

На правах рукописи

Кошкина Дарья Евгеньевна

**Мониторирование концентрации NT-proBNP для оптимизации терапии
больных хронической сердечной недостаточностью высокого риска**

14.01.05 - кардиология

03.01.04 - биохимия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2015

Работа выполнена в отделе заболеваний миокарда и сердечной недостаточности и в отделе нейрогуморальных и иммунологических методов исследования НИИ Клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения РФ.

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Скворцов Андрей Александрович

доктор медицинских наук, профессор

Масенко Валерий Павлович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

заведующий первичным сосудистым отделением

ГБУЗ «Городская клиническая больница №51 ДЗ

г. Москвы», профессор кафедры терапии, кардиологии

и функциональной диагностики с курсом нефрологии

ФГБУ ДПО «Учебно-научный медицинский центр»

Управления Делами Президента РФ

Затейщиков Дмитрий Александрович

доктор медицинских наук, профессор

профессор кафедры биохимии ГБОУ БПО

Российский национальный исследовательский

медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Ивков Николай Николаевич

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится « 29 » октября 2015 года в 13³⁰ на заседании диссертационного совета по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения РФ по адресу: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.

Автореферат разослан « » _____ 2015г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат медицинских наук

Сорокин Евгений Владимирович

Общая характеристика работы

Актуальность исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из наиболее серьезных не только медицинских, но и социальных проблем. Несмотря на современную терапию, эффективность которой доказана в многочисленных исследованиях, СН по-прежнему имеет высокий уровень смертности (Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н., 2006). Согласно результатам Европейской программы ESC-HF Pilot и Euro Heart Survey II (EHSII), в которой принимали участие и Российские центры, годовая смертность среди больных стабильной ХСН I-IV ФК составляет 6-7,2%, достигая 12-13,5% у пациентов с клинически манифестированной ХСН III-IVФК [Harjola V.P., 2010, Maggioni A.P., 2013]. Наиболее высокому риску подвержены больные после перенесенной острой декомпенсации СН. Для данной категории пациентов годовая летальность составляет 17,4-23,2%, а с учетом госпитальной смертности эта цифра может достигать до 29% [Harjola V.P., 2010, Maggioni A.P., 2013]. Кроме того, характерным для больных ХСН является высокий уровень госпитализации по различным сердечно-сосудистым (СС) причинам, ежегодно составляющий от 31,9% до 43,9% в зависимости от исходной тяжести пациентов. В подавляющем большинстве случаев эти госпитализации обусловлены развитием острой декомпенсации симптомов ХСН (до 56,4%) [Maggioni A.P., 2013].

Наличие таких неблагоприятных клинических исходов может быть обусловлено как плохой приверженностью к лечению самими пациентами, так и неадекватностью проводимой терапии [Rudolf Berger, 2010]. В этой связи по-прежнему важным и актуальным является поиск новых возможностей лечения больных ХСН, особенно высокого риска. Основные современные средства терапии ХСН в настоящее время достаточно ограничены и включают ингибиторы АПФ (иАПФ), бета-адреноблокаторы (β -АБ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА). Именно эти группы лекарственных препаратов имеют широкую доказательную базу при СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и рекомендованы для лечения больных ХСН.

Тем не менее существует серьезная проблема, заключающаяся в том, что не всегда больные ХСН принимают оптимальные комбинации лекарственных препаратов в рекомендованных дозах. Часто титрация основных средств терапии ХСН ограничивается назначением стартовых или «промежуточных» доз лекарственных препаратов, что особенно

нежелательно у пациентов высокого риска, требующих наиболее интенсивной тактики лечения.

Поэтому чрезвычайно важно иметь в своем арсенале простой и надежный метод, позволяющий стратифицировать риск пациента ХСН, например, измерение концентрации BNP и/или NT-proBNP, которые на сегодняшний день имеют самый высокий класс рекомендаций и уровень доказанности для их применения при постановке диагноза и стратификации риска больных ХСН. Важно отметить, что серийное измерение концентрации натрийуретических пептидов (НУП) может служить дополнительным критерием оценки эффективности проводимого лечения, помимо изменения симптомов ХСН. При этом можно предположить, что концентрации BNP и NT-proBNP также могут быть использованы и в качестве цели лечения.

Впервые идея использования тактики лечения больных ХСН, основанной на мониторинге концентрации НУП (МКНП), была предложена Troughton и соавт. (2000г). В последующем проведен целый ряд клинических исследований, результаты которых оказались противоречивыми.

Тем не менее из-за широкой вариабельности, большого диапазона «серой» зоны, зависимости от возраста и пола пациентов, массы тела, а также от наличия другой сопутствующей патологии [Khan A.M., 2011], нельзя утверждать, что НУП являются «идеальными» биомаркерами при ХСН. Этим можно объяснить растущее внимание к поиску и дальнейшему изучению роли других биомаркеров СН, отражающих различные важнейшие звенья патогенеза данного заболевания: копептину, галектину-3, высокочувствительному тропонину Т (всТрТ), растворимому ST-2 рецептору (sST2) и нейтрофильному желатиназа-ассоциированному липокалину (NGAL). Не исключено, что многие из этих биомаркеров «нового поколения» в ближайшие годы смогут расширить наши возможности в диагностике, стратификации риска и лечении больных ХСН.

Цель исследования: изучить эффективность применения тактики лечения, основанной на мониторинге концентрации NT-proBNP, у пациентов ХСН высокого риска после острой декомпенсации СН по сравнению со стандартной терапией.

Задачи исследования:

1. Оценить эффективность терапии с применением тактики мониторинга концентрации NT-proBNP по влиянию на клиничко-функциональное состояние, качество жизни, систолическую и диастолическую функцию ЛЖ в сравнении со стандартным лечением у больных ХСН высокого риска после перенесенной острой декомпенсации СН (ОДСН) за период длительного наблюдения.

2. Провести сравнительный анализ влияния терапии под контролем концентрации NT-proBNP и стандартного лечения на повторные госпитализации и частоту летальных исходов у больных ХСН высокого риска за период длительного наблюдения.

3. Изучить влияние терапии, основанной на мониторинге концентрации NT-proBNP, на изменение активности биомаркеров (NT-proBNP, высокочувствительный тропонин-Т, Галектин-3, Копептин, растворимый ST-2 рецептор, NGAL) по сравнению со стандартным лечением у больных ХСН высокого риска после перенесенной ОДСН.

4. Сопоставить изменение концентраций биомаркеров (NT-proBNP, высокочувствительный тропонин-Т, Галектин-3, Копептин, растворимый ST-2 рецептор, NGAL) с изменением показателей клинко-функционального состояния, качества жизни, параметрами систолической и диастолической функции ЛЖ у больных ХСН высокого риска за период длительного наблюдения.

5. Оценить безопасность терапии, основанной на мониторинге концентрации NT-proBNP, у больных ХСН высокого риска при длительном амбулаторном наблюдении.

Научная новизна

В настоящем исследовании впервые доказано преимущество терапии, основанной на мониторинге концентрации NT-proBNP, по влиянию на клинко-функциональное состояние, качество жизни (КЖ), параметры систолической и диастолической функции ЛЖ у больных ХСН высокого риска при длительном наблюдении после ОДСН по сравнению со стандартной терапией. Результаты исследования впервые показали, что тактика лечения больных высокого риска с использованием мониторинга концентрации NT-proBNP по сравнению со стандартной терапией значительно снижает частоту развития у пациентов неблагоприятных сердечно-сосудистых (СС) событий, таких как смерть по СС причине, повторная декомпенсация и госпитализация из-за ХСН. Впервые в работе оценка эффективности терапии, основанной на МКНП, проводилась не только на основании клинических и инструментальных показателей, но и на изменении концентрации других биомаркеров, отражающих основные звенья патогенеза ХСН. Впервые показано, что терапия под контролем NT-proBNP приводит к значимо более выраженному снижению исходно повышенных концентраций sST2, копептина, вчТрТ и галектина-3 по сравнению со стандартной терапией при длительном наблюдении.

В исследовании впервые проведена комплексная оценка серийной активности основных современных биомаркеров СН. Показано, что наиболее тесные взаимосвязи с клиническими, функциональными параметрами, КЖ, систолической и диастолической функцией ЛЖ и их изменением в ходе лечения характерны для копептина, NT-proBNP и

sST2. При серийном измерении впервые установлены тесные взаимосвязи изменения концентраций копептина и sST2 и E/E', отражающего давление наполнения ЛЖ. Результаты нашего клинического испытания раскрывают новые направления для дальнейших исследований при ХСН.

