Гаспарян А. Ж., Шлевков Н. Б., Скворцов А. А.
ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия

Возможности современных биомаркеров для оценки риска развития желудочковых тахиаритмий и внезапной сердечной смерти у больных хронической сердечной недостаточностью

Современные биомаркеры позволяют диагностировать широкий спектр патологических процессов, протекающих в организме, оценивать эффективность терапевтических воздействий и прогноз кардиологических больных. Настоящий обзор посвящен возможностям использования N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), растворимого супрессора туморогенности 2-го типа (sST2), галектина-3 и других биомаркеров у больных хронической сердечной недостаточностью для оценки риска развития жизнеугрожающих желудочковых тахиаритмий и возникновения внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова Биомаркеры; NT-proBNP; sST2; galectin-3; хроническая сердечная недостаточность; желудочковая тахикардия; фибрилляция желудочков; внезапная сердечная смерть

Для цитирования Gasparyan A. Zh., Shlevkov N.B., Skvortsov A.A. Possibilities of modern biomarkers for assessing the risk of developing ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. Kardiologiia. 2020;60(4):101–108. [Russian: Гаспарян А. Ж., Шлевков Н. Б., Скворцов А.А. Возможности современных биомаркеров для оценки риска развития желудочковых тахиаритмий и внезапной сердечной смерти у больных хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2020;60(4):101–108.]

Автор для переписки Гаспарян Арменуи Жораевна. E-mail: armen_ui@inbox.ru

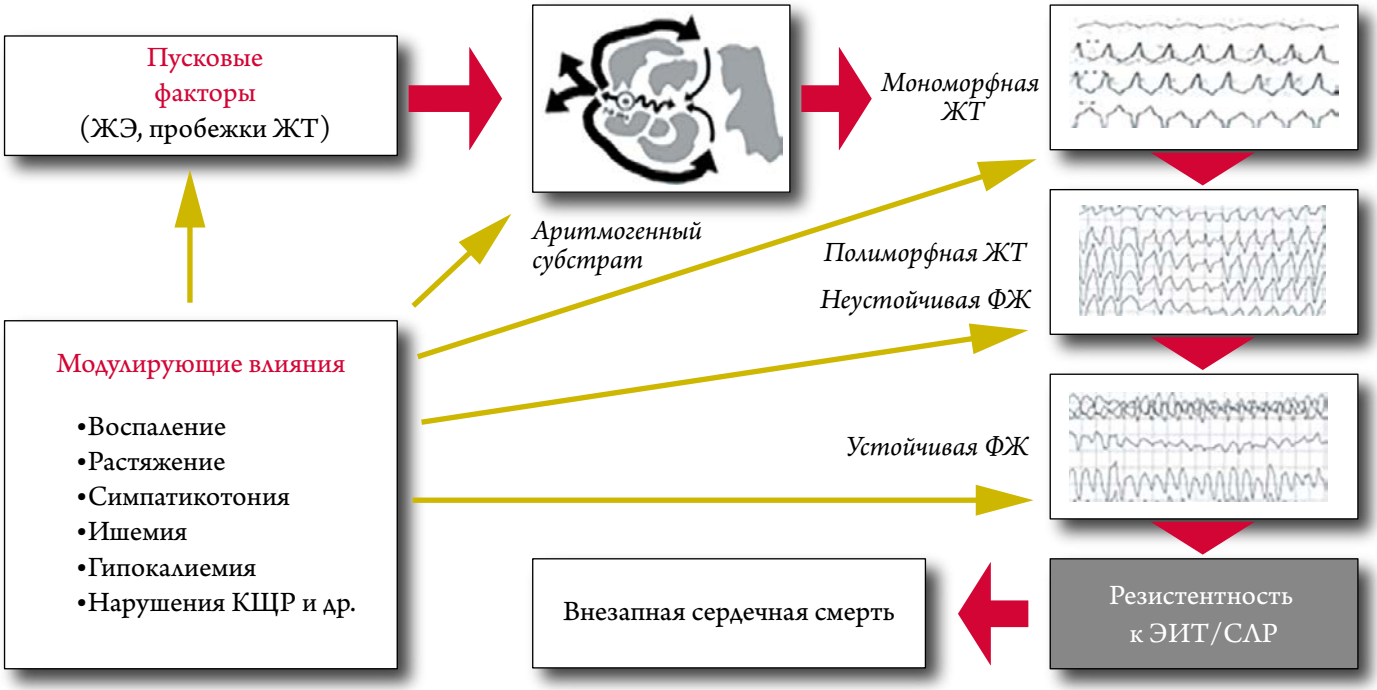
Патогенетические механизмы внезапной сердечной смерти

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и пароксизмальные желудочковые тахиаритмии являются двумя наиболее неблагоприятными проявлениями различных заболеваний сердца, которые нередко регистрируются у одних и тех же пациентов, значительно ухудшая их выживаемость и качество жизни.

