	788,54 (665,12–912,30)
sRANKL, пг/мл	2206,50 (2057,2–2355,8)
sRANKL/остеопротегерин	0,39 (0,22–0,45)
Адипонектин, мкг/мл	10,61 (4,83–17,35)
ЭПК CD14 ⁺ CD309 ⁺ , × 10 ⁻⁴ %	29,18 (15,00–34,50)
ЭПК CD14 ⁺ CD309 ⁺ Tie2 ⁺ , × 10 ⁻⁴ %	0,67 (0,21–1,10)
ЭАМ CD31 ⁺ /annexin V ⁺ , клеток/мл	0,48 (0,29–0,64)
ЭАМ/ЭПК CD14 ⁺ CD309 ⁺	65,9 (41,0–89,6)

sRANKL – лиганд активатора рецептора ядерного фактора κB.

Т а б л и ц а 3

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

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

пин в суточной дозе 2,5–10 мг). Больные ХСН и СД 2 типа наряду с диетическими ограничениями получали метформин (37,6% больных) и/или ситаглиптин (12,4% пациентов). В большинстве случаев к проводимой терапии была добавлена ацетилсалициловая кислота в дозе 75–150 мг/сут в форме кишечного высвобождения или, при непереносимости последней, — клопидогрель в суточной дозе 75 мг (21,4% пациентов).

Медиана периода наблюдения за пациентами, включенными в исследование, составила 2,76 года (от 1,8 до 3,4 года). В течение этого периода зарегистрировано 43 (11,1%) случая смерти, в том числе 35 (81,4%) связанных непосредственно с прогрессированием ХСН и 8 (16,6%) — с внезапной сердечной смертью от ИМ или системной тромбоэмболии. Вследствие прогрессирования ХСН были повторно госпитализированы 206 больных, по другим сердечно-сосудистым причинам — 36 пациентов. Всего идентифицировано 285 кардиоваскулярных событий (73,5% от общего количества включенных пациентов).

Данные о частоте возникновения неблагоприятных фатальных и нефатальных клинических исходов в сопоставлении с показателями смертности, рассчитанными с помощью Seattle Heart Failure Model, Heart Failure Risk Calculator, Barcelona Bio-HF, представлены в табл. 4. Необходимо отметить, что в таблице не указаны ожидаемые величины ежегодной смертности через 3 года наблюдения, поскольку Seattle Heart Failure Model не способна представлять данные только для одно-, двух- и пятигодичного периода наблюдения. Для последующих расчетов ожидаемые величины ежегодной смертности через 3 года наблюдения были

условно приняты эквивалентными величинам через 2 года. Соответственно, Heart Failure Risk Calculator не позволяет рассчитывать риск общей смерти через 2 года наблюдения, в связи с чем ожидаемые данные не были получены. Модель Barcelona Bio-HF использовали как с дополнительным измерением уровня циркулирующих биомаркеров (N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP)), так и без измерения. Аппроксимация данных National Heart Care Project позволила получить только величину одногодичного риска повторных госпитализаций.

По данным уни- и мультивариантного регрессионного анализа Кокса установлено, что независимой предсказующей ценностью в отношении возникновения неблагоприятных клинических исходов обладали следующие биологические маркеры: уровень NT-proBNP (ОШ — 1,37 на каждые 10 ммоль/л; 95% ДИ 1,08–2,10; $p = 0,001$), галектин-3 (ОШ — 1,46 на каждые 2,5 нг/мл; 95% ДИ 1,22–1,89; $p = 0,003$), высокочувствительный С-РП (ОШ — 1,12 на каждый 1 мг/л; 95% ДИ 1,03–1,25; $p = 0,001$), остеопротегерин (ОШ — 1,19 на каждые 325 пг/мл; 95% ДИ 1,12–1,33; $p = 0,001$), отношение sRANKL/остеопротегерин (ОШ — 1,17 на каждые 0,15 ед.; 95% ДИ 1,04–1,25; $p = 0,003$), уровень циркулирующих ЭПК CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ (ОШ — 1,06 на каждые $-0,2 \cdot 10^{-4}$ %; 95% ДИ 1,01–1,09; $p = 0,001$), ЭАМ CD31⁺/annexin V⁺ (ОШ — 1,07 на каждые 0,2 клеток/мл; 95% ДИ 1,02–1,13; $p = 0,001$) и отношение ЭАМ/ЭПК CD14⁺CD309⁺ (ОШ — 1,19 на каждые 25 ед.; 95% ДИ 1,12–1,27; $p = 0,001$) (табл. 5).

Уровни глюкозы натощак, гликозилированного гемоглобина и общего холестерина не были внесе-

Т а б л и ц а 4

Сопоставление частоты возникновения неблагоприятных клинических исходов с ожидаемыми показателями

Показатель	Через 1 год	Через 2 года	Через 3 года
Количество смертельных исходов	15	33	43
Количество повторных госпитализаций	98	154	242
Фактический показатель смертности от всех причин, %	3,9	8,5	11,1
Ожидаемый показатель смертности от всех причин, рассчитанный с помощью Seattle Heart Failure Model, %	3,6 (2–5)	8,5 (6–12)	8,5 (6–12)
Ожидаемый показатель смертности от всех причин, рассчитанный с помощью Heart Failure Risk Calculator, %	4,8 (3,9–5,6)	–	12,2 (10,4–14,7)
Ожидаемый показатель смертности от всех причин, рассчитанный с помощью Barcelona Bio-HF без использования биомаркеров (NT-proBNP), %	2,17 (2,3–2,5)	4,81 (4,5–5,2)	7,84 (7,22–8,36)
Ожидаемый показатель смертности от всех причин, рассчитанный с помощью Barcelona Bio-HF с использованием биомаркеров (NT-proBNP), %	2,37 (2,33–2,47)	5,25 (5,15–5,39)	8,54 (8,20–8,82)
Фактический показатель повторной госпитализации, %	25,3	39,6	62,4
Ожидаемый показатель повторной госпитализации, %	21,5 (15,6–29,7)	–	–

В скобках указан МКИ.

Т а б л и ц а 5

Результаты унивариантного и мультивариантного регрессионного анализа Кокса

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

ны в мультивариантный регрессионный анализ, поскольку в унивариантной регрессионной модели они не продемонстрировали высокого предикторного потенциала в отношении наступления неблагоприятных клинических исходов. Использование С-статистики позволило установить, что восемь отобранных независимых предикторов существенно не различались от модели ABC, которая включала эти факторы как непрерывные переменные (С-статистика = 0,81; 95 % ДИ 0,79–0,95; p = 0,001). Вместе с тем, в бинарной модели были получены данные о том, что такие предикторы, как отношение sRANKL/остеопротегерин и уровень циркулирующих ЭПК CD14⁺CD309⁺Tie2⁺, достоверно отличаются от модели ABC (С-статистика – 1,04; 95 % ДИ 1,01–1,06; p = 0,001). Исходя из этого, в качестве биологических маркеров для выполнения процедуры реклассификации и построения шкалы оценки сердечно-сосудистого риска были отобраны: уровень NT-proBNP, галектин-3, высокочувствительный С-РП, остеопротегерин, CD31⁺/annexin V⁺ ЭАМ и отношение ЭАМ/ЭПК CD14⁺CD309⁺. Для выполнения процедуры реклассификации каждому из независимых предикторов было присвоено значение 1 ед., при отсутствии любого из указанных предикторов назначали значение 0 ед. Индекс величины сердечно-сосудистого риска рассчитывали путем

математического суммирования рангов всех независимых предикторов, которые встречались у пациентов, включенных в исследование (от 0 до 6 ед.). Полученные данные показали, что средняя величина индекса сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХСН составляет 3,17 ед. (95 % ДИ 1,65–5,10). Распределение частоты встречаемости каждого из независимых предикторов в отобранной популяции пациентов с ХСН представлено на рис. 1.

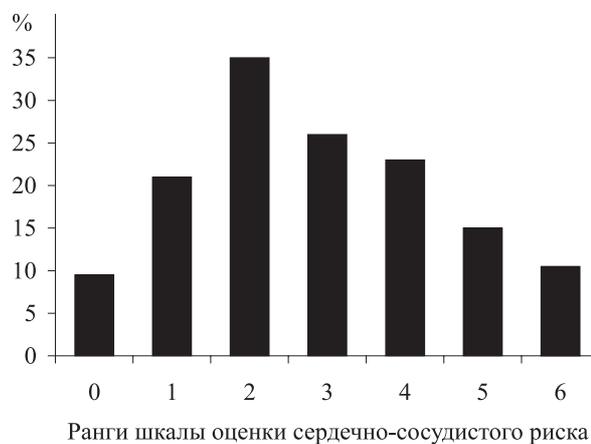


Рис. 1. Распределение частоты встречаемости разных рангов шкалы оценки сердечно-сосудистого риска в когорте пациентов с ХСН ишемического генеза

Анализ количества сердечно-сосудистых событий в зависимости от величины ранга шкалы риска для пациентов с ХСН показал, что имеет место тесная ассоциация между величиной ранга, полученного после процедуры реклассификации, и суммарной частотой возникновения фатальных и нефатальных кардиоваскулярных исходов в изучаемой когорте больных ($r = 0,72$; Wald $\chi^2 = 11,9$; $p = 0,001$). При этом величина ОШ возникновения сердечно-сосудистых клинических исходов прогрессивно возрастает пропорционально повышению ранга на 1 ед. (рис. 2). Можно предположить, что ранги шкалы оценки риска с суммарной величиной менее 4 ед. отражают относительно низкий риск возникновения неблагоприятных клинических событий, а более высокие значения рангов — высокий кардиоваскулярный риск соответственно.

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

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

При сопоставлении предикторной 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 проведенного анализа представлены в табл. 6. Анализ полученных данных показал, что для всех направлений прогнозирования предлагаемая новая оригинальная система оценки риска общей смерти и повторной госпитализации больных с ХСН позволяет существенно повысить специфичность одно-, двух- и трехгодичного прогноза при достаточно высоком дискриминационном потенциале, достоверно превышающем стандартные значения Seattle Heart Failure Model, Heart Failure Risk Calculator, а также National Heart Care Project для одно-,

двух- и трехгодичного наблюдения и Barcelona Bio-HF для двух- и трехгодичного наблюдения.

Таким образом, новая модель, основанная на измерении уровня циркулирующих биомаркеров, демонстрирует более высокий дискриминационный потенциал для пациентов с ХСН при наличии коморбидных состояний, включая СД, чем ранее созданные прогностические модели. Исключением является Barcelona Bio-HF (с использованием биомаркеров), которая позволяет рассчитывать величину одногодичной общей смерти для пациентов с ХСН с близкой предикторной ценностью к новой биомаркерной модели. Вместе с тем, для

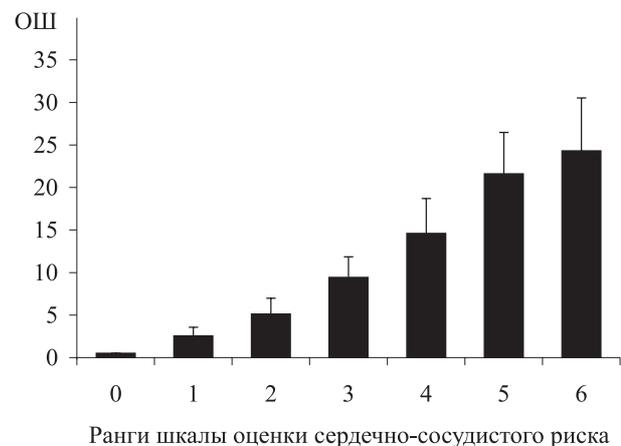


Рис. 2. Стратификация пациентов с ХСН в зависимости от величины ОШ возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

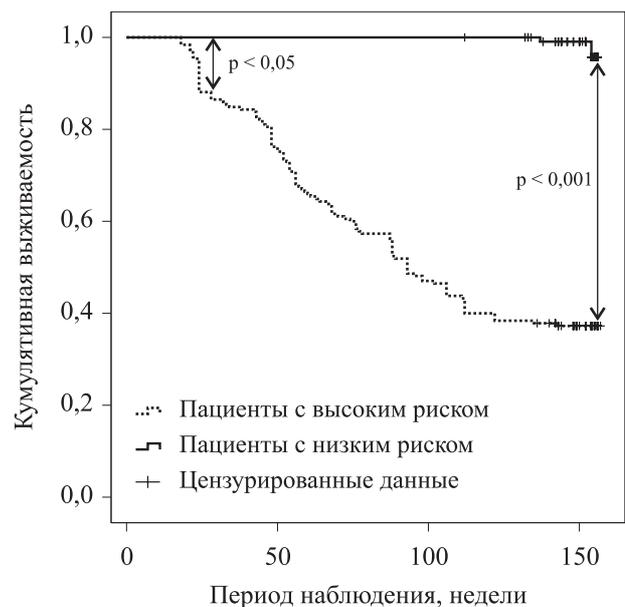


Рис. 3. Результаты анализа выживаемости Каплана — Мейера для пациентов с относительно высоким риском возникновения сердечно-сосудистых событий (суммарный ранг более 5) по сравнению с больными с низким риском (суммарный ранг менее 4)

Т а б л и ц а 6

Сопоставление предсказующей ценности различных шкал оценки риска общей смерти и повторных госпитализаций

Модель	AUC ROC	p	IDI, %	p	NRI, %	p
Прогнозирование риска общей смерти на протяжении одного года наблюдения						
Seattle Heart Failure Model (Standard)	0,738 ± 0,160	0,001	–	–	–	–
Heart Failure Risk Calculator	0,779 ± 0,190	0,001	6,4 ± 0,7	0,001	10,1 ± 1,0	0,002
Barcelona Bio-HF без использования биомаркеров	0,788 ± 0,150	0,002	7,9 ± 0,8	0,001	12,8 ± 1,2	0,002
Barcelona Bio-HF с использованием биомаркеров	0,798 ± 0,130	0,002	11,4 ± 0,8	0,003	15,7 ± 1,2	0,001
Biomarker risk predictive score*	0,803 ± 0,110	0,001	13,9 ± 1,0	0,001	19,6 ± 1,7	0,002
Прогнозирование риска общей смерти на протяжении двух лет наблюдения						
Seattle Heart Failure Model (Standard)	0,722 ± 0,150	0,002	–	–	–	–
Barcelona Bio-HF без использования биомаркеров	0,732 ± 0,160	0,003	5,3 ± 0,3	0,001	6,8 ± 0,9	0,003
Barcelona Bio-HF с использованием биомаркеров	0,744 ± 0,140	0,001	6,8 ± 0,5	0,001	7,5 ± 1,10	0,003
Biomarker risk predictive score*	0,768 ± 0,110	0,001	10,1 ± 1,0	0,001	17,1 ± 1,5	0,001
Прогнозирование риска общей смерти на протяжении трех лет наблюдения						
Seattle Heart Failure Model (Standard)	0,743 ± 0,120	0,002	–	–	–	–
Heart Failure Risk Calculator	0,788 ± 0,140	0,001	7,2 ± 0,2	0,001	12,5 ± 1,1	0,001
Barcelona Bio-HF без использования биомаркеров	0,796 ± 0,120	0,003	7,9 ± 0,5	0,001	17,6 ± 1,2	0,002
Barcelona Bio-HF с использованием биомаркеров	0,805 ± 0,090	0,001	11,4 ± 1,1	0,003	22,1 ± 1,6	0,001
Biomarker risk predictive score*	0,818 ± 0,140	0,001	13,9 ± 1,2	0,001	28,9 ± 2,3	0,002
Прогнозирование риска повторных госпитализаций на протяжении одного года наблюдения						
National Heart Care Project (Standard)	0,762 ± 0,160	0,001	–	–	–	–
Biomarker risk predictive score*	0,844 ± 0,150	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.

показателя общей смерти в условиях двух- и трех-годового наблюдения новая модель оказывается более точной.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют, что шкала оценки риска возникновения неблагоприятных клинических исходов у пациентов с ХСН, основанная только на измерении уровня циркулирующих биомаркеров, способна достаточно точно идентифицировать больных с высоким риском. При этом биологические маркеры, включенные в планшетную систему, отражают различные стороны патогенеза ХСН. Так, кроме рутинно измеряемых маркеров биомеханического стресса, таких как NT-proBNP, фенотипического маркера риска галектина-3 и маркера провоспалительной активации высокочувствительного С-РП, мы использовали мультифункциональные маркеры – остеопротегерин и его растворимый рецептор sRANKL, остеопонтин, остеонектин, адипонектин, ЭАМ CD31⁺/annexin V⁺ и проангиогенные ЭПК. Позитивной стороной мультимаркерной диагностики является низкая зависимость подобного подхода от демографических показателей и вели-

чины почечного клиренса [6, 17]. 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 [10]. Ранее 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 [5, 14, 16]. Однако подобный подход оказался более успешным для стратификации риска у пациентов с остро декомпенсированной ХСН, а не у лиц с ее стабильным течением [21, 23]. 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, СД 2 типа) и анемия [3, 6, 16, 23, 24]. Не создано достаточно надежной модели, позволяющей прогнозировать риск повторной госпитализации стабильного пациента с ХСН после выписки из стационара на протяжении более одного года наблю-

дения [4]. Мы постарались учесть эти данные с целью минимизировать влияние дополнительных факторов на надежность прогностической модели, включив в состав идентифицируемых биомаркеров те из них, которые не зависят от почечного клиренса (ЭПК, ЭАМ), не связаны с тяжестью миокардиальной дисфункции (отношение sRANKL/остеопротегерин), а также отражают тяжесть дисфункции эндотелия (остеопонтин, остеоонектин). При этом NT-проBNP и галектин-3 сохранялись в качестве основных биологических маркеров, отражающих напряженность биомеханического стресса и фенотипический риск ХСН соответственно. В целом, предлагаемая нами 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 однолетнего наблюдения. Вместе с тем, оценка двух- и трехгодичной смерти при помощи Barcelona Bio-HF независимо от дополнительного измерения уровня циркулирующих биомаркеров, включая NT-проBNP, обладает достоверно меньшей прогностической ценностью и точностью, чем использованная нами оригинальная шкала риска.

Выводы

Независимыми предикторами возникновения неблагоприятных клинических исходов у больных хронической сердечной недостаточностью явля-

ются N-терминальный промозговой натрийуретический пептид, галектин-3, высокочувствительный C-реактивный протеин, остеопротегерин, отношение sRANKL/остеопротегерин, уровень циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток CD14⁺CD309⁺Tie2⁺, эндотелиальных апоптотических микрочастиц CD31⁺/annexin V⁺ и соотношение эндотелиальных апоптотических микрочастиц и эндотелиальных прогениторных клеток CD14⁺CD309⁺.

Шкала оценки риска возникновения фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, построенная на основе измерения циркулирующих биомаркеров (N-терминальный промозговой натрийуретический пептид, галектин-3, высокочувствительный C-реактивный протеин, остеопротегерин, эндотелиальные апоптотические микрочастицы и соотношение эндотелиальных апоптотических микрочастиц и эндотелиальных прогениторных клеток CD14⁺CD309⁺), позволяет с высокой точностью прогнозировать вероятность выживания пациентов с хронической сердечной недостаточностью независимо от их возраста, гендерной принадлежности, состояния контрактильной функции миокарда левого желудочка и количества коморбидных состояний в анамнезе.

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

Новая оригинальная шкала оценки риска неблагоприятных клинических исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью превосходит по своей прогностической ценности Seattle Heart Failure Model, Heart Failure Risk Calculator, National Heart Care Project независимо от продолжительности наблюдения, а также Barcelona Bio-HF при двух- и трехлетних наблюдениях.

Литература

1. Ahmad T., Fiuzat M., Pencina M.J. et al. Charting a Roadmap for Heart Failure Biomarker Studies // JACC Heart Fail. — 2014. — pii: S2213–1779 (14)00111–5.
2. Ahmad T., O'Connor C. M. Therapeutic implications of biomarkers in chronic heart failure // Clin. Pharmacol. Ther. — 2013. — Vol. 94 (4). — P. 468–479.
3. Alba A. C., Agoritsas T., Jankowski M. et al. Risk prediction models for mortality in ambulatory patients with heart failure: a systematic review // Circ. Heart Fail. — 2013. — Vol. 6 (5). — P. 881–889.
4. Cabassi A., de Champlain J., Maggiore U. et al. Prealbumin improves death risk prediction of BNP-added Seattle Heart Failure Model: results from a pilot study in elderly chronic heart failure patients // Int. J. Cardiol. — 2013. — Vol. 168 (4). — P. 3334–3339.
5. Carluccio E., Dini F.L., Biagioli P. et al. The 'Echo Heart Failure Score': an echocardiographic risk prediction score of mortality in systolic heart failure // Eur. J. Heart. Fail. — 2013. — Vol. 15 (8). — P. 868–876.
6. Chyu J., Fonarow G. C., Tseng C. H., Horwich T. B. Four-variable risk model in men and women with heart failure // Circ. Heart Fail. — 2014. — Vol. 7 (1). — P. 88–95.
7. DeBerardinis B., Januzzi J. L. Jr. Use of biomarkers to guide outpatient therapy of heart failure // Curr. Opin. Cardiol. — 2012. — Vol. 27 (6). — P. 661–668.
8. Fiuzat M., O'Connor C. M., Gueyffier F. et al. Biomarker-guided therapies in heart failure: a forum for unified strategies // J. Card. Fail. — 2013. — Vol. 19 (8). — P. 592–599.

9. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // *Clin. Chem.* — 1972. — Vol. 18 (6). — P. 499–502.
10. Giallauria F., Fattiroli F., Tramari R. et al.; ISYDE-2008 Investigators of the Italian Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (GICR-IACPR). Cardiac rehabilitation in chronic heart failure: data from the Italian Survey on cardiac Rehabilitation (ISYDE-2008) // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. — 2014. — Vol. 15 (2). — P. 155–163.
11. Keenan P.S., Normand S.L., Lin Z. et al. An administrative claims measure suitable for profiling hospital performance on the basis of 30-day all-cause readmission rates among patients with heart failure // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* — 2008. — Vol. 1 (1). — P. 29–37.
12. Lacroix R., Judicone C., Mooberry M. et al. The ISTH SSC Workshop. Standardization of pre-analytical variables in plasma microparticle determination: results of the International Society on Thrombosis and Haemostasis SSC Collaborative workshop // *J. Thromb. Haemost.* — 2013. — Vol. 11 (6). — P. 1190–1193.
13. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate // *Ann. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 150 (9). — P. 604–612.
14. Li Y., Neilson M.P., Whellan D.J. et al. Associations between Seattle Heart Failure Model scores and health utilities: findings from HF-ACTION // *J. Card. Fail.* — 2013. — Vol. 19 (5). — P. 311–316.
15. Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. et al. Heart disease and stroke statistics — 2010 update: a report from the American Heart Association // *Circulation.* — 2010. — Vol. 121 (7). — P. e46–e215.
16. Lupón J., de Antonio M., Vila J. et al. Development of a Novel Heart Failure Risk Tool: The Barcelona Bio-Heart Failure Risk Calculator (BCN Bio-HF Calculator) // *PLoS ONE.* — 2014. — Vol. 9 (1). — P. e85466.
17. Maisel A. Biomonitoring and biomarker-guided therapy: the next step in heart failure and biomarker research // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2011. — Vol. 58 (18). — P. 1890–1892.
18. McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 // *Eur. Heart J.* — 2012. — Vol. 33. — P. 1787–1847.
19. Roger V.L. The heart failure epidemic // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* — 2010. — Vol. 7 (4). — P. 1807–1830.
20. Schiller N.B., Shah P.M., Crawford M. et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 1989. — Vol. 2. — P. 358–367.
21. Scrutinio D., Ammirati E., Guida P. et al. The ADHF/NT-proBNP risk score to predict 1-year mortality in hospitalized patients with advanced decompensated heart failure // *J. Heart Lung Transplant.* — 2014. — Vol. 33 (4). — P. 404–411.
22. Tung J.W., Parks D.R., Moore W.A. et al. New approaches to fluorescence compensation and visualization of FACS data // *Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 110 (3). — P. 277–283.
23. Vakil K.P., Dardas T., Dhar S. et al. Impact of renal dysfunction on the Seattle Heart Failure Model // *J. Heart Lung Transplant.* — 2014. — Vol. 33 (2). — P. 163–169.
24. Vavuranakis M., Kariori M.G., Kalogeris K.I. et al. Biomarkers as a guide of medical treatment in cardiovascular diseases // *Curr. Med. Chem.* — 2012. — Vol. 19 (16). — P. 2485–2496.
25. Wu A.H. Biological and analytical variation of clinical biomarker testing: implications for biomarker-guided therapy // *Curr. Heart Fail. Rep.* — 2013. — Vol. 10 (4). — P. 434–440.

Точність і прогностична цінність нової шкали оцінки ризику настання несприятливих подій, заснованої на вимірюванні рівня циркуляційних біомаркерів, у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю

О. Є. Березін, О. О. Кремзер

Запорізький державний медичний університет

Мета роботи — створити шкалу оцінки серцево-судинного ризику, засновану на аналізі рівня циркуляційних біологічних маркерів хронічної серцевої недостатності (ХСН).

Матеріали і методи. У дослідженні проспективним методом вивчено частоту виникнення фатальних і нефатальних серцево-судинних подій, а також частоту настання смертельного результату від будь-яких причин у когорті 388 пацієнтів з ХСН протягом 3 років спостереження. Визначено рівні циркуляційного N-термінального промозкового натрійуретичного пептиду (NT-проBNP), галектину-3, високочутливого С-реактивного протеїну (С-РП), остеопротегерину і його розчинного рецептора sRANKL, остеопонтину, остеонектину, адипонектину, ендотеліальні апоптотичні мікрочастинки (ЕАМ) і ендотеліальні прогеніторні клітини (ЕПК).

Результати та обговорення. Медіана періоду спостереження за пацієнтами, залученими в дослідження, становила 2,76 року (розмах — 1,8–3,4 року). Протягом цього періоду зареєстровано 285 серцево-судинних подій, у тому числі 43 смертельних випадки та 242 повторних госпіталізації. Незалежними предикторами виникнення несприятливих клінічних наслідків у хворих на ХСН є NT-проBNP, галектин-3, високочутливий С-РП, остеопротегерин, відношення sRANKL/остеопротегерин, рівень циркуляційних ЕПК CD14⁺CD309⁺Tie-2⁺, ЕАМ і відношення ЕАМ/ЕПК CD14⁺CD309⁺. Індекс величини кардіоваскулярного ризику розраховували шляхом математичного підсумовування рангів усіх незалежних предикторів, які траплялися у пацієнтів, залучених у дослідження. Отримані дані показали, що середня величина індексу серцево-судинного ризику в пацієнтів з ХСН становить 3,17 од. (95% довірчий інтервал — 1,65–5,10). Аналіз Каплана — Мейера показав, що пацієнти з ХСН і величиною ризику менше 4 од. мають переваги у виживанні порівняно з хворими, для яких отримані вищі значення рангів шкали серцево-судинного ризику. Нова оригінальна шкала оцінки ризику несприятливих клінічних подій у пацієнтів з ХСН перевищує за своєю прогностичною цінністю Seattle Heart Failure Model, Heart Failure Risk Calculator, National Heart Care Projecta незалежно від тривалості спостереження, а також Barcelona Bio-HF для дво- і трирічних спостережень.

Висновки. Шкала оцінки ризику виникнення фатальних і нефатальних серцево-судинних подій, побудована на основі вимірювання циркуляційних біомаркерів (NT-проBNP, галектину-3, високочутливого С-РП, остеопротегерину, ЕАМ і від-

ношення EAM/ EПК CD14⁺CD309⁺), дає змогу досить достовірно прогнозувати ймовірність виживання пацієнтів з ХСН незалежно від їхнього віку, гендерної приналежності, стану контрактильної функції міокарда лівого шлуночка і кількості коморбідних станів.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, біологічні маркери, серцево-судинний ризик, прогностична цінність.

Accuracy and predictive value of the novel risk score of unfavorable clinical outcomes based on circulating biological markers evaluation in patients with chronic heart failure

O. E. Berezin, O. O. Kremser

Zaporizhzhia State Medical University

Purpose — to create of an evaluation cardiovascular risk score, based on an analysis of circulating biomarkers of CHF.

Materials and methods. It was studied prospectively the incidence of fatal and non-fatal cardiovascular cases, as well as the fatal outcomes frequency from any cause in a cohort of 388 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 and its soluble receptor sRANKL, osteopontin, osteonectin, adiponectin, endothelial apoptotic microparticles (EAM) and endothelial progenitor cells (EPC) were measured at baseline.

Results and discussion. Median follow-up of patients included in the study was 2.76 years (range 1.8–3.4 years). 285 cardiovascular cases were determined, including 43 fatal outcomes and 242 readmissions. NT-pro-BNP, galectin-3, hs-CRP, osteoprotegerin, sRANKL/osteoprotegerin ratio, CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ EPA, EAM and EAM/CD14⁺CD309⁺ EPA ratio were determined as independent predictors of clinical outcomes in patients with CHF. 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 who obtained higher values of ranks cardiovascular risk score. Novel original risk predictive score proposed for heart failure patients is superior Seattle Heart Failure Model, Heart Failure Risk Calculator, National Heart Care Projeca irrespective observation period, as well as it is better than Barcelona Bio-HF posed for two-years and three-years risk assessment.

Conclusions. Assessment biomarker risk score of fatal and non-fatal cardiovascular cases, constructed on measurement of circulating NT-pro-BNP, galectin-3, hs-CRP, osteoprotegerin, EAM and the ratio of the EAM/CD14⁺CD309⁺ EPA, allows reliably predict the probability of patients with CHF survival, regardless to 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, predictive value.