Практическая значимость:

Результаты проведенного исследования позволяют оптимизировать и максимально персонифицировать лечение больных ХСН. Они свидетельствуют о том, что у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ после перенесенной декомпенсации, имеющих наиболее высокий риск развития неблагоприятных исходов, целесообразно использовать терапию под контролем НУП для достижения максимально возможных доз медикаментозных препаратов с доказанным положительным влиянием на прогноз (иАПФ/БРА, β -АБ). Фактически, мониторинг концентрации NT-proBNP является «инструментом», облегчающим задачу принятия решения о целесообразности или, наоборот, необходимости дальнейшего усиления терапии пациентов с СН высокого риска. Показано, что достижение целевых показателей снижения концентрации NT-proBNP (≤ 1000 пг/мл и/или $\geq 50\%$ от исходного уровня) при длительном лечении под контролем NT-proBNP приводит к более выраженному улучшению клинико-функционального статуса, КЖ, параметров систолической и диастолической функции ЛЖ, а также снижает частоту развития у пациентов неблагоприятных СС событий, таких как смерть по СС причине, повторная декомпенсация и госпитализация из-за ХСН. Регулярная серийная оценка концентрации NT-proBNP обеспечивает стабильность клинического состояния пациента, позволяет заблаговременно выявлять возможное ухудшение симптомов СН в случае повышения концентрации пептида, и своевременно проводить необходимую коррекцию терапии, снижая тем самым количество декомпенсаций симптомов СН и госпитализаций по причине ХСН у больных высокого риска. Более того, результаты нашего исследования доказали, что концентрации sST2 и копептина наряду с NT-proBNP являются чувствительными неинвазивными маркерами клинического, функционального состояния и КЖ больных ХСН и напрямую отражают изменение давления наполнения ЛЖ. Эти результаты дают нам основание предполагать, что копептин и растворимый ST2 рецептор, также как и NT-proBNP, в дальнейшем могут быть использованы в клинической практике в качестве чувствительных биомаркеров, отражающих эффективность лечения больных ХСН. В исследовании доказано, что терапия, основанная на мониторинге концентрации NT-proBNP, не отличается по критериям безопасности от стандартного лечения ХСН.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в практическую работу Отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России.

Апробация диссертации состоялась 31 марта 2015 года на межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России. Диссертация рекомендована к защите.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, в том числе 5 из них в журналах, рекомендованных ВАК. Материалы диссертации были представлены на Всероссийской конференции ОССН «Сердечная недостаточность», Москва, 2013, 2014 гг; Европейском конгрессе Heart Failure (2014г-Афины, 2015г-Севилья); Европейском конгрессе Acute Cardiovasculare Care (2014 г-Женева).

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, результатов и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы, который содержит 180 источников. Работа содержит 25 таблиц и 19 рисунков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика обследованных больных

Работа проводилась на базе отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ. В исследование было включено 100 пациентов [74 мужчин (74,0%) и 26 женщин (26,0%)] с тяжелой декомпенсированной ХСН III-IV ФК и сниженной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ < 40%). Развитие ХСН было обусловлено ИБС, ДКМП и длительно существующей артериальной гипертонией с формированием декомпенсированного гипертонического сердца (69/17/14; 69,0%/17,0%/14,0%). Средний возраст больных был 61,4±10,9 год.

Критерии, исключающие участие пациентов в исследовании: некоррегированные пороки сердца, миокардиты, перикардиты, рестриктивные поражения миокарда, острые формы ИБС, атрио-вентрикулярная блокада III степени, клиренс креатинина < 30 мл/мин, креатинин крови ≥ 220 мкмоль/л, злокачественные новообразования, воспалительные заболевания (острые или обострение хронических воспалительных заболеваний), сопутствующий некомпенсированный сахарный диабет, участие больного в другом исследовании. Все больные были информированы о возможных побочных эффектах назначаемых лекарственных препаратов и осложнениях проводимых процедур, их участие было добровольным.

Включенным в протокол пациентам с декомпенсацией СН проводилось полное обследование, согласно требованиям протокола, как при поступлении, так и при выписке из стационара. После устранения симптомов декомпенсации на фоне проведения стандартной терапии СН и стабилизации клинического состояния, накануне выписки, больные распределялись в зависимости от концентрации NT-proBNP на группы низкого (NT-proBNP < 1400 пг/мл) и высокого риска (NT-proBNP \geq 1400 пг/мл). В свою очередь, из когорты пациентов высокого риска на основании проведенной рандомизации в соотношении 1:1 в дальнейшем были сформированы 2 основные группы лечения: группа терапии, основанной на мониторинговании концентрации NT-proBNP, и группа стандартной терапии в соответствии с рекомендациями по лечению больных ХСН.

Период интенсивного лечения больных каждой группы составил 6 месяцев, период дальнейшего наблюдения для оценки прогноза - до 1 года. Тем не менее не все больные соблюдали рекомендации по лечению и требования протокола по регулярности визитов. Таким образом, на момент завершения исследования, по результатам проведенного анализа, нами была выделена дополнительная группа больных высокого риска, не комплаентных требованиям протокола исследования (n=10). В эту группу вошли 3 пациента из группы контроля NT-proBNP и 7 пациентов из группы стандартной терапии. Критериями некомплаентности в нашем исследовании были пропуски визитов более 40%, и прием некорректных, отличных от рекомендованных в ходе исследования доз лекарственных препаратов. Группы наблюдения пациентов практически не отличались по основным клинико-демографическим и функциональным характеристикам. Наиболее распространенной причиной развития СН в всех группах являлась ИБС. Подробная характеристика пациентов представлена в Таблице 1.

Больным группы мониторингования концентрации NT-proBNP помимо обычного клинико-лабораторного обследования, проводилось ежемесячное измерение концентрации NT-proBNP, и на основании изменения данного НУП выполнялась коррекция терапии, независимо от клинического статуса и стабильности течения СН. Целью интенсификации терапии во время каждого визита пациентов было снижение концентрации NT-proBNP минимум на 30% от исходного или предыдущего уровня (с учетом имеющейся биологической вариабельности), вплоть до достижения концентрации пептида в крови целевых критериев. Полное обследование также проводилось на 3 и 6 месяц наблюдения.

Целевое значение NT-proBNP в группе терапии, основанной на МКНП

У больных группы контроля NT-proBNP целевым значением пептида считалось снижение концентрации NT-proBNP менее 1000 пг/мл и/или \geq 50% от исходного.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов ХСН высокого риска, включенных в исследование.

Характеристика	Группа пациентов высокого риска (мониторирование NT-proBNP) (n=31)	Группа пациентов высокого риска (стандартная терапия) (n=27)	Группа некомплаентных пациентов высокого риска (n=10)	P
Мужской пол, n (%)	19 (61,3)	24 (88,9)	10(100%)	0,008
Возраст	63,7±8,6	62,5±13,3	59,8±8,8	0,6
Причина ХСН				
• ИБС, n (%)	23 (74,2)	18 (66,7)	7 (70,0%)	0,8
• ДКМП, n (%)	5 (16,1)	8 (29,6)	1 (10,0%)	0,3
• ГБ, n (%)	3 (9,7)	1 (3,7)	2 (20,0%)	0,3
Курение, n (%)	8 (25,8)	9 (33,3)	5 (50,0)	0,36
Сахарный диабет 2 типа, n(%)	9 (29,0)	7 (25,9)	3 (30,0)	0,95
Перенесенный ранее ИМ, n(%)	23 (74,2)	17 (63,0)	7 (70,0)	0,66
АКШ в анамнезе, n (%)	1 (3,2)	6 (23, 1)	1 (10,0)	0,07
ТБКА со стентированием, n(%)	8 (25,9)	6 (23,1)	3(30,0)	0,9
Имплантированный КВД, n(%)	3 (9,7)	2(7,4)	2(20,0)	0,53
Имплантированный СРТ, n(%)	5 (16,1)	5 (18,5)	1 (10,0)	0,82
Имплантированный ЭКС, n(%)	5 (16,1)	7 (25,9)	1(10,0)	0,46
ОНМК, n (%)	6 (19,4)	4 (14,8)	5 (50,0)	0,06
Постоянная форма ФП, n(%)	13 (41,9)	15 (55,6)	4 (40,0)	0,52
АГ, n (%)	22 (71,0)	16 (59,3)	7 (70,0)	0,62
КДО ЛЖ (мл)	223,3±61,4	242,6±40,9	216,1±45,4	0,2
КСО ЛЖ (мл)	151,5±51,2	167,1±37,5	135,4±32,2	0,1
ФВ ЛЖ (%)	29,2±6,1	29,4±6,1	30,7±6,1	0,8
Креатинин (мкмоль/л)	103,46±28,2	103,1±32,1	102,7±33,7	0,9
СКФ (мл/мин)	67,3±20,6	72,8±28,6	76,9±27,8	0,5

Методы исследования

Оценка клинического состояния больных проводилась с использованием общепринятых методик. Общеклиническое обследование заключалось в оценке общего состояния, выраженности одышки, застойных явлений, величины ЧСС и АД, проведении лабораторного и биохимического анализа крови, регистрации ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях, рентгенографии органов грудной клетки. Для определения функционального состояния пациента использовалась классификация ХСН ОССН (2002 г).

Оценка клинического состояния пациента проводилась с помощью шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации Мареева В.Ю., состоящая из 10 пунктов.

Толерантность к физической нагрузке оценивалась на основании данных теста 6-ти минутной ходьбы, который проводился по стандартной методике.

Оценка качества жизни исследовалась с помощью «Миннесотского опросника качества жизни при сердечной недостаточности» (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire). Окончательный результат опроса оценивался по сумме всех баллов, снижение баллов свидетельствовало об улучшении КЖ.

Параметры систолической функции левых отделов сердца определялись методом эхокардиографии на приборе Philips iE33 с фазированным секторным кардиологическим датчиком S5-1. Конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический (КДО) объемы левого желудочка (ЛЖ), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ рассчитывали по методу Симпсона. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по результатам исследования трансмитрального диастолического кровотока в импульсном доплеровском режиме.

