

Курлянская Е. К., Мрочек А. Г., Денисевич Т. Л., Колядка М. Г., Русских И. И.

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

<i>Цель исследования</i>	Изучение роли биомаркеров в прогнозировании клинического течения заболевания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) различных функциональных классов (ФК) тяжести по NYHA.
<i>Материал и методы</i>	В исследование включены 132 пациента с ХСН: 1-я группа – 70 пациентов с ФК II (по NYHA), 2-я группа – 62 пациента с ХСН III–IV ФК. Обследование пациентов включало клинико-инструментальные, клинико-функциональные и лабораторные (с определением концентрации NT-proBNP, ST-2, галектина-3 и С-реактивного белка в сыворотке крови) исследования. Пациенты обследованы исходно и через 3, 6 и 12 мес наблюдения. В качестве конечных точек выбраны следующие кардиальные осложнения: экстренные госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН, трансплантация сердца, смерть по кардиальной причине. Конечные точки фиксировались на протяжении 12 мес наблюдения.
<i>Результаты</i>	В целом по выборке пациентов с ХСН конечные точки зафиксированы у 58 (44%). Экстренно госпитализированы 39 пациентов, трансплантация сердца выполнена 10, умерли 10. Кардиальные осложнения чаще регистрировались у пациентов с ХСН ФК III–IV ФК (63% по сравнению с 27% среди пациентов с ФК II; $p < 0,001$ ). При ХСН II ФК частота развития кардиальных осложнений достоверно коррелировала с концентрацией NT-proBNP в крови ( $R_{pb} = 0,53$ ; $p = 0,023$ ), конечным диастолическим объемом (КДО) левого желудочка ( $R_{pb} = 0,50$ ; $p = 0,044$ ) и регургитацией на митральном клапане ( $R_{pb} = 0,53$ ; $p = 0,038$ ). У лиц с ХСН III–IV ФК кардиальные осложнения были сопряжены с концентрацией ST-2 ( $R_{pb} = 0,52$ ; $p = 0,004$ ) и галектина-3 ( $R_{pb} = 0,46$ ; $p = 0,009$ ) в крови, а также с систолическим давлением в легочной артерии – ДЛА ( $R_{pb} = 0,41$ ; $p = 0,014$ ). Уровень галектина-3 в отличие от остальных лабораторных показателей удовлетворительно коррелировал с наличием у пациентов сахарного диабета (СД) 2-го типа ( $R_{pb} = 0,40$ ; $p = 0,003$ ). В данном исследовании результаты корреляционного анализа, а также выявленные достоверные различия уровня анализируемых биомаркеров между пациентами, сгруппированными по ФК ХСН и характеру течения заболевания, обосновали формирование спектра потенциальных лабораторных предикторов тяжелых кардиальных осложнений в среднесрочном и отдаленном периодах наблюдения у пациентов с ХСН различной тяжести: при II ФК – уровень NT-proBNP, при III–IV ФК – концентрация ST-2 и галектина-3 в сыворотке крови, при сочетании ХСН и СД – концентрация галектина-3.
<i>Заключение</i>	Содержание NT-proBNP в крови ассоциировано с тяжестью ХСН, а также с тяжелыми кардиальными осложнениями в течение последующих 12 мес у пациентов с ХСН II ФК. При ХСН III–IV ФК неблагоприятный прогноз связан с концентрацией биомаркера ST-2. У лиц с ХСН и сопутствующим СД значимым прогностическим критерием является уровень галектина-3 в крови. Дифференцированы предикторы неблагоприятного течения ХСН различной тяжести: ХСН II ФК – концентрация NT-proBNP $\geq 1723$ пг/мл, при уровне NT-proBNP $< 1723$ пг/мл – КДО $\geq 311$ мл; ХСН ФК III–IV – уровень ST-2 $\geq 67$ нг/мл, при ST-2 $< 67$ нг/мл – ДЛА $\geq 61$ мм рт. ст. Галектин-3 имеет прогностическую ценность для оценки клинического течения заболевания в различные сроки наблюдения у пациентов с ХСН и сопутствующим СД: концентрации галектина-3 $> 16$ нг/мл и $13–16$ нг/мл – факторы риска развития соответственно среднесрочных и отдаленных кардиальных осложнений.
<i>Ключевые слова</i>	хроническая сердечная недостаточность, прогностические критерии, биомаркеры
<i>Для цитирования</i>	Kurlianskaya E.K., Mrochek A.G., Denisevich T.L., Kaliadka M.G., Russkich I.I. The Prognostic Role of Biomarkers in Patients With Chronic Heart Failure. <i>Kardiologia</i> . [Russian: Курлянская Е. К., Мрочек А. Г., Денисевич Т. Л., Колядка М. Г., Русских И. И. Прогностическая роль биомаркеров у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. <i>Кардиология</i> .] 2020;60(1):16–22.
<i>Автор для переписки</i>	Курлянская Елена Константиновна. E-mail: akurlianskaya@gmail.com

В настоящее время значительная роль в оценке тяжести и прогнозировании течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) отводится биомаркерам. Следует заметить, что ни один из существующих биологических маркеров не способен в полной мере отражать одновременно риск возникновения, прогрессирования ХСН, стадию за-

болевания, вероятность клинически неблагоприятных исходов. В связи с этим наиболее перспективным является дифференцированный подход к комплексному использованию лабораторных кардиомаркеров и данных клинико-инструментальных исследований, что значительно повысит суммарную точность диагностики и прогноза. Для ре-

шения задач диагностики и прогноза актуальным является подбор оптимального количества тестов, включающих клинические, гемодинамические и лабораторные показатели.

