

Скворцов А. А.¹, Протасов В. Н.¹, Нарусов О. Ю.¹, Кошкина Д. Е.²,
Осмоловская Ю. Ф.¹, Кузнецова Т. В.¹, Масенко В. П.¹, Терещенко С. Н.¹

¹«Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова» ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, Москва

²ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва

РАСТВОРИМЫЙ РЕЦЕПТОР ПОДАВЛЕНИЯ ТУМОРОГЕННОСТИ 2-ГО ТИПА ПРОТИВ КОПЕПТИНА: ПРЯМОЕ СРАВНЕНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НОВЫХ БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, декомпенсация сердечной недостаточности, стратификация риска, растворимый ST2-рецептор, копептин.

Ссылка для цитирования: Скворцов А. А., Протасов В. Н., Нарусов О. Ю., Кошкина Д. Е., Осмоловская Ю. Ф., Кузнецова Т. В., Масенко В. П., Терещенко С. Н. Растворимый рецептор подавления туморогенности 2-го типа против копептина: прямое сравнение значения определения новых биомаркеров для прогноза у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью. Кардиология. 2017;57(9):20–33.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка значения определения концентрации растворимого рецептора фактора подавления туморогенности (sST2-рецептор) и копептина для стратификации риска у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью (СН). **Материалы и методы.** В проспективное исследование включены 159 пациентов, госпитализированных с клиническими проявлениями декомпенсации СН. При поступлении и в день выписки из стационара проводилось обследование с определением концентрации sST2, копептина, N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и высокочувствительного тропонина Т (hsTn-T). Повторное определение биомаркеров проводилось через 3, 6 и 12 мес наблюдения. Комбинированная конечная точка (ККТ) включала смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), первую повторную госпитализацию по причине декомпенсации СН, декомпенсацию СН с необходимостью введения внутривенных диуретиков и сердечно-сосудистую смерть с успешной реанимацией. **Результаты.** В течение года наблюдения (в среднем 295,3±113,2 дня), ККТ достигли 56 (35,2%) пациентов. Всего зарегистрировано 78 (49,1%) сердечно-сосудистых осложнений. В группе больных, не достигших конечной точки, концентрации маркеров были статистически значимо ниже, чем у пациентов, достигших таковой. При проведении ROC-анализа оказалось, что значения биомаркеров при выписке были наиболее чувствительными к развитию ККТ за год наблюдения после декомпенсации СН: площадь под характеристической кривой (AUC) для копептина оказалась абсолютно сопоставима со значениями для NT-proBNP: соответственно AUC=0,735 (при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,640 до 0,830; p<0,0001) против 0,727 (при 95% ДИ от 0,639 до 0,816; p<0,0001), но менее значимой по сравнению с sST2: AUC=0,772 (от 0,688 до 0,856; p<0,0001). Максимальную прогностическую ценность имели значения sST2 при выписке для 180 дней наблюдения: AUC=0,809 при 95% ДИ от 0,726 до 0,921 (p<0,0001). Пациенты, не достигшие в стационаре отрезных значений уровня копептина <28,31 пмоль/л, NT-proBNP <1696 пг/мл и sST2 <37,8 нг/мл, имели более высокий риск развития неблагоприятных исходов в течение года, относительный риск (ОР) составил соответственно 5,14 (при 95% ДИ от 2,204 до 11,98; p<0,0001) для копептина, 4,41 (при 95% ДИ от 1,41 до 9,624; p<0,0001) для NT-proBNP и 6,755 (при 95% ДИ от 3,026 до 15,082; p<0,0001) для sST2. При проведении многофакторного анализа было установлено, что оптимальным для долгосрочного прогноза у больных после острой декомпенсации СН (ОДСН) оказалось введение в исходную клинико-биохимическую модель (включавшую NT-proBNP) только значений sST2: $\beta=0,509$ (p<0,0001), AUC=0,843 (при 95% ДИ от 0,761 до 0,925; p<0,0001). Последующее добавление в эту модель значений копептина приводило к ее ухудшению. При анализе изменения значений биомаркеров у больных в зависимости от наличия или отсутствия ККТ через 3, 6 и 12 мес наблюдения оказалось, что у большинства больных без ККТ в исследовании уровень sST2 и копептина оставался ниже определенных отрезных значений этих биомаркеров при выписке из стационара: соответственно <37,8 нг/мл и <28,31 пмоль/л. **Выводы.** По сравнению с копептином sST2 является более сильным предиктором смерти от ССЗ/госпитализации по поводу СН у больных после декомпенсации СН при годичном наблюдении. Оптимальным для долгосрочного прогноза у больных после ОДСН является определение значений sST2 при выписке из стационара в комбинации с классическими факторами риска, включая NT-proBNP. Добавление в эту модель значений копептина приводит к ее ухудшению. Наиболее высокий риск смерти от ССЗ/повторной декомпенсации СН в течение года имеют пациенты с концентрацией sST2≥37,8 нг/мл и копептина ≥28,31 пмоль/л. Серийное определение концентрации sST2 и копептина свидетельствует о необходимости снижения уровня этих биомаркеров ниже найденных нами отрезных значений при длительном наблюдении.

Skvortsov A. A.¹, Protasov V. N.¹, Narusov O. Yu.¹, Koshkina D. E.²,
Osmolovskaya Yu. F.¹, Kuznetzova T. V.¹, Masenko V. P.¹, Tereschenko S. N.¹

¹Institute of Cardiology of Russian Cardiology Scientific and Production Complex, Moscow, Russia

²Federal State Institution National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

HEAD TO HEAD COMPARISON OF SUPPRESSION OF TUMOROGENICITY 2 AND COPEPTIN SIGNIFICANCE FOR PROGNOSIS OF PATIENTS AFTER ACUTE HEART FAILURE DECOMPENSATION

Keywords: chronic heart failure; heart failure decompensation; risk stratification; soluble ST2 receptor; copeptin.

For citation: Skvortsov A. A., Protasov V. N., Narusov O. Yu., Koshkina D. E., Osmolovskaya Yu. F., Kuznetzova T. V., Masenko V. P., Tereschenko S. N. Head to Head Comparison of Suppression of Tumorigenicity 2 and Copeptin Significance for Prognosis of Patients After Acute Heart Failure Decompensation. *Kardiologiya*. 2017;57(9):20–33.

SUMMARY

Purpose. To assess the suppression of tumorigenicity 2 (ST2) and copeptin significance for risk stratification of patient (pts) with acute decompensated heart failure (ADHF) during long-term follow-up compared with traditional risk factors. **Methods.** We included in a prospective study 159 pts with ADHF. Blood samples to determine copeptin, sST2, NT-proBNP and hsTnT concentration were collected at admission and at discharge from the hospital. Serial determination of biomarker concentration was performed at 3, 6 and 12 months of follow-up. The combined primary end point of the trial included cardiovascular (CV) death, hospitalization due to HF, episodes of HF deterioration requiring additional intravenous diuretics and CV death with successful resuscitation. **Results.** During 1-year follow-up (295.3±113.2 days) 56 pts (35.2%) had 78 (49.1%) cardiovascular events. Biomarker concentrations in low risk pts (without CV events) were significantly lower compared with high risk pts (with CV events). Discharge copeptin and NT-proBNP values were comparable for pts risk stratification: AUC=0.727 (95% CI 0.637–0.816), p<0.0001, and AUC=0.735 (0.640;0.830) p<0.0001, but sST2 concentrations had the most predictive capacity relative primary end point during 1-year follow-up: AUC=0.768 (95% CI 0.682–0.854), p<0.0001. Maximally sST2 values were predictive for 180 days period of follow-up: AUC=0.809 (95% CI 0.726–0.921; p<0.0001). Lack of copeptin, NT-proBNP and sST2 concentrations decrease below 28.31 pmol/L, 1696 pg/ml and 37.8 ng/ml, respectively, was associated with the highest risk of CV events (HR 5.14 [95% CI (2.204–11.98)], p<0.0001; HR 4.41 [95% CI 1.41–9.624], p<0.0001; and HR 6.755 [95% CI 3.026–15.082], p<0.0001, respectively). Value of sST2 at discharge were the most significant predictor of CV events in long-term follow-up combined with standard clinical model (including NT-proBNP) ($\beta=0.59$, p<0.0001; AUC=0.843 [0.761–0.925], p<0.0001). Adding copeptin values decreased model significance. Pts without CV events in the study had sST2, copeptin and NT-proBNP levels below 37.8 ng/ml, 28.31 pmol/L and 1696 pg/ml, respectively, after 3, 6, and 12 months of follow-up. **Conclusion.** Compared with copeptin, sST2 is more powerful predictor of death/hospitalization due to HF during 1 year follow-up after ADHF. Values of soluble ST2-receptor ≥ 37.8 ng/ml, copeptin ≥ 28.31 pmol/L, and NT-proBNP over 1696 pg/ml at discharge from hospital reflect adverse prognosis in pts with ADHF. Serial copeptin, sST2 and NT-proBNP concentration determination after discharge from the hospital indicates the necessity of reduction the levels of these biomarkers below the cut-off values in long-term follow-up period.