Расшифровка записей мониторирования электрокардиограммы и анализ данных имплантированных устройств у внезапно умерших пациентов убедительно показали, что причиной внезапной сердечной смерти (ВСС) в 75–80% случаев являлись пароксизмальные желудочковые тахиаритмии: желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ) [1]. Благодаря полученным сведениям стали ясны основные звенья патогенеза ВСС (рис. 1). В результате различных структурных изменений в миокарде желудочков формируется так называемый «аритмогенный субстрат», характеризующийся возможностью устойчивой циркуляции электрических импульсов (ре-энтри) вокруг невозбудимого участка, как правило, рубцовой ткани. Под действием преходящих, триггерных факторов (желудочковой эктопической активности) и индивидуальных модулирующих влияний (воспаление, напряжение миокарда, ишемия, симпатикотония и др.) происходит активация аритмогенного субстрата с возникновением мономорфной ЖТ с механизмом ре-энтри. Затем, под действием тех же или других, альтернативных модулирующих влияний происходит фатальная трансформация мономорфной ЖТ в полиморфную ЖТ и устойчивую ФЖ. Следует отметить, что именно модулирующие влияния играют определяющую роль в возникновении и каскадной трансформации желудочковых тахиаритмий с развитием ВСС.

Наряду с медикаментозной терапией [2], наиболее действенным способом снижения риска ВСС у больных СН является применение имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов (КВД), способных своевременно распознавать и купировать подавляющее большинство приступов ЖТ и ФЖ [3]. Согласно современным рекомендациям, одним из учитываемых показателей для имплантации КВД у пациентов с ХСН является значение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 35% [4]. Серьезной клинической проблемой является невозможность точной стратификации риска ВСС у больных ХСН. В итоге далеко не всегда КВД имплантируются тем пациентам, которые особенно остро в них нуждаются. Учитывая результаты недавно проведенных крупных исследований, в настоящее время следует также учитывать этиологию основного заболевания, приведшего к ХСН. Так, в соответствии с исследованием DANISH, имплантация КВД с целью первичной профилактики ВСС при симптомной ХСН, вызванной не ишемической болезнью сердца, не ассоциируется со снижением риска смерти у пациентов, получающих современное лечение ХСН [5]. Результаты данного исследования

Рисунок 1. Патогенетические механизмы внезапной сердечной смерти



ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ЖТ – желудочковая тахикардия, КЩР – кислотно-щелочное равновесие, ФЖ – фибрилляция желудочков, ЭИТ – электроимпульсная терапия, СЛР – сердечно-легочная реанимация.

способствовали изменению уровня показаний к имплантации устройств в последней версии российских клинических рекомендаций по тактике ведения пациентов с СН [6]. Согласно обновленным практическим рекомендациям по тактике ведения пациентов с СН, у пациентов с СН с низкой ФВ ЛЖ, генез которой носит не ишемический характер, допускается тактика ведения без имплантации КВД (в отличие от больных с ишемической этиологией СН) [7].

Другой стороной проблемы является нередкое возникновение ВСС у больных ХСН, имеющих значение ФВ ЛЖ более 35%, которым, согласно существующим рекомендациям, не показана превентивная имплантация КВД [8]. Все это диктует необходимость поиска новых маркеров ВСС, альтернативных ФВ ЛЖ или существенно повышающих ее чувствительность и специфичность.

Хроническая сердечная недостаточность – синдром, который характеризуется не только стойким нарушением способности сердца к наполнению или/и опорожнению, но и компенсаторной активацией прессорного (ренин-ангиотензин-альдостероновая, симпато-адреналовая системы, вазопрессин, эндотелин) и депрессорного (кинин-калликреиновая система и натрийуретические пептиды) звеньев системы нейрогуморальной регуляции [9]. На основании оценки концентрации биомаркеров в крови, отражающих степень активации отдельных компенсаторных систем организма, можно судить не только о выраженности ХСН и эффективности проводимой терапии, но и точнее стратифицировать риск и оценивать прогноз больных с этой тяжелой патологией [10].

Настоящий обзор посвящен возможности использования современных биомаркеров у больных ХСН для оценки риска возникновения желудочковых тахиаритмий и ВСС.

Мозговой натрийуретический пептид (BNP/NT-proBNP)

Известно, что мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide, BNP) или N-терминальный фрагмент его предшественника (NT-proBNP) поступают в кровь непосредственно из миокарда желудочков в результате диастолического напряжения стенок сердца при его перегрузке объемом или давлением [11–13]. В таблице 1 представлен краткий обзор значимости биомаркеров у пациентов с СН с сохранной ФВ ЛЖ [14].

Концентрация BNP и NT-proBNP в крови, как правило, отражает выраженность гемодинамического стресса миокарда желудочков. Как отмечено выше, растяжение миокарда может играть важную моделирующую роль в возникновении ЖТ и их трансформации в ФЖ с развитием ВСС у больных. В настоящее время появляется все больше данных, указывающих на то, что BNP и NT-proBNP могут не только отражать риск прогрессирования ХСН, но и прогнозировать возникновение желудочковых тахиаритмий у больных с КВД [15–21]. В 2016 г. был опубликован анализ связи уровня BNP и риска развития ЖТ и ФЖ у 1197 пациентов, включенных в исследо-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(4). DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n478

Таблица 1. Область применения современных биомаркеров, используемых у больных с сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка [14]

Биомаркер	Место в клинической практике
BNP, NT-proBNP	Коррелирует с напряжением миокарда ЛЖ в конце диастолы; свидетельствует в пользу диагноза; прогностический показатель риска осложнений СН и смерти; ориентир при терапии
Галектин-3	Свидетельствует в пользу диагноза; прогностический показатель риска осложнений СН и смерти
sST2	Коррелирует с повышением конечно-диастолического давления в ЛЖ; свидетельствует в пользу диагноза; прогностический показатель риска осложнений СН и смерти

BNP – мозговой натрийуретический пептид,
NT-proBNP – N-концевой предшественник BNP;
sST2 – растворимая циркулирующая форма ST2;
ЛЖ – левый желудочек, СН – сердечная недостаточность.