Забор крови. Образцы крови забирали у больных натошак сразу после поступления в стационар и осмотра лечащим врачом до назначения медикаментозной, в т.ч. внутривенной диуретической терапии. 10 мл крови из локтевой вены помещали в пробирку, содержащую раствор ЭДТА (из расчёта 2 мг/мл крови). Пробирку центрифугировали в течение 15 минут со скоростью 2500 об/мин при температуре +4° С. Сыворотка или плазма в объёме 500 мкл разливалась в микропробирки типа Eppendorf, пробы хранились при температуре -70° С.

Определение концентрации биомаркеров осуществляли в Отделе нейрогуморальных и иммунологических исследований НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ. Использовались наборы: proBNP II (Roche, Швейцария) и Troponin T hs (Roche, Швейцария). BioVendorHumanLipocalin-2/NGAL, Presage ST2 Assay CRITICAL DIAGNOSTICS (США), «БРАМС Копептин К-050» (TermoFisherScientific, Германия), HumanGalectin-3 PlatinumElisa (eBioscience, США).

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку материала проводили с использованием статистической программы SPSS Statistic 18. Для корреляционного анализа параметрических показателей использовался коэффициент корреляции Пирсона, для анализа непараметрических данных коэффициент Спирмана. Для параметрического анализа использовали парный и непарный t-критерий Стьюдента. Для оценки достоверности межгрупповых различий для непараметрических данных использовался анализ по Манн-Уитни, анализ Краскела-Уоллеса, для дихотомических переменных применяли метод χ^2 , точный критерий Фишера. Для оценки достоверности изменения показателей на фоне лечения использовали непараметрический знаковый и ранговый критерий Вилкоксона. Исследуемые параметры представлены в зависимости от типа распределения в виде $M \pm SD$ или $Me (LQ;UQ)$. Критические значения уровня значимости принимались равными 5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнение терапии, основанной на мониторинге концентрации NT-proBNP, и стандартной терапии у больных ХСН высокого риска

Лечение больных ХСН высокого риска

На момент включения в исследование большинство пациентов находилось на неадекватной медикаментозной терапии (низкие дозы иАПФ/БРА и бета-адреноблокаторов) (Таблица 2). Средний период наблюдения пациентов составил $10,5 \pm 2,1$ месяцев. При этом наибольшее количество посещений было у пациентов группы мониторинга NT-proBNP по сравнению с группой стандартной терапии ($7,2 \pm 1,5$ и $5,1 \pm 1,2$ соответственно, $p=0,004$).

Включенным в исследование пациентам проводилась терапия, основанная на современных рекомендациях по лечению СН, согласно протоколу исследования.

Таблица 2. Процентное отношение пациентов, принимающих лекарственные препараты, и средние дозы препаратов на момент включения в исследование.

Лекарственный препарат	Группа NT-proBNP (n=31)		Группа стандартной терапии (n=27)		Группа некомплаентных пациентов (n=10)		P	
	N (%)	Суточная доза, мг	N (%)	Суточная доза, мг	N (%)	Суточная доза, мг	N (%)	Доза, мг
иАПФ	23 (74,2)	6,1±2,6	25 (92,6)	5,6±2,4	9(90,0)	5,8±1,3	0,6	0,739
БРА II	8 (25,8)	7,8±4,9	2 (7,4)	8,0±0,0	1 (10,0)	2,0±0,0	0,4	0,470
β-АБ	28 (90,3)	2,7±1,0	26 (96,3)	3,7±2,6	9 (90,0)	3,0±1,5	0,67	0,216
АМКР	31 (100)	35,9±17,9	27 (100)	34,7±15,2	10 (100)	35,0±17,5	0,19	0,964
Торасемид	22 (71,0)	15,8±9,3	20 (74,1)	18,0±9,8	7(70)	17,9±10,7	0,74	0,562
Фуросемид	10 (32,3)	66,0±19,0	7 (25,4)	51,4±19,5	5(50)	106,7±61,0	0,5	0,033
Дигоксин	12 (38,7)	0,13±0,03	13 (48,1)	0,11±0,04	3 (30)	0,08±0,7	0,16	0,234

К моменту завершения периода активной терапии (6 месяцев после рандомизации) изменение дозы основных групп НГМ было более выраженным в группе NT-proBNP, чем в группе стандартной терапии. Тем не менее статистической значимости между 1-й и 2-й группами пациентов по достигнутым средним дозам иАПФ/БРА, β-АБ и АМКР к моменту завершения периода наблюдения выявлено не было. При этом у пациентов группы NT-proBNP через 6 месяцев отмечалось снижение потребности в петлевых диуретиках, что выражалось в уменьшении средней дозы торасемида с 15,9±9,2 мг до 11,4±7,1 мг (p=0,004), и фуросемида с 66,0±19,4 мг до 54,0±34,1 мг (p=0,140). У не приверженных к лечению пациентов статистически значимого изменения средних доз иАПФ, БРА, β-АБ, АМКР не было зарегистрировано (Таблица 3).

Таблица 3. Процентное отношение пациентов, принимающих лекарственные препараты, и средние дозы препаратов на момент завершения исследования.

Лекарственный препарат	Группа NT-proBNP (1) (n=31)		Группа стандартной терапии (2) (n=27)		Группа некомплаентных пациентов (3) (n=10)		p	
	N (%)	Суточная доза, мг	N (%)	Суточная доза, мг	N (%)	Суточная доза, мг	p*	p**
иАПФ	22 (71%)	18,3±6,6	23(85,2)	15,3±4,0	9 (90)	8,5±2,0	0,192	0,0001
БРА II	9 (29)	23,0±5,1	4 (14,8)	18,7±4,6	-	-	0,279	0,234
β- АБ	31 (100)	8,0±2,0	27 (100)	7,3±1,4	8 (80)	4,3±1,5	0,331	0,001
АМКР	31 (100)	48,7±24,2	27 (100)	38,6±15,4	9 (90)	35,7±13,4	0,157	0,129
Торасемид	23 (74,2)	11,4±7,1	23 (85,2)	19,7±9,6	7 (70)	18,57±3,8	0,002	0,005
Фуросемид	8 (25,8)	54,0±34,1	4 (14,8)	72,0±17,9	5 (50)	80,0±40,0	0,254	0,37
Дигоксин	10 (32,3)	0,09±0,7	12 (44,4)	0,09±0,08	2 (20)	0,13±0,00	0,525	0,611

Примечание: данные приведены в M±sd, p*- достоверность между 1 и 2 группами, p** - достоверность между 1,2 и 3-й групп

Изменение концентрации NT-proBNP у больных ХСН высокого риска на фоне различных режимов терапии

На сегодняшний день показано, что длительное применение основных групп нейрогуморальных модуляторов приводит к снижению концентрации НУП параллельно улучшению прогноза больных ХСН. В первую очередь к ним относятся иАПФ/БРА, что доказано в предыдущих исследованиях, таких как САДКО, Val-HeFT. Механизмы, лежащие в основе снижения концентрации НУП, связаны как с уменьшением

гемодинамической нагрузки, так и с влиянием на процессы гипертрофии, фиброза и ремоделирования ЛЖ. Влияние бета-адренергической блокады на активность НУП также достаточно изучено. В целом ряде исследований доказано, что длительное применение β -АБ сопровождается снижением активности НУП в плазме крови больных ХСН [Frantz R.P. 2005, Fung J.W.H. 2003]. Этому способствует уменьшение нагрузки на сердце вследствие улучшения показателей гемодинамики, а также активности симпатoadреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС). Кроме того, в ранее проведенных исследованиях [Скворцов А.А. 2007; Tsutamoto T. 2001] было показано, что длительная терапия спиронолактоном также сопровождается снижением активности НУП.

За 6 месяцев наблюдения у больных на фоне интенсивной терапии под контролем NT-proBNP выявлено значимое снижение концентрации пептида на 53,0% с 3750,0 (2224,0; 6613,0) пг/мл до 1585,5 (976,6; 2742,5) пг/мл ($p=0,001$). На фоне стандартной терапии у больных ХСН также было выявлено снижение концентрации NT-proBNP на 10,2% с 2783,0 (2021,5; 4827,5) пг/мл до 2189,0 (1954,0; 3688,5) пг/мл ($p=0,037$). В то же время у некомплаентных больных наблюдалась противоположная тенденция, и за 6 месяцев наблюдения концентрация NT-proBNP увеличилась на 47,9% с 2162,0 (1684,5; 5750,0) пг/мл до 3700,5 (2470,0; 8340,5) пг/мл ($p=0,018$) (Рисунок 1).

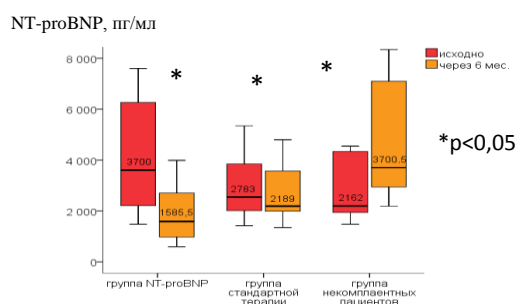


Рисунок 1. Изменение концентрации NT-proBNP у больных высокого риска за период наблюдения, (пг/мл)

Ежемесячное изменение значений NT-proBNP у больных ХСН группы терапии, основанной на мониторинговании концентрации пептида, представлено на Рисунке 2.