Сердечная недостаточность (СН) – важнейшая проблема мирового здравоохранения [1–5]. Несмотря на все усилия врачей и самые современные технологии лечения, около 50% больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) умирают в течение 5 лет после установления диагноза СН [6, 7]. Наиболее высокому риску смерти/повторной госпитализации подвержены больные, перенесшие острую декомпенсацию СН (ОДСН). Для пациентов данной категории годовичная смертность составляет 17,4–23,2%, а с учетом случаев смерти в стационарах может достигать до 29% [8–10]; при этом частота повторных госпитализаций больных в течение первых 30 дней после выписки из стационара составляет 20–25% [11].

В связи с этим крайне актуальным является умение врача правильно оценить риск у пациента для своевременного проведения необходимых лечебных мероприятий и предотвращения развития худшего исхода у конкретного больного.

Хорошо известно, что такие проверенные временем клинико-инструментальные факторы риска, как функциональный класс (ФК) ХСН, данные лабораторного обследования, варианты медикаментозного лечения, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) не способны дать адекватную информацию о прогнозе у больного с ХСН [12–14]. Поэтому появление за последние годы большого числа биомаркеров помимо натрийуретических пептидов (НУП) [«растворимый» рецептор подавления туморогенности 2-го типа (sST2), копетин, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), галектин-3 (Gal-3), среднерегиональный фрагмент проадреномедулина (MR-proADM), высокочувствительный тропонин T и I (hsTn-T и I)], отражающих различные звенья патогенеза СН, значительно расширяет возможности клинической модели в стратификации риска у больных с ХСН.

С нашей точки зрения, особого интереса заслуживают 2 современных биомаркера, играющих важнейшую роль в патогенезе СН: копетин – С-концевой фрагмент про-

аргинин-вазопрессина (СТ-proAVP) и sST2, являющийся представителем семейства рецепторов интерлейкина (ИЛ) – 1 [15, 16].

Активное изучение возможности использовать эти маркеры для стратификации риска у больных с ХСН происходило на протяжении последнего десятилетия. Полученные данные позволяют предположить, что их использование расширяет наши возможности в стратификации риска у больных с ХСН дополнительно к НУП [17–24]. Тем не менее проспективных исследований с прямым сопоставлением копептина и sST2 у самой тяжелой категории больных с СН со сниженной ФВ ЛЖ после перенесенной декомпенсации до настоящего времени проведено не было.

Целью нашего исследования явилось изучение возможности использования sST2 и копептина в стратификации риска у больных со сниженной ФВ ЛЖ при длительном наблюдении после перенесенной декомпенсации СН.

Материал и методы

Общая характеристика обследованных больных

В исследование были включены 159 пациентов с тяжелой декомпенсированной ХСН III–IV ФК и сниженной ФВ ЛЖ (<40%), находившихся на обследовании и лечении в отделе заболеваний миокарда и сердечной недостаточности (ОЗМСН) с января 2012 г. по февраль 2015 г. Диагноз декомпенсации СН и лечение больных проводили в соответствии с существующими стандартами и рекомендациями [25–28]. В исследование включали пациентов старше 18 лет. Обязательным требованием протокола являлось подписание пациентом информированного согласия на проведение исследования. Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1.

Дизайн исследования

Одноцентровое проспективное исследование проводилось на базе ОЗМСН ИКК им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ. Обследование больных с определением концентрации sST2, копептина, N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и hsTn-T проводили при поступлении и после компенсации симптомов ОДСН при выписке из стационара. Период наблюдения составил 1 год.

Основная конечная точка исследования: в исследовании была выбрана комбинированная конечная точка (ККТ), которая включала смерть больных от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), первую повторную госпитализацию по причине декомпенсации СН, декомпенсацию СН с необходимостью внутривенного введения диуретиков и смерть больных от ССЗ с успешной реанимацией.

Таблица 1. Исходная характеристика больных (при выписке из стационара)

Параметр	Значение
Средний период наблюдения, дни	295,3±113,2
Возраст, годы	63,1±11,4
Мужской пол	114 (71,6)
Этиология хронической сердечной недостаточности	
Артериальная гипертония	41 (25,8)
Ишемическая болезнь сердца	94 (59,1)
Дилатационная кардиомиопатия	24 (15,1)
Анамнез	
Имплантация ЭКС	21 (13,7)
Имплантация ресинхронизирующего устройства	15 (9,4)
Имплантация КВД	10 (6,3)
Аортокоронарное шунтирование	18 (11,3)
Чрескожная ТБКА со стентированием	38 (23,9%)
Факторы риска	
Сахарный диабет 2-го типа	52 (32,7)
ОНМК	30 (18,8)
МА, постоянная форма	63 (39,6)
Курение	41 (25,7)
Ожирение	30 (18,8)
Клинико-функциональные параметры	
Среднее САД, мм рт. ст.	118,0±13,3
Среднее ДАД, мм рт. ст.	71,4±12,1
Средняя ЧСС, уд/мин	79,63±15,5
КДО ЛЖ, мл	223,5±66,4
КСО ЛЖ, мл	149,5±56,2
Фракция выброса ЛЖ, %	28,0±6,2
Средняя оценка по ШОКС, баллы	10,04±2,2
ФК ХСН III (поступление)	76 (47,8)
ФК ХСН IV (поступление)	83 (52,2)
Лабораторные параметры	
креатинин, мкмоль/л	99,6±31,4
мочевина, ммоль/л	12,7±2,7
СКФ, мл/мин	70,7±21,7
гемоглобин, г/л	120,7±2,7
NT-proBNP, пг/мл	3615,5 (1568,0–6289,3)
Лечение	
ингибиторы АПФ	135 (84,9)
БРА	24 (15,1)
β-адреноблокаторы	152 (95,6)
АМКР	141 (88,6)
дигоксин	38 (23,9)
петлевые диуретики	158 (99,3)

Здесь и в табл. 3: данные представлены в виде абсолютного числа (%) или среднего ±; ЭКС – электрокардиостимулятор; КВД – кардиовертер-дефибрилятор; ТБКА – транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; МА – мерцательная аритмия; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; КДО – конечный диастолический объем; ЛЖ – левый желудочек; КСО – конечный систолический объем; ШОКС – шкала оценки общего состояния; ФК – функциональный класс; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Клинические методы исследования

Общеклиническое обследование заключалось в оценке общего состояния, выраженности одышки, застойных явлений, наличии и выраженности отечного синдрома, определении частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД), проведении лабораторного и биохимического анализа крови, регистрации электрокардиограммы в 12 общепринятых отведениях, рентгенографии органов грудной клетки.

Для определения функционального состояния пациентов использовали классификацию ХСН ОССН (2002). Для более объективной оценки ФК ХСН применяли тест с 6-минутной ходьбой.

Комплексную трансторакальную эхокардиографию с тканевой миокардиальной доплерографией выполняли на ультразвуковом сканере Philips iE-33 кардиологическим датчиком с диапазоном частот от 1 до 5 МГц. Систолическую функцию ЛЖ оценивали в двухмерном режиме по методу дисков. Определение конечного систолического объема (КСО) и конечного диастолического объема (КДО) ЛЖ, объема левого предсердия выполняли в апикальной четырехкамерной позиции. ФВ ЛЖ определяли по методу Симпсона. С целью оценки диастолической функции ЛЖ в режиме импульсной доплерографии измеряли параметры трансмитрального диастолического потока (Е/А), А-Аг, а также время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT) и время изоволюмического расслабления (IVRT). Скорость движения фиброзного кольца измеряли в режиме тканевой миокардиальной доплерографии и использовали для оценки давления наполнения ЛЖ по показателю Е/Е'.

Для исследования активности нейрогормональных систем образцы крови из локтевой вены забирали в пробирку, содержащую раствор ЭДТА (из расчета 2 мг/мл крови) и обычную пробирку с осадочными гранулами в зависимости от характера определяемого биомаркера. Пробирки центрифугировали в течение 15 мин со скоростью 2500 об/мин при температуре 4°С. Надосадочную жидкость в объеме 500 мкл разливали в отдельные микропробирки типа Eppendorf, пробы замораживали и хранили при температуре -70°С. Оценку биомаркеров (NT-proBNP, hsTn-T, sST2, копептин) проводили в отделе нейрогуморальных и иммунологических исследований НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.

Концентрацию NT-proBNP и hsTn-T в сыворотке крови определяли электрохемилюминесцентным способом (принцип «сэндвича») на анализаторе Elecsys 2010 («Roche», Швейцария) с использованием соответствующих коммерческих наборов proBNPII и TroponinTns («Roche», Швейцария). Диапазон измерений NT-proBNP: 5–35000 пг/мл, для hsTn-T: 3–10000 пг/мл.

Концентрации растворимого ST2-рецептора определяли с использованием иммуноферментного набора для количественного определения ST2 («Critical Diagnostics Presage ST2 Assay»; каталожный №BC-1065E), который также работает по принципу иммуноферментного анализа («сэндвич») аналогично определению описанных выше биомаркеров. Метод является высокочувствительным, диапазон измерений ST2: 2–200 нг/мл.

