

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
КАРДИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.И. ЧАЗОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Муксинова Марина Дамировна

**Мониторирование концентрации растворимого ST₂ рецептора для
оптимизации терапии больных при длительном наблюдении после острой
декомпенсации сердечной недостаточности**

3.1.20 – кардиологии

ДИССЕРТАЦИЯ

На соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель
Доктор медицинских наук
Скворцов А.А.

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| ОГЛАВЛЕНИЕ..... | 2 |
| ВВЕДЕНИЕ..... | 4 |
| <u>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</u> | 14 |
| 1.1 Растворимый ST2 рецептор..... | 14 |
| 1.1.1 Биологическая роль sST2 и его прогностическое значение..... | 14 |
| 1.1.2 Биологическая вариация sST2 и факторы, влияющие на его концентрации..... | 19 |
| 1.1.3 SST2 – управляемая терапия при ХСН..... | 20 |
| 1.2 Натрийуретические пептиды..... | 21 |
| 1.2.1 Биологическая роль натрийуретических пептидов..... | 21 |
| 1.2.2 Биологическая вариация BNP и NT-proBNP и факторы, влияющие на их концентрацию..... | 22 |
| 1.2.3 Лечение ХСН под контролем НУП..... | 26 |
| 1.3 Тропонины..... | 31 |
| 1.3.1 Биологическая роль тропонина Т и его прогностическое значение..... | 31 |
| 1.3.2 Биологическая вариация тропонина Т..... | 32 |
| 1.3.3 Использование тропонинов при ХСН..... | 33 |
| <u>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</u> | 36 |
| 2.1 Общая характеристика пациентов..... | 36 |
| 2.2 Дизайн исследования..... | 37 |
| 2.3 Методы исследования..... | 41 |
| 2.3.1 Клинические методы исследования..... | 41 |
| 2.3.2 Инструментальные методы исследования..... | 43 |
| 2.4 Статистическая обработка данных..... | 44 |
| <u>Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</u> | 46 |
| 3.1 Изменение терапии ХСН за период наблюдения в группах пациентов высокого риска..... | 56 |

| | |
|--|-----|
| 3.2 Изменение активности биомаркеров (sST2, NT-proBNP, вчТрТ) за период активного лечения..... | 65 |
| 3.3 Изменение клинико-функционального состояния, качества жизни и параметров эхокардиографии на фоне терапии..... | 72 |
| 3.3.1 Изменение клинического состояния на фоне терапии..... | 72 |
| 3.3.2 Изменение показателей функционального состояния на фоне терапии..... | 72 |
| 3.3.3 Изменение качества жизни на фоне терапии..... | 73 |
| 3.3.4 Изменение объемов левых отделов сердца и параметров систолической функции на фоне терапии..... | 75 |
| 3.4 Оценка безопасности терапии проводимой терапии..... | 78 |
| 3.5 Изменение у пациентов ХСН низкого риска..... | 82 |
| 3.6 Взаимосвязь изменений концентраций биомаркеров (sST2, NT-proBNP, вчТрТ) с изменением параметров эхокардиографии, клинико-функционального состояния и качества жизни..... | 86 |
| 3.7 Влияние терапии на частоту развития повторной декомпенсации/госпитализации и летальных исходов у пациентов ХСН после перенесенной ОДСН при длительном наблюдении..... | 90 |
| 3.8 Клинические примеры тактики лечения под контролем концентрации sST2..... | 101 |
| <u>Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ</u> | 109 |
| <u>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</u> | 120 |
| <u>ВЫВОДЫ</u> | 121 |
| <u>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</u> | 123 |
| <u>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</u> | 124 |
| <u>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</u> | 127 |
| <u>ПРИЛОЖЕНИЕ</u> | 152 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – клинический синдром, развивающийся в финале большинства сердечно-сосудистых заболеваний, сопряженный с плохим прогнозом и высоким экономическим бременем на систему здравоохранения.

Распространенность СН в Европе составляет 2 % [1], среди пожилых лиц - у 6-10% населения [2]. В Российской Федерации количество пациентов с СН непрерывно растет. Так, по данным исследования ЭПОХА-ХСН распространенность ХСН I–IV ФК в Европейской части России в период с 1998 по 2017 увеличилась с 6,1 до 8,2%, в том числе ХСН III–IV ФК - на 72% (с 1,8% до 3,1%) [3], что при экстраполяции данных на всю РФ составляет, примерно, 4,5 млн. человек. В первую очередь такая динамика обусловлена повышением выживаемости при СС заболеваниях и продолжительности жизни пациентов с ХСН.

Хотя за почти 40 лет достигнут большой прогресс в лекарственной терапии СН, активно внедряются хирургические методы и различные устройства для лечения больных СН, смертность, как и частота повторных госпитализаций продолжает оставаться на высоком уровне. Прогноз пациентов с ХСН сопоставим с рядом онкологических заболеваний [4], а годовая смертность среди пациентов после эпизода ОДСН достигает 17,4% - 23,2% [5-7]. По российским данным смертность среди пациентов с клинически выраженной ХСН III–IV ФК составляет 10,2%, а их средняя продолжительность жизни - 3,8 (95% ДИ: 3,4–4,2) года [3].

Характерное для ХСН волнообразное течение связано с высокой частотой госпитализаций обусловленных ОДСН. Каждой такой госпитализации значительно увеличивает риск смерти и повторной госпитализации по поводу ХСН в течение

первых нескольких месяцев, частота которых достигает 30-50% через 6 месяцев [8-10].

В России ситуация схожа - по данным регистра 31% больных повторно госпитализируются в течение 30 дней, 42% - на протяжении 3 месяцев, еще 11% - в течение 180 дней, а за год – 60% [11].

В исследовании Kaneko H. et al [12] отмечено, что с каждой последующей госпитализацией увеличивается ее продолжительность, а также госпитальная летальность среди больных ХСН. Смертность от всех причин у пациентов с СН четко коррелирует с частотой госпитализаций [13]. Частые госпитализации влекут за собой и большую финансовую нагрузку на систему здравоохранения. По подсчетам американских коллег, стоимость госпитализаций по поводу ХСН составляет 30,7 млрд долларов в год [14]. По данным российского анализа средняя стоимость ведения 1 пациента с ХСН составляет около 160 тыс рублей в год, причем максимальные затраты приходятся на стационарное ведение (45,5%), прибывание в палате интенсивной терапии (16,4%), а также на выплаты по инвалидности (21,6%) [15].

Таким образом, снижение частоты госпитализаций связано как с улучшением прогноза пациентов, так и со снижением стоимости его лечения. Помимо самого характера ХСН, наблюдаемые повторные госпитализации вызваны и рядом субъективных факторов. Одной из причин является преждевременная выписка больных ОДСН из стационара. В исследовании IMPACT-HF [16], примерно 60% пациентов были выписаны с сохраняющимися симптомами одышки и усталости, 25% из них потребовалась повторная госпитализация через 60 дней.

Еще одной причиной неблагоприятных исходов является неэффективное лечение больных ХСН на амбулаторном этапе. Так в 2017 году в России [3] двухкомпонентную терапию ХСН получали только 54,6%, а оптимальную, на тот момент, трехкомпонентную – лишь 19% пациентов. Титрация доз препаратов, назначенных в стационаре, не только не проводится, но и в ряде случаев они отменяются [17]. Следует отметить, что проблемы с амбулаторным лечением имеются не только в России. В крупном проспективном исследовании ESC-HF-

Pilot только лишь 30% пациентов принимали целевые дозы медикаментозных препаратов, а трехкомпонентную терапию – только лишь 38% больных ХСН [7]. И со временем по назначению терапии ничего не меняется, так в исследовании CHAMP-HF дозы менее 50% от рекомендованных ИАПФ/БРА/АРНИ получали 59,5%, бета-адреноблокаторов – 45,7% [18]. А в наиболее поздних исследованиях BIOSTAT-CHF и ASIAN-HF лишь 14% пациентов получали более 50% от целевой дозы ИАПФ/БРА, и бета-блокаторов [19].

Одним из возможных путей улучшения амбулаторного лечения является выделение пациентов «высокого риска» к лечению которых необходимо подходить наиболее «агрессивно». Для реализации такого подхода необходимо наличие «инструмента», который позволил бы не только стратифицировать риск пациента, но и оценить эффективность терапии, а в идеале и своевременно корректировать лечение для предотвращения декомпенсации СН.

Простым в использовании, относительно дешевым и объективным, оператор-независимым методом является определение концентрации биомаркеров ХСН. Самыми перспективными из них считаются натрийуретические пептиды (НУП) и растворимый ST2-рецептор (sST2). Применение НУП с целью установления диагноза СН, а также определения прогноза и стратификации риска пациентов с СН общепризнано и рекомендуется всеми кардиологическими обществами [20-22]. Однако результаты исследований по использованию серийных измерений концентраций НУП для коррекции терапии, оказались противоречивыми и рекомендуется лишь Канадским сердечно-сосудистым обществом [22]. Следует отметить, что НУП присущи ряд недостатков – большая биологическая вариация [23-24], большой диапазон «серой» зоны [25-26], сильная зависимость концентрации от пола и возраста пациентов, от их массы тела [27-30], от назначения β -АБ [31], а также от наличия различных сопутствующих заболеваний, в первую очередь нарушения функции почек [27], что затрудняет интерпретацию результатов анализа в сложных клинических случаях. В то же время изучение sST2 продемонстрировало, что данный биомаркер не уступает НУП по прогностической силе. Более того, в исследовании TRIUMF [32] получено,

что концентрация sST2 повышается за несколько недель до развития неблагоприятных событий, таких как ОДЧН или СС смерть. Эти результаты, а также отсутствие недостатков НУП у sST2 позволяет рассчитывать на более успешное его использование для контроля лечения пациентов с ХСН. До настоящего времени исследований по использованию серийного измерения концентрации sST2 у амбулаторных пациентов не проводились. Таким образом, изучение эффективности и безопасности применения тактики лечения под контролем концентрации sST2 является актуальным.

Цель исследования:

Определить сравнительную эффективность и безопасность стратегий амбулаторной терапии, основанных на использовании растворимого ST2 и стандартной терапии после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности у больных высокого риска.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние sST2-управляемой терапии на клинико–функциональный статус пациентов, их качество жизни, провести комплексную оценку параметров систолической и диастолической функции сердца в сравнении со стандартным лечением после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности у больных высокого риска на фоне длительного наблюдения.
2. Оценить влияние sST2-управляемой терапии на изменение концентрации биомаркеров (sST2, NT-proBNP и вчТрТ) у больных в течение 1 года наблюдения после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности в сопоставлении со стандартным лечением.
3. Изучить взаимосвязь изменений концентраций биомаркеров (sST2, NT-proBNP и вчТрТ) с параметрами клинико–функционального статуса пациентов, качества жизни, систолической и диастолической функции сердца после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности у высокого риска пациентов при длительном наблюдении.

4. Оценить возможности sST2-управляемой терапии в сопоставлении со стандартным вариантом ведения пациентов по влиянию на развитие эпизодов декомпенсации/госпитализации по поводу сердечной недостаточности и частоту летальных исходов у больных в течение 1 года наблюдения после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности.
5. Изучить безопасность sST2-управляемой терапии у больных ХСН в течение 1 года наблюдения после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности.

Научная новизна:

Впервые в мире была изучена эффективность и безопасность применения лечения, основанного на контроле концентрации sST2, пациентов с хронической сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВЛЖ), имеющих высокий риск развития сердечно-сосудистых событий.

Впервые оценено влияние терапии, основанной на мониторинге концентрации sST2, на частоту развития конечной комбинированной точки, включающей развитие повторной декомпенсации/госпитализации по поводу сердечной недостаточности и смерть по сердечно-сосудистой причине, у этой категории пациентов.

Кроме того, в исследовании впервые продемонстрирован существенный вклад лечения под контролем концентрации sST2 в улучшение клинического состояния, систолической функции левого желудочка и снижении повторных декомпенсаций/госпитализаций из-за сердечной недостаточности при длительном наблюдении у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых событий после эпизода острой сердечной недостаточности при длительном наблюдении в сравнении со стандартным лечением, оптимальным согласно имеющимся клиническим рекомендациям.

Впервые показано, что у пациентов с ХСНнФВ после эпизода ОДСН, имеющих наиболее высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в течение года после выписки из стационара,

использование тактики определения концентрации sST2 позволяет заблаговременно, по крайней мере за 3 недели до появления манифестации симптомов ОДСН, выявить риск ее развития.

В данной работе впервые установлено, что использование sST2-управляемой терапии у пациентов с ХСНнФВ, в сравнении со стандартным лечением, позволяет значительно снизить риск развития сердечно-сосудистых событий, до уровня сопоставимого с пациентами низкого риска.

По данным проведенного исследования впервые было показано, что тактика лечения с использованием мониторинга концентрации sST2 пациентов с ХСНнФВ не только не уступает, но и превосходит, использование с этой целью классического биомаркера сердечной недостаточности – NT-proBNP, по оказанию влияния на частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий - сердечно-сосудистая смерть, повторная декомпенсация/госпитализация по поводу сердечной недостаточности.

Теоретическая и практическая значимость:

Значение полученных результатов исследования для практики обосновано тем, что терапия под контролем sST2 больных высокого риска после декомпенсации СН позволяет максимально оптимизировать и персонализировать лечение конкретного пациента в течение первых 6 месяцев наблюдения на амбулаторном этапе и сохранить стабильное состояние как минимум до года наблюдения.

Тактика sST2-управляемого лечения сопряжена с длительным стабильным клиническим состоянием пациента, в результате своевременно выявленного потенциального изменения симптомов СН, и возможности заблаговременной коррекции терапии при повышении содержания данного биомаркера в крови, что ассоциировано с уменьшением эпизодов ОДСН и госпитализаций по поводу ХСН.

Результаты исследования дают возможность утверждать, что терапия пациентов ХСНнФВ после эпизода ОДСН, входящих в группу высокого риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, должна быть основана

на серийном определении концентрации sST2 с достижением целевых значений менее 30 нг/мл и/или более чем 30%-ого снижения от исходного уровня биомаркера за первые 6 месяцев амбулаторного наблюдения и лечения.

При этом, минимальный риск развития повторной декомпенсации и госпитализации по причине СН после перенесенной декомпенсации СН имеют пациенты, достигшие снижения концентрации sST2 до уровня 23,4 нг/мл и ниже, и/или снижения концентрации на более 34,3% от исходной за 6 месяцев амбулаторного наблюдения и лечения.

Методология и методы исследования:

Для успешного достижения поставленных задач исследования, было проведено рандомизированное проспективное клиническое исследование, при котором пациенты были распределены в зависимости от концентраций sST2 и NT-proBNP в соответствии протокола исследования. В группах мониторинга биомаркеров клиницисты получали результаты концентрации соответствующих биомаркеров в день визита с последующей коррекцией терапии, в группе стандартной терапии результаты концентраций были неизвестны ни участникам, ни клиницистам и арбитрам. Используемые методы исследования соответствуют требованиям современных клинических рекомендаций. Методы статистической обработки данных являются современными и отвечают поставленной цели и задачам.

Положения, выносимые на защиту:

1. sST2-управляемая терапия больных ХСН с низкой фракцией выброса в течение 1 года после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности сопровождается более значимым уменьшением объемов сердца и улучшением систолической функции левого желудочка в сопоставлении со стандартным лечением, но не имеет достоверных преимуществ по улучшению клинического и функционального состояния, а также качества жизни этих пациентов.

2. Эффект влияния sST2-управляемой терапии на снижение концентрации NT-proBNP и sST2 у больных ХСН не имеет достоверных отличий в сравнение со стандартным лечением через 6 месяцев после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности, но является значимо более выраженным в отношении снижения концентрации вчТрТ у этих пациентов.

3. Изменение концентраций sST2 и NT-proBNP не имеет сильных взаимосвязей с изменением качества жизни, ЭхоКГ- и клинико-функциональных параметров у больных при наблюдении в течение 1 года после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности.

4. Результатом использования sST2-управляемой терапии является интенсификация амбулаторного ведения пациентов в течение 6 месяцев после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности, что заключается в увеличении количества визитов клинику, более частой коррекцией диуретической терапии и более значимом увеличении средних доз АРНИ в сопоставлении со стандартной схемой лечения.

5. Применение тактики контроля концентрации sST2 для терапии пациентов ХСНнФВ высокого риска сердечно-сосудистых событий ассоциировано со снижением частоты развития эпизодов комбинированной конечной точки, главным образом за счет влияния на количество повторных декомпенсаций и госпитализаций.

6. Повышение концентрации sST2 происходит в среднем за 3 недели до начала развития клиники ОДСН. Любое повышение концентрации sST2 ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистых событий.

7. Применение тактики лечения под контролем концентрации sST2 безопасно и не приводит значимому снижению АД и изменению функций почек.

Степень достоверности и апробация результатов:

Степень достоверности полученных результатов в диссертационном исследовании определяется дизайном исследования проспективного сравнительном исследовании с применением современных клинических,

лабораторных и инструментальных методов, использовании стандартных статистических тестов, включении достаточного количества пациентов. Полученные научные положения и выводы диссертации, основаны на материалах первичной документации, и полностью им соответствуют. Полученные данные изложены в диссертации в полном объеме. Основные результаты диссертации доложены на Международных конгрессах: АНА Scientific Sessions 2022, Congress Heart Failure 2019, Congress Heart Failure 2018 и Российских конгрессах и конференциях: Конгресс с международным участием "Сердечная недостаточность 2022", Конгресс с международным участием "Сердечная недостаточность 2021", Международная конференция «Спорные и нерешённые вопросы кардиологии 2022». Аprobация диссертации состоялась 24 июня 2022 года (протокол №10) на заседании аprobационной комиссии ФГБУ «НМИЦК им.ак.Е.И.Чазова» Минздрава России.

Личный вклад автора:

Вклад автора заключался в наборе пациентов для включения их в исследование, амбулаторное введение пациентов, обработка лабораторных и инструментальных исследований, формирование баз данных, статистической обработке материала, написание научных статей и выступлениях с докладами на конгрессах и конференциях.

Публикации:

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 2 статьи в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации и 2 статьи в изданиях, включенных в международные индексируемые базы данных SCOPUS.

Структура и объем диссертации:

Диссертация изложена на 156 страницах и состоит из введения, обзора литературы, результатов и их обсуждения, выводов и практических

рекомендаций, списка использованной литературы, который содержит 177 источников. Текст диссертации иллюстрирован 24 таблицами и 31 рисунком.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Растворимый ST2 рецептор

1.1.1 Биологическая роль sST2 и его прогностическое значение

Ген ST2 кодирует белок, который является членом семейства рецепторов Toll-подобных/ интерлейкина (IL)-1 и существует в нескольких формах, основными из которых являются трансмембранный рецептор (ST2L) и растворимый рецептор (sST2). В первом исследовании по данной тематике, выполненном в 1989 году, было выявлено, что ST2 связан с воспалительным и иммунным процессами, особенно в отношении регуляции тучных клеток и клеток CD4+ Т-хелперы типа 2, и продуцированием Th2-ассоциированных цитокинов [33], и повышается при заболеваниях, связанных с преобладающим Th2 ответом, таких как бронхиальная астма, легочный фиброз, ревматоидный артрит, коллагеновые сосудистые заболевания, сепсис, травмы, злокачественные новообразования, фибропролиферативные заболевания, глистные инфекции и язвенные колиты [34]. Идентификация экспрессии sST2 и ST2L при механическом стрессе кардиомиоцитов в экспериментальной модели была произведена в 2002 г [35]. Циркулируя в крови, sST2 выступают в роли рецепторов-ловушек к IL-33, блокируя его связывание с ST2L и подавляя тем самым кардиопротективное (антиапоптотические, антифиброзные и антигипертрофические) действие IL - 33/ST2L- комплекса. Таким образом, повышение концентрации sST2 напрямую связано с неблагоприятным ремоделированием сердца и фенотипом, склонным к фиброзу и гипертрофии, [35].

Вопрос об основном месте и триггерах синтеза sST2 является дискуссионным. Хотя транскрипт мРНК для ST2 обнаруживается в кардиомиоцитах при механическом напряжении, в исследованиях по взятию образцов коронарного синуса четкого повышения транскардиального градиента sST2 обнаружено не было. В экспериментальной модели ОИМ и ишемической

сердечной недостаточности была обнаружена существенная и устойчивая легочная продукция sST2, где альвеолярные эпителиальные клетки, такие как пневмоциты II типа, представляли собой соответствующий источник sST2 в ответ на механическое стресс. Также синтез sST2 в легких при заболеваниях сердца был подтвержден в аспирате бронхов, полученный от пациентов с кардиогенным отеком легких [37].

Первое клиническое исследование sST2 – PRIDE, в которое были включены 593 пациента, поступивших в отделение неотложной помощи с острой одышкой, показало, что уровни sST2 были значительно выше у пациентов с ОДЧН, чем у пациентов без сердечной недостаточности (0,50 vs 0,15 нг/мл, $p < 0,001$) [38]. Однако, NT-proBNP оставался лучшим биомаркером для диагностики сердечной недостаточности [39]. Так в исследовании Henry-Okafor и др. были включены 295 пациента, поступивших с признаками ОДЧН, отвечающих модифицированным критериям Фрамингема. Концентрация sST2 была выше у пациентов с острой сердечной недостаточностью, чем у пациентов без нее (0,23 нг/мл [IQR 50,11, 0,41], по сравнению с 0,17 нг/мл [IQR 5 0,08, 0,29], соответственно), и связана с диагнозом ОДЧН ($p=0,02$). Однако после поправки на историю употребления аспирина и стероидов, возраста, пола, расы и ИМТ взаимосвязь не была подтверждена (отношение шансов 1,21; 95% ДИ 0,83–1,76; $P 0,33$) [40].

Тем не менее в исследовании PRIDE [38] была выявлена взаимосвязь концентрации sST2 и изменениями по данным ЭхоКГ. Так повышенный уровень sST2 ассоциировался с более высокими конечным систолическим размером и объемом левого желудочка (ЛЖ), низкой фракцией выброса ЛЖ, уменьшенной правожелудочковой (ПЖ) фракционной площадью ($p=0,05$), более высоким систолическим давлением в ПЖ ($p=0,005$), и гипокинезом ПЖ ($p<0,001$). Концентрация sST2 коррелировала с ФВЛЖ ($p=0,05$), диаметром ЛЖ ($p < 0,05$), давлением наполнения в ПЖ ($p=0,002$), значением NT-proBNP ($p = 0,009$), частотой сердечных сокращений ($p = 0, 01$), и наличием набухания яремных вен ($p= 0,05$) [41].

Таким образом, sST2 не является специфичным маркером для сердечной недостаточности и не может служить для ее диагностики [42]. В то же время, дальнейшие исследования продемонстрировали высокую прогностическую значимость sST2 и возможность его использования для стратификации риска пациентов с СН.

Существует прямая зависимость между тяжестью СН и уровнем sST2. Так в исследовании Gruson D. и его коллег концентрация sST2 наибольшей была у пациентов ХСН IV ФК – 72,2 [25,4–200,0] нг/мл, III ФК – 54,3 [21,5– 200,0] нг/мл, а наименьшей у пациентов II ФК СН и составила 36,5 [18,4-127,2], $p < 0,05$ [43].

Breidthardt et al. отметили, что среди пациентов, госпитализированных с ОДСН, концентрация sST2 была выше (в среднем 108 нг/мл vs 69 нг/мл; $p < 0,01$) и меньше снижение на фоне лечения в стационаре (медиана -25% vs -42%; $p < 0,01$) у умерших пациентов по сравнению с выжившими, при этом повышение уровня sST2 от исходного значения является предиктором смертности при наблюдении в течение 12 месяцев (OR=1,05; ДИ 95% 1,02-1,08 с каждым повышением на 10%) [44]. Эти данные согласуются с еще одним исследованием, в котором повышенные концентрации sST2 в плазме независимо и тесно связаны с годовой смертностью от всех причин у этих пациентов [45].

Еще в одном крупном исследовании ASCEND-HF, где контролировалась концентрация sST2 при поступлении, через 48-72 часа и через 30 дней отмечалось, что высокая концентрация sST2 сопровождалась повышенным риском смерти через 180 дней (OR 2,21; OR периода наблюдения 2,64; оба показателя $p < 0,001$). Ситуации экстремально значимого увеличения (> 60 нг / мл) концентрации sST2 ассоциировались с достоверно большими показателями смертности через 6 месяцев по сравнению с больными с благоприятной динамикой данного показателя (скорректированный OR 2.91, $p = 0,004$). Таким образом, пациенты с постоянно повышенным уровнем ST2, имеют худший прогноз [46].

В работе K. Broch et al, выполненной в рамках исследования CORONA, обнаружили, что sST2 связан с первичной конечной точкой, то есть с комбинацией смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального инфаркта миокарда

или инсульта, а также со всеми predeterminedенными вторичными конечными точками в исследовании CORONA, даже после корректировки исходных клинических переменных. После поправки на NTproBNP и С-реактивный белок связь между sST2 и первичной конечной точкой была ослаблена и перестала быть статистически значимой. Тем не менее, sST2 оставался связанным со смертью из-за ухудшения СН, а также госпитализациями из-за ухудшения СН и по любой сердечно-сосудистой причине, даже после полной корректировки. В то же время снижение концентрации sST2 ассоциировалось с уменьшением риска госпитализаций из-за СН (ОР 0,87; $p = 0,02$) и по поводу ССЗ (ОР 0,88; $p = 0,006$). Эти ассоциации не были ослаблены при многофакторном анализе. В свою очередь увеличение концентрации sST2 на $\geq 15,5\%$ после поправки на исходные переменные слабо, но статистически значимо связано, как с первичной конечной точкой, так и с госпитализацией по сердечно-сосудистым причинам [47].

В исследовании PARADIGM-HF подтвердилось, что уровень sST2 является независимым, в том числе после корректировки по NT-proBNP и высокочувствительному тропонину Т, предиктором госпитализации по поводу СН, сердечно-сосудистой смерти и их комбинации [48].

Наконец, исследование TRIUMPH, в которое были включены 496 пациентов с острой СН, не только подтвердило результаты вышеуказанных исследований, но и продемонстрировало повышение концентрации sST2 за несколько недель до наступления неблагоприятного события [32].

В исследовании, проведенном в ФГБУ «НМИЦК им.ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, и включавшим 159 пациентов с ОДСН, ROC-анализ показал, что наибольшую чувствительность в отношении развития в течение года ККТ (сердечно-сосудистая смерть и эпизоды ухудшения СН) имели значения sST2, определенные при выписке – площадь под кривой (AUC) составила 0,768 (при 95% ДИ от 0,682 до 0,854, $p < 0,0001$), в то время как для NT-proBNP этот показатель был несколько меньше- 0,727 (при 95% ДИ от 0,637 до 0,816), а наиболее высокий риск достижения ККТ имели пациенты с уровнем sST2 > 37.8 нг/мл (ОР=6,755 (

при 95% ДИ от 3,026 до 15,082, $p < 0,0001$), и NT-proBNP > 1696 пг/мл (OR= 4,41 (при 95% ДИ от 1,41 до 9,624, $p < 0,0001$) [49].

В крупном исследовании МОСА среди большого числа биомаркеров, измеренных при поступлении у пациентов с ОДСН, sST2 стал самым сильным предиктором 30-дневной и 1-летней смертности [50].

В мета-анализе 4835 пациентов с ОДСН была показана причинно-следственная связь между общей смертностью и повышением концентрации sST2, как в день поступления, так и в день выписки (OR=2,46 [ДИ 95% 1,80–3,37] и OR=2,06 [ДИ 95% 1,37–3,11], соответственно), в том числе СС смерти (OR=2,29 [ДИ 95% 1,41–3,73] и OR=2,20 [ДИ 95% 1,48–3,25] соответственно). Кроме того, концентрация sST2 на выписке предсказывала повторную госпитализацию из-за СН (OR=1,54 [ДИ 95% 1,03–2,32]) [51]. Также были получены данные о более высокой точности ST2 по сравнению с галектином-3 для определения степени риска – хотя оба маркера были ассоциированы с увеличением риска общей смертности, только sST2 коррелировал со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [52].

Единого мнения о том, какой уровень sST2 ассоциирован с неблагоприятным прогнозом при ХСН нет. В одном из исследований отметили, что увеличение концентрации $> 33,2$ нг/мл независимо связано с неблагоприятными исходами [53]. В исследовании Gaggin и др. увеличение концентрации sST2 с уровня < 35 нг/мл до ≥ 35 нг/мл было ассоциировано с более коротким временем до первого сердечно-сосудистого события (OR 3,64, 95% ДИ 1,37–9,67, $p = 0,009$) [52]. Еще одно многоцентровое проспективное исследование с 1141 пациентами с ХСН показало, что пациенты с уровнем sST2 $> 36,3$ нг/мл имели повышенный риск неблагоприятных исходов по сравнению с пациентами с ST2 $\leq 22,3$ нг/мл (нескорректированное OR=3,2 [95%ДИ: 2,2–4,7]; $p < 0,0001$), скорректированное OR=1,9 [95% ДИ: 1,3–2,9]; $p = 0,002$) [54]. В исследовании Протасова В.Н. и коллег пограничное значение sST2 составило 37,8 нг/мл [49]. По результатам крупного мета-анализа, включившего 4268 пациентов, наилучшее пороговое значение sST2 для предсказания смерти от всех причин, в том числе от СС причин и

госпитализации по поводу СН составило 28 нг/мл [55]. Столь разные результаты, могут объясняться различными критериями включения пациентов в исследования, давностью ОДСН, степенью компенсации состояния, а также методом определения биомаркера. В настоящее время при стратификации риска пациентов с ХСН в качестве порогового значения наиболее часто используется уровень sST2 более 35 нг/мл [56].

1.1.2 Биологическая вариация sST2 и факторы, влияющие на его концентрацию

sST2 имеет определенные преимущества перед наиболее используемыми маркерами СН – натрийуретическими пептидами. Важным фактором, влияющим на результаты лабораторного исследования и возможность использования его в клинической практике является биологическая вариация. Для sST2 этот показатель, по оценке Wu и др., составляет 30%, что намного ниже, чем значения для галектина-3 (60%) или NT-proBNP (92%). Индекс индивидуальности (мера для оценки того, значительно ли последовательные измерения увеличивают единичную оценку) для sST2 составил 0,25, что говорит об информативности последовательных измерений. Для сравнения, тот же индекс для галектина-3 составил 1,0, что указывает на бесполезность серийных измерений данного биомаркера [57]. Сопоставимые данные получены S. Piper и др. RCV для sST2 у больных ХСН находится в диапазоне от 31% для одного часа и до 47% для 6 месяцев, в то время как для NT-proBNP эти показатели составили 51% и 128% соответственно. [58] Схожие результаты получили и в другом исследовании, проведенным Dieplinger и др., по результатам которого биологическая вариация sST2 на протяжении более 6 недель составила 29,8% [59].

Влияние препаратов на последовательные измерения sST2 было оценено в исследовании PROTECT. У пациентов с ХСН и повышенными исходными концентрациями sST2, которые достигли более высоких доз бета-блокатора, риск возникновения неблагоприятных событий был значительно ниже, чем у пациентов

с более низких дозами бета-блокатора. Те, у кого были низкие уровни sST2 и высокие дозы бета-блокаторов, имели наименьшую частоту событий. И, в отличие от концентрации НУП, концентрация sST2 снижались после каждого увеличения дозы бета-блокатора [60]. Таким образом, у sST2 отсутствует ложноотрицательное увеличение концентрации в ответ на титрацию доз бета-блокаторов.

В отличие от натрийуретических пептидов, уровень sST2 существенно не зависит от возраста [61], пола, индекса массы тела [62]. Еще одним преимуществом sST2 перед НУП является независимость его концентрации от почечной функция [63].

Повышение уровня sST2 ассоциировано с большими размерами ЛЖ, со снижением левожелудочковой и правожелудочковой функций [64-65]. У постинфарктных пациентов концентрация sST2 значимо ассоциирована с размером инфаркта, глубиной пораженной зоны, а также коррелировала с норадреналином и альдостероном, но не с NT-proBNP [66].

1.1.3 SST2 – управляемая терапия при ХСН

В одной из первых работ по оценке серийных измерений sST2, проведенной Boisot et al, было продемонстрировано, что концентрация sST2 быстро изменяется в ответ на лечение. Пациенты, у которых концентрация биомаркера снижалась после поступления, имели хороший краткосрочный прогноз. И напротив, у пациентов с увеличением уровня sST2 отмечалась высокая вероятность смерти в течение 6 месяцев [67]. В исследовании Скворцова А.А. было выявлено, что для улучшения прогноза пациентов с ХСНнФВ после перенесенной ОДСН необходимо добиться за 6 месяцев снижения концентрации sST2 не менее чем на 24,9% или до уровня менее 30 нг/мл [68].

Важным свойством sST2, является повышение его концентрации до момента появления клинической симптоматики декомпенсации [32].

Быстрое реагирование sST2 на лечение, прогностическое значение, повышение его уровня заблаговременно до наступления неблагоприятных событий

и низкий показатель биологической вариации делают sST2 хорошим кандидатом для мониторинга эффективности лечения, а также руководства для оптимизации терапии при сердечной недостаточности. Тем не менее, до настоящего времени в доступной литературе отсутствуют сообщения об исследованиях по терапии ХСН на фоне мониторинга sST2 подобно лечению под контролем НУП. В единственном недавнем исследовании STADE-HF определение уровня sST2 выполнялось у пациентов, госпитализированных с острой СН, и использовалось на 4-ый день для коррекции лечения – концентрация > 37 нг/мл требовала модификации терапии в группе «активного» лечения. В группе «обычной» терапии концентрация sST2 была неизвестна и лечение проводилось в соответствии с решением врача. Тактика с определением уровня sST2 не продемонстрировала преимущества перед стандартным подходом, однако было выявлено уменьшение частоты регоспитализаций в течение 1 месяца при снижении концентрации sST2 за время госпитализации более чем на 18% [69].

1.2 Натрийуретические пептиды

1.2.1 Биологическая роль натрийуретических пептидов

НУП являются семейством кардиопротекторных гормонов, включающим предсердный (ANP), мозговой (BNP), C- (CNP) натрийуретические пептиды. Впервые ANP был определен в 1981 году [70], а немного позже было выявлено его участие в патогенезе СН [71]. ANP и BNP секретируются в предсердиях, желудочках сердца и эндотелиальных клетках сосудов в ответ на перегрузку давлением или объемом [72]. Основным стимулом является механическое растяжение кардиомиоцитов, «миоцитарный стресс», что является следствием повышения давления или объема в полостях сердца, которое характерно для патогенеза ХСН [72-73]. Этому может способствовать систолическая и диастолическая дисфункция ЛЖ, легочная гипертензия, клапанные пороки сердца,

нарушения ритма сердца (фибрилляция/трепетание предсердий) [73]. К дополнительным факторам секреции НУП относятся ишемия миокарда [74] и чрезмерная нейрогормональная активация (эндокринный и паракринный механизмы, модулирующие экспрессию генов BNP и ANP): норэпинефрин [75], эндотелин-1 [76] глюкокортикоиды, провоспалительные цитокины [77]. В ответ на эти процессы увеличивается выработка НУП, которые способствуют артериальной вазодилатации, диурезу и натрийурезу, оказывают антигипертрофическое и антифиброзное действие, противодействуют активации симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой и эндотелиновых систем [77-78].

Во многих исследованиях было продемонстрировано, что концентрация в крови НУП пропорциональна выраженности симптомов СН и коррелирует с дисфункцией ЛЖ [79-81]. Высокий уровень НУП является предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с СН. При этом, концентрации НУП, определенные перед выпиской из стационара, продемонстрировали большее прогностическое значение, чем их уровень при госпитализации [82-84]. Важную роль при определении прогноза играет динамика концентрации НУП за время госпитализации. Снижение у пациентов с ОДСН уровня NT-proBNP после поступления стационар более чем на 30% связано со снижением риска эпизодов повторных декомпенсаций ХСН и смерти [85].

1.2.2 Биологическая вариация BNP и NT-proBNP и факторы влияющие на их концентрацию

НУП имеют значительную биологическую вариацию. Так, например, для BNP этот показатель составляет 40%, а для NT-proBNP - 25%. Таким образом, значимыми являются только изменения превышающие эти пороговые цифры и лишь в этом случае динамика биомаркеров свидетельствует об ухудшении или улучшении состояния пациента [86]. По другим данным, индивидуальная вариабельность при концентрациях NT-proBNP > 1000 пг/мл исходно и повторных

измерениях равна < 30% [87]. Такая биологическая вариация может приводить к слишком позднему реагированию в ответ на изменение концентрации НУП.

Концентрация НУП зависит не только от тяжести СН, но и других факторов. Это привело к появлению достаточно большой «серой зоны» и необходимости корректировать пороговые значения НУП для диагностики СН. Так, «серая зона» для BNP находится в пределах 100–400 пг/мл, а для NT-proBNP в международном исследовании ICON были предложены возрастные показатели: у пациентов в возрасте < 50 лет – 300–450 пг/мл, 50–75 лет – 300–900 пг/мл, >75 лет – 300–1800 пг/мл [88-89].

Низкие концентрации НУП делают диагностику сердечной недостаточности маловероятной (высокая отрицательная прогностическая ценность), но повышение уровня также может быть следствием нескольких сердечных и несердечных состояний. К факторам, влияющим на концентрацию НУП в крови, независимо от наличия ХСН, относятся: пол пациента, возраст (уровень НУП выше у пожилых больных), нарушение почечной функции [27], гипертиреозидизм [29] и ожирение (у пациентов, страдающих ожирением, концентрации BNP и NT-proBNP в крови значительно ниже, чем у лиц со сниженной массой тела) [28,30].

Помимо различий в вариабельности, период полураспада у NT-proBNP значительно дольше по сравнению с BNP (120 мин vs 20 мин) [90], что обусловлено разным механизмом выведения НУП из организма. BNP связывается с NPR-рецепторами А (NPR-A) и NPR-B, которые обладают гуанилат-циклазной активностью. Примерно 25% BNP выводится неизменным почками, а оставшаяся часть удаляется после связывания с рецептором NPR-C или путем ферментативной деградации неприлизином. NT-proBNP имеет пассивное выведение преимущественно почками. Это обеспечивает NT-proBNP более высокую концентрацию в крови (примерно в 6 раз), чем BNP, что повышает информативность NT-proBNP в некоторой степени [78].

У здоровых людей уровень НУП несколько выше у женщин, чем у мужчин. Нельзя исключать, что такая разница обусловлена влиянием половых гормонов [91-92].

Исследования Dallas Heart показало, что NT-proBNP, как правило, ниже у афроамериканцев по сравнению с латиноамериканцами и белыми [93]. Еще одно исследование показало более высокий уровень BNP при поступлении у азиатов (1066 нг/л) и афроамериканцев (866 нг/л), чем у белых (776 нг/л) и латиноамериканцев (737 нг/л). Однако, повышенные уровни BNP ассоциировались с более высокой госпитальной смертностью и длительным пребыванием в больнице независимо от этнической принадлежности [94].

Пациенты со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² как правило, имеют более высокую концентрацию НУП из-за снижения почечного клиренса и нарушением выведения пептидов из организма. Поэтому у пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², предложено использование более высокого порогового значения для BNP (200 нг/л) [95].

Выявлена разница уровней НУП между пациентами с ожирением и без, вне зависимости от наличия СН. Снижение концентрации НУП у пациентов с ожирением обусловлено рядом механизмов, включая снижение высвобождения НУП [28, 96] и подавление генов отвечающих за их выработку за счет циркулирующих факторов, таких как андрогены, вырабатываемых жировой тканью [97]. В связи с этим, для диагностики СН у пациентов с ожирением предлагается использовать пороговые значения НУП в 2 раза ниже, чем у больных без ожирения [98-99].

Аритмии, особенно фибрилляция и трепетания предсердий, могут вызывать временное или устойчивое повышение уровня НУП в плазме из-за высвобождения НУП кардиомиоцитами предсердий [100-101]. Так в исследовании A.Tuinenburg и др. установлено, что при фибрилляции предсердий у больных ХСН концентрация ANP выше [102]. Следует отметить, что в работах других исследователей не было выявлено какой-либо зависимости концентрации ANP в плазме крови и ритмом сердца [103]. Напротив, есть данные о том, что у пациентов с мерцательной

аритмией и выраженной ХСН происходит некоторое «истощение» НУП, что проявляется уменьшением его концентрации в крови [104].

Повышенное напряжение стенки является механизмом, лежащим в основе высвобождения НУП при гипердинамических состояниях (таких как анемия, сепсис и гипертиреоз), а также при острых коронарных синдромах, легочной гипертензии и дисфункции правого желудочка. Однако, повышенные концентрации НУП не являются специфическими для кардиогенных причин шока, и необходимо использовать другие диагностические подходы, в том числе эхокардиографию. Тем не менее повышение концентрации НУП при шоке от любой причины является прогностически неблагоприятным [105-106].

Пациенты с тампонадой сердца, констриктивным перикардитом или острым отеком легких иногда имеют непропорционально низкие уровни НУП по сравнению с их симптомами, что связано с коротким временным интервалом между исходным триггером и измерением концентрации НУП. Другими словами, это обусловлено небольшим временем для производства и высвобождения НУП *de novo* [107].

Есть данные о том, что у ряда пациентов крайне сниженная секреция НУП в камерах сердца может приводить к относительному уменьшению его содержания в циркулирующей крови [108-109].

Стоит отметить, что изменения концентрации НУП в ответ на терапию β -АБ имеет сложный, как правило, двухфазный характер. В течение первых 8-12 недель лечения β -АБ концентрация НУП может увеличиваться (что не является следствием развития декомпенсации), но в последующем, при длительном применении, как правило, происходит снижение концентрации пептидов, что совпадает с улучшением клинического состояния больного ХСН и отражает эффект терапии на ремоделирование ЛЖ [31,110-112].

Стоит уделить внимание и механизму распада BNP, в котором принимает участие неприлизин. Ингибиторы неприлизина, такие как сакубитрил (используемый в комбинации с валсартаном при лечении СН), как правило, временно, по крайней мере в первые 8 месяцев, повышают уровень BNP, в то время

как NT-proBNP не подвержен влиянию этого механизма и имеет тенденцию к снижению в ответ на терапию сакубитрилом/валсартаном. Поэтому NT-proBNP является биомаркером выбора у пациентов, получающих сакубитрил/валсартан [113-115].

1.2.3 Лечение ХСН под контролем НУП

Вопрос о целесообразности лечения СН под контролем НУП остается спорным, а имеющиеся исследования дают противоречивые оценки данному методу, как «положительные» и «нейтральные», так и «негативные».

Первое же пилотное исследование терапии ХСН на фоне контроля NT-proBNP, дало положительный результат. В небольшое исследование было включено 69 пациентов ХСНнФВ (<40%), однако само исследование проводилось в эпоху редкого назначения бета-блокаторов для лечения ХСН. Целью лечения являлось снижение уровня NT-proBNP ниже 1691 пг/мл (200 пкмоль/л), что было связано со снижением риска развития комбинированной конечной точки (19 событий в группе NT-proBNP vs 54 в группе стандартной терапии, $p=0,02$) [116]. Это послужило отправной точкой для дальнейшего изучения данного подхода.

В многоцентровом контролируемом исследовании STARS сравнивались группы стандартного лечения сердечной недостаточности и лечения под контролем BNP, с целевым значением ниже 100 пг/мл. Это исследование также продемонстрировало преимущество нового метода: у пациентов в группе лечения под контролем BNP наблюдалось снижение риска смерти от СН или пребывания в больнице в связи с СН (24% vs 54%, $p<0,001$) за счет более агрессивной титрации доз иАПФ и бета-блокаторов, при одинаковой дозе диуретиков [117].

В исследовании R. Berger et al. пациенты со сниженной ФВ были рандомизированы в одну из трех групп: стандартное клиническое лечение, лечение сердечной недостаточности, осуществляемое с помощью программы медсестер, и лечение под контролем НУП. В группе терапии под контролем биомаркера не только были чаще визиты, но и активнее титровались дозы основных препаратов.

Это привело к большей частоте достижения $\geq 50\%$ от целевых доз и назначения тройной комбинации препаратов (иАПФ/БРА+ β -АБ+БМКР). В результате именно у пациентов в этой группе отмечалось наиболее выраженное снижение концентрации NT-proBNP к концу периода наблюдения и наблюдалось снижение комбинированной конечной точки (госпитализация из-за ХСН+смерть - 37% против 50% у больных в группе лечения с помощью программы медсестер и 65% в группе стандартной терапии ($p < 0.05$) за 18 месяцев наблюдения [118].