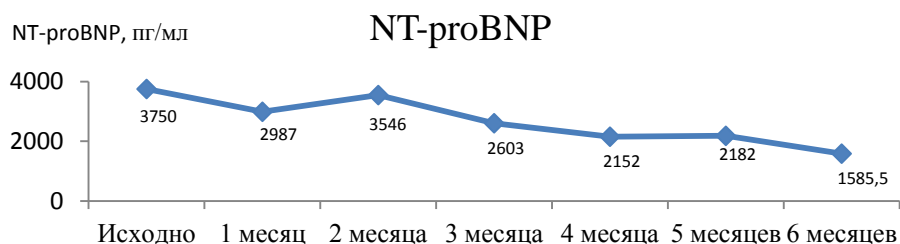


Рисунок 2. Изменение концентрации NT-proBNP у больных ХСН высокого риска группы терапии под контролем NT-proBNP (пг/мл).

Влияние терапии на клинико-функциональное состояние и качество жизни больных ХСН

В работе показано, что за время лечения улучшение клинического состояния пациентов выявлено как в группе контроля NT-proBNP, так и в группе стандартной терапии. Тем не менее более выраженное уменьшение количества баллов по шкале ШОКС отмечено у больных группы мониторинга концентрации NT-proBNP (-40,5% против -19,3%), что статистически значимо отличало данную группу от других пациентов ($p=0,001$). Кроме того, у больных этой группы было выявлено значимое улучшение ФК СН, и большинство пациентов завершили исследование в I и II ФК СН, что подтверждалось увеличением дистанции, пройденной во время выполнения ТШХ на 97,7м против 56,9м группы стандартной терапии ($p=0,015$). В результате снижение ФК ХСН в группе стандартной терапии также было выражено в гораздо меньшей степени. Аналогичная тенденция была у больных и в отношении изменения КЖ: улучшение КЖ наблюдалось в обеих группах, но максимальное снижение баллов Миннесотского опросника было зарегистрировано в группе контроля NT-proBNP ($p=0,019$) (Таблица 4). Подобные результаты ранее были получены Januzzi и соав. в исследовании PROTECT. При анализе полученных данных выявлено, что у некомплаентных пациентов, наоборот, к моменту завершения исследования отмечается ухудшение клинического и функционального состояния. Тем не менее ухудшения КЖ у этих пациентов за период наблюдения выявлено не было (Таблица 4).

Таблица 4. Изменение клинико-функциональных параметров и качества жизни у больных группы мониторинга NT-proBNP и стандартной терапии на фоне лечения.

Показатели	Группа мониторинга NT-proBNP (n=31)					
	Исходно	3 месяца	p	6 месяцев	p	$\Delta(\%)$
ФК СН	2,3±0,5	2,1±0,4	0,046	1,7±0,7	0,0001	-23,5±23,7
ШОКС, баллы	5,5±1,9	3,9±1,4	0,0001	3,1±1,1	0,0001	-40,5±23,8
MLHFQ, баллы	47,3±16,2	35,1±14,7	0,0001	23,2±11,7	0,0001	-52,1±16,4
ТШХ, м	276,5±77,7	342,2±69,6	0,0001	378,2±65,8	0,0001	43,3±38,2
Показатели	Группа стандартной терапии (n=27)					
	Исходно	3 месяца	p	6 месяцев	p	$\Delta(\%)$
ФК СН	2,4±0,5	2,2±0,5	0,317	2,15±0,5	0,102	-6,7 ±21,2
ШОКС, баллы	5,4±1,2	4,8±1,5	0,645	3,9±0,9	0,001	-19,3 ±20,8
MLHFQ, баллы	42,1±13,8	39,4±14,7	0,516	34,5±13,6	0,009	-10,9±25,1
ТШХ, м	279,0±56,1	305,0±50,2	0,145	348,8±45,5	0,0001	20,6±16,9
Показатели	Группа некомплаентных больных (n=10)					
	Исходно	3 месяца	p	6 месяцев	p	$\Delta(\%)$
ФК СН	2,2±0,4	2,7±0,5	0,083	3,2±0,4	0,025	38,9±20,2
ШОКС, баллы	4,7±2,3	7,5±2,6	0,053	8,0±3,6	0,045	85,9±101,2
MLHFQ, баллы	42,7±15,2	47,6±17,7	0,138	44,8±14,8	0,416	7,7±14,8
ТШХ, м	298,3±73,8	288,3±69,5	0,499	264,4±64,6	0,018	-11,2±7,9

Влияние проводимой терапии на систолическую и диастолическую функцию миокарда ЛЖ у пациентов ХСН высокого риска

Мониторинг концентрации NT-proBNP также обеспечивало выраженное улучшение параметров систолической и диастолической функции ЛЖ, что выражалось в

более значимом уменьшении объемов ЛЖ (соответственно КДО и КСО на 18,3 мл и 22,5 мл против 8,4 мл и 3,3 мл группы стандартной терапии) и увеличением ФВ ЛЖ соответственно на 7,9% против 2,0% (абсолютные значения) к концу периода наблюдения (Таблица 5). Похожие результаты были получены и в исследовании PROTECT, в котором у пациентов группы контроля концентрации NT-proBNP также был достигнут более выраженный эффект с увеличением ФВ ЛЖ, $p=0,006$. В исследовании PRIDE и работе Dong S.J. и соавторов, 2006 г. указывалось на наличие тесной связи концентрации НУП с нарушением диастолической функции ЛЖ. В этой связи закономерными являются и результаты, полученные в нашей работе. В группе контроля NT-proBNP выявлено более выраженное сокращение объема левого предсердия (на 19,4% против 6,9%), а также уменьшение E/E' (на 30,7% против 11,1%), которое имело тесную корреляционную связь с NT-proBNP ($r=0,491$, $p<0,001$) (Таблица 5).

В группе некомплаентных пациентов отмечалось ухудшение всех ЭхоКГ параметров (объемов ЛЖ и ЛП, ФВ ЛЖ и E/E'), что, тем не менее, не достигало критериев статистической значимости ($p>0,05$) (Таблица 5).

Таблица 5. Изменение объемов левых отделов сердца, ФВ ЛЖ и давления наполнения ЛЖ у больных ХСН на фоне лечения.

Показатели	Группа мониторинга NT-proBNP (n=31)					
	Исходно	3 месяца	p	6 месяцев	p	Δ(%)
КДО, мл	223,3±61,4	207,3±58,3	0,0001	197,1±55,2	0,0001	-7,5±7,1
КСО, мл	151,5±51,5	140,7±52,6	0,0001	123,2±47,1	0,0001	-15,9±11,1
ФВ ЛЖ, %	29,2±6,1	32,8±8,4	0,0001	37,3±7,6	0,0001	27,9±18,0
Объем ЛП, мл	108,7±31,9	90,1±41,6	0,094	83,4±33,7	0,002	-19,4±24,3
E/E'	20,8±4,4	16,5±3,9	0,002	14,0±2,8	0,001	-30,7±12,3
Показатели	Группа стандартной терапии (n=27)					
	Исходно	3 месяца	p	6 месяцев	p	Δ(%)
КДО, мл	242,6±40,9	228,3±36,9	0,046	234,3±39,4	0,003	-4,4±5,0
КСО, мл	167,1±34,5	153,6±37,5	0,332	163,4±39,2	0,038	-1,7±5,6
ФВ ЛЖ, %	29,4±6,1	31,5±4,9	0,096	31,7±5,5	0,001	7,0±7,2
Объем ЛП, мл	123,9±33,4	116,1±33,9	0,132	117,3±41,6	0,049	-6,9±14,2
E/E'	20,2±3,3	17,0±2,6	0,068	17,1±3,2	0,063	-11,1±12,4
Показатели	Группа некомплаентных больных (n=10)					
	Исходно	3 месяца	p	6 месяцев	p	Δ(%)
КДО, мл	216,1±45,4	237,8±54,5	0,144	242,4±68,5	0,705	5,0±13,4
КСО, мл	135,4±32,2	139,4±37,9	0,684	148,3±30,6	0,581	-2,0±5,9
ФВ ЛЖ, %	30,7±6,2	24,6±4,8	0,077	26,0±4,3	0,593	5,1±18,1
Объем ЛП, мл	88,5±58,2	119,3±62,4	0,448	114,8±40,1	0,497	6,8±17,9
E/E'	21,0±8,1	21,0±5,5	1,000	25,3±9,8	0,180	34,0±25,7

Влияние терапии на изменение концентраций биомаркеров у больных ХСН высокого риска

Результаты исследования нейрогормонального профиля у больных высокого риска представлены в Таблице 6.

По сравнению со стандартным лечением терапия, основанная на мониторинге концентрации NT-proBNP, приводит к более выраженному снижению концентраций sST2 (на 34,5% против 10,4%, $p=0,0001$), копептина (на 29,9% против 3,4%, $p=0,0001$), галектина-3 (на 17,1% против 4,6%, $p<0,05$), вГрТ (на 26,5% против 0,9%, $p<0,05$), а также NGAL (на

15,1% против 5,3%, $p < 0,05$). У некомплаентных пациентов, наоборот, выявлена тенденция к повышению концентраций данных биомаркеров (Таблица 6). Полученные результаты показывают, что терапия под контролем NT-proBNP приводит не только к более выраженному снижению гемодинамической нагрузки на миокард, но и к уменьшению процессов воспаления, фиброза и ремоделирования миокарда, уменьшению активности системы аргинин-вазопрессин, а также повреждения кардиомиоцитов без какого-то ни было негативного влияния на функцию почек.

Таблица 6. Изменение концентраций биомаркеров у больных СН высокого риска за 6 месяцев лечения.