Концентрацию копептина определяли иммунофлуориметрическим методом, основанном на технологии TRACE, на анализаторе Kryptor Compact Plus («Brahms», Германия) с помощью набора реагентов для определения С-концевого фрагмента прогормона аргинина-вазопрессина (СТ-proAVP) – копептина БРАМС Копептин К-050 («TermoFisherScientific», Германия). Измеряемый диапазон 4,8–1200 пмоль/л. Аналитическая чувствительность 4,8 пмоль/л.

Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием программного обеспечения SPSS Statistic 18 и Microsoft Excel. Описательная статистика непрерывных количественных переменных после анализа нормальности распределения представлена в виде среднего значения (М) и 95% доверительного интервала (ДИ) при нормальном распределении данных или в виде медианы (Me) и значений 25-го и 75-го процентилей при распределении, отличном от нормального. Критические значения уровня значимости принимали равными 5%. Нормальным считали распределение, у которого критерий отличия Колмогорова–Смирнова от теоретически нормального распределения превышал 0,05.

В корреляционном анализе для параметрических показателей применяли коэффициент корреляции Пирсона, для непараметрических данных – коэффициент Спирмена. Аналитическую статистику выполняли с использованием парного и непарного критерия t Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или критерия суммы рангов и/или знаков Вилкоксона, Манна–Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Качественные и порядковые переменные сравнивали с помощью критерия χ^2 или критерия суммы рангов/знаков Вилкоксона, Манна–Уитни. Числовое значение вероятности (p) менее 0,05 (двусторонняя проверка значимости) демонстрировало статистическую значимость различий.

Отрезные значения концентрации маркеров, а также определение их чувствительности и специфичности получены в ходе ROC-анализа. Анализ прогноза проводили с использованием регрессионного анализа. Анализ выживаемости и многомерная статистика выполнены с использованием регрессионного анализа Кокса и метода Каплана–Мейера.

Результаты

Общая характеристика обследованных больных

В исследование были включены 159 пациентов (см. табл. 1) – 114 мужчин (71,6%) и 45 женщин (28,4%) – с тяжелой декомпенсированной ХСН III–IV ФК и сниженной ФВ ЛЖ (средняя $28,0 \pm 6,2\%$). Развитие ХСН было обусловлено ишемической болезнью сердца у 94 (59,1%) больных, дилатационной кардиомиопатией у 24 (15,1%) и длительно существующей артериальной гипертензией с формированием декомпенсированного «гипертонического сердца» у 41 (25,8%). Средний возраст больных составил $63,1 \pm 11,4$ года.

Изменение концентрации биомаркеров в период пребывания в стационаре

Средний период пребывания в стационаре больных с декомпенсацией СН составил $13,4 \pm 2,12$ дня. За этот период у больных с декомпенсацией СН наблюдалось достоверное снижение концентрации sST2 с $60,5$ (41,95; 92,87) нг/мл при поступлении в ОЗМСН до $38,43$ (24,67; 63,72) нг/мл, $\Delta\% = -30,13$ (-42,07; -17,64) при выписке из стационара ($p < 0,0001$) и копептина с $40,61$ (29,07; 48,89) пмоль/л при поступлении в ОЗМСН до $28,72$ (20,04; 37,45) пмоль/л; $\Delta\% = -25,85$ (-36,03; -19,21) при выписке из стационара ($p < 0,0001$). Кроме того, статистически значимо снижалась концентрация NT-proBNP с исходных $3\,615,0$ (1 578,0; 6 289,3) пг/мл до $2\,165,5$ (982,7; 4221,3) пг/мл; $\Delta\% = -38,27$ (-49,7; -24,34) при выписке из клиники ($p < 0,0001$). В то же время уровень hsTn-T за период пребывания больных в стационаре изменялся незначительно: при поступлении – $29,95$ (21,85; 49,63) пг/мл, при выписке – $28,37$ (21,29; 46,6) пг/мл; $\Delta\% = -11,23$ (-5,67; -21,12). При выписке концентрация sST2 и копептина коррелировала с уровнем NT-proBNP (соответственно $r = 0,44$; $p < 0,0001$ и $r = 0,62$; $p < 0,0001$) и hsTn-T (соответственно $r = 0,58$; $p < 0,0001$ и $r = 0,36$; $p = 0,003$), а также с ФК ХСН (соответственно $r = 0,452$; $p < 0,0001$ и $r = 0,505$; $p < 0,0001$), ФВ ЛЖ ($r = -0,247$; $p = 0,007$ и $r = -0,353$; $p = 0,003$ соответственно). В отличие от sST2 ($r = 0,252$), концентрации копептина, как и NT-proBNP, имели тесную связь с E/E' ($r = 0,54$; $p = 0,001$ и $r = 0,613$; $p < 0,0001$ соответственно). Аналогичная по силе связь была определена и между самими маркерами (sST2 и копептином): $r = 0,547$; $p < 0,0001$.

Уровни биомаркеров за период пребывания в стационаре и долгосрочный прогноз

Долгосрочный прогноз оценивали за 1 год наблюдения больных в протоколе. Средний период наблюдения составил $295,3 \pm 113,2$ дня. За этот период было зафиксировано 78 (49,1%) различных сердечно-сосудистых осложнений (ССО). ККТ исследования

достигли 56 (35,2%) больных (табл. 2). От ССЗ умерли 26 (16,4%) больных, всего было зарегистрировано 47 (29,6%) повторных госпитализаций по поводу СН и у 10 (6,2%) пациентов развилась декомпенсация, при которой требовалось амбулаторное внутривенное введение диуретиков.

При анализе больных в зависимости от достижения ими ККТ исследования оказалось, что повторная декомпенсация или госпитализация по поводу СН/смерть от ССЗ чаще наблюдались у исходно более тяжелых больных (ФК ХСН, оценка по ШОКС), имевших более выраженное нарушение систолической функции ЛЖ и увеличение объемов ЛЖ, более низкий уровень систолического АД и гемоглобина в крови. Закономерно эти больные имели более высокие исходные концентрации sST2 и NT-proBNP, более высокий процент проведения ресинхронизирующей терапии и имплантации различных устройств (электрокардиостимулятор, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор), и более чем в 3 раза чаще пациенты находились на терапии дигоксином (табл. 3).

При анализе значений маркеров, определенных у больных при поступлении в стационар с явлениями ОДСН, площадь под кривой для концентрации копептина была несколько меньше, чем для sST2 и NT-proBNP: соответственно $AUC = 0,667$ (при 95% ДИ от 0,575 до 0,778; $p = 0,002$) против 0,695 (при 95% ДИ от 0,604 до 0,785; $p < 0,0001$) и 0,700 (при 95% ДИ от 0,613 до 0,788; $p < 0,0001$), и недостоверно уступала по своей силе стандартной клинико-биохимической модели (КБМ – пол, возраст, ишемический генез СН, уровень систолического АД, СД 2-го типа, ФВ ЛЖ, ФК СН, уровень креатинина в крови) – 0,718 (при 95% ДИ от 0,624 до 0,839; $p < 0,0001$). Однако для концентраций маркеров при выписке пациентов из ОЗМСН площадь под кривой (AUC) для копептина оказалась абсолютно сопоставима с площадью для NT-proBNP: соответственно $AUC = 0,735$ (при 95% ДИ от 0,640 до 0,830; $p < 0,0001$) против 0,727 (при 95% ДИ от 0,639 до 0,816; $p < 0,0001$), но менее

Таблица 2. Структура ССО в исследовании

Осложнение	Абс. число	%
Общее число ССО в исследовании	78	49,1
Смерть от ССЗ	26	16,4
Повторная госпитализация (всего)	47	29,6
Повторная госпитализация (первая)	37	23,3
Декомпенсация/внутривенное введение диуретиков	10	6,2
Клиническая смерть с успешной реанимацией	1	0,62
Число больных, достигших ККТ	56	35,2

Здесь и в табл. 3: ССО – сердечно-сосудистые осложнения; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ККТ – комбинированная конечная точка.

St2 – новый маркер сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваний

CRITICAL
DIAGNOSTICS



ST2 – новейший маркер, использующийся для прогнозирования и стратификации риска развития сердечной недостаточности (СН), прогнозирования неблагоприятных исходов и смерти пациентов с подтвержденным диагнозом СН, развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в будущем в популяции в целом, а также для мониторинга и подбора наиболее эффективной терапии больных с СН. ST2 экспрессируется в сердце в ответ на патологические изменения, вызванные хроническими заболеваниями и/или острыми повреждениями. Он отражает ремоделирование желудочков и фиброз сердца.