Таблица 2. Факторы, влияющие на уровень BNP/NT-proBNP [14]

Искажение значений в сторону их завышения	Искажение значений в сторону их занижения
1. Преклонный возраст* 2. Острый коронарный синдром* 3. Почечная недостаточность 4. Дисфункция ПЖ* 5. Фибрилляция предсердий 6. Легочная гипертензия* 7. Эмболия легочной артерии* 8. Анемия и другие состояния с увеличением сердечного выброса* 9. Сепсис 10. Митральная регургитация*	1. Ожирение 2. Острый отек легких 3. Перикардит/тампонада сердца 4. Генетические полиморфизмы 5. Терминальная стадия кардиомиопатии

* – повышение может быть обусловлено растяжением желудочков.
ПЖ – правый желудочек.

вание MADIT-CRT [22]. Исследование показало, что повышенные исходные и последующие уровни BNP (через 1 год наблюдения после имплантации КВД или устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ)/СРТ с функцией дефибрилляции (СРТ-Д) были независимыми предикторами повышенного риска последующих желудочковых тахиаритмий, тогда как снижение BNP после имплантации СРТ-Д выявило пациентов с более низкой частотой ЖТ/ФЖ за время наблюдения.

В ретроспективном исследовании Levine YC с соавт. [15], включавшем 564 пациента с имплантированными КВД для первичной профилактики ВСС по результатам многофакторного анализа именно повышение уровня BNP или NT-proBNP оказалось важнейшим предиктором возникновения ЖТ/ФЖ. Важно отметить, что прогностическая ценность этих биомаркеров сохранялась после выполненной коррекции на возраст, пол, этиологию заболевания сердца, функциональный класс (ФК) СН, значение ФВ ЛЖ, наличие почечной недостаточности и фибрилляции предсердий в анамнезе. В противоположность этому, в исследовании PROFIT [16], включающем 250 пациентов со структурным поражением миокарда и ХСН I–III ФК (по NYHA), значения NT-proBNP более 405 нг/мл хотя и были ассоциированы с частыми адекватными срабатывания КВД, данный биомаркер являлся независимым предиктором лишь в отношении сердечной смерти и декомпенсации ХСН, но не являлся независимым от значений ФВ ЛЖ предиктором возникновения приступов ЖТ и ФЖ.

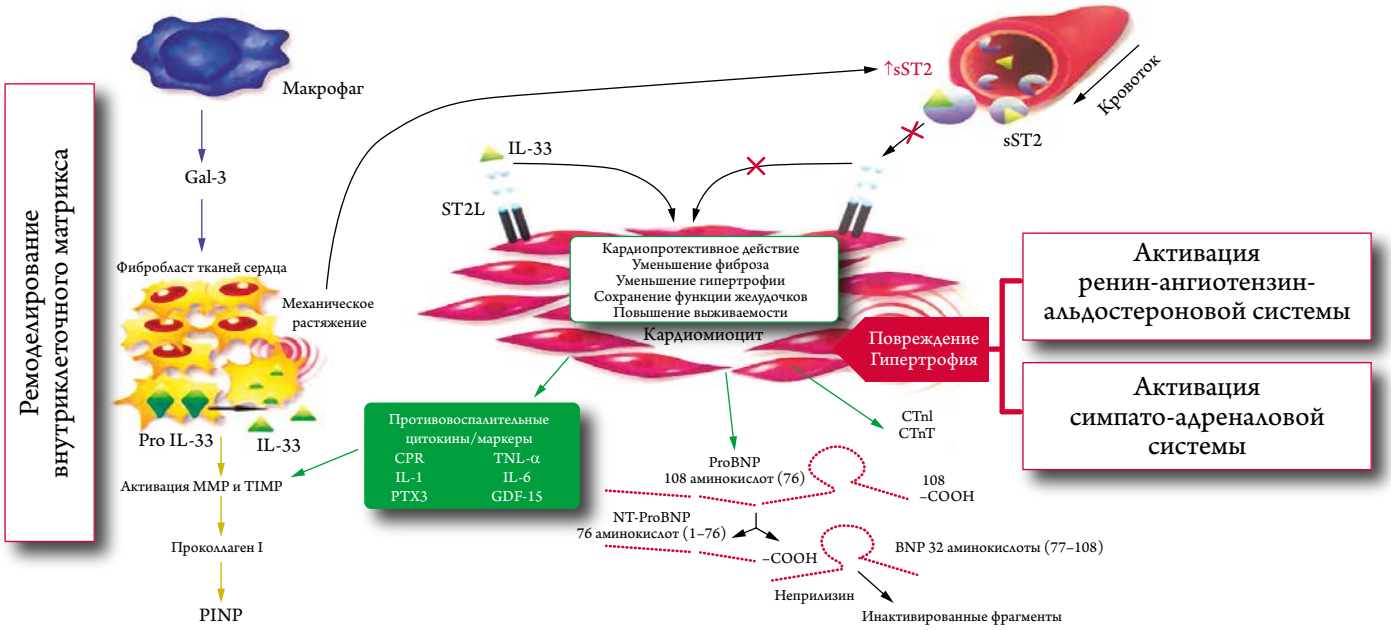
Интересные результаты были получены в мета-анализе 14 исследований роли BNP/NT-proBNP в прогнозировании риска ВСС и приступов ЖТ/ФЖ у различных категорий пациентов с КВД [18]. В частности, по данным мета-анализа 6 исследований (3543 пациента) без КВД повышенный уровень BNP прогнозировал ВСС с относительным риском (ОР) 3,68 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,90–7,14). При мета-анализе 8 исследований, включавших 1047 пациентов с КВД, повышенный уровень BNP указывал на возникновение ЖТ с ОР 2,54 (95% ДИ: 1,87–3,44).