Биомаркер	Группа мониторинга NT-proBNP (n=31)					
	Исходно	3 месяца	p	6 месяцев	p	Δ(%)
sST-2, нг/мл	37,7 (23,9;58,2)	33,3 (24,3;46,0)	0,037	22,9 (12,7;30,4)	0,0001	-34,5 (-46,3;-27,3)
Копептин, пмоль/л	34,6 (26,6; 37,5)	30,2 (20,8;32,1)	0,0001	23,0 (17,2; 28,4)	0,0001	-29,9 (-39,7;-23,7)
Галектин-3, нг/мл	12,0 (9,9; 13,7)	11,7(9,4;12,8)	0,201	9,3 (6,9;12,9)	0,0001	-17,1(-28,1;-8,6)
вч ТрТ, пг/мл	29,3(21,3;43,4)	22,3 (15,5;43,0)	0,022	22,8 (15,5;44,1)	0,004	-26,5 (-31,2;-1,7)
NGAL, нг/мл	85,5 (64,7;118,0)	91,0(62,1;107,5)	0,157	77,1 (58,9;88,8)	0,0001	-15,1 (-31,7;-7,1)
Биомаркер	Группа стандартной терапии (n=27)					
	Исходно	3 месяца	p	6 месяцев	p	Δ(%)
sST-2, нг/мл	39,7 (28,7; 51,3)	38,5 (31,2;48,5)	0,975	30,9 (30,2;47,3)	0,023	-10,4 (-22,0;-4,0)
Копептин, пмоль/л	30,0 (23,9; 42,4)	34,8 (27,9; 37,7)	0,480	32,1 (24,8; 38,9)	0,937	-3,4 (-11,1;17,9)
Галектин-3	12,2 (10,3; 15,4)	12,6 (9,9;15,6)	0,569	11,6 (10,5; 14,0)	0,099	-4,6 (-6,6;0,9)
вч ТрТ, пг/мл	25,3 (21,6;58,9)	24,9 (17,0;32,2)	0,151	23,3 (17,7; 39,7)	0,557	-0,9(-15,2;19,6)
NGAL, нг/мл	76,0 (62,1; 101,0)	78,8 (52,6;105,0)	0,510	77,1(63,7;121,6)	0,826	-5,3 (-23,4; 13,1)
Биомаркер	Группа некомплаентных пациентов (n=10)					
	Исходно	3 месяца	p	6 месяцев	p	Δ(%)
sST-2, нг/мл	54,8 (35,8;68,2)	62,3(34,5;82,2)	0,465	70,8 (48,3;82,2)	0,043	17,5 (18,7;47,4)
Копептин, пмоль/л	30,7 (18,9;50,1)	40,3 (37,3; 47,5)	0,109	53,7(34,3; 63,7)	0,068	22,3 (6,6;40,9)
Галектин-3	12,2 (10,3;15,8)	11,8 (10,5;17,6)	0,144	14,2 (12,4;17,3)	0,028	18,0 (11,2; 22,2)
вч ТрТ, пг/мл	27,4(22,0;44,9)	47,4(29,8;60,7)	0,068	49,5(23,1;53,2)	0,080	18,6 (0,3;95,6)
NGAL, нг/мл	80,2(58,7;129,2)	106,0(69,2;146,2)	0,225	132,0(86,7;170,5)	0,068	32,6 (6,9;74,9)

Примечание: данные приведены в Med (25%;75%), p* - достоверность между исходными значениями и значениями через 6 месяцев наблюдения, Δ(%)* - процентное изменение параметра между исходными значениями и значениями через 6 месяцев наблюдения

Влияние терапии на прогноз больных ХСН

Результаты нашего исследования показывают, что терапия, основанная на мониторинге концентрации NT-proBNP, по сравнению со стандартной тактикой лечения, приводит к уменьшению общего количества неблагоприятных СС событий (32,3% против 103,7%), $p=0,003$. В группе некомплаентных больных было зафиксировано 12 СС событий - что составило 120% от количества пациентов (10 человек) (Рисунок 3).

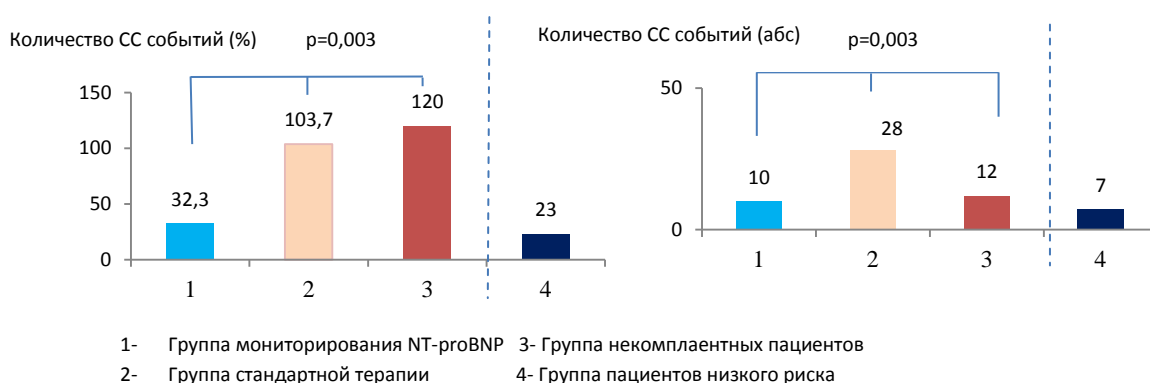


Рисунок 3. Общее количество СС событий за период наблюдения (абсолютное количество и %).

Среди общего числа СС событий терапия под контролем NT-проBNP имеет достоверное преимущество перед стандартной терапией в отношении частоты развития декомпенсации СН с последующей госпитализацией: для первичной госпитализации - 13% против 37% соответственно ($p=0,002$), и для общего количества повторных госпитализацией -13% против 51,8% соответственно ($p=0,007$). У некомплаентных больных наблюдалось наибольшее количество госпитализаций вследствие декомпенсаций СН и СС смерти (Рисунок 4). Такое значимое уменьшение событий у больных в группе терапии под контролем NT-проBNP можно объяснить выраженным снижением концентрации данного пептида более чем на 50% против 10,2% у пациентов группы стандартного лечения за период наблюдения, что значительно уменьшает риск развития различных неблагоприятных СС событий согласно ранее проведенным масштабным клиническим исследованиям (Val-HeFT). Подобные положительные результаты по влиянию терапии под контролем НУП на развитие неблагоприятных исходов были получены в исследовании PROTECT. Результаты проведенных мета-анализов Savarese G., 2013 г, и Troughton R., 2014 г. свидетельствуют о превосходстве данной концепции над стандартным лечением пациентов моложе 75 лет со сниженной ФВ ЛЖ как в отношении влияния на смертность, так и госпитализации по причине СН. Результаты нашего исследования развивают и дополняют данную концепцию, свидетельствуя о том, что особенно эффективным и оправданным выбор такой тактики лечения со значимым снижением исходной концентрации и достижением целевых значений NT-проBNP может быть у больных наиболее высокого риска развития СС событий после госпитализации, связанной с декомпенсацией СН.

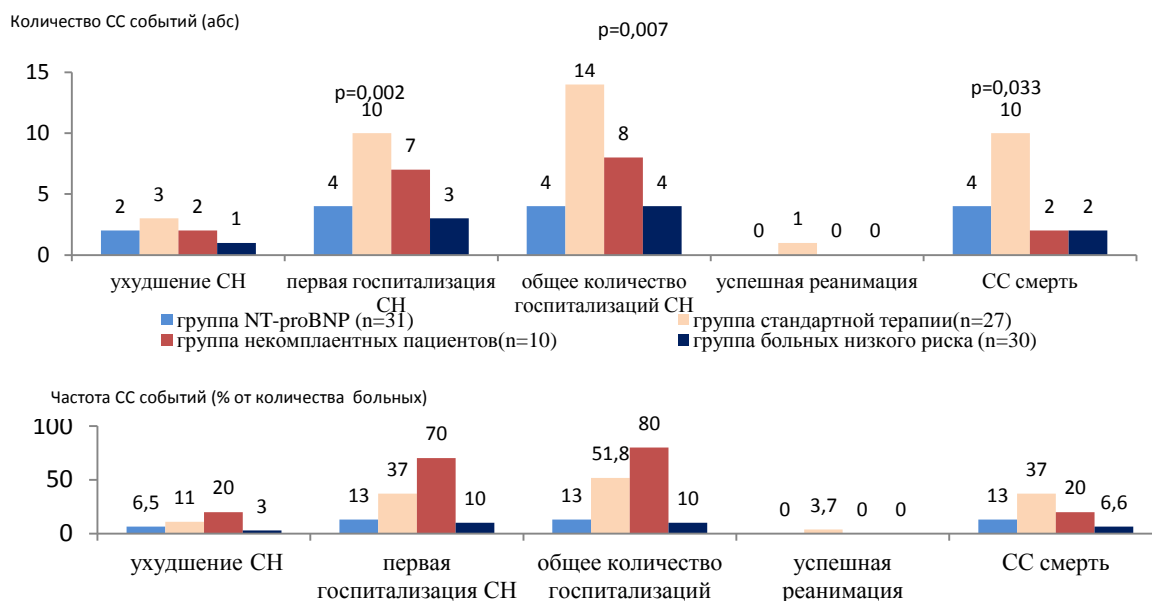


Рисунок 4. Структура СС событий у пациентов высокого риска (абс значение и %).