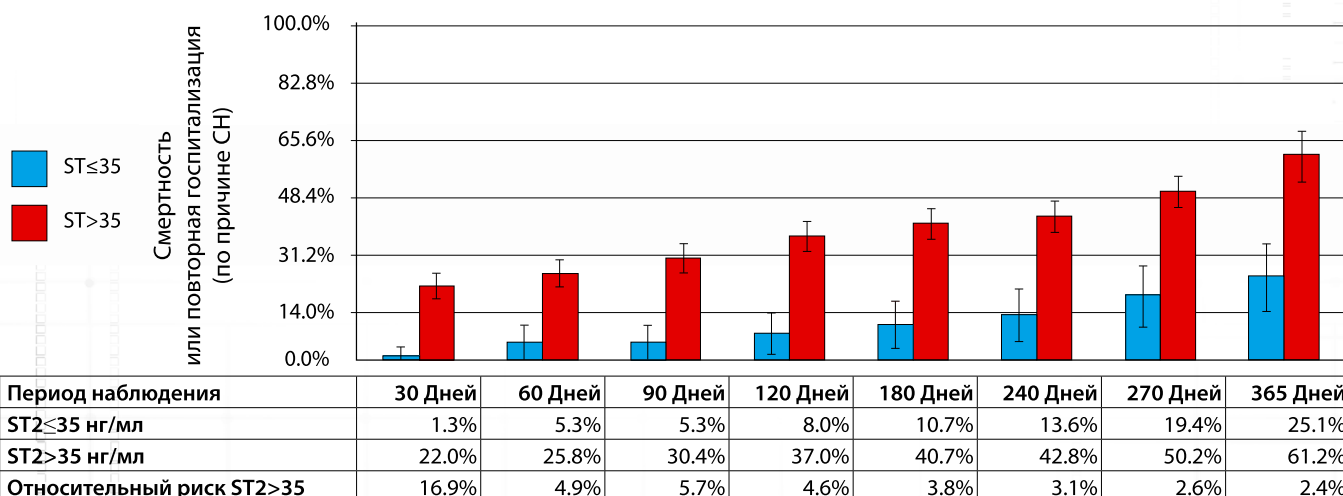
ST2 ВХОДИТ В НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С СН КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЩЕСТВ США (2013 ACC/AHA GUIDELINE), ЕВРОПЫ (2016 ESC GUIDELINE), КИТАЯ (2014), ВЬЕТНАМА И ТАЙВАНИ (2015).



AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY



Относительный риск повторной госпитализации или смертности больных СН в течение 30 дней и более с момента выписки из стационара в зависимости от уровня ST2



Применение ST2 на практике

ОСН	ХСН
В момент госпитализации (опционально) При выписке (обязательно) Далее при каждом визите к кардиологу	1 раз в 3–4 месяца или при каждом визите к кардиологу



ЗАО «БиоХимМак» предлагает уникальные тест-системы для определения ST2 производства Critical Diagnostics (США):

- Высокочувствительный тест Presage ST2 — количественное определение концентрации ST2 методом ИФА.
- ASPECT Plus — уникальный экспресс-анализатор, не имеющий аналогов на мировом рынке.

Простой в использовании иммунохроматографический тест латерального типа позволяет количественно определить ST2 в плазме человека (с ЭДТА) в течение 20 минут. Качество получаемых результатов сопоставимо с ИФА-методикой.



ЗАО «БиоХимМак» /119192, г. Москва, Ломоносовский проспект д. 29, к. 1/
 телефон (495) 647–27–40, 663–94–69 / факс (495) 663–94–69 /
 e-mail: info@biochemmack.ru / www.biochemmack.ru

Таблица 3. Характеристика больных в зависимости от достижения ККТ исследования

Параметр	Все пациенты	Не достигшие ККТ	Достигшие ККТ	p
Число больных	159 (100)	103 (64,8)	56 (35,2)	<0,0001
Возраст, годы	63,1±11,4	63,7±11,53	62,76±11,4	0,51
Мужской пол	114 (71,6)	71 (67,6)	43 (79,6)	0,11
Этиология хронической сердечной недостаточности				
Артериальная гипертония	41 (25,8)	30 (29,1)	11 (19,6)	0,26
Ишемическая болезнь сердца	94 (59,1)	58 (56,3)	36 (64,3)	0,48
Дилатационная кардиомиопатия	24 (15,1)	15 (14,6)	9 (16,1)	0,69
Анамнез				
ЭКС	21 (13,7)	10 (9,7)	11 (19,6)	0,04
Ресинхронизирующая терапия	15 (9,4)	7 (6,5)	8 (14,3)	0,08
ИКВД	10 (6,3)	3 (2,8)	7 (12,6)	0,11
Реваскуляризация миокарда				
Аортокоронарное шунтирование	18 (11,3)	10 (9,7)	8 (14,3)	0,11
ТБКА со стентированием	38 (23,9)	24 (23,3)	14 (25,0)	0,59
Факторы риска				
Сахарный диабет	52 (32,7)	36 (34,9)	16 (28,6)	0,55
ОНМК	30 (18,8)	19 (18,4)	11 (19,6)	0,66
Постоянная форма ФП	63 (39,6)	40 (38,8)	23 (41,1)	0,58
Курение	41 (25,7)	31 (30,1)	10 (17,9)	0,13
Ожирение	30 (18,8)	21 (20,4)	9 (16,1)	0,62
Клинико-функциональные параметры				
Среднее САД, мм рт. ст.	118±13,3	119,96±14,72	115,27±16,35	0,54
Среднее ДАД, мм рт. ст.	71,4±12,1	72,7±9,3	70,37±7,2	0,44
Средняя ЧСС, уд/мин	79,63±15,5	79,98±15,45	79,21±15,79	0,65
КДО ЛЖ, мл	223,5±66,4	209,6±66,97	243,3±60,9	0,003
КСО ЛЖ, мл	149,5±56,2	139,1±57,8	164,65±50,6	0,005
Фракция выброса ЛЖ, %	28,0±6,2	32,98±11,3	27,8±8,6	0,006
Средняя оценка по ШОКС, баллы	10,04±2,2	9,44±2,0	11,2±2,2	<0,0001
ФК СН III	76 (47,8)	56 (54,4)	20 (35,7)	0,009
ФК СН IV	83 (52,2)	47 (45,6)	36 (64,3)	0,009
Лабораторные параметры				
Креатинин, мкмоль/л	99,6±31,4	101,08±34,5	97,44±25,82	0,8
Мочевина, ммоль/л	12,7±2,7	8,94±3,8	10,4±4,4	0,04
СКФ, мл/мин	70,7±21,7	70,54±22,1	71,01±21,54	0,94
Гемоглобин, г/л	120,7±2,7	137,5±2,9	119,5±2,21	<0,0001
NT-proBNP, пг/мл	3615,5 (1568,0; 6289,3)	2819 (1233,0; 4912,7)	5215,5 (3010; 8768,5)	<0,0001
sST2, нг/мл	60,49 (41,95; 92,87)	53,64 (37,04; 72,36)	72,06 (59,27; 117,75)	<0,0001
Копептин, пмоль/л	40,61 (29,07; 48,89)	34,0 (23,17; 44,85)	45,1 (32,61; 53,38)	<0,0001
Лечение				
Ингибиторы АПФ	135 (84,9)	87 (84,5)	49 (87,5)	0,59
БРА	24 (15,1)	16 (15,5)	6 (10,7)	0,31
β-адреноблокаторы	152 (95,6)	101 (98,0)	52 (92,8)	0,18
АМКР	141 (88,6)	92 (89,3)	50 (89,2)	0,55
Дигоксин	38 (23,9)	14 (13,6)	24 (42,9)	<0,0001
Петлевые диуретики	158 (99,3)	102 (99)	56 (100)	0,98

значимой по сравнению с sST2: AUC=0,772 (при 95% ДИ от 0,688 до 0,856; p<0,0001) (рис. 1). Аналогичные результаты были получены и при оценке среднесрочного прогноза (180 дней): соответственно площадь под кривой для копептина составила 0,739 (при 95% ДИ от 0,640 до 0,838; p<0,0001) против 0,808 (при 95% ДИ от 0,725 до 0,890; p<0,0001) для sST2 (рис. 2).

При проведении последующего анализа и введении в исходную модель sST2 или NT-proBNP значений копептина у больных при выписке и в том, и другом случае не сопровождалось усилением исходной модели и увеличением ее площади под кривой: соответственно AUC=0,773 (при 95% ДИ от 0,679 до 0,868; p<0,0001) и 0,725 (при 95% ДИ от 0,622 до 0,827; p<0,0001). В то же вре-