### Материал и методы

В исследование включены 132 пациента с ХСН: 1-я группа – 70 пациентов с ХСН II функционального класса – ФК (по NYHA), 2-я группа – 62 пациента с ХСН III–IV ФК.

Определяли следующие параметры эхокардиографии: конечный диастолический размер левого желудочка (ЛЖ), конечный систолический размер ЛЖ, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ, конечный систолический объем ЛЖ, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, поперечный и продольный размеры правого предсердия и правого желудочка, ФВ правого желудочка, давление в легочной артерии (ДЛА), объем митральной регургитации, переднезадний, поперечный и продольный размеры левого предсердия. Лабораторный комплекс исследований состоял из биохимического анализа крови, концентрации NT-proBNP, ST-2, галектина-3 и С-реактивного белка в сыворотке крови. Пациенты обследованы исходно и через 3, 6 и 12 мес наблюдения.

В качестве конечных точек выбраны следующие кардиальные осложнения: экстренные госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН, трансплантация сердца, смерть по кардиальной причине. Конечные точки фиксировались на протяжении 12 мес наблюдения.

Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и квартильного размаха (LQ – 25-й процентиль, UQ – 75-й процентиль), номинальные показатели – в виде относительной частоты (P – доля, выраженная в процентах). Различия между количественными данными двух независимых выборок оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Сравнение групп по бинарному признаку выполняли с построением таблиц сопряженности и использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Для выявления взаимосвязи клинических исходов, исходной концентрации лабораторных маркеров в крови и показателей внутрисердечной гемодинамики был выполнен корреляционный анализ. Значимыми считали корреляции, начиная с умеренной ( $>0,30$ ). Для выполнения процедуры корреляционного анализа результирующая переменная (клинический исход в определенный период времени) была представлена как бинарный признак: 0 – благоприятное течение заболевания, 1 – выявленные и зафиксированные кардиальные осложнения. Для оценки направления и силы связи показателей были использованы коэффициенты корреляции: точечно-бисериальный (point-biserial) коэффициент корреляции ( $R_{pb}$ ), отражающий связь бинарной и количественной переменных, рангово-бисериальный коэффициент корреляции ( $R_{rb}$ ) для выявления связи бинарного и порядкового пока-

зателей, коэффициент корреляции Спирмена ( $R_s$ ) при исследовании взаимосвязи количественных переменных.

Для определения факторов, связанных с неблагоприятным течением заболевания у пациентов с ХСН в течение 12 мес наблюдения, был применен статистический метод «Деревья классификации» («Деревья принятия решений»). Деревья классификации (ДК) – это способ представления решающих правил в иерархической, последовательной структуре. Этапы построения ДК:

- 1) выбор критерия точности прогноза;
- 2) выбор варианта ветвления;
- 3) определение момента, когда дальнейшее ветвление следует прекратить (критерия остановки алгоритма);
- 4) построение ДК и определение дерева подходящего размера;
- 5) оценка ДК.

В данном исследовании классификаторы строили при условии минимальной ошибки ложной классификации. Использовали алгоритм одномерного ветвления по методу CART (Classification And Regression Trees). В качестве правила прекращения ветвления (критерия остановки алгоритма) выбрана остановка по методу FACT (Factor Analysis Classification Tree). Значение доли объектов в терминальных вершинах (fraction of objects) принято 0 и 1: ветвление по предикторным переменным продолжали до тех пор, пока все терминальные вершины не стали «чистыми», или пока количество объектов из прогнозируемого класса для данной вершины не стало меньше заданной доли от общего числа пациентов этого класса. Каждый показатель из ДК оценивали по шкале от 0 до 100 в зависимости от степени его вклада в прогнозирование.

Для выбора дерева принятия решений подходящего размера и его оценки использовали 3-кратную кросс-проверку. Заданное значение 3 определяло число случайных подвыборок (по возможности одинакового объема), которые формировались из исходной (обучающей) выборки с помощью генератора случайных чисел. Цену кросс-проверки (CV-cost), или долю неверно классифицированных объектов, вычисляли для всех 3 тестовых выборок. Итоговая цена кросс-проверки представлена в виде среднего ее значения и стандартного отклонения, характеризующего степень разброса цены. Если среднее значение цены кросс-проверки было меньше, чем в обучающей выборке, то ДК признавали валидным.