При анализе риска развития СС событий в зависимости от исходной концентрации NT-proBNP выявлено, что наименьший риск был у тех пациентов, которые имели значение NT-proBNP < 1400 пг/мл (ОШ при 95% ДИ 0,17 (0,06-0,45), p=0,0001). Поквартильный анализ риска развития СС событий в зависимости от концентрации NT-proBNP представлен в Таблице 7.

Таблица 7. Риск развития сердечно-сосудистых событий у больных ХСН в зависимости от исходной концентрации NT-proBNP.

Концентрация NT-proBNP (пг/мл)	ОШ (95% ДИ)	p
<1050,75	0,23 (0,08-0,62)	0,003
1050,76-2196,0	1,0 (0,45-2,3)	1,0
2196,1-4558,5	1,2 (0,5-2,8)	0,6
>4558,5	2,8 (1,2-6,5)	0,02

При анализе риска развития СС событий у больных ХСН высокого риска в зависимости от достигнутой концентрации NT-proBNP через 6 месяцев лечения получено, что наименьший риск имели больные, у которых удалось достичь снижения концентрации NT-proBNP < 988,5 пг/мл. В последующем риск больных возрастал поквартильно в зависимости от достигнутой концентрации данного пептида (Таблица 8).

Таблица 8. Риск развития СС событий в зависимости от достигнутой концентрации NT-proBNP у больных ХСН.

Концентрация NT-proBNP (пг/мл)	ОШ (95% ДИ)	p
<988,5	0,14 (0,04-0,54)	0,001
988,1-1883	0,2 (0,06-0,7)	0,009
1883,1-3059,5	2,7 (1,0-7,3)	0,056
>3059,5	5,6 (1,9-16,1)	0,001

Полученные нами данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований, показавших, что при увеличении концентрации NT-proBNP выше ~1000 пг/мл у больных компенсированной стабильной СН значимо возрастает риск смерти и госпитализации по причине СН (Val-HeFT, CORONA, PRIDE).

При анализе риска развития неблагоприятных клинических исходов в зависимости от степени снижения концентрации NT-proBNP оказалось, что наименьший риск развития ССС имели пациенты при уменьшении концентрации пептида $\geq 50\%$ (в среднем Δ NT-proBNP = 60,7 \pm 8,5%) - ОШ при 95% ДИ 0,08 (0,02-0,36), p<0,0001. Полученные результаты еще раз подтверждают правильность выбранных нами целевых значений NT-proBNP. В то же время при повышении концентрации NT-proBNP за 6 месяцев лечения происходило увеличение риска, и максимальным он был при значительном увеличении концентрации пептида более чем на 50% (Δ NT-proBNP=79,1 (54,41;114,17)% – ОШ при 95% ДИ 3,8 (1,13-13,0), p=0,03. Промежуточные значения не обладали статистической значимостью.

Безопасность различных режимов терапии

На фоне проводимого лечения значимых межгрупповых отличий по степени снижения уровня САД (офисное измерение) не выявлено. При этом снижение уровня АД не отражалось негативно на функции почек, и у большинства пациентов обеих групп не выявлено существенного изменения средних концентраций креатинина, мочевины и калия плазмы, а также СКФ (Таблица 9).

Таблица 9. Изменение показателей функции почек у пациентов высокого риска группы мониторинга NT-proBNP и стандартной терапии на фоне лечения.

Показатель	Группа мониторинга NT-proBNP (n=31)					
	Исходно	3 месяца	p	6 месяцев	p	Δ(%)
Калий, ммоль/л	4,9±0,4	4,9±0,3	0,366	4,9±0,3	0,732	-0,8±9,4
Креатинин, мкмоль/л	103,5±28,2	115,7±31,8	0,144	108,3±21,0	0,475	7,8±22,8
СКФ, мл/мин/1,73м ²	67,3±20,6	58,8±14,2	0,162	63,2±13,3	0,597	4,1±31,6
Мочевина, ммоль/л	11,1±4,0	12,9±6,6	0,236	11,5±5,3	0,700	4,2±39,2
САД, мм.рт.ст	114,4±5,7	109,5±7,2	0,001	99,8±4,3	0,0001	-12,7±4,3
Показатель	Группа стандартной терапии (n=27)					
	Исходно	3 месяца	p	6 месяцев	p	Δ(%)
Калий, ммоль/л	4,9±0,5	4,7±0,5	0,297	4,7±0,5	0,797	-0,02±9,5
Креатинин, мкмоль/л	103,1±32,1	106,8±31,9	0,877	106,3±41,5	0,981	6,6±34,3
СКФ, мл/мин/1,73м ²	72,9±28,6	67,5±26,5	0,777	68,8±21,6	0,925	0,3±28,7
Мочевина, ммоль/л	10,7±4,9	10,6±4,8	0,730	12,1±5,1	0,140	18,3±33,9
САД, мм.рт.ст	111,1±8,3	107,1±9,1	0,018	98,9±4,64	0,0001	-9,8±6,8
Показатель	Группа некомплаентных пациентов (n=10)					
	Исходно	3 месяца	p	6 месяцев	p	Δ(%)
Калий, ммоль/л	4,8±0,5	4,7±0,5	0,715	4,7±0,3	0,715	1,0±14,9
Креатинин, мкмоль/л	102,0±30,3	97,7±23,6	0,715	101,3±23,4	0,715	6,9±21,2
СКФ, мл/мин/1,73м ²	76,9±27,9	71,7±30,8	0,465	63,6±20,3	0,225	-13,7±18,8
Мочевина, ммоль/л	9,7±4,8	9,7±2,4	0,068	11,5±2,5	0,068	47,4±38,6
САД, мм.рт.ст	112,4±6,2	108,1±9,6	0,100	98,6±5,2	0,0001	-12,7±1,6

Анализ изменения активности биомаркеров во взаимосвязи с изменением основных клиничко-функциональных параметров у больных ХСН после декомпенсации СН за период наблюдения

Одной из задач нашего исследования было оценить взаимосвязь между изменением концентраций изучаемых биомаркеров и основных клиничко-функциональных и эхокардиографических параметров.

Изменение активности биомаркеров у больных ХСН за период наблюдения

Результаты исследования нейрогормонального профиля представлены в Таблице 10.

Таблица 10. Изменение концентрации биомаркеров у больных ХСН на фоне лечения.

Биомаркер	Исходно	3 месяца	p	6 месяцев	p	Δ(%)
NT-proBNP, пг/мл	2196,0 (1050,8; 4558,5)	2194,5 (1199,0; 3342,0)	0,085	1849,0 (984,8,0; 2875,0)	0,001	-16,7 (-52,1; 17,3)
sST-2, нг/мл	32,1 (21,9; 50,4)	32,5 (24,2; 46,7)	0,951	29,4 (15,5; 37,7)	0,003	-17,0 (-32,1; 9,1)
Копептин, пмоль/л	29,3 (20,3; 37,4)	30,3 (18,3; 34,7)	0,123	25,4 (16,4; 33,7)	0,015	-17,7 (-28,4; 4,7)
Галектин-3	12,1 (9,8; 14,3)	11,8 (9,5; 13,8)	0,603	10,6 (8,7; 13,7)	0,0001	-6,6 (-19,3; 3,0)
вч ГрТ, пг/мл	26,1 (21,0; 40,9)	23,8 (16,4; 37,7)	0,531	23,5 (16,0; 39,0)	0,169	-2,3 (-26,5; -17,6)
NGAL, нг/мл	77,9 (58,0; 101,1)	74,8 (49,3; 104,4)	0,027	73,7 (47,5; 99,9)	0,018	-9,0 (-24,3; 7,6)

На фоне проводимого лечения через 6 месяцев у больных ХСН отмечено статистически значимое снижение концентраций NT-proBNP на 16,7%, (p=0,002), растворимого ST2

рецептора на 17,0 %, ($p=0,003$) и копептина на 17,7 %, ($p=0,015$). Кроме того, к моменту окончания лечения наблюдалось уменьшение концентрации галектина-3 на 6,6%, ($p=0,0001$) и NGAL на 9,0% ($p=0,018$). Статистически значимого изменения концентраций вчТрТ за период наблюдения больных ХСН не выявлено ($p>0,05$).

Взаимосвязь изменения концентраций биомаркеров с основными клиническими и функциональными показателями у больных ХСН на фоне проводимого лечения

При проведении корреляционного анализа наиболее сильные взаимосвязи были выявлены между изменением концентраций ($\Delta\%$) NT-proBNP и sST2 ($r=0,693$), а также изменением значения копептина ($p=0,780$), $p=0,0001$, тогда как взаимосвязи между изменением концентраций NT-proBNP и других биомаркеров были статистически значимые, но менее сильные. Кроме того, сильная связь определена между Δ sST2 и Δ копептина ($r=0,730$, $p=0,0001$).

Таблица 11. Корреляционные связи между изменениями биомаркеров за период лечения, ($\Delta, \%$).