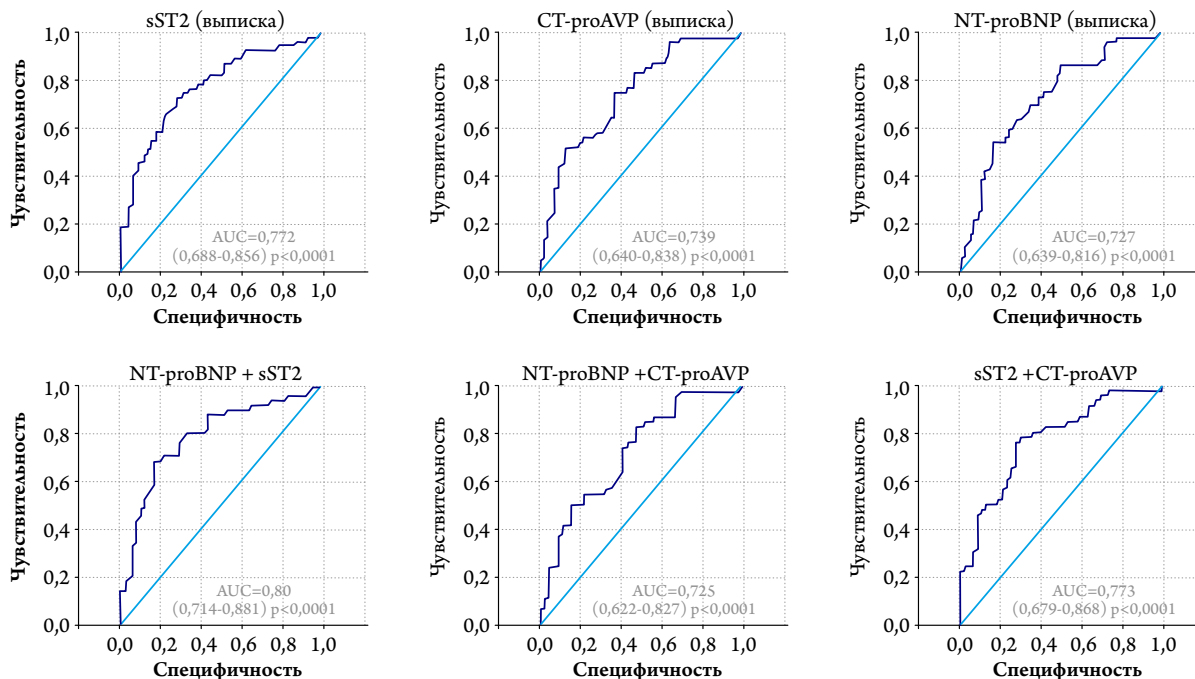


Рис. 1. ROC-анализ концентраций sST2, копептина и NT-proBNP у больных с ОДСН при выписке из клиники для риска наступления ККТ при длительном наблюдении.

Здесь и на рис. 2–4: sST2-рецептор – растворимый рецептор фактора подавления туморогенности; NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; CT-proAVP— С-концевой фрагмент проаргинина-вазопрессина (копептин); ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности; ККТ – комбинированная конечная точка.

мья комбинация значений sST2 и NT-proBNP, определенных у пациентов при выписке из стационара, значительно усиливала исходные модели и обладала максимальной прогностической значимостью для долгосрочного прогноза у больных после декомпенсации СН с площадью под кривой, равной 0,802 (при 95% ДИ от 0,714 до 0,881; p<0,0001). Введение в эту модель значений копептина приводило к снижению ее прогностической значимости с уменьшением AUC до 0,787 (при 95% ДИ от 0,683 до 0,882; p<0,0001) (рис. 3).

Дальнейшее проведение многофакторного анализа с введением в стандартную КБМ AUC=0,718 (при 95% ДИ от 0,624 до 0,839; p<0,0001) значений NT-proBNP, hsTn-T и копептина у больных при поступлении и выписке из стационара в различных комбинациях показало, что добавление в любую из создаваемых моделей с биомаркерами значений sST2 больных при выписке из стационара после компенсации симптомов ХСН приводило к достоверному усилению исходной модели и увеличению площади под ROC-кривой. Причем оптимальным для долгосрочного прогноза у больных после ОДСН оказалось введение в исходную КБМ (включавшую NT-proBNP) только значений sST2: $\beta=0,509$; p<0,0001; AUC=0,843 (при 95% ДИ от 0,761 до 0,925; p<0,0001). Последующее добавление в эту модель значений копептина приводило к снижению ее прогностической значимости (табл. 4). Таким образом, в многофакторном анализе sST2

был способен улучшить любую из создаваемых нами моделей (в том числе включавшую исходно значения CT-proAVP), копептин – нет.

Как показали ROC-анализ и регрессионный анализ Кокса, риск развития ККТ при длительном наблюдении больного после перенесенной декомпенсации СН была статистически значимо выше при наличии у пациента отрезных значений sST2 $\geq 37,8$ нг/мл (ОШ 6,755 при 95% ДИ от 3,026 до 15,082; p<0,0001), копептина $\geq 28,31$ пмоль/л (ОШ 5,14 при 95% ДИ от 2,204 до 11,98; p<0,0001) и NT-proBNP ≥ 1696 пг/мл (ОШ 4,41 при 95% ДИ от 1,41 до 9,624; p<0,0001) при выписке из клиники.

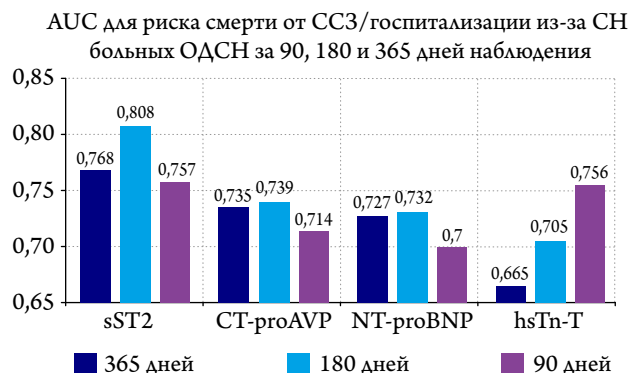


Рис. 2. Значение биомаркеров в предопределении риска смерти от ССЗ/госпитализации по поводу ХСН у больных после декомпенсации СН.

Здесь и на рис. 3, 4: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

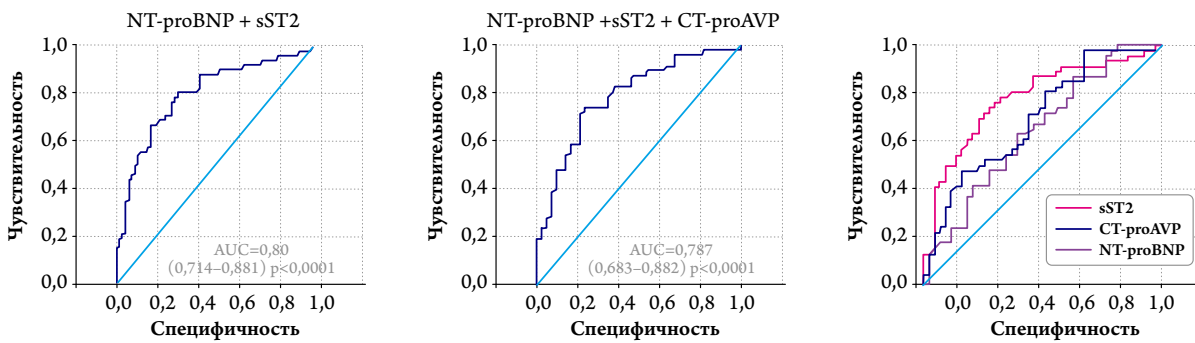


Рис. 3. ROC-анализ биохимической модели значений NT-proBNP в комбинации с sST2 и копептином у больных с ОДСН при выписке больных из клиники для риска наступления ККТ.

Для значений биомаркеров при выписке больных из стационара.

Построение кривых Каплана–Мейера на основании описанных выше отрезных значений биомаркеров демонстрирует четкое разделение выделенных групп больных уже в ранние сроки после выписки из стационара ($p < 0,001$) (рис. 4).

Мы также проанализировали изменение концентрации sST2 и копептина у больных с наличием эпизодов ККТ и без таковых за время наблюдения. Оказалось, что у большинства больных без эпизодов ККТ при длительном наблюдении уровень sST2 оставался ниже определенных отрезных значений ($< 37,8$ нг/мл и $< 28,31$ пмоль/л) при выписке из ОЗМСН (рис. 5).

Обсуждение

Наше исследование было посвящено поиску новых возможностей в стратификации риска и оценке прогноза у больных после перенесенной декомпенсации СН. С этих позиций нами были изучены sST2 и копептин – одни из наиболее интересных «новых» маркеров СН.

В качестве «золотого стандарта» для сопоставления был выбран NT-proBNP – биомаркер, используемый в настоящее время в качестве эталона для диагностики, оценки прогноза и эффективности лечения больных с ХСН, а также высокочувствительный тропонин Т, введенный в Рекомендации Американской ассоциации сердца в 2013 г. для стратификации риска у больных с СН [27]. Однако натрийуретические пептиды (НУП) не «идеальны» и интерпретация результатов их определения часто затруднена в связи с известными ограничениями [29–33].

Важно подчеркнуть, что основной целью исследования было прямое сопоставление sST2 и копептина в стратификации риска у больных со сниженной ФВ ЛЖ после перенесенной декомпенсации СН. Это принципиальный момент нашего клинического испытания, так как за последние 5–10 лет появился и активно изучается целый ряд новых биомаркеров, отражающих различные звенья патогенеза СН. В настоящее время их клиническое значение до конца не определено. Однако для клинициста важно иметь

Таблица 4. Многофакторный регрессионный анализ и ROC-анализ риска развития сердечно-сосудистых событий у больных в исследовании

Модель	Регрессионный анализ		ROC-анализ		
	β	p	AUC	95% ДИ	p
КБМ			0,721	от 0,621 до 0,821	<0,0001
КБМ					<0,0001
+ hsTn-T	0,232	0,06			
+ NT-proBNP	0,118	0,38	0,816	от 0,721 до 0,912	
+ копептин	0,241	0,119			
+ sST2	0,381	0,007			
КБМ (+ NT-proBNP)					<0,0001
+ sST2	0,509	<0,0001	0,844	от 0,767 до 0,921	
КБМ (+NT-proBNP)					<0,0001
+ копептин	0,315	0,029	0,827	от 0,737 до 0,916	
+ sST2	0,424	0,001			
КБМ (+ NT-proBNP + sST2)					<0,0001
+ копептин	0,146	0,3	0,827	от 0,737 до 0,916	

КБМ – клиничко-биохимическая модель (пол, возраст, ишемическая природа ХСН, СД 2-го типа, САД, ФК ХСН, ФВ ЛЖ, концентрация креатинина); AUC – площадь под кривой; β – коэффициент линейной регрессии.

