

Кожевникова М. В., Беленков Ю. Н.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

БИОМАРКЕРЫ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

Сердечная недостаточность (СН) является финалом практически всех сердечно-сосудистых заболеваний и причиной госпитализации 49% больных в кардиологический стационар. Имеющиеся инструментальные диагностические методики и биомаркеры не всегда позволяют верифицировать СН, особенно это касается больных с сохранной фракцией выброса левого желудочка. Большие трудности возникают при прогнозировании развития хронической СН у пациентов с факторами риска. В настоящее время для диагностики, прогнозирования и ведения пациентов с СН широко используются и внесены в клинические рекомендации по диагностике и лечению СН натрийуретические пептиды (НУП). В ходе многочисленных наблюдений понимание значений НУП изменилось, и появилась потребность в новых биомаркерах, позволяющих улучшить понимание сложного процесса заболевания СН и персонализировать лечение посредством лучшего индивидуального фенотипирования. Кроме того, использование современных технологий, таких как транскриптомный, протеомный и метаболомный анализ, позволяет идентифицировать новые биомаркеры и глубже понять патогенетические особенности течения СН. Целью этой работы служит обсуждение последних данных в отношении НУП и новых наиболее перспективных биомаркеров с позиции возможности их применения в клинической практике.

Ключевые слова Сердечная недостаточность; биомаркеры; натрийуретические пептиды; sST2; галектин-3; микроРНК; метаболомика

Для цитирования Kozhevnikova M.V., Belenkov Yu.N. Biomarkers in Heart Failure: Current and Future. *Kardiologia*. 2021;61(5):4–16. [Russian: Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее. *Кардиология*. 2021;61(5):4–16].

Автор для переписки Кожевникова Мария Владимировна. E-mail: kozhevnikova-m@inbox.ru

Биомаркеры прочно вошли в клиническую практику как удобная простая методика диагностики и мониторинга состояния пациента [1, 2]. Преимуществом использования биомаркеров служит возможность диагностики на раннем этапе развития заболевания, до появления тяжелой клинической симптоматики или клинически значимых структурных изменений внутренних органов. Это наиболее важно для раннего выявления сердечной недостаточности (СН), так как первые клинические проявления неспецифичны и часто приводят к несвоевременной постановке правильного диагноза, что связано с ухудшением прогноза. Другим важным аспектом использования биомаркеров у пациентов с СН служит «биомониторинг» на фоне терапии. Волнообразное течение СН с периодами ремиссии и прогрессирования заболевания требует постоянного контроля состояния пациента и часто сопряжено с трудностями коррекции терапии. Использование биомаркеров для оценки эффективности лечения или для выявления доклинического ухудшения может в значительной степени снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). И, наконец, биомаркеры предоставляют информацию о сложной патофизиологии, определяющей фенотип СН, и позволяют выявить терапевтические мишени для патогенетического лечения. Таким образом, по-

нятие «биомаркер» включает разные аспекты, и хотя определение, предложенное Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA), что «биомаркер – это определенная характеристика, которая служит индикатором нормальных биологических процессов, патогенных процессов или реакции на воздействие или вмешательство», на первый взгляд кажется простым, однако оно должно включать широкое разнообразие показателей в зависимости от цели их использования (рис. 1, адаптировано по [3]).

Рисунок 1. Функциональные типы биомаркеров



Предложенная в 2008 г. классификация биомаркеров СН, основанная на патогенезе заболевания, постоянно дополняется, а появление новых методик диагностики в значительной степени расширяет наше понятие о пато-

Рисунок 2. Биомаркеры сердечной недостаточности



BNP – brain natriuretic peptide (мозговой натрийуретический пептид); NT-proBNP – N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (N-терминальный фрагмент натрийуретического пептида В типа); MR-proANP – mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (срединный фрагмент натрийуретического пептида А типа); MR-proADM – Mid regional pro-adrenomedullin (среднерегиональный участок проадреномедулина); ST2 (soluble suppression of tumorigenicity-2, стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2); ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

физиологических путей развития СН (рис. 2, адаптировано по [4]). Несмотря на многочисленные работы в этой области, надежность и клиническая значимость большинства из них до конца неясны. В этой работе мы обсудим временное состояние вопроса, новые данные и положения в отношении использования натрийуретических пептидов (НУП), новых биомаркеров СН, наиболее хорошо изученных, а также такие современные перспективные направления поиска биомаркеров, как оценка экспрессии микроРНК и метаболомика.

Натрийуретические пептиды

Открытие НУП берет свое начало в 1963 г., когда впервые были обнаружены секреторные гранулы в предсердиях животных [5]. Спустя 18 лет в эксперименте было установлено, что инъекции гомогенизированных экстрактов ткани предсердий вызывают повышение натрийуреза [6]. В дальнейшем была определена структура предсердного НУП, а затем и мозгового НУП (BNP), который дает схожий диуретический эффект. Первые работы по оценке роли НУП в диагностике СН были опубликованы в конце 90-х годов XX века. Проведенные на протяжении почти 20 лет исследования в этой области позволили убедиться в диагностической ценности НУП и возможности использования этих биомаркеров в клинической практике. В настоящее время исследование уровня НУП внесено во все клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с острой и хронической СН [1].

Высвобождение НУП стимулируется повышением конечного диастолического давления в камерах сердца и их перегрузкой объемом. Причиной этого состояния, называемого миокардиальным стрессом, могут стать дисфункция левого желудочка (ЛЖ), легочная гипертензия, ишемия миокарда, врожденные и приобретенные заболевания миокарда, клапанные пороки, нарушения ритма сердца. Экскреция НУП осуществляется почками, поэтому снижение функции почек приводит к повышению концентрации циркулирующих белков.

Концентрации как BNP, так и его N-концевого предшественника (NT-proBNP) у лиц с ожирением ниже, чем у людей с нормальной массой тела как при ХСН, так и без нее. Причина подобной взаимосвязи остается не совсем понятной, особенно принимая во внимание наличие «парадокса ожирения» у пациентов с ХСН, при котором легкая степень ожирения связана с улучшением выживаемости. С клинической точки зрения необходимо учитывать риск более низких концентраций НУП у лиц с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м². У пациентов этой категории целесообразно рассматривать снижение значения пороговых концентраций до 50% для диагностики СН. Таким образом, при интерпретации ре-

зультатов уровня этого биомаркера необходимо помнить о наличии факторов, повышающих их уровень, и факторов, приводящих к более низким, чем ожидаемые, концентрациям НУП.