В исследовании под руководством H. Usuku, опубликованном после вышеуказанного мета-анализа, проводилось наблюдение за двумя группами пациентов: первая группа – пациенты с ишемическим поражением сердца (189 пациентов) и вторая группа – больные с СН не ишемического генеза (115 пациентов) [23]. В результате многофакторного анализа было выявлено, что BNP являлся независимым фактором, ассоциированным со смертью из-за декомпенсации ХСН, но не ВСС.

Анализ данных другого исследования CAMI-GUIDE, которое подробнее рассмотрено ниже, показал, что NT-proBNP являлся не только предиктором смерти от СН, но и предиктором ЖТ/ФЖ и ВСС [24]. Это обусловлено сложным патогенезом жизнеугрожающих тахиаритмий, в которое вовлечен NT-proBNP, являющийся маркером дисфункции ЛЖ, нейрогормональной активации и воспаления.

Согласно исследованию PROSE-ICD, которое также подробнее рассмотрено ниже, proBNP не сумел предсказать развитие шоков КВД, однако он являлся предиктором смерти после имплантации КВД [17]. Авторы работы считают, что данные о BNP могут дополнительно вносить вклад в оценку состояния пациентов с очень высоким риском с имплантированными КВД.

Рисунок 2. Механизмы повреждения и реакции на повреждение при СН, адаптировано из [14]



BNP – мозговой натрийуретический пептид; СРБ – С-реактивный белок; cTn – сердечный тропонин; Gal-3 – галектин-3; GDF-15 – ростовой фактор дифференцировки-15; IL – интерлейкин; MMP – матриксная металлопротеиназа; NT-proBNP - N-концевой предшественник BNP; PINP – интактный N-концевой проколлаген I; PTX3 – пентраксин-3; sST2 – растворимая форма ST2; ST2 – супрессор туморогенности 2 типа; ST2L -–мембраносвязанный рецептор ST2; TIMP – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы; TNF-α – фактор некроза опухоли α; ВКМ – внеклеточный матрикс.

Однако известны методические ограничения и ряд сопутствующих клинических состояний, оказывающих влияние на уровень данных биомаркеров (табл. 2), что явилось основанием для поиска новых предикторов для больных ХСН.

Растворимый супрессор туморогенности 2-го типа – sST2

Относительно недавно началось изучение супрессора туморогенности 2-го типа (ST2) в качестве нового индикатора неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН. Как показали фундамен тальные исследования [21], ST2 относится к семейству рецепторов интерлейкина-1 и существует в двух формах: связанной с мембранами клеток-мишеней и растворимой в плазме крови. Последняя форма обозначается как sST2 (soluble ST2). Известно, что ST2 способен связываться с медиатором воспаления интерлейкином-33 (IL-33) (лиганд ST2 рецептора), образуя на мембране кардиомиоцитов комплекс IL-33/ST2 (рис. 2), обладающий способностью защищать сердечные клетки в условиях гипоксии, противостоять факторам их гипертрофии под действием ангиотензина II, уменьшать выраженность фиброза кардиомиоцитов и снижать выработку натрийуретических пептидов [25]. Следствиями эффективно работающей системы IL-33/ST2 являются значительное уменьшение дисфункции и дилатации миокарда, а также торможение либо нивелирование процессов неблагоприятного ремоделирования желудочков в ответ на различные повреждающие факторы [26]. Так как количество sST2 обратно пропорционально количеству его связанной формы, по уровню данного биомаркера в плазме крови можно судить об эффективности работы всей системы IL-33/ST2. Повышение уровня sST2 более 35 нг/мл свидетельствуют о напряжении либо частичном истощении системы IL-33/ST2 с преобладанием повреждающих воздействий на миокард над ответными репаративными процессами в нем [21].

Важным отличием sST2 от натрийуретических пептидов является его меньшая биологическая вариабельность, а также отсутствие значимой зависимости уровня биомаркера от возраста больных, индекса массы тела, функции почек и наличия фибрилляции предсердий [27]. Несмотря на то, что согласно современным рекомендациям [28], sST2 рассматривается только как дополняющий NT-proBNP маркер стратификации риска больных ХСН (класс рекомендаций IIb), в последние годы активно исследуется роль sST2 в прогнозировании риска ВСС у данной категории пациентов.

Первые обнадеживающие результаты о важности комбинированного использования NT-proBNP и sST2 для оценки риска ВСС у больных ХСН были получены в исследовании MUSIC [29]. По данным длительного наблюдения, наиболее высокий процент (71%) внезапно умерших пациентов регистрировался в подгруппе больных, имевших на момент включения в исследование повышенные значения обоих биомаркеров: значения NT-proBNP >2000 нг/л (концентрация биомаркера

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(4). DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n478

определялась с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа) и sST2 >0,15 нг/мл (результат получен методом иммуноферментного анализа). С наименьшей частотой (в 4% случаев) ВСС диагностировалась у пациентов со значениями NT-proBNP <2000 нг/л в комбинации с уровнем sST2 <0,15 нг/мл. Наконец, в подгруппе больных с повышенными значениями только одного биомаркера (NT-proBNP или sST2) внезапно умерли 34% пациентов.