Качество классификации по построенному ДК оценивали двумя основными показателями: точностью распознавания (TP) и ошибкой. TP – отношение правильно классифицированных объектов к общему количеству объектов в данной вершине. Ошибку рассчитывали как отношение объектов, неправильно классифицированных в процессе обучения, к общему количеству объектов набора данных, которые принимали участие в обучении. Прогно-

стическую эффективность ДК оценивали по следующим параметрам: чувствительность – частота отнесения лиц с неблагоприятным исходом заболевания к подгруппе пациентов с кардиальными осложнениями; специфичность – частота отнесения лиц с благоприятным исходом заболевания к подгруппе пациентов без кардиальных осложнений.

Для всех критериев и тестов величину критического уровня значимости принимали равной 0,05, т. е. различия признавали статистически значимыми при  $p < 0,050$ .

## Результаты

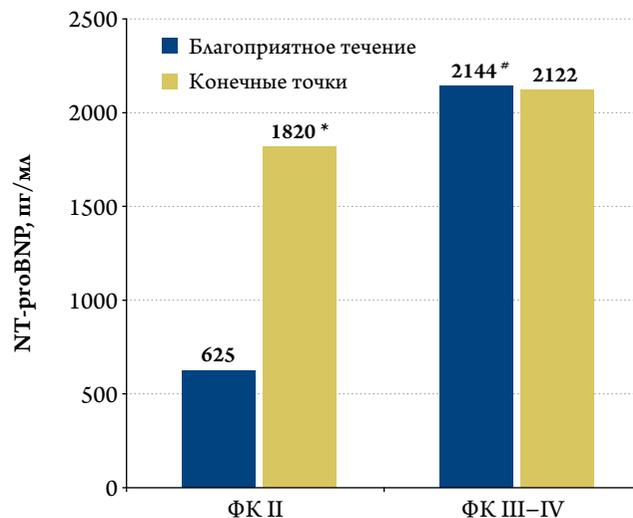
В целом по выборке пациентов с ХСН конечные точки зафиксированы у 58 человек, что составило 44%. Экстренно госпитализированы 39 пациентов, трансплантация сердца выполнена 10, умерли 10. Кардиальные осложнения чаще регистрировались у пациентов с ХСН III–IV ФК (63% по сравнению с 27% среди пациентов с ФК II;  $p < 0,001$ ). В 1-й группе в первые 6 мес частота всех случаев неблагоприятных исходов составила 14%, в период от 6 до 12 мес – 13% ( $p = 0,863$ ). Во 2-й группе к 6-му месяцу кардиальные осложнения развились у 29% пациентов, после 6 мес наблюдения – у 34% ( $p = 0,550$ ). На этапах исследования до 6 мес и после 6 мес группы пациентов с ФК II и ФК III–IV достоверно различались по частоте случаев достижения конечных точек исследования (соответственно  $p = 0,037$  и  $p < 0,001$ ).

При ХСН II ФК развитие кардиальных осложнений достоверно коррелировало с концентрацией NT-proBNP в крови ( $R_{pb} = 0,53$ ;  $p = 0,023$ ), КДО ЛЖ ( $R_{pb} = 0,50$ ;  $p = 0,044$ ) и объемом регургитации на митральном клапане ( $R_{pb} = 0,53$ ;  $p = 0,038$ ). У лиц с ХСН III–IV ФК кардиальные осложнения были сопряжены с концентрацией ST-2 в крови, а также с ДЛА ( $R_{pb} = 0,41$ ;  $p = 0,014$ ). Уровень галектина-3 в отличие от остальных лабораторных показателей удовлетворительно коррелировал с наличием у пациентов сахарного диабета (СД) 2-го типа ( $R_{pb} = 0,40$ ;  $p = 0,003$ ).

Ретроспективно (через 12 мес исследования) были выделены подгруппы пациентов с ХСН: подгруппы 1а и 2а – благоприятное течение заболевания, подгруппы 1б и 2б – наступление конечных точек в среднесрочном и отдаленном периодах наблюдения.

Согласно данным, представленным на рис. 1, при благоприятном течении заболевания исходное содержание NT-proBNP в крови было выше у лиц с ХСН III–IV ФК (подгруппа 2а) – 2144 (797–2930) пг/мл по сравнению с 625 (183–1042) пг/мл в подгруппе 1а ( $p = 0,002$ ). Подгруппы 1б и 2б не различались по концентрации данного кардиомаркера: соответственно 1820 (1051–2207) пг/мл и 2122 (1017–2930) пг/мл ( $p = 0,713$ ). У пациентов с ХСН II ФК с фиксированными конечными точками в течение 12 мес наблюдения исходный уровень NT-proBNP был значительно выше, чем у лиц без тяжелых кардиальных ос-

**Рисунок 1.** Исходные концентрации NT-proBNP у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в отсутствие и с наличием неблагоприятных клинических исходов в течение 12 мес наблюдения