Причины повышения концентрации натрийуретических пептидов:

1. Кардиальные

- Сердечная недостаточность
- Острый коронарный синдром
- Кардиомиопатия
- Перикардит
- Пороки клапанов сердца
- Фибрилляция предсердий
- Легочная гипертензия
- Миокардит
- Операция на сердце
- Врожденный порок сердца
- Кардиоверсия, абляция

2. Некардиальные

- Пожилой возраст
- Анемия
- Легочная эмболия
- Апноэ во сне
- Сепсис
- Ожоги
- Токсико-метаболические нарушения
- Почечная недостаточность

Пороговые уровни NT-proBNP и BNP оценивались в ряде клинических исследований. Было продемонстрировано, что их значения при острой СН (ОСН) и ХСН значительно различаются, при этом уровень NT-proBNP <300 пг/мл полностью исключает наличие ОСН [7]. Сложным нерешенным вопросом остается использование НУП в клинических исследованиях в качестве критерия включения и исключения, критерия ответа на терапевтические вмешательства или показателя конечной точки. Использование BNP или NT-proBNP в качестве критериев включения основано на убеждении, что этот подход позволяет точно верифицировать СН и может помочь в достижении набора соответствующих пациентов и увеличении частоты событий [8]. Несмотря на широкое распространение этого подхода, существует непоследовательность в том, как результаты анализа BNP или NT-proBNP используются в клинических исследованиях [9]. Анализ 3 446 клинических исследований СН, среди которых в 365 использовали BNP или NT-proBNP в качестве критерия включения, продемонстрировал, что пороговые значения, используемые в качестве критерия включения, значительно различались в проведенных исследованиях. При этом лишь в 13 (10,3%) из 126 исследований ОСН

Таблица 1. Рекомендации по оценке НУП в клинических исследованиях

Если цель – исключение пациентов без СН
а. BNP <100 пг/мл или NT-proBNP <300 пг/мл для исключения ОСН
б. BNP <35 пг/мл или NT-proBNP <125 пг/мл для исключения ХСН
Если цель состоит в том, чтобы включить пациентов с вероятной ОСН в отделение неотложной помощи, должны присутствовать симптомы одышки, сопровождаемые следующими пороговыми значениями
а. BNP >100 пг/мл
б. NT-proBNP >450 пг/мл (возраст <50 лет); >900 пг/мл (возраст 50–75 лет); >1800 пг/мл (возраст >75 лет)
Оценка риска у пациентов с СНнФВ и СНсФВ
а. BNP ≥100 пг/мл или NT-proBNP ≥360 пг/мл для СНсФВ
б. BNP ≥150 пг/мл или NT-proBNP ≥600 пг/мл для СНнФВ
в. Учитывать клинические проявления, включая тяжесть симптомов, ФВ ЛЖ и сопутствующие заболевания, независимо от наблюдаемого риска у пациентов с повышенным уровнем BNP или NT-proBNP

НУП – натрийуретические пептиды; СН – сердечная недостаточность; ОСН – острая сердечная недостаточность; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; BNP – мозговой натрийуретический пептид; NT-proBNP – N-терминальный фрагмент натрийуретического пептида В типа.

и в 48 (20,1%) из 239 исследований ХСН использовали различные пороговые уровни НУП в зависимости от наличия факторов, способных повлиять на результат, таких как фибрилляция предсердий (ФП), возраст или ИМТ. Только в 6 (2,5%) исследованиях ХСН были скорректированы пороговые значения для групп пациентов с СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) или СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ). Стоит отметить, что при использовании НУП в качестве критериев включения наиболее частой причиной прекращения исследования был недостаточный набор пациентов. Безусловно, отсутствие стандартизации методики использования НУП в клинических исследованиях создает трудности в интерпретации результатов и в разработке дальнейших практических рекомендаций. В связи с этим авторами публикации, N. E. Ibrahim и соавт., были предложены рекомендации по дальнейшему использованию НУП в клинических исследованиях (табл. 1, адаптировано по [9]).

Прогностическая роль

Прогностическая роль НУП оценена в ряде исследований. Так, K. Salah и соавт. [10] в 2014 г. было продемонстрировано, что кумулятивная смертность в течение 180 дней пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи с ОСН, составила 4,1% среди пациентов с уровнем NT-proBNP <1500 пг/мл. При уров-

не NT-proBNP до 1500–5000 пг/мл смертность удваивалась, при уровне NT-proBNP от 5000 до 15000 пг/мл составляла 24% и достигала 41% у пациентов с уровнем NT-proBNP более 15000 пг/мл [10]. Помимо этого, повышение концентрации НУП может не только использоваться в качестве прогностического маркера у пациентов с установленным диагнозом СН, но и выявлять группу пациентов с повышенным риском даже в отсутствие симптомов СН. Так, в крупном исследовании с участием 30 487 пациентов, среди которых у 62% не было признаков СН, повышение уровня BNP ассоциировалось с двукратным увеличением смертности, причем сопоставимым с группой пациентов, страдающих СН [11]. Возможность использования BNP для стратификации риска и мониторинга пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) была изучена в исследовании STOP-HF. В исследование были включены 1374 участника, имеющих факторы риска развития СН, такие как артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, ишемическая болезнь сердца, клинически значимые нарушения ритма сердца. Наличие инструментальных признаков систолической дисфункции или клинических признаков СН было критерием исключения. У всех пациентов оценивался уровень BNP, однако врач общей практики имел доступ к результатам теста только пациентов основной группы. В случае повышения уровня BNP >50 пг/мл пациент направлялся на консультацию к кардиологу. Пациенты из группы контроля проходили ежегодное обследование и получали стандартную терапию. Период наблюдения составил 4 года. Мониторинг концентрации НУП позволило снизить комбинированные показатели систолической дисфункции ЛЖ, диастолической дисфункции ЛЖ и СН, а также количество экстренных госпитализаций по поводу тяжелых ССО [12].

Терапия под контролем концентрации НУП

Если диагностическая и прогностическая роль НУП при ХСН хорошо изучена, то для определения тактики ведения пациента под контролем концентрации НУП данные противоречивы. Первые работы в этом направлении были многообещающими. Р. Jourdain и соавт. [13] в исследовании STARS-BNP продемонстрировали статистически значимое снижение смертности и продолжительности пребывания в стационаре по поводу СН (24%) в группе пациентов, страдающих ХСН II–III функционального класса по NYHA и получающих терапию, целью которой было достижение уровня BNP <100 пг/мл по сравнению с пациентами, получавшими терапию без контроля BNP (52%). Однако только около трети пациентов основной группы достигли целевого уровня BNP [13]. Аналогичные результаты были полу-

чены в исследовании Pro-BNP [14]. Однако более поздние и крупные работы демонстрируют отсутствие преимущества терапии под контролем концентрации BNP. GUIDE-IT представляло собой рандомизированное многоцентровое исследование, включившее 1100 пациентов с СНнФВ, повышенными уровнями BNP в течение предшествующих 30 дней и анамнезом ХСН. Пациенты были рандомизированы в группу терапии под контролем NT-proBNP с целью достижения целевого уровня <1000 пг/мл либо в группу стандартной терапии согласно клиническим рекомендациям. Первичными конечными точками были смерть от ССЗ и время до первой госпитализации по поводу ХСН. В исследование были включены 894 пациента, которые наблюдались в среднем в течение 15 мес. Первичная конечная точка достигнута у 164 (37%) пациентов в группе с контролем биомаркеров и у 164 (37%) пациентов в группе обычного лечения (скорректированное отношение рисков – ОР 0,98 при 95% доверительном интервале – ДИ 0,79–1,22; $p=0,88$). Снижения частоты вторичных конечных точек или достижения целевых уровней NT-proBNP выявлено не было. Исследование было прекращено досрочно в связи с отсутствием эффекта от выбранной стратегии [15]. Таким образом, если пациент получает адекватную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями и находится под наблюдением врача, то стратегия с дополнительным контролем НУП не будет иметь преимущества.

Результаты проведенных в последние годы исследований по изучению НУП нашли свое отражение в клинических рекомендациях по использованию НУП, разработанных Европейским обществом кардиологов в 2019 г. [16].

Основные положения Практического руководства по использованию концентраций натрийуретического пептида, разработанного Ассоциацией специалистов по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов

1. НУП всегда следует использовать вместе со всей другой клинической информацией.
2. НУП являются разумной заменой измерения внутрисердечных объемов и давления наполнения.
3. НУП следует измерять у всех пациентов с симптомами СН, такими как одышка или утомляемость, что облегчает раннюю диагностику и стратификацию риска развития СН.
4. НУП обладают очень высокой диагностической точностью при дифференциации причины одышки: чем выше НУП, тем выше вероятность того, что одышка вызвана СН.

5. Оптимальные пороговые концентрации НУП для диагностики ОСН у пациентов с острой одышкой в отделениях неотложной помощи выше, чем при ХСН у пациентов с одышкой при физической нагрузке.
6. Пациенты с ожирением имеют более низкие концентрации НУП, что обуславливает необходимость использования более низких пороговых концентраций (примерно на 50% ниже).
7. У пациентов с СН в стабильном состоянии, а также у пациентов с другими заболеваниями сердца, такими как инфаркт миокарда, пороки клапанов сердца, ФП или тромбоэмболия легочной артерии, концентрации НУП имеют высокую прогностическую точность в отношении смерти и госпитализации по поводу СН.
8. Скрининг с применением НУП для раннего выявления заболеваний сердца, включая систолическую дисфункцию ЛЖ, у пациентов с факторами риска развития ССЗ может помочь выявлять пациентов с повышенным риском, что позволит принять профилактические меры для предотвращения развития СН.
9. BNP, NT-proBNP и MR-proANP имеют сопоставимую диагностическую и прогностическую значимость.
10. У пациентов в шоковом состоянии НУП не могут использоваться для определения причины шока (например, кардиогенный шок или септический шок), но остаются прогностически значимыми.
11. НУП не могут идентифицировать основную причину СН и, следовательно, в случае их повышения всегда должны использоваться в сочетании с визуализацией сердца.

Отечественные клинические рекомендации по ХСН от 2020 г. более категоричны. «Всем пациентам с предполагаемым диагнозом ХСН рекомендуется исследование в крови уровня мозгового НУП и N-концевого фрагмента натрийуретического мозгового пропептида (NT-proBNP)». Имеется также комментарий: «натрийуретические пептиды – биологические маркеры ХСН, показатели которых также используются для контроля эффективности лечения. Нормальный уровень НУП у нелеченных пациентов практически позволяет исключить поражение сердца, что делает диагноз ХСН маловероятным. При постепенном (не остром) дебюте симптомов заболевания уровни NT-proBNP и BNP ниже 125 и 35 пг/мл соответственно свидетельствуют об отсутствии ХСН» [1].

Таким образом, опыт, накопленный за последние 20 лет, привел к изменению понимания интерпретации тестов НУП, и возникла необходимость в поиске новых, более специфичных, точных и доступных биомаркеров.

Стимулирующий фактор роста sST2

Еще один наиболее хорошо изученный маркер СН – стимулирующий фактор роста кодируемый геном 2 (ST2). ST2 является белком семейства рецепторов интерлейкина (IL)-1, высвобождающимся в условиях миокардиального стресса, и имеет 2 изоформы: трансмембранный лиганд ST2L и растворимый циркулирующий компонент (sST2) [17]. Интерлейкин-33, член суперсемейства IL-1 цитокинов, экспрессируемых в эпителиальных и эндотелиальных клетках, служит лигандом для ST2. ИЛ-33 оказывает кардиопротективное действие посредством снижения апоптоза и подавления фиброза. Растворимый компонент (sST2), напротив, действует как рецептор-ловушка для ИЛ-33, предотвращая его связывание с лигандом ST2, что приводит к гибели кардиомиоцитов, фиброзу и ремоделированию желудочков. В ряде исследований показана роль этого маркера не только как маркера фиброза, но и воспаления. Принимая во внимание роль участия sST2 в таких патогенетических аспектах, как фиброобразование, миокардиальный стресс и воспаление, на использование данного протеина как потенциального маркера СН возлагают большие надежды.

Диагностика и прогнозирование СН

Первые работы по диагностической значимости ST2, хотя и показали повышение его концентрации у пациентов с ОСН, но при сравнительном анализе диагностическая ценность НУП превышала таковую sST2 [18]. При этом преимущество ST2 в качестве прогностического маркера было подтверждено серией исследований и мета-анализов. Так, мета-анализ A. Aimo и соавт. [19], проанализировавших 7 исследований с общим числом 6372 больных с ХСН, продемонстрировал высокую прогностическую точность как для оценки риска смерти от всех причин (ОР составило 1,75 при 95% ДИ 1,37–2,22), так и для смерти от ССЗ (ОР 1,79 при 95% ДИ 1,22–2,63; $p < 0,001$) [19]. Крупное исследование PARAGON-HF стало еще одним подтверждением высокой прогностической роли ST2. Повышение исходных уровней sST2 статистически значимо ассоциировалось с увеличением частоты случаев смерти от ССЗ и госпитализаций по поводу СН [20]. А. А. Скворцов и соавт. [21] показали, что наибольшую чувствительность в отношении развития в течение года комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, повторная госпитализация по причине СН, декомпенсация СН и клиническая смерть с успешной реанимацией) у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН, имели уровни sST2. При этом прогностическое значение имела также динамика концентрации sST2 на фоне терапии [21].

Супрозафен

ДВОЙНАЯ ЗАЩИТА СЕРДЦА И СОСУДОВ в 1 таблетке



НОРМАЛИЗАЦИЯ
ЛИПИДНОГО СПЕКТРА^{3,4}

СНИЖЕНИЕ РИСКА
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ^{5,6}

ПЕРВАЯ
И ЕДИНСТВЕННАЯ
В РОССИИ
ФИКСИРОВАННАЯ
КОМБИНАЦИЯ
РОЗУВАСТАТИНА
И ФЕНОФИБРАТА^{1,2}

Супрозафен. Регистрационный номер: ЛП-006619. **Группировочное наименование:** розувастатин + фенофибрат. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг +145 мг, 10 мг + 145 мг. **Показания к применению:** лекарственный препарат Супрозафен предназначен для применения у взрослых пациентов, которым показан одновременный прием розувастатина и фенофибрата в соответствующих дозах, при наличии следующих дислипидемий: – первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по классификации Фредриксона) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, снижение массы тела, физические упражнения) оказываются недостаточными; – гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете. Лекарственный препарат Супрозафен не должен применяться для стартовой терапии у пациентов, ранее не получавших гиполипидемические лекарственные средства. **Противопоказания:** гиперчувствительность к розувастатину, фенофибрату или любому компоненту препарата; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); тяжелые нарушения функции печени: класс С по классификации Чайлд-Пью (10-15 баллов по шкале Чайлд-Пью), включая билиарный цирроз и персистирующее нарушение функции печени неясной этиологии; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (> 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН)); тяжелое и умеренное нарушение функции почек (КК ниже 60 мл/мин); миопатия; предрасположенность к развитию миопатических осложнений; миопатическая на фоне применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе; наличие в анамнезе фотосенсибилизации или фототоксичности при лечении фибратами или кетопрофеном; заболевания желчного пузыря в анамнезе; хронический или острый панкреатит, за исключением случаев острого панкреатита, обусловленного выраженной гипертриглицеридемией; одновременный прием лекарственного препарата Супрозафен и циклоспорина, других фибратов или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (правастатин, аторвастатин, симвастатин и т.д.); у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции; врожденная галактоземия, непереносимость лактозы, недостаточность лактазы, нарушение всасывания глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозу); врожденная фруктоземия, недостаточность сахаразы-изомальтазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит сахарозу). **С осторожностью:** почечная недостаточность легкой степени тяжести, одновременный прием пероральных антикоагулянтов, возраст старше 65 лет, состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина, расовая принадлежность (азиатская раса), заболевания печени в анамнезе, сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** прием Супрозафена противопоказан при беременности и в период лактации. Фертильность: Клинические данные по влиянию препарата на фертильность у людей отсутствуют. Беременность: нет достаточных данных о применении фенофибрата у беременных. В случае возникновения беременности в процессе терапии, прием препарата Супрозафен должен быть прекращен немедленно. Период грудного вскармливания: Прием препарата Супрозафен в период грудного вскармливания противопоказан. При необходимости применения при лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ применения и дозы:** внутрь, в любое время суток, независимо от времени приема пищи. Таблетку проглатывают целиком, не разжевывая и не измельчая, запивая водой. До начала терапии препаратом Супрозафен пациент должен начать соблюдать стандартную гиполипидемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Препарат Супрозафен принимают по 1 таблетке один раз в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата Супрозафен составляет 5 мг + 145 мг 1 раз в сутки. В случае необходимости доза препарата может быть увеличена через 4 недели до максимальной дозы 10 мг + 145 мг 1 раз в сутки. Пожилые пациенты. Коррекции дозы не требуется. Необходим мониторинг функции почек данной категории пациентов. Пациенты с нарушением функции почек. У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести коррекция дозы не требуется. Препарат Супрозафен следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью применение препарата Супрозафен противопоказано. Пациенты с нарушением функции печени. Препарат Супрозафен противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе и с тяжелыми нарушениями функции печени. Этнические группы. При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов разных этнических групп отмечено увеличение системной концентрации розувастатина у японцев и китайцев. Генетический полиморфизм. Для носителей генотипов с.521СС или с.421АА рекомендуемая максимальная доза розувастатина составляет 20 мг один раз в сутки. Сопутствующая терапия. При одновременном применении препарата Супрозафен с лекарственными препаратами, повышающими концентрацию розувастатина в плазме крови, может повышаться риск миопатии, включая рабдомиолиз. В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения применения препарата Супрозафен. Дети. Препарат Супрозафен противопоказан к применению у детей в возрасте до 18 лет. **Побочное действие:** со стороны эндокринной системы: сахарный диабет 2 типа; со стороны нервной системы: головная боль, головокружение; со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе, рвота, диарея, метеоризм, тошнота, запор; со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности сывороточных трансаминаз; со стороны скелетно-мышечной ткани: миалгия; общие расстройства и нарушения в месте введения: астенический синдром, лабораторные и инструментальные данные: повышение уровня гемоглобина крови. При приеме ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы сообщалось о побочных эффектах: депрессия, нарушение сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения, сексуальная дисфункция, гиперликемия, повышение уровня гликированного гемоглобина. Описание отдельных нежелательных реакций при применении розувастатина: со стороны почек и мочевыводящей системы: протенинурия; со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: миалгия, миопатия (включая миозит); лабораторные показатели: при приеме розувастатина отмечали изменения лабораторных показателей: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, нарушения функции щитовидной железы. Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка:** Информация о передозировке для лекарственного препарата Супрозафен отсутствует. Розувастатин: при одновременном приеме нескольких суточных доз фармакокинетические параметры розувастатина не изменяются. Лечение: симптоматическое. Фенофибрат: есть единичные сообщения о передозировке, о симптомах не сообщалось. Лечение: симптоматическое. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** при приеме фенофибрата одновременно со статинами (правастатин, симвастатин, аторвастатин) или другими фибратами повышается риск серьезного токсического воздействия на мышцы. Дозу розувастатина корректируют при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию к розувастатину. Требуется соблюдать особую осторожность при применении в антиагреганты, гемфибрилолом и другими гиполипидемическими средствами, ингибиторами транспортных белков, ингибиторами протезы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), изоферментами цитохрома P450, фузидовой кислотой, циклоспорином, эзетимином, эритромицином, антагонистами витамина К, пероральными контрацептивами/гормон заместительной терапии, пероральными антикоагулянтами, производными тиазолилдидиона (глитазонами), севестрантами желчных кислот, астрогенами. **Особые указания:** перед назначением препарата Супрозафен следует провести лечение для устранения причины вторичной гиперхолестеринемии. Розувастатин. Почечные эффекты: у пациентов, получающих высокие дозы розувастатина (в основном 40 мг), наблюдалась канальцевая протенинурия. Определение креатининфосфоркина: терапия должна быть прекращена, если уровень КФК значительно увеличен (> 5 раз по сравнению с ВГН) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт. Лечение: прием розувастатина прекратить или уменьшить дозу, если активность трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает ВГН. Ингибиторы протезы: не рекомендуется совместное применение с ингибиторами протезы. Интерстициальное заболевание легких: при подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию препаратом Супрозафен. Сахарный диабет 2-го типа: при концентрации глюкозы от 5,6 до 6,9 ммоль/л терапия розувастатина ассоциировалась с повышенным риском развития СД 2-го типа. Фенофибрат. Функция печени: пациенты, у которых на фоне лечения повысилась активность «печеночных» трансаминаз, требуют внимания, и в случае повышения активности АЛТ и АСТ > 3 раза по сравнению с ВГН прием препарата прекращают. При появлении симптомов гепатита (желтуха, кожный зуд) следует провести лабораторные исследования и, в случае подтверждения диагноза гепатит, отменить препарат. Панкреатит: описаны случаи развития панкреатита в период лечения фенофибратом. Мышцы: токсическое влияние на мышечную ткань может быть заподозрено на основании жалоб пациента на слабость, диффузную миалгию, миозит, мышечные спазмы и судороги и/или выраженного повышения активности КФК (более чем в 5 раз выше ВГН). В этих случаях лечение препаратом Супрозафен необходимо прекратить. Почечная функция: при повышении концентрации креатинина > 50% выше ВГН лечение следует приостановить. Гематологические нарушения: после начала терапии фенофибратом наблюдалось легкое или умеренное снижение уровня гемоглобина, снижение гематокрита и уменьшение числа лейкоцитов. Сообщалось о возникновении тромбоцитопении и агранулоцитоза у отдельных пациентов, получающих фенофибрат. Гиперчувствительность немедленного типа: в случае, если наблюдаются признаки или симптомы гиперчувствительности немедленного типа, необходимо немедленно обратиться к врачу и прекратить применение препарата. Гиперчувствительность замедленного типа: при подозрении на серьезные нежелательные реакции со стороны кожи необходимо прекратить прием и проводить специфическое лечение. Парадоксальное снижение ЛВП: при выраженном снижении содержания ЛВП следует отменить препарат и контролировать содержание ЛВП до возвращения к исходным значениям. Вспомогательные вещества: препарат Супрозафен содержит лактозу и сахарозу, его не следует применять при лактантной недостаточности, непереносимости галактозы и глюкозо-галактозной мальабсорбции, врожденной фруктоземии, недостаточности сахаразы-изомальтазы, синдроме глюкозо-галактозной мальабсорбции. **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами:** следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем или работе, связанной с повышенной концентрацией внимания и психомотивной реакцией (риск развития головокружения). **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. * Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 19.03.2021 на основании ИМП ЛП-006619 от 04.12.2020

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Супрозафен от 04.12.2020. 2. <https://grls.rosminzdrav.ru/>. 3. Rohit D and Shankar J. Comparative Study of Atorvastatin and Rosuvastatin in Combination with Fenofibrate in mixed Hyperlipidemia. Int J Pharmacol and Clin Sci. 2016;5(1):25-31. 4. Agouridis AP, Kostapanos MS, Tsimihodimos V, Kostara C, Mikhailidis DP, Bairaktari ET, Tselispas AD, Elisaf MS. Effect of rosuvastatin monotherapy or in combination with fenofibrate or ω-3 fatty acids on lipoprotein subfraction profile in patients with mixed dyslipidemia and metabolic syndrome. Int J Clin Pract. 2012 Sep;66(9):943-53. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02972.x. PMID: 22897461. 5. Kim NH, Han KH, Choi J, Lee J, Kim SG. Use of fenofibrate on cardiovascular outcomes in statin users with metabolic syndrome: propensity matched cohort study. BMJ. 2019 Sep 27;366:15125. doi: 10.1136/bmj.15125. PMID: 31562117; PMCID: PMC6763755. 6. Ridker P et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein N Engl J Med 2008; 359: 2195-2207.

RUS2185008 (v1.0)

ООО «Эбботт Лэбораториз»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, дом 16 а, строение 1, бизнес-центр «Метрополис»

Тел.: (495) 258-4280, факс: (495) 258-4281, www.ru.abbott

Abbott

Терапия под контролем sST2

Проведенные исследования демонстрируют изменение уровня sST2 в ответ на терапию, что в сочетании с его высокой прогностической значимостью делает обоснованным применение данного биомаркера для оптимизации лечения пациентов с СН. С целью оценки эффективности терапии под контролем sST2 недавно проведено слепое рандомизированное контролируемое исследование STADE-HF, в которое были включены 123 пациента, госпитализированных по поводу ОСН. Пациенты были рандомизированы в группу обычного лечения (неизвестный уровень sST2) или в группу лечения с контролем уровня sST2, для которых он был известен и оценивался на 4-й день госпитализации для определения тактики ведения. Первичной конечной точкой стала частота повторных госпитализаций по любой причине через 1 мес. Достоверных различий по конечной точке между группами обнаружено не было, однако снижение концентрации sST2 более чем на 18% ассоциировалось с более низкой частотой повторной госпитализации [22].

Суммируя изложенное, можно констатировать высокую прогностическую роль sST2 при СН. Стоит отметить преимущество этого биомаркера перед НУП в отсутствии влияния на его уровень факторов риска (пол, ИМТ, снижение функции почек). Наконец, заслуживают дальнейшего изучения отдаленные результаты лечения под контролем sST2.

Галектин-3

С учетом патогенетической значимости фиброза в развитии СН возрастает интерес к изучению галектина-3, представляющего собой лектиновый продукт макрофагов, который играет роль в каскаде реакций, ведущих к фиброзу тканей. Роль галектина-3 в ремоделировании миокарда впервые описана в 2006 г. R. R. van Kimmenade и соавт. [23].

Диагностика и прогнозирование СН

Диагностическое значение галектина-3 широко изучается у пациентов как с ОСН, так и с ХСН. Контролируемое рандомизированное исследование HF-ACTION продемонстрировало значительное повышение уровня галектина-3 у пациентов с ХСН. Однако как предиктор неблагоприятных исходов этот биомаркер проигрывал НУП [24]. С учетом роли фиброза в патогенезе развития СНсФВ представляют интерес данные, полученные в исследовании Ю.В. Дуболазовой и О.М. Драпкиной [25], которые выявили значительное повышение уровня галектина-3 в сыворотке крови у больных с СНсФВ по сравнению с таковым у пациентов с СНнФВ. Подтверждение возможной перспективы использования этого биомаркера в диагностике именно СНсФВ мож-

но найти в работе J. Kanukurti и соавт. [26], показавших, что при пороговых значениях 10,1 нг/мл сывороточный галектин-3 имеет чувствительность 77,78%, специфичность 95% с площадью под кривой (AUC) 0,93, и это превышает диагностическую чувствительность NT-proBNP у пациентов данной группы.

Вопрос о прогностической роли галектина-3 остается открытым. В исследовании по оценке эффективности терапии валсартаном (Val-HeFT) исходный уровень галектина-3 не был связан с рисками смерти от всех причин или госпитализации, обусловленной СН. Однако при наблюдении в динамике увеличение уровня галектина-3 на каждый 1 нг/мл было сопряжено с повышением риска смерти на 2,9%, первичных конечных точек на 2,1%, а также госпитализаций по поводу СН на 2,2% [27]. При сравнении прогностической значимости обсуждаемых биомаркеров стоит отметить превосходство sST2 в оценке риска развития конечных точек [28].

Резюмируя изложенное, можно констатировать, что галектин-3 остается привлекательным кандидатом для диагностики СНсФВ. Однако вопрос о применении его как прогностического маркера и способа мониторинга терапии СН остается малоизученным.

Омные биомаркеры

Омные науки включают 4 уровня: геномика (изучение генов и их функций), транскриптомика (исследование всех молекул РНК, включая некодирующие РНК), протеомика (оценка белков) и метаболомика (анализ молекул, участвующих в метаболизме). Стремительное развитие постгеномных исследований в последнее десятилетие подарило надежду на разработку новых биомаркеров и вызвало ажиотаж во всех областях медицины, включая кардиологию. Под постгеномными исследованиями понимается изучение механизмов, способных влиять на изменение экспрессии генов, или, иными словами, изменение синтеза белков, без изменения последовательности ДНК. Экспериментальные исследования позволили связать наличие факторов риска с эпигенетическими модификациями. В настоящее время считается, что инициируют и поддерживают эпигенетические изменения, по крайней мере, три механизма: метилирование ДНК, модификация гистонов и некодирующая РНК (нкРНК). Обнаружение таких нкРНК, как микроРНК, длинные некодирующие РНК (днкРНК) и кольцевые РНК, циркулирующие в крови и других биологических жидкостях, в совокупности с данными о стабильности этих молекул делает их потенциально интересными и перспективными биомаркерами для диагностики и мониторинга различных заболеваний.

Наиболее изучены микроРНК, которые контролируют экспрессию генов посредством дегградации транс-

Диагностика СН

Первые работы по оценке диагностической роли микроРНК при ОСН и ХСН появились около 10 лет назад. В ходе исследований на небольшой выборке пациентов наиболее интересные результаты были продемонстрированы в отношении miR-21, ассоциированной с фиброзом, гипертрофией миокарда и апоптозом; miR-23, связанной с регуляцией ангиогенеза и апоптоза, и miR-423-5p, которая в ряде клинических исследований проявила себя как диагностический и прогностический маркер СН [29]. Привлекательными представляются данные исследования M-F. Seronde и соавт. [29], в которое были включены не только 294 пациента с ОСН, но также 58 пациентов с одышкой некардиальной этиологии и 44 пациента с ХСН. Было показано значительное снижение экспрессии miR-126 и miR-423-5p в группах пациентов с одышкой по сравнению с группой больных ХСН. При этом уровни miR-21 и miR-23 не различались между группами. В этом же исследовании была отражена прогностическая роль miR-423-5p, как в основной группе, так и в группе валидации (711 пациентов) [29]. Недавно опубликованы результаты исследования оценки экспрессии 132 микроРНК у 1700 пациентов. В ходе анализа выявлена панель из 8 микроРНК, обладающая высокой специфичностью и чувствительностью, сопоставимой с таковыми НУП. При этом совокупная оценка НУП и панели микроРНК повышала специфичность до 99%. Еще одной целью исследования было изучение микроРНК в качестве маркера, дифференцирующего СНнФВ и СНсФВ. Однако чувствительность и специфичность в этом случае были значительно ниже [31].

Прогнозирование СН

Прогностическое значение микроРНК для развития СН также вызывает интерес. Наряду с небольшими исследованиями появляются работы, изучающие более крупные когорты с использованием стандартизованных методов измерения. Так, A. Bayés-Genis и соавт. [35] исследовали прогностическую ценность 12 циркулирующих микроРНК в двух независимых когортах, общее число участников которых составило 2 203, и показали статистически значимую связь miR-1254 и miR-1306-5p с развитием таких конечных точек, как смерть от всех причин и госпитализация по причине СН.

Лечение под контролем микроРНК

Оценка концентрации микроРНК в качестве маркера терапевтического ответа может быть весьма перспективной в связи с тем, что микроРНК регулируют различные механизмы ремоделирования миокарда

и по-разному экспрессируются в зависимости от степени структурных и функциональных нарушений в работе сердца. В недавней работе проводился анализ экспрессии 84 микроРНК до и после имплантации ресинхронизирующего устройства. Обнаружены 24 циркулирующих микроРНК, ассоциированные с наличием СН, и 5 микроРНК (26b-5p, 145-5p, 92a-3p, 30e-5p, 29a-3p), уровень которых прямо коррелировал с уровнем фракции выброса ЛЖ и обратно – с концентрацией NT-proBNP. При этом индуцированное CRT обратное ремоделирование миокарда ЛЖ и улучшение систолической функции сердца ассоциировались с повышением экспрессии 19 микроРНК. Отсутствие положительных эффектов после имплантации устройства сопровождалось изменением экспрессии лишь 6 микроРНК [32]. Недавно опубликованы результаты анализа уровня микроРНК у пациентов с тяжелой ХСН и реципиентов сердца в ранние и отдаленные сроки после трансплантации. Было продемонстрировано статистически значимое повышение экспрессии микроРНК-101, -27, -339 и -424 в плазме крови у пациентов с терминальной стадией ХСН. При этом в ранние сроки после трансплантации у реципиентов сердца уровни экспрессии микроРНК-101 и -27 снижались [36].

Эти результаты представляют интерес не только для разработки предикторов ответа на медикаментозную терапию и имплантацию устройств, но и позволяют предположить, что разработка лекарственных средств на основе микроРНК может помочь улучшить исходы пациентов с СН.

Принимая во внимание сложности диагностики СНсФВ, поиск микроРНК, дифференцирующих СНнФВ и СНсФВ, вызывает активный интерес. Первые работы описали панели микроРНК, значимо различающихся у пациентов с СНнФВ и СНсФВ [37–39]. В 2019 г. Y.-T. Chen и соавт. [40] сообщили об идентификации двух микроРНК, miR-3135b и miR-3908, характерных для СНсФВ, и подчеркнули их потенциал в качестве маркеров, дифференцирующих СНнФВ и СНсФВ. Стоит отметить, что выборки пациентов в этих исследованиях были малы, каждое представило уникальный набор микроРНК, и результаты оказались противоречивыми. Это может быть обусловлено как различными критериями включения, так и гетерогенными сопутствующими заболеваниями.

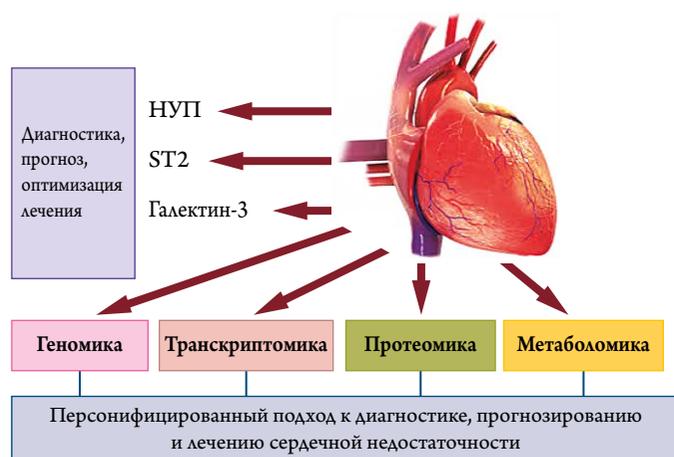
Предстоит еще долгая работа по изучению биологической роли, патогенетических особенностей и диагностических возможностей циркулирующих микроРНК при СН. Прежде всего, необходимо решить ряд технических задач и стандартизировать методику, чтобы достигнуть лучшей воспроизводимости результатов. Лишь после этого можно будет говорить о внедрении в кли-

ническую практику протоколов для использования микроРНК. Но уже сегодня можно говорить о большом потенциале оценки микроРНК как биомаркера, обладающего более сильной диагностической и прогностической ценностью, чем обычные показатели [41].

Метаболомика

Еще одним многообещающим направлением для поиска биомаркеров СН служит метаболомика – всесторонняя оценка эндогенных метаболитов. Недавние достижения в этой области позволили понять критическую роль ранее неизвестных метаболитов или метаболических путей в развитии сердечно-сосудистой патологии. Учитывая высокую энергетическую потребность миокарда, системные нарушения метаболизма и нарушения непосредственно метаболизма миокарда могут инициировать порочный круг, который вызывает СН и способствует ее прогрессированию СН [42]. В научной литературе появляется все больше работ, анализирующих ассоциацию метаболитов с параметрами ремоделирования миокарда и особенностями течения СН. Так, в ретроспективном исследовании данных метаболомного профиля 2 336 участников Фрамингемского исследования, период наблюдения за которыми составил в среднем 15,8 года, была продемонстрирована четкая связь трех метаболитов с параметрами ремоделирования ЛЖ: кинуренина, диацилглицерола и лейцина с конечным диастолическим размером ЛЖ [43]. В другом исследовании 74 пациентов с ишемической болезнью сердца обнаружена отрицательная корреляция уровня сфингозин-1-фосфата и сфингомиелина с величиной фракции выброса ЛЖ [44]. Наше исследование продемонстрировало значимую ассоциацию уровня циркулирующих ацилкарнитинов со степенью гипертрофии миокарда и параметрами диастолической дисфункции [45].

Рисунок 4. Потенциальные биомаркеры сердечной недостаточности



Диагностика и прогнозирование СН

Диагностическая роль метаболомного профилирования плазмы была показана в исследовании M-L. Cheng и соавт. [46]. Наибольшую ценность для диагностики ХСН представляли метаболиты: гистидин, фенилаланин, спермидин и фосфатидилхолин С34:4. Статистически значимые различия в группах пациентов с различными стадиями ХСН были выявлены по концентрациям гистидина, фенилаланина, орнитина, спермина, спермидина, фосфатидилхолинов и таурина [47]. Метаболомное профилирование позволяет идентифицировать биомаркеры не только с использованием плазмы крови, но и мочи. Так, S-M. Kang и соавт. [47] обнаружили снижение концентрации 1-метилникотинамида, пирувата и 2-оксоглутарата в образцах мочи пациентов с СН. Опубликованы единичные работы о предикторной роли метаболомного профиля у больных с ХСН. В исследовании C. Delles и соавт. [48], проанализировавших метаболомные профили 5 341 пациента из исследования PROSPER и 7 330 человек из исследования FINRISK, среди которых в течение 3–5 лет были госпитализированы по поводу декомпенсации ХСН 182 и 133 пациента соответственно, обнаружены прямая связь концентрации фенилаланина и отрицательная связь уровня ацетата с риском развития ХСН. Несмотря на масштабность, исследование имеет ряд недостатков. Так как спектроскопия ядерного магнитного резонанса выполнялась на образцах 20-летней давности, возможна деградация некоторых метаболических соединений. Помимо этого, пациенты не были разделены по этиологии ХСН и характеру течения, что может исказить полученные результаты. Прогностическая значимость метаболомного профиля была также продемонстрирована в работе D. E. Lanfear и соавт. [49], включивших 1032 пациента с установленным диагнозом ХСН и ФВ ЛЖ <50%. Полученные результаты свидетельствуют о наличии комбинации аминокислот и ацилкарнитинов (метаболомный профиль), которые значительно варьируют в зависимости от тяжести течения, типа ХСН и являются предикторами смерти у больных данной группы.

Таким образом, проведенные исследования позволяют предположить, что профиль метаболитов в плазме может быть полезным инструментом для лучшего понимания фенотипических подгрупп при СН и возможным субстратом для идентификации новых биомаркеров (рис. 4). Однако необходимы дополнительные крупные рандомизированные клинические исследования. Нет сомнения, что метаболомика продолжит вносить огромный вклад в понимание патофизиологических основ СН.

Заключение

Поиск биомаркеров, изучение их патофизиологической роли и изменение их концентрации под действием различных вариантов лечения позволяют глубже понять патогенетические особенности развития и течения сердечной недостаточности, что необходимо для разработки новых лекарственных средств. Поэтому исследования в этой области не потеряют своей актуальности. В настоящее время оценка уровней мозгового натрийуретического пептида и его N-концевого предшественника остается «золотым стандартом» для диагностики и прогнозирования течения сердечной недостаточности, однако ограничения, связанные с влиянием многих факторов на уровень натрийуретических пептидов, неоднозначность пороговых значений и низкая информативность при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, диктуют необходимость дальнейшего поиска высокочувствительных и специфичных биомаркеров.

Новые биомаркеры, такие как ST2 и галектин-3, постепенно находят свое место в клинической практике

и вошли в клинические рекомендации по ведению пациентов с сердечной недостаточностью Американского колледжа кардиологов [50]. Разработка и быстрый прогресс в совершенствовании современных технологий открыли двери к идентификации новых биомаркеров. Следующим логическим шагом, вероятно, станет получение профиля путем мультиомного анализа. Безусловно, для этого потребуются развитие биоинформационных технологий, необходимых для анализа больших данных. Омные технологии только начинают развиваться и необходимо еще много воспроизводимых клинических наблюдений, чтобы перейти от экспериментальных исследований к клиническому применению. Однако потенциал этой области огромен не только для поиска новых биомаркеров, но и возможного прорыва в лечении сердечной недостаточности.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 15.01.21

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ministry of Health of Russian Federation. Chronic heart failure. Clinical recommendations. KR 156/1. – Moscow. –112p. Av. at: https://democenter.nitrosbase.com/clinrecalg5/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=156_1. 2020. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. КР 156/1. – Москва. –112с. 2020. Доступно на: https://democenter.nitrosbase.com/clinrecalg5/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=156_1]
2. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8–158. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–158]. DOI: 10.18087/cardio.2475
3. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Experimental Biology and Medicine*. 2018;243(3):213–21. DOI: 10.1117/1535370217750088
4. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(20):2148–59. DOI: 10.1056/NEJMr0800239
5. Jamieson JD, Palade GE. Specific granules in atrial muscle cells. *Journal of Cell Biology*. 1964;23(1):151–72. DOI: 10.1083/jcb.23.1.151
6. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. Reprinted from *Life Sci*. 28:89-94, 1981. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001;12(2):403–9. PMID: 11158233
7. Januzzi JL, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, Doros G, Hollander JE, Levy PD et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(11):1191–200. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.021
8. Kramer F, Sabbah HN, Januzzi JJ, Zannad F, Peter van Tintel- en J, Schelbert EB et al. Redefining the role of biomarkers in heart failure trials: expert consensus document. *Heart Failure Reviews*. 2017;22(3):263–77. DOI: 10.1007/s10741-017-9608-5
9. Ibrahim NE, Burnett JC, Butler J, Camacho A, Felker GM, Fiuzat M et al. Natriuretic Peptides as Inclusion Criteria in Clinical Trials. *JACC: Heart Failure*. 2020;8(5):347–58. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.12.010
10. Salah K, Kok WE, Eurlings LW, Bettencourt P, Pimenta JM, Metra M et al. A novel discharge risk model for patients hospitalised for acute decompensated heart failure incorporating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: a European coLlaboration on Acute decompensated Heart Failure: ÉLAN-HF Score. *Heart*. 2014;100(2):115–25. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-303632
11. York MK, Gupta DK, Reynolds CF, Farber-Eger E, Wells QS, Bachmann KN et al. B-Type Natriuretic Peptide Levels and Mortality in Patients With and Without Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(19):2079–88. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.071
12. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O’Connell E, Dawkins I et al. Natriuretic Peptide-Based Screening and Collaborative Care for Heart Failure: The STOP-HF Randomized Trial. *JAMA*. 2013;310(1):66–74. DOI: 10.1001/jama.2013.7588
13. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E et al. Plasma Brain Natriuretic Peptide-Guided Therapy to Improve Outcome in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(16):1733–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.10.081
14. Januzzi JL, Rehman SU, Mohammed AA, Bhardwaj A, Barajas L, Barajas J et al. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(18):1881–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.03.072
15. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N et al. 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. *JAMA*. 2017;318(8):713–20. DOI: 10.1001/jama.2017.10565
16. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N et al. Heart Failure Association of the European Society of

- Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(6):715–31. DOI: 10.1002/ehf.1494
17. Coglianese EE, Larson MG, Vasan RS, Ho JE, Ghorbani A, McCabe EL et al. Distribution and Clinical Correlates of the Interleukin Receptor Family Member Soluble ST2 in the Framingham Heart Study. *Clinical Chemistry*. 2012;58(12):1673–81. DOI: 10.1373/clinchem.2012.192153
 18. Skvortsov A.A., Narusov O.Yu., Muksinova M.D. Soluble ST2 – biomarker for prognosis and monitoring in decompensated heart failure. *Kardiologiya*. 2019;59(11S):18–27. [Russian: Скворцов А.А., Нарусов О.Ю., Муксимова М.Д. SST2- биомаркер для оценки прогноза и мониторинга больных декомпенсированной сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2019;59(11S):18–27]. DOI: 10.18087/cardio.n765
 19. Aimo A, Vergaro G, Passino C, Ripoli A, Ky B, Miller WL et al. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2017;5(4):280–6. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.09.010
 20. Cunningham JW, Claggett BL, O’Meara E, Prescott MF, Pfeffer MA, Shah SJ et al. Effect of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFpEF. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(5):503–14. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.072
 21. Skvortsov A.A., Protasov V.N., Narusov O.Yu., Koshkina D.E., Nasonova S.N., Masenko V.P. et al. Soluble suppression of tumorigenicity 2 increases opportunities in patients long-term risk stratification after acute heart failure decompensation. *Kardiologiya*. 2017;57(1):48–58. [Russian: Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Кошкина Д.Е., Насонова С.Н., Масенко В.П. и др. Определение концентрации растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа расширяет возможности в стратификации риска больных после перенесенной декомпенсации хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2017;57(1):48–58]. DOI: 10.18565/cardio.2017.1.48-58
 22. Huet F, Nicoleau J, Dupuy A, Curinier C, Breuker C, Castet-Nicolas A et al. STADE-HF (sST2 As a help for management of HF): a pilot study. *ESC Heart Failure*. 2020;7(2):774–8. DOI: 10.1002/ehf2.12663
 23. van Kimmenade RR, Januzzi JL, Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(6):1217–24. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.061
 24. Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK, Clare R, Whellan DJ, Bettari L et al. Galectin-3 in Ambulatory Patients With Heart Failure: Results From the HF-ACTION Study. *Circulation: Heart Failure*. 2012;5(1):72–8. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963637
 25. Dubolazova Yu.V., Drapkina O.M. Galectin-3 and NT-proBNP as biomarkers of heart failure decompensation. *Russian Cardiology Journal*. 2017;22(1):95–101. [Russian: Дуболазова Ю.В., Драпкина О.М. Применение галектина-3 и NT-про-BNP в качестве биомаркеров декомпенсированной сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(1):95–101]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-95-101
 26. Kanakurti J, Mohammed N, Sreedevi NN, Khan SA, Baba KSSS, Bhaskar MV et al. Evaluation of Galectin-3 as a Novel Diagnostic Biomarker in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of Laboratory Physicians*. 2020;12(2):126–32. DOI: 10.1055/s-0040-1716608
 27. Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Adourian A, Muntendam P, Cohn JN. Baseline and serial measurements of galectin-3 in patients with heart failure: relationship to prognosis and effect of treatment with valsartan in the Val-HeFT. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(5):511–8. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs205
 28. Bayes-Genis A, de Antonio M, Vila J, Peñañel J, Galán A, Baralá J et al. Head-to-Head Comparison of 2 Myocardial Fibrosis Biomarkers for Long-Term Heart Failure Risk Stratification. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(2):158–66. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.087
 29. Seronde M-F, Vausort M, Gayat E, Goretti E, Ng LL, Squire IB et al. Circulating microRNAs and Outcome in Patients with Acute Heart Failure. *PLOS ONE*. 2015;10(11):e0142237. DOI: 10.1371/journal.pone.0142237
 30. Fukushima Y, Nakanishi M, Nonogi H, Goto Y, Iwai N. Assessment of Plasma miRNAs in Congestive Heart Failure. *Circulation Journal*. 2011;75(2):336–40. DOI: 10.1253/circ.CJ-10-0457
 31. Wong LL, Zou R, Zhou L, Lim JY, Phua DCY, Liu C et al. Combining Circulating MicroRNA and NT-proBNP to Detect and Categorize Heart Failure Subtypes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(11):1300–13. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.060
 32. Marfella R, Di Filippo C, Potenza N, Sardu C, Rizzo MR, Siniscalchi M et al. Circulating microRNA changes in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy: responders vs. non-responders. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(11):1277–88. DOI: 10.1093/eurjhf/hft088
 33. Akat KM, Moore-McGriff D, Morozov P, Brown M, Gogakos T, Correa Da Rosa J et al. Comparative RNA-sequencing analysis of myocardial and circulating small RNAs in human heart failure and their utility as biomarkers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(30):11151–6. DOI: 10.1073/pnas.1401724111
 34. Tijssen AJ, Creemers EE, Moerland PD, de Windt LJ, van der Wal AC, Kok WE et al. MiR423-5p As a Circulating Biomarker for Heart Failure. *Circulation Research*. 2010;106(6):1035–9. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.218297
 35. Bayés-Genis A, Lanfear DE, de Ronde MWJ, Lupón J, Leenders JJ, Liu Z et al. Prognostic value of circulating microRNAs on heart failure-related morbidity and mortality in two large diverse cohorts of general heart failure patients. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(1):67–75. DOI: 10.1002/ehf.984
 36. Velikiy D.A., Gichkun O.E., Sharapchenko S.O., Shevchenko O.P., Shevchenko A.O. MicroRNA expression levels in early and long-term period following heart transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2020;22(1):26–34. [Russian: Великий Д.А., Гичкун О.Е., Шарапченко С.О., Шевченко О.П., Шевченко А.О. Уровень экспрессии микроРНК в ранние и отдаленные сроки после трансплантации у реципиентов сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020;22(1):26–34]. DOI: 10.15825/1995-1191-2020-1-26-34
 37. Ellis KL, Cameron VA, Troughton RW, Frampton CM, Ellmers LJ, Richards AM. Circulating microRNAs as candidate markers to distinguish heart failure in breathless patients. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(10):1138–47. DOI: 10.1093/eurjhf/hft078
 38. Watson CJ, Gupta SK, O’Connell E, Thum S, Glezeva N, Fendrich J et al. MicroRNA signatures differentiate preserved from reduced ejection fraction heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(4):405–15. DOI: 10.1002/ehf.244
 39. Wong LL, Armugam A, Sepramaniam S, Karolina DS, Lim KY, Lim JY et al. Circulating microRNAs in heart failure with reduced and preserved left ventricular ejection fraction: Circulating microRNAs in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(4):393–404. DOI: 10.1002/ehf.223
 40. Chen Y-T, Wong LL, Liew OW, Richards AM. Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (HFREF) and Preserved Ejection Fraction (HFpEF): The Diagnostic Value of Circulating MicroRNAs. *Cells*. 2019;8(12):1651. DOI: 10.3390/cells8121651
 41. Viereck J, Thum T. Circulating Noncoding RNAs as Biomarkers of Cardiovascular Disease and Injury. *Circulation Research*. 2017;120(2):381–99. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308434
 42. Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Kozhevnikova M.V., Korobkova E.O., Ilgisonis I.S., Kaplunova V.Yu. et al. Metabolomic Profiling of Patients With Cardiovascular Diseases. *Kardiologiya*. 2018;58(9):59–62. [Russian: Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Кожевникова М.В., Коробкова Е.О., Ильгисонис И.С., Каплунова В.Ю. и др. Метаболическое профилирование больных с сердечно-сосудистыми забо-

- леваниями. Кардиология. 2018;58(9):59-62]. DOI: 10.18087/cardio.2018.9.10172
43. Andersson C, Liu C, Cheng S, Wang TJ, Gerszten RE, Larson MG et al. Metabolomic signatures of cardiac remodelling and heart failure risk in the community. *ESC Heart Failure*. 2020;7(6):3707-15. DOI: 10.1002/ehf2.12923
44. Polzin A, Piayda K, Keul P, Dannenberg L, Mohring A, Gräler M et al. Plasma sphingosine-