Существенное снижение NT-proBNP, ассоциированное со значительным снижением сердечно-сосудистых событий— 58 эпизодов против 100 в группе стандартной терапии (ОР 0,44, $p = 0.02$) и с улучшением структуры и функции сердца продемонстрировано и в исследовании PROTECT, в котором целью лечения в группе NT-proBNP было снижение биомаркера до уровня менее 1000 пг/мл или более чем на 50%, достигнутая у 44,3% пациентов. Стоит отметить, что среди пациентов в возрасте > 75 лет также было достигнуто значительное снижение NT-proBNP при терапии под контролем биомаркера, что сопровождалось улучшением прогноза [119].

Эти результаты были подтверждены в исследовании Скворцова А.А., проведенном в ФГБУ «НМИЦК им.ак.Е.И. Чазова» Минздрава России. В группе NT-proBNP отмечено статистически значимо меньшее количество СС осложнений по сравнению с группой контроля ($p = 0,002$), которое достигнуто за счет уменьшения числа как госпитализаций из-за СН, так и случаев смерти от СС причин. Кроме того, в основной группе улучшалась эхокардиографическая картина: уменьшение КДО ЛЖ ($p < 0,01$) и КСО ЛЖ ($p < 0,01$) с одновременным увеличением ФВ ЛЖ на $7,9 \pm 4,8\%$ ($p < 0,001$)[120].

В последнем многоцентровом рандомизированном исследовании STRONG-NF сравнивались обычный уход местной практики и высокоинтенсивный уход, включающий титрацию препаратов до максимально рекомендуемых доз в течение 2 недель после выписки и четыре запланированных амбулаторных посещения в течение 2 месяцев после выписки. По результатам исследования получили выраженный положительный эффект, к 180 дню частота повторных

госпитализаций в связи с ХСН и смерти от всех причин составила 15,2% в группе интенсивного лечения и 23,3% в группе стандартной терапии (ОР=0,66 [95% ДИ 0,50–0,86], $p=0,0021$) [121].

Негативный результат получен в исследовании PRIMA, в котором выбрали неоправданно высокое целевое значение NT-proBNP - концентрация при выписке. Таким образом, на момент завершения наблюдения 80% больных имели исходный или даже более высокий уровень биомаркера [122].

Аналогичная цель, поставленная в исследовании STARBRITE, привела к аналогичному результату - на момент завершения исследования у более 61,5% больных концентрация BNP была выше исходной [123].

Исследование SIGNAL-HF, включавшееся 252 пациента с ХСН и ФВ ЛЖ<50%, критерием включения в которое являлось относительно небольшое повышение NT-proBNP: более 800 пг/мл у мужчин и 1000 пг/мл у женщин, показало, что NT-proBNP-управляемое лечение СН не приводит к значительным улучшениям клинических результатов у пациентов с СН. Снижение NT-proBNP, в среднем составило всего 10%, и лишь у 19% пациентов группы контроля биомаркера оно превысило 50%. При этом отмечена тенденция к более выраженному снижению уровня NT-proBNP у пациентов младше 75 лет ($-2,4\% \geq 75$ лет vs $-20,3\% < 75$ лет, $p = 0,06$) [124].

В многоцентровом исследовании PRIMA II, включившее 340 пациентов, не показало влияния стационарного лечения ОДСН под контролем NT-proBNP с целью снижения его концентрации более чем на 30%, на улучшение клинических результатов: повторные госпитализации по причине СН: 27% против 29%, $p = 0,68$, смертность от всех причин: 19% против 17%, $p = 0,63$, в течение 180 дней. [125].

В крупном исследовании GUIDE-IT, включающее 894 пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВ< 40%) и уровнем NT-proBNP > 2000 пг/мл или BNP>400 пг/мл, было показано, что после года наблюдения разницы по комбинированной конечной точке (ОР=0,98; [95% ДИ, 0,79–1,22]; $p=0,88$) и сердечно-сосудистой смертности (ОР=0,94; [95% ДИ, 0,65–1,37]; $p=0,75$) в группах

лечения под контролем NT-proBNP и стандартной терапии не было. Также группы не различались по достижению вторичных конечных точек и динамике NT-proBNP. Следует подчеркнуть, что в этом исследовании включенные пациенты были преимущественно I-II функционального класса по NYHA и только 2% больных в каждой группе имели III функциональный класс. Медикаментозная терапия, частота визитов были одинаковыми в обеих группах. Снижение концентрации NT-proBNP также не различалось – 46% в группе НУП-управляемой терапии и 40% в группе стандартного лечения. [126].

Еще часть исследований выявило преимущества в лечении под контролем НУП в отдельных группах или в отдаленной перспективе.

Так в исследовании BATTLESCARRED терапия под контролем биомаркеров была связана со значительным снижением смертности в группе пациентов младше 75 лет (15,5%), по сравнению с их сверстниками, получавшими либо клинически управляемое лечение (30,9%; $p = 0,048$), либо стандартную терапию (31,3%; $p=0,021$). Для пожилых пациентов польза от такого подхода была менее очевидной. Важно, что в это исследование были включены пациенты с сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса, и стратегия лечения пожилых и молодых пациентов не отличалась [127].

В крупном исследовании TIME-CHF, включившем 499 пациентов в возрасте 60 лет и старше, ФВЛЖ \leq 45% и с исходно невысокими концентрациями NT-proBNP (более 400 пг/мл для пациентов моложе 75 лет и более 800 пг/мл для больных старше 75 лет), целью терапии были те же значения биомаркеров. По истечению 18 месяцев наблюдения разницы между группами мониторинга NT-proBNP и клинически управляемого лечения по выживаемости не выявлено (41% vs 40% соответственно; ОР=0,91 [95% ДИ, 0,72-1,14] ; $p=0,39$). Тем не менее, субанализ показал, что по истечению 3-летнего наблюдения при контроле NT-proBNP прогноз был достоверно более благоприятным только у пациентов моложе 75 лет (72% vs 62% соответственно; ОР 0,68 [95% ДИ, 0,50-0,92]; $p = 0,01$) [128].

В исследовании UPSTEP включившем 258 пациентов, целью которого было снижение BNP <150 нг/л в возрасте < 75 лет или BNP < 300 нг/л в возрасте >

75 лет, не было получено никаких существенных различий по первичной конечной точке (качество жизни) в группе лечения СН под контролем BNP и контрольной группе. Однако стоит учесть, особенности формирования выборки проекта UPSTEP при которой оптимальная терапия исходно отмечалась у большинства включенных участников [129].

В большинстве из проведенных мета-анализов было показано, что лечение под контролем НУП имело лучшие результаты и ассоциировалось со снижением смертности [130-140]. Снижение относительного риска смерти пациентов по любой причине в исследованиях с мониторингом BNP составило 19% ($p=0,37$) и на 28% ($p=0,007$) в исследованиях с мониторингом NT-proBNP [133]. «При этом среди пациентов старше 75 лет смертность по любой причине не зависит от выбранной тактики лечения» [134], в отличие от пациентов младше 75 лет [135].

Известно, что некоторые сопутствующие заболевания также имеют влияние на уровни биомаркеров. В отсутствии коморбидных состояний (ТИА/ОНМК/СД/ХОБЛ/ЗПС) НУП-управляемая терапия снижает риск смерти у пациентов с ХСНнФВ ($OR = 0,61$, 95% CI 0,42–0,88, $P = 0,008$), и не улучшает прогноз при их наличии. Учитывая, что пациенты более старшего возраста, как правило, имеют множество сопутствующих заболеваний, нельзя исключать, что именно это обуславливают низкую эффективность НУП -управляемой терапии. У пациентов с ХСНнФВ наличие таких сопутствующих заболеваний как почечная недостаточность и артериальная гипертензия не влияло на эффективность НУП-управляемой терапии. В то же время «наличие почечной недостаточности у пациентов с ХСНсФВ увеличивало смертность при НУП-управляемой терапии ($p < 0,01$)» [134]. Также терапия под контролем НУП уступает стандартному лечению у пациентов с ХСНсФВ при отсутствии артериальной гипертензии ($p = 0,02$) [136].

Последний крупный мета-анализ, включающий 3968 пациентов с СН (1982 пациентов с терапией под контролем BNP и 1986 пациентов с симптом-контролируемой терапией), показал, что терапия под руководством BNP не снижала смертность, но уменьшала госпитализацию связанную с СН на 19% (

$p = 0,03$). Подтвердилась эффективность НУП-управляемой терапии в отношении снижения риска смерти от всех причин у пациентов в возрасте до 75 лет (ОР 0,70, 95% ДИ 0,53–0,92), но не для пациентов старше 75 лет (НР 1,07, 95% СІ 0,84–1,37) и со сниженной ФВ ЛЖ (ОР 0,84, 95% ДИ 0,71–0,99), но не с сохранной ФВ ЛЖ (ОР 1,33, 95% СІ 0,83–2,11). Однако, авторы мета-анализа отмечают неоднородность включенных исследований (разные цели терапии под контролем НУП, отличающиеся дизайны), в результате чего получилась пограничная статистическая значимость, а общее качество доказательств варьировалось от низкого до очень низкого, что требует осторожной интерпретации полученных данных [139].

1.3 Тропонины

1.3.1 Биологическая роль тропонина Т и его прогностическое значение

Сократительная система мышечных клеток включает в себя семью белков тропонинов, участвующих в различных внутриклеточных процессах [141]. Тропонины рассматриваются в качестве значимого маркера повреждения кардиомиоцитов, что используется для диагностики острого коронарного синдрома [142]. Это связано с дисбалансом между потребностью и предложением кислорода, особенно в субэндокардиальных слоях, и прямое повреждение миокарда в результате нейрогормональной активации, воспаления и окислительного стресса [141]. Механизм патогенеза, в котором участвует тропонин, послужил поводом к изучению данного вещества в качестве биомаркера СН [144]. В исследовании с острой СН более 99% пациентов имели уровни вчТрI выше 99-го перцентиля референтной популяции, а уровень вчТрI > 23 нг/л ассоциировался с повышенным риском госпитализации или смерти, который был значительно выше у лиц с увеличением высокочувствительного тропонина I во время госпитализации по сравнению с теми, у которых высокочувствительный тропонин I оставался

стабильным или уменьшался с течением времени [142]. В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что повреждение миокарда у пациентов с ХСН происходит в независимости от наличия у них ИБС [143-147], а уровень тропонина возможно использовать в стратификации риска. В мета-анализе A. Aimo et al повышенный уровень вчТрТ у пациентов с ХСН предсказывал смерть от всех причин (ОР=1,48 [95% ДИ 1,41–1,55]), смерти (ОР=1,40 [95% ДИ 1,33–1,48]) и госпитализации по поводу кардиоваскулярной патологии (ОР=1,42 [95% ДИ 1,36–1,49]) даже с поправкой на возраст, пол, этиологию СН, ФВ, СКФ и NT-proBNP [148].

Необходимо отметить факт того, что при ХСН концентрация тропонинов не достигает серьезных значений. Вследствие этого, наиболее действенным является определение данного маркера не стандартными, а так называемыми «высококочувствительными» методами. Авторами получены данные о том, что практически у всех пациентов с ХСН наблюдается повышение концентрации тропонина Т, при этом имеется клинически значимая корреляция между не и степенью тяжести клинической симптоматики сердечной недостаточности [149]. Определение уровней тропонинов высококочувствительными методами может быть полезным для прогнозирования начала СН у пациентов без клинических симптомов, особенно при последовательном измерении. Было установлено, что концентрация вчТрТ >13 нг/л была связана с коэффициентом заболеваемости СН 6,4 на 100 человеко-лет [95% ДИ 5,8–7,2], что соответствовало скорректированному ОР=2,48[95% ДИ 2,04–3,00] [150].

1.3.2 Биологическая вариация тропонина Т

В исследовании Frankenstein L. и др. изучалась биологическая вариация средней концентрации вчТрТ при ХСН, обусловленной ИБС и ДКМП. Краткосрочная 2-х недельная вариация была низкой независимо от этиологии ХСН, но приобретала свою значимость при каждом последующем анализе в течении 1-го, 2-х и 3-х месяцев [151]. В исследование Omland T., не выявили взаимосвязи

биологической вариации тропонинов с этиологией СН и исходными значениями биомаркеров [152].

1.3.3 Использование тропонинов при ХСН

Результаты исследования ARCS [153], включавшее 9698 пациентов, которые исходно не имели СС заболеваний и ОНМК, показало, что даже минимальное повышение концентрации вчТрТ ($\geq 0,003$ мг/л), ассоциировано с увеличением рисков возникновения СН ($p < 0,05$). Повышение высокочувствительного тропонина в исследовании de Filippi C.R. и др. также ассоциировалось с развитием СН и смертью от СС причин и среди пожилых в возрасте 65 лет и старше без СН в анамнезе. Изначально обнаруживаемый вчТрТ и последующие увеличение его концентрации более чем на 50% ассоциировалось с повышением риска СН (ОР 1,61; 95% ДИ, 1,32-1,97) и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 1,65; 95% ДИ, 1,35 -2,03), а уменьшение более чем на 50% ассоциировалось со снижением риска СН (ОР 0,73; 95% ДИ, 0,54-0,97) и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 0,71; 95% ДИ, 0,52-0,97) [154].

Крупный анализ нескольких клинических исследований, включавший суммарно 5284 пациента, был проведен Masson S. С соавторами [155]. У всех пациентов определялась концентрация вчТрТ в момент рандомизации, а также было выполнено повторное определение концентрации: в Val-HeFT – через 4 месяца, GISSI-HF – через 3 месяца лечения. Выявлена достоверная взаимосвязь концентрации вчТрТ с возрастом, фактом наличия сахарного диабета 2 типа, дисфункцией почек и с исходной концентрацией NT-proBNP [155]. Известно также о наличии корреляции между вчТрТ при СН и значением ФВ ЛЖ, выраженностью клинической симптоматики СН, в том числе с преносимостью физической нагрузки [156].

С другой стороны, в исследовании Januzzi J. L. и его коллеги показали, что использование высокочувствительного анализа тропонина может приводить к ложноположительному результату, что в свою очередь снижает информативность

всТрТ как маркера СН [157]. В другом исследовании Pascual-Figal D.A. и др. показали, что прогностическая ценность тропонина не зависит от метода определения этого биомаркера (область под кривой – 0,67 vs 0,71, $p=0,2$) [143].

Однако тропонины повышаются и по ряду других причины, не связанных с острым повреждением миокарда. В частности, концентрация сердечных тропонинов зависит от механизмов элиминации из крови, что приводит к повышению концентрации у больных с почечной недостаточностью. По результатам проекта CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort), в котором изучали 2464 пациента с хронической болезнью почек без признаков кардиоваскулярной патологии было выявлено, что при СКФ <30 мл/мин уровни тропонина были в 3 раза выше, чем при СКФ >60 мл/мин [158].

Тахиаритмии могут вести к увеличению содержания данного маркера [159], что может быть обусловлено, в том числе, снижением длительности диастолы, ведущее к выраженному нарушению равновесия между потребностью и доставкой кислорода. Крупный метаанализ F.Bessiere и др, включивший 1227 пациента с сепсисом, выявил, что повышенный уровень тропонина статистически значимо связан с повышенным риском смерти от сепсиса: отношение шансов (ОШ) 1,91; (ДИ) 1,62–2,24 [160]. Таким образом, тропонины являются прогностическими маркерами при сепсисе. Повышенные концентрации тропонинов отмечаются и при нейрогенных патологиях (ишемическом инсульте, субарахноидальных, внутримозговых кровоизлияниях) [161], что, вероятнее всего, обусловлено аномальной симпатической иннервацией, приводящая к систолической дисфункции при нормальной перфузии миокарда, кроме того выделяется чрезмерное количество норэпинефрина, которое имеет прямое повреждающее действие на кардиомиоциты и нервные окончания [162]. Еще одной причиной повышения тропонинов является ТЭЛА. В мета-анализе С. Becattini и др., насчитывающем 1985 пациентов, повышенные уровни тропонинов были в значительной степени связаны со смертностью в краткосрочный период (в стационаре или в течение последующих 30 дней) (ОШ 5,24; 95% ДИ 3,28–

8,38), смертью в результате ТЭЛА (ОШ, 9,44; 95% ДИ 4,14–21,49) и с неблагоприятными исходами (ОШ 7,03; 95% ДИ 2,42–20,43) [163].

Серийное мониторирование сердечных тропонинов нецелесообразно у пациентов без острого повреждения миокарда при ОДСН. Следует отметить, что комплексное определение нескольких лабораторных маркеров позволяет более точно стратифицировать степень риска. Это позволяет максимально рано интенсифицировать болезнь-модифицирующую терапию.

Заключение:

В настоящее время из биомаркеров при лечении СН фактически используются только натрийуретические пептиды. Область их применения ограничена диагностикой и определением прогноза. В то же время НУП-управляемая терапия не смогла продемонстрировать преимущество перед стандартным лечением. sST2 по прогностическому значению не уступает натрийуретическим пептидам и при этом обладает рядом преимуществ: меньшей биологической вариацией, независимостью от функции почек, априорным повышением концентрации до наступления СС событий. Эти свойства биомаркера позволяют рассчитывать, что sST2 -управляемая терапия будет более эффективна, чем стандартное лечение. До настоящего времени исследований такого подхода к лечению пациента с ХСН не проводилось. Таким образом, изучение эффективности и безопасности тактики лечения, основанной на мониторировании концентрации sST2 является актуальным.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика больных

В исследование было включено 136 больных с декомпенсацией ХСН (III-IV ФК) и сниженной ФВ ЛЖ (< 40%) после госпитализации по поводу СН (до 2 недель после выписки) (88,97% мужчин (n=121) и 11,03% женщин (n=15)).

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика всех пациентов, включенных в исследование.

| Характеристика пациентов | Количество пациентов, n (%) n=136 |
|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Возраст | 59,1±10,6 |
| Мужчины | 121 (88,97%) |
| Причины ХСН: | |
| ○ ГБ | 26 (19,1%) |
| ○ ДКМП | 44 (32,4%) |
| ○ ИБС | 66 (48,5%) |
| АГ в анамнезе | 95 (69,9%) |
| Перенесенный ИМ в анамнезе | 59 (43,4%) |
| ТБКА со стентированием в анамнезе | 46 (33,8%) |
| АКШ в анамнезе | 8 (5,9%) |
| Имплантированные устройства: | |
| ○ КВД | 18 (13,2%) |
| ○ СРТ | 10 (7,4%) |
| ○ ЭКС | 2 (1,5%) |
| Фибрилляция предсердий: | 84 9 (61,8%) |
| ○ Пароксизмальная форма | 29 (21,3%) |
| ○ Постоянная форма | 55 (40,4%) |
| БЛНПГ | 62 (45,6%) |
| ОНМК в анамнезе | 13 (9,6%) |
| Сахарный диабет | 40 (29,4%) |
| Ожирение | 73 (53,7%) |
| Курение | 69 (50,7%) |

Практически у половины пациентов включенных в исследование развитие ХСН было обусловлено наличием ИБС (48,5%), второй по значимости причиной

являлась ДКМП - 32,4%, в 19,1% случаев появление симптомов ХСН было связано с предшествующей артериальной гипертонией (таблица 1, Рисунок 1). Средний возраст больных составил $59,1 \pm 10,6$ год. Общая характеристика включенных пациентов представлена в Таблице 1.

2.2 Дизайн исследования

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты старше 18 лет.
2. Подписанное информированное согласие пациента на участие в данном исследовании.
3. Пациенты с ХСНнФВ ($< 40\%$), обусловленной ИБС, ДКМП или гипертонической болезнью.
4. Госпитализация в связи с ОДСН не более чем за 2 недели до включения в исследование.

Критерии невключения в исследование

1. Острые воспалительные заболевания сердца (миокардит, перикардит) на момент включения.
2. Перенесенный острый инфаркт миокарда (до 6 месяцев).
3. Обструкция выносящего тракта ЛЖ (в том числе некоррегированный аортальный стеноз тяжелой степени, гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выносящего тракта ЛЖ).
4. Наличие рестриктивных заболеваний сердца (в том числе рестриктивный перикардит или рестриктивная кардиомиопатия).
5. Наличие у пациента выраженных нарушений функции почек: < 30 мл/мин/1,75м² (по формуле СКД-ЕП) или/и уровень креатинина ≥ 220 мкмоль/л.
6. Наличие у пациента тяжелых нарушений функций печени: повышение АСТ или/и АЛТ в 3 и более раза от верхних границ нормальных значений.
7. Наличие у пациента тяжёлых когнитивных расстройств и/или снижения психического статуса.

8. Наличие иных клинически выраженных острых и хронических воспалительных заболеваний, требующих назначения специфической противовоспалительной, иммуномодулирующей или иной терапии, потенциально влияющей на изучаемые параметры.

9. Беременность.

10. Злокачественные новообразования.

11. Появление по ходу исследования:

- отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
- другое клинически значимое изменение состояния или лабораторных показателей по мнению исследователя, ставящих под угрозу безопасность дальнейшего участия пациента в исследовании.

Дизайн исследования

Пациентам, включенным в данное исследование, на фоне назначенной стандартной терапии ХСН после разрешения симптомов декомпенсации и стабилизации клинического состояния, в день выписки или не позднее 2 недель после нее, а также через 6 месяцев наблюдения и через год наблюдения проводилось полное обследование, включающее в том числе определение концентраций sST2 и NT-proBNP. По результатам анализов, в зависимости от концентраций биомаркеров крови при выписке из стационара, пациенты после перенесенной ОДСН были разделены на группу низкого и высокого риска развития повторной декомпенсации/госпитализации из-за СН или смерти. Пациенты со значениями ниже установленного порогового уровня (sST2 < 37,8 нг/мл и NT-proBNP < 1700 пг/мл) вошли в группу низкого риска, в то время как больные, имевшие концентрацию sST2 ≥ 37,8 нг/мл и/или NT-proBNP ≥ 1700 пг/мл при выписке составили группу высокого риска. Выбранные отрезные значения основаны на полученных данных исследования, проведенного в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России [49]. В последующем пациенты высокого риска с концентрацией sST2 ≥ 37,8 нг/мл в независимости от уровня NT-proBNP были рандомизированы на 2 основные группы лечения в соотношении 1:1 –

1) группу лечения, с использованием sST2-управляемой терапии с серийным определением значений биомаркера, и 2) группу оптимальной медикаментозной терапии в соответствии с существующими рекомендациями по СН (рисунок 1).

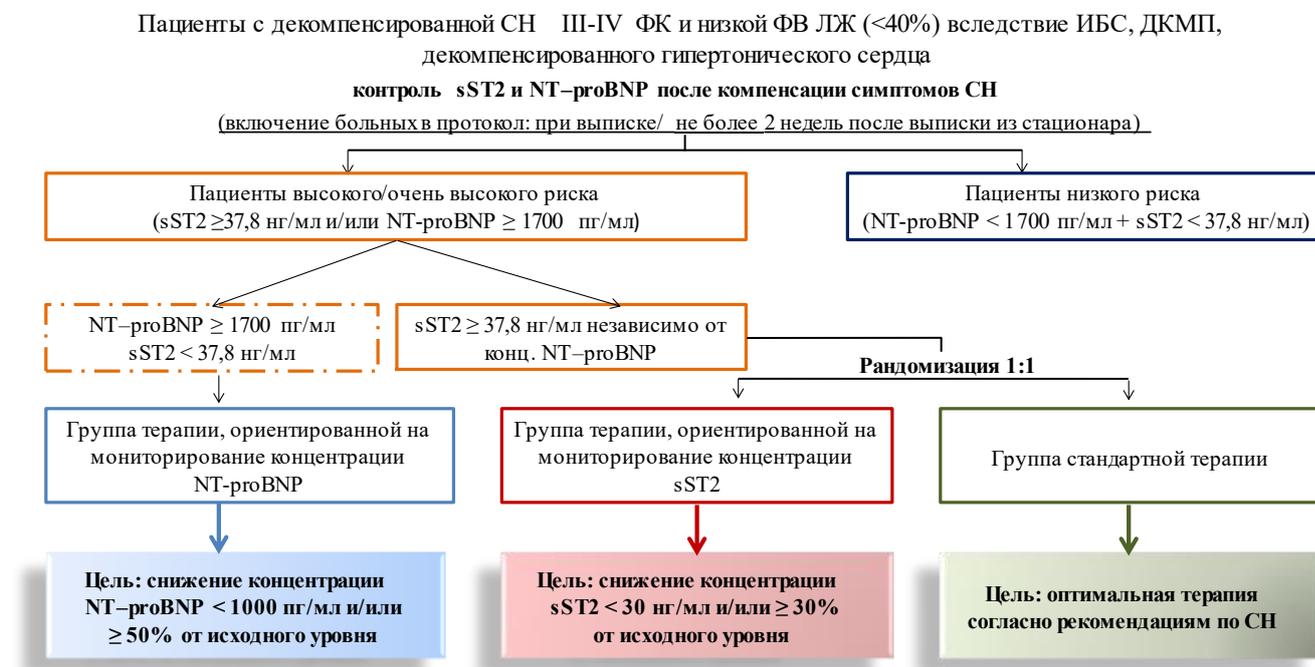


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

Пациенты высокого риска, имевшие после компенсации концентрацию NT-proBNP – 1700 пг/мл и более, но значения sST2 менее 37,8 нг/мл, составили дополнительную контрольную группу (3). У пациентов в группе стандартной терапии лечение корректировалось в соответствии с клиническими рекомендациями. У больных в группе sST2-управляемой терапии и группе контроля концентрации NT-proBNP также принималось во внимание изменение концентрации sST2 и NT-proBNP соответственно. Значимым изменением sST2 считалось снижение или увеличение концентрации биомаркера на 10% и более, что соответствует среднему коэффициенту его интраиндивидуальной вариации [57]. В случае бессимптомного увеличения биомаркера пациент приглашался на визит через 2 недели для повторного определения концентрации sST2 и оценки состояния. При повышении концентрации sST2 в сочетании с нарастанием симптомов СН, усиливалась диуретическая терапия, и пациент приглашался на

дополнительный визит через 2 недели. Целью лечения в этой группе являлось снижение концентрации sST2 ниже значения 30 нг/мл или как минимум на 30% от его исходного уровня. Основой для данных отрезных значений послужило исследование, проведенное ранее в ОЗМСН ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России [68], в котором пациенты при достижении этих значений имели наименьший риск развития сердечно-сосудистых событий. У больных 3-й группы целью усиления терапии являлось снижение концентрации NT-proBNP менее 1000 пг/мл и/или на 50% и более от исходного. Основанием для выбора данных целевых значений послужили результаты ранее проведенного клинического испытания в ОЗМСН в 2016г [120]. Таким образом, при повышении концентрации пептида на 30% и выше по отношению к предыдущему результату, что соответствует коэффициенту интраиндивидуальной вариации [164], но при отсутствии нарастания симптомов задержки жидкости, проводился повторный визит через 2 недели на дополнительный визит для оценки состояния и уровня пептида. При сочетании повышения концентрации NT-proBNP с клиникой прогрессирования ХСН, усиливалась диуретическая терапия, и пациенты приглашались через 2 недели на дополнительный визит.

Длительность стратегии интенсификации терапии пациентов каждой группы высокого риска составила 6 месяцев, длительность наблюдения для последующей оценки прогноза – до 12 месяцев.

Пациенты низкого риска составили отдельную группу наблюдения, которые были приглашены через 6 месяцев наблюдения и через год для проведения полного обследования согласно протоколу исследования.

Главная комбинированная конечная точка исследования: смерть по СС причине, декомпенсация СН, требовавшая амбулаторное внутривенное введения диуретика или повторная госпитализация из-за ОДСН.

Вторичные конечные точки – изменение клинико-функционального статуса, КЖ, систолическая и диастолическая функция ЛЖ, безопасность проводимого лечения (артериальное давление, функция почек), динамика концентраций NT-proBNP и sST2.

В ходе исследования 4 пациента были исключены из исследования: 2 пациента, в связи с отказом от дальнейшего участия, и 2 пациента в связи с развитием тяжелого инфекционно-гнойного заболевания, которое отражалось на изменении в лабораторных данных, значимых для данного исследования.

Проводимая лекарственная терапия

Всем пациентам назначалась медикаментозная терапия согласно современным рекомендациям по лечению ХСН [165,166]. Интенсификация базисной терапии проводилась индивидуально без единого алгоритма. Использование конкретных групп лекарственных средств (иАПФ, БРА, АРНИ, β -АБ, АМКР, SGLT-2) основывалось на наличии и выраженности клинической симптоматики, схема титрования также основывалась на характеристике пациента. Следует отметить, что первичной целью даже при интенсивной схеме титрования являлись параметры безопасности, основанные на АД, ЧСС, функции почек, наличии тяжелых электролитных расстройств (уровень калия более 6 ммоль/л).

2.3 Методы исследования

2.3.1 Клинические методы исследования

Клиническое обследование пациентов

Проводилась оценка общего состояния пациента, выраженности одышки, застойных явлений по малому кругу кровообращения (аускультация легких), оценка отечного синдрома (оценка отеков нижних конечностей, определение размеров печени и определение гепатоюгулярного рефлюкса), проводилось измерение величин ЧСС и АД при каждом визите. Кроме того, на 3,6 и 12-месячные визиты проводились регистрация ЭКГ в 12-ти отведениях, биохимический и клинический анализы крови.

Тест шести-минутной ходьбы (ТШХ)

Тест проводился в специально размеченном коридоре, после 15 – минутного отдыха. При проведении ТШХ оценивалась дистанция (в метрах), которую пациент преодолевал за 6 минут в максимально быстром темпе ходьбы. Во время прохождения теста пациент мог по мере необходимости остановиться для отдыха, при этом время, потраченное на отдых, включалось в хронометраж. Критериям для немедленной остановки были: боль в грудной клетке, невыносимая одышка, судороги в ногах, нарушение устойчивости, выраженное головокружение. По результатам пройденной дистанции, пациенты прошедшие 426-550 м относились к I ФК, 300-425 м – II ФК, 150-300 м – III ФК, < 150 м - IV ФК (Приложение 1).

Шкала оценки клинического состояния пациентов (ШОКС)

С помощью ШОКС на 3, 6 и 12-ти месячные визиты оценивалось клиническое состояние пациента. Данная шкала состоит из 10 пунктов, в которой минимальная сумма баллов 0, а максимальное 20 баллов. Показатель менее 3 баллов соответствует I ФК, 4-6 баллов – II ФК, 7-9 баллов – III ФК, более 9 баллов – IV ФК (Приложение 2).

Использование опросника Миннесотского Университета, разработанного T.Rector и J.Cohn (1989) специально для больных ХСН и адаптированного к условиям нашей страны,) и Европейского опросника оценки качества жизни (European Quality of Life Questionnaire) (EQ-5D-5L) для оценивания качества жизни пациентов

Качество жизни оценивалась с помощью опросников, которые пациент заполнял самостоятельно.

«Миннесотский опросник качества жизни при сердечной недостаточности» (MLHFQ) (Приложение 3), состоит из 21 вопроса, ответы на которые ранжируются от 0 до 5 баллов, где самый позитивный вариант - 0 баллов, а самый негативный -

5 баллов. Чем больше сумма баллов, тем хуже качество жизни и, наоборот, чем меньше сумма баллов – тем лучше качество жизни.

Также использовался международный опросник EQ-5D-5L, состоящий из 2 частей (Приложение 4). Первая часть опросника предназначена для оценки состояния здоровья пациента по 5 компонентам, отражающим подвижность (передвижение в пространстве), самообслуживание, активность в повседневной жизни, наличие боли/дискомфорта и беспокойства/депрессии. Шкала для оценки каждого компонента имеет 5 уровней в зависимости от степени выраженности проблемы: нет проблем, незначительные затруднения, умеренные нарушения, серьезные затруднения и неспособность выполнять / крайне тяжелые нарушения. Как и в предыдущем опроснике, чем больше баллов, тем хуже качество жизни. По второй части опросника пациент оценивает свое состояние здоровья в баллах: от 0 до 100 по визуальной аналоговой шкале, так называемому «термометру», где 0 означает самое плохое, а 100 - самое хорошее состояние здоровья. Эта часть опросника представляет собой индивидуальную количественную оценку качества жизни, связанного со здоровьем.

2.3.2 Инструментальные методы исследования

Эхокардиография

Трансторакальная эхокардиография проводилась на ультразвуковом диагностическом аппарате Philips iE-33 с секторальным датчиком, диапазон частот которого от 1 до 5 МГц. Оценивание таких параметров, как объем ЛП, КСО и КДО ЛЖ, проводилась в апикальной четырехкамерной позиции, в соответствии с докладом комитета по номенклатуре и стандартам рабочей группы по количественной оценке камер сердца Американского эхокардиографического общества при сотрудничестве с комитетом по эхокардиографии Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и Европейской

эхокардиографической ассоциации, частью Европейского кардиологического общества. Определение ФВ ЛЖ проводилось по Симпсону.

2.3.3 Исследование активности нейрогормональных систем

Анализ крови проводился накануне выписки или не позднее 2 недель от выписки из стационара по поводу эпизода ОДСН. Измерение биомаркеров проводилось в отделе нейрогуморальных и иммунологических исследований ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России.

Определение концентрации растворимого ST2-рецептора

Для определения концентрации sST2-рецептора использовался набор ASPECT-PLUS™ ST2 CRITICAL DIAGNOSTICS, который представляет собой количественный моноклональный иммунологический метод типа «сэндвич» с боковым потоком. Аналитическая чувствительность - 12,5 -250 нг/мл.

Определение концентрации NT-proBNP и вчТрТ

Электрохемилюминисцентным способом типа «сэндвич» проводилось определение концентраций вчТрТ и NT-proBNP с использованием наборов Troponin THs и proBNP II на приборе Elecsys 2010 (Roche, Швейцария). Аналитическая чувствительность для вчТрТ составила 3-10000 пг/мл, а для NT-proBNP – 5-35000 пг/мл.

2.4 Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных выполнен с использованием статистических программ IBM SPSS Statistic 23 (IBM, New York, USA) и StatTech v. 2.8.2 (ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, представлялись как средние арифметические величины (M) и стандартные отклонения (sd), границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные представлялись с помощью медианы (Me) и интерквартильного интервала [Lq ; Uq].

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Фридмана с апостериорными сравнениями, а с нормальным распределением применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями.

Апостериорный анализ проводился с помощью парного t-критерия Стьюдента с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

При прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Оценка функции бессобытийной выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера.

Критические значения уровня значимости принимались равными 5%.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование приняло участие 136 пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью III-IV ФК и ФВ ЛЖ <40%. Этиология ХСН пациентов, включенных в исследование, обусловлена: ИБС, ДКМП и декомпенсацией гипертонического сердца. В ходе исследования были исключены 4 пациента (3 мужчин и 1 женщина), в связи с дальнейшим отказом от визитов (2) или развитием инфекционно-гнойного заболевания (2), не позволяющего адекватно оценивать изменение уровня биомаркеров. В статистическую обработку вошли данные остальных 132 пациентов.

Среди 132 пациентов, включенных в исследование, были выделены пациенты, у которых на момент включения сохранялись высокие концентрации биомаркеров ($sST2 \geq 37,8$ нг/мл и/или $NT\text{-}proBNP \geq 1700$ пг/мл). Больные, имевшие при выписке значения $sST2 \geq 37,8$ нг/мл, были в соотношении 1:1 рандомизированы на «группу серийного определения (мониторинга) $sST2$ » ($n=24$), и «группу стандартной терапии» ($n=22$). Пациенты, имевшие при выписке высокие уровни только $NT\text{-}proBNP \geq 1700$ пг/мл и $sST2$ менее 37,8 нг/мл, сформировали контрольную «группу серийного определения (мониторинга) $NT\text{-}proBNP$ ». В таблице 2 отражены основные клинико-демографические различия. Отдельно представлена «группа низкого риска».

Пациенты группы с высоким уровнем $ST2$ исходно имели значимо меньшие значения КДО и КСО ЛЖ, более высокий уровень креатинина и низкую СКФ, низкие значения уровня САД по сравнению с основной группой (таблица 3).

Таблица 2 – Клинико-демографическая характеристика пациентов высокого риска

| Характеристика | Группа мониторинга sST2 (n=24) | Группа стандартной терапии (n=22) | Группа мониторинга NT-proBNP (n=47) | p* | p** |
|------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|------------------|--------------|
| Мужской пол, n(%) | 21 (87,5%) | 21 (95,5%) | 42 (89,4%) | 0,631 | 0,344 |
| Возраст | 62,0±8,7 | 62,5±7,2 | 60,1±11,5 | 0,958 | 0,843 |
| Причина ХСН | | | | 0,012 | 0,042 |
| ○ ГБ, n(%) | 3 (12,5%) | 2 (9,1%) | 12 (25,5%) | | |
| ○ ДКМП, n(%) | 9 (37,5%) | 2 (9,1%) | 19 (40,4%) | | |
| ○ ИБС, n(%) | 12 (50%) | 18 (81,8%) | 16 (34,1%) | | |
| АГ в анамнезе, n(%) | 16 (66,7%) | 19 (86,4%) | 32 (68,1%) | 0,232 | 0,122 |
| СД 2 типа, n(%) | 8 (33,3%) | 6 (27,3%) | 17 (36,2%) | 0,768 | 0,659 |
| Ожирение, n(%) | 10 (41,7%) | 5 (22,7%) | 28 (59,6%) | 0,015 | 0,176 |
| Курение, n(%) | 11 (45,8%) | 9 (40,9%) | 28 (59,6%) | 0,287 | 0,739 |
| Перенесенный ИМ, n(%) | 12 (50%) | 18 (81,8%) | 14 (29,8%) | <0,001 | 0,090 |
| ТБКА со стентированием, n(%) | 9 (37,5%) | 16 (72,7%) | 12 (25,5%) | 0,001 | 0,018 |
| АКШ в анамнезе, n(%) | 1 (4,2%) | 3 (13,6%) | 1 (2,1%) | 0,139 | 0,260 |
| ОНМК в анамнезе, n(%) | 1 (4,2%) | 1 (4,5%) | 7 (14,9%) | 0,231 | 0,950 |

Данные представлены в виде средних значений со стандартным отклонением $M \pm sd$ и медианы с межквартильным размахом Med [Lq; Uq]

p*- межгрупповая достоверность

p**- достоверность между группой мониторинга sST2 и стандартной группой

Продолжение таблицы 2.

| Характеристика | Группа мониторинга sST2 (n=24) | Группа стандартной терапии (n=22) | Группа мониторинга NT-proBNP (n=47) | p* | p** |
|-------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|--------------|--------------|
| Имплантация: | | | | | |
| ○ КВД, n (%) | 3(12,5) | 3(13,6) | 7(14,9) | 0,952 | 0,910 |
| ○ СРТ, n (%) | 2(8,3) | 1(4,5) | 6 (12,8) | 0,545 | 0,607 |
| ○ ЭКС, n (%) | 0 | 0 | 1(2,1) | 0,613 | 1 |
| Постоянная форма ФП, n (%) | 13(54,2) | 5 (22,7) | 21(44,7) | 0,086 | 0,031 |
| Пароксизмальная форма ФП, n(%) | 6(25) | 7 (31,8) | 7(14,9) | 0,253 | 0,612 |
| БЛНПГ, n (%) | 12(50) | 7(31,8) | 26(55,3) | 0,191 | 0,216 |
| Продолжительность заболевания (дни) | 707,0 (270,3;2401,0) | 590,0 (199,8;2257,8) | 1556,0 (847,0;4045,0) | 0,083 | 0,353 |
| ФК по NYHA | 3,1±0,3 | 3,2±0,4 | 3,1±0,3 | 0,040 | 0,340 |

Данные представлены представлены в виде средних значений со стандартным отклонением $M \pm sd$ и медианы с межквартильным размахом Med [Lq; Uq]

p* - достоверность между всеми группами

p** - достоверность между группой мониторинга sST2 и стандартной группой

Пациенты группы с высоким уровнем ST2 исходно имели значимо меньшие значения КДО и КСО ЛЖ, более высокий уровень креатинина и низкую СКФ, низкие значения уровня САД по сравнению с основной группой (таблица 3).

Через 6 месяцев активной терапии частота развития эпизодов ККТ у пациентов группы мониторинга sST2 было сопоставимым с аналогичным показателем больных, составивших группу низкого риска. В тоже время частота развития эпизодов ККТ в группе NT-proBNP – управляемой терапии и группе стандартной терапии была достоверно выше, чем у пациентов группы низкого риска (Рисунок 2).

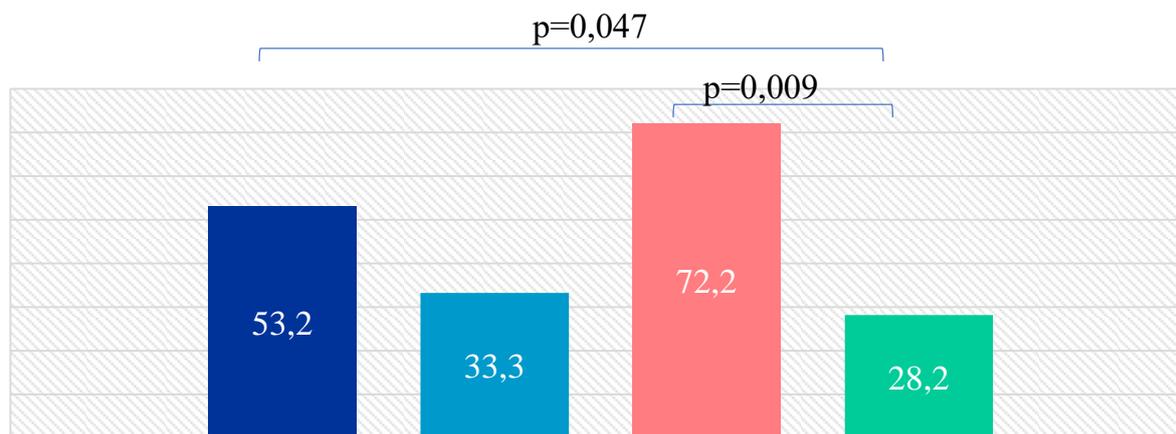
Таблица 3 – Инструментально-лабораторная характеристика пациентов

| Характеристика | Группа мониторинга sST2 (n=24) | Группа стандартной терапии (n=22) | Группа мониторинга NT-proBNP (n=47) | p* | p** |
|---|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|------------------|-------|
| V ЛП (мл) | 112,0±27,4 | 99,6±30,3 | 124,3±67,9 | 0,231 | 0,132 |
| КДО ЛЖ (мл) | 230,6±51,0 | 227,8±48,3 | 267,3±80,3 | 0,049 | 0,904 |
| КСО ЛЖ (мл) | 162,9±45,5 | 157,8±41,1 | 192,1±63,8 | 0,030 | 0,684 |
| ФВ ЛЖ (%) | 29,4±6,0 | 31,4±4,6 | 28,6±5,4 | 0,126 | 0,186 |
| Средняя ЧСС, уд/мин | 74,5±16,6 | 73,9±12,7 | 75,4±13,5 | 0,848 | 0,991 |
| САД, мм рт.ст. | 103,6±9,1 | 106,1±12,2 | 110,8±11,5 | 0,033 | 0,589 |
| ДАД, мм рт.ст. | 67,6±7,3 | 69,8±7,7 | 70,9±7,3 | 0,116 | 0,190 |
| Калий (ммоль/л) | 4,6±0,5 | 4,6±0,5 | 4,7±0,4 | 0,868 | 0,921 |
| Натрий (ммоль/л) | 137,6±4,5 | 136,9±4,2 | 138,9±3,1 | 0,147 | 0,581 |
| Креатинин (мкмоль/л) | 121,0±29,8 | 114,9±31,1 | 103,0±29,5 | 0,032 | 0,461 |
| СКФ по СКD-EPI (мл/мин/1,73м ²) | 57,6±17,8 | 62,8±21,2 | 70,5±20,4 | 0,031 | 0,613 |
| NT-proBNP, пг/мл | 4015,0 (2397,8; 7083,5) | 3482,0 (1634,5; 7186,5) | 3037,0 (2282,0; 5133,5) | 0,358 | 0,792 |
| sST2, нг/мл | 52,5 (38,3; 77,5) | 58,3 (43,5; 76,6) | 23,6 (20,2; 29,5) | <0,001 | 0,775 |
| вчТрТ, пг/мл | 30,6 (18,5; 49,2) | 23,5 (16,1; 41,7) | 26,4 (17,6; 35,9) | 0,460 | 0,334 |

Данные представлены в виде средних значений со стандартным отклонением $M \pm sd$ и медианы с межквартильным размахом Med [Lq; Uq]

p* - достоверность между всеми группами

p* - достоверность между группой мониторинга sST2 и стандартной группой



Частота ККТ за 6 месяцев наблюдения, %

- группа мониторинга NT-proBNP
- группа мониторинга sST2
- группа стандартной терапии
- группа низкого риска

Рисунок 2 – Частота развития ККТ за 6 месяцев наблюдения.

Через 12 месяцев наблюдения статистически значимые различия по частоте развития эпизодов ККТ сохранялись только для групп стандартной терапии и низкого риска (Рисунок 3).

По частоте развития смертельных исходов и по частоте развития эпизодов декомпенсация/госпитализаций статистически значимых различий между группами не выявлено ни через 6 месяцев наблюдения, ни через 12 месяцев (Рисунок 4 и 5).

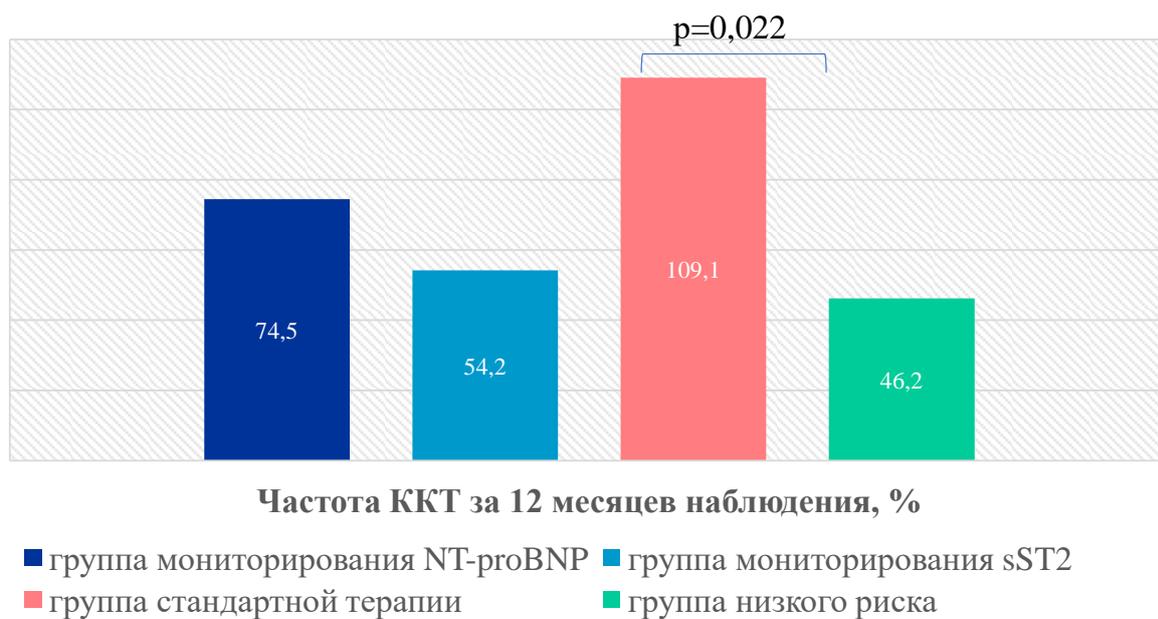


Рисунок 3 – Частота развития ККТ за 12 месяцев наблюдения.



Рисунок 4 – Частота развития смертельных исходов за 6 месяцев.

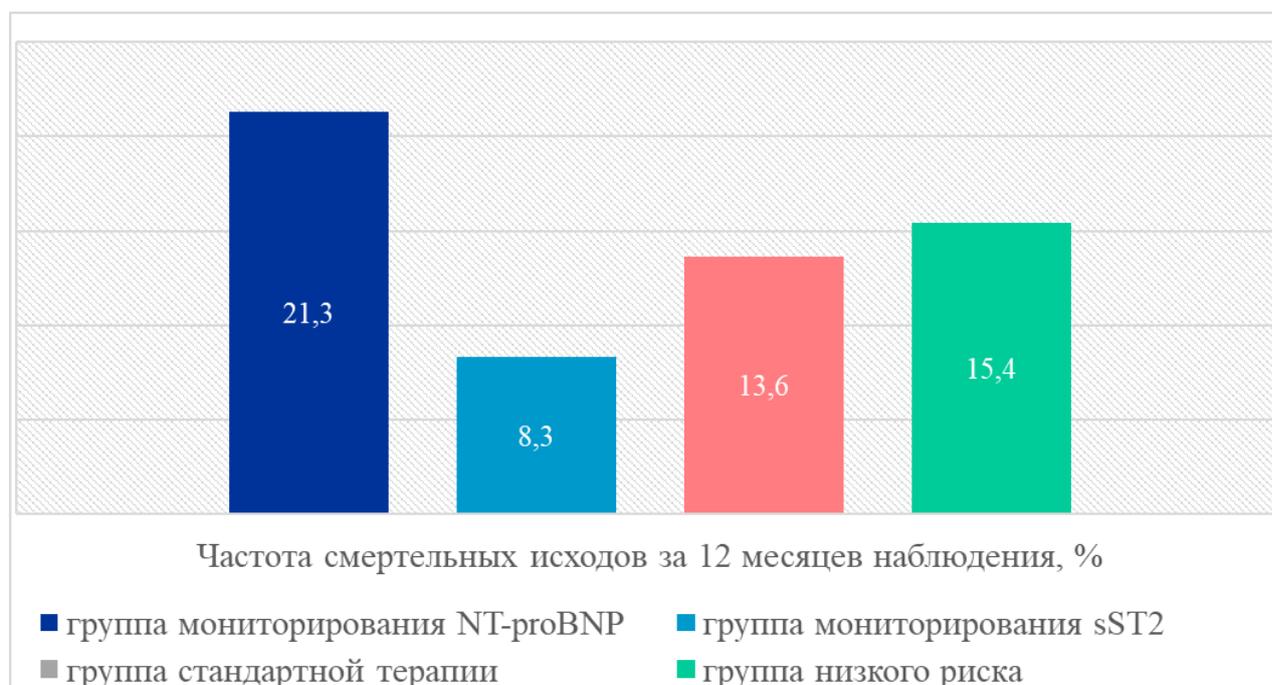


Рисунок 5 – Частота развития смертельных исходов за 12 месяцев наблюдения.

В период начала пандемии COVID-19 часть пациентов из групп высокого риска не смогли продолжить ежемесячные визиты в клинику согласно протоколу исследования, в связи с чем были выделены в отдельную группу высокого риска ($n=14$), которая была нами проанализирована отдельно. Средний период активного лечения больных этой группы составил $2,5 \pm 1,4$ месяца, и после снятия жестких карантинных мер они были приглашены на 6-месячный и 12-месячные визиты.

В итоге, из основных групп, сформированных нами исходно, были исключены 14 пациентов: по 5 пациентов исключено из групп мониторинга sST и NT-proBNP, а также 4 пациента – из группы стандартной терапии. Таким образом, в окончательный анализ вошли 4 группы высокого риска: группа мониторинга концентрации sST2 ($n=19$), группа стандартной терапии ($n=18$), группа мониторинга NT-proBNP ($n=42$), группа лечения пациентов высокого риска в период COVID-19 ($n=14$).

Таблица 4 – Клинико-демографическая характеристика включенных пациентов

| Характеристика | Группа мониторинга sST2 (n=19) | Группа стандартной терапии (n=18) | Группа мониторинга NT-proBNP (n=42) | Группа высокого риска (в период COVID-19) (n=14) | p* | p** |
|-------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|--|--------------|--------------|
| Мужской пол, n(%) | 17 (89,5%) | 17 (94,4%) | 37 (88,1%) | 13 (92,9%) | 0,758 | 0,589 |
| Возраст | 62,6±9,5 | 63,4±5,9 | 60,9±10,6 | 56,9±11,9 | 0,455 | 0,756 |
| Причины ХСН | | | | | 0,008 | 0,907 |
| ○ ГБ, n(%) | 1 (5,3%) | 2 (11,1%) | 12 (28,6%) | 2 (14,3%) | | |
| ○ ДКМП, n(%) | 8 (42,1%) | 1 (5,6%) | 16 (38,1%) | 5(35,7%) | | |
| ○ ИБС, n(%) | 10 (52,6%) | 15 (83,3%) | 14 (33,3%) | 7 (50%) | | |
| Продолжительность заболевания (дни) | 931,0 (274,0; 2922,0) | 404,5 (168,8; 1234,5) | 1544,0 (767,3; 4048,8) | 1906,0 (429,5; 2972,3) | 0,066 | 0,353 |
| СД 2 типа, n(%) | 7 (36,8%) | 4 (22,2%) | 17 (40,5%) | 3 (21,4%) | 0,402 | 0,343 |
| Ожирение, n(%) | 7 (36,8%) | 3 (16,7%) | 26 (61,9%) | 7 (50%) | 0,011 | 0,177 |
| Курение, n(%) | 9 (47,4%) | 7 (38,9%) | 24 (57,1%) | 8 (57,1%) | 0,369 | 0,614 |
| Перенесенный ИМ, n(%) | 10 (52,6%) | 15 (83,3%) | 10 (23,8) | 7 (50%) | 0,003 | 0,338 |
| ТБКА со стентированием, n(%) | 7 (36,8%) | 13 (72,2%) | 10 (23,8%) | 7 (50%) | 0,005 | 0,031 |
| АКШ в анамнезе, n(%) | 1 (5,3%) | 3 (16,7%) | 1 (2,4%) | 0 | 0,112 | 0,277 |

Данные представлены представлены в виде средних значений со стандартным отклонением $M \pm sd$ и медианы с межквартильным размахом Med [Lq; Uq]

p* - достоверность между всеми группами

p** - достоверность между группой мониторинга sST2 и стандартной группой

Продолжение Таблицы 4.

| Характеристика | Группа мониторингования sST2 (n=19) | Группа стандартной терапии (n=18) | Группа мониторингования NT-proBNP (n=42) | Группа высокого риска (в период COVID-19) (n=14) | p* | p** |
|--------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|--|--|--------------|--------------|
| Имплантированные устройства: | | | | | | |
| ○ КВД, n (%) | 2(10,5) | 3(16,7) | 7(16,7) | 4(28,6) | 0,850 | 0,599 |
| ○ СРТ, n (%) | 2(10,5) | 0 | 6 (14,3) | 1(7,1) | 0,386 | 0,166 |
| ○ ЭКС, n (%) | 0 | 0 | 1(2,4) | 0 | 0,750 | 1 |
| ОНМК, n (%) | 1(5,3) | 1 (5,6) | 7 (16,7) | 0 | 0,206 | 0,97 |
| Постоянная форма ФП, n (%) | 9(47,4) | 4 (22,2) | 20(47,6) | 6(42,9) | 0,305 | 0,115 |
| Пароксизмальная форма ФП, n(%) | 6(31,6) | 6 (33,3) | 7(16,7) | 1(7,1) | 0,181 | 0,912 |
| БЛНПГ, n (%) | 10(52,6) | 3(16,7) | 23(54,8) | 9(64,3) | 0,011 | 0,022 |
| АГ в анамнезе, n (%) | 11(57,9) | 16 (88,9) | 29(69,0) | 11(78,6) | 0,183 | 0,034 |
| ФК по NYHA | 3,1±0,3 | 3,2±0,4 | 3,1±0,4 | 3,1±0,3 | 0,850 | 0,590 |

Данные представлены в виде средних значений со стандартным отклонением $M \pm sd$

p* - достоверность между всеми группами

p** - достоверность между группой мониторингования sST2 и стандартной группой

Во всех группах чаще встречались мужчины, при этом средний возраст пациентов статистически значимо не различался. Преобладающей этиологией развития ХСН являлась ИБС, кроме группы мониторингования NT-proBNP, в которой ИБС составила всего лишь 33,3%, в сравнении с группой стандартной терапии – 83,3%, $p < 0,05$, что также имеет отражение в показателях, включая перенесенный ИМ, ТБКА со стентированием и АКШ.

Таблица 5 – Инструментально-лабораторная характеристика включенных пациентов

| Характеристика | Группа мониторинга sST2 (n=19) | Группа стандартной терапии (n=18) | Группа мониторинга NT-proBNP (n=42) | Группа высокого риска (в период COVID-19) (n=14) | p* | p** |
|---|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|--|------------------|-------|
| V ЛП (мл) | 107,8±25,7 | 100,1±31,9 | 126,0±69,9 | 113,1±37,9 | 0,413 | 0,994 |
| КДО ЛЖ (мл) | 232,8±54,5 | 214,0±31,8 | 266,9±84,9 | 258,6±49,0 | 0,041 | 0,955 |
| КСО ЛЖ (мл) | 165,3±48,9 | 146,1±25,2 | 191,5±67,4 | 185,6±43,1 | 0,022 | 0,908 |
| ФВ ЛЖ (%) | 29,2±6,2 | 32,1±4,2 | 28,7±5,4 | 28,7±5,5 | 0,145 | 0,596 |
| САД, мм рт.ст. | 103,5±7,3 | 107,3±12,8 | 110,1±12,1 | 106,8±11,0 | 0,247 | 0,906 |
| ДАД, мм рт.ст. | 66,5±6,8 | 69,7±8,3 | 69,9±6,5 | 73,4±8,3 | 0,036 | 0,752 |
| Калий (ммоль/л) | 4,6 (4,1;5,0) | 4,7 (4,4; 5,2) | 4,8 (4,4; 5,0) | 4,8 (4,4; 4,9) | 0,704 | 0,724 |
| Натрий (ммоль/л) | 138,0 (135,0; 140,0) | 137,0 (133,5; 140,0) | 139,0 (138,0; 141,0) | 139,0 (132,0; 141,5) | 0,194 | 1 |
| Креатинин (мкмоль/л) | 114,9 (102,4; 139,0) | 110,5 (89,1; 128,8) | 99,2 (78,2; 113,4) | 115,5 (97,5; 143,3) | 0,298 | 0,969 |
| СКФ по СКD-EPI (мл/мин/1,73м ²) | 60,45 (41,81; 66,04) | 59,72 (48,70; 78,30) | 66,86 (57,57; 88,06) | 60,61 (43,36; 74,22) | 0,317 | 0,990 |
| NT-proBNP, пг/мл | 3776,00 (2469,00; 5582,00) | 3482,00 (1871,50; 7101,50) | 3005,05 (2252,50; 4447,00) | 4933,0 (2725,25; 7057,75) | 0,193 | 0,992 |
| sST2, нг/мл | 54,04 (38,51; 80,73) | 58,29 (46,82; 68,62) | 24,05 (20,94; 30,37) | 32,58 (20,15; 55,43) | <0,001 | 0,696 |
| вчТрТ, пг/мл | 34,47 (20,99; 52,54) | 23,45 (16,14; 40,70) | 25,00 (16,27; 35,93) | 25,05 (16,39; 39,69) | 0,456 | 0,281 |

Данные представлены представлены в виде средних значений со стандартным отклонением $M \pm sd$ и медианы с межквартильным размахом Med [Lq; Uq]

p* - достоверность между всеми группами

p** - достоверность между группой мониторинга sST2 и стандартной группой

Исходно пациенты группы мониторингования sST2 и группы стандартной терапии существенно не различались по основным клинико-функциональным характеристикам, кроме частоты проведения ТБКА со стентированием в анамнезе, наличия БЛНПГ и артериальной гипертензии (АГ) в анамнезе.

Исходно группа стандартной терапии и группа мониторингования NT-proBNP отличались по частоте наличия ожирения у пациентов (16,7% и 61,9%, $p=0,001$ соответственно), продолжительности существования симптомов ХСН ($1119,2\pm 1925,4$ дней и $2499,5\pm 2388,8$ дней, $p=0,034$ соответственно), наличия ПБЛНПГ (16,7% и 54,8%, $p=0,006$ соответственно).

Исходя из дизайна исследования, группы исходно закономерно отличались по уровню sST2, который был значимо выше у больных в группе мониторингования sST2 и группе стандартной терапии [$54,04(38,51;80,73)$ и $58,29(46,82;68,62)$ соответственно ($p=0,696$)], по сравнению с группой мониторингования NT-proBNP ($24,05(20,94;30,37)$ ($p<0,001$)). В свою очередь медиана концентрации NT-proBNP была высокой во всех группах и значимых межгрупповых различий выявлено не было.

Более подробная характеристика групп пациентов представлена в таблицах 4 и 5.

3.1. Изменение терапии ХСН за время наблюдения в группах высокого риска

В исследовании для лечения пациентов использовались лекарственные средства, рекомендованные для лечения ХСН. Исследование проходило в период 2018 года по 2022 год, за время которого были введены новые клинические рекомендации РФ [166]. В перечень препаратов для лечения ХСН дополнительно вошла группа ингибиторов SGLT2, которая назначалась пациентам в исследовании по мере внедрения этой группы лекарственных средств в клиническую практику. В связи с тем, что бóльшая часть пациентов была включена в исследование до 2020 года, ингибиторы SGLT2 были назначены лишь небольшой части пациентов, и

данные препараты принимали 5 (26,3%) пациентов в группе контроля sST2 и 4 (22,2%) пациента группы стандартной терапии ($p=0,772$ между группами).

При назначении иАПФ предпочтение отдавалось прежде всего эналаприлу, также назначались фозиноприл и периндоприл. Перерасчёты средних доз иАПФ происходили на эналаприл. Наиболее часто среди БРА использовались лозартан и кандесартан, при этом перерасчеты проводились на лозартан. Чаще из группы β -АБ использовался бисопролол, гораздо реже – карведилол и метопролол сукцинат. Среди АМКР чаще наблюдалось назначение спиронолактона, чем эплеренона.

Таблица 6.1 – Исходная терапия ХСН в группах пациентов «высокого риска».

| Лекарственный препарат | Группа мониторинга sST2 (n=19) | | Группа стандартной терапии (n=18) | | Группа мониторинга NT-proBNP (n=42) | | Группа высокого риска (COVID-19) (n=14) | |
|------------------------|--------------------------------|-----------|-----------------------------------|-----------|-------------------------------------|------------|---|-----------|
| | n (%) | мг/сут | n (%) | мг/сут | n (%) | мг/сут | n (%) | мг/сут |
| иАПФ | 14 (73,7) | 11,4±5,3 | 15 (83,3) | 9,8±5,2 | 21 (50) | 13,5±9,2 | 5 (35,7) | 12,0±4,5 |
| БРА II | 1 (5,3) | 25,0 | 2 (11,1) | 50,0±35,4 | 5 (11,9) | 52,5±28,5 | 0 | 0 |
| АРНИ | 4 (21) | 100±0 | 1 (5,6) | 300 | 16 (38,1) | 103,1±53,1 | 9 (64,3) | 94,4±39,1 |
| β -АБ | 16 (84,2) | 2,3±1,4 | 18 (100) | 3,4±2,7 | 40 (95,2) | 3,5±2,4 | 14 (100) | 3,0±1,7 |
| АМКР | 18 (94,7) | 44,4±10,7 | 18 (100) | 31,3±12,3 | 41 (97,6) | 44,2±20,2 | 14 (100) | 41,1±22,7 |
| Торасемид | 12 (63,2) | 10±5,2 | 12 (66,7) | 10,0±4,3 | 26 (61,9) | 10,6±3,6 | 8 (57,1) | 12,5±4,6 |
| Фуросемид | 15 (78,9) | 64,0±20,3 | 13 (72,2) | 58,5±26,4 | 29 (69) | 53,1±18,7 | 11 (78,6) | 69,1±36,2 |
| Дигоксин | 7 (36,8) | 0,18±0,1 | 4 (22,2) | 0,19±0,1 | 18 (42,9) | 0,16±0,1 | 6 (42,9) | 0,19±0,1 |
| Ивабрадин | 1 (5,3) | 10 | 0 | 0 | 6 (14,3) | 10,8±3,8 | 2 (14,3) | 12,5±3,5 |

Данные представлены представлены в виде средних значений со стандартным отклонением $M \pm sd$

Таблица 6.2 – Достоверность между группами по частоте назначения и средним дозам исходно

| Лекарственный препарат | p* | | p** | |
|------------------------|--------------|--------|-------|--------------|
| | n (%) | мг/сут | n (%) | мг/сут |
| иАПФ | 0,012 | 0,654 | 0,482 | 0,399 |
| БРА II | 0,521 | 0,298 | 0,521 | 0,221 |
| АРНИ | 0,002 | 0,313 | 0,174 | 0,046 |
| β-АБ | 0,118 | 0,612 | 0,083 | 0,499 |
| АМКР | 0,673 | 0,026 | 0,330 | 0,003 |
| Торасемид | 0,960 | 0,426 | 0,826 | 0,798 |
| Фуросемид | 0,832 | 0,302 | 0,638 | 0,388 |
| Дигоксин | 0,614 | 0,696 | 0,337 | 0,827 |
| Ивабрадин | 0,302 | 0,768 | - | - |

p* - достоверность между всеми группами

p** - достоверность между группой мониторинга sST2 и группой стандартной терапии

Исходные частота назначения и средние дозы групп лекарственных препаратов представлено в таблицах 6.1 и 6.2.

Оптимальную медикаментозную терапию большинство пациентов. Исходно частота назначения АРНИ превышала в группах мониторинга NT-proBNP и высокого риска (в период COVID-19) по сравнению с группами мониторинга sST2 и стандартной терапии ($p=0,002$), вместе с тем частота назначения иАПФ в группах мониторинга sST2 и стандартной терапии была выше, чем в группах мониторинга NT-proBNP и высокого риска (COVID-19) ($p=0,012$) (Таблицы 6.1 и 6.2, Рисунок 9). Достоверных межгрупповых различий по назначению БРА II не получено. При этом дозы основных групп препаратов были сопоставимы, за исключением дозы верошпирона, которая была выше в группе мониторинга sST2 в сравнении с группой стандартной терапии ($p=0,003$), и дозы АРНИ, которая выше в группе стандартной терапии, чем в группе мониторинга sST2 ($p=0,046$).

За 6 месяцев лечения чаще приходили на визит пациенты группы sST2–управляемой терапии, как по сравнению больными группы стандартной терапии –

7,1±2,3 vs 5,6±1,6 ($p=0,024$), так и мониторингования NT-proBNP (6,4±2,5) ($p=0,293$). Между группами мониторингования NT-proBNP и стандартной терапии разницы по количеству визитов пациентов за период наблюдения выявлено не было ($p=0,117$) (Рисунок 6).

Коррекция диуретической терапии у больных в группе мониторингования sST2 также проводилось чаще (2,5±1,6), как в сравнении с группой стандартной терапии (1,5±1,4, $p=0,047$), так и в сравнении с группой NT-proBNP–управляемой терапии (1,6±1,3, $p=0,031$) (Рисунок 6).

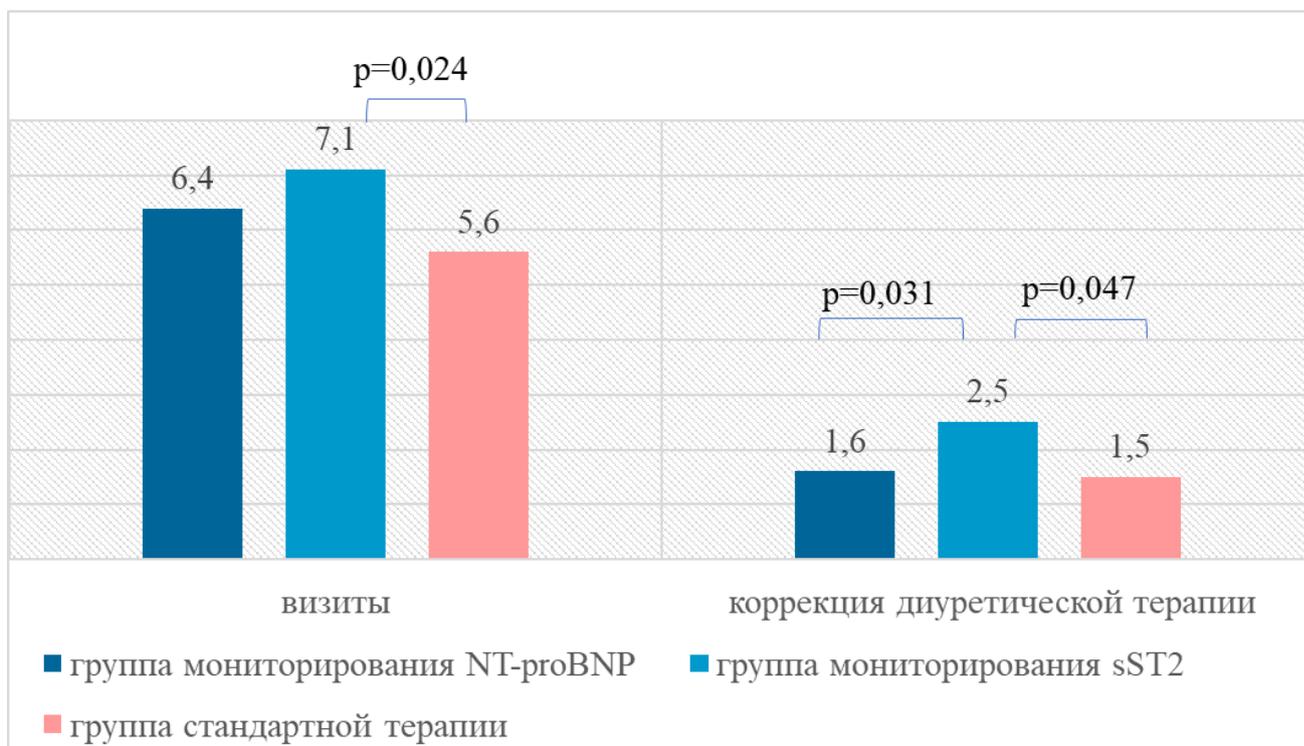


Рисунок 6 – Частота визитов и частота коррекции диуретической терапии.

В тоже время, в отношении основной терапии ХСН средние дозы, таких препаратов как иАПФ, БРА, АМКР и β -АБ у больных в группах sST2 и стандартной терапии к моменту завершения 6-месячного периода активной терапии не имели достоверных отличий (Таблица 7, Рисунок 9). Также не различалась частота назначения АРНИ и ингибиторов SGLT-2 больным групп мониторингования sST2 и стандартной терапии. Стоит еще раз подчеркнуть, что при титровании доз лекарственных препаратов не допускалось ухудшения параметров гемодинамики или функции почек [165,166].

К 6 месяцу лечения пациентов в группе мониторингования sST2 и стандартной терапии удалось значительно увеличить средние дозы иАПФ в пересчете на эналаприл с $11,4 \pm 5,3$ до $22,5 \pm 11,6$ ($p=0,006$) и с $9,8 \pm 5,2$ до $20,0 \pm 14,0$ ($p=0,016$) соответственно. За 6 месяцев лечения у больных в группе мониторингования sST2 было достигнуто статистически более значимое, в сравнении со стандартной терапией, увеличение доз сакубитрил/валсартана - на 137,5% против 16,7% соответственно, $p=0,003$ (Рисунок 8). Ограничение титрации доз бета-блокаторов было обусловлено достижением целевых значений ЧСС и появлением тенденции к брадикардии у больных в обеих группах наблюдения (Рисунок 16). Изменение доз АМКР у больных в исследуемых группах не было статистически значимым (Таблицы 7.1 и 7.2, Рисунок 8).

Таблица 7.1 – Терапия пациентов ХСН в группах высокого риска через 6 месяцев

| Лекарственный препарат | Группа мониторингования NT-proBNP (n=42) | | Группа мониторингования sST2 (n=19) | | Группа стандартной терапии (n=18) | | Группа высокого риска (COVID-19) (n=14) | |
|------------------------|--|-------------------|-------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|-------------------|---|------------------|
| | n (%) | мг/сут | n (%) | мг/сут | n (%) | мг/сут | n (%) | мг/сут |
| иАПФ | 12 (28,6) | $22,1 \pm 14,2$ | 8 (42,1) | $22,5 \pm 11,6$ | 11 (61,1) | $20,0 \pm 14,0$ | 5 (35,7) | $14,0 \pm 5,5$ |
| БРА II | 3 (7,1) | $66,7 \pm 38,2$ | 0 | 0 | 1 (5,6) | 75 | 0 | 0 |
| АРНИ | 27 (64,3) | $263,9 \pm 112,3$ | 11 (57,9) | $193,2 \pm 110,7$ | 6 (33,3) | $166,7 \pm 108,0$ | 9 (64,3) | $150,0 \pm 66,1$ |
| β -АБ | 40 (95,2) | $4,9 \pm 2,9$ | 14 (73,7) | $3,8 \pm 2,6$ | 18 (100) | $4,2 \pm 2,9$ | 13 (92,9) | $3,7 \pm 1,8$ |
| АМКР | 40 (95,2) | $42,8 \pm 13,2$ | 19 (100) | $40,8 \pm 14,3$ | 17 (94,4) | $36,8 \pm 21,4$ | 14 (100) | $42,0 \pm 23,3$ |
| Торасемид | 26 (61,9) | $11,5 \pm 5,2$ | 14 (73,7) | $12,1 \pm 7,0$ | 11 (61,1) | $10,0 \pm 3,9$ | 7 (50) | $11,4 \pm 3,8$ |
| Фуросемид | 25 (59,5) | $44,0 \pm 14,1$ | 10 (52,6) | $50,0 \pm 21,6$ | 13 (72,2) | $61,5 \pm 37,8$ | 10 (71,4) | $72,0 \pm 36,8$ |
| Дигоксин | 21 (50) | $0,15 \pm 0,1$ | 10 (52,6) | $0,16 \pm 0,1$ | 5 (27,8) | $0,18 \pm 0,1$ | 8 (57,1) | $0,17 \pm 0,1$ |
| Ивабрадин | 6 (14,3) | $10,8 \pm 3,8$ | 3 (15,8) | $8,3 \pm 2,9$ | 1 (5,6) | 10 | 1 (7,1) | 15 |

Данные представлены в виде средних значений со стандартным отклонением $M \pm sd$

Таблица 7.2 – Достоверность между группами по частоте назначения и средним дозам через 6 месяцев

| Лекарственный препарат | p* | | p** | |
|------------------------|--------------|--------------|--------------|--------|
| | n (%) | мг/сут | n (%) | мг/сут |
| иАПФ | 0,125 | 0,671 | 0,260 | 0,686 |
| БРА II | 0,509 | 1 | 0,311 | - |
| АРНИ | 0,152 | 0,019 | 0,142 | 0,641 |
| β -АБ | 0,016 | 0,358 | 0,019 | 0,690 |
| АМКР | 0,865 | 0,303 | 0,311 | 0,508 |
| Торасемид | 0,591 | 0,856 | 0,428 | 0,372 |
| Фуросемид | 0,554 | 0,061 | 0,231 | 0,400 |
| Дигоксин | 0,312 | 0,872 | 0,131 | 0,723 |
| Ивабрадин | 0,692 | 0,392 | 0,330 | 0,667 |

p* - достоверность между всеми группами

p** - достоверность между группой мониторинга sST2 и группой стандартной терапии

По завершению периода активного лечения пациенты групп мониторинга sST2 и NT-proBNP не имели значимых различий по достигнутым средним дозам основных, рекомендованных для лечения ХСН препаратов.

За 6 месяцев активного лечения у пациентов группы мониторинга NT-proBNP было достигнуто статистически значимое увеличение основных групп препаратов по лечению ХСН: средняя доза β -АБ увеличилась с $3,5 \pm 2,4$ мг до $4,9 \pm 2,9$ мг ($p=0,021$), иАПФ – с $13,5 \pm 9,2$ мг до $22,1 \pm 14,2$ мг ($p=0,042$), а средняя доза АРНИ с $103,1 \pm 53,1$ мг до $263,9 \pm 112,3$ мг ($p<0,001$). Причем увеличение средней дозы АРНИ было значимо более выраженным по сравнению с больными группы мониторинга sST2 ($p=0,044$) и стандартной терапии ($p=0,050$) (Рисунок 7).

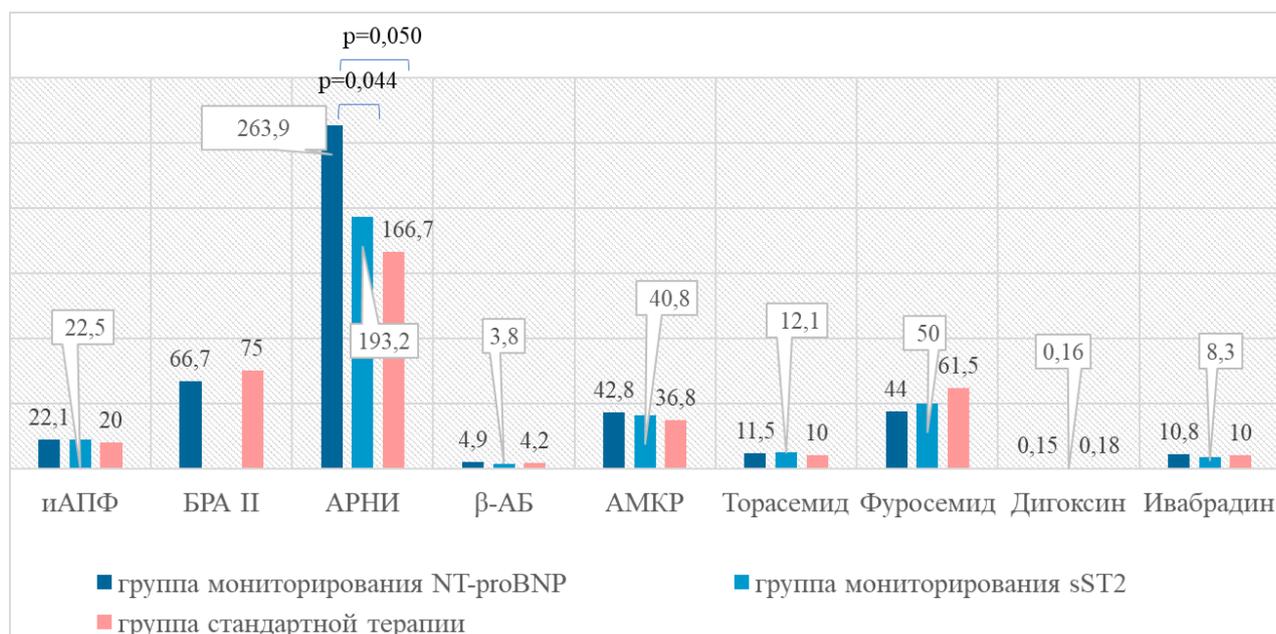


Рисунок 7 – Показатели средних доз лекарственных препаратов к 6 месяцу наблюдения, мг.

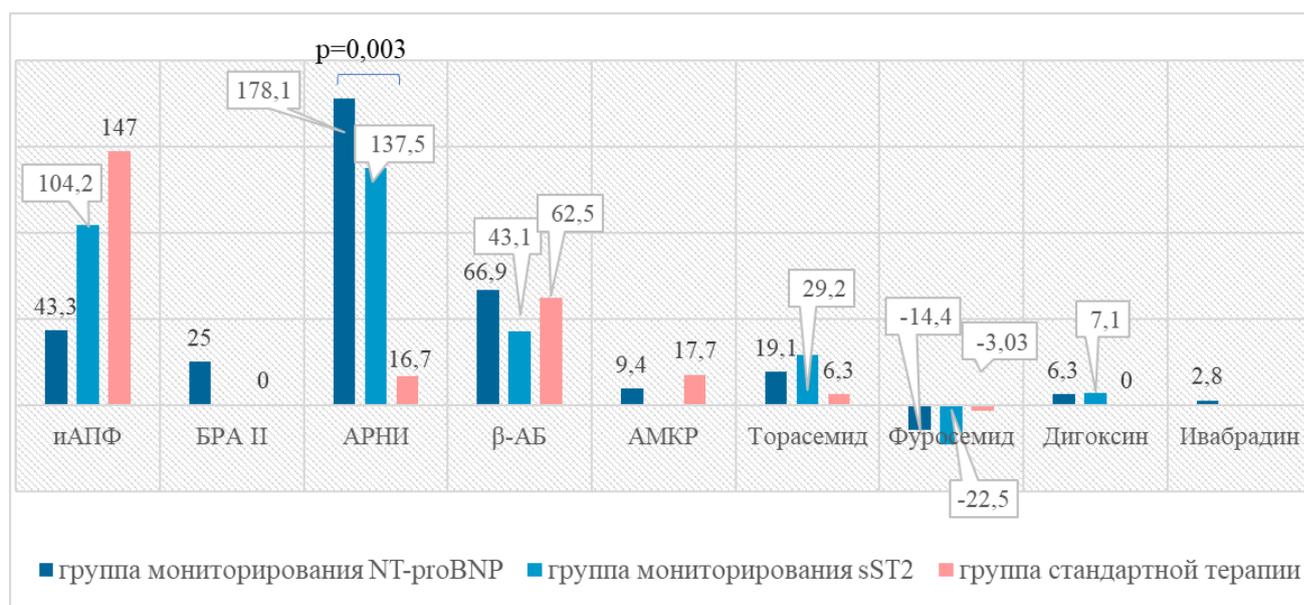


Рисунок 8 – Динамика средних доз лекарственных препаратов к 6 месяцу наблюдения, Δ%.

С целью оценки изменения доз петлевых диуретиков, был выполнен пересчет использованных в исследовании препаратов на фуросемид (10 мг торасемида = 40 мг фуросемида). Важно отметить, что к концу 6 месяцев наблюдения у пациентов групп мониторинга биомаркеров sST2 и NT-proBNP

отмечалось уменьшение потребности в петлевых диуретиках со снижением средней дозы фуросемида с $75,8 \pm 29,5$ до $62,1 \pm 39,4$ мг ($\Delta\% = -17,7\%$, $p=0,233$) и с $63,8 \pm 27,0$ до $54,8 \pm 31,3$ мг ($\Delta\% = -7,0\%$, $p=0,157$) соответственно. В группе стандартной терапии средняя доза петлевых диуретиков, пересчитанная на фуросемид, оставалась практически без изменений - $68,9 \pm 26,8$ мг исходно и $68,9 \pm 47,1$ мг через 6 месяцев лечения ($\Delta\% = -2,3\%$, $p=1$).

Таблица 8 – Средние дозы петлевых диуретиков и их изменение

| | Группа мониторинга NT-proBNP (n=42) | Группа мониторинга sST2 (n=19) | Группа стандартной терапии (n=18) | p | p* | p** |
|----------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-------|-------|-------|
| Исходно | $63,8 \pm 27,0$ | $75,8 \pm 29,5$ | $68,9 \pm 26,8$ | 0,530 | 0,124 | 0,439 |
| Через 6 месяцев | $54,8 \pm 31,3$ | $62,1 \pm 39,4$ | $68,9 \pm 47,1$ | 0,709 | 0,650 | 0,363 |
| $\Delta\%$ через 6 месяцев | $-7,0 \pm 50,3$ | $-17,7 \pm 40,3$ | $-2,3 \pm 58,6$ | 0,431 | 0,507 | 0,640 |

Данные представлены в виде средних значений со стандартным отклонением $M \pm sd$
 p - достоверность между группами мониторинга sST2 и стандартной терапии
 p* - достоверность между группами мониторинга sST2 и мониторинга NT-proBNP
 p** - достоверность между группами стандартной терапии и мониторинга NT-proBNP

Закономерно у пациентов в группе высокого риска, которые не смогли наблюдаться согласно протокола в период COVID-19, не выявляли статистически достоверных изменений дозировки лекарственных средств через 6 месяцев наблюдения (иАПФ, БРА, β -АБ, АМКР) отсутствовали, к тому же дозы препаратов оставались низкими и не достигали целевых значений, рекомендованных для лечения СН, уступая достигнутым средним дозам иАПФ у больных в группе мониторинга ST2 ($\Delta\% 20 \pm 45$ vs 104 ± 88 , $p=0,032$), а также степени увеличения средней дозы сакубитрил/валсартана у пациентов NT-proBNP-управляемой терапии ($\Delta\% 65 \pm 71$ vs 178 ± 114 , $p=0,016$).

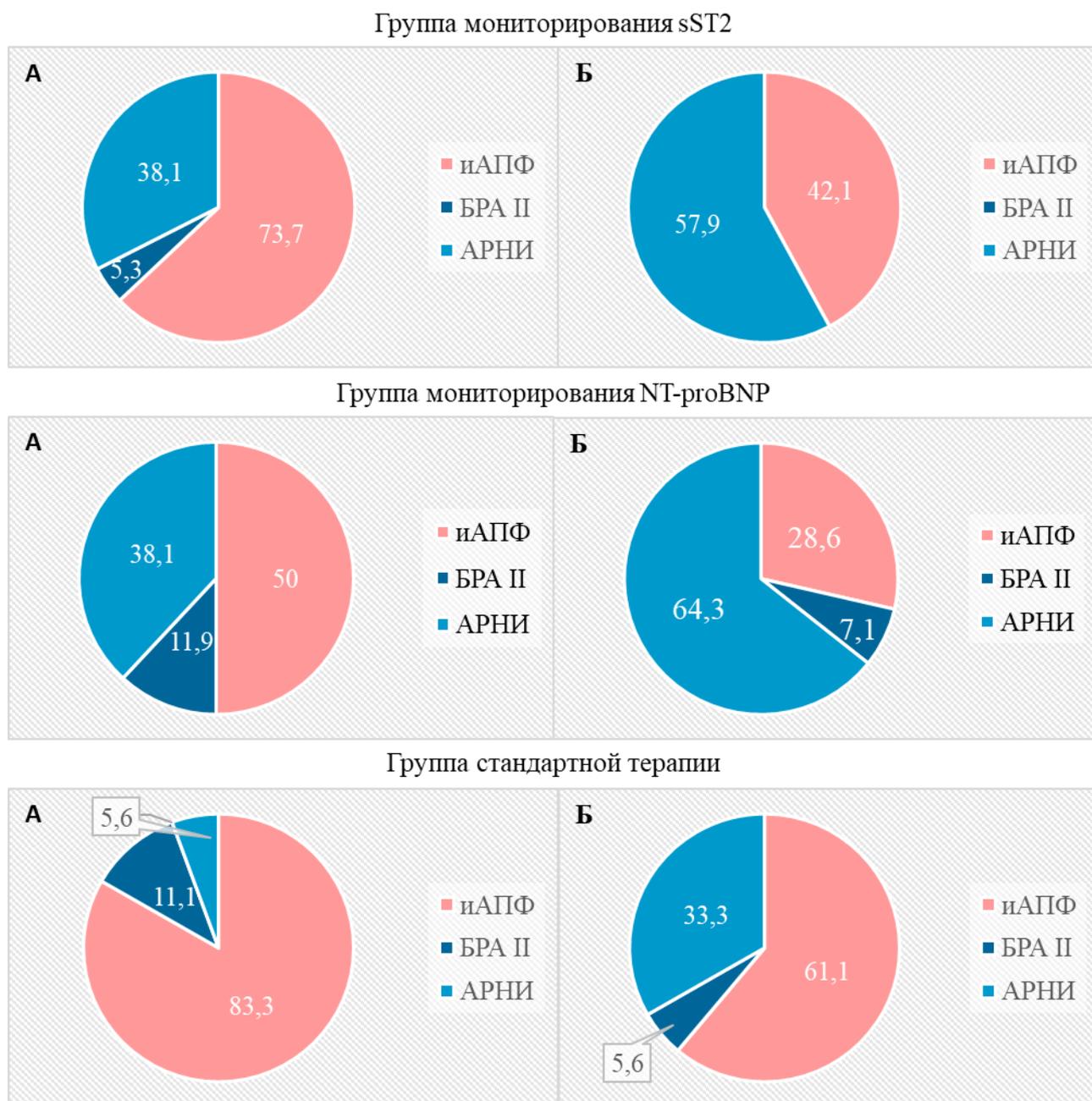


Рисунок 9 – Распределение иАПФ/БРА II/АРНИ в группах при включении (А) и на момент завершения активного лечения (Б).

Таким образом, группы мониторингования sST2 и NT-proBNP, а также стандартной терапии по завершению периода активного лечения не имели статистически значимых различий по достигнутым средним дозам рекомендованных для лечения ХСН основным группам лекарственных препаратов.

3.2. Изменение активности биомаркеров (sST2, NT-proBNP, вчТр-Т) за период активного лечения

На момент включения пациентов в исследование после компенсации симптомов СН, медиана концентрации sST2 у больных групп мониторинга sST2 и стандартной терапии значимо не различалась ($p=0,696$). За 6 месяцев активного лечения у больных в группе мониторинга sST2 было выявлено значимое снижение концентрации sST2 с 54,04(38,51;80,73) до 27,27(23,02;35,20) нг/мл ($\Delta\%=-43,3\%$, $p=0,001$), достигшее к 12 месяцу наблюдения уровня 26,62 (21,06;33,88) нг/мл ($\Delta\%=-47,6\%$, $p < 0,001$).

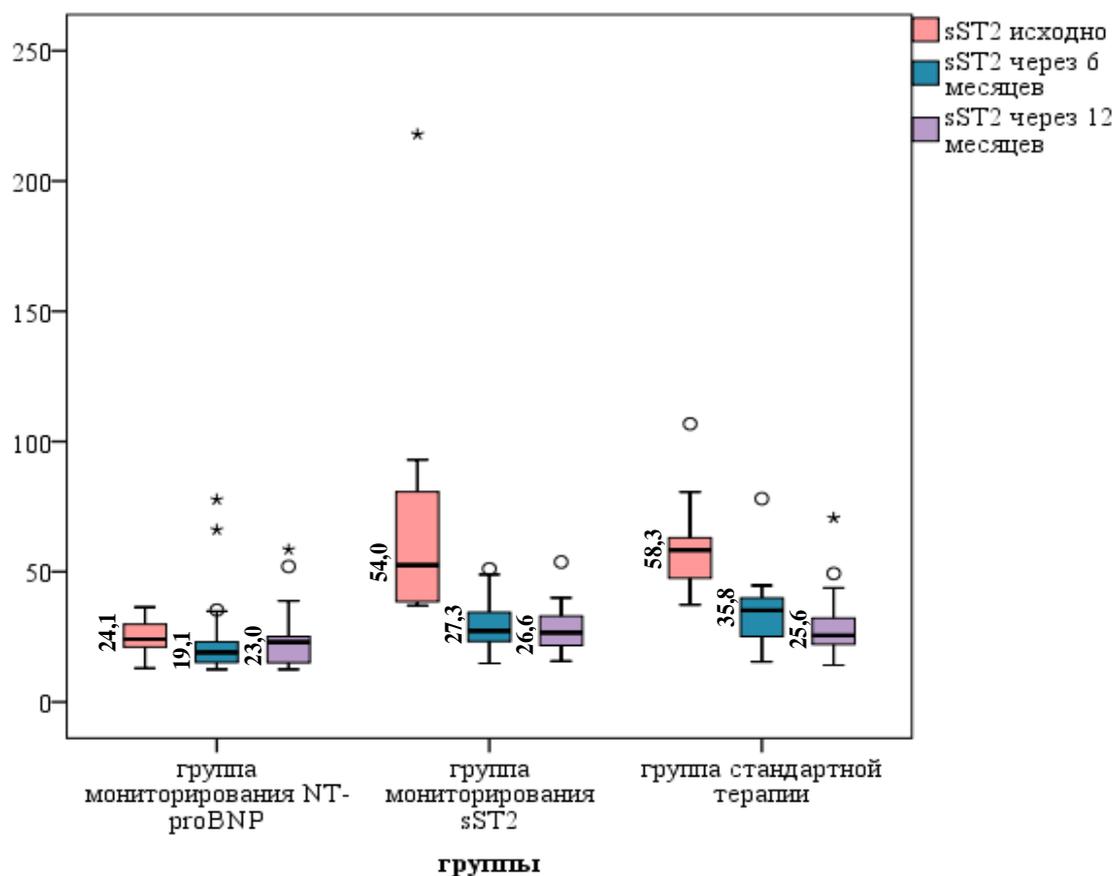


Рисунок 9.1 – Изменение концентрации sST2 у пациентов высокого риска за весь период наблюдения, (нг/мл).

В группе стандартной терапии также отмечалось значимое снижение концентрации sST2 с 58,29(46,82;68,62) до 35,76(25,67;41,29) нг/мл ($\Delta\%=-38,5\%$,

$p=0,001$) через 6 месяцев лечения, и до уровня 25,55 (22,04;35,09) нг/мл ($\Delta\%=-44,6\%$, $p<0,001$) через 12 месяцев наблюдения. Межгрупповые различия отсутствовали.

В группе мониторинга NT-proBNP при исходно невысокой концентрации sST2 степень снижения активности данного биомаркера к концу 6 месяцев наблюдения была менее выраженной: с 24,05(20,94;30,37) до 19,08(14,74;23,73) нг/мл ($\Delta(\%)=-5,96\%$, $p=0,375$), а к концу 12 месяцев концентрации sST2 увеличивались практически до исходного уровня - 23,00 (15,10; 25,34) нг/мл, ($\Delta(\%)=-3,3\%$, $p=0,393$) (Таблица 9, рисунки 9.1 и 9.2).

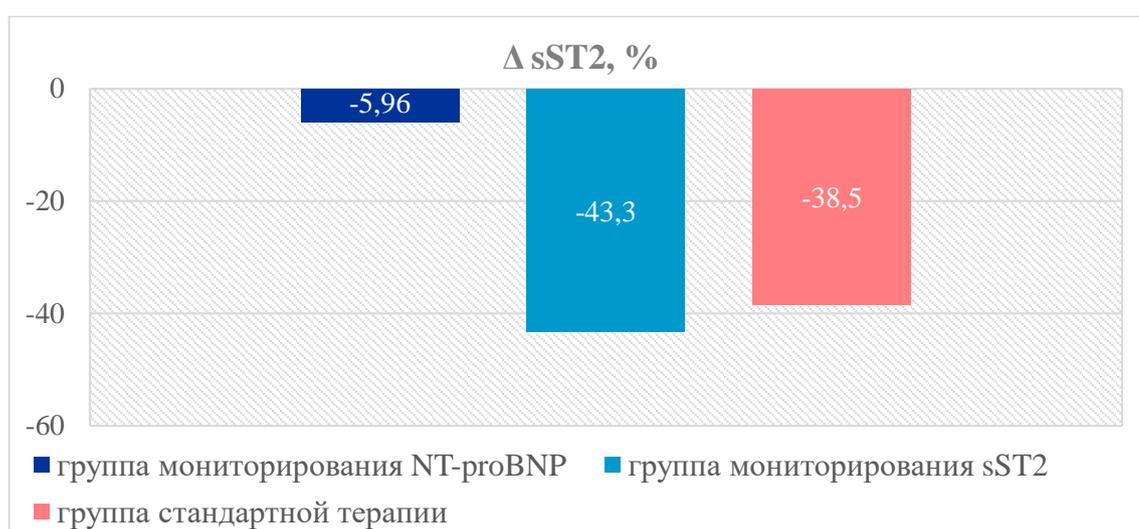


Рисунок 9.2 – Изменение концентрации sST2 у больных ХСН за 6 месяцев наблюдения, ($\Delta, \%$).

У больных в группе мониторинга sST2 за период активного лечения и наблюдения через 6 и 12 месяцев определяли статистически достоверное уменьшение значений NT-proBNP: с 3776,00(2469,00; 5582,00) пг/мл до 1854,00(871,53; 3751,00) пг/мл ($\Delta(\%)=-27,7$, $p=0,014$) через 6 месяцев и 2000,50(1043,38; 4270,25) пг/мл ($\Delta(\%)=-25,1$, $p=0,020$) через 12 месяцев. В группе сравнения в свою очередь снижение концентрации натрийуретического пептида было выявлено только за первые 6 месяцев: с 3482,00(1871,50; 7101,50) до 1894,00(1510,20; 3270,25) пг/мл ($\Delta(\%)=-31,9$, $p=0,006$), но за последующие 6

месяцев у пациентов было выявлено существенное увеличение значений NT-proBNP - до 2987,50(1814,25; 4406,75) пг/мл ($\Delta(\%)=9,4$, $p=0,069$) к концу периода наблюдения.

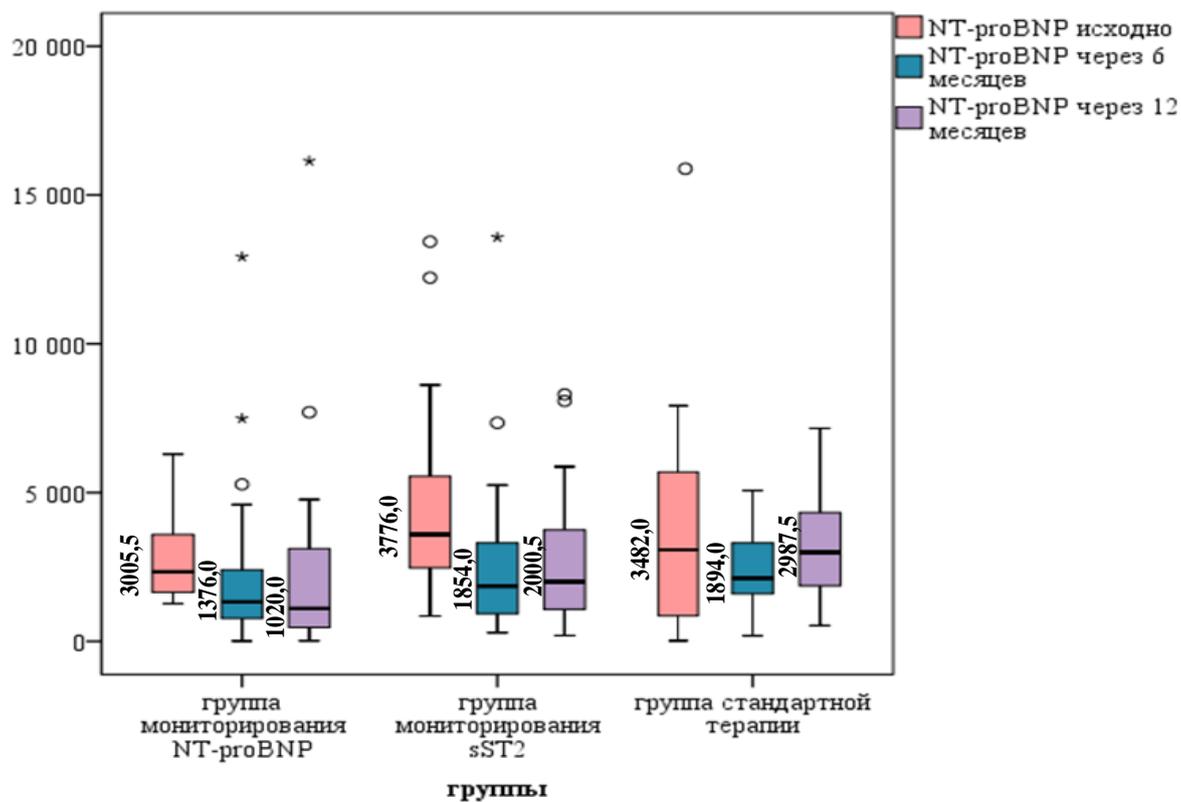


Рисунок 10.1 – Динамика концентрации NT-proBNP у пациентов высокого риска за весь период наблюдения, (пг/мл).

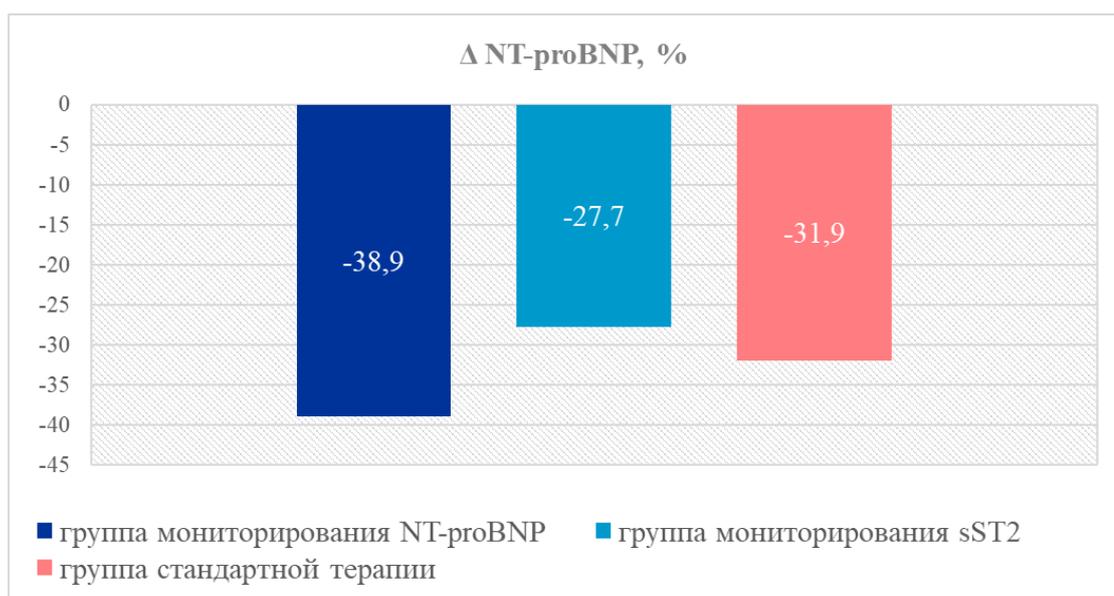


Рисунок 10.2 – Динамика концентрации NT-proBNP за 6 месяцев наблюдения, ($\Delta, \%$).

У пациентов NT-proBNP–управляемой терапии снижение уровня NT-proBNP также было значимым - с 3005,50(2252,50; 4447,00) до 1376,00(773,60; 2609,00) пг/мл ($\Delta(\%) = -38,9\%$, $p=0,004$) за первые 6 месяцев, и до 1020,00 (462,40; 3250,00) пг/мл ($\Delta(\%) = -38,5\%$, $p=0,001$) к концу 12 месяца наблюдения (Таблица 9, Рисунки 10.1 и 10.2).

Таблица 9.1 – Динамика концентраций биомаркеров у больных СН высокого риска через 6 месяцев

| Биомаркер | Исходно | 6 месяца | p | $\Delta(\%)$ |
|---|-------------------------------|-------------------------------|-------|--------------|
| Группа мониторингования sST2 (n=19) | | | | |
| NT-proBNP, пг/мл | 3776,00 (2469,00; 5582,00) | 1854,00 (871,53; 3751,00) | 0,014 | -27,7±82,7 |
| sST2, нг/мл | 54,04 (38,51;80,73) | 27,27 (23,02;35,20) | 0,001 | -43,3±31,6 |
| вчТрТ, пг/мл | 34,47 (20,99; 52,54) | 25,30 (16,20; 38,89) | 0,007 | -15,5±26,8 |
| Группа стандартной терапии (n=18) | | | | |
| NT-proBNP, пг/мл | 3482,00 (1871,50; 7101,50) | 1894,00 (1510,20; 3270,25) | 0,006 | -31,9±60,6 |
| sST2, нг/мл | 58,29 (46,82;68,62) | 35,76 (25,67;41,29) | 0,001 | -38,5±26,3 |
| вчТрТ, пг/мл | 23,45 (16,14;40,70) | 23,30 (15,50;25,56) | 0,293 | -14,7±22,8 |
| Группа мониторингования NT-proBNP (n=42) | | | | |
| NT-proBNP, пг/мл | 3005,5 (2252,50; 4447,00) | 1376,00 (773,60; 2609,00) | 0,001 | -38,9±56,1 |
| sST2, нг/мл | 24,05 (20,94;30,37) | 19,08 (14,74;23,73) | 0,375 | -5,96±56,2 |
| вчТрТ, пг/мл | 25,00 (16,27; 35,93) | 22,00 (13.38; 33,08) | 0,268 | 2,4±74,3 |

Данные представлены в виде медианы с межквартильным размахом Med [Lq; Uq]
p - достоверность между исходными данными и через 6 месяцев

Следует отметить, что достоверное снижение концентрации вчТрТ за 6 месяцев лечения происходило только у больных в группе мониторинга sST2 - с 34,47(20,99; 52,54) до 25,30(16,20; 38,89) пг/мл ($\Delta(\%)=-15,5$, $p=0,007$). Данная тенденция сохранялась и к концу 12 месяца наблюдения со дальнейшим снижением концентрации вчТрТ до 21,00 (15,78; 41,33) пг/мл, $p=0,004$. (таблицы 9.1 и 9.2).

Таблица 9.2 – Динамика концентраций биомаркеров у больных СН высокого риска через 12 месяцев

| Биомаркер | Исходно | 12 месяцев | p* | $\Delta(\%)*$ |
|--|-------------------------------|-------------------------------|--------|---------------|
| Группа мониторинга sST2 (n=19) | | | | |
| NT-proBNP, пг/мл | 3776,00 (2469,00; 5582,00) | 2000,50 (1043,38;4270,25) | 0,020 | -25,1±62,3 |
| sST2, нг/мл | 54,04 (38,51;80,73) | 26,62 (21,06;33,88) | <0,001 | -47,6±26,3 |
| вчТрТ, пг/мл | 34,47 (20,99; 52,54) | 21,00 (15,78;41,33) | 0,004 | -19,3±23,3 |
| Группа стандартной терапии (n=18) | | | | |
| NT-proBNP, пг/мл | 3482,00 (1871,50; 7101,50) | 2987,50 (1814,25; 4406,75) | 0,069 | 9,4±120,4 |
| sST2, нг/мл | 58,29 (46,82;68,62) | 25,55 (22,04;35,09) | <0,001 | -44,6±27,9 |
| вчТрТ, пг/мл | 23,45 (16,14;40,70) | 21,80 (18,23; 26,33) | 0,079 | -9,8±35,9 |
| Группа мониторинга NT-proBNP (n=42) | | | | |
| NT-proBNP, пг/мл | 3005,5 (2252,50; 4447,00) | 1020,00 (462,40;3250,00) | 0,001 | -38,5±65,2 |
| sST2, нг/мл | 24,05 (20,94;30,37) | 23,00 (15,10; 25,34) | 0,393 | -3,3±46,9 |
| вчТрТ, пг/мл | 25,00 (16,27; 35,93) | 20,20 (11,90;32,10) | 0,570 | -2,9±69,5 |

Данные представлены в виде медианы с межквартильным размахом Med [Lq; Uq]
p*- достоверность между исходными данными и через 12 месяцев

Ежемесячное изменение значений sST2 и NT-proBNP у пациентов sST2–управляемой терапии, представлено на рисунке 11, а на рисунке 12 изменение – у пациентов группы стандартной терапии. Важно отметить практически параллельное снижение обоих биомаркеров в группе мониторинга sST2.

В тоже время в группе стандартной терапии отмечались периоды повышения как sST2 и NT-proBNP, при этом повышение sST2 отмечалось заблаговременно на визите, предшествующем развитию развернутой клиники декомпенсации ХСН, наибольшее количество которой пришлось на первые 4 месяца.

За 6 месяцев наблюдения у пациентов группы стандартной терапии было зарегистрировано 15 эпизодов ККТ. В 14 случаях (93%) значимое повышение концентрации sST2 (в среднем на $82,1 \pm 37\%$) предшествовало развитию неблагоприятного события не менее чем за 3 недели (в среднем $25,9 \pm 17,6$ дней), в отличие от NT-proBNP, повышение уровня которого наблюдалось намного позже - в среднем за $8,9 \pm 18,1$ дней до развития декомпенсации ($p=0,014$).

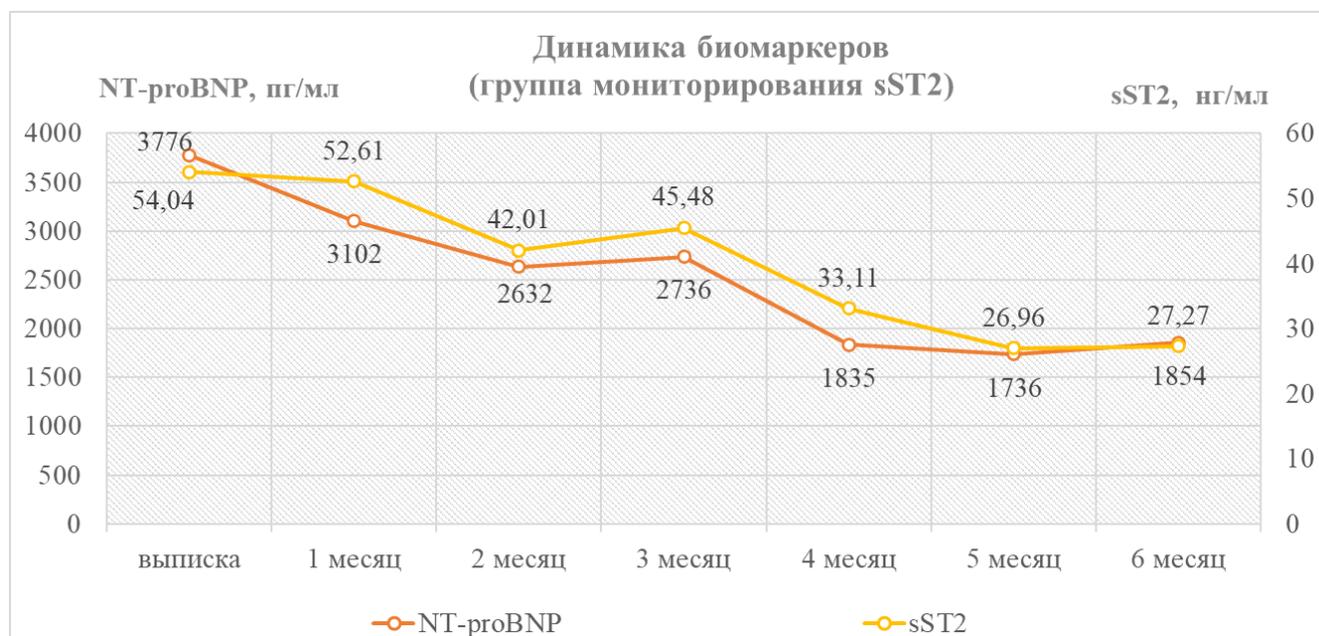


Рисунок 11 – Динамика концентрации sST2 и NT-proBNP у пациентов группы мониторинга sST2 за 6 месяцев наблюдения. Данные представлены в виде медианы Med.

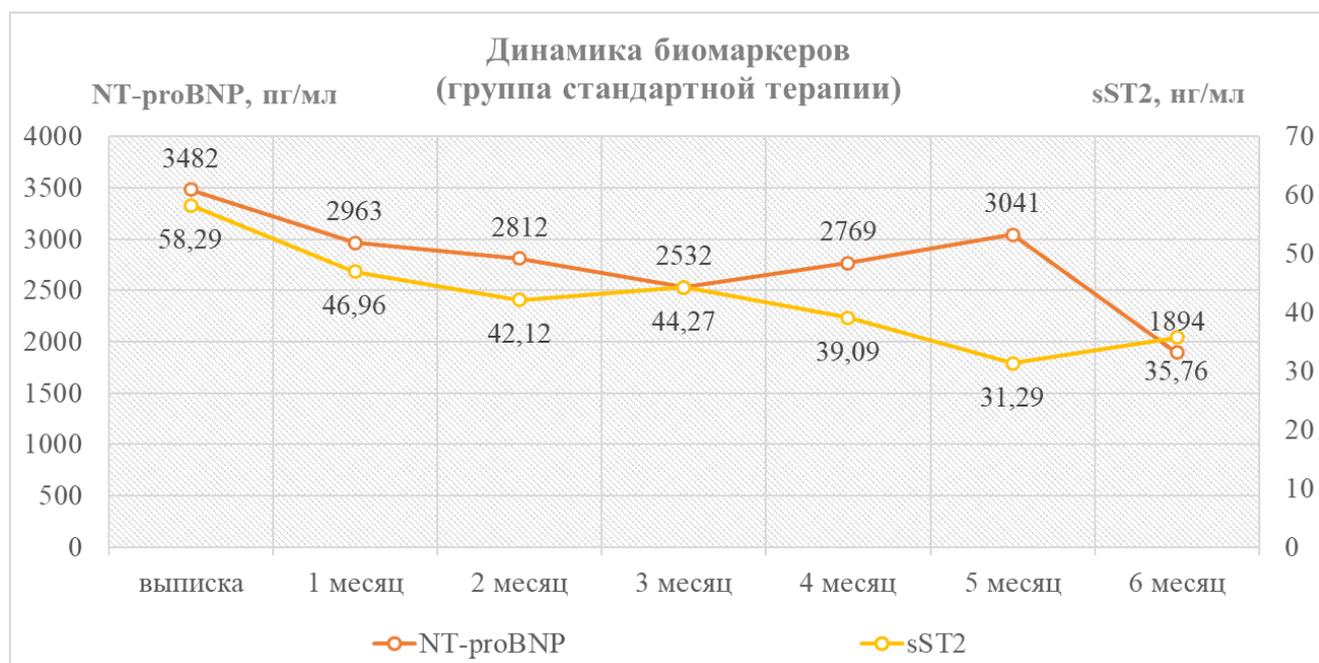


Рисунок 12 – Динамика концентрации sST2 и NT-proBNP у пациентов группы стандартной терапии за 6 месяцев наблюдения. Данные представлены в виде медианы Med.

В связи с тем, что у больных в группах высокого риска летальные исходы были зафиксированы на ранних сроках наблюдения, эти пациенты были исключены из анализа при оценке достижения запланированных в исследовании целевых уровней sST2 и NT-proBNP. В итоге, у 72,2% (n=13) больных в группе мониторинга sST2 удалось достичь целевых значений sST2 и/или снижения уровня пептида более чем на 30% против 68,8% (n=11) пациентов группы стандартной терапии (p=0,827). В свою очередь в группе мониторинга sST2 снижение NT-proBNP менее 1000 пг/мл и/или на 50% и более удалось достичь у 11 пациентов (61,1%) против 8 пациентов (50%) группы стандартной терапии (p=0,521). В группе мониторинга NT-proBNP целевое значение соответствующего биомаркера достигнуто к концу периода «активного» лечения у 20 пациентов (57,1%).

3.3. Изменение клинко-функционального состояния, параметров эхокардиографии и качества жизни и на фоне терапии

3.3.1. Изменение клинического состояния на фоне терапии

Улучшение клинического состояния (согласно ШОКС, приложение 2) зафиксировано у больных во всех группах высокого риска, но только в группе стандартного лечения данные изменения были не значимыми (с $4,1 \pm 1,1$ баллов до $2,9 \pm 2,6$, $p=0,083$) к 6-му месяцу терапии. В то же время, количество баллов у больных в группе мониторингования sST2 не только достоверно снижалось через 6 месяцев лечения (с $4,6 \pm 1,3$ до $2,6 \pm 1,4$ баллов, $p<0,001$), но достигнутый эффект в отношении клинического улучшения сохранялся у пациентов и к 12 месяцу наблюдения - $2,7 \pm 2,4$ баллов, $p=0,005$.

Аналогичная динамика улучшения клинического состояния по данным ШОКС была выявлена и у пациентов NT-proBNP-управляемой терапии, снижение баллов составило с $3,6 \pm 1,0$ до $1,9 \pm 1,4$ баллов ($p<0,001$) и $2,2 \pm 2,2$ баллов ($p<0,001$), соответственно через 6 и 12 месяцев наблюдения.

3.3.2. Изменение показателей функционального состояния на фоне терапии

Помимо улучшения клинического состояния пациентов, достигнуто улучшение функционального статуса в результате проводимого лечения, что отражается в увеличении дистанции при прохождении ТШХ. Значимое увеличение дистанции по результатам ТШХ продемонстрировали как пациенты группы мониторингования sST2 (с $320,3 \pm 126,7$ до $429,4 \pm 108,9$, $p=0,008$, $\Delta(\%)=44,7\%$), так и группы стандартной терапии (с $337,3 \pm 103,9$ до $428,1 \pm 102,7$, $p=0,019$, $\Delta(\%)=40,1\%$), с сохранением и даже нарастанием положительной динамики к 12 месяцу наблюдения – до $428,5 \pm 106,6$ ($p=0,008$) и до $445,4 \pm 102,7$ ($p=0,007$), соответственно. Менее выраженное увеличение дистанции ТШХ были достигнуты в группе

контроля NT-proBNP: с $367,4 \pm 108,8$ до $451,6 \pm 117,5$ ($\Delta(\%)=23,7\%$, $p=0,002$) через 6 месяцев и до $445,3 \pm 128,3$ ($\Delta(\%)=24,6\%$, $p=0,007$) к 12 месяцу наблюдения. И, хотя эффект увеличения дистанции ТШХ у больных в группе мониторингования sST2 был более заметным, он не превосходил статистически достоверно у больных в группе стандартной терапии ($p=0,790$), и в группе мониторингования NT-proBNP ($p=0,330$) (Рисунок 13).

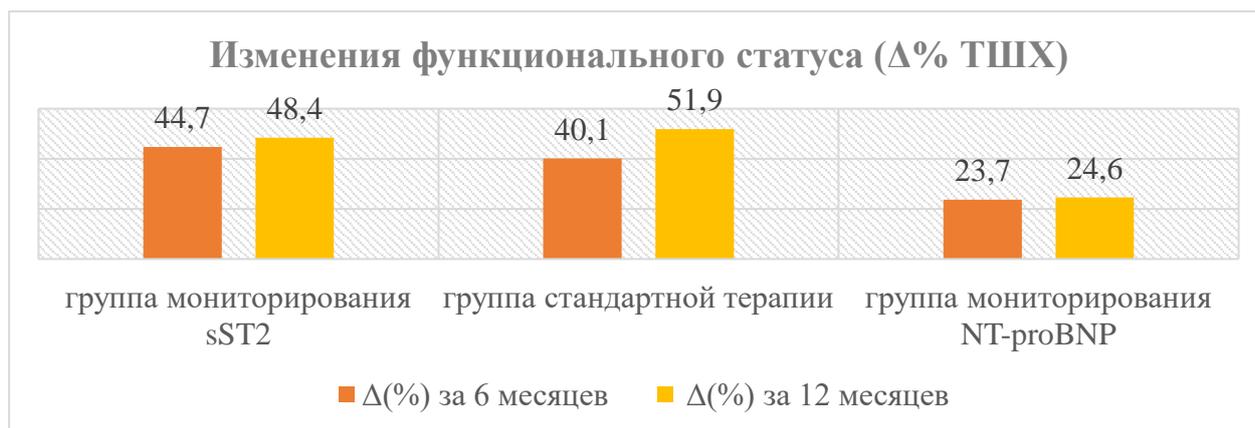


Рисунок 13 – Динамика дистанции ТШХ у пациентов высокого риска на фоне лечения, ($\Delta\%$).

3.3.3. Изменение качества жизни на фоне терапии

Изменение качества жизни пациентов через 6 месяцев по Миннесотскому опроснику (Приложение 3) было значимым у больных всех групп высокого риска, однако к 12 месяцу наблюдения статистически значимое снижение баллов было отмечено только в группе мониторингования sST2 ($45,9 \pm 19,7$ до $23,1 \pm 11,8$, $p < 0,001$) и у пациентов NT-proBNP–управляемой терапии ($54,2 \pm 18,6$ до $25,4 \pm 19,7$, $p < 0,001$).

Согласно данным первой части опросника EQ-5D-5L (Приложение 4), по сравнению с группой стандартного лечения (с $11,0 \pm 3,9$ до $9,9 \pm 3,8$, $p=0,430$) у больных группы мониторингования sST2 значимое улучшение качества жизни (с $10,1 \pm 3,1$ до $8,2 \pm 2,1$, $p=0,037$) было достигнуто через 12 месяцев наблюдения ($p=0,037$).

Таблица 10.1 – Динамика качества жизни и клинико-функциональных параметров у пациентов высокого риска через 6 месяцев

| Показатели | Исходно | 6 месяца | p | Δ(%) |
|--|-------------|-------------|--------|------------|
| Группа мониторингования sST2(n=19) | | | | |
| ФК | 3,1±0,3 | 1,9±0,4 | <0,001 | -36,1±14,3 |
| ШОКС, баллы | 4,6±1,3 | 2,6±1,4 | <0,001 | -41,0±36,4 |
| EQ-5D, баллы | 10,1±3,1 | 8,8±3,2 | 0,218 | -8,0±31,5 |
| проценты | 64,4±19,0 | 69,9±17,1 | 0,362 | 10,5±19,2 |
| MLHFQ, баллы | 45,9±19,7 | 25,7±14,2 | 0,001 | -32,0±42,8 |
| ТШХ, м | 320,3±126,7 | 429,4±108,9 | 0,008 | 44,7±60,6 |
| Группа стандартной терапии(n=18) | | | | |
| ФК | 3,2±0,4 | 1,9±0,6 | <0,001 | -40,6±21,1 |
| ШОКС, баллы | 4,1±1,1 | 2,9±2,6 | 0,083 | -22,4±86,3 |
| EQ-5D, баллы | 11,0±3,9 | 9,3±2,9 | 0,163 | -12,4±21 |
| проценты | 54,8±20,7 | 69,1±19,2 | 0,045 | 41,5±76,0 |
| MLHFQ, баллы | 52,3±24,9 | 30,4±22,1 | 0,011 | -41,5±41,3 |
| ТШХ, м | 337,3±103,9 | 428,1±102,7 | 0,019 | 40,1±54,1 |
| Группа мониторингования NT-proBNP(n=42) | | | | |
| ФК | 3,1±0,4 | 1,9±0,5 | <0,001 | -38,6±18,0 |
| ШОКС, баллы | 3,6±1,0 | 1,9±1,4 | <0,001 | -46,0±36,5 |
| EQ-5D, баллы | 10,6±3,4 | 8,9±3,0 | 0,024 | -9,0±34,4 |
| проценты | 60,2±15,1 | 68,6±21,3 | 0,055 | 19,6±44,4 |
| MLHFQ, баллы | 54,2±18,6 | 27,8±20,0 | <0,001 | -43,2±40,4 |
| ТШХ, м | 367,4±108,8 | 451,6±117,5 | 0,002 | 23,7±29,5 |

Данные представлены в виде средних значений со стандартным отклонением $M \pm sd$
 p - достоверность между исходными данными и через 6 месяцев

Согласно данным второй части опросника EQ-5D-5L за 6 месяцев качество жизни улучшилось в группе стандартной терапии (с $54,8 \pm 20,7$ до $69,1 \pm 19,2$, $p=0,045$), в то время как в группе мониторингования sST2 динамика была не значима ($p=0,362$), что, возможно, связано с более высокими исходными баллами у больных этой группы - $64,4 \pm 19,0$. К 12 месяцу наблюдения тенденция к улучшению качества жизни сохранялась в группе мониторингования sST2, в то время как у больных в группе стандартной терапии она была противоположной (Таблицы 10.1 и 10.2). У пациентов NT-proBNP-управляемой терапии качество жизни к 12 месяцу наблюдения достоверно улучшалось как по результатам обеих частей EQ-5D опросника, так и по баллам опросника MLHFQ (Таблицы 10.1 и 10.2).

Таблица 10.2 – Динамика клинико-функциональных параметров и качества жизни у пациентов риска через 12 месяцев

| Показатели | Исходно | 12 месяца | p* | Δ(%) |
|--|-------------|-------------|--------|------------|
| Группа мониторингования sST2(n=19) | | | | |
| ФК | 3,1±0,3 | 2,0±0,5 | <0,001 | -34,3±16,6 |
| ШОКС, баллы | 4,6±1,3 | 2,7±2,4 | 0,005 | -38,8±57,5 |
| EQ-5D, баллы | 10,1±3,1 | 8,2±2,1 | 0,037 | -11,4±27,4 |
| проценты | 64,4±19,0 | 72,8±16,6 | 0,162 | 18,9±36,4 |
| MLHFQ, баллы | 45,9±19,7 | 23,1±11,8 | <0,001 | -30,5±64,6 |
| ТШХ, м | 320,3±126,7 | 428,5±106,6 | 0,008 | 48,4±78,5 |
| Группа стандартной терапии(n=18) | | | | |
| ФК | 3,2±0,4 | 1,9±0,9 | <0,001 | -40,5±31,8 |
| ШОКС, баллы | 4,1±1,1 | 3,1±2,6 | 0,150 | -15,1±81,3 |
| EQ-5D, баллы | 11,0±3,9 | 9,9±3,8 | 0,430 | -5,7±20,0 |
| проценты | 54,8±20,7 | 65,0±24,0 | 0,207 | 18,5±38,2 |
| MLHFQ, баллы | 52,3±24,9 | 36,1±26,3 | 0,085 | -32,4±44,5 |
| ТШХ, м | 337,3±103,9 | 445,4±102,7 | 0,007 | 51,9±55,6 |
| Группа мониторингования NT-proBNP(n=42) | | | | |
| ФК | 3,1±0,4 | 1,9±0,9 | <0,001 | -37,1±28,3 |
| ШОКС, баллы | 3,6±1,0 | 2,2±2,2 | <0,001 | -40,5±56,9 |
| EQ-5D, баллы | 10,6±3,4 | 8,9±3,3 | 0,033 | -14,3±32,1 |
| проценты | 60,2±15,1 | 68,8±19,4 | 0,034 | 23,8±43,2 |
| MLHFQ, баллы | 54,2±18,6 | 25,4±19,7 | <0,001 | -50,1±38,9 |
| ТШХ, м | 367,4±108,8 | 445,3±128,3 | 0,007 | 24,6±38,7 |

Данные представлены в виде средних значений со стандартным отклонением M±sd
p*- достоверность между исходными данными и через 12 месяцев

3.3.4. Изменение объемов левых отделов сердца и параметров систолической функции на фоне терапии

По сравнению с контрольной группой значимое уменьшение объемов ЛЖ в абсолютных цифрах за 6 месяцев лечения [КДО на -9,1±29,1мл (p=0,204), а КСО на -19,7±31,5мл (p=0,017)] и увеличение ФВ ЛЖ в абсолютных цифрах на 7,1±8,9% (с 29,2±6,2 до 36,1±8,8, p=0,003) было выявлено у больных в группе мониторингования sST2. Причем, межгрупповые различия с группой стандартной терапии имели место как для изменения ФВ ЛЖ в абсолютных цифрах (p=0,044), так и в

относительных ($p=0,035$), и отсутствовали для изменения объемов ЛЖ (таблицы 11.1 и 11.2, рисунок 14 и 15).

Таблица 11.1 – Динамика параметров эхокардиографии у пациентов высокого риска через 6 месяцев.

| Показатель | Исходно | 6 месяца | p | $\Delta(\%)$ |
|--|------------|------------|--------|--------------|
| Группа мониторингования sST2 (n=19) | | | | |
| V ЛП, мл | 107,8±25,7 | 93,8±38,6 | 0,045 | -13,4± 26,9 |
| КДО, мл | 232,8±54,5 | 224,1±62,6 | 0,204 | -3,8± 12,8 |
| КСО, мл | 165,3±48,9 | 146,2±58,7 | 0,017 | -12,0±17,9 |
| ФВ ЛЖ, % | 29,2±6,2 | 36,1±8,8 | 0,003 | 28,5±39,1 |
| Группа стандартной терапии (n=18) | | | | |
| V ЛП, мл | 100,1±31,9 | 97,4±33,9 | 0,846 | 2,0± 29,3 |
| КДО, мл | 214,0±31,8 | 209,7±29,2 | 0,542 | -0,9± 12,5 |
| КСО, мл | 146,1±25,2 | 137,8±27,0 | 0,123 | -5,9±16,1 |
| ФВ ЛЖ, % | 32,1±4,2 | 34,3±6,5 | 0,214 | 6,0±16,0 |
| Группа мониторингования NT-pro-BNP (n=42) | | | | |
| V ЛП, мл | 126,0±69,9 | 107,5±58,2 | 0,031 | -7,3± 28,6 |
| КДО, мл | 266,9±84,9 | 251,2±87,8 | 0,029 | -6,2± 19,3 |
| КСО, мл | 191,5±67,4 | 168,4±71,7 | 0,004 | -12,7±21,6 |
| ФВ ЛЖ, % | 28,7±5,4 | 34,6±7,9 | <0,001 | 20,9±29,0 |

Данные представлены в виде средних значений со стандартным отклонением $M\pm sd$
 p - достоверность между исходными данными и через 6 месяцев

Через 12 месяцев наблюдения в группе мониторингования sST2 увеличение ФВ ЛЖ сохранялось на уровне $+6,4\pm 8,5\%$, $p=0,006$, а в группе стандартной терапии оно также стало статистически значимым - $+3,4\pm 5,3\%$, $p=0,033$ ($p=0,227$).

Значимое уменьшение объема ЛП за полгода лечения было выявлено у больных в группе мониторингования sST2 ($-13,4\pm 26,9\%$, $p=0,045$), в то время как в группе стандартной терапии практически без изменений ($+2,0\pm 29,3$, $p=0,846$) без достоверной разницы между группами ($p=0,144$). К концу периода наблюдения данная тенденция стала еще более выраженной – снижение объема ЛП в группе мониторингования sST2 составило $14,3\pm 28,9\%$ ($p=0,028$), в свою очередь в группе стандартной терапии – на $2,7\pm 24,0\%$ ($p=0,310$).

Таблица 11.2 – Динамика параметров эхокардиографии у пациентов высокого риска через 12 месяцев.

| Показатель | Исходно | 12 месяцев | p* | Δ(%)* |
|--|------------|------------|--------|------------|
| Группа мониторингования sST2 (n=19) | | | | |
| V ЛП, мл | 107,8±25,7 | 91,5±36,3 | 0,028 | -14,3±28,9 |
| КДО, мл | 232,8±54,5 | 229,9±77,4 | 0,791 | -1,5±20,2 |
| КСО, мл | 165,3±48,9 | 153,1±68,8 | 0,225 | -8,3±23,8 |
| ФВ ЛЖ, % | 29,2±6,2 | 35,4±8,2 | 0,006 | 26,0±36,3 |
| Группа стандартной терапии (n=18) | | | | |
| V ЛП, мл | 100,1±31,9 | 95,9±29,8 | 0,310 | -2,7±24,0 |
| КДО, мл | 214,0±31,8 | 220,9±31,5 | 0,545 | 3,1±12,9 |
| КСО, мл | 146,1±25,2 | 143,5±24,5 | 0,319 | -3,6±16,5 |
| ФВ ЛЖ, % | 32,1±4,2 | 35,0±5,7 | 0,033 | 11,4±16,9 |
| Группа мониторингования NT-pro-BNP (n=42) | | | | |
| V ЛП, мл | 126,0±69,9 | 107,6±66,9 | 0,091 | -8,6±29,8 |
| КДО, мл | 266,9±84,9 | 240,8±84,5 | 0,010 | -8,6±20,5 |
| КСО, мл | 191,5±67,4 | 158,7±71,2 | 0,003 | -15,5±27,0 |
| ФВ ЛЖ, % | 28,7±5,4 | 36,8±10,3 | <0,001 | 29,2±39,8 |

Данные представлены в виде средних значений со стандартным отклонением M±sd
p*- достоверность между исходными данными и через 12 месяцев

У пациентов NT-proBNP–управляемой терапии также было выявлено уменьшение объемов ЛЖ через 6 и 12 месяцев наблюдения: КДО - на 20,4±52,8 мл (p=0,029) и 28,4±59,7 мл (p=0,01) соответственно (p=0,024 по сравнению с контролем), а КСО – на 26,9±51,0 мл (p=0,004) и на 33,4±59,1 мл (p=0,003), соответственно. Параллельно с уменьшением объемов ЛЖ увеличивалась сократимость миокарда ЛЖ, что нашло отражение в увеличении ФВ ЛЖ на 5,5±7,6% (p<0,001) и 7,7±10,5% (p<0,001) соответственно через 6 и 12 месяцев наблюдения, p=0,022 и p=0,037 по сравнению с контролем (Рисунок 15). Помимо этого, через 6 месяцев лечения отмечалось уменьшение объема ЛП на 10,9±28,7 мл (p=0,031), но по завершению исследования, в отличие от группы мониторингования sST2, достоверной динамики этого параметра выявлено не было (Δ=-9,7±32,1мл, p=0,091).

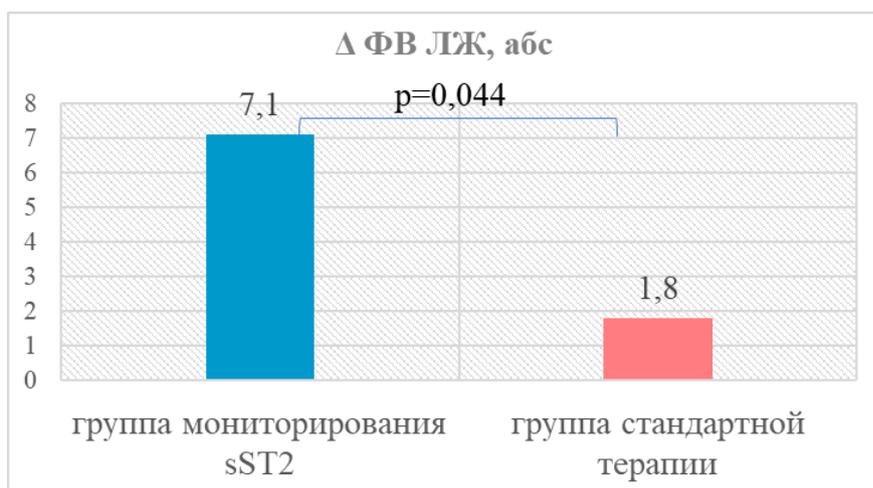


Рисунок 14 – Динамика ФВ ЛЖ на фоне лечения за 6 месяцев (Δ, абс значение).

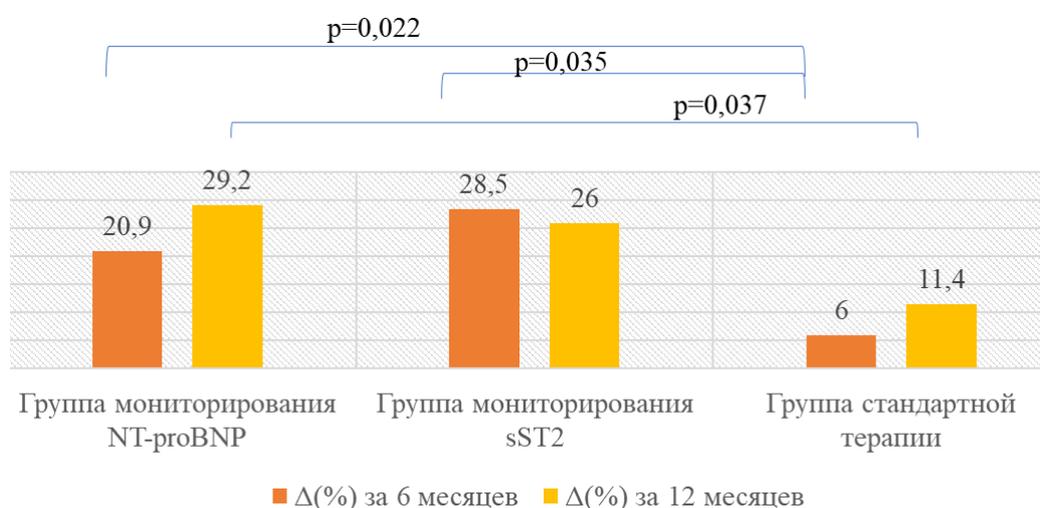


Рисунок 15 – Динамика ФВ ЛЖ у больных ХСН за 6 и 12 месяцев (Δ, %).

3.4. Оценка безопасности терапии проводимой терапии

Согласно полученным данным (офисное измерение) среди пациентов высокого риска достоверное снижение ЧСС было выявлено только у больных в группе мониторинга sST2, что составило $8,1 \pm 15,3$ уд/мин (с $72,9 \pm 17,3$ до $65,5 \pm 8,7$, $p=0,045$), против $6,1 \pm 13,6$ уд/мин (с $74,0 \pm 13,4$ до $66,3 \pm 10,5$, $p=0,105$) в группе стандартной терапии и $2,3 \pm 14,1$ уд/мин (с $75,2 \pm 12,9$ до $71,4 \pm 9,5$, $p=0,349$) в группе мониторинга NT-proBNP. Межгрупповых отличий не было получено (Рисунок 16).

Титрация доз лекарственных препаратов у части пациентов (51,9%) в исследовании сопровождалась появлением эпизодов гипотонии, различной степени выраженности, причем в контроле концентрации NT-proBNP встречалась достоверно реже по сравнению с пациентами группы мониторинга sST2 ($p=0,041$). При возникновении клинически значимой гипотонии, которая сопровождалась слабостью, головокружением, пресинкопальным состоянием титрация медикаментозных препаратов приостанавливалась и снижалась доза препаратов (иАПФ/БРА/АРНИ или β -АБ) либо самим пациентом, либо врачом. В результате лечения значимого снижения уровня АД при офисном измерении через 6 месяцев активного лечения у больных в группах высокого риска не было выявлено. Достоверных различий между группой мониторинга sST2 и группой стандартного лечения не получено (Рисунок 17).

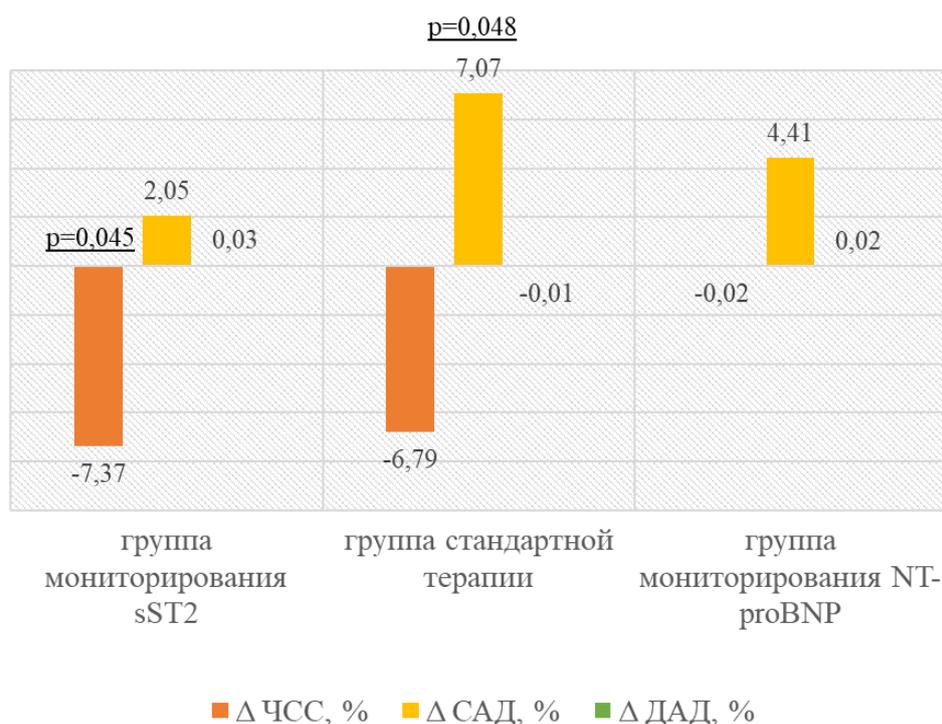


Рисунок 16 – Динамика средних ЧСС, САД и ДАД за первые 6 месяцев наблюдения, ($\Delta\%$).

Более того, в целом была отмечена тенденция к его увеличению, связанная, вероятнее всего с улучшением клинического состояния пациентов и увеличением сократительной способности ЛЖ - на $2,6 \pm 12,2$ мм рт.ст., $p=0,386$ в группе

мониторирования sST2, на $7,4 \pm 18,4$ мм рт.ст., $p=0,141$ в группе стандартной терапии и на $4,7 \pm 13,3$, $p=0,048$ в группе мониторинга NT-proBNP (Рисунок 16).

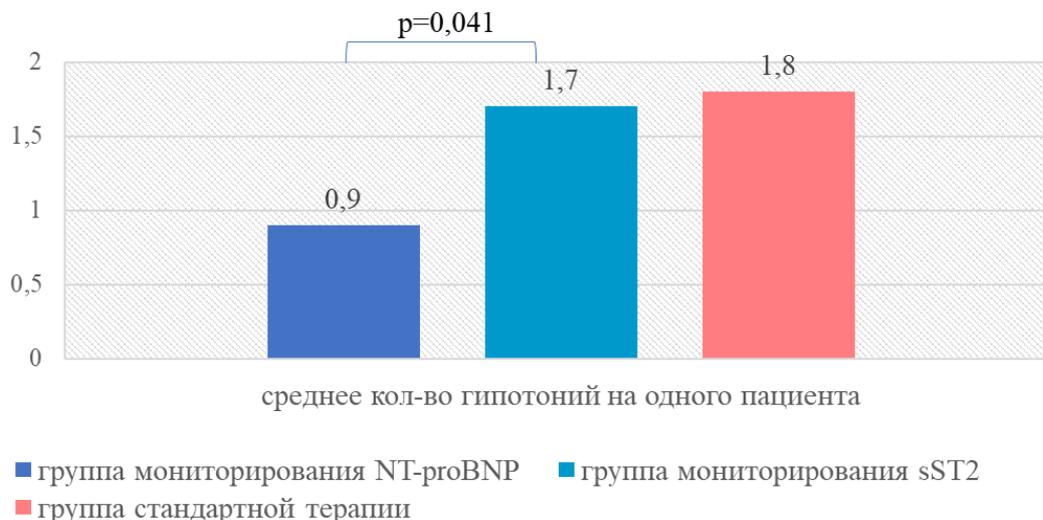


Рисунок 17 – Частота эпизодов симптомных гипотоний.

Таблица 12.1 – Изменение лабораторных показателей у пациентов высокого риска на фоне лечения через 6 месяцев

| Показатели | Исходно | 6 месяца | p | Δ(%) |
|--|------------------|------------------|-------|-----------------|
| Группа мониторинга sST2 (n=19) | | | | |
| Калий, ммоль/л | $4,5 \pm 0,5$ | $4,9 \pm 0,5$ | 0,022 | $8,4 \pm 15,2$ |
| Натрий, ммоль/л | $137,1 \pm 4,2$ | $140,1 \pm 2,0$ | 0,011 | $2,0 \pm 3,1$ |
| Креатинин, мкмоль/л | $118,6 \pm 29,2$ | $123,5 \pm 33,4$ | 0,709 | $5,5 \pm 23,9$ |
| СКФ(СКД-ЕП), мл/мин/1,73м ² | $60,1 \pm 16,7$ | $57,3 \pm 18,9$ | 0,847 | $1,0 \pm 32,1$ |
| Группа стандартной терапии (n=18) | | | | |
| Калий, ммоль/л | $4,7 \pm 0,5$ | $4,6 \pm 0,6$ | 0,600 | $-1,5 \pm 12,5$ |
| Натрий, ммоль/л | $137,1 \pm 3,8$ | $139,1 \pm 2,9$ | 0,097 | $1,8 \pm 2,3$ |
| Креатинин, мкмоль/л | $111,7 \pm 27,4$ | $116,4 \pm 36,9$ | 0,546 | $7,0 \pm 27,5$ |
| СКФ(СКД-ЕП), мл/мин/1,73м ² | $64,1 \pm 18,4$ | $62,5 \pm 22,4$ | 0,865 | $0,2 \pm 34,2$ |
| Группа мониторинга NT-proBNP (n=42) | | | | |
| Калий, ммоль/л | $4,7 \pm 0,4$ | $4,6 \pm 0,4$ | 0,293 | $0,2 \pm 12,7$ |
| Натрий, ммоль/л | $139,0 \pm 2,9$ | $140,4 \pm 2,4$ | 0,028 | $1,1 \pm 2,5$ |
| Креатинин, мкмоль/л | $104,4 \pm 30,2$ | $107,8 \pm 35,7$ | 0,547 | $7,0 \pm 25,5$ |
| СКФ(СКД-ЕП), мл/мин/1,73м ² | $69,8 \pm 24,3$ | $68,8 \pm 22,4$ | 0,773 | $0,1 \pm 31,4$ |

Данные представлены в виде средних значений со стандартным отклонением $M \pm sd$
 p - достоверность между исходными данными и через 6 месяцев

Таблица 12.2 – Изменение лабораторных показателей у пациентов высокого риска на фоне лечения через 12 месяцев

| Показатели | Исходно | 12 месяцев | p* | Δ(%)* |
|---|------------|------------|-------|-----------|
| Группа мониторингования sST2 (n=19) | | | | |
| Калий, ммоль/л | 4,5±0,5 | 4,7±0,3 | 0,152 | 5,8±14,6 |
| Натрий, ммоль/л | 137,1±4,2 | 140,0±1,7 | 0,010 | 1,9±3,0 |
| Креатинин, мкмоль/л | 118,6±29,2 | 118,4±28,2 | 0,983 | 1,8±21,6 |
| СКФ(СКД-ЕPI), мл/мин/1,73м2 | 60,1±16,7 | 59,0±17,4 | 0,986 | 5,5±35,3 |
| Группа стандартной терапии (n=18) | | | | |
| Калий, ммоль/л | 4,7±0,5 | 4,5±0,6 | 0,312 | -4,8±16,1 |
| Натрий, ммоль/л | 137,1±3,8 | 140,0±1,8 | 0,013 | 2,2±2,9 |
| Креатинин, мкмоль/л | 111,7±27,4 | 116,3±28,1 | 0,645 | 9,2±20,1 |
| СКФ(СКД-ЕPI), мл/мин/1,73м2 | 64,1±18,4 | 60,5±19,0 | 0,682 | -5,0±24,9 |
| Группа мониторингования NT-proBNP (n=42) | | | | |
| Калий, ммоль/л | 4,7±0,4 | 4,7±0,5 | 1 | 2,3±14,0 |
| Натрий, ммоль/л | 139,0±2,9 | 140,8±2,6 | 0,007 | 1,2±2,1 |
| Креатинин, мкмоль/л | 104,4±30,2 | 110,6±37,3 | 0,442 | 7,4±25,5 |
| СКФ (СКД-ЕPI), мл/мин/1,73м2 | 69,8±24,3 | 66,4±22,7 | 0,653 | -2,0±25,1 |

Данные представлены в виде средних значений со стандартным отклонением $M \pm sd$
p* - достоверность между исходными данными и через 12 месяцев

Таким образом, изменение АД не приводило к ухудшению функции почек и не давало значимой положительной динамики в изменении таких показателей как средние концентрации креатинина и СКФ (Таблицы 12.1 и 12.2).

Отмечено положительное влияние на водно-электролитный баланс у больных в различных группах терапии. В группе мониторингования sST2 за 6 месяцев лечения отмечалось значимое увеличение уровня натрия с $137,1 \pm 4,2$ до $140,1 \pm 2,0$ ммоль/л, $p=0,011$, в сравнении с группой стандартной терапии (с $137,1 \pm 3,8$ до $139,1 \pm 2,9$ ммоль/л, $p=0,097$), у больных которой достоверным повышение концентрации данного электролита стало только к 12 месяцу наблюдения (до $140,0 \pm 1,8$ ммоль/л, $p=0,013$). В группе мониторингования NT-proBNP увеличение концентрации натрия также было выявлено в первые 6 месяцев лечения (с $139,0 \pm 2,9$ до $140,4 \pm 2,4$ ммоль/л, $p=0,028$). В отличие от остальных групп высокого риска у больных в группе мониторингования sST2 отмечалось увеличение

уровня калия с $4,5 \pm 0,5$ до $4,9 \pm 0,5$ ммоль/л, $p=0,022$, что статистически значимо отличало эту группу от двух других групп высокого риска: стандартной терапии ($p=0,049$) и мониторингования NT-proBNP ($p=0,05$) (Таблицы 12.1 и 12.2).

3.5. Изменения у пациентов ХСН низкого риска

Пациенты ХСН низкого риска ($n=39$) ($sST2 < 37,8$ нг/мл, NT-proBNP < 1700 пг/мл) (Таблица 13) наблюдались и лечились на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи в соответствии со реальной клинической практикой в Российской Федерации.

Таблица 13 – Клинико-демографическая характеристика больных низкого риска, включенных в исследование

| Характеристика | Группа пациентов низкого риска (n=39) |
|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Мужской пол, n (%) | 34(87,2) |
| Возраст | 53,87±10,94 |
| Причина ХСН | |
| ○ ИБС, n (%) | 19(48,7) |
| ○ ДКМП, n (%) | 12(30,8) |
| ○ ГБ, n (%) | 8(20,5) |
| Курение, n (%) | 21 (53,8) |
| Ожирение, n (%) | 29(74,4) |
| СД 2 типа, n (%) | 9(23,1) |
| Перенесенный ранее ИМ, n(%) | 13 (33,3) |
| Продолжительность заболевания (дни) | 977,0 (177,0;1814,0) |
| ТБКА со стентированием, n(%) | 8 (20,5) |
| АКШ в анамнезе, n(%) | 3 (7,7) |
| Имплантация КВД, n (%) | 4(10,3) |
| Имплантация СРТ, n (%) | 1 (2,6) |
| Имплантация ЭКС, n (%) | 1(2,6) |
| ОНМК, n (%) | 3 (7,7) |
| Постоянная форма ФП, n (%) | 14 (35,9) |
| Пароксизмальная форма ФП, n(%) | 7(17,9) |
| ПБЛНП, n (%) | 15(38,5) |
| АГ в анамнезе, n (%) | 25 (64,1) |

На момент включения в исследование практически все пациенты получали основные препараты по лечению СН (иАПФ/БРА/АРНИ, β -АБ и АМКР), а значимых изменений доз препаратов нами не было выявлено через 6 месяцев и на момент окончания исследования. Исходно средняя доза бета-блокаторов была выше, чем в группе мониторинга sST2 ($p=0,026$), а доза АМКР выше, чем у больных в группе стандартной терапии ($p=0,042$). Исходные дозы препаратов не отличались от группы мониторинга NT-proBNP. (Таблица 14).

Таблица 14 – Исходная и через 6 месяцев терапия пациентов низкого риска

| Лекарственный препарат | Группа низкого риска(n=39) | | | | | |
|------------------------|----------------------------|------------------|-----------------|------------------|-------|--------|
| | выписка | | Через 6 месяцев | | p | |
| | n (%) | мг/сут | n (%) | мг/сут | n (%) | мг/сут |
| иАПФ | 20(51,3) | 12,1 \pm 7,1 | 16(41,0) | 12,6 \pm 7,2 | 0,599 | 0,804 |
| БРА II | 6(15,4) | 29,2 \pm 17,5 | 7(17,9) | 28,6 \pm 16,1 | 0,960 | 0,950 |
| АРНИ | 13(33,3) | 117,3 \pm 44,9 | 15(38,5) | 153,3 \pm 71,9 | 0,633 | 0,131 |
| β -АБ | 37(94,9) | 3,9 \pm 2,3 | 35(89,7) | 4,0 \pm 2,7 | 0,601 | 0,866 |
| АМКР | 39(100) | 40,1 \pm 16,3 | 37(94,9) | 39,9 \pm 13,4 | 0,141 | 0,954 |
| Торасемид | 25(64,1) | 9,2 \pm 3,1 | 25(64,1) | 9,3 \pm 4,8 | 1 | 0,931 |
| Фуросемид | 21(53,8) | 59,0 \pm 21,4 | 20(51,3) | 56,0 \pm 23,9 | 0,852 | 0,674 |
| Дигоксин | 10(25,6) | 0,18 \pm 0,1 | 8(20,5) | 0,19 \pm 0,1 | 0,732 | 0,830 |
| Ивабрадин | 4(10,3) | 8,8 \pm 2,5 | 3(7,7) | 10,0 \pm 0 | 0,859 | 0,454 |

Данные представлены представлены в виде средних значений со стандартным отклонением $M\pm sd$

p-достоверность между исходным и 6 месяцем

Концентрации sST2 и NT-proBNP как исходно у пациентов группы низкого риска были значительно ниже, чем у пациентов высокого риска, а медиана этих биомаркеров составила 21,92(16,35;27,75) нг/мл и 885,80(492,5; 1243,00) пг/мл соответственно (Таблица 15). У пациентов низкого риска не зарегистрировано значимых изменений концентраций биомаркеров, таких как sST2 и NT-proBNP, за весь период наблюдения, при наличии тенденции к их снижению (Таблица 15). В свою очередь, было замечено статистически значимое снижение концентрации вчТрТ: с 16,83(12,93; 27,97) до 14,30(9,24; 20,38) пг/мл, $p < 0,001$ через 6 месяцев лечения ($\Delta\% = -18,4\%$), что сохранялось к 12 месяцу наблюдения ($p=0,001$).

Таблица 15 – Динамика концентраций биомаркеров у пациентов низкого риска.

| Биомаркер | Группа низкого риска (n=39) | | | | | | |
|-------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------|------------|--------------------------------|-------|------------|
| | Исходно | 6 месяца | p | Δ(%) | 12 месяцев | p* | Δ(%)* |
| NT-proBNP, пг/мл | 885,80 (492,5; 1243,00) | 794,95 (432,05; 1310,50) | 0,908 | 9,6±72,3 | 583,50 (243,58; 1238,75) | 0,906 | 7,7±125,5 |
| sST2, нг/мл | 21,92 (16,35; 27,75) | 18,96 (14,60; 25,38) | 0,196 | -3,1±40,4 | 18,97 (13,50; 25,10) | 0,879 | 6,7±76,0 |
| вчТрТ, пг/мл | 16,83 (12,93; 27,97) | 14,30 (9,24; 20,38) | <0,001 | -18,4±25,8 | 15,00 (8,00; 24,30) | 0,001 | -19,2±29,7 |

Данные представлены представлены в виде медианы с межквартильным размахом Med [Lq; Uq]

p - достоверность между исходными данными и через 6 месяцев

p*- достоверность между исходными данными и через 12 месяцев

Таблица 16 – Динамика параметров ЭхоКГ у пациентов низкого риска

| Показатели | Группа низкого риска (n=39) | | | | | | |
|-----------------|-----------------------------|------------|-------|------------|------------|--------|------------|
| | Исходно | 6 месяца | p | Δ(%) | 12 месяцев | p* | Δ(%)* |
| V ЛП, мл | 101,8±37,2 | 92,1±43,7 | 0,101 | -5,7± 30,0 | 92,3±38,3 | 0,151 | -4,1±23,9 |
| КДО, мл | 259,9±77,1 | 236,5±75,0 | 0,015 | -7,4± 21,9 | 227,2±84,4 | 0,004 | -11,5±22,1 |
| КСО, мл | 178,5±66,2 | 148,7±59,7 | 0,002 | -12,8±28,8 | 141,3±73,1 | 0,001 | -17,7±30,2 |
| ФВ ЛЖ, % | 31,3±5,4 | 37,2±7,6 | 0,001 | 23,5±39,7 | 39,5±10,2 | <0,001 | 29,4±45,4 |

Данные представлены представлены в виде средних значений со стандартным отклонением M±sd

p - достоверность между исходными данными и через 6 месяцев

p*- достоверность между исходными данными и через 12 месяцев

У больных этой группы при длительном наблюдении через 6 и 12 месяцев было выявлено уменьшение КДО с 259,9±77,1 до 236,5±75,0 мл, p=0,015 и 227,2±84,4мл, p=0,004 соответственно, КСО со 178,5±66,2 до 148,7±59,7, p=0,002 и 141,3±73,1, p=0,001 соответственно, что сопровождалось закономерным увеличением ФВ ЛЖ с 31,3±5,4 до 37,2±7,6%, p=0,001 и 39,5±10,2%, p<0,001 соответственно. Достоверной динамики изменения объема ЛП получено не было (Таблица 16).

Таблица 17 – Динамика клинико-функционального статуса и качества жизни у пациентов группы низкого риска

| Показатели | Группа низкого риска (n=39) | | | | | | |
|---------------------|-----------------------------|-------------|--------|------------|-------------|--------|------------|
| | Исходно | 6 месяца | p | Δ(%) | 12 месяцев | p* | Δ(%)* |
| ФК | 3,0±0,3 | 1,6±0,8 | <0,001 | -44,5±26,9 | 1,5±0,9 | <0,001 | -49,5±29,7 |
| ШОКС, баллы | 4,3±1,3 | 2,8±1,4 | 0,007 | -38,9±45,0 | 2,9±1,7 | <0,001 | -44,9±44,5 |
| EQ-5D, баллы | 9,8±3,7 | 8,6±3,2 | 0,139 | -7,5±33,5 | 8,5±3,5 | 0,136 | -6,8±38,6 |
| проценты | 60,6±15,4 | 67,1±17,5 | 0,091 | 16,7±42,2 | 65,8±17,0 | 0,181 | 15,3±38,3 |
| MLHFQ, баллы | 43,2±23,1 | 30,4±20,2 | 0,015 | -22,4±48,6 | 27,9±19,9 | 0,004 | -28,5±48,1 |
| ТШХ, м | 440,8±104,1 | 489,9±100,4 | 0,041 | 13,7±23,1 | 482,3±110,2 | 0,108 | 8,8±15,2 |

Данные представлены представлены в виде средних значений со стандартным отклонением M±sd

p - достоверность между исходными данными и через 6 месяцев

p*- достоверность между исходными данными и через 12 месяцев

Таблица 18 – Динамика лабораторных показателей у пациентов группы низкого риска

| Показатели | Группа низкого риска (n=39) | | | | | | |
|---|-----------------------------|-----------|-------|----------|------------|-------|----------|
| | Исходно | 6 месяца | p | Δ(%) | 12 месяцев | p* | Δ(%)* |
| Калий, ммоль/л | 4,6±0,5 | 4,6±0,4 | 1 | 2,6±11,9 | 4,5±0,6 | 0,246 | 1,0±12,8 |
| Натрий, ммоль/л | 139,5±2,9 | 140,8±1,9 | 0,032 | 0,7±2,5 | 140,6±2,1 | 0,089 | 0,7±2,5 |
| Креатинин, мкмоль/л | 93,2±22,0 | 95,0±22,9 | 0,789 | 3,1±20,1 | 96,3±27,5 | 0,610 | 4,6±20,4 |
| СКФ(СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73м² | 80,6±22,2 | 79,9±19,7 | 0,982 | 1,3±20,3 | 80,1±20,8 | 0,984 | 0,4±20,3 |

Данные представлены представлены в виде средних значений со стандартным отклонением M±sd

p - достоверность между исходными данными и через 6 месяцев

p*- достоверность между исходными данными и через 12 месяцев

Уже к 6 месяцу наблюдения у пациентов группы низкого риска зарегистрировано улучшение клинико-функционального статуса по шкале ШОКС (Δ(%)=-38,9 баллов, p=0,007) и величины пройденной дистанции при проведении ТШХ (Δ(%)=13,7, p=0,041), а также КЖ согласно опроснику MLHFQ (Δ(%)=-22,4 баллов, p=0,015). Отмеченные тенденции сохранялись у пациентов группы низкого риска к концу 12-месячного наблюдения (Таблица 17).

Лабораторные параметры, отражающие функцию почек, за период наблюдения оставались в этой группе больных без существенной динамики, за исключение увеличения концентрации натрия через 6 месяцев лечения ($p=0,032$) (Таблица 18).

3.6. Взаимосвязь изменений концентраций биомаркеров (sST2, NT-proBNP, вчТрТ) с изменением параметров эхокардиографии, качества жизни и клиничко-функционального состояния

По результатам корреляционного анализа были выявлены слабые и относительно умеренные по силе связи между исследованными биомаркерами, между концентрацией биомаркеров и изменением параметров эхокардиографии, клиничко-функционального состояния пациентов и их качеством жизни.

Среди исследованных биомаркеров наиболее значимые, но слабые связи исходно были определены между sST2 и NT-proBNP [$r=0,358$], $p<0,01$], через 6 месяцев - между sST2 и вчТрТ [$r=0,517$], $p<0,01$], а через 12 месяцев выявлены вновь между sST2 и NT-proBNP [$r=0,436$], $p<0,01$] (Таблица 19).

Таблица 19 – Корреляция между биомаркерами (sST2, NT-proBNP и вчТрТ)

| Показатели | NT-proBNP | sST2 | вчТрТ |
|------------------------------------|-----------|--------|--------|
| Исходно при выписке из стационара | | | |
| NT-proBNP | 1,000 | ,358** | ,350** |
| sST2 | ,358** | 1,000 | ,174* |
| вчТрТ | ,350* | ,174* | 1,000 |
| При завершении лечения (6 месяцев) | | | |
| NT-proBNP | 1,000 | ,283** | ,227* |
| sST2 | ,283** | 1,000 | ,517** |
| вчТрТ | ,227* | ,517** | 1,000 |
| Через 12 месяцев наблюдения. | | | |
| NT-proBNP | 1,000 | ,436** | ,386** |
| sST2 | ,436** | 1,000 | ,257** |
| вчТрТ | ,386* | ,257** | 1,000 |

* - достоверность корреляционной связи менее 0,05

** - достоверность корреляционной связи менее 0,01

При проведении корреляционного анализа между концентрацией биомаркеров и показателями клинико-функционального статуса наиболее тесные связи, но ближе к слабым по силе, были определены исходно между концентрацией NT-proBNP, вчГрТ и величиной пройденной дистанции при ТШХ ($r=-0,409$, $p<0,01$ и $r=-0,350$, $p<0,01$, соответственно), значениями sST2 и количеством баллов по ШОКС ($r=0,326$). $p<0,01$); через 6 месяцев лечения между концентрацией NT-proBNP и величиной пройденной дистанции при ТШХ ($r=-0,460$, $p<0,01$), значениями sST2 и количеством баллов по ШОКС ($r=0,391$, $p<0,01$), и ФК ХСН ($r=0,319$, $p<0,01$).

Таблица 20.1 – Корреляция между биомаркерами и параметрами клинико-функционального статуса: исходно, через 6 и 12 месяцев наблюдения

| Показатель | ФК | ШОКС | EQ-5D | MLHFQ | ТШХ |
|-----------------------------------|---------------|---------------|-------------------|--------|----------------|
| Исходно при выписке из стационара | | | | | |
| NT-proBNP | ,242** | ,243** | ,119 -,119 | ,101 | -,409** |
| sST2 | ,178* | ,326** | ,136 -,073 | ,042 | -,264** |
| вчГрТ | ,119 | ,141 | ,136 -,073 | ,027 | -,350** |
| 6 месяцев лечения | | | | | |
| NT-proBNP | ,297** | ,321** | ,263** -,325** | ,136 | -,460** |
| sST2 | ,319** | ,391** | ,249** -,207** | ,173 | -,240** |
| вчГрТ | ,159 | ,276** | ,083 -,184* | ,123 | -,217* |
| Через 12 месяцев наблюдения | | | | | |
| NT-proBNP | ,457** | ,336** | ,297** -,316** | ,247* | -,433** |
| sST2 | ,464** | ,421** | ,235** -,325** | ,297** | -,324** |
| вчГрТ | ,405** | ,283** | ,200* -,218* | ,142 | -,427** |

* - достоверность корреляционной связи менее 0,05

** - достоверность корреляционной связи менее 0,01

Наиболее тесными и ближе к умеренным по силе данные связи стали к концу периода наблюдения, причем между каждым из изученных биомаркеров и описанными параметрами клинико-функционального статуса.

Умеренные по силе связи были определены между ФК ХСН и концентрацией sST2 ($r=0,464$, $p<0,01$), количеством баллов по ШОКС и концентрацией sST2 ($r=0,421$, $p<0,01$), величиной пройденной дистанции при ТШХ и концентрацией NT-proBNP ($r=-0,433$, $p<0,01$) (Таблица 20.1).

Крайне слабые корреляционные связи определялись на протяжении всего периода исследования между концентрацией изученных биомаркеров и КЖ (опросники EQ-5D и MLHFQ) больных групп высокого риска (Таблицы 20.1 и 20.2).

Таблица 20.2 – Корреляция между биомаркерами и параметрами ЭхоКГ: исходно, через 6 и 12 месяцев

| Показатель | КДО | КСО | ФВ ЛЖ | V ЛП |
|-----------------------------|--------|--------|---------|-------|
| Исходно | | | | |
| NT-proBNP | -,056 | -,004 | -,192* | ,031 |
| sST2 | -,160 | -,103 | ,026 | ,010 |
| вчТрТ | ,084 | ,121 | -,111 | ,105 |
| Через 6 месяцев наблюдения | | | | |
| NT-proBNP | ,126 | ,201* | -,252** | ,129 |
| sST2 | -,074 | -,018 | -,154 | ,158 |
| вчТрТ | ,057 | ,093 | -,128 | ,180 |
| Через 12 месяцев наблюдения | | | | |
| NT-proBNP | ,222* | ,302** | -,423** | ,212* |
| sST2 | ,259** | ,298** | -,303** | ,236* |
| вчТрТ | ,179 | ,250** | -,367** | ,217* |

* - достоверность корреляционной связи менее 0,05

** - достоверность корреляционной связи менее 0,01

Связи концентраций NT-proBNP, sST2, вчТрТ с исследованными ЭхоКГ-параметрами практически отсутствовали при выписке и через 6 месяцев лечения, но появились к концу периода наблюдения, максимальная по силе между ФВ ЛЖ, КСО ЛЖ и уровнем NT-proBNP - $r=0,423$, $p<0,01$ и $r=0,302$, $p<0,01$, соответственно;

КДО ЛЖ, объемом ЛП и значениями sST2 - $r=0,297$, $p<0,01$ и $r=0,236$, $p<0,05$, соответственно (Таблица 20.2).

При проведении корреляционного анализа между изменением ($\Delta\%$) концентрации биомаркеров в ходе исследования умеренные и достаточно тесные связи в исследовании были выявлены только между Δ NT-proBNP и Δ sST2 ($r=0,449$) через 6 месяцев и между Δ NT-proBNP и Δ sST2 ($r=0,609$) к концу периода наблюдения (Таблица 21).

Таблица 21 – Корреляция между динамическими изменениями биомаркеров, ($\Delta\%$)

| Показатель | Δ NT-proBNP | Δ sST2 | Δ вчТрТ |
|--------------------------|--------------------|---------------|----------------|
| за 6 месяцев лечения | | | |
| Δ NT-proBNP | 1,000 | ,449** | ,063 |
| Δ sST2 | ,449** | 1,000 | ,055 |
| Δ вчТрТ | ,063 | ,055 | 1,000 |
| за 12 месяцев наблюдения | | | |
| Δ NT-proBNP | 1,000 | ,609** | ,254** |
| Δ sST2 | ,609** | 1,000 | ,041 |
| Δ вчТрТ | ,254** | ,041 | 1,000 |

* - достоверность корреляционной связи менее 0,05

** - достоверность корреляционной связи менее 0,01

Найденные нами связи между изменением концентраций биомаркеров и динамикой показателей клинико-функционального статуса и КЖ были слабыми или очень умеренными, и были определены в подавляющем преимуществе между Δ NT-proBNP и Δ ШОКС, Δ ФК ХСН, изменением параметров КЖ согласно опросникам EQ-5D и MLHFQ, с коэффициентами корреляции, не превышающими значения $r=0,410$ через 6 и 12 месяцев наблюдения (Таблица 22).

Таблица 22 – Корреляция между динамическими изменениями биомаркеров и параметрами ЭхоКГ, клинико-функционального состояния пациентов и качеством жизни (Δ , %)

| Показатель | Δ ФК | Δ ШОКС | Δ EQ-5D | Δ MLHF | Δ ТШХ | Δ КДО ЛЖ | Δ КСО ЛЖ | Δ ФВ ЛЖ | Δ V ЛП |
|--------------------------|---------------|---------------|---------------------------------|---------------|--------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|
| за 6 месяцев лечения | | | | | | | | | |
| Δ NT-proBNP | ,128 | ,381** | ,270** -,291** | ,255** | -0,088 | ,244** | ,334** | -,319** | 0,369** |
| Δ sST2 | ,192* | ,183 | ,144 -,291** | ,255** | -,069 | ,056 | ,068 | -,130 | ,143 |
| Δ вчГрТ | -,013 | ,183 | ,051 -,148 | ,116 | -,048 | ,116 | ,086 | -,100 | ,312** |
| за 12 месяцев наблюдения | | | | | | | | | |
| Δ NT-proBNP | ,311** | ,291** | ,410** -,327** | ,290** | -,058 | ,233* | ,321** | -,413** | ,313** |
| Δ sST2 | ,214** | ,241* | ,327** -,240* | ,176 | -,183 | ,006 | ,056 | -,165 | ,155 |
| Δ вчГрТ | ,205* | ,230* | ,003 -,226* | ,093 | -,018 | ,112 | ,153 | -,222* | ,044 |

* - достоверность корреляционной связи менее 0,05

** - достоверность корреляционной связи менее 0,01

Изменение основных исследованных нами ЭхоКГ-параметров также наиболее тесно соотносилось с изменением концентраций Δ NT-proBNP, но выявленные связи по своей силе также были ближе к слабым – с Δ КСО ЛЖ ($r=0,334$ и $r=0,321$, $p<0,01$), Δ ФВ ЛЖ ($r=0,319$ и $r=0,413$, $p<0,01$), и Δ объема ЛП ($r=0,369$ и $r=0,313$, $p<0,01$) соответственно через 6 и 12 месяцев наблюдения (Таблица 22).

3.7. Влияние терапии на частоту развития повторной декомпенсации/госпитализации и летальных исходов у пациентов ХСН после перенесенной ОДСН при длительном наблюдении

Сравнительная оценка влияния различных тактик терапии в нашем клиническом испытании на частоту развития СС событий был проведен среди пациентов, завершивших исследование в соответствии с требованиями протокола.

За первые полгода наблюдения у пациентов ХСН после перенесенной ОДСН, включенных в исследование, было суммарно зарегистрировано 60 СС событий. Среди них только 5 событий зарегистрировано в группе мониторинга sST2, что составило 8% от всех СС событий и 26,3% от всех пациентов данной группы. В группе стандартной терапии было зарегистрировано большее число событий за тот же период наблюдения – 15, что составило 15% от всех СС событий и 83,3% от всех пациентов данной группы – $p=0,029$ по сравнению с группой мониторинга sST2 (Рисунок 18). Кроме того, частота развития СС событий за 6 месяцев в группе мониторинга sST2 была сопоставима с пациентами группы низкого риска – 28,2% от общего количества пациентов в группе низкого риска ($p=0,924$ между 2-я группами).

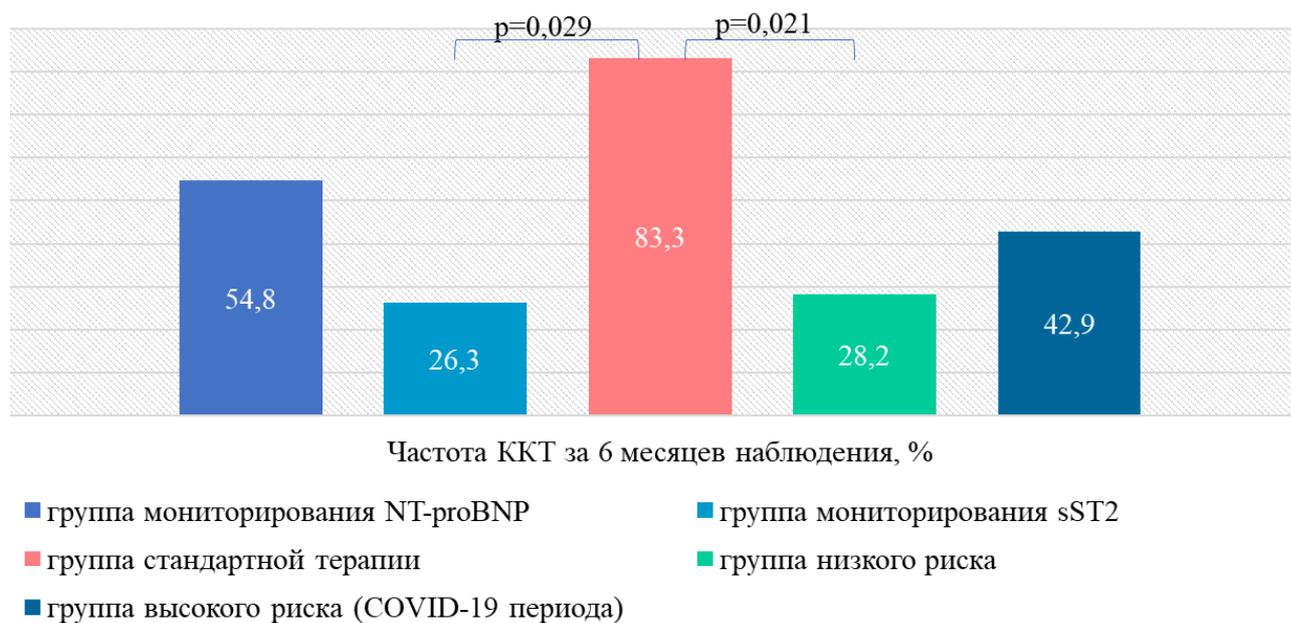


Рисунок 18 – Частота развития ККТ за 6 месяцев наблюдения.

У пациентов NT-proBNP-управляемой терапии зарегистрировано 23 события, что составило 54,8% от количества пациентов этой группы, а в группе высокого риска (COVID-19 периода) – 42,9% от общего количества пациентов в группе (6 СС события), но статистической значимости в сравнении с другими группами достигнуто не было.

В сравнении с группой стандартной терапии основной вклад в снижение ККТ у больных группы мониторинга sST2 был достигнут за счет меньшей частоты развития декомпенсаций СН ($p=0,041$), что также имело место и у пациентов группы низкого риска ($p=0,034$). (Рисунок 19)

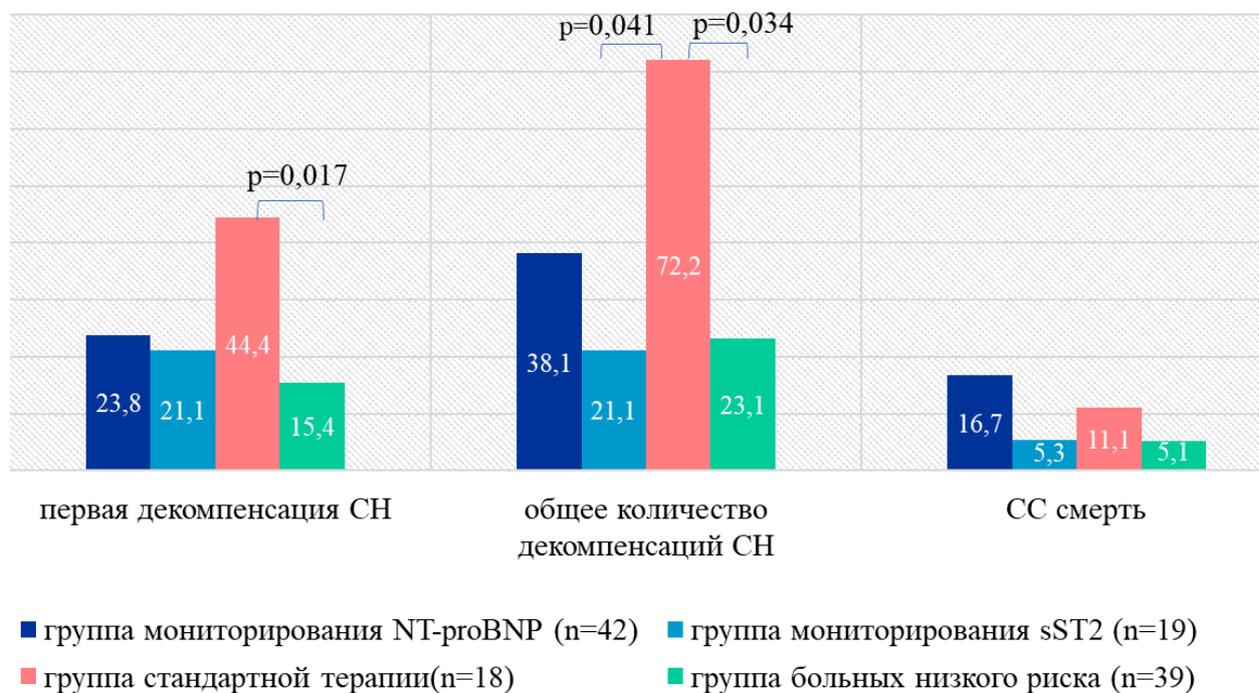


Рисунок 19 – Структура СС событий у пациентов ХСН за 6 месяцев наблюдения (частота развития, %).

При этом, проведение анализа показало, что риск возникновения СС события хотя бы раз в течении 6 месяцев в группе стандартной терапии был намного выше, нежели чем у пациентов в группе мониторинга sST2 – ОР = 2,639 (95% ДИ 1,007-6,918), $p=0,031$, и не значимо больше по сравнению с пациентами NT-proBNP-управляемой терапии - ОР = 1,458(95% ДИ 0,829-2,566), $p=0,211$.

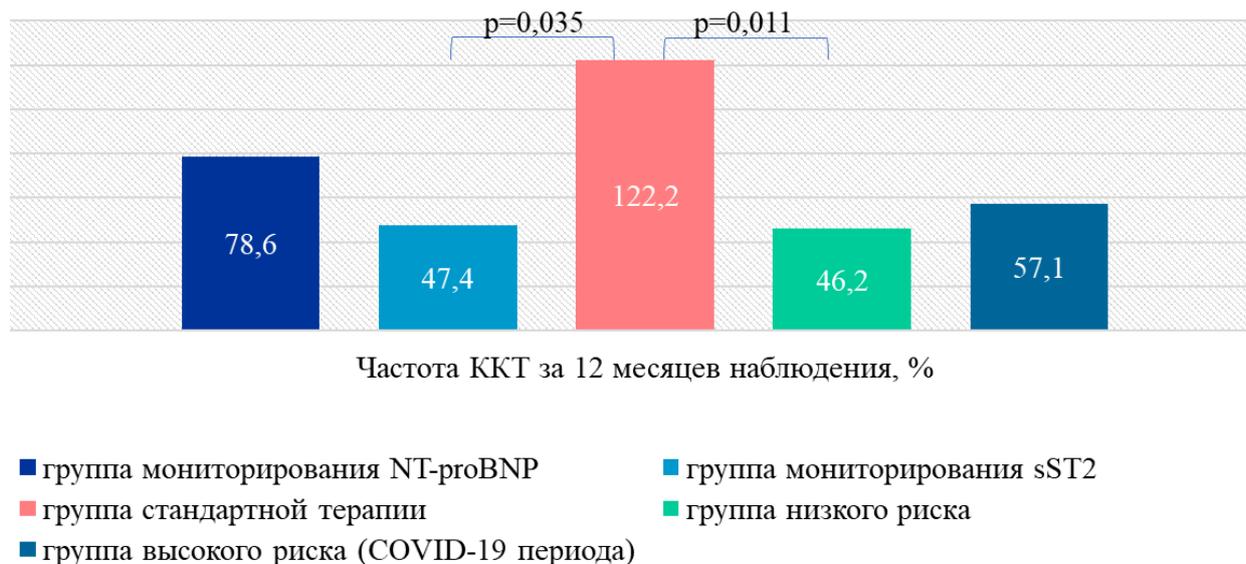


Рисунок 20 – Частота развития ККТ за 12 месяцев наблюдения.

За год наблюдения у больных в исследовании было зарегистрировано 90 СС событий. За этот период наблюдения в группе стандартной терапии частота развития ККТ составила 122,2 %, в то время как в группе мониторинга sST2 частота наступления эпизодов ССС, обозначенных нами в ККТ, равнялась 47,4% - $p=0,035$ по сравнению с контролем, что было сопоставимо по этому показателю с группой низкого риска ($p=0,957$). Других межгрупповых различий выявлено не было ($p>0,05$) (Рисунок 20).

При анализе смертельных исходов значимых различий между группами выявить не удалось, несмотря на существенно меньшую, сопоставимую с группой низкого риска, частоту наступления смерти у больных в группе серийного определения sST2 (5,3%) по сравнению с контролем (22,2%, $p=0,277$) и группой серийного определения NT-proBNP (21,4%, $p=0,056$) (Рисунок 21).

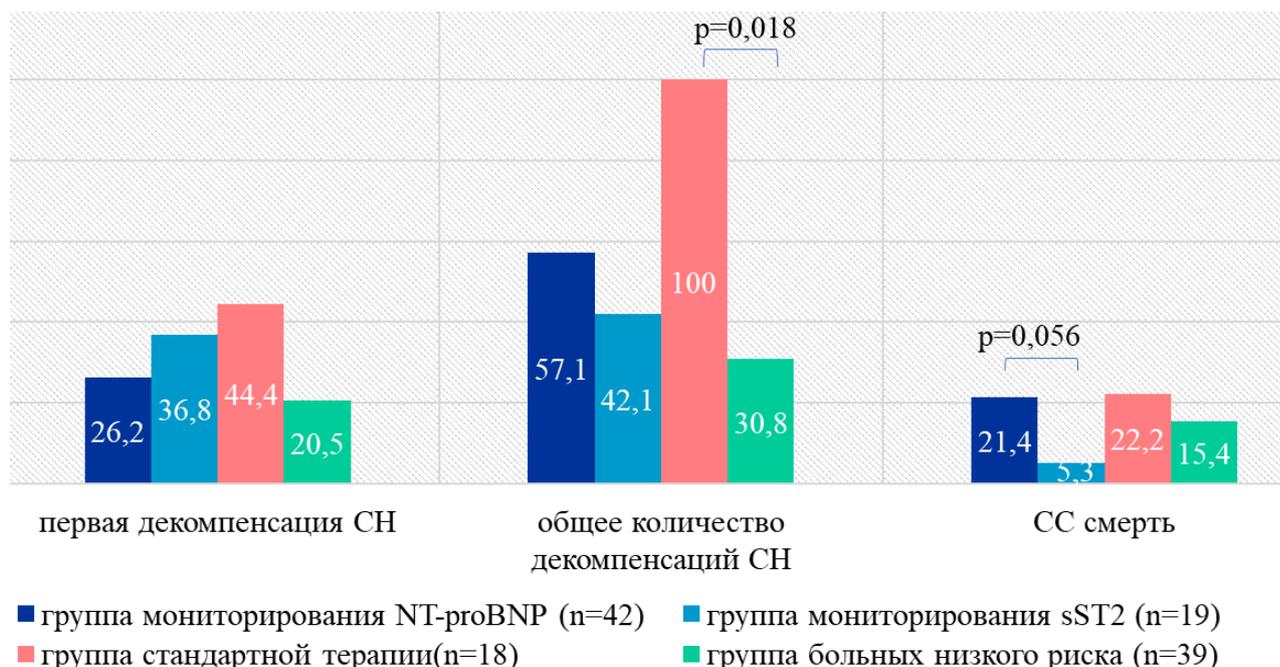
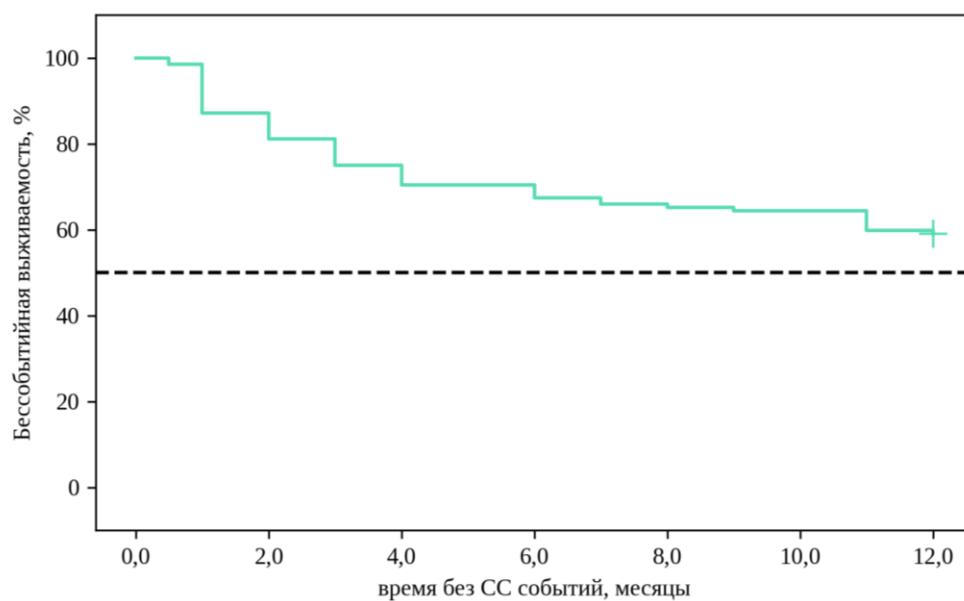


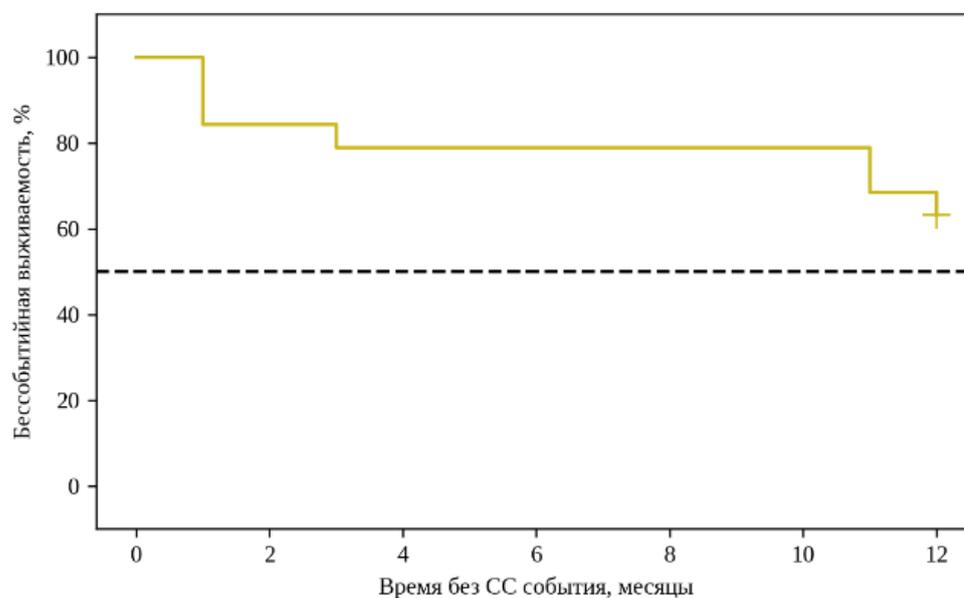
Рисунок 21 – Структура СС событий у пациентов ХСН за 12 месяцев наблюдения (частота развития, %).

Построение кривых бессобытийной выживаемости показало, что у 50% пациентов в группе стандартной терапии первое СС событие наступало уже к 180 дню наблюдения (Рисунок 24). При этом у пациентов групп терапии под контролем биомаркеров, находившихся в фазе активного лечения и наблюдения в период даже менее 6 месяцев, за год наблюдения развитие первого СС события происходило менее чем у 50% пациентов (Рисунки 22-26).



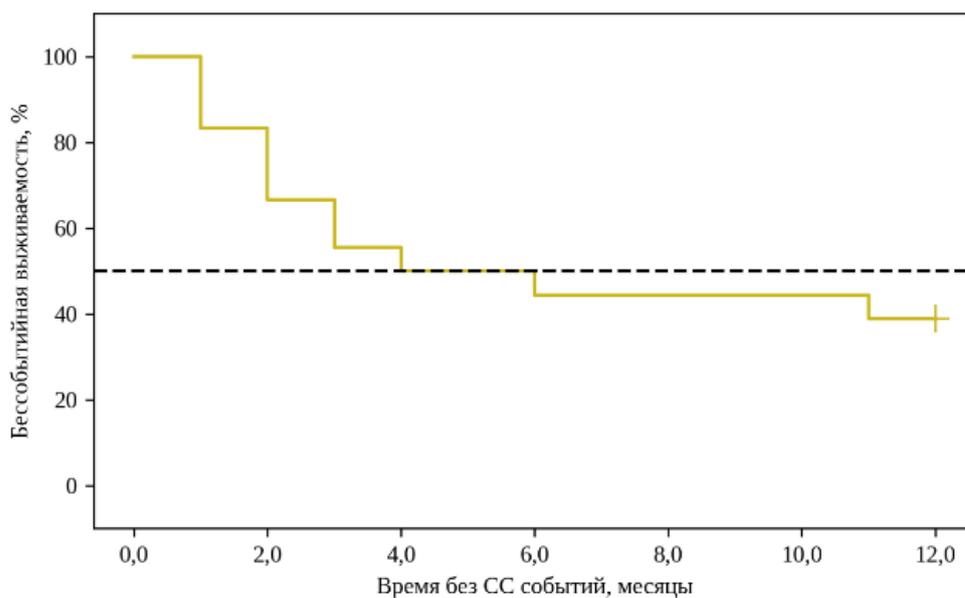
| | | | | | | | |
|---------------|-----|-----|----|----|----|----|----|
| Наблюдений | 132 | 107 | 93 | 89 | 86 | 85 | 0 |
| Цензурировано | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 78 |
| Событий | 0 | 25 | 39 | 43 | 46 | 47 | 54 |

Рисунок 22 – Кривая бессобытийной выживаемости у ВСЕХ пациентов. Анализ показал, что медиана срока дожития не была достигнута.



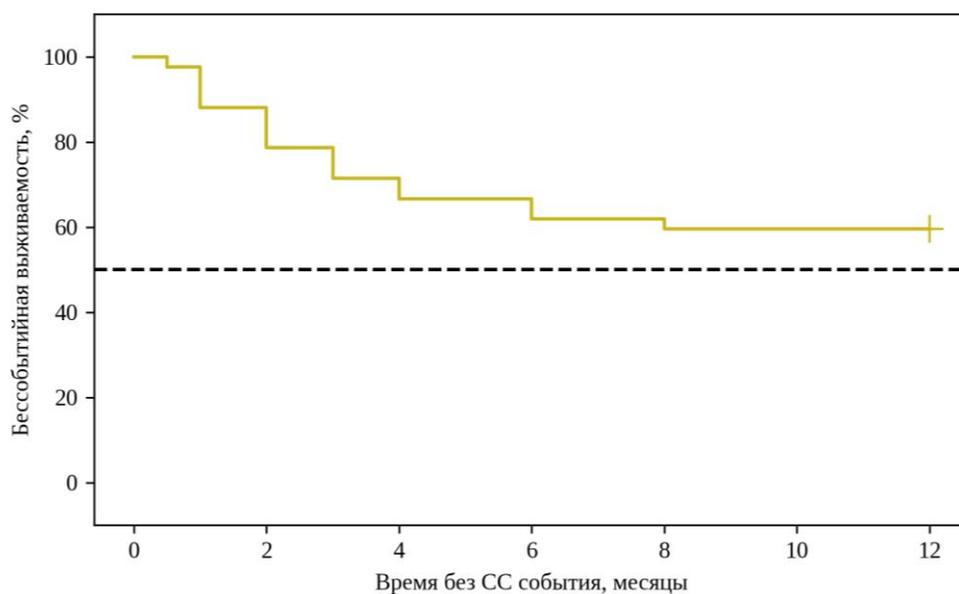
| | | | | | | | |
|---------------|----|----|----|----|----|----|----|
| Наблюдений | 19 | 16 | 15 | 15 | 15 | 15 | 0 |
| Цензурировано | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 |
| Событий | 0 | 3 | 4 | 4 | 4 | 4 | 7 |

Рисунок 23 – Кривая бессобытийной выживаемости у исследуемых группы мониторингования sT2. Анализ показал, что медиана срока дожития не была достигнута.



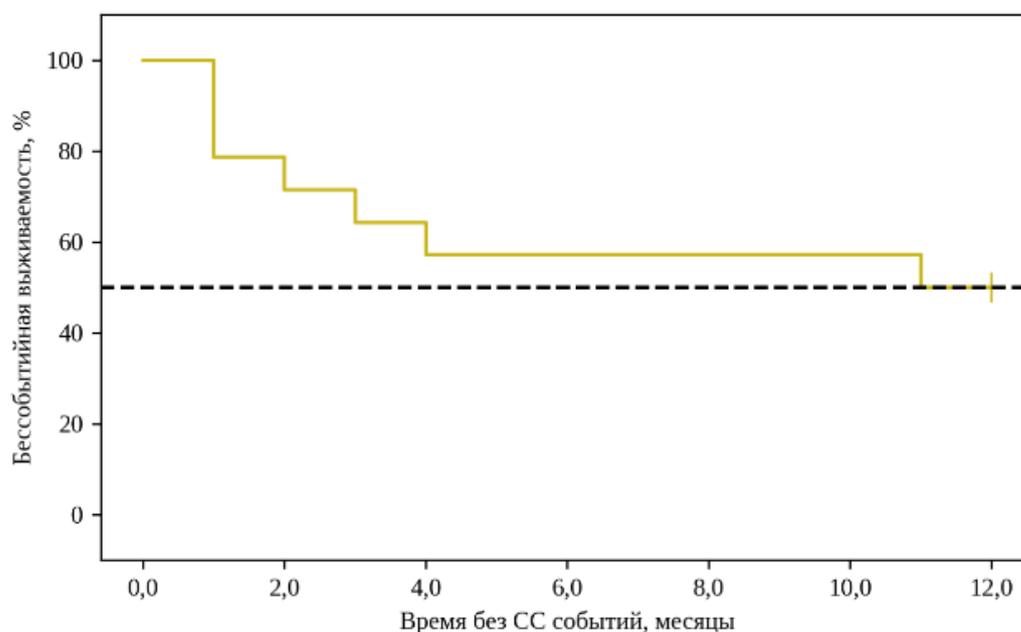
| | | | | | | | |
|---------------|----|----|---|----|----|----|----|
| Наблюдений | 18 | 12 | 9 | 8 | 8 | 8 | 0 |
| Цензурировано | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| Событий | 0 | 6 | 9 | 10 | 10 | 10 | 11 |

Рисунок 24 – Кривая бессобытийной выживаемости у исследуемых группы стандартной терапии. Анализ показал, что медиана срока дожития составила 6 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 2,0 – ∞ месяцы).



| | | | | | | | |
|---------------|----|----|----|----|----|----|----|
| Наблюдений | 42 | 33 | 28 | 26 | 25 | 25 | 0 |
| Цензурировано | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 25 |
| Событий | 0 | 9 | 14 | 16 | 17 | 17 | 17 |

Рисунок 25 – Кривая бессобытийной выживаемости у исследуемых группы мониторинга NT-proBNP. Анализ показал, что медиана срока дожития не была достигнута.



| | | | | | | | |
|---------------|----|----|---|---|---|---|---|
| Наблюдений | 14 | 10 | 8 | 8 | 8 | 8 | 0 |
| Цензурировано | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| Событий | 0 | 4 | 6 | 6 | 6 | 6 | 7 |

Рисунок 26 – Кривая бессобытийной выживаемости у группы высокого риска (COVID-19). Анализ показал, что медиана срока дожития не была достигнута

Для определения пороговых значений исходной концентрации sST2 у пациентов после ОДЧН с высоким риском был выполнен ROC-анализ, по результатам которого развитие эпизода ККТ в течение года прогнозировалось при значении исходного уровня ST2 выше 29,348 нг/мл. Площадь под ROC-кривой зависимости наличия ККТ за год от исходного уровня ST2 составила $0,615 \pm 0,050$ с 95% ДИ: 0,517 – 0,714. В полученной модели была достигнута статистическая значимость ($p = 0,024$).

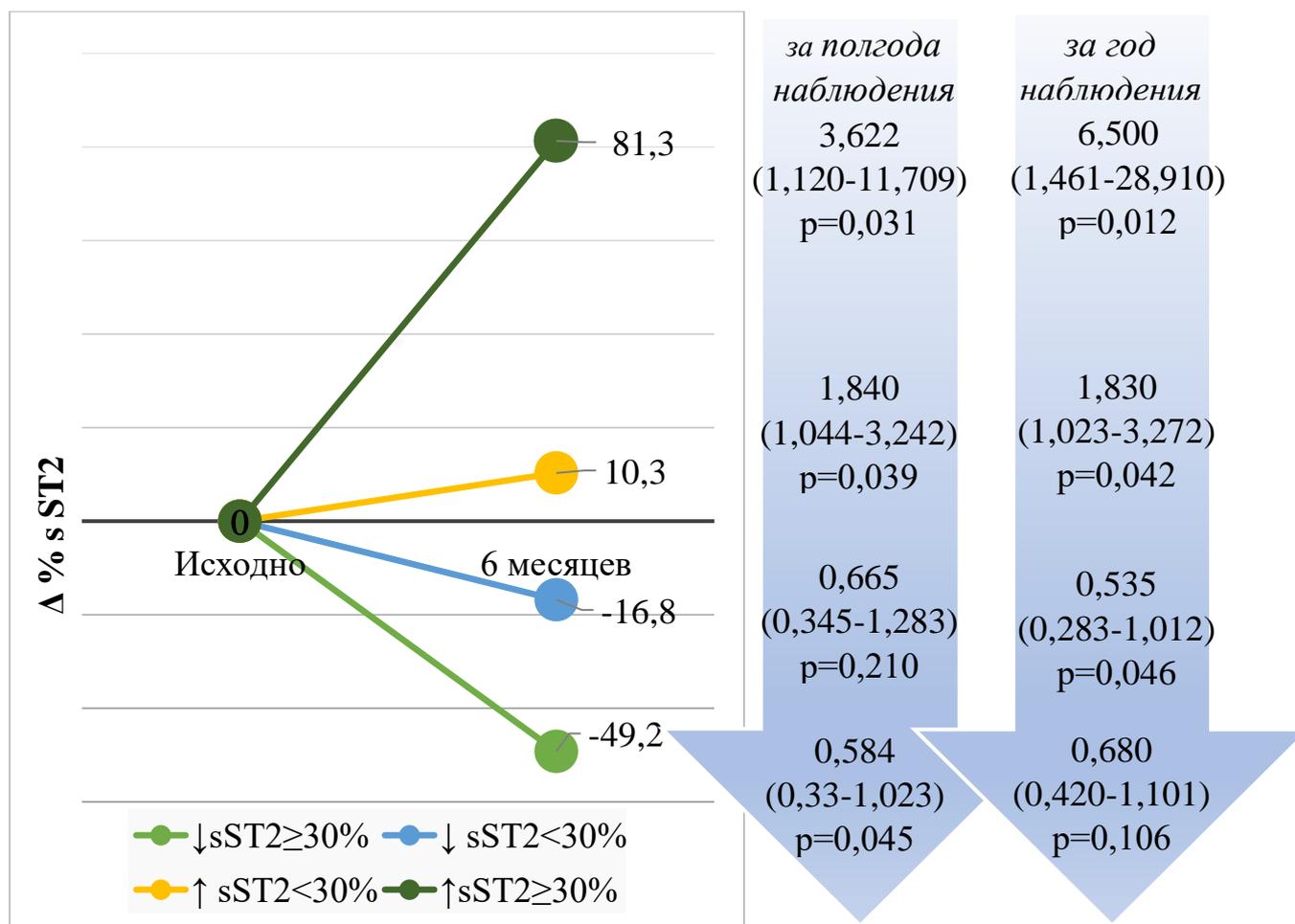


Рисунок 27 – Риск развития СС событий у пациентов ХСН за время наблюдения ($10,98 \pm 2.86$ мес) в зависимости от изменения концентрации sST2 ($\Delta\%$).

Наивысшее значение индекса Юдена соответствовало отрезному значению исходного уровня ST2 и составило 29,348 нг/мл (Рисунок 28, таблица 23). При значении исходного уровня ST2 выше данной величины или равной ей прогнозировалось возникновение ККТ в течение 12 месяцев. Соответственная чувствительность и специфичность модели была равна 63,0% и 60,3%.

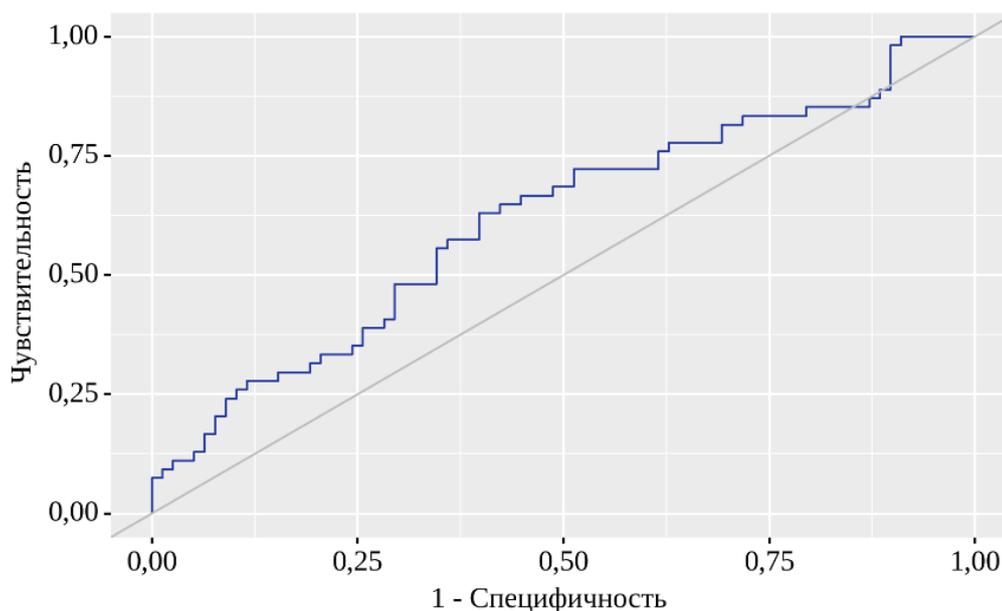


Рисунок 28 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия ККТ за год от исходного уровня ST2

Таблица 23 – Пороговые значения исходного уровня ST2

| Порог | Чувствительность (Se), % | Специфичность (Sp), % | PPV | NPV |
|-------------|--------------------------|-----------------------|-------------|-------------|
| 29,3 | 63,0 | 60,3 | 52,3 | 70,1 |

Было установлено, что у пациентов при исходной концентрации $sST2 \geq 30$ мг/мл определялся высокий риск СС событий: ОШ через 6 мес = 2,474 [95% ДИ 1,173-5,217], $p=0,017$, а через 12 месяцев ОШ = 2,277 [95% ДИ 1,121-4,625], $p=0,023$).

В свою очередь пациенты со снижением концентрации $sST2$ менее 30 нг/мл (медиана 18,5(14,7;23,2)) имели риск развития СС событий достоверно меньше через полгода (ОШ=0,276 [95% ДИ 0,162-0,469], $p<0,001$) и через год (ОШ = 0,336 [95% ДИ 0,220-0,513], $p<0,001$) по сравнению с пациентами не достигавшими целевой концентрации $sST2$. Между тем, максимально низким риск развития ССС был у пациентов с концентрацией $sST2 \leq 21,4$ нг/мл (медиана 15,8 (13,1;19)) (ОШ 6 мес = 0,241 [95% ДИ 0,116-0,501], $p<0,001$ и ОШ 12 мес = 0,247 [95% ДИ 0,132-0,464], $p<0,001$).

С целью определения порога прогностически значимого снижения sST2 также был проведен ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой зависимости ККТ за год от уровня ST2 через 6 месяцев составила $0,746 \pm 0,051$ с 95% ДИ: $0,647 - 0,846$. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Наивысшее значение индекса Юдена соответствовало отрезному значению исходного уровня ST2 и составило 23,4 нг/мл. При значении исходного уровня ST2 выше данной величины или равной ей прогнозировалось возникновение ККТ в течение 6 месяцев. Соответственная чувствительность и специфичность модели была равна 66,7% и 67,9%.

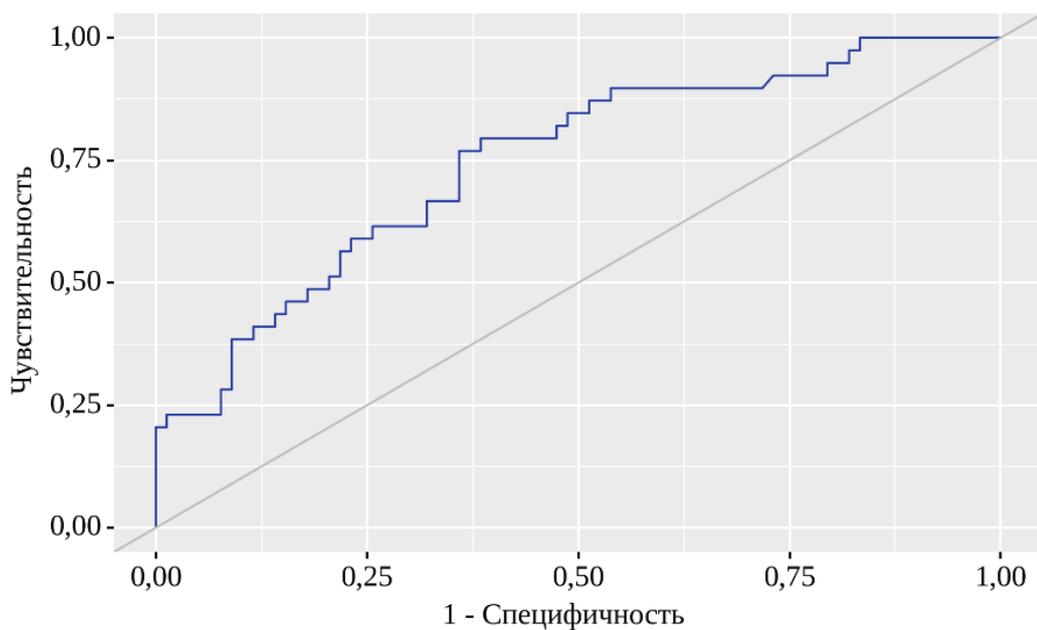


Рисунок 29 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности ККТ за год от уровня ST2 через 6 месяцев

Таблица 24 – Пороговые значения уровня ST2 через 6 месяцев

| Порог | Чувствительность (Se), % | Специфичность (Sp), % | PPV | NPV |
|-------------|--------------------------|-----------------------|-------------|-------------|
| 23,4 | 66,7 | 67,9 | 51,0 | 80,3 |

Таким образом, согласно результатам проведенного анализа, с целью снижения риска развития СС событий у пациента после перенесенной ОДСН при

амбулаторном наблюдении и лечении необходимо достигать уменьшения концентрации sST2 ниже уровня 23,4 нг/мл (Рисунки 29, таблица 24).

В то же время, повышение концентрации sST2, независимо от степени выраженности, сопровождалось увеличением риска развития СС событий у пациентов после перенесенной ОДСН как через полгода, так и через 12 месяцев амбулаторного наблюдения. (Рисунок 27).

В заключении была проанализирована значимость выбора целевого снижения концентрации sST2 $\geq 30\%$ от исходного уровня на фоне лечения. В группе пациентов, достигших снижения концентрации sST2, $\Delta\%$ изменения концентрации биомаркера составила $-49,2 \pm 14,2\%$, а риск через полгода наблюдения был минимальным (0,584 [95% ДИ 0,33-1,023], $p=0,045$). Пошагово был проанализирован процент снижения концентрации sST2 у пациентов ХСН с целью выявления порогового значения, при котором снижается риск СС событий. Установлено, что пороговое значение снижения концентрации sST2 в нашем исследовании составило $-34,3(-48,2; -20,8)\%$, (ОШ через 6 мес = 0,618 [95% ДИ 0,439-0,870], $p=0,001$, ОШ через 12 мес = 0,616 [95% ДИ 0,456-0,832], $p < 0,001$).

3.8. Клинические примеры тактики лечения под контролем концентрации sST2

Представлены 2 клинических примера амбулаторного лечения пациентов после ОДСН с использованием мониторинга концентрации sST2.

Клинический случай №1.

Пациент К., 55 лет с постинфарктным кардиосклерозом, пароксизмальной формой фибрилляции предсердий был госпитализирован в январе 2019 года в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России с признаками ОДСН по обоим кругам кровообращения.

«По данным ЭхоКГ при поступлении: КДО-187 мл, КСО-140 мл, ФВ-25%, повышение СДЛА-47 мм рт.ст. Определялись зоны нарушения локальной

сократимости сердца: акинез апикального и среднего сегментов межжелудочковой перегородки, передней стенки- плоскостная аневризма, базального, частично среднего сегмента нижней стенки. В верхушке левого желудочка определялся выстилающий тромб без признаков флотации. Отмечались признаки недостаточности клапанов: митрального 2 ст.- vena contracta 0,45 см, PISA r 0,45 см, трикуспидального 2 ст. При поступлении отмечались значительное повышенные уровни биомаркеров: NT-proBNP – 15959 пг/мл, sST2 – 113,19 нг/мл» [167].

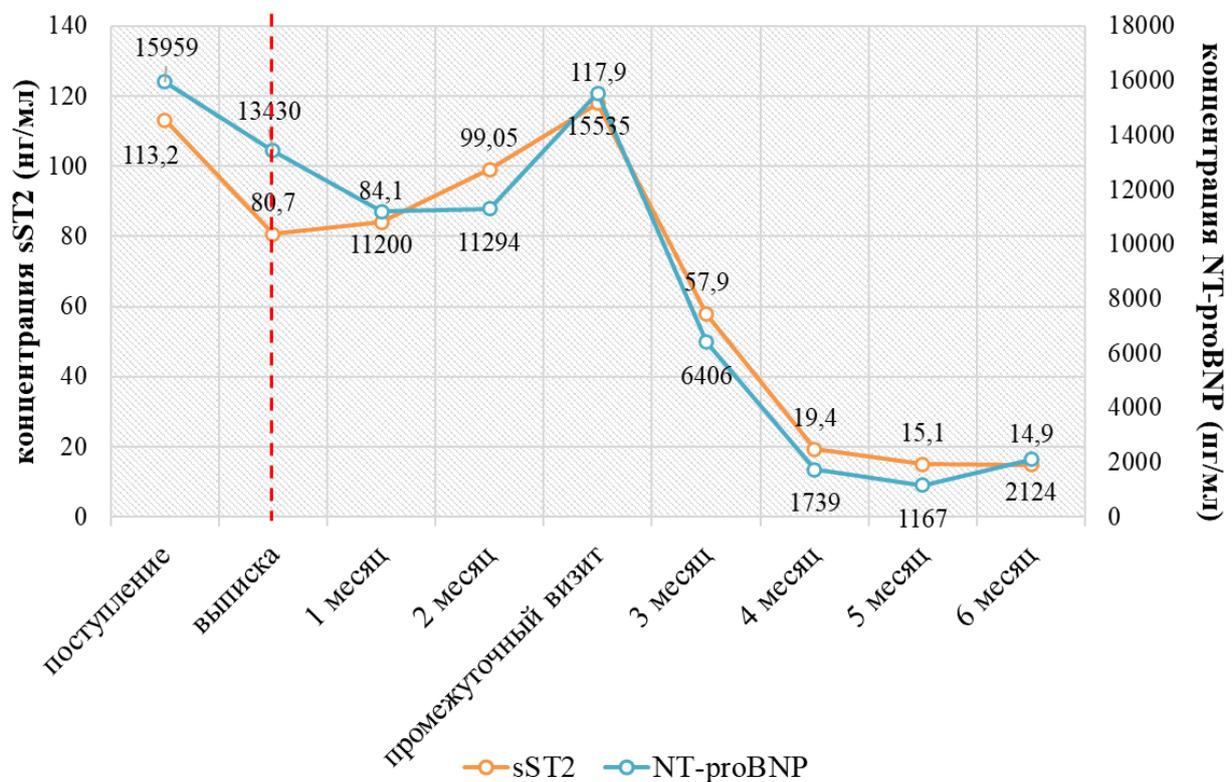


Рисунок 30 – Динамика биомаркеров у пациента К. Данные опубликованы в статье «Муксинова М.Д., Нарусов О.Ю., Сычев А.В., Шарф Т.В., Терещенко С.Н., Скворцов А.А. Клинические случаи успешного лечения пациентов с ХСН под контролем концентрации растворимого ST2-рецептора. Кардиологический вестник. 2020; 15(4)» [167].

«В стационаре проводилось комплексное лечение, в том числе активная диуретическая терапия, согласно российским и европейским рекомендациям по

лечению сердечной недостаточности. Пациент был выписан на следующей терапии: Ацетилсалициловая к-та 75 мг, Клопидогрел - 75мг (до 22.01.2019г), Варфарин - 2,25 таб (5,625 мг), Бисопролол – 2,5 мг /сут, Периндоприл – 2,5мг/сут, Аторвастатин - 20мг, Спиринолактон – 50 мг, Фуросемид - 40мг, Торасемид 5 мг, Дигоксин 0,125 мг» [167].

«На фоне терапии состояние пациента улучшилось – уменьшилась выраженность отечного синдрома и одышки, ФВ ЛЖ увеличилась до 30%, КДО ЛЖ – 217мл, КСО ЛЖ – 152 мл. При этом АД при выписки 124/68 мм рт.ст., а ЧСС – 70 уд/мин. Отмечалось снижение уровня биомаркеров при выписке: концентрация NT-proBNP составила NT-proBNP –13430 пг/мл, sST2 – 80,732 нг/мл» [167].

«На первом визите (Рисунок 30) концентрация sST2 была без динамики по сравнению с выпиской. При самоконтроле артериальное давление (АД) 110-90/80-60 мм рт.ст. Пациенту было рекомендовано повышение дозы периндоприла до 5 мг в сутки. Помимо ежемесячных визитов в ФГБУ «НМИЦК им.ак.Е.И.Чазова» Минздрава России, пациент находился на учете у участкового терапевта, где при осмотре было выявлено снижение АД до 100/80 мм рт.ст., сопровождающееся нечастыми приступами головокружения, слабостью при относительно удовлетворительном самочувствии. В поликлиники были отменены гипотензивные средства: периндоприл, бисопролол, также как и дигоксин и снижены дозы диуретиков: торасемид 10 мг и спиринолактон 25 мг. Об изменении терапии пациент не известил врача из нашего центра» [167].

«На втором визите отмечалось существенное увеличение концентрации sST2 до 99,05 нг/мл (повышение на 18%). При осмотре обращали внимание отеки нижних конечностей до нижней трети, аускультативно жесткое дыхание и появление мелкопузырчатых влажных хрипов нижних отделах, АД 100/70 мм рт.ст., ЧСС-90 уд/мин. Была возобновлена терапия сердечными гликозидами и усилена диуретическая терапия, с учетом склонности к гипотонии и невозможности назначения ИАПФ или бета-блокаторов к терапии присоединен ивабрадин 5 мг 2 раза в день» [167].

«Третий (промежуточный визит) был проведен через 10 дней. Концентрация sST2 увеличилась на 19% (Рисунок 30). Объективно уменьшились отеки нижних конечностей и аускультативно хрипы не выслушивались, АД -110/80 мм рт.ст., ЧСС-90 уд/мин. Несмотря на значимое повышение концентрации sST2, клиника сердечной недостаточности уменьшилась, в связи с чем диуретическая терапия была оставлена в прежней дозе, назначен валсартан+сакубитрил в дозе 50 мг 2 раза в день, также была увеличена доза спиронолактона до 50 мг. Четвертый визит состоялся через 14 дней, где отмечено значимое снижение концентрации sST2 до 57,9 нг/мл, однако оставалось выше целевого уровня (Рисунок 32). Объективно отеков не отмечалось, АД 102/80 мм рт.ст., при самоконтроле дома САД около 100 мм рт.ст., переносимость удовлетворительная, ЧСС-105 д/мин. Таким образом, пациенту был назначен бисопролол 1,25 мг, уменьшена доза ивабрадина до 2,5 мг 2 раза в день. Пациенту проводился контроль креатинина (79 мкмоль/л) и калия (4,3 ммоль/л), это позволило продолжить терапию спиронолактоном 50 мг. Через месяц на пятом визите продолжилась положительная тенденция к снижению уровня sST2 до 19,4 нг/мл (Рисунок 30). Пациент отметил уменьшение одышки и увеличение толерантности к нагрузкам. С учетом склонности к гипотонии, была уменьшена доза торасемида до 5 мг 2 раза в день, а также увеличена доза ивабрадина до 10 мг в сутки. Через неделю был проведен телефонный контроль состояния пациента. Отеков и усиление одышки пациент не отмечал, доза торасемида не изменялась. На шестом визите концентрация sST2 достигла 15,1 нг/мл. Объективно - АД 105/70 мм рт.ст., ЧСС-80 уд/мин, при самоконтроле дома САД менее 90 мм рт.ст., ЧСС-70-80 уд/мин, отмечал редкие эпизоды головокружения и слабости (Таблица 25). Учитывая гипотонию, продолжить титрацию стандартной терапии ХСН не представлялось возможным и была продолжена прежняя терапия. На седьмом визите уровень sST2 оставался без значимого изменения – 14,9 нг/л (Рисунок 30). Переносимость нагрузок удовлетворительное, редкие эпизоды головокружения, объективно: АД-90/60 мм рт.ст., ЧСС-70 уд/мин. Также отмечалось повышение креатинина до 101,5 мкмоль/л и калий -5,1 ммоль/л. По данным ЭхоКГ уменьшились объемы камер сердца (КДО ЛЖ – 159 мл, КСО ЛЖ – 88 мл),

увеличилась ФВ до 45%. [167]. С учетом клинико-лабораторных исследований и склонности к гипотонии пациенту была уменьшена доза торасемида до 2,5 мг 2 раза в день. Проводился контрольный телефонный звонок, по данным которого было принято решение о продолжении уменьшенной дозы диуретиков» [167].

Клинический случай №2.

Пациент Т. 40 лет, с постинфектным кардиосклером и пароксизмальной фибрилляцией предсердий. В марте 2018г пациент Т. был госпитализирован в стационар вследствие выраженной декомпенсации СН.

«При осмотре отмечались: жесткое дыхание, мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких, отеки голеней до нижней трети, увеличение печени перкуторно на 2 см, АД при поступлении - 114 / 76 мм рт.ст., ритм правильный, пульс-75 уд/мин. ЭхоКГ при поступлении: объем левого предсердия (ЛП) = 105 мл, конечно-диастолический размер (КДО)ЛЖ = 231 мл, конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ= 170 мл, ФВ ЛЖ = 25 %. Определялись обширные зоны нарушения локальной сократимости: дискинез верхушечных сегментов всех стенок, акинез средних сегментов передней, перегородочной, передне-перегородочной стенок. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) = 50 мм рт. ст. Отмечались признаки недостаточности клапанов: митрального 3 ст., vena contracta 0.7 см, трикуспидального 3 ст. vena contracta 0.7 см. При поступлении концентрации биомаркеров были значительно повышены: NT-proBNP -5019 пг/мл, sST2 – 134,22 нг/мл» [167] (Рисунок 31). «В стационаре проводилось комплексное лечение, в том числе активная диуретическая терапия, согласно российским и европейским рекомендациям по лечению сердечной недостаточности. Пациент был выписан на следующей терапии: Ацетилсалициловая к-та 75 мг, Клопидогрел - 75мг (до 22.01.2019г), Варфарин - 1,25 таб (3,125мг), Бисопролол - 5мг /сут, Периндоприл - 5мг/сут, Аторвастатин - 40мг, Спиринолактон – 50 мг, Фуросемид - 80мг, Пантопразол - 20мг» [167].

«На фоне терапии состояние пациента улучшилось – ушли отеки, уменьшилась одышка, ФВ ЛЖ увеличилась до 30% , при этом КДО ЛЖ – 242 мл,

КСО ЛЖ – 169 мл, сохранялась митральная регургитация 3 степени. Гемодинамические параметры на выписке: АД – 108/86 мм рт.ст, ЧСС – 74 уд/мин. Отмечалось снижение уровня биомаркеров- при выписке концентрация NT-proBNP составила 4552 пг/мл, а sST2 - 90,672нг/мл» (Рисунок 31) [167].

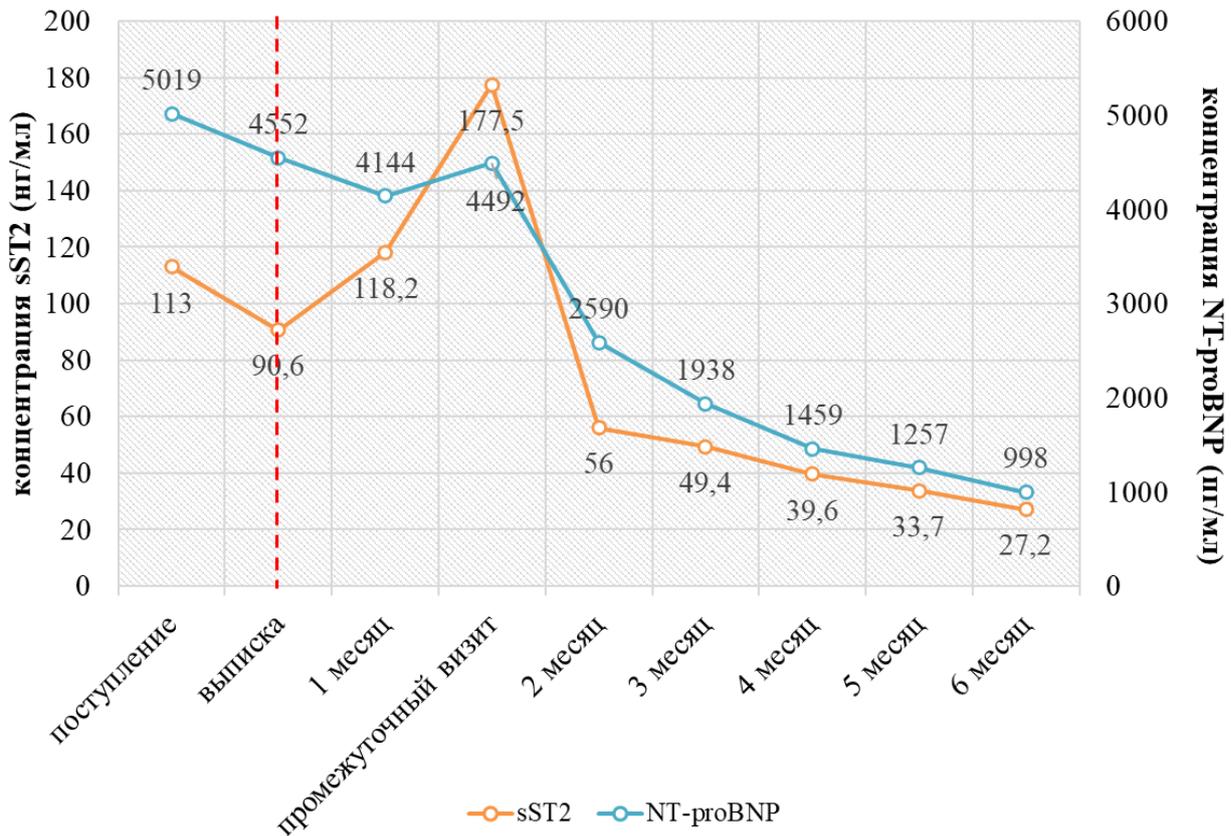


Рисунок 31 – Динамика биомаркеров в течении лечения пациента Т. Данные опубликованы в статье «Муксинова М.Д., Нарусов О.Ю., Сычев А.В., Шарф Т.В., Терещенко С.Н., Скворцов А.А. Клинические случаи успешного лечения пациентов с ХСН под контролем концентрации растворимого ST2-рецептора. Кардиологический вестник. 2020; 15(4)» [167].

«На первом визите (Рисунок 31) через 1 месяц после выписки, отмечалось увеличение концентрации sST2 на 30% (до 118,2 нг/мл), что клинически сопровождалось незначительным усилением одышки и потребовало усиления диуретической терапии (фуросемид 80 мг утром и 40 мг вечером, спиронолактон

75 мг). Пациент был вызван на промежуточный визит через 2 недели для оценки его состояния. Несмотря на некоторое улучшение самочувствия – пациент отметил уменьшение одышки, концентрация sST2 увеличилась еще на 50% (Рисунок 31). Такое значительное повышение уровня sST2 было расценено как крайне высокий риск развития неблагоприятных событий и было решено интенсифицировать терапию ХСН и, несмотря на гипотонию был переведен с приема периндоприла на комбинированный препарат валсартан+сакубитрил в дозе 50 мг 2 раза и приглашен на визит через 2 недели на плановый 2 визит» [167].

«На фоне приема валсартан+сакубитрила зафиксировано значительное снижение концентрации sST2 до 56 нг/мл, хотя она и оставалась выше целевого значения 30 нг/мл (Рисунок 31). Гипотония не прогрессировала, что дало возможность увеличить дозу препарата до 200 мг в сутки. Далее отмечалось улучшение самочувствия пациента, что позволило уменьшить диуретическую терапию и несколько повысить АД, а в дальнейшем- увеличить дозу валсартана+сакубитрила до 200 мг/2 раза в сутки и бисопролола до 6,25 мг. Усиление терапии ХСН сопровождалось не только улучшением состояния пациента, но и неуклонным снижением концентрации sST2 и к 6 месяцу наблюдения она достигла целевого значения – менее 30 нг/мл (Рисунок 31). При последующем обследовании отмечалось улучшение переносимости физической нагрузки (дистанция, проходимая за 6 минут, увеличилась на 235 метров), ФВ ЛЖ (Таблица 26). Следует отметить увеличение КДО и КСО ЛЖ (284 мл и 174 мл соответственно), что было обусловлено сохраняющейся тяжелой митральной регургитацией. Гемодинамические параметры: АД – 90/60мм рт.ст., ЧСС – 70уд/мин» [167].

«В первом клиническом случае концентрация sST2 существенно не менялась вплоть до 6 месяца наблюдения, что может говорить о стабилизации состояния, тогда как на фоне снижения почечной функции отмечалось повышение NT-proBNP. Такое качество sST2 является очень важным, так как почечная дисфункция часто встречается у пациентов с СН, что приводит к неправильной интерпретации значений и к неверной тактике ведения таких пациентов» [167].

Во втором клиническом случае продемонстрировано, что «высокая концентрация sST2 у пациента с СН, даже если произошло улучшение симптоматики и снижение НУП, означает сохранение высокого риска смерти или декомпенсации и требуется коррекция терапии. Не смотря на уменьшение одышки на фоне усиления диуретической терапии и стабильный уровень NT-proBNP, у пациента было зафиксировано значительное увеличение концентрации sST2» [167].

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение пациентов с ХСНнФВ является сложной задачей. Поэтому практикующему врачу желательно дополнительно иметь простой в использовании показатель, изменение значений которого в динамике находилось бы в соответствии с течением заболевания, отражало бы эффективность проводимого лечения и являлось бы ориентиром необходимости и своевременности проведения коррекции терапии больного ХСН. Одним из таких потенциальных механизмов управления лечением является мониторинг уровня современных биомаркеров крови. На сегодняшний день наиболее распространенными и изученными биомаркерами являются НУП – NT-proBNP и BNP, однако их использование для этой цели имеет ряд известных ограничений [26-31, 86-89].

Достаточно большое количество работ проведено по изучению НУП–управляемой терапии (NT-proBNP и BNP), вместе с тем результаты противоречивы, а часть из них спорные, и далеко не все исследования успешны. Поэтому в обновленных рекомендациях NT-proBNP и BNP предлагается использовать только для диагностики, стратификации риска и определения прогноза, за исключением канадских рекомендаций, в которых эти биомаркеры могут быть применены для терапии под их контролем, что имеет на сегодняшний день низкий уровень доказательности.

Поиск новых биомаркеров, у которых бы отсутствовали известные ограничения и недостатки BNP и NT-proBNP, привел к более детальному изучению для этой цели sST2. По результатам проведенных исследований sST2 зарекомендовал себя как независимый прогностический биомаркер как при острой, так и при хронической сердечной недостаточности, который, в отличие от НУП, значительно менее зависим от возраста, функции почек, ИМТ, и намного менее вариабелен при его определении, в том числе и у больных ХСН [57,60-62].

В настоящее время в доступной литературе опубликовано ограниченное количество исследований, посвящённых серийному измерению концентрации sST2. Результаты первого такого исследования у пациентов с острой СН

сообщенные Voisot и его коллегами [67], выявили наличие связи между снижением концентрации sST2 у больных в ходе лечения и краткосрочной госпитализацией, а также меньшей смертностью пациентов СН к 6 месяцу наблюдения. В исследовании ASCEND-HF [46] показано, что более значимые концентрации sST2 коррелировали с повышенным риском смерти больных ХСН через 180 дней наблюдения и лечения.

В недавно завершившемся исследовании STADE-HF [69] не было выявлено преимуществ использования определения концентрации sST2 для лечения больных СН на госпитальном этапе, но изменение значений биомаркера в ходе лечения предсказывало риск наступления повторной госпитализации пациентов через месяц после их выписки, таким образом, определяя круг больных, требующих более пристального внимания врачей при ведении пациентов на амбулаторном этапе.

В то же время, на сегодняшний день не было выполнено ни одного исследования, в котором серийное измерение концентрации sST2 было использовано в качестве ориентира при длительном амбулаторном наблюдении и лечении пациентов с ХСН, в том числе и после перенесенной ОДСН.

При планировании данного протокола нами были учтены недостатки проведенных ранее работ по ведению пациентов с ХСН под мониторингом концентрации НУП, а также опыт собственного успешного клинического испытания, проведенного ранее на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, с использованием для этой цели NT-proBNP [120].

Считаем целесообразным еще раз подчеркнуть тот факт, что в представленном исследовании изучались пациенты только высокого риска, непосредственно после перенесенного эпизода ОДСН. Ранее было показано, что именно в этой группе больных отмечаются наибольшие шансы развития СС событий в ближайшие недели и месяцы после эпизода ОДСН и выписки из стационара [8-11,16].

Ценность этого принципа продемонстрировано в исследовании STRONG-HF, где снижение происходит снижение риска повторного ухудшения ХСН или

смерть от всех причин при интенсификации терапии в течение первых 90 дней сразу после выписки из стационара [121].

В дополнение, необходимым условием в исследование было включением пациентов со значимым повышением уровнем NT-proBNP и sST2, определенные у пациента непосредственно при выписке из стационара уже после разрешения большинства имеющих клинических симптомов. Следовательно, высокий риск больных, вошедших в нашу выборку, доказывался как клинически, так и при определении лабораторных биомаркеров.

Известно, что риск неблагоприятных событий у больных ХСН повышается при концентрации sST2 > 35 нг/мл [53-56], а NT-proBNP > 1400 пг/мл [164]. В нашем исследовании «пороговым» значением sST2 было выбрано 37,8 нг/мл, а NT-proBNP – 1700 пг/мл, что обосновывалось результатами проведенных ранее в ФГБУ НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова Минздрава России исследований [49,68], показавших, что у больных, имевших концентрации этих маркеров выше отмеченных значений на выписке из стационара после достижения компенсации СН, риск ухудшения СН и смерти выше на протяжении первого года при длительном амбулаторном наблюдении и лечении [168]. При принятии клинических решений мы также принимали во внимание и учитывали наличие известных коэффициентов интраиндивидуальной вариации биомаркеров, составляющей для sST2 около 10% [57], а для NT-proBNP – 24-33% [57, 164].

В качестве цели терапии было выбрано снижение концентрации sST2 до уровня не более 30 нг/мл и/или не менее чем на 30% от исходного значения. Основанием для выбора данных целевых значений явились результаты ранее проведенного в НМИЦ кардиологии клинического испытания, свидетельствующего о том, что у пациентов, достигавших этих критериев, риск развития СС событий после перенесенной ОДСН был значимо меньше [66]. Еще одно исследование PROTECT [119], в котором также анализировалось серийное измерение концентрации sST2, показало, что ее снижение более чем на 34% сопровождается минимальным риском развития ККТ у пациентов с ХСН.

В качестве целевой концентрации NT-proBNP выбрали уровень менее 1000 пг/мл или его снижение $\geq 50\%$ от исходной концентрации, что также основывалось на результатах международных исследований и клинических испытаний, проведенных в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России [39,120]. Ввиду того, что при исходно очень высокой концентрации NT-proBNP сложно достижимо и не всегда безопасно достижение целевой концентрации пептида < 1000 пг/мл из-за риска развития гиповолемии, гипотензии и нарушений функции почек, дополнительным целевым значением выбрано снижение на $\geq 50\%$ от исходного значение, данное изменение значительно превышает уровень интраиндивидуальной биологической вариабельности данного биомаркера.

В результате разработанного нами протокола, пациенты, чья терапия была основана на мониторинговании биомаркера (будь это sST2 или NT-proBNP), получали максимально персонализированную терапию.

Необходимо отметить два основных момента, использующихся при тактике мониторингования значений sST2 или NT-proBNP в ведении больных после ОДСН. Во-первых, использование данной тактики помогает врачу и является дополнительным аргументом, на который он может опираться при принятии решения в целесообразности проведения дальнейшей титрации доз лекарственных препаратов, рекомендованных пациентам ХСНнФВ, до достижения максимально переносимых, даже в случае стабилизации состояния пациента, и, что особенно важно, у тяжелых больных в сложных клинических ситуациях. Особое значение это имеет у пациентов высокого риска после пересенной ОДСН, как правило, находящихся на низких дозах рекомендованных лекарственных препаратов при выписке из стационара [17,18], что требует их активной титрации в первые месяцы амбулаторного наблюдения для предотвращения повторной декомпенсации СН или смерти [121]. В то же время, согласно результатам опубликованных известных регистров, проводимая в амбулаторных условиях терапия ХСН и на сегодняшний день далека от оптимальной как по группам назначаемых лекарственных препаратов, так и по их дозам [3,17,18].

Во-вторых, крайне важное значение мониторинг концентрации sST2 или NT-proBNP у больных после ОДСН имеет в отношении снижения риска повторной декомпенсации. В этом случае, опираясь на исходные значения биомаркера и оценивая изменение его концентрации при динамическом наблюдении мы можем прогнозировать ухудшение симптомов СН и развитие декомпенсации задолго до ее клинической манифестации [32,49,67-68,84-85,168], а значит, вовремя предотвратить ее наступление.

В предыдущем исследовании выполненном в ОЗМСН ФГБУ «НМИЦК им.ак.Е.И.Чазова» Минздрава России, основанной на NT-proBNP – управляемой терапии для снижения риска неблагоприятных СС событий, удалось добиться в большей мере за счет более эффективной титрации доз основных групп лекарственных препаратов в первые 6 месяцев наблюдения и лечения после выписки из стационара у больных именно этой группы, в сравнении со стандартной терапией при СН [120].

В то же время, согласно результатам нашего исследования, значимых межгрупповых отличий в изменении доз основных рекомендованных для лечения ХСН лекарственных препаратов - иАПФ/БРА/АРНИ, бета-адреноблокатор, АМКР, к 6-му месяцу амбулаторного наблюдения у больных групп мониторинга sST2 и стандартной терапии выявлено не было. Также не было выявлено значимых различий и по соотношению назначения иАПФ/БРА/АРНИ между группой мониторинга sST2 и группой стандартной терапии (42,1/0/57,9 vs 61,1/5,6/33,3 соответственно). При сравнении всех групп наблюдения, оказалось, что средние дозы практически всех основных препаратов по лечению ХСН у больных в группах мониторинга sST2, стандартной терапии и мониторинга NT-proBNP были относительно сопоставимыми, и использование sST2 как инструмента эскалации базовой терапии СН, в сравнении со стандартным лечением, значимого эффекта в нашем исследовании не имело, что косвенно соотносится с итогами известного протокола GUIDE-IT [126].

Однако, важным отличием нашего исследования, в том числе и от клинического протокола GUIDE-IT [126], явилась значимо более частая коррекция

проводимой диуретической терапии у больных в группе мониторинга sST2, в сопоставлении с группами стандартной терапии ($p=0,047$) и мониторинга NT-proBNP ($p=0,031$), что также находило свое отражение и в большем количестве визитов в клинику пациентов группы sST2, в сравнении с группой стандартной терапии ХСН (7,4 vs 5,6, $p=0,024$).

Таким образом, используя выбранную нами лечебную стратегию, к 6-му месяцу наблюдения пациентов в группе мониторинга sST2 нам удалось достичь намеченных целей лечения и снижения концентрации sST2 в среднем на 43,3%, а медианы концентрации биомаркера до 27,3 нг/мл. Одновременно, несмотря на то что у больных в группе контроля снижение уровня sST2 также было статистически значимым, оно оказалось менее выраженным (38,5%), а медиана концентрации биомаркера и через полгода лечения превышала целевые значения и составляла 35,8 нг/мл.

Более благоприятный нейрогормональный профиль у больных группы мониторинга sST2 к концу периода активного лечения также нашел свое отражение в значимом снижении на 15,5% ($p=0,007$) такого прогностически важного маркера СН, как вчТрТ [141,147], при практическом отсутствии изменений его значений у пациентов группы стандартной терапии ($p=0,676$) и сопоставимом изменении уровня NT-proBNP ($p=0,868$).

Главным итогом работы можно считать тот факт, что терапия под контролем концентрации sST2, по сравнению со стандартной тактикой лечения на амбулаторном этапе, сопровождалась снижением частоты наступления неблагоприятных СС событий (26,3% vs 83,3%, $p=0,029$) как через 6 месяцев активного лечения, так и спустя 12 месяцев наблюдения (47,4% vs 122,2 % соответственно, $p=0,035$) у пациентов после перенесенной ОДСН. Причем, что очень важно, аналогичная тенденция к снижению эпизодов ККТ у больных этой группы наблюдения прослеживалась и в сравнении с пациентами группы контроля уровня NT-proBNP ($p=0,056$). При анализе структуры изучаемой ККТ исследования оказалось, что терапия под контролем sST2 достоверного влияния на смертность больных при длительном наблюдении не имела, и основной эффект был

связан со снижением эпизодов декомпенсации СН через 6 (21,1% vs 72,2% соответственно, $p=0,041$) и 12 месяцев лечения и наблюдения (42,1% vs 105,6% соответственно, $p=0,071$).

С нашей точки зрения, ключевым фактором, обеспечившим успех тактики ведения больных после перенесенной ОДСН с использованием мониторинга концентрации sST2, явилась возможность заблаговременного реагирования врачом на факт значимого роста концентрации sST2 у пациента, наступавшее в среднем за 3 недели (против 1 недели для NT-proBNP) до развития клинической манифестации симптомов декомпенсации СН, и проведения необходимой коррекции диуретической терапии на самом раннем этапе ее наступления.

С нашей точки зрения, такое раннее, не менее чем за 3 недели до развития развернутой клиники декомпенсации СН, увеличение концентрации sST2 связано с патогенезом задержки жидкости при развитии декомпенсации ХСН, в котором условно выделяют два периода - гемодинамический и клинически манифестированный [169]. Использование имплантированных устройств мониторинга показателей центральной гемодинамики показало, что первоначальное незначительное повышение давления в легочной артерии и/или правых отделах сердца сохраняется на определенном уровне длительное время – вплоть до нескольких недель, и является бессимптомным [170-172]. В то же время, увеличение общего объема циркулирующей в сосудистом русле жидкости у больного при развитии декомпенсации всегда связано с 3-х кратным увеличением ее интерстициального объема, с преимущественной локализацией в высокеемкостном висцеральном отделе [172], который способен аккумулировать до 65% от общего увеличения объема крови без изменения давления наполнения камер сердца [173], и увеличение веса пациента может произойти за недели до развития симптомов ОДСН [174]. Дополнительным важным моментом раннего увеличения концентрации sST2 у таких больных может быть развитие воспалительной реакции в ответ на растяжение периферических вен – известного звена патогенеза ХСН [175].

Таким образом, наиболее вероятным фактором более благоприятного течения сердечной недостаточности с меньшим количеством эпизодов декомпенсации у пациентов в группе мониторинга sST2 была своевременная коррекция проводимой диуретической терапии, направленная на ее предотвращение, а изменение концентрации sST2 являлось предиктором развития ухудшения симптомов СН. Что еще важно, полученные результаты нашего клинического испытания согласуются с результатами исследования TRIUMF [32], в котором также было выявлено раннее повышение концентрации данного биомаркера у больных ХСН при длительном наблюдении.

Результаты работы иллюстрируют необходимость, а главное эффективность серийного определения sST2 после перенесенного эпизода ОДСН у пациентов высокого риска неблагоприятных СС событий, в особенности в первые месяцы после выписки из стационара. Это позволяет эффективно уменьшать частоту эпизодов декомпенсации ХСН и снизить риск неблагоприятных исходов.

Также следует подчеркнуть, что лечение больных после эпизода ОДСН под контролем концентрации sST2 сопровождалось улучшением их клинико-функционального статуса, КЖ и систолической функции ЛЖ на протяжении всего периода 12-месячного наблюдения, в отличие от пациентов стандартного лечения.

У больных группы мониторинга концентрации sST2 уменьшение объемов ЛЖ было значимо более выраженным, и составило соответственно для КДО и КСО 3,8% и 12% против 0,9% и 5,9% группы стандартной терапии, что закономерно сопровождалось увеличением ФВ ЛЖ у этих пациентов на 28,5 % (до 36,1%) против 6% (до 34,3%) группы стандартной тактики лечения к концу периода активного лечения ($p=0,035$). Следует также отметить достигнутый благоприятный эффект терапии у больных группы мониторинга sST2 в отношении уменьшения объемов ЛП на 13,4% ($p=0,045$) через 6 месяцев лечения и 14,3% ($p=0,028$) к концу 12-и месяцев наблюдения, что, согласно данным масштабного клинического протокола BIOSTAT-CHF, коррелирует со уменьшением риска смерти от всех причин или госпитализации из-за СН [176], и что соотносится с основными итогами нашего исследования.

Оценка безопасности проводимой тактики лечения в исследовании проводилась нами при помощи анализа нежелательных эффектов, определения функции почек и изменения АД. Клиническая значимость данной оценки основывалась в первую очередь на том, что агрессивная тактика ведения больных группы мониторинга sST2 подразумевала проведение интенсивной титрации доз основных групп препаратов для лечения ХСН, включая коррекцию диуретической терапии, что могло негативно влиять на уровень во многих случаях исходно низкого АД и скомпрометированной функции почек у пациентов после перенесенной ОДСН.

Как показали результаты нашего клинического испытания, эпизодов клинически значимой гипотонии и ухудшения функции почек в этой группе больных зарегистрировано не было. Напротив, у пациентов группы мониторинга sST2 к концу периода активного лечения отмечалась четкая тенденция к увеличению уровня САД, что, вероятнее всего было связано с улучшением сократительной функции ЛЖ. Также не было выявлено значимой гиперкалиемии, изменения уровня креатинина и СКФ, что позволяет нам сделать заключение о сопоставимой безопасности использования тактики лечения, связанной с мониторингом концентрации sST2, по сравнению со стандартной стратегией ведения больных ХСН.

Более того, за период наблюдения у больных этой группы отмечалось более значимое увеличение концентрации натрия крови с $137,1 \pm 4,2$ до $140,1 \pm 2,0$ ммоль/л, $p=0,011$, в сравнении с группой стандартной терапии ($p=0,097$), что также является известным важным прогностическим фактором при ХСН [177].

Таким образом, подводя итоги нашего исследования, можно сделать заключение, что впервые в мире была изучена эффективность лечения пациентов ХСНнФВ высокого риска СС событий под мониторингом концентрации sST2 в отношении клинико-функционального статуса пациентов и КЖ, лабораторных показателей и структурно-функционального состояния левых отделов сердца, частоту развития конечной комбинированной точки, включавшей развитие повторной декомпенсации или госпитализации по поводу ХСН, а также смерть по

сердечно-сосудистой причине. Несмотря на отсутствие в данном клиническом протоколе значимых преимуществ в отношении влияния мониторинга концентрации sST2 на клиничко-функциональные параметры и КЖ больных ХСН в сравнение со стандартным лечением, использование этой тактики позволяет заблаговременно, по крайней мере за 3 недели, выявить развитие декомпенсации сердечной недостаточности и предотвратить ее клиническую манифестацию при амбулаторном наблюдении после перенесенной ОДСН у пациентов высокого риска СС событий.

Кроме того, ведение пациентов ХСНнФВ под контролем sST2 имеет преимущество по сравнению со обычным алгоритмом лечения в отношении более благоприятного влияния на систолическую функцию ЛЖ, параметры ремоделирования (объемы ЛЖ и ЛП), электролитный (уровень Na^+ крови) и нейрогормональный профиль (вчТрТ) – параметров, способных оказывать влияние на прогноз ХСН.

На основании результатов исследования показано, что тактика лечения под мониторингом sST2 в сравнении со стандартной терапией, позволяет значительно снизить риск развития неблагоприятных СС событий, фактически до уровня, сопоставимого с пациентами с низким риском СС событий в течение 1 -го года у пациентов после перенесенной ОДСН. Причем тактика лечения с использованием мониторинга концентрации sST2 не уступает, но и превосходит использование с этой целью классического биомаркера СН – NT-proBNP.

Итоги нашего исследования демонстрируют важность рутинной оценки концентрации sST2 у больных ХСН, особенно ее изменение у пациентов после эпизода ОДСН в первые полгода амбулаторного наблюдения, то есть во временной промежуток с наиболее значимым риском повторных событий. Постоянное мониторинг концентрации sST2 ассоциировано со стабильностью клинического состояния пациента, позволяет быстро реагировать на возможное изменение симптоматики и заблаговременно на него реагировать, что ведет к уменьшению повторных событий, связанных с ХСН у данной группы больных.

Таким образом, лечение пациентов ХСНнФВ высокого риска неблагоприятных СС событий после эпизода ОДСН, целесообразно базировать на серийном определении концентрации sST2 с достижением целевых значений, равных 23,4 нг/мл и ниже ($p < 0,001$), и/или снижения более чем на -34,3 (-48,2; -20,8)% через 6 месяцев амбулаторного наблюдения и лечения ($p = 0,001$). В то же время, увеличение концентрации sST2, в независимости от степени выраженности, приводит к увеличению риска развития СС событий у пациентов после перенесенной ОДСН как через полгода, так и через 12 месяцев амбулаторного наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные в исследовании подтверждают целесообразность использования тактики мониторинга концентрации sST2 для лечения пациентов высокого риска сердечно-сосудистых событий после перенесенного эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности, что способствует улучшению клинико-функционального состояния пациента, что сопровождается улучшением систолической функции сердца и подтверждается снижением концентраций биомаркеров сердечной недостаточности. Данная тактика обеспечивает стабильность пациента за счет своевременной коррекцией терапии, в результате чего достигается снижение частоты конечных комбинированных точек, главным образом за счет снижения частоты декомпенсаций или госпитализаций, обусловленные сердечной недостаточностью.

Безусловно наше исследование было пилотным, оно имеет определенные ограничения из-за относительно небольшого количества пациентов. Тем не менее, полученные результаты даже на ограниченном контингенте больных служат весомым основанием для организации аналогичных более масштабных многоцентровых проектов с целью верификации влияния тактики использования мониторинга концентрации sST2 для снижения риска развития декомпенсации и смерти больных после перенесенной ОДСН при длительном амбулаторном наблюдении и лечении.

ВЫВОДЫ

1. sST2-управляемая терапия больных хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса в течение 6 месяцев после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности сопровождается более значимым уменьшением объемов сердца (КСО ЛЖ на -12%, $p=0,017$ против -5,9%, $p=0,123$; ЛП на -13,4%, $p=0,045$ против 2,0%, $p=0,846$) и улучшением систолической функции левого желудочка с увеличением его фракции выброса (28,5% против 6,0%, $p=0,035$) в сопоставлении со стандартным лечением, но не имеет достоверных преимуществ по улучшению клинического и функционального состояния, а также качества жизни этих пациентов.
2. Эффект влияния sST2-управляемой терапии на снижение концентрации NT-proBNP и sST2 у больных ХСН не имеет достоверных отличий в сравнение со стандартным лечением через 6 месяцев после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности. Однако, значимого снижения концентрации высокочувствительного тропонина Т через 6 месяцев лечения удалось достичь только у больных в группе мониторинга sST2 ($\Delta(\%) = -15,5$, $p=0,007$).
3. Изменение концентраций sST2, NT-proBNP, высокочувствительного тропонина Т имеет слабые и умеренные связи с изменением качества жизни, эхокардиографических и клинико-функциональных параметров у больных при наблюдении в течение 1 года после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности
4. Результатом использования sST2-управляемой терапии является интенсификация амбулаторного ведения пациентов в течение 6 месяцев после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности, что заключается в увеличении количества визитов в клинику (7,1 против 5,6, $p=0,024$), более частой коррекции диуретической терапии (2,5 против 1,5, $p=0,047$) и более значимом увеличении средних доз ингибитора ангиотензиновых рецепторов и неприлизина в сопоставлении со стандартной схемой лечения.

5. Терапия под контролем мониторинга концентрации sST2, в сравнении со стандартным лечением, снижает частоту развития эпизодов комбинированной конечной точки исследования (47,4% против 122,2%, $p=0,035$) до уровня, сопоставимого с частотой их развития у пациентов низкого риска, преимущественно за счет влияния на количество повторных декомпенсаций и госпитализаций по причине сердечной недостаточности при длительном наблюдении в течении 1 года больных после перенесенной декомпенсации сердечной недостаточности.

6. sST2 является ранним предиктором развития декомпенсации сердечной недостаточности, и повышение концентрации sST2 (на 82%) происходит по крайней мере за 3 недели до развития ее клинической манифестации против 1 недели для NT-proBNP ($p=0,014$). Повышение концентрации sST2, в независимости от степени выраженности сопровождается увеличением риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов после перенесенной острой декомпенсации сердечной недостаточности, как через 6, так и через 12 месяцев наблюдения.

7. Стратегия sST2–управляемого лечения пациентов позволяет достичь эффективной титрации доз основных групп лекарственных препаратов и при отсутствии негативного влияния на безопасность проводимого лечения и значимого снижения уровня артериального давления и межгрупповых различий в изменении функции почек.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем больным с хронической сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка для оценки риска развития смерти, повторной декомпенсации/госпитализации по причине сердечной недостаточности после эпизода ОДСН помимо NT-proBNP рекомендовано определение концентрации sST2 при выписке из стационара. При концентрации $sST2 \geq 29,3$ нг/мл пациент должен быть определен к группе высокого риска возникновения указанных выше событий в течение 1 года.

2. При амбулаторном наблюдении пациентов с хронической сердечной недостаточностью высокого риска и низкой фракцией выброса левого желудочка в течение 6 месяцев после перенесенной декомпенсации сердечной недостаточности, для оценки вероятности развития повторной декомпенсации, необходимо проводить ежемесячное определение концентрации sST2. Повышение концентрации sST2 на 10% и более от исходного уровня требует дополнительного контроля за состоянием пациента и усиления проводимой терапии.

3. В терапии больных хронической сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка высокого риска развития смерти, повторной декомпенсации/госпитализации из-за сердечной недостаточности после перенесенной декомпенсации сердечной недостаточности, с концентрацией $sST2 \geq 37,8$ нг/мл при выписке из стационара, рекомендовано использовать мониторинг концентрации sST2 с достижением целевой концентрации sST2 менее 23,4 нг/мл и/или ее снижением более чем на 34,3% от исходного уровня через 6 месяцев амбулаторного наблюдения и лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|--------|--|
| АГ | артериальная гипертония |
| АД | артериальное давление |
| АКШ | аорто-коронарное шунтирование |
| АМКР | антагонисты минералокортикостероидных рецепторов |
| БЛНПГ | блокада левой ножки пучка Гиса |
| БРА II | блокаторы рецепторов ангиотензина II |
| вчТрТ | высокочувствительный тропонин Т |
| ГБ | гипертоническая болезнь |
| ДАД | диастолическое давление |
| ДКМП | дилатационная кардиомиопатия |
| иАПФ | ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента |
| ИБС | ишемическая болезнь сердца |
| ИМ | инфаркт миокарда |
| КВД | кардиовертер – дефибриллятор |
| ККТ | конечная комбинированная точка |
| КДО | конечно – диастолический объем |
| КСО | конечно – систолический объем |
| КЖ | качество жизни |
| ЛЖ | левый желудочек |
| ЛП | левое предсердие |
| НУП | натрийуретические пептиды |
| ОДСН | острая декомпенсация сердечной недостаточности |
| ОЗМСН | отделение заболеваний миокарда и сердечной недостаточности |
| ОНМК | острое нарушение мозгового кровообращения |
| САД | систолическое давление |
| СД | сахарный диабет |

| | |
|-----------|---|
| СКФ | скорость клубочковой фильтрации |
| СН | сердечная недостаточность |
| СРТ | сердечная ресинхронизирующая терапия |
| СС | сердечно–сосудистые |
| ТБКА | транслюминальная баллонная ангиопластика |
| ТШХ | тест шести–минутной ходьбы |
| ФВ | фракция выброса |
| ФК | функциональный класс |
| ФП | фибрилляция предсердий |
| ХСН | хроническая сердечная недостаточность |
| ХСНнФВ | хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса |
| ЧСС | частота сердечных сокращений |
| ШОКС | шкала оценки клинического состояния |
| ЭКС | электрокардиостимулятор |
| ЭхоКГ | эхокардиография |
| ANP | предсердный натрийуретический пептид |
| β-АБ | бета–адреноблокатор |
| BNP | мозговой натрийуретический пептид |
| CNP | C–натрийуретический пептид |
| EQ-5D-5L | опросник качества жизни, разработанный EuroQoL группой |
| IL | интерлейкин |
| MLHFQ | Миннесотский опросник качества жизни при сердечной недостаточности |
| NT-proBNP | N–концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида |
| NYHA | классификация тяжести сердечной недостаточности Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов |
| SGLT2 | ингибитор натрий–глюкозного ко-транспортера 2 типа |
| sST2 | растворимый ST2 рецептор |

ST2L трансмембранная форма ST2 рецептора

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. // *Lancet*. - 2018. - №392. - P. 1789-1858.
2. Redfield M.M. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. / Redfield M.M., Jacobsen S.J., Burnett J.C. et al. // *The Journal of the American Medical Association* – 2003. – №289 – P.194-202.
3. Поляков Д.С. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН. / Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г. и др.// *Кардиология*. – 2021. – Т.61, №4 – С. 4-14.
4. Mamas M.A. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. /Mamas M.A., Sperrin M., Watson M.C., Coutts A., Wilde K., Burton C., Kadam U.T., Kwok C.S., Clark A.B., Murchie P., Buchan I., Hannaford P.C., Myint P.K.// *European Heart Journal*. – 2017. – Т.19, №9 – P. 1095-1104.
5. Maggioni A. EURObservationalResearch Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). / Maggioni A., Dahlström U., Filippatos G., Chioncel O., Leiro M., Drozd J., Fruhwald F., Gullestad L., Logeart D., Fabbri G., Urso R., Metra M., Parissis J., Persson H., Ponikowski P., Rauchhaus M., Voors A., Nielsen O., Zannad F. and Tavazzi L. // *European Journal of Heart Failure*. – 2013. – Т.15, №7 – P. 808-817.
6. Harjola V. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. / Harjola V., Follath F., Nieminen M., Brutsaert D., Dickstein K., Drexler H., Hochadel M., Komajda M., Lopez-

Sendon J., Ponikowski P. and Tavazzi L. // *European Journal of Heart Failure*. – 2010. – Т.12, №3 – P. 239-248.

7. Maggioni A. EURObservationalResearch Programme: The Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). / Maggioni A., Dahlström U., Filippatos G., Chioncel O., Leiro M., Drozd J., Fruhwald F., Gullestad L., Logeart D., Metra M., Parissis J., Persson H., Ponikowski P., Rauchhaus M., Voors A., Nielsen O., Zannad F. and Tavazzi L. // *European Journal of Heart Failure*. – 2010. – Т.12, №10 – P. 1076-1084.

8. Joynt K.E. Who has higher readmission rates for heart failure, and why? Implications for efforts to improve care using financial incentives. / Joynt K.E., Jha A.K. // *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes*. – 2011. – №4 – P. 53–59.

9. Chun S. Lifetime analysis of hospitalizations and survival of patients newly admitted with heart failure. /Chun S., Tu J.V., Wijeyesundera H.C., Austin P.C., Wang X., Levy D., Lee D.S. // *Circulation Heart Failure* – 2012. – №5 – P. 414–421.

10. Solomon S.D. Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. / Solomon S.D., Dobson J., Pocock S., Skali H., McMurray J.J., Granger C.B., Yusuf S., Swedberg K., Young J.B., Michelson E.L., Pfeffer M.A. // *Circulation* – 2007. – №116 – P.1482–1487.

11. Арутюнов А. Г. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (регистр Павловской больницы). Сообщение 2. Клиническое значение и прогностическая роль некоторых параметров, определяемых при физикальном и инструментальном обследовании пациентов с декомпенсацией кровообращения. / Арутюнов А. Г., Рылова А. К., Арутюнов Г. П. // *Журнал Сердечная Недостаточность* – 2014. – Т. 15, №2 – С. 67–75.

12. Kaneko H. Association between the number of hospital admissions and in-hospital outcomes in patients with heart failure. / Kaneko H., Itoh H., Yotsumoto H. et al. // *Hypertension Research* – 2020. – №43 – С. 1385–1391.

13. Setoguchi S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. / Setoguchi S., Stevenson L.W., Schneeweiss S. // *American Heart Journal* – 2007. – Т.154, №2 – P. 260–266.
14. Suter L.G. National patterns of riskstandardized mortality and readmission after hospitalization for acute myocardial infarction, heart failure, and pneumonia: update on publicly reported outcomes measures based on the 2013 release. /Suter L.G., Li S.X., Grady J.N., et al. // *Journal of General Internal Medicine*. – 2014. – Т.29, №10 – P. 1333-1340.
15. Недогода С.В. Фармакоэпидемиологический анализ рутинной практики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Часть II. / Недогода С.В., Лопатин Ю.М., Архипов М.В., Галявич А.С., Козиолова Н.А., Ложкина Н.Г., Резник Е.В., Саласюк А.С., Фролов М.Ю., Чесникова А.И., Чумачек Е.В., Шпагина Л.А. // *Российский кардиологический журнал*. – 2022 – Т.27 №2 – P. 4759.
16. Gattis W.A. Predischarge initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure. / Gattis W.A., O'Connor C.M. // *The American Journal of Cardiology* – 2004. – №93(suppl) – P.74B–76.
17. Поляков Д.С. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д- ХСН) / Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., Краием Н., Бадин Ю.В., Щербинина Е.В., Иванченко Е.Ю. // *Журнал Сердечная недостаточность* – 2016. – Т.5, №98 – P.299-305.
18. Greene S.J. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. / Greene S.J., Butler J., Albert N.M., DeVore A.D., Sharma P.P., Duffy C.I., Hill C.L., McCague K., Mi X., Patterson J.H., Spertus J.A., Thomas L., Williams F.B., Hernandez A.F., Fonarow G.C. // *Journal of the American College of Cardiology* – 2018. – Т.72, №4 – P. 351-366.
19. Ouwerkerk W. Effects of combined renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor and beta-blocker treatment on outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: insights from BIOSTAT-CHF and ASIAN-HF registries. / Ouwerkerk W., Teng

T.K., Tromp J., Tay W.T., Cleland J.G., van Veldhuisen D.J. et al. // *European Journal of Heart Failure* – 2020. – T.22, №8 – P. 1472-1482.

20. Theresa A. McDonagh 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / Theresa A. McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, Roy S. Gardner, Andreas Baumbach, Michael Böhm, Haran Burri, Javed Butler, Jelena Čelutkienė, Ovidiu Chioncel, John G. F. Cleland, Andrew J. S. Coats, Maria G. Crespo-Leiro, Dimitrios Farmakis, Martine Gilard, Stephane Heymans, Arno W. Hoes, Tiny Jaarsma, Ewa A. Jankowska, Mitja Lainscak, Carolyn S. P. Lam, Alexander R. Lyon, John J. V. McMurray, Alexandre Mebazaa, Richard Mindham, Claudio Muneretto, Massimo Francesco Piepoli, Susanna Price, Giuseppe M. C. Rosano, Frank Ruschitzka, Anne Kathrine Skibelund // *European Heart Journal* – T.42, №36 – P. 3599–3726.

21. Yancy C.W. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure./ Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr., Colvin M.M., Drazner M.H., Filippatos G.S., Fonarow G.C., Givertz M.M., Hollenberg S.M., Lindenfeld J., Masoudi F.A., McBride P.E., Peterson P.N., Stevenson L.W., Westlake C.// *Journal of the American College of Cardiology* – 2017. – T.70, №6 – P. 776–803.

22. Ezekowitz J.A. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure./ Ezekowitz J.A., O'Meara E., McDonald M.A., Abrams H., Chan M., Ducharme A., Giannetti N., Grzeslo A., Hamilton P.G., Heckman G.A., Howlett J.G., Koshman S.L., Lepage S., McKelvie R.S., Moe G.W., Rajda M., Swiggum E., Virani S.A., Zieroth S., Al-Hesayen A., Cohen-Solal A., D'Astous M., De S., Estrella-Holder E., Fremes S., Green L., Haddad H., Harkness K., Hernandez A.F., Kouz S., LeBlanc M.H., Masoudi F.A., Ross H.J., Roussin A., Sussex B.// *Canadian Journal of Cardiology* – 2017. – T.33, №11 – P. 1342 – 1433.

23. Araujo J.P. Intra-individual variation of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with stable heart failure./ Araujo J.P., Azevedo A., Lourenco P.// *The American Journal of Cardiology* – 2006. – № 98 – P. 1248-1250.
24. Schou M. Unexplained week-to week variation in BNP and NT-proBNP is low in chronic heart failure patients during steady state./ Schou M., Gustafsson F., Nielsen P.H. et al.// *European Journal of Heart Failure* – 2007. – №9 – P. 68–74.
25. Januzzi J. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study./ Januzzi J., van Kimmenade R., Lainchbury J. et al.// *European Journal of Heart Failure* – 2006. – №27 – P. 330–337.
26. Maisel A. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice./ Maisel A., Mueller C., Kirkwood A. Jr. et al.// *European Journal of Heart Failure* – 2008. – №10 – P. 824-839.
27. Luchner A. Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro brain natriuretic peptide and its determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors./ Luchner A., Behrens G., Stritzke J. et al.// *European Journal of Heart Failure* – 2013 – №15 – P. 859-867.
28. Wang T.J. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels./ Wang T.J., Larson M.G., Levy D. et al.// *Circulation* – 2004. – №109 – P. 594-600.
29. Schultz M. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states./ Schultz M., Faber J., Kistorp C. et al.// *Clinical Endocrinology* – 2004. – №60 – P. 54-59.
30. Khan A.M. Cardiac natriuretic peptides, obesity, and insulin resistance: evidence from two community-based studies./ Khan A.M., Cheng S., Magnusson M. et al.// *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* - 2011. – №96 – P. 3242-3249.
31. Stanek B. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. / Stanek B., Frey B., Hülsmann M., Berger R., Sturm B., Strametz-Juranek J., Bergler-Klein J., Moser P.,

Bojic A., Hartter E. and Pacher R. // *Journal of the American College of Cardiology* – 2001. – T.38, №2 – P. 436-442.

32. van Vark L.C. Prognostic Value of Serial ST2 Measurements in Patients With Acute Heart Failure./ Laura C. van Vark, Ivonne Lesman-Leegte, Sara J. Baart, Douwe Postmus, Yigal M. Pinto, Joke G. Orsel, B. Daan Westenbrink et al.// *Journal of the American College of Cardiology* - 2017. – T.70, №19 – P. 2378-2388.

33. Tominaga S. A putative protein of a growth specificcdna from balb/c-3t3 cells is highly similar to theextracellular portion of mouse interleukin 1 receptor./ Tominaga S. // *FEBS Letters* – 1989. – №258 – P. 301–304.

34. Schmitz J. IL-33, an interleukin-1-like cytokyne that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokynes. / Schmitz J., Owyang A., Oldham E., Song Y., Murphy E., McClanahan T.K., et al. // *Immunity* – 2005. – T.23, №5 – P. 479-490.

35. Weinberg E.O. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. / Weinberg E.O., Shimpo M., De Keulenaer G.W., et al. // *Circulation* – 2002. – №106 – P. 2961–2966.

36. Pascual-Figal D.A. The biology of ST2: The international ST2 consensus panel./ Pascual-Figal D.A., Januzzi J.L. // *The American Journal of Cardiology* – 2015. – №115(Suppl) – P. 3B-7B.

37. Pascual-Figal D.A. Pulmonary Production of Soluble ST2 in Heart Failure. / Pascual-Figal D.A., Pérez-Martínez M.T., Asensio-Lopez M.C., Sanchez-Más J. et al. // *Circulation Heart Failure* – 2018. – №11 – P. e005488.

38. Januzzi J.L. Jr. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) Study. / Januzzi J.L. Jr., Peacock W.F., Maisel A.S., Chae C.U., Jesse R.L., Baggish A.L., et al. // *Journal of the American College of Cardiology* – 2007. – T.50, №7 – P. 607-613.

39. Dielinger B. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma: the Presage ST2 assay. /

Dielinger B., Januzzi J.L. Jr., Steinmair M., Gabriel C., Poelz W., Haltmayer M., et al. // *Clinica Chimica Acta* – 2009. – T.409, №1-2 – P.33-40.

40. Henry-Okafor Q. Soluble ST2 as a diagnostic and prognostic marker for acute heart failure syndromes. / Henry-Okafor Q., Collins S.P., Jenkins C.A., et al. // *The Open Biomarkers Journal* – 2012. – №2012 – P. 1–8.

41. Shah R.V. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acute dyspnea. / Shah R.V., Chen-Tournoux A.A., Picard M.H. et al. // *Circulation Heart Failure* – 2009. – №2 – P.311–319.

42. Mueller T. Association of the biomarkers soluble ST2, galectin-3 and growth-differentiation factor-15 with heart failure and other non-cardiac diseases. / Mueller T., Leitner I., Egger M., Haltmayer M., Dieplinger B. // *Clinica Chimica Acta* – 2015. – №445 – P. 155– 160.

43. Gruson D. Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction./ Gruson D., Lepoutre T., Ahn S.A. et al. // *International Journal of Cardiology* – 2014. – №172 – P. 250–252.

44. Breidthardt T. Heart failure therapy-induced early ST2 changes may offer long-term therapy guidance. / Breidthardt T., Balmelli C., Twenrenbold R., Mosimann T., Espinola J., Haaf P., et al. // *Journal of Cardiac Failure* – 2013. –T.19, №12 – P. 821-828.

45. Mueller T. Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. / Mueller T., Dieplinger B., Gegenhuber A., Poelz W., Pacher R, Haltmayer M. // *Clinical Chemistry* – 2008. – T.54, №4 – P. 752-756.

46. Tang W.H. Prognostic value of baseline and changes in circulating soluble ST2 levels and the effects of nesiritide in acute decompensated heart failure. / Tang W.H., Wu Y., Grodin J.L., et al. // *JACC: Heart Failure* – 2016. – №4 – P. 68–77.

47. Broch K. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology. / Broch K., Ueland T., Nymo S.H., Kjekshus J.,

Hulthe J., Muntendam P., et al. // *European Journal of Heart Failure* – 2012. – Т.14, №3 – P. 268-277.

48. O'Meara E. Independent Prognostic Value of Serum Soluble ST2 Measurements in Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). / O'Meara E., Prescott M., Claggett B., Rouleau J., Chiang L., Solomon S., Packer M., McMurray J. and Zile M. // *Circulation: Heart Failure* – 2018. – Т.11, №5 – P. e004446.

49. Протасов В.Н. Многомаркерный подход в стратификации риска у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью. / Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Скворцов А.А., Протасова Д.Е., Кузнецова Т.В., Петрухина А.А., Масенко В.П., Терещенко С.Н. // *Кардиология* – 2019. – Т.59, №1S – P. 53-64.

50. Lasso J. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on acute heart failure (MOCA) Study. / Lasso J., Gayat E., Mueller C., Peacock W.F., Spinar J., Harjola V.P. et al. // *International Journal of Cardiology* – 2013. – Т.168, №3 – P. 2186-2194.

51. Aimo A. Meta-analysis of soluble suppression of tumorigenicity-2 and prognosis in acute heart failure. / Aimo A., Vergaro G., Ripoli A. et al. // *JACC: Heart Failure* – 2017. – №5 – P. 287–296.

52. Bayes-Genis A. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectine-3. / Bayes-Genis A., De Antonio M., Villa J., Peñafiel J., Galan A., Barallat J. et al. // *Journal of the American College of Cardiology* – 2014. – Т.63, №2 – P. 158-166.

53. Anand I.S. Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial. / Anand I.S., Rector T.S., Kuskowski M., Snider J., Cohn J.N. // *Circulation Heart Failure* – 2014. – Т.7, №3 – P. 418-426.

54. Gaggin H.K. Head to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitive troponin t measurements in patients with

chronic heart failure. / Gaggin H.K., Szymonifka J., Bhardwaj A. et al. // JACC: Heart Failure – 2014. – №2 – P. 65–72.

55. Ky B. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. / Ky B., French B., McCloskey K. et al. // Circulation Heart Failure – 2011. – №4 – P. 180–187.

56. Aimo A. sST2 for outcome prediction in acute heart failure: which is the best cutoff? / Aimo A., Maisel A.S., Castiglione V., Emdin M. // Journal of the American College of Cardiology – 2019. – №74 – P. 478–479.

57. Wu A.H. Biological variation of galectin-3 and soluble ST2 for chronic heart failure: implication on interpretation of test results. / Wu A.H., Wians F., Jaffe A. // American Heart Journal – 2013. – T.165, №6 – P. 995-999.

58. Piper S. Biologic Variability of Soluble ST2 in Patients With Stable Chronic Heart Failure and Implications for Monitoring. / Piper S., deCourcey J., Sherwood R., Amin-Youssef G., McDonagh T. // The American Journal of Cardiology. – 2016. – T.118 №1 – P.95-98.

59. Dieplinger B. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble sST2 in human plasma. The Presage ST assay. / Dieplinger B., Januzzi J.L., Steinmair M. et al. // Clinica Chimica Acta – 2009. – №409 – P. 33-40.

60. Gaggin H.K. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and β -blocker therapy in chronic heart failure. / Gaggin H.K., Motiwala S., Bhardwaj A., Parks K.A., Januzzi J.L. // Circulation Heart Failure – 2013. – №6 – P. 1206- 1213.

61. Aimo A. Circulating levels and prognostic value of soluble ST2 in heart failure are less influenced by age than N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity troponin T. / Aimo A., Januzzi J.L., Vergaro G. et al. // European Journal of Heart Failure – 2020. – T.22, №11 – P. 2078-2088.

62. Rehman S.U. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. / Rehman S.U., Mueller T., Januzzi J.L. Jr. // Journal of the American College of Cardiology – 2008. – T.52, №18 – P. 1458–1465.

63. Bayes-Genis A. Soluble ST2 serum concentration and renal function in heart failure. / Bayes-Genis A., Zamora E., De Antonio M., Galan A., Villa J., Urritia A. et al. // *Journal of Cardiac Failure* – 2013. – Т.19, №11 – P. 768-775.

64. Shah R.V. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acute dyspnea. / Shah R.V., Chen-Tournoux A.A., Picard M.H., van Kimmenade R.R, Januzzi J.L. // *Circulation Heart Failure* – 2009. – Т.2, №4 – P. 311-319.

65. Daniels L.B. Association of ST2 levels with cardiac structure and function and mortality in outpatients. / Daniels L.B., Clopton P., Iqbal N., Tran K., Maisel A.S. // *American Heart Journal* – 2010. – Т.160, №4 – P. 721-728.

66. Weir R.A.P. Serum Soluble ST2. A Potential Novel Mediator in Left Ventricular and Infarct Remodeling After Acute Myocardial Infarction. / Weir R.A.P., Miller A.M., Murphy G.E.J., Clements S., Steedman T., Connell J.M.C., McInnes I.B., Dargie H.J., McMurray J.J.V. // *Journal of the American College of Cardiology* – 2010. – Т.55, №3 – P. 243–250.

67. Boisot S. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized Heart failure. / Boisot S., Beed J., Isakson S., Chiu A., Clopton P., Januzzi J. et al. // *Journal of Cardiac Failure* – 2008. – Т.14, №9 – P. 732-738.

68. Скворцов А.А. Клиническое значение серийного определения активности современных биомаркеров у больных после декомпенсации сердечной недостаточности: роль sST2 и NT-proBNP при длительном наблюдении. / Скворцов А.А., Нарусов О.Ю., Муксинова М.Д., Протасов В.Н., Протасова Д.Е., Кузнецова Т.В., Масенко В.П., Терещенко С.Н. // *Кардиология* – 2018. – Т.58, №12S – P. 27-41.

69. Huet F. STADE-HF (sST2 as a help for management of HF): a pilot study. / Huet F., Nicoleau J., Dupuy A.M., Curinier C., Breuker C., Castet-Nicolas A., Lotierzo M., Kalmanovich E., Zerkowski L., Akodad M., Adda J., Agullo A., Leclercq F., Pasquie J.L., Battistella P., Roubille C., Fesler P., Mercier G., Bourel G., Cristol J.P., Roubille F. // *ESC Heart Failure Journal* – 2020. – №7 – P. 774– 778.

70. de Bold A.J. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. / de Bold A.J., Borenstein H.B., Veress A.T., Sonnenberg H. // *Life Sciences* – 1981. – №28 – P. 89–94.
71. Sudoh T. A new natriuretic peptide in porcine brain. / Sudoh T., Kangawa K., Minamino N., Matsuo H. // *Nature* – 1988. – №332 – P. 78–81.
72. Yasue H. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. / Yasue H., Yoshimura M., Sumida H. et al. // *Circulation* – 1994. – №90 – P. 195—203.
73. Panagopoulou V. NTproBNP: an important biomarker in cardiac diseases. / Panagopoulou V., Deftereos S., Kossyvakis C., Raisakis K., Giannopoulos G., Bouras G., Pyrgakis V., Cleman M.W. // *Current Topics in Medicinal Chemistry* – 2013. – T.13, №2 – P. 82-94.
74. Cameron V.A. Atrial and brain natriuretic peptide expression after myocardial infarction in sheep: ANP is synthesized by fibroblast infiltration the infarct. / Cameron V.A., Rademaker M.T., Ellmers L.J. et al. // *Endocrinology* – 2000. – №141 – P. 4690—4697.
75. Magga J. Brain natriuretic peptide in plasma, atria, and ventricles of vasopressin and phenylephrine-infused conscious rats. / Magga J., Marttilla M., Mantymaa P. et al. // *Endocrinology* – 1994. – №134 – P. 2505—2515.
76. Bianciotti L.G. Modulation of cardiac natriuretic peptide gene expression following endothelin type A receptor blockade in renovascular hypertension. / Bianciotti L.G., de Bold A.J. // *Cardiovascular Research Journal* – 2001. – №49 – P. 808—816.
77. Nakagawa O. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an “emergency” cardiac hormone against ventricular overload. / Nakagawa O., Ogawa Y., Itoh H., Suga S., Komatsu Y., Kishimoto I., Nishino K., Yoshimasa T., Nakao K. // *Journal of Clinical Investigation* – 1995. – №96 – P. 1280– 1287.
78. Goetze J.P. Cardiac natriuretic peptides. / Goetze J.P., Bruneau B.G., Ramos H.R. et al // *Nature Reviews Cardiology* – 2020. – №17 – P. 698–717.

79. Burnett J.C.Jr. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in human. / Burnett J.C.Jr, Kao P.C.Hu D.C. et al // Science – 1986. – №231 – P. 1145-1147.

80. Skvortsov A. Role of atrial natriuretic peptide in pathogenesis of heart failure. / Skvortsov A., Masenko V., Mareev V., Belenkov Yu. – Barselona-Spain, 1992. – XIV Congress of the European Society of Cardiology, August 30-Sept.3, 1992, - abstr.02644.

81. Maisel A. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. / Maisel A., Mueller C., Adams K. Jr et al. // European Journal of Heart Failure – 2008. – №10 – P. 824—839.

82. Kociol R.D. Admission, discharge, or change in B-type natriuretic peptide and long-term outcomes: data from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) linked to Medicare claims. / Kociol R.D., Horton J.R., Fonarow G.C., Reyes E.M., Shaw L.K., O'Connor C.M., Felker G.M., Hernandez A.F. // Circulation Heart Failure – 2011. – №4 – P. 628–636.

83. Cheng V. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. / Cheng V., Kazanagra R., Garcia A., Lenert L., Krishnaswamy P., Gardetto N., Clopton P., Maisel A. // Journal of the American College of Cardiology – 2001. – №37 – P. 386–391.

84. Dhaliwal A.S. Reduction in BNP levels with treatment of decompensated heart failure and future clinical events. / Dhaliwal A.S., Deswal A., Pritchett A., Aguilar D., Kar B., Soucek J., Bozkurt B. // Journal of Cardiac Failure – 2009. – №15 – P. 293–299.

85. Bettencourt P. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. / Bettencourt P., Azevedo A., Pimenta J., Frioies F., Ferreira S., Ferreira A. // Circulation – 2004. – №110 – P. 2168–2174.

86. Araujo J.P. Intra-individual variation of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with stable heart failure. / Araujo J.P., Azevedo A., Lourenco P. // The American Journal of Cardiology – 2006. – №98 – P. 1248-1250.

87. Schou M. Unexplained week-to week variation in BNP and NT-proBNP is low in chronic heart failure patients during steady state. / Schou M., Gustafsson F., Nielsen P.H. et al. // *European Journal of Heart Failure* – 2007. – №9 – P. 68—74.

88. Januzzi J.L. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: The International Collaborative of NT-proBNP Study. / Januzzi J.L., van Kimmenade R., Lainchbury J. et al. // *European Journal of Heart Failure* – 2005. – №27 – P. 330–337.

89. Januzzi J.L. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the Emergency Department: the ICON-RELOADED Study. / Januzzi J.L., Chen-Tournoux A.A., Christenson R.H., Doros G., Hollander J.E., Levy P.D., Nagurney J.T., Nowak R.M., Pang P.S., Patel D., Peacock W.F., Rivers E.J., Walters E.L., Gaggin H.K. // *Journal of the American College of Cardiology* – 2018. – №71 – P. 1191– 1200.

90. Sawada Y. Stretch-induced hypertrophic growth of cardiocytes and processing of brain-type natriuretic peptide are controlled by proprotein-processing endoprotease furin. / Sawada Y., Suda M., Yokoyama H. et al. // *Journal of Biological Chemistry* – 1997. – №272 – P. 20545-20554.

91. Clerico A. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. / Clerico A., Ry S.D., Mafei S. et al. // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* – 2002. – T.40, №4 – P. 371–377.

92. Mafei S. Increase in circulating levels of cardiac natriuretic peptides after hormone replacement therapy in postmenopausal women. / Mafei S., Del Ry S., Prontera C., Clerico A. // *Clinical Science* – 2001. – №101 – P. 447–453.

93. Gupta D.K. Racial Differences in Natriuretic Peptide Levels: The Dallas Heart Study. / Gupta D.K., de Lemos J.A., Ayers C.R. et al. // *JACC: Heart Failure* – 2015. – №3 – P. 513–519.

94. Krim S.R. Racial/Ethnic differences in B-type natriuretic peptide levels and their association with care and outcomes among patients hospitalized with heart failure: findings from Get With The Guidelines-Heart Failure. / Krim S.R., Vivo R.P., Krim N.R. et al. // *JACC: Heart Failure* – 2013. – №1 – P. 345–352.

95. McCullough P.A. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: An analysis from the breathing not properly multinational study. / McCullough P.A., Duc P., Omland T. et al. // *American Journal of Kidney Diseases* – 2003. – №41 – P. 571–579.

96. Daniels L.B. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. / Daniels L.B., Clopton P., Bhalla V, Krishnaswamy P., Nowak R.M., McCord J., Hollander J.E., Duc P., Omland T., Storrow A.B., Abraham W.T., Wu A.H., Steg P.G., Westheim A., Knudsen C.W., Perez A., Kazanegra R., Herrmann H.C., McCullough P.A., Maisel A.S. // *American Heart Journal* – 2006. – №151 – P. 999– 1005.

97. Chang A.Y. Associations among androgens, estrogens and natriuretic peptides in young women. / Chang A.Y., Abdullah S.M., Jain T., Stanek H.G., Das S.R., McGuire D.K., Auchus R.J., de Lemos J.A. // *Journal of the American College of Cardiology* – 2007. – №49 – P. 109– 116.

98. Aimo A. Revisiting the obesity paradox in heart failure: Per cent body fat as predictor of biomarkers and outcome. / Aimo A., Januzzi J.L., Vergaro G. et al. // *European Journal of Preventive Cardiology* – 2019. – №26 – P. 1751–1759.

99. Bayés-Genis A. Effect of body mass index on diagnostic and prognostic usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute dyspnea. / Bayés-Genis A., Lloyd-Jones D.M., Van Kimmenade R.R.J., Lainchbury J.G., Richards A.M., Ordoñez-Llanos J., Santaló M., Pinto Y.M., Januzzi J.L. // *Archives of Internal Medicine* – 2007. – №167 – P. 400– 407.

100. Richards M. Atrial fibrillation impairs the diagnostic performance of cardiac natriuretic peptides in dyspneic patients. / Richards M., Di Somma S., Mueller C., Nowak R., Peacock W.F., Ponikowski P., Möckel M., Hogan C., Wu A.H., Clopton P., Filippatos G.S., Anand I., Ng L., Daniels L.B., Neath S.X., Shah K., Christenson R., Hartmann O., Anker S.D., Maisel A. // *JACC: Heart Failure* – 2013. – №1 – P. 192– 199.

101. Gould P.A. Characterization of cardiac brain natriuretic peptide release in patients with paroxysmal atrial fibrillation undergoing left atrial ablation. / Gould P.A.,

Gula L.J., Bhayana V., Subbiah R.N., Bentley C., Yee R., Klein G.J., Krahn A.D., Skanes A.C. // *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* – 2010. – №3 – P. 18– 23.

102. Tuenenburt A.E. Comparison of plasma neurohormones in congestive heart failure patients with atrial fibrillation versus with sinus rhythm. / Tuenenburt A.E., van Veldhuisen D.J., Boomsma F. et al. // *The American Journal of Cardiology* – 1998. – №81 – P. 1207-1210.

103. Скворцов А.А. Предсердный натрийуретический фактор у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. / Скворцов А.А., Масенко В.П., Босых Е.А. и др. // *Терапевтический архив* – 1991. – №63 – С. 118-120.

104. van den Berg M. Atrial fibrillation causes depletion of atrial natriuretic peptide in patients with advanced heart failure. /van den Berg M., van Veldhuisen D.J., Tjeersma G. et al // *European Heart Journal* – 2000. – №21 – abstr 133.

105. Masson S. Albumin Italian Outcome Sepsis Study Investigators. Sequential N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity cardiac troponin measurements during albumin replacement in patients with severe Sepsis or septic shock. / Masson S., Caironi P., Fanizza C., Carrer S., Caricato A., Fassini P., Vago T., Romero M., Tognoni G., Gattinoni L., Latini R. // *Critical Care Medicine* – 2016. – №44 – P. 707– 716.

106. Bajwa E.K. Prognostic value of plasma N-terminal probrain natriuretic peptide levels in the acute respiratory distress syndrome. / Bajwa E.K., Januzzi J.L., Gong M.N., Thompson B.T., Christiani D.C. // *Critical Care Medicine* – 2008. – №36 – P. 2322– 2327.

107. Yoshimura M. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. / Yoshimura M., Yasue H., Okumura K., Ogawa H., Jougasaki M., Mukoyama M., Nakao K., Imura H. // *Circulation* – 1993. – №87 – P. 464– 469.

108. Volpe M. Failure of atrial natriuretic factor to increase with saline load in patients with dilated cardiomyopathy and mild heart failure. / Volpe M., Tritto C., De Luca N., Mele A.F., Lembo G., Rubattu S., Romano M., De Campora P., Enea I,

Ricciardelli B. et al. // *Journal of Clinical Investigation* – 1991. – T.88, №5 – P. 1481-1489.

109. Redfield M.M. Failure of atrial natriuretic factor to increase with volume expansion in acute and chronic congestive heart failure in the dog. / Redfield M.M., Edwards B.S., McGoon M.D., Heublein D.M., Aarhus L.L., Burnett J.C. Jr. // *Circulation* – 1989. – T.80, №3 – P. 651-657.

110. Davis M. Introduction of Metoprolol Increases Plasma B-Type Cardiac Natriuretic Peptides in Mild, Stable Heart Failure. / Davis M., Richards A., Nicholls M., Yandle T., Frampton C., Troughton R. // *Circulation* – 2006. – T.113, №7 – P. 977-985.

111. The RESOLVD Investigators. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy: the Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction pilot study. / The RESOLVD Investigators. // *Circulation* – 2000. – №101 – P. 378—384.

112. Doughty R. Effects of Carvedilol on Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. / Doughty R., Whalley G., Walsh H., Gamble G., López-Sendón J., Sharpe N. // *Circulation* – 2004. – T.109, №2 – P. 201-206.

113. Ibrahim N.E. Effect of Neprilysin Inhibition on Various Natriuretic Peptide Assays. / Ibrahim N.E., McCarthy C.P., Shrestha S. et al. // *Journal of the American College of Cardiology* – 2019. – №73 – P. 1273–1284.

114. Taylor C. J. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population-based cohort study. / Taylor C. J., Ordóñez-Mena J. M., Roalfe A. K., Lay-Flurrie S., Jones N. R., Marshall T., Hobbs F. D. R. // *British Medical Journal* – 2019. – №364 – P. 1223.

115. Packer M. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. / Packer M., McMurray J.J., Desai A.S. et al. // *Circulation* – 2015. – №131 – P. 54-61.

116. Troughton R.W. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. / Troughton R.W., Frampton C.M., Yandle T.G. // *Lancet* – 2000. – №355 – P. 1126-1130.

117. Jourdain P. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. / Jourdain P., Jondeau G., Funck F. // *Journal of the American College of Cardiology* – 2007. – №49 – P. 1733-1739.

118. Berger R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure a 3-arm, prospective, randomized pilot study. / Berger R., Moertl D., Peter S. // *Journal of the American College of Cardiology* – 2010. – №55 – P. 645-653.

119. Januzzi J.L.Jr. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. / Januzzi J.L. Jr., Rehman S.U., Mohammed A.A., et al. // *Journal of the American College of Cardiology* – 2011. – Т.58, №18 – P. 1881-1889.

120. Скворцов А. А. Терапия под контролем NT-концевого предшественника натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью из группы высокого риска после декомпенсации. Основные результаты. / Скворцов А. А., Кошкина Д. Е., Нарусов О. Ю., Протасов В. Н., Масенко В. П., Терещенко С. Н. // *Кардиология* – 2016. – Т.56, №7 – С. 25-38.

121. Mebazaa A. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. / Mebazaa A., Davison B., Chioncel O., Cohen-Solal A., Diaz R., Filippatos G., Metra M., Ponikowski P., Sliwa K., Voors A. A., Edwards C., Novosadova M., Takagi K., Damasceno A., Saidu H., Gayat E., Pang P. S., Celutkiene J., Cotter G. // *The Lancet* – 2022. – Published online.

122. Eurlings L.W. Management of chronic heart failure guided by individual N-terminal pro-B-type natriuretic peptide targets: results of the PRIMA (Can PRO-brain-natriuretic peptide guided therapy of chronic heart failure IMprove heart fAilure morbidity and mortality?) study. / Eurlings L.W., van Pol P.E, Kok W.E. // *Journal of the American College of Cardiology* – 2010. – №56 – P. 2090-2100.

123. Shah M.R. The STARBRITE Trial: A Randomized, Pilot Study of B-Type Natriuretic Peptide-Guided Therapy in Patients With Advanced Heart Failure. / Shah

M.R., Califf R.M., Nohria A., Bhapkar M., Bowers M., Mancini D.M. et al. // *Journal of Cardiac Failure* – 2011. – T.17, №8 – P. 613–621.

124. Persson H. Improved pharmacological therapy of chronic HF in primary care: a randomized study of NT-proBNP guided management of HF—SIGNAL-HF (Swedish Intervention Study—Guidelines and NT-proBNP analysis in HF) / Persson H., Erntell H., Eriksson B., Johansson G., Swedberg K., Dahlstrom U. // *European Journal of Heart Failure* – 2010. – №12 – P. 1300-1308.

125. Stienen S. Rationale and design of PRIMA II: A multicenter, randomized clinical trial to study the impact of in-hospital guidance for acute decompensated heart failure treatment by a predefined NT-ProBNP target on the reduction of readmission and Mortality rates. / Stienen S., Salah K., Moons A.H. et al. // *American Heart Journal* – 2014. – №168 – P. 30-36.

126. Felker G.M. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. / Felker G.M., Anstrom K.J., Adams K.F., Ezekowitz J.A., Fiuzat M., Houston-Miller N., Januzzi J.L.Jr., Mark D.B., Pica I.L., Passmore G., Whellan D.J., Yang H., Cooper L.S., Leifer E.S., Desvigne-Nickens P., O'Connor C.M. // *Journal of the American Medical Association* – 2017. – №318 – P. 713–720.

127. Lainchbury J.G. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial. / Lainchbury J.G., Troughton R.W., Strangman K.M. // *Journal of the American College of Cardiology* – 2009. – №55 – P. 53-60.

128. Pfisterer M. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. / Pfisterer M., Buser P., Rickli H. // *Journal of the American Medical Association* – 2009. – №301 – P. 383-392.

129. Karlström P. Can BNP-guided therapy improve health-related quality of life, and do responders to BNP-guided heart failure treatment have improved health-related

quality of life? Results from the UPSTEP study. / Karlström P., Johansson P., Dahlström U., Boman K., Alehagen U. // *BMC Cardiovascular Disorders* – 2016. – №16 – P. 39.

130. Balion C. B-type natriuretic peptide-guided therapy: a systematic review. / Balion C., McKelvie R., Don-Wauchope A. C., Santaguida P. L., Oremus M., Keshavarz H., Raina P. // *Heart Failure Reviews* – 2014. – Т.19, №4 – P. 553–564.

131. Felker G. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. / Felker G., Hasselblad V., Hernandez A., O'Connor C. // *American Heart Journal* – 2009. – Т.158, №3 – P. 422-430.

132. Porapakham P. B-Type Natriuretic Peptide–Guided Heart Failure Therapy. / Porapakham P. // *Archives of Internal Medicine* – 2010. – Т.170, №6 – P. 507.

133. Savarese G. Natriuretic Peptide-Guided Therapy in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of 2,686 Patients in 12 Randomized Trials. / Savarese G., Trimarco B., Dellegrottaglie S., Prastaro M., Gambardella F., Rengo G., Leosco D. and Perrone-Filardi P. // *PLoS ONE* – 2013. – Т.8, №3 – P. e58287.

134. Муксинова М.Д. Натрийуретические пептиды и растворимый ST2-рецептор: роль в диагностике, стратификации риска и лечении больных с хронической сердечной недостаточностью. / Муксинова М.Д., Нарусов О.Ю., Скворцов А.А. // *Кардиологический вестник*. 2019. Т 14. № 4. С. 22-33.

135. Li P. B-type Natriuretic Peptide-guided Chronic Heart Failure Therapy: A Meta-analysis of 11 Randomised Controlled Trials. / Li P., Luo Y., Chen Y. // *Heart, Lung and Circulation* – 2013. – Т.22, №10 – P. 852-860.

136. Xin W. Does B-type natriuretic peptide-guided therapy improve outcomes in patients with chronic heart failure? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. / Xin W., Lin Z., Mi S. // *Heart Failure Reviews* – 2014. – Т.20, №1 – P. 69-80.

137. De Vecchis R. B-type natriuretic peptide-guided versus symptom-guided therapy in outpatients with chronic heart failure. / De Vecchis R., Esposito C., Di Biase G., Ariano C., Giasi A., Cioppa C. // *Journal of Cardiovascular Medicine* – 2014. – Т.15, №2 – P. 122-134.

138. Troughton R. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. / Troughton R., Frampton C., Brunner-La Rocca H., Pfisterer M., Eurlings L., Erntell H., Persson H., O'Connor C., Moertl D., Karlstrom P., Dahlstrom U., Gaggin H., Januzzi J., Berger R., Richards A., Pinto Y. and Nicholls M. // *European Heart Journal* – 2014. – T.35, №23 – P. 1559-1567.

139. Pufulete M. B-type natriuretic peptide-guided therapy for heart failure (HF): a systematic review and meta-analysis of individual participant data (IPD) and aggregate data. / Pufulete M., Maishman R., Dabner L., Higgins J., Rogers CA., Dayer M., MacLeod J., Purdy S., Hollingworth W., Schou M., Anguita-Sanchez M., Karlström P., Shochat MK., McDonagh T., Nightingale AK., Reeves B.C. // *Systematic reviews* – 2018. – T.7, №112 – P. 1-21.

140. Brunner-La Rocca H.P. Which heart failure patients profit from natriuretic peptide guided therapy? A meta-analysis from individual patient data of randomized trials. / Brunner-La Rocca H.P., Eurlings L., Richards A.M., Januzzi J.L., Pfisterer M.E., Dahlström U., Pinto Y.M., Karlström P., Erntell H., Berger R., Persson H., O'Connor C.M., Moertl D., Gaggin H.K., Frampton C.M., Nicholls M.G., Troughton R.W. // *European Heart Journal* – 2015. – T.17, №12 – P. 1252-1261.

141. Torre M. Cardiac troponin assays in the management of heart failure. / Torre M., Jarolim P. // *Clinica Chimica Acta* – 2015. – №441 – P. 92-98.

142. Chow S.L. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: A scientific statement from the American Heart Association. / Chow S.L., Maisel A.S., Anand I. et al. // *Circulation* – 2017. – №135 – P. e1054–e1091.

143. Pascual-Figal D.A. Highly sensitive troponin T for risk stratification of acutely destabilized heart failure. / Pascual-Figal D.A., Casas T., Ordonez-Llanos J. et al. // *American Heart Journal* – 2012. – №163 – P. 1002-1010.

144. Mueller C. Risk stratification in acute decompensated heart failure: the role of cardiac troponin. / Mueller C. // *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* – 2008. – №5 – P. 680-681.

145. Xue Y. Serial changes in high-sensitive troponin I predict outcome in patients with decompensated heart failure. / Xue Y., Clopton P., Peacock W.F., Maisel A.S. // *European Journal of Heart Failure* – 2011. – №13 – P. 37–42.

146. Kociol R.D. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. / Kociol R.D., Pang P.S., Gheorghiade M. et al. // *Journal of the American College of Cardiology* – 2010. – №56 – P. 1071-1078.

147. Chambless L.E. Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. / Chambless L.E., Folsom A.R., Sharrett A.R. et al. // *Journal of Clinical Epidemiology* – 2003. – №56 – P. 880-890.

148. Aimo A. Prognostic value of high-sensitivity troponin T in chronic heart failure: an individual patient data meta-analysis. / Aimo A., Januzzi J.L., Vergaro G. et al. // *Circulation* – 2018. – №137 – P. 286–297.

149. Neeland I.J. Biomarkers of Chronic Cardiac Injury and Hemodynamic Stress Identify a Malignant Phenotype of Left Ventricular Hypertrophy in the General Population. / Neeland I.J., Drazner M.H., Berry J.D. et al. // *Journal of the American College of Cardiology* – 2013. – №61 – P. 187–195.

150. de Filippi C.R. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. / de Filippi C.R., de Lemos J.A., Christenson R.H., Gottdiener J.S., Kop W.J., Zhan M., Seliger S.L. // *The Journal of the American Medical Association* – 2010. – №304 – P. 2494– 2502.

151. Frankenstein L. Biological variation of high sensitive Troponin T in stable heart failure patients with ischemic or dilated cardiomyopathy. / Frankenstein L., Remppis A., Giannitis E. et al. // *Clinical Research in Cardiology* – 2011. – №100 – P. 633–640.

152. Omland T. New features of troponin testing in different clinical settings. / Omland T. // *Journal of Internal Medicine* – 2010. – №268 – P. 207–217.

153. Saunders J.T. Cardiac Troponin T Measured by a Highly Sensitive Assay Predicts Coronary Heart Disease, Heart Failure, and Mortality in the Atherosclerosis Risk

in Communities Study. / Saunders J.T., Nambi V., de Lemos J.A. et al. // *Circulation* – 2011. – №123 – P. 1367-1376.

154. De Filippi C.R. Association of Serial Measures of Cardiac Troponin T Using a Sensitive Assay With Incident Heart Failure and Cardiovascular Mortality in Older Adults. / deFilippi C.R., de Lemos J.A., Christenson R.H. et al. // *The Journal of the American Medical Association* – 2010. – T.304, №22 – P. 2494–2502.

155. Masson S. Serial Measurement of Cardiac Troponin T Using a Highly Sensitive Assay in Patients With Chronic Heart Failure. Data From 2 Large Randomized Clinical Trials. / Masson S., Anand I., Favero C. et al. // *Circulation* – 2012. – №125 – P. 280-288.

156. Januzzi J.L.Jr. Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section / Januzzi J.L.Jr., Filippatos G., Nieminen M. et al. // *European Heart Journal* – 2012. – №33 – P. 2265–2271.

157. Januzzi J L.Jr. High-sensitivity troponin T concentrations in acute chest pain patients evaluated with cardiac computed tomography. / Januzzi J.L.Jr., Bamberg F., Lee H. et al. // *Circulation* – 2010. – №121 – P.1227–1234.

158. Dubin R.F. Predictors of high sensitivity cardiac troponin T in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC). / Dubin R.F., Li Y., He J. et al. // *BMC Nephrology* – 2013. – №14 – P. 229.

159. Bukkapatnam R.N. Relationship of myocardial ischemia and injury to coronary artery dis-ease in patients with supraventricular tachycardia. / Bukkapatnam R.N., Robinson M., Turnipseed S. et al. // *The American Journal of Cardiology* – 2010. – T.106, №3 – P. 374–377.

160. Bessiere F. Prognostic value of troponins in sepsis: a meta-analysis. / Bessiere F., Khenifer S., Dubourg J. et al. // *Intensive Care Medicine* – 2013. – T.39, №7 – P. 1181–1189.

161. Sandhu R. Relation of cardiac troponin I levels with in-hospital mortality in patients with ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage. /

Sandhu R., Aronow W.S., Rajdev A. et al. // The American Journal of Cardiology – 2008. – Т.102, №5 – P. 632–634.

162. Kono T. Left ventricular wall motion abnormalities in patients with subarachnoid hemorrhage: neurogenic stunned myocardium. / Kono T., Morita H., Kuroiwa T. et al. // Journal of the American College of Cardiology – 1994. – Т.24, №3 – P. 636–640.

163. Becattini C. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. / Becattini C., Vedovati M.C., Agnelli G. // Circulation – 2007. – Т.116, №4 – P. 427–433.

164. Wu A.H. Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. / Wu A.H., Smith A., Wiecek S., Mather J.F., Duncan B., White C.M., McGill C., Katten D., Heller G. // The American Journal of Cardiology – 2003. – Т. 92, №5 – P. 628-631.

165. Мареев В.Ю. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РМОИТ. Сердечная недостаточность: хроническая (хсн) и острая декомпенсированная (одсн). Диагностика, профилактика и лечение. /Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г., Готье С.В., Довженко Т.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Перепеч Н.Б., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шевченко А.О., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Галявич А.С., Гиляревский С.Р., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Лопатин Ю.М., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Шляхто Е.В. // Кардиология – 2018. – Т.58, №6S – С. 8-158.

166. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. / Российское кардиологическое общество (РКО). //Российский кардиологический журнал – 2020. – Т.25, №11 – С.311- 374.

167. Муксинова М.Д. Клинические случаи успешного лечения пациентов с ХСН под контролем концентрации растворимого ST2-рецептора. /Муксинова М.Д.,

Нарусов О.Ю., Сычев А.В., Шарф Т.В., Терещенко С.Н., Скворцов А.А. // Кардиологический вестник. 2020. Т 15. № 4. С. 87-96.

168. Скворцов А.А. sST2- биомаркер для оценки прогноза и мониторингования больных декомпенсированной сердечной недостаточностью /Скворцов А.А., Нарусов О.Ю., Муксинова М.Д.// Кардиология. 2019. №59(11S) С.18-27.

169. Cleland J.G. Plasma concentration of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in chronic heart failure: prediction of cardiovascular events and interaction with the effects of rosuvastatin: a report from CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) / Cleland J.G., McMurray J.J., Kjekshus J. et al. // Journal of the American College of Cardiology – 2009. – Т.54, №20 – P. 1850-1859.

170. Gheorghiade M. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment./ Gheorghiade M., Filippatos G., De Luca L., Burnett J. // The American Journal of Medicine. – 2006. – Т.119 №12 suppl 1. – P. S3–S10.

171. Zile M.R. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures. / Zile M.R., Bennett T.D., St John Sutton M., et al. // Circulation. – 2008. – Т.118 – P.1433-1441.

172. Adamson P.B. Pathophysiology of the transition from chronic compensated and acute decompensated heart failure: new insights from continuous monitoring devices. / Adamson P.B. // Current heart failure reports. – 2009. – Т.6 – P. 287–92.

173. Gelman S. Venous function and central venous pressure: a physiologic story. / Gelman S. //Anesthesiology. – 2008. – Т.108 – P. 735-748.

174. Greenway C.V. Role of splanchnic venous system in overall cardiovascular homeostasis. / Greenway C.V.// Federation proceedings – 1983. – Т. 42 – P.1678- 1684.

175. Yu C.M. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. / Yu C.M., Wang L., Chau E., Chan R.H., Kong S.L., Tang M.O., et al. // Circulation. – 2005 – Т.112 №6 – P. 841–848.

176. Inciardi R.M. Clinical implications of left atrial changes after optimization of medical therapy in patients with heart failure. / Inciardi R.M, Pagnesi M, Lombardi C.M, Anker S.D, Cleland J.G, Dickstein K, Filippatos G.S, Lang C.C, Ng L.L, Pellicori P, Ponikowski P, Samani N.J, Zannad F, van Veldhuisen D.J, Solomon S.D, Voors A.A, Metra M.// *European Journal of Heart Failure*. – 2022. – Published online.

177. Klein L. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) study. / Klein L., O'Connor C.M., Leimberger J.D., Gattis-Stough W., Piña I.L., Felker G.M., Adams K.F. Jr., Califf R.M., Gheorghiade M.; OPTIME-CHF Investigators. // *Circulation*. – 2005 – T.111 №19 – P. 2454-2460.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1.

Определение ФК хронической сердечной недостаточности по симптомам (NYHA) и по пройденной дистанции ТШХ. Адаптировано из [165].

| ФК | Клиническая характеристика по NYHA | Дистанция ТШХ, м |
|-----|---|-------------------|
| I | Имеется заболевание сердца, но оно не ограничивает физическую активность. Обычная физическая нагрузка не вызывает сильную усталость, сердцебиение и одышку. | от 426 м до 550 м |
| II | Заболевание сердца приводит к легкому ограничению физической активности. В покое симптомов нет. Обычная физическая нагрузка вызывает усталость, сердцебиение или одышку. | от 300 м до 425 м |
| III | Заболевание сердца приводит к значительному ограничению физической активности. В покое симптомов нет. Активность меньше обычной вызывает усталость, сердцебиение или одышку. | от 150 м до 300 м |
| IV | Заболевание сердца приводит к тяжелому ограничению любой физической активности. Симптомы сердечной недостаточности и стенокардия появляются в покое и усиливаются при любой активности. | менее 150 м |

Приложение 2.

Шкала оценки клинического состояния по В.Ю. Марееву. Адаптировано из [165].

| | | |
|-----|---------------------------------------|--|
| 1. | Одышка | 0 – нет 1 – при нагрузке 2 – в покое |
| 2. | Изменился ли за последнюю неделю вес | 0 – нет 1 – увеличился |
| 3. | Жалобы на перебои в работе сердца | 0 – нет 1 – есть |
| 4. | В каком положении находится в постели | 0 – горизонтально 1 – с приподнятым головным концом 2 – с приподнятым головным концом + просыпается ночью от одышки 3 – сидя |
| 5. | Набухшие шейные вены | 0 – нет 1 – лежа 2 – стоя |
| 6. | Влажные хрипы в легких | 0 – нет 1 – нижние отделы (до 1/3) 2 – до лопаток (до 2/3) 3 – над всей поверхностью легких |
| 7. | Наличие ритма галопа | 0 – нет 1 – есть |
| 8. | Печень | 0 – не увеличена 1 – до 5 см 2 – более 5 см |
| 9. | Отеки | 0 – нет 1 – пастозность 2 – отеки 3 – анасарка |
| 10. | Уровень систолического АД | 0 – более 120 мм рт. ст. 1 – от 100 до 120 мм рт. ст. 2 – менее 100 мм рт. ст. |

Приложение 3.

Миннесотский опросник качества жизни при сердечной недостаточности.

Мешала ли Вам сердечная недостаточность жить так, как хотелось бы в течение последнего месяца из-за:

| | | | | | | | |
|-----|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. | Отёков голеней и стоп | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. | Необходимости отдыхать днём | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. | Трудности подъёма по лестнице | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. | Трудности работы по дому | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5. | Трудности с поездками вне дома | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6. | Нарушений ночного сна | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 7. | Трудности общения с друзьями | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 8. | Снижения заработка | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 9. | Невозможности заниматься спортом, хобби | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 10. | Сексуальных нарушений | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 11. | Ограничений в диете | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 12. | Чувства нехватки воздуха | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 13. | Необходимости лежать в больнице | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 14. | Чувства слабости, вялости | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 15. | Необходимости платить за лечение | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 16. | Побочных действий лекарств | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 17. | Чувства обузы для родных | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 18. | Чувства потери контроля за жизнью | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 19. | Чувства беспокойства | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 20. | Ухудшения внимания | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 21. | Чувства депрессии | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Варианты ответов: 0 баллов — нет;

1 балл — очень мало;

2 балла — мало;

3 балла — умеренно;

4 балла — много;

5 баллов — очень много.

Приложение 4. Опросник качества жизни EuroQoL группа (EQ-5D-5L).

В каждом разделе отметьте галочкой ОДИН квадратик, который наилучшим образом отражает состояние Вашего здоровья СЕГОДНЯ.

ПОДВИЖНОСТЬ

- Я не испытываю никаких трудностей при ходьбе
- Я испытываю небольшие трудности при ходьбе
- Я испытываю умеренные трудности при ходьбе
- Я испытываю большие трудности при ходьбе
- Я не в состоянии ходить

УХОД ЗА СОБОЙ

- Я не испытываю никаких трудностей с мытьем или одеванием
- Я испытываю небольшие трудности с мытьем или одеванием
- Я испытываю умеренные трудности с мытьем или одеванием
- Я испытываю большие трудности с мытьем или одеванием
- Я не в состоянии сам (-а) мыться или одеваться

ПРИВЫЧНАЯ ПОВСЕДНЕВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ (например: работа, учеба, работа по дому, участие в делах семьи, досуг)

- Моя привычная повседневная деятельность дается мне без труда
- Моя привычная повседневная деятельность для меня немного затруднительна
- Моя привычная повседневная деятельность для меня умеренно затруднительна
- Моя привычная повседневная деятельность для меня очень затруднительна
- Я не в состоянии заниматься своей привычной повседневной деятельностью

БОЛЬ/ДИСКОМФОРТ

- Я не испытываю боли или дискомфорта
- Я испытываю небольшую боль или дискомфорт
- Я испытываю умеренную боль или дискомфорт
- Я испытываю сильную боль или дискомфорт
- Я испытываю чрезвычайно сильную боль или дискомфорт

Продолжение приложения 4.

ТРЕВОГА/ДЕПРЕССИЯ

- Я не испытываю тревоги или депрессии
- Я испытываю небольшую тревогу или депрессию
- Я испытываю умеренную тревогу или депрессию
- Я испытываю сильную тревогу или депрессию
- Я испытываю крайне сильную тревогу или депрессию

Мы хотели бы узнать, как бы Вы оценили состояние своего здоровья СЕГОДНЯ.

Перед Вами шкала от 0 до 100.

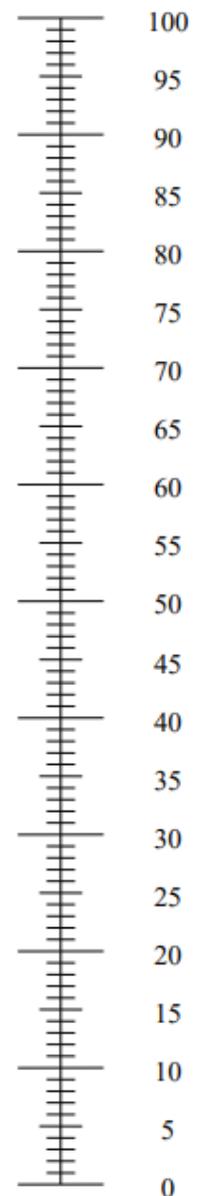
Где 100 означает наилучшее состояние здоровья, которое можно себе представить, 0 – наихудшее состояние здоровья, которое можно себе представить.

Поставьте крестик “X” на шкале в том месте, которое, по

Вашему мнению, соответствует состоянию Вашего здоровья

СЕГОДНЯ.

Наилучшее состояние здоровья, которое можно себе представить



Наихудшее состояние здоровья, которое можно себе представить