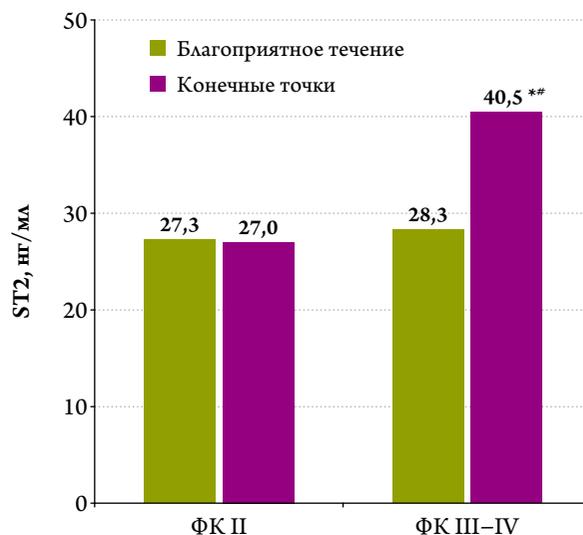


\* – достоверные различия с подгруппами 1а и 2а ( $p < 0,05$ ); # – достоверные различия с ФК II ( $p < 0,05$ ). ФК – функциональный класс; NT-proBNP – натрийуретический пептид.

ложнений в данный период наблюдения ( $p = 0,004$ ). Подгруппы пациентов с ХСН III–IV ФК (2а и 2б) не различались по исходной концентрации NT-proBNP ( $p = 0,784$ ).

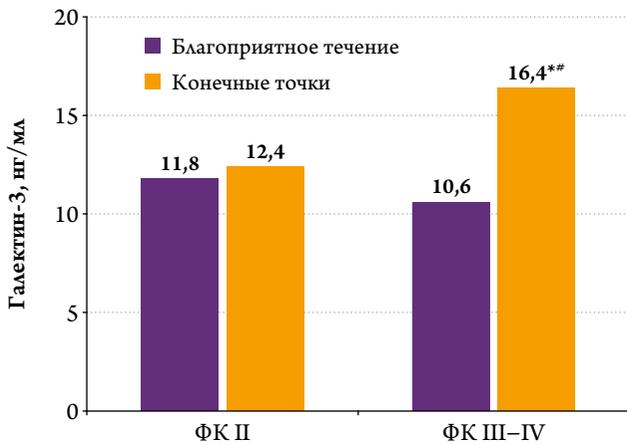
Исходный уровень ST-2 у пациентов подгруппы 2б составил 40,5 нг/мл, что существенно выше, чем в подгруппе 2а ( $p = 0,029$ ; рис. 2). При ХСН II ФК клиническое течение заболевания не было связано с концентрацией ST2,

**Рисунок 2.** Исходные концентрации ST2 в крови пациентов с хронической сердечной недостаточностью с благоприятным и неблагоприятным клиническими исходами в течение 12 мес наблюдения



\* – достоверные различия с подгруппами 1а и 2а ( $p < 0,05$ ); # – достоверные различия с ФК II ( $p < 0,05$ ). ФК – функциональный класс.

**Рисунок 3.** Исходные концентрации галектина-3 в крови пациентов с хронической сердечной недостаточностью с благоприятным и неблагоприятным клиническими исходами в течение 12 мес наблюдения



\* – достоверные различия с подгруппами 1а и 2а ( $p < 0,05$ ); # – достоверные различия с ФК II ( $p < 0,05$ ). ФК – функциональный класс.

о чем свидетельствовало отсутствие статистически значимого различия подгрупп 1а и 1б ( $p = 0,814$ ).

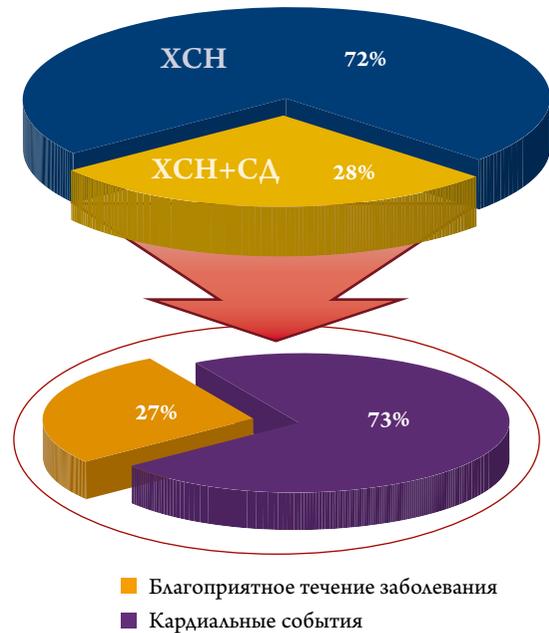
Аналогичные результаты получены и при сравнительном анализе содержания галектина-3: концентрация биомаркера в крови была выше у пациентов с ХСН III–IV ФК с тяжелыми кардиальными осложнениями в течение 12 мес после исходного обследования ( $p = 0,028$ ; рис. 3).

В связи с тем что лабораторный показатель галектин-3 имел статистически значимую связь с наличием СД, дополнительно была проанализирована подвыборка пациентов с ХСН и СД 2-го типа. В данном исследовании доля пациентов с СД составила 28% от общего числа обследованных с ХСН. Из них более 90% составили пациенты с ХСН III–IV ФК. Неблагоприятное течение заболевания наблюдалось у 73% лиц с СД (рис. 4). При этом 55,6% всех кардиальных осложнений развились в первые 6 мес после исходного обследования.