Показатель	Δ NT-proBNP	Δ sST2	Δ копептин	Δ вчТрТ	Δ Галектин-3	Δ NGAL
Δ NT-proBNP	1,000	,693**	,780*	,413**	,531**	,377**
Δ sST2	,693**	1,000	,730**	,339*	,437**	,401**
Δ копептин	,780*	,730**	1,000	,546**	,629**	,299
Δ вчТрТ	,413**	,339*	,546**	1,000	,248	,305*
Δ Галектин-3	,531**	,437**	,629**	,248	1,000	,280
Δ NGAL	,377**	,401**	,299	,305*	,280	1,000

Примечание: достоверность * $p<0,05$, ** $p<0,001$

Особенно важными являются найденные значимые взаимосвязи между выраженностью изменения концентраций исследуемых биомаркеров и клинико-функциональных параметров у больных ХСН за 6-ти месячный период лечения. Выявлена значимая связь между Δ концентрации интегрального биомаркера NT-proBNP и Δ ФК СН ($r=0,508$), Δ ШОКС ($r=0,634$), Δ КЖ ($r=0,596$) и Δ ТШХ ($r=-0,576$), ($p<0,001$). Полученные нами данные согласуются с предыдущими исследованиями, в которых неоднократно доказано, что NT-proBNP отражает тяжесть СН. Изменение концентрации NT-proBNP имело тесную отрицательную связь с изменением сократительной способности миокарда ЛЖ ($r=-0,678$) и прямую с давлением наполнения ЛЖ ($r=0,536$), ($p<0,01$) (Таблица 12). Подобные результаты получены в исследовании PRIDE, а также в работе Dong S.J. и соавт., 2006 г.

Работы Domingo A. Pascual-Figal 2009 г, а также Weinberg E. 2009 г и Rehman S.U. 2008 г показали значимую связь sST2 с ФК СН. В отличие от данных работ мы также проанализировали и взаимосвязь между серийным изменением концентрации биомаркера и клинико-функциональным статусом пациентов в ходе лечения. Были выявлены корреляционные тесные связи между Δ концентрации sST2 и Δ ФК СН ($r=0,522$), Δ ШОКС ($r=0,646$), Δ КЖ ($r=0,593$) и Δ ТШХ ($r=0,-456$), ($p<0,001$).

Крайне важно, что изменение концентрации sST2 коррелировало с отдельными параметрами диастолической функции ЛЖ, и особенно тесная связь была выявлена с $\Delta E/E'$ ($r=0,559$, $p=0,0001$). Значимые связи sST2 с параметрами диастолической дисфункции ЛЖ были показаны также и в работе deFilippi С. и соавт. 2015г. Однако тот факт, что при серийном измерении активности биомаркера изменение концентраций sST2 находится в прямой зависимости и отражает изменение давления наполнения ЛЖ, - нами показано впервые. В то же время между изменением активности sST2 и ФВ ЛЖ также существовала тесная обратная корреляционная связь ($r=-0,598$, $p<0,001$).

Не меньший интерес представляет собой другой современный биомаркер - копептин, который отражает активность системы аргинин-вазопрессина и баланс водного статуса больного ХСН. В исследовании мы выявили тесную взаимосвязь между изменением концентрации данного биомаркера и параметрами клинико-функционального статуса ($p<0,01$), что согласуется с результатами работы Silva Marques и соавт., 2012г. Результаты нашей работы также показали наличие тесной связи копептина, по своей силе не уступающей, а даже превосходящей существующий эталон в виде NT-proBNP, с изменением объемных показателей, давления наполнения ЛЖ (с $\Delta E/E'$ $r=0,692$, $p<0,001$) и $\Delta\text{ФВЛЖ}$ ($r=-0,722$, $p<0,001$), что подтверждает зависимость повышения концентраций данного биомаркера от тяжести состояния больных ХСН и степени гемодинамической перегрузки (Таблица 12).

Важно отметить, что изменение концентрации галектина-3 также достоверно коррелировало с $\Delta E/E'$ и с $\Delta\text{ФВ ЛЖ}$, но эти связи были намного менее выраженными по сравнению с изменением трех описанных выше биомаркеров (Таблица 12). Наличие взаимосвязи концентраций галектина-3 и нарушения диастолической функции ЛЖ ранее показано в работе Shah и соавт. 2010 г. Тем не менее выявленная корреляционная связь была такой же слабой ($r= 0.345$, $p=0,01$), как и в нашей работе. Sharma и соавт. 2014 г впервые показали наличие корреляционной связи между активностью галектина-3 и ФВ ЛЖ. Однако в протоколе PROTECT эта связь была достаточно слабой, а в исследовании DEAL-HF ее не было найдено. Таким образом, результаты нашего исследования наряду с проведенными ранее клиническими испытаниями не дают нам оснований утверждать, что галектин-3 является достаточно чувствительным биомаркером, который можно было бы однозначно рекомендовать для использования при ХСН (оценка тяжести клинических проявлений, оценка эффективности проводимого лечения), даже при его несомненном участии в патогенезе заболевания.

В нашем исследовании повышение концентраций вчТрТ выше 3 пг/мл (норма лаборатории РКНПК) регистрировалось у пациентов как после перенесенной декомпенсации СН, так и после стабилизации их состояния. Показано, что концентрации вчТрТ коррелируют с NT-proBNP и параметрами клинико-функционального статуса пациентов с СН (Таблица 11,12). Наши результаты согласуются с ранее проведенными клиническими испытаниями. В исследовании Martade Antonio и Josep Lupon 2013 г. также была выявлена достоверная связь между высокими концентрациями вчТрТ и NT-proBNP и ФК СН ($p<0,001$).

Хорошо известно, что тяжесть больных ХСН обусловлена не только выраженностью повреждения миокарда, но и степенью нарушения функции почек. В нашей работе высокие концентрации NGAL в сыворотке крови больных ХСН ассоциировались с повышением уровня креатинина ($r=0,621$), мочевины ($r=0,571$) и снижением СКФ ($r=-0,421$), ($p<0,001$). Ранее проведенные исследования, например, работа Thomas L. Nickolas и соавторов 2012 г, также доказали, что NGAL является маркером клеточного повреждения и напрямую отражает степень снижения СКФ. Статистически значимое снижение концентрации NGAL было достигнуто через 6 месяцев лечения и только у пациентов в группе мониторинга концентрации NT-proBNP (-15,1%, $p=0,001$). В то же время важным результатом нашего исследования является и тот факт, что усугубления нарушения функции почек (что может быть отражено стабильными концентрациями липокалина) не выявлено ни в одной группе лечения больных.

Таблица 12. Корреляционные связи между изменением концентраций биомаркеров и клинико-функционального состояния, ЭхоКГ параметров за период лечения (Δ , %).

Показатель	Δ ФК СН	Δ ШОКС	Δ MLHF	Δ ТШХ	Δ КДО ЛЖ	Δ КСО ЛЖ	Δ ФВ ЛЖ	Δ V ЛП	Δ E/E'	Δ E/A	Δ DT	Δ IVRT
Δ NTproBNP	,508**	,634**	,596**	-0,576**	,371**	,489**	-,678**	0,302	,491**	,061	-,288	,069
Δ sST2	,522**	,646**	,593**	-,456**	,356*	,346**	-,598**	,291	,559**	,176	-,350	,197
Δ копептин	,519**	,551**	,715**	-,551**	,449**	,574**	-,754**	,350	,648**	,144	-,198	-,296
Δ вчТрТ	,252	,405**	,552**	-,318*	,352**	,403**	-,244	,065	,219	,068	-,151	-,303
Δ Галектин-3	,475**	,327*	,380**	-,387**	,199	,301*	-,392**	-,042	,468*	-,211	,121	,196
Δ NGAL	,310*	,140	,363**	-,232	,399**	,419*	-,232	,092	,027	,234	-,153	,227

Примечание: достоверность * $p<0,05$, ** $p<0,001$

Результаты проведенной нами работы еще раз подтверждают интегральные свойства NT-proBNP, что выражается в изменении активности пептида во взаимосвязи с основными показателями клинико-функционального состояния пациентов, КЖ, а также с параметрами, отражающими давление наполнения ЛЖ. Установлено, что подобные, а в некоторых случаях и более сильные связи с клиническими, функциональными параметрами и КЖ, характерны и для таких новых маркеров, как копептин и sST2. Особенно важным с практической точки зрения представляются впервые выявленные нами при серийном

измерении тесные взаимосвязи изменения концентраций NT-proBNP, копептина и sST2 с E/E', отражающим давление наполнения ЛЖ. Эти результаты дают нам основание предполагать, что копептин и растворимый ST2 рецептор, как и NT-proBNP, в дальнейшем могут быть использованы в клинической практике в качестве чувствительных биомаркеров, отражающих эффективность лечения больных ХСН.

ВЫВОДЫ:

1. Лечение под контролем NT-proBNP значимо эффективнее влияет на изменение клинического, функционального состояния и качества жизни пациентов с ХСН после декомпенсации СН, что сопровождается достоверным улучшением основных ЭхоКГ параметров систолической и диастолической функции ЛЖ (объемы ЛЖ, ФВ ЛЖ, E/E', объем ЛП), по сравнению со стандартной терапией.
2. Использование мониторинга NT-proBNP при длительном лечении пациентов после декомпенсации СН позволяет добиться не только клинической стабилизации состояния больных ХСН высокого риска, но и статистически более значимого снижения концентрации NT-proBNP по сравнению со стандартной терапией. Через 6 месяцев наблюдения у 30% пациентов удается достичь концентраций пептида в крови менее 1000пг/мл, а у 74% больных – более чем 50%-ного снижения активности NT-proBNP.
3. По сравнению со стандартной терапией лечение больных ХСН высокого риска с использованием мониторинга концентрации NT-proBNP снижает частоту развития неблагоприятных СС событий, таких как смерть по СС причине, повторная декомпенсация и госпитализация из-за ХСН. Наоборот, наибольший риск наступления различных СС событий при длительном наблюдении имеют пациенты с исходно достигнутой стабилизацией клинического состояния, которым по какой-либо причине не проводится последующая адекватная титрация терапии после эпизода ОДСН.
4. Больные ХСН высокого риска после стабилизации клинических симптомов декомпенсации сердечной недостаточности имеют достоверно более высокие значения копептина, sST2, vсТрТ и NGAL в крови по сравнению с пациентами низкого риска.
5. Терапия под контролем NT-proBNP приводит к более выраженному снижению концентрации биомаркеров: копептина, sST2, галектина-3, vсТрТ и NGAL, по сравнению со стандартной терапией. Изменение параметров клинического, функционального состояния и КЖ пациентов наиболее тесно связано с изменением концентрации NT-proBNP, копептина и sST2, активность которых находится в прямой зависимости от давления наполнения сердца (E/E').