Кривые Каплана–Мейера

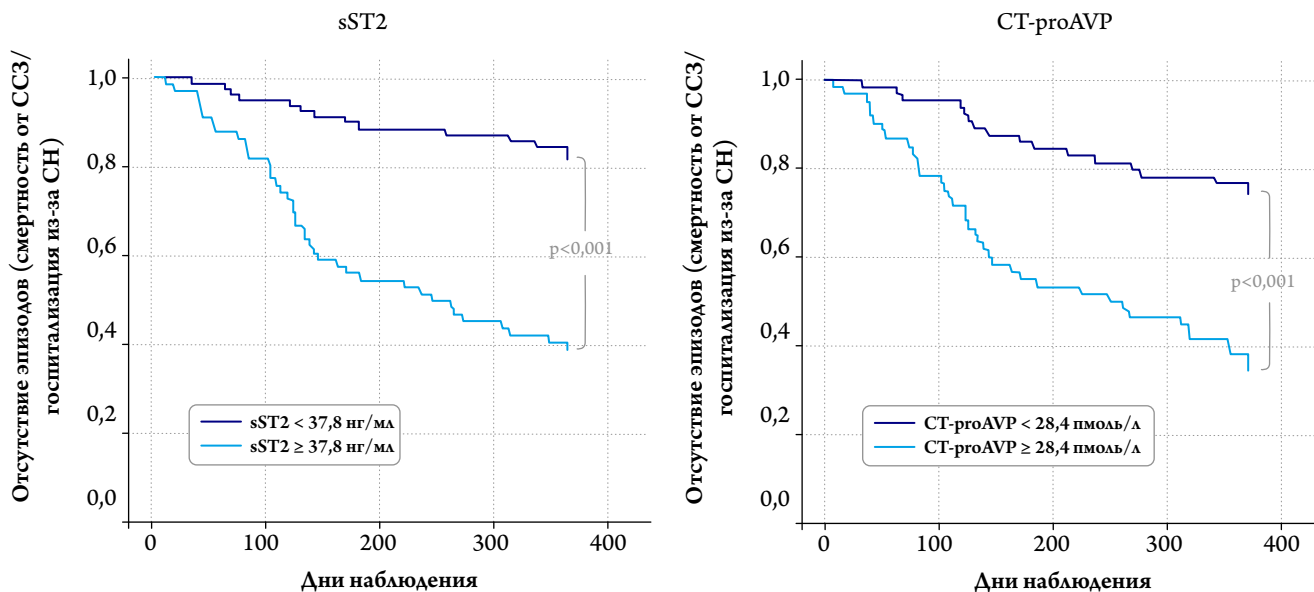


Рис. 4. Кривые Каплана–Мейера смертности от ССЗ/госпитализации из-за СН у больных после перенесенной декомпенсации СН в зависимости от уровня sST2 и копептина при выписке из стационара.

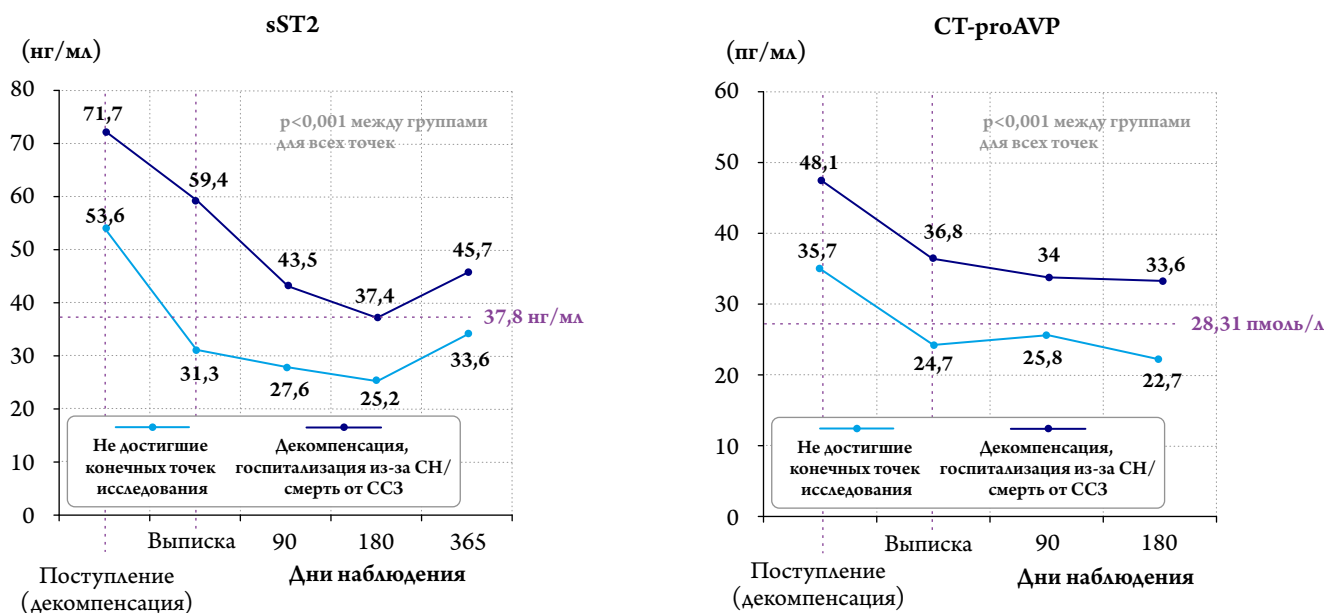


Рис. 5. Уровни sST2 и копептина у больных после декомпенсации СН при длительном наблюдении в зависимости от достижения конечных точек исследования.

в своем арсенале не более 1–2 «идеальных» маркеров, на которые можно было бы опираться как при постановке диагноза, так и при оценке прогноза и эффективности проводимого лечения, при принятии решения об изменении терапии у каждого конкретного пациента. В этой публикации мы провели непосредственное сравнение двух из самых многообещающих новых биомаркеров – sST2 и копептина, позволяющих расширить возможности НУП в стратификации риска у больных СН [17–24].

Копептин является представителем системы аргинина-вазопрессина (AVP), играющей важнейшую роль в патогенезе СН: осморегуляции, задержке жидкости,

вазоконстрикции и ремоделировании ЛЖ [35, 36]. Однако сам AVP было невозможно использовать в клинической практике (диагноз, прогноз, оценка эффективности лечения) из-за его короткого периода полувыведения (24 мин) и известной нестабильности даже в замороженных плазменных образцах [37]. Копептин (CT-proAVP), или иначе – AVP-ассоциированный гликопептид, образуется при гидролизе прогормона AVP (pro-AVP) вместе с самим активным AVP (также известным как антидиуретический гормон), нейрофизином II и сигнальным пептидом [38]. По сути копептин является суррогатным маркером AVP, выгодно отличаясь от последнего чрез-

вычайной стабильностью даже при комнатной температуре [38, 39], что обеспечивает легкость и точность его определения стандартным иммуноферментным методом. Большинство проведенных клинических испытаний, а также опубликованные недавно результаты мета-анализа свидетельствуют о возможности и целесообразности использования копептина для стратификации риска и оценки кратко- и долгосрочного прогноза у больных с ХСН [40]. А. Gegenhuber и соавт. одними из первых показали, что копептин не уступает BNP при оценке долгосрочного прогноза у больных с острой СН [21]. В исследовании GISSI-HF копептин оказался, наряду с другими, наиболее приемлемым маркером для определения длительного прогноза у больных со стабильной СН независимо от исходных значений NT-proBNP [41]. В клиническом испытании BIO-EAHFE комбинация копептина, NT-proBNP и КБМ являлась оптимальной для краткосрочного прогноза (30 дней) у больных с острой СН [42]. Согласно результатам исследования VACH, копептин превосходил BNP при оценке риска смерти и повторной госпитализации за 90 дней наблюдения больных после острой СН [43], а комбинация значений копептина и межрегионального проадреномедулина (MR-proADM) была оптимальна при оценке 14-дневного прогноза у пациентов этой категории [44]. Более того, Z. Rozponuy и соавт. показали, что копептин является независимым маркером прогноза у больных с СН и сниженной ФВ ЛЖ, способным повышать точность реклассификации риска у этих больных в многофакторном анализе на 10,26% ($p=0,015$) [24]. В Датском исследовании по концентрации копептина было возможно прогнозировать риск смерти независимо от выраженности гипонатриемии, дозы диуретиков и концентрации NT-proBNP [22]. Результаты мета-анализа 2017 г. с включением 17 проспективных исследований и 5 989 пациентов показали, что уровни копептина предопределяют риск смерти по любой причине у больных с ХСН (OR=1,69 при 95% ДИ от 1,42 до 2,01) [40].