При ХСН в сочетании с СД выявлена статистически значимая корреляция исходного содержания галектина-3 в крови с частотой наступления конечных точек исследования к 6-му месяцу ( $R_{pb} = 0,85$ ;  $p < 0,001$ ) и в отдаленном сроке наблюдения ( $R_{pb} = 0,88$ ;  $p < 0,001$ ). Значения концентрации галектина-3 у лиц с СД находились в прямой зависимости от индекса массы тела ( $R_{pb} = 0,49$ ;  $p = 0,043$ ).

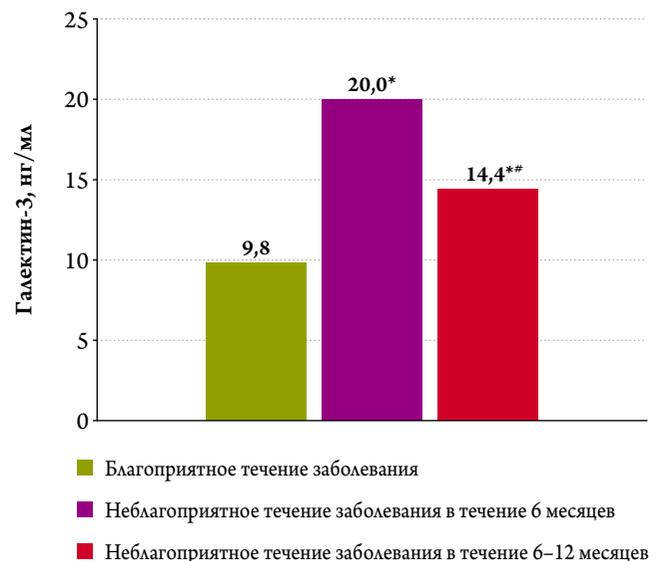
На рис. 5 представлены исходные уровни галектина-3 при благоприятном течении заболевания и при наступлении среднесрочных и отдаленных конечных точек. Самую высокую концентрацию данного маркера при исходном обследовании имели пациенты с кардиальными осложнениями в более раннем периоде (в течение первых 6 мес наблюдения) – 20,0 (17,0–27,4) нг/мл, самая низкая концентрация выявлена при благоприятном течении заболева-

**Рисунок 4.** Относительная частота кардиальных осложнений у пациентов с ХСН и сопутствующим СД



ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет.

**Рисунок 5.** Концентрация галектина-3 у пациентов с сопутствующим СД в зависимости от характера течения заболевания в течение 12 мес наблюдения



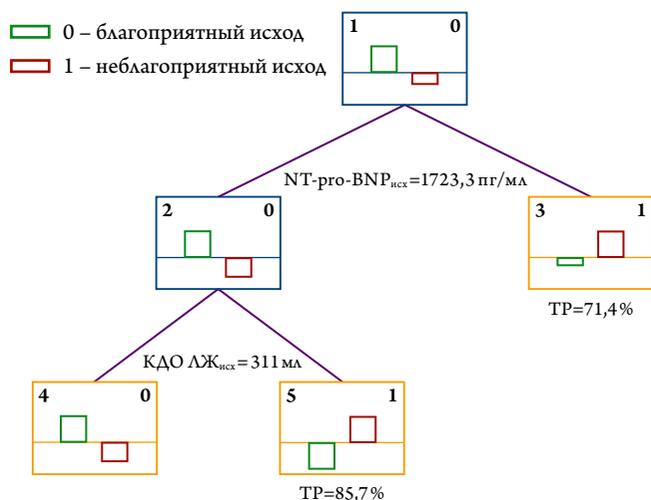
\* – достоверные различия с благоприятным течением заболевания; # – достоверные различия по срокам неблагоприятных исходов. СД – сахарный диабет.

ния – 9,8 (8,9–12,5) нг/мл. У лиц с кардиальными осложнениями, зафиксированными в период с 6-го до 12-го месяца наблюдения, исходный уровень галектина-3 составил 14,4 (13,4–15,3) нг/мл. Все подгруппы пациентов с ХСН и СД, сформированные по клиническому течению заболевания, достоверно различались между собой ( $p < 0,020$ ).

В данном исследовании результаты корреляционно-го анализа, а также выявленные достоверные различия уровня анализируемых биомаркеров между пациентами, сгруппированными по ФК ХСН и характеру течения заболевания, позволили обосновать формирование спектра потенциальных лабораторных предикторов тяжелых кардиальных осложнений в среднесрочном и отдаленном периодах наблюдения у пациентов с ХСН различной тяжести: при II ФК – уровень NT-proBNP, при III–IV ФК – концентрация ST-2 и галектина-3 в сыворотке крови, при сочетании ХСН и СД – концентрация галектина-3.