Важные дополнительные данные о прогностической роли sST2 предоставил субанализ исследования MADIT-CRT [30]. Авторами изучались факторы, предрасполагающие к возникновению устойчивых приступов ЖТ/ФЖ, явлений декомпенсации ХСН или случаев смерти у 684 больных с СРТ-Д. По итогам данной работы, повышение sST2 явилось независимым (в том числе от значения NT-proBNP) предиктором комбинированной конечной точки исследования: сердечной смерти больных или развития устойчивого приступа ЖТ/ФЖ. Кроме того, впервые было показано, что оценка sST2 в динамике способна прогнозировать изменения риска ВСС и желудочковых тахиаритмий, требующих разрядов СРТ-Д, в разные периоды наблюдения за больными. В частности, при повторной оценке уровня sST2 через 12 месяцев наблюдения рост значений биомаркера на 10% и более был сопряжен с увеличением риска вышеуказанных неблагоприятных событий на 11%.

Не менее интересные результаты были получены в исследовании HF-ACTION [31], анализировавшего прогностическое значение трех наиболее часто оцениваемых биомаркеров: NT-proBNP, sST2 и галектина-3 (Gal-3) у больных с имплантированными КВД для первичной профилактики ВСС (медиана ФВ ЛЖ 24%, наличие ХСН II–IV ФК). Как и ожидалось, высокие значения всех трех биомаркеров имели более выраженную взаимосвязь с риском смерти от прогрессирования ХСН, чем с развитием ВСС. В то же время sST2 являлся единственным независимым предиктором возникновения комбинированной конечной точки исследования: ВСС или разрядов КВД по поводу ЖТ/ФЖ.

В октябре 2019 г. были опубликованы результаты 5-летнего наблюдения за 744 амбулаторными пациентами с СН [32]. Всего за время исследования произошло 312 смертей, из которых 40 (5,4%) являлись ВСС. Из трех изучаемых биомаркеров (ST2, NT-proBNP и высокочувствительный тропонин) только ST2 оказался независимым предиктором ВСС. При этом модель, включающая возраст, пол, уровень ST2, значение скорости клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ и длительность СН, обоснованно прогнозировала 5-летний риск развития ВСС.

Эти данные позволяют надеяться на возможность использования данного биомаркера в будущих алгоритмах стратификации риска возникновения жизнеугрожающих желудочковых тахиаритмий у больных ХСН.

Галектин – 3

Третьим, но не по значению, биомаркером, рассматриваемым в качестве потенциального индикатора неблагоприятного прогноза у больных ХСН, является Gal-3 – β-галактозид-связывающий белок из семейства галектинов (табл. 1). В отличие от NT-proBNP, экспрессия Gal-3 в кардиомиоцитах практически отсутствует, в то время как сердечные фибробласты и некоторые клетки крови, в частности макрофаги и нейтрофилы, экспрессируют высокие уровни этого протеина [33].

Согласно современным данным, повышение уровня Gal-3 индуцируется макрофагами в качестве воспалительного ответа на растяжение и/или повреждение миокарда, а также на повышение активности β-адренорецепторов и уровня альдостерона крови при СН [34].

В свою очередь, Gal-3 способствует патологической перестройке миокарда, вызывая избыточную пролиферацию фибробластов и отложение коллагена (рис. 1). [33, 35–37]. Прогностически неблагоприятными рассматривают значения Gal-3 более 17,7 нг/мл. Считается, что повышенная плазменная концентрация Gal-3 у больных ХСН свидетельствует о высокой активности фиброзирующих процессов в миокарде, что может приводить к формированию аритмогенного субстрата ЖТ/ФЖ.

По данным крупного исследования de Boer с соавт. [38], Gal-3 точнее прогнозирует случаи смерти и прогрессирования СН у больных ХСН с относительно сохранной сократительной функцией ЛЖ, чем у пациентов с выраженным снижением ФВ ЛЖ. При этом прогностическая ценность Gal-3 не зависела от значений NT-proBNP у данных больных.

В другом исследовании, включающем 1440 пациентов, была определена роль Gal-3 в отношении прогноза смерти у пациентов с СН [39]. Авторы работы не выявили ассоциации Gal-3 с риском ВСС и считают, что данный биомаркер может быть использован лишь в комбинации с другими предикторами для оценки риска внезапной и внутрибольничной смерти.

Похожие результаты были получены в исследовании Francia P. с соавт. [40], показавшем более высокие значения Gal-3 и другого биомаркера фиброза – остеопонтина у больных ХСН, имевших устойчивые ЖТ/ФЖ. Оба показателя прогнозировали возникновение желудочковых тахиаритмий независимо от возраста и пола больных, этиологии заболевания сердца, значения ФВ ЛЖ, ФК ХСН (по NYHA), а также применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и амиодарона. Важно отметить, что по аналогии с больными ХСН, повышенные значения Gal-3 предрасполагали к возникно-

вению ЖТ/ФЖ у пациентов с правожелудочковой аритмогенной кардиомиопатией [41].