ST2 полностью противоположен по своим эффектам системе AVP и копептину, но также играет важнейшую роль в патогенезе ХСН, отражая изменения в трех основных его звеньях: воспалении, фиброзе и миокардиальном стрессе [45–47]. Лигандом ST2 рецептора является ИЛ-33 [48], а активация системы ИЛ-33/ST2 в сердце происходит вследствие биомеханического стресса (избыточное давление, растяжение, повреждение кардиомиоцитов и фибробластов), выраженность которого напрямую зависит от тяжести больного СН [45].

Взаимодействуя с трансмембранной изоформой ST2 рецептора (ST2L), ИЛ-33 реализует свое кардиопротективное действие за счет блокады процессов фиброза, гипертрофии и воспаления в сердце. В то же время «рас-

творимая» изоформа ST2 (sST2) является рецептором «ловушкой», соединившись с которым, ИЛ-33 оказывается отсоединенным от путей проведения сигнала и неспособным реализовать свой кардиопротективный эффект [47]. В связи с этим степень повышения концентрации sST2 у больных с ХСН является отражением выраженности фиброза, ремоделирования, воспаления и нагрузки объемом на сердце, имеет негативное клиническое и прогностическое значение [17–20] и объясняет его широкие возможности для применения в качестве чувствительного маркера стратификации риска у больных с СН.

Согласно результатам нашего исследования, sST2 оказался более сильным предиктором развития ККТ у больных после ОДСН при длительном наблюдении (начиная с 90-го дня, см. рис. 2) по сравнению с копептином, и с такими «классическими» биомаркерами СН, как NT-proBNP и hsTn-T. Причем в многофакторном анализе sST2 достоверно улучшал любую из тестируемых моделей с анализом параметров и при поступлении больных в состоянии выраженной декомпенсации, и при выписке из стационара после лечения. Наибольшей прогностической значимостью в отношении долгосрочного прогноза обладали концентрации маркера при выписке больных из ОЗМСН.

Площадь под ROC-кривой для копептина была сопоставима и даже несколько больше при сравнении с NT-proBNP, однако при объединении значений этих двух биомаркеров усиления исходной модели выявлено не было. Тем не менее введение в стандартную КБМ (AUC=0,718 при 95% ДИ от 0,624 до 0,839; $p<0,0001$) концентраций копептина у больных при выписке из стационара приводило к значительному усилению исходной модели и увеличению площади под кривой до 0,810 при 95% ДИ от 0,722 до 0,899 ($p<0,0001$), что было гораздо более значимо, чем КБМ + NT-proBNP (0,763 при 95% ДИ от 0,675 до 0,857 ($p<0,0001$)).

Однако многофакторный анализ с последовательным введением в модель отдельных биомаркеров показал, что sST2 достоверно улучшал исходную модель, содержащую значения копептина, в то время как добавление значений копептина к исходной модели с ранее введенными концентрациями sST2 сопровождалось ее ухудшением.

Имеются лишь единичные работы, в которых в рамках многомаркерных моделей проводилось непосредственное сопоставление прогностических возможностей копептина и sST2 при СН. В исследовании B. Deiplinger и соавт. независимым предиктором годовичного прогноза у больных с острой СН, поступавших в отделение неотложной помощи, явились концентрации sST2 и среднерегиональный фрагмент прогормона предсердного натрийуретического пептида (MR-proANP), а не уровни копептина [49]. В недавно опубликованном крупном клиническом

исследовании С. Е. Jackson и соавт. оценили возможности 9 современных биомаркеров в долгосрочном прогнозе (3,2 года) у 628 больных с ХСН и недавно перенесенной декомпенсацией [50]. Только 5 (включая sST2) из 9 маркеров по результатам анализа оказались независимыми предикторами негативного прогноза у пациентов с СН, и копеппин не вошел в число этих маркеров, что полностью согласуется с результатами и нашего исследования.

Не исключено, что преимущество sST2 в оценке прогноза заключается в том, что этот маркер отражает изменения, происходящие в трех основных звеньях патогенеза СН, и это в значительной мере расширяет его прогностические возможности. В то же время копеппин и НУП имеют во многом схожие механизмы регуляции высвобождения пептидов у больных с СН (давление в полостях сердца, крупных артериях, ангиотензин II и альдостерон [51]), что обуславливает наличие тесных корреляций между этими маркерами [52]. Аналогичные данные мы также получили в нашей работе, и исходно уровень копеппина статистически значимо более тесно коррелировал с концентрацией NT-proBNP по сравнению с sST2: соответственно $r=0,62$ против $r=0,44$ ($p<0,0001$). В отличие от sST2 ($r=0,252$), уровни копеппина, как и NT-proBNP, имели тесную связь и с давлением наполнения сердца, что следует из наличия тесной связи этих маркеров с E/E' ($r=0,54$; $p=0,001$ и $r=0,613$; $p<0,0001$ соответственно).

Найденное нами при проведении ROC-анализа отрезное значение для концентрации sST2 $\geq 37,8$ нг/мл позволяло четко различать больных на имеющих высокий и низкий риск развития ССО при длительном наблюдении. Причем концентрации sST2 у больных без развития ККТ оставались ниже этого отрезного значения не только при выписке из стационара, но и на протяжении практически всего периода наблюдения в исследовании. Безусловно, это важный факт, на который мы можем опираться в стратификации риска у больных с тяжелой СН. Согласно результатам других ранее проведенных исследований это значение находилось в более низких пределах, равных 28,4–33,2–35–36,3 нг/мл [17, 50, 53, 54], однако применительно к нашему клиническому испытанию, безусловно, следует делать поправку на более тяжелый контингент обследованных больных, имеющих самый высокий риск развития ССО в течение года после выписки из стационара. С нашей точки зрения, крайне важно то, что наше клиническое испытание было проспективным и не основывалось на ретроспективном анализе ранее проведенных исследований и давно закрытых баз данных (замороженные пробы крови хранились около 10 лет в исследовании С. Е. Jackson и соавт.). Это во многом объясняет и то, что в указанном исследовании и отрезные уровни копеппина также были значительно ниже значений, полученных в нашей работе ($>16,4$ пмоль/л против

$\geq 28,31$ пмоль/л). В исследовании В. Deiplinger и соавт. концентрация копеппина у умерших больных составила 44,9 пмоль/л против 15,5 пмоль/л у выживших [49], а в клиническом испытании W.L. Miller и соавт. уровень копеппина у амбулаторных больных с СН III–IV ФК с наиболее высоким риском смерти/трансплантации сердца (наблюдение от 3 мес до 2 лет) составил $\geq 40,0$ пмоль/л [23]. В то же время в Датском исследовании у больных, находящихся в менее тяжелом состоянии (преимущественно ХСН II–III ФК), наиболее высокий риск отмечен при концентрации маркера $\geq 22,5$ пмоль/л [22].

Заключение

Таким образом, по сравнению с копеппином и стандартной клинико-биохимической моделью (включаящей уровни N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида) уровень растворимого рецептора фактора подавления туморогенности является более сильным предиктором смерти от сердечно-сосудистых заболеваний/госпитализации из-за сердечной недостаточности у больных после декомпенсации сердечной недостаточности при кратко- (начиная с 90-го дня) и долгосрочном наблюдении. Причем в многофакторном анализе, в отличие от копеппина, растворимый рецептор фактора подавления туморогенности являлся независимым предиктором и достоверно улучшал любую из тестируемых моделей, в том числе включавшую исходно значения C-концевого фрагмента проаргинин-вазопрессина.

Оптимальным для долгосрочного прогноза у больных после острой декомпенсации сердечной недостаточности оказалось введение в исходную клинико-биохимическую модель (включавшую N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида) только значений растворимого рецептора фактора подавления туморогенности: $\beta=0,509$ ($p<0,0001$); $AUC=0,843$ при 95% доверительном интервале от 0,761 до 0,925 ($p<0,0001$). Последующее добавление в эту модель значений копеппина приводило к ее ухудшению.

Наиболее высокий риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний/повторной декомпенсации сердечной недостаточности в течение года имеют пациенты с концентрацией растворимого рецептора фактора подавления туморогенности $\geq 37,8$ нг/мл (относительный риск 6,775; $p<0,0001$) и копеппина $\geq 28,31$ пмоль/л (отношение шансов 5,14 при 95% доверительном интервале от 2,204 до 11,98; $p<0,0001$).

Серийное определение концентрации растворимого рецептора фактора подавления туморогенности и копеппина свидетельствует о необходимости снижения уровня этих биомаркеров ниже найденных нами отрезных значений (соответственно $<37,8$ нг/мл и $<28,31$ пмоль/л) при длительном наблюдении.

Сведения об авторах:

«Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова» ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, Москва

Отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности

Скворцов А. А. – д. м. н., вед. н. с. отдела.

Протасов В. Н. – аспирант отдела.

Нарусов О. Ю. – к. м. н., ст. н. с. отдела.

Осмоловская Ю. Ф. – к. м. н., н. с. отдела.

Терещенко С. Н. – д. м. н., профессор, руков. отдела.