С применением статистического модуля «Дерева классификации» были выявлены факторы риска развития кардиальных осложнений у пациентов с ХСН различной тяжести. Определены пороговые значения предикторов и последовательность их оценки для выделения пациентов группы риска. ДК пациентов с ХСН ФК II (ДК № 1), представленное на рис. 6, имело 3 терминальные вершины, 2 ветвления и включало лабораторный показатель концентрации NT-proBNP и эхокардиографический параметр КДО ЛЖ. На начальном этапе по уровню NT-proBNP с ТР 71,4% были выделены пациенты с неблагоприятным течением заболевания. Пороговое значение кардиомаркера составило 1723 пг/мл. При концентрации NT-proBNP ниже порогового значения кардиальные осложнения ассоциированы с КДО ЛЖ >311 мл (ТР=85,7). Полученное ДК имело хорошие прогностические характеристики: чувствительность 91,7%, специфичность 92,1%, точность классификации 92%.

**Рисунок 6.** Дерево классификации (ДК) пациентов с хронической сердечной недостаточностью ФК II по наличию и отсутствию больших кардиальных событий в течение 12 мес наблюдения (ДК №1)



NT-proBNP – натрийуретический пептид; ФК – функциональный класс; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; ТР – точность распознавания.

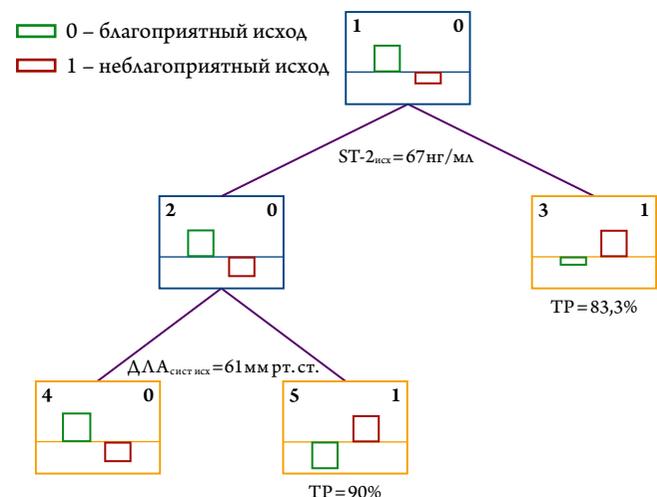
Средняя цена кросс-проверки ДК № 1 ( $0,32 \pm 0,080$ ), рассчитанная по ошибкам классификации на сгенерированных тестовых выборках, не превышала цену обучающей выборки ( $0,393$ ).

В соответствии с ДК, построенным для пациентов с ХСН III–IV ФК (ДК № 2), из всех анализируемых биомаркеров прогностическую значимость имел уровень ST-2 в крови (рис. 7). При уровне данного маркера более 67 нг/мл пациенты с ТР 83,3% классифицировались как имеющие неблагоприятные исходы в течение 12 мес наблюдения.

При содержании ST-2  $\geq 67$  нг/мл дискриминирующую способность продемонстрировал показатель ДЛА: при ДЛА более 61 мм рт. ст. ТР случаев наступления конечных точек у пациентов с ХСН III–IV ФК составила 90%. В совокупности предикторов ДК № 2 показатель ДЛА имел самую высокую ранговую значимость (100 баллов). В целом точность прогнозирования с применением маркера ST-2 и ДЛА составила 87,1% (точность прогнозирования благоприятного течения заболевания 88,2%, наступления конечных точек – 85,7%). Трехкратная кросс-проверка подтвердила адекватность ДК № 2: средняя цена кросс-проверки для тестовых выборок ( $0,137 \pm 0,050$ ) была меньше, чем в исходной выборке ( $0,139$ ).

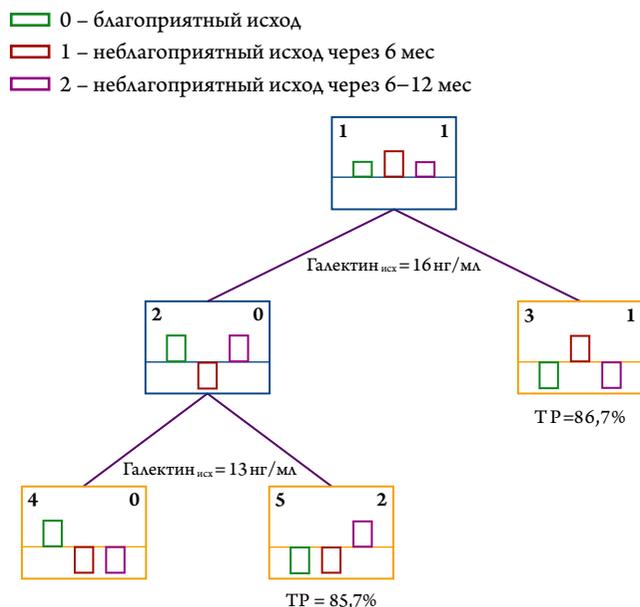
Для пациентов с ХСН и сопутствующим СД алгоритм построения ДК методом полного перебора всех возможных комбинаций из массива лабораторных и эхокардиографических показателей, выполненных в рамках данной работы, в качестве оптимального предложил ДК, которое включало лишь один показатель – концентрацию галектина-3 в крови. График полученного ДК № 3 представлен на рис. 8.