6. Длительная терапия больных под контролем NT-проBNP позволяет добиться значимо более эффективной титрации доз основных групп лекарственных препаратов у больных ХСН высокого риска по сравнению со стандартной терапией при отсутствии межгрупповых различий в степени снижения уровня АД и изменения функции почек.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. При выписке из стационара после ОДСН всем больным ХСН с наличием систолической дисфункции ЛЖ рекомендовано измерение концентрации NT-проBNP для определения риска развития СС событий. При выявлении концентрации NT-проBNP ≥ 1400 пг/мл пациент должен быть отнесен к группе высокого риска.

2. Всем больным высокого риска после эпизода ОДСН необходим жесткий медицинский контроль и дальнейшая титрация доз иАПФ/БРА, БАБ, АМКР. Лечение больных ХСН высокого риска и сниженной систолической функцией ЛЖ после эпизода ОДСН должно быть основано на мониторинговании концентрации NT-проBNP с достижением целевых значений менее 1000 пг/мл и/или более чем 50%-ного снижения от исходного уровня при длительном наблюдении.

3. Больные ХСН при выписке из стационара после ОДСН имеют низкий риск развития СС событий при наличии у них концентрации NT-проBNP в крови менее 1400 пг/мл. Такие пациенты не нуждаются в терапии, основанной на мониторинговании концентрации NT-проBNP.

4. sST2 и копептин, наряду с NT-проBNP могут быть использованы в качестве неинвазивных маркеров изменения давления наполнения ЛЖ и оценки эффективности проводимого лечения при длительном наблюдении больных ХСН после ОДСН.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. А.А. Скворцов, Д.Е. Кошкина, О.Ю. Нарусов, В.Н. Протасов, С.Н. Терещенко. Лечение больных с хронической сердечной недостаточностью, основанное на мониторинговании концентрации натрийуретических пептидов, - насколько это оправдано в клинической практике? Кардиология, 2013, №10, том 53, С 49-59.
2. Koshkina D.E., Skvortsov A.A., Narusov O.Y., Masenko V.P., Tereschenko S.N. Amino-terminal Pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitive Troponin T levels in patients with acute decompensated heart failure. European Journal of Heart Failure, 2013, vol. 15 Supplement 1 ISSN 1388-9842.
3. Кошкина Д.Е., Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Терещенко С.Н. Изменение активности биомаркеров у декомпенсированных больных хронической

сердечной недостаточностью за период госпитализации. Тезисы ежегодной Всероссийской конференции ОССН «Сердечная недостаточность 2013», Москва, 5-6 декабря, С 47-48.

4. Протасов В.Н., Скворцов А.А., Кошкина Д.Е., Нарусов О.Ю., Терещенко С.Н. Использование современных биомаркеров в стратификации риска пациентов с сердечной недостаточностью. Кардиологический вестник, 2014, № 4, том IX, С 100-107.
5. D. Koshkina, A.A. Skvortsov, V.N. Protasov, O.Y. Narusov, S.N. Tereschenko. Changes of the concentrations of biomarkers in patients with acute decompensated chronic heart failure during the period of hospitalization. European Journal of Heart Failure Supplements, 2014, 16 (Suppl. 2), P 173.
6. S.N. Tereschenko, V.N. Protasov, A.A. Scvortsov, A. Zaseyeva, I.V. Zhirov, D.E. Koshkina R. Gimadiev, A. Abramov, A. Kochetov, V.P. Masenko. MicroRNA 423-5p - marker of acute decompensated heart failure. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care, 2014, Vol. 3 (S 2), P 69-70.
7. D. Koshkina, A.A. Skvortsov, V.N. Protasov, O.Y. Narusov, S.N. Tereschenko. Changes of the biomarkers concentrations in patients with acute decompensated chronic heart failure. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care, 2014, Vol. 3 (S 2), P 69.
8. Кошкина Д.Е., Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Мониторирование концентрации NT-proBNP для оптимизации больных хронической сердечной недостаточностью высокого риска. Тезисы ежегодной Всероссийской конференции ОССН «Сердечная недостаточность 2014», Москва, 4-5 декабря, С 11-12.
9. Протасов В.Н., Скворцов А.А., Кошкина Д.Е., Нарусов О.Ю., Насонова С.Н., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Растворимый ST-2 рецептор предиктор неблагоприятного краткосрочного прогноза у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Тезисы ежегодной Всероссийской конференции ОССН «Сердечная недостаточность 2014», Москва, 4-5 декабря, С 36.
10. Д.Е. Кошкина, А.А. Скворцов, В.Н. Протасов, О.Ю. Нарусов, С.Н. Терещенко. Роль маркеров органного повреждения у больных хронической сердечной недостаточностью. Кардиология, 2015, №1, том 55, С 70-76.
11. Кошкина Д. Е., Скворцов А. А., Протасов В. Н., Нарусов О. Ю., Масенко В. П., Терещенко С. Н. Терапия больных ХСН, основанная на мониторингировании

концентрации натрийуретических пептидов. Характеристика больных и дизайн исследования. Сердечная Недостаточность, 2015, №1, том 16, С 3-10.

12. V. Protasov, A. Skvortsov, D. Koshkina, O. Narusov, V. Masenko, S. Tereschenko. Admission and discharge values of soluble ST2-receptor are predictive for short-term prognosis in patients with acute decompensated heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 2015, 17 (Suppl. 1), С 100.
13. V. Protasov, A. Skvortsov, D. Koshkina, O. Narusov, V. Masenko, S. Tereschenko. Serial soluble ST2 and galectin-3 measurement and its association with LV systolic and diastolic function in chronic heart failure patients after acute decompensation. *European Journal of Heart Failure*, 2015, 17 (Suppl. 1), С 102.
14. V. Protasov, A. Skvortsov, D. Koshkina, O. Narusov, V. Masenko, S. Tereschenko. The value of copeptin serial measurement in the assessment of LV systolic and diastolic function in chronic heart failure patients after acute decompensation. *European Journal of Heart Failure*, 2015, 17 (Suppl. 1), С 102.
15. D. Koshkina, A. Skvortsov, V. Protasov, O. Narusov, V. Masenko, S. Tereschenko. Biomarkers activity and the effect of NT-proBNP guided therapy in high risk patients with chronic heart failure after acute decompensation. *European Journal of Heart Failure*, 2015, 17 (Suppl. 1), С 142.
16. V. Protasov, A. Skvortsov, D. Koshkina, O. Narusov, V. Masenko, S. Tereshchenko. Novel biomarkers as predictors of adverse short-term prognosis in patients with acute decompensated chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 2015, 17 (Suppl. 1), С 217.
17. A. Skvortsov, D. Koshkina, V. Protasov, O. Narusov, V. Masenko, S. Tereschenko. Treatment optimization of high risk heart failure patients after acute decompensation by NT-proBNP monitoring. *European Journal of Heart Failure*, 2015, 17 (Suppl. 1), С 421.
18. Скворцов А.А., Кошкина Д.Е., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Терапия под контролем NT-проBNP снижает риск смерти и госпитализации у больных после декомпенсации сердечной недостаточности. *Журнал Сердечная Недостаточность*, 2015, №4

Список сокращений

АВП - аргинин-вазопрессин
АД - артериальное давление
АКШ - аорто-коронарное шунтирование
АМКР - антагонисты минералокортикоидных рецепторов
БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина II
вчТрТ - высокочувствительный тропонин Т
ДКМП - дилатационная кардиомиопатия
иАПФ - ингибиторы АПФ
ИБС - ишемическая болезнь сердца
КВД - кардиовертер-дефибриллятор
КДО - конечно-диастолический объем
КЖ - качество жизни
КСО - конечно-систолический объем
ЛЖ - левый желудочек
МКНП - мониторинг концентрации натрийуретических пептидов
НУП - натрийуретические пептиды
ОДСН - острая декомпенсация сердечной недостаточности
ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения
РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД - систолическое артериальное давление
САС - симпато-адреналовая система
СКФ - скорость клубочковой фильтрации
СН - сердечная недостаточность
СРТ - ресинхронизирующая терапия
СС - сердечно-сосудистые
ТБКА- транслюминальная баллонная ангиопластика
ФВ - фракция выброса
ФК - функциональный класс
ХСН - хроническая сердечная недостаточность
ЧСС - частота сердечных сокращений
ШОКС - шкала оценки клинического состояния
ЭКС - электрический кардиостимулятор
 β -АБ - бета-адреноблокатор
BNP - мозговой натрийуретический пептид
NGAL - нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин
NT-proBNP- N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида
sST2- растворимый ST-2 рецептор