Отдел нейрогуморальных и иммунологических исследований

Кузнецова Т. В. – к. биол. н., ст. н. с. отдела.

Масенко В. П. – д. м. н., профессор, руков. отдела.

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва

Кошкина Д. Е. – к. м. н., врач-кардиолог.

E-mail: protavn@mail.ru

Information about the author:

Institute of Cardiology of Russian Cardiology Scientific and Production Complex, Moscow, Russia

Vladimir N. Protasov – graduate student of the department.

E-mail: protavn@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Roger V.L., Go A. S., Lloyd-Jones D. M. et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics-2012 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:188–197.
2. Heidenreich P.A., Albert N.M., Allen L.A. et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail* 2013;6(3):606–619.
3. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29(19):2388–2442.
4. Fomin I. V., Belenkov Ju. N., Mareev V. Ju. et al. Chronic heart failure prevalence in European part of Russian Federation – results of JePOHA-CHF. *Russian Heart Failure Journal* 2006;7(1):4–7. Russian (Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная недостаточность* 2006;7(1):4–7.)
5. Blecker S., Paul M., Taksler G. et al. Heart failure – associated hospitalizations in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(12):1259–1267.
6. Roger V.L., Weston S.A., Redfield M.M. et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292(3):344–50.
7. Levy D., Kenchaiah S., Larson M.G. et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(18):1397–1402.
8. Maggioni A. P., Dahlström U., Filippatos G. et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013;15(7):808–817.
9. Harjola V.P., Follath F., Nieminen M.S. et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12(3):239–248.
10. Maggioni A., Dahlstrom U., Filippatos G. et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2010;12:1076–1084.
11. Krumholz H. M., Merrill A. R., Schone E. M. et al. Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and heart failure 30-day mortality and readmission. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;5:407–413.
12. Bouvy M. L., Heerdink E. R., Leufkens H. G., Hoes A. W. Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. *Heart* 2003;89:605–609.
13. Levy W. C. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113:1424–1433.
14. Pocock S.J., Wang D., Pfeffer M.A. et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:65–75.
15. Klemenz R., Hoffmann S., Werenskiold A.K. Serum- and onco-protein-mediated induction of a gene with sequence similarity to the gene encoding carcinoembryonic antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:5708–5712.
16. Davide Bolignano D., Aderville Cabassi A., Enrico Fiaccadori E. et al. Copeptin (CTproAVP), a new tool for understanding the role of vasopressin in pathophysiology. *Clin Chem Lab Med* 2014;52(10):1447–1456.
17. Ky B., French B., Mccloskey K. et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2011;4:180–187.
18. Bayes-Genis A., de Antonio M., Vila J. et al. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:158–166.
19. Pascual-Figal D. A., Ordoñez-Llanos J., Tornel P.L. et al; MUSIC Investigators. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2174–2179.
20. Felker G.M., Fiuzat M., Thompson V. et al. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure: association with functional capacity and long-term outcomes. *Circ Heart Fail* 2013;6:1172–1179.
21. Gegenhuber A., Struck J., Dieplinger B. et al. Comparative Evaluation of B-Type Natriuretic Peptide, Mid-Regional Pro-A-

- type Natriuretic Peptide, Mid-Regional Pro-Adrenomedullin, and Copeptin to Predict 1-Year Mortality in Patients With Acute Destabilized Heart Failure. *J Cardiac Fail* 2007;13:42–49.
22. Balling L., Kistorp C., Schou M. et al. Plasma Copeptin Levels and Prediction of Outcome in Heart Failure Outpatients: Relation to Hyponatremia and Loop Diuretic Doses. *J Cardiac Fail* 2012;18:351–358.
 23. Miller W.L., Grill D.E., Struck J., Jaffe A.S. Association of Hyponatremia and Elevated Copeptin With Death and Need for Transplantation in Ambulatory Patients With Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol* 2013;111:880–885.
 24. Pozsonyi Z., Förhész Z., Gombos T. et al. Copeptin (C-terminal pro Arginine Vasopressin) is an Independent Long-Term Prognostic Marker in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Heart, Lung and Circulation* 2015;24:359–367.
 25. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic and acute heart failure. *Kardiologicheskij Vestnik* 2016;2:3–33. Russian (Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности. *Кардиологический вестник* 2016;2:3–33.)
 26. National clinical guidelines (OSSN, RKO, RNMOT) on diagnostics and treatment of chronic heart failure (4th edition). *Russian Heart Failure Journal* 2013;81 (7):379–472. Russian (Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность* 2013;81 (7):379–472.)
 27. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.; *J Am Coll Cardiol* 2013;62 (16):147–239.
 28. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200.
 29. Januzzi J., van Kimmenade R., Lainchbury J. et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006;27:330–337.
 30. Luchner A., Behrens G., Stritzke J. et al. Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro brain natriuretic peptide and its determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors. *Eur J Heart Fail* 2013;15:859–867.
 31. Wang T.J., Larson M.G., Levy D. et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004;109:594–600.
 32. Anwaruddin S., Lloyd-Jones D.M., Baggish A. et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *JACC* 2006;47:91–97.
 33. Wu A.H.B., Smith A.C., Mather J.F. et al. Biological variation for NT-pro and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2003;92:628–631.
 34. Skvortsov A.A., Protasov V.N., Narusov O.Yu. et al. Suppression of tumorigenicity 2 increases opportunities in patients long-term risk stratification after acute heart failure decompensation. *Kardiologiya* 2017;57 (1):48–58. DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2017.1.48-58>. Russian (Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., и др. Определение концентрации растворимого рецептора подавления опухоленности 2-го типа расширяет возможности в стратификации риска больных после перенесенной декомпенсации хронической сердечной недостаточности. *Кардиология* 2017;57 (1):48–58).
 35. Kalra P.R., Anker S.T.D., Coats J.S. Water and sodium regulation in chronic heart failure: the role of natriuretic peptides and vasopressin. *Cardiovasc Res* 2001;51:495–509.
 36. Chatterjee K. Neurohormonal activation in congestive heart failure and the role of vasopressin. *Am J Cardiol* 2005;95 Suppl:8B – 13B.
 37. Szinnai G., Morgenthaler N.G., Berneis K. et al. Changes in plasma copeptin, the c-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92 (10):3973–3978.
 38. Morgenthaler N.G., Struck J., Jochberger S., Dünser M.W. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab* 2008;19 (2):43–49.
 39. Voors A.A., von Haehling S., Anker S.D. et al. OPTIMAAL Investigators. C-terminal pro vasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J* 2009;30 (10):1187–1194.
 40. Zhang P., Wu X., Li G. et al. Prognostic role of copeptin with all-cause mortality after heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2017;13:49–58.
 41. Masson S., Latini R., Carbonieri E. et al. The predictive value of stable precursor fragments of vasoactive peptides in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-heart failure (GISSI-HF) trial. *Eur J Heart Fail* 2010; 2:338–347. doi:10.1093/eur-jhf/hfp206
 42. Herrero-Puente P., Prieto-García B., García-García M. et al. Predictive capacity of a multimarker strategy to determine short-term mortality in patients attending a hospital emergency Department for acute heart failure. *BIO-EAHFE study. Clinica Chimica Acta* 2017;466:22–30.
 43. Maisel A., Xue Y., Shah K. et al. Increased 90-day mortality in patients with acute heart failure with elevated copeptin: secondary results from the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) study. *Circ Heart Fail* 2011;4 (5):613–620.
 44. Peacock W.F., Nowak R., Christenson R. et al. Short-term mortality risk in emergency department acute heart failure. *Acad Emerg Med* 2011;18 (9):947–958.
 45. Weinberg E.O., Shimp M., De Keulenaer G.W. et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation* 2002;106:2961–2966.
 46. Chackerian A.A., Oldham E.R., Murphy E.E. et al. IL-1 receptor accessory protein and ST2 comprise the IL-33 receptor complex. *J Immunol* 2007;179:2551–2555.
 47. Sanada S., Hakuno D., Higgins L.J. et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest* 2007;117:1538–1549.
 48. Schmitz J., Owyang A., Oldham E. et al. IL-33, an interleukin – 1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005;23:479–490.
 49. Deiplinger B., Gegenhuber A., Kaar G. et al. Prognostic value of established and novel biomarkers in patients with shortness of breath attending an emergency department. *Clin Biochem* 2010;43:714–719.
 50. Jackson C., Haig C., Welsh P. et al. The incremental prognostic and clinical value of multiple novel biomarkers in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1491–1498.
 51. Finley J.J., Konstam M.A., Udelson J.E. Arginine vasopressin antagonists for the treatment of heart failure and hyponatremia. *Circulation* 2008;118:410–421.
 52. Neuhold S., Huelsmann M., Strunk G. et al. Comparison of Copeptin, B-Type Natriuretic Peptide, and Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:266–272.
 53. Anand I.S., Rector T.S., Kuskowski M. et al. Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail* 2014;7:418–426.
 54. Januzzi J.L., Mebazaa A., DiSomma S. ST2 and Prognosis in Acutely Decompensated Heart Failure: The International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2015; (suppl): 1A – 6A.

Поступила 11.04.17 (Received 11.04.17)