**Рисунок 7.** Дерево классификации (ДК) пациентов с хронической сердечной недостаточностью ФК III–IV по наличию и отсутствию больших кардиальных событий в течение 12 мес наблюдения (ДК № 2)



ДЛА<sub>сист</sub> – систолическое давление в легочной артерии; ФК – функциональный класс; ТР – точность распознавания.

**Рисунок 8.** Дерево классификации (ДК) пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующим сахарным диабетом по наличию и отсутствию больших кардиальных событий в течение 12 мес наблюдения (ДК № 3)



TP – точность распознавания.

У пациентов с ХСН и СД точность прогнозирования кардиальных осложнений в течение 6 мес составила 86,7%, в период с 6-го до 12-го месяца – 85,7%. По результатам трехкратной кросс-проверки ДК № 3 можно признать валидным: цена ошибки обучающей выборки 0,154, средняя цена тестовых выборок равна 0,084±0,010.

По результатам данного исследования уже на этапе априорного анализа из числа лабораторных кардиомаркеров были выделены потенциальные факторы неблагоприятного течения заболевания у пациентов с ХСН различной степени тяжести. Уровень NT-proBNP отражал тяжесть ХСН только при благоприятном течении заболевания. У пациентов с тяжелыми кардиальными осложнениями в течение 12 мес наблюдения не выявлена связь концентрации NT-proBNP с ФК ХСН. При ХСН II ФК содержание NT-proBNP в крови ассоциировано с наступлением конечных точек как в среднесрочном, так и в отдаленном периодах наблюдения. При III–IV ФК данный кардиомаркер не имел прогностической ценности, поскольку высокая концентрация NT-proBNP отмечена у всех обследованных пациентов вне зависимости от дальнейшего клинического исхода заболевания. По исходному уровню NT-proBNP пациенты с ХСН II ФК с кардиальными осложнениями были сопоставимы с пациентами с тяжелой ХСН (III–IV ФК). Измерение концентрации натрийуретических пептидов для диагностики ХСН, контроля терапии и прогноза ХСН рекомендовано большинством медицинских ассоциаций с высоким уровнем репутации.

Активное высвобождение BNP из кардиомиоцитов стимулируется механическими (дилатация и гипертрофия желудочков, повышение конечного диастолического давления в желудочках сердца, формирование легочной гипертензии), нейрогуморальными (ренин, норадреналин, ангиотензин-II) и ишемическими факторами [1, 2].

С характером течения ХСН III–IV ФК связан другой лабораторный показатель – ST-2. Несмотря на отсутствие тесной связи с тяжестью ХСН, ST-2 может позиционироваться как фактор прогноза у пациентов с ХСН III–IV ФК. Увеличение концентрации протеина ST-2 в крови связано с повышением напряжения стенки миокарда вследствие перегрузки объемом/давлением, жесткостью и гипертрофией желудочков сердца [3, 4]. В целом ST-2 рассматривается как один из биомаркеров с серьезным прогностическим потенциалом при ХСН [2, 5]. Как и в случае с ST-2, исходная концентрация галектина-3 была достоверно выше у пациентов с ХСН III ФК с кардиальными осложнениями, зафиксированными в течение 12 мес наблюдения. Современное научное сообщество активно обсуждает возможность применения галектина-3 в качестве биомаркера ХСН. Значительное количество исследований подтверждает прогностическую значимость концентрации галектина в периферической крови у пациентов с ХСН [6–9]. Кроме того, в ряде публикаций отмечается тесная ассоциация уровня галектина-3 с маркерами фиброза миокарда [5, 7–12]. Имеются данные, что по сравнению с NT-pro-BNP у галектина выше прогностическая способность краткосрочного прогноза прогрессирования ХСН и сердечно-сосудистых осложнений, особенно у пациентов с тяжелой ХСН [12–14]. Однако как диагностический инструмент при ХСН галектин значительно уступает NT-pro-BNP.

Полученные нами данные по прогностической ценности галектина-3 у пациентов с ХСН и сопутствующим СД согласуются с результатами крупного когортного исследования PREVEND (Prevention of Renal and Vascular END stage), в котором изучалась корреляция уровня галектина-3 и факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также прогностическая мощность биомаркера для сердечно-сосудистой и общей смертности [4, 15]. Согласно полученным результатам, концентрация галектина-3 тесно коррелировала с такими факторами, как индекс массы тела, артериальная гипертензия, липидный состав крови и функция почек. Прямая связь уровня галектина-3 с ожирением, СД и увеличением частоты развития сердечно-сосудистых осложнений на протяжении 1 года была также показана в исследовании, выполненном с участием пациентов с внекардиальной патологией [16, 17]. Тем не менее до настоящего времени галектин-3 не нашел широкого применения в клинической практике. Использование

плазменной концентрации данного лабораторного показателя в качестве биологического маркера неблагоприятного прогноза является перспективным направлением научных исследований.