Медиаторы воспаления

Воспаление является универсальной реакцией на различные повреждающие факторы и направлено на скорейшее восстановление целостности тканей и минимизацию потери клеток. Первоначально из поврежденных или погибших клеток выделяются окисленные продукты и белки поврежденного внеклеточного матрикса, которые распознаются сторожевыми Toll-подобными рецепторами, что ведет к активации провоспалительной реакции. Активными участниками воспалительного ответа являются провоспалительные цитокины, а именно: интерлейкин (IL) – 1, IL-2, IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли-α и другие), в том числе хемокины и их рецепторы, молекулы клеточной адгезии (интегрины, селектины и др.), а также белки «острой фазы» (С-реактивный протеин, пентраксин-3). Воздействие провоспалительных цитокинов приводит к активации фибробластов и кардиомиоцитов очага воспаления. Активированные клетки также начинают вырабатывать цитокины и факторы роста, служащие мощными хемоаттрактантами и играющие значительную роль в усилении и продлении воспалительной реакции. Нейтрофилы и моноциты выделяют трансформирующий фактор роста-β (в т. ч. ростовой фактор дифференцировки 15 – GDF-15), который подавляет реакцию макрофагов и синтез протеолитических ферментов. У больных ХСН воспалительные реакции участвуют в повреждении кардиомиоцитов, играют важную роль в процессе их апоптоза, запуске гибернации миокарда и активации нейрогуморальных систем организма [42].

Выраженность воспалительного ответа в каждом конкретном случае определяется взаимодействием про- и противовоспалительных цитокинов. Наиболее изученные и перспективные биомаркеры, относящиеся к про- и противовоспалительным цитокинам, представлены на рисунке 2.

Целью исследования CAMI-GUIDE, включающего 300 пациентов, являлась оценка прогностической роли С-реактивного белка в отношении развития ВСС или ЖТ/ФЖ у больных с ишемической болезнью сердца с ФВ ЛЖ менее 30% и КВД [24]. По данным наблюдения, за 2 года общая смертность составляла 22,6%, среди которой смертность от СН – 8,3%. Данные исследования показали, что С-реактивный белок >3 мг/л не был ассоциирован с ВСС или ЖТ/ФЖ, однако являлся предиктором смертности от СН.

Результаты другого крупного исследования PROSE-ICD, в которое было включено 1189 пациентов, а наблюдение составляло 4 года, показали, что повышение уровня биомаркеров (С-реактивный белок, ИЛ-6, фактор некроза опухоли α, BNP, сердечный тропонин), нейрогуморальная активация и повреждение миокарда увеличивают риск смерти, но не предсказывают развитие шока КВД [17].

Другое исследование, целью которого являлось определение долгосрочной прогностической значимости пентраксина-3 у пациентов с ХСН, показало, что уровни данного биомаркера были значительно выше у пациентов с ХСН, чем у здоровых лиц (p <0,001) [43]. В случае усугубления течения ХСН или смерти пациентов уровень пентраксина-3 также был выше, чем у других исследуемых (p<0,001).

Перспективы исследования биомаркеров

В настоящее время в арсенале кардиолога находятся десятки современных биомаркеров, дающих представление о механизмах СН, активности различных нейрогормональных регуляторных систем, выраженности повреждения миокарда, особенностях течения процессов воспаления и образования фиброза в сердце, а также характере поражения других органов и систем организма. Анализ представленных в настоящем обзоре исследований указывает на потенциально важную прогностическую роль оценки значений таких биомаркеров, как sST2, Gal-3, ростовой фактор дифференцировки 15 и высокочувствительный С-реактивный белок. Ожидается, что продолжающиеся исследования этих показателей уже в самое ближайшее время дадут ответ о возможности их использования в качестве дополнительных индикаторов повышенного риска возникновения желудочковых тахиаритмий и ВСС у больных ХСН.

Среди современных инструментальных методов исследований следует выделить роль магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием гадолиний-содержащими контрастными препаратами. Имеются данные проведенного мета-анализа, указывающие на наличие корреляции между объемом и морфологией рубца или фиброза с риском возникновения спонтанных желудочковых аритмий и индуцированием ЖТ/ФЖ при электрофизиологическом исследовании, что указывает на риск ВСС [44]. Более того, одним из важных диагностических аспектов проведения магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием у больных с не ишемической кардиомиопатией является определение характера (эндо- или эпикардиальный) и глубины рубцового поражения миокарда, что нередко позволяет уточнить генез заболевания сердца [45].

К другим диагностическим методам исследований, роль которых в оценке прогноза и риска развития ВСС в настоящее время продолжает изучаться, также можно

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(4). DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n478

отнести сцинтиграфию миокарда [46, 47], параметры электрокардиограммы, среди которых наиболее перспективным является исследование турбулентности сердечного ритма [48–50].

Имеющиеся данные лабораторных и инструментальных методов исследований указывают на необходимость дальнейшего изучения и поиска достоверных диагностических критериев риска ВСС у пациентов с СН.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 02.03.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zipes DP. Epidemiology and mechanisms of sudden cardiac death. The Canadian Journal of Cardiology. 2005;21(Suppl A):37A-40A. PMID: 15953943
2. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF et al. Declining risk of sudden death in heart failure. New England Journal of Medicine. 2017;377(1):41–51. DOI: 10.1056/NEJMoa1609758
3. Ezekowitz JA, Rowe BH, Dryden DM, Hooton N, Vandermeer B, Spooner C et al. Systematic Review: Implantable Cardioverter Defibrillators for Adults with Left Ventricular Systolic Dysfunction. Annals of Internal Medicine. 2007;147(4):251–62. DOI: 10.7326/0003-4819-147-4-200708210-00007
4. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). European Heart Journal. 2015;36(41):2793–867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316
5. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. New England Journal of Medicine. 2016;375(13):1221–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1608029
6. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiia. 2018;58(6S):8–164. [Russian: Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграмбекова Ю. Л., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
7. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Journal of Heart Failure. 2019;21(10):1169–86. DOI: 10.1002/ejhf.1531
8. Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R, Bayes-Genis A, Pascual D, Macaya C et al. Risk Stratification of Mortality in Patients with Heart Failure and Left Ventricular Ejection Fraction >35%. The American Journal of Cardiology. 2009;103(7):1003–10. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.11.061
9. Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology. 2016;8:7–13. [Russian: Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский Кардиологический Журнал. 2016;8:7-13]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
10. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, Hardman SMC, Grobbee DE, Cost B et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. Heart. 2011;97(12):959–63. DOI: 10.1136/hrt.2010.220426
11. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an 'emergency' cardiac hormone against ventricular overload. Journal of Clinical Investigation. 1995;96(3):1280–7. DOI: 10.1172/JCI118162
12. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. Circulation. 1994;90(1):195–203. DOI: 10.1161/01.CIR.90.1.195
13. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2006;47(4):742–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.11.030
14. Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, Felker GM et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 2017;135(22):e1054–91. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000490
15. Levine YC, Rosenberg MA, Mittleman M, Samuel M, Methachittiphan N, Link M et al. B-type natriuretic peptide is a major predictor of ventricular tachyarrhythmias. Heart Rhythm. 2014;11(7):1109–16. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.04.024
16. Klein G, Lissel C, Fuchs A-C, Gardiwal A, Oswald H, deSousa M et al. Predictors of VT/VF-occurrence in ICD patients: results from the PROFIT-Study. EP Europace. 2006;8(8):618–24. DOI: 10.1093/europace/eul082
17. Cheng A, Zhang Y, Blasco-Colmenares E, Dalal D, Butcher B, Norgard S et al. Protein Biomarkers Identify Patients Unlikely to Benefit from Primary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillators: Findings from the Prospective Observational Study of Implantable Cardioverter Defibrillators (PROSE-ICD). Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2014;7(6):1084–91. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.001705
18. Scott PA, Barry J, Roberts PR, Morgan JM. Brain natriuretic peptide for the prediction of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias: a meta-analysis. European Journal of Heart Failure. 2009;11(10):958–66. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp123
19. Muthu V, Kozman H, Liu K, Smulyan H, Villarreal D. Cardiac Troponins: Bench to Bedside Interpretation in Cardiac Disease. The American Journal of the Medical Sciences. 2014;347(4):331–7. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31829107ea
20. Kociol RD, Pang PS, Gheorghiade M, Fonarow GC, O'Connor CM, Felker GM. Troponin Elevation in Heart Failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. Journal of the American College of Cardiology. 2010;56(14):1071–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.06.016
21. Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. Circulation. 2002;106(23):2961–6. DOI: 10.1161/01.cir.0000038705.69871.d9
22. Medina A, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Wang PJ, Goldenberg I. Brain natriuretic peptide and the risk of ventricular tachyarrhythmias in mildly symptomatic heart failure patients enrolled in

MADIT-CRT. Heart Rhythm. 2016;13(4):852–9. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.12.024
23. Usuku H, Nakayama M, Sumida H, Yamamuro M, Izumiya Y, Suzuki S et al. Pump failure death and sudden cardiac death in patients with cardiac dysfunction: A search for prognostic predictive factors – A long-term follow-up study. Journal of Cardiology. 2010;55(1):55–64. DOI: 10.1016/j.jjcc.2009.08.005
24. Biasucci LM, Bellocci F, Landolina M, Rordorf R, Vado A, Menardi E et al. Risk stratification of ischaemic patients with implantable cardioverter defibrillators by C-reactive protein and a multi-markers strategy: results of the CAMI-GUIDE study. European Heart Journal. 2012;33(11):1344–50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr487
25. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie ANJ, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. Journal of Clinical Investigation. 2007;117(6):1538–49. DOI: 10.1172/JCI30634
26. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. Nature Reviews Drug Discovery. 2008;7(10):827–40. DOI: 10.1038/nrd2660
27. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL. Characteristics of the Novel Interleukin Family Biomarker ST2 in Patients with Acute Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2008;52(18):1458–65. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.042
28. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH et al. 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. Circulation. 2013;128(16):e240-327. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776
29. Pascual-Figal DA, Ordoñez-Llanos J, Tornel PL, Vázquez R, Puig T, Valdés M et al. Soluble ST2 for Predicting Sudden Cardiac Death in Patients with Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. Journal of the American College of Cardiology. 2009;54(23):2174–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.041
30. Skali H, Gerwien R, Meyer TE, Snider JV, Solomon SD, Stolen CM. Soluble ST2 and Risk of Arrhythmias, Heart Failure, or Death in Patients with Mildly Symptomatic Heart Failure: Results from MADIT-CRT. Journal of Cardiovascular Translational Research. 2016;9(5–6):421–8. DOI: 10.1007/s12265-016-9713-1
31. Ahmad T, Fiuzat M, Neely B, Neely ML, Pencina MJ, Kraus WE et al. Biomarkers of Myocardial Stress and Fibrosis as Predictors of Mode of Death in Patients with Chronic Heart Failure. JACC: Heart Failure. 2014;2(3):260–8. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.12.004
32. Lupón J, Cediel G, Moliner P, de Antonio M, Domingo M, Zamora E et al. A bio-clinical approach for prediction of sudden cardiac death in outpatients with heart failure: The ST2-SCD score. International Journal of Cardiology. 2019;293:148–52. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.05.046
33. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JPM, Schroen B et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. Circulation. 2004;110(19):3121–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000147181.65298.4D
34. Nguyen M-N, Su Y, Vizi D, Fang L, Ellims AH, Zhao W-B et al. Mechanisms responsible for increased circulating levels of galectin-3 in cardiomyopathy and heart failure. Scientific Reports. 2018;8(1):8213. DOI: 10.1038/s41598-018-26115-y
35. Liu Y-H, D'Ambrosio M, Liao T -d., Peng H, Rhaleb N-E, Sharma U et al. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. AJP: Heart and Circulatory Physiology. 2008;296(2):H404–12. DOI: 10.1152/ajpheart.00747.2008
36. Yu L, Ruifrok WPT, Meissner M, Bos EM, van Goor H, Sanjabi B et al. Genetic and Pharmacological Inhibition of Galectin-3 Prevents Cardiac Remodeling by Interfering with Myocardial Fibrogenesis. Circulation: Heart Failure. 2013;6(1):107–17. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.971168
37. De Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. European Journal of Heart Failure. 2009;11(9):811–7. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp097
38. de Boer RA, Lok DJA, Jaarsma T, van der Meer P, Voors AA, Hillege HL et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. Annals of Medicine. 2011;43(1):60–8. DOI: 10.3109/07853890.2010.538080
39. Zhang Y, Zhang R, An T, Huang Y, Guo X, Yin S et al. The Utility of Galectin-3 for Predicting Cause-Specific Death in Hospitalized Patients with Heart Failure. Journal of Cardiac Failure. 2015;21(1):51–9. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.10.006
40. Francia P, Adduci C, Semprini L, Borro M, Ricotta A, Sensini I et al. Osteopontin and Galectin-3 Predict the Risk of Ventricular Tachycardia and Fibrillation in Heart Failure Patients with Implantable Defibrillators: OPN and Gal-3 Predict VT/VF in Heart Failure Patients. Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2014;25(6):609–16. DOI: 10.1111/jce.12364
41. Oz F, Onur I, Elitok A, Ademoglu E, Altun I, Bilge AK et al. Galectin-3 correlates with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and predicts the risk of ventricular arrhythmias in patients with implantable defibrillators. Acta Cardiologica. 2017;72(4):453–9. DOI: 10.1080/00015385.2017.1335371
42. Hartupee J, Mann DL. Positioning of Inflammatory Biomarkers in the Heart Failure Landscape. Journal of Cardiovascular Translational Research. 2013;6(4):485–92. DOI: 10.1007/s12265-013-9467-y
43. Liu H, Guo X, Yao K, Wang C, Chen G, Gao W et al. Pentraxin-3 Predicts Long-Term Cardiac Events in Patients with Chronic Heart Failure. BioMed Research International. 2015;2015:817615. DOI: 10.1155/2015/817615
44. Scott PA, Rosengarten JA, Curzen NP, Morgan JM. Late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance imaging for the prediction of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. European Journal of Heart Failure. 2013;15(9):1019–27. DOI: 10.1093/eurjhf/hft053
45. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC)Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Europace. 2015;17(11):1601–87. DOI: 10.1093/europace/euv319
46. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA et al. Myocardial Iodine-123 Meta-Iodobenzylguanidine Imaging and Cardiac Events in Heart Failure. Results of the Prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) Study. Journal of the American College of Cardiology. 2010;55(20):2212–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.014
47. Lishmanov Yu.B., Zavadovsky K.V., Efimova I.Yu., Krivonogov N.G., Vesnina Zh.V., Sazonova S.I. et al. Prospects of nuclear medicine for the diagnosis of cardiovascular diseases. Siberian Medical Journal (Tomsk). 2015;30(2):21–9. [Russian: Лишманов Ю. Б., Завадовский К. В., Ефимова И. Ю., Кривоногов Н. Г., Веснина Ж. В., Сазонова С. И. и др. Возможности ядерной медицины в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. Сибирский Медицинский Журнал (г. Томск). 2015;30(2):21-9]
48. Bauer A, Zürn CS, Schmidt G. Heart Rate Turbulence to Guide Treatment for Prevention of Sudden Death. Journal of Cardiovascular Pharmacology. 2010;55(6):531–8. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181d4c973
49. Huikuri HV, Exner DV, Kavanagh KM, Aggarwal SG, Mitchell LB, Messier MD et al. Attenuated recovery of heart rate turbulence early after myocardial infarction identifies patients at high risk for fatal or near-fatal arrhythmic events. Heart Rhythm. 2010;7(2):229–35. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.11.004
50. Gatzoulis KA, Tsiachris D, Arsenos P, Antoniou C-K, Dilaveris P, Sideris S et al. Arrhythmic risk stratification in post-myocardial infarction patients with preserved ejection fraction: the PRESERVE EF study. European Heart Journal. 2019;40(35):2940–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz260

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(4). DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n478