Результаты нашей работы показали необходимость дифференцированного применения биомаркеров у пациентов с ХСН с учетом тяжести сердечной недостаточности и сопутствующей патологии. Комплексное использование лабораторных тестов и клинично-инструментальных исследований способствует повышению эффективности прогноза при ХСН.

## Заключение

Содержание NT-proBNP в крови ассоциировано с тяжестью хронической сердечной недостаточности, а также с тяжелыми кардиальными осложнениями в течение последующих 12 мес у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса. При хронической сердечной недостаточности III–IV функционального класса неблагоприятный прогноз связан с концентрацией биомаркера ST-2. У лиц с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующим сахарным

диабетом статистически значимым прогностическим критерием является уровень галектина-3 в крови.

Дифференцированы предикторы неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности различной тяжести: хронической сердечной недостаточности II функционального класса – концентрация NT-proBNP  $\geq 1723$  пг/мл, при уровне NT-proBNP  $< 1723$  пг/мл – конечный диастолический объем  $\geq 311$  мл; хронической сердечной недостаточности III–IV функционального класса – уровень ST-2  $\geq 67$  нг/мл, при ST-2  $< 67$  нг/мл – давление в легочной артерии  $\geq 61$  мм рт. ст.

Галектин-3 имеет прогностическую ценность для оценки клинического течения заболевания в различные сроки наблюдения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующим сахарным диабетом: концентрации галектина-3  $> 16$  нг/мл и 13–16 нг/мл – факторы риска развития соответственно среднесрочных и отдаленных кардиальных осложнений.

*Конфликт интересов авторами не заявлен.*

**Статья поступила 20.09.19**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJV et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ*. 2015;350(mar04 22):h910–h910. DOI: 10.1136/bmj.h910
- Aldous SJ, Richards AM, Troughton R, Than M. ST2 Has Diagnostic and Prognostic Utility for All-Cause Mortality and Heart Failure in Patients Presenting to the Emergency Department With Chest Pain. *Journal of Cardiac Failure*. 2012;18(4):304–10. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.01.008
- Broch K, Ueland T, Yndestad A, Aukrust P, Gullestad L. Heart failure biomarkers: focus on interleukin-1 receptor-like 1-based blood tests. *Drugs of Today*. 2012;48(7):479–91. DOI: 10.1358/dot.2012.48.7.1811719
- May Khan A, Ky B. Defining the Role of ST2: A Multimarker Approach? *Journal of Cardiac Failure*. 2012;18(4):311–2. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.02.008
- Ky B, French B, McCloskey K, Rame JE, McIntosh E, Shahi P et al. High-Sensitivity ST2 for Prediction of Adverse Outcomes in Chronic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(2):180–7. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958223
- Berezin AE. Prognostication in Different Heart Failure Phenotypes: The Role of Circulating Biomarkers. *Journal of Circulating Biomarkers*. 2016;5:6. DOI: 10.5772/62797
- Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK, Clare R, Whellan DJ, Bettari L et al. Galectin-3 in Ambulatory Patients With Heart Failure: Results From the HF-ACTION Study. *Circulation: Heart Failure*. 2012;5(1):72–8. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963637
- Gruson D, Ko G. Galectins testing: New promises for the diagnosis and risk stratification of chronic diseases? *Clinical Biochemistry*. 2012;45(10–11):719–26. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2012.04.009
- van Kimmenade RR, Januzzi JL, Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(6):1217–24. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.061
- de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, Muller Kobold AC, van Gilst WH, Hillege HL et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population: Galectin-3 in the general population. *Journal of Internal Medicine*. 2012;272(1):55–64. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2011.02476.x
- Gaggin HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, Belcher A, De Berardinis B, Motiwala S et al. Head-to-Head Comparison of Serial Soluble ST2, Growth Differentiation Factor-15, and Highly-Sensitive Troponin T Measurements in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2014;2(1):65–72. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.10.005
- Lok DJA, Van Der Meer P, de la Porte PWB-A, Lipsic E, Van Wijngaarden J, Hillege HL et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society*. 2010;99(5):323–8. DOI: 10.1007/s00392-010-0125-y
- Hrynchyshyn N, Jourdain P, Desnos M, Diebold B, Funck F. Galectin-3: A new biomarker for the diagnosis, analysis and prognosis of acute and chronic heart failure. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2013;106(10):541–6. DOI: 10.1016/j.acvd.2013.06.054
- Berezin AE. Prognostication in Different Heart Failure Phenotypes: The Role of Circulating Biomarkers. *Journal of Circulating Biomarkers*. 2016;5:6. DOI: 10.5772/62797
- van der Velde AR, Meijers WC, Ho JE, Brouwers FP, Rienstra M, Bakker SJL et al. Serial galectin-3 and future cardiovascular disease in the general population. *Heart*. 2016;102(14):1134–41. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308975
- Wang J, Balu N, Canton G, Yuan C. Imaging biomarkers of cardiovascular disease. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2010;32(3):S02–15. DOI: 10.1002/jmri.22266
- Lopez-Andrés N, Rossignol P, Iraqi W, Fay R, Nuée J, Ghio S et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(1):74–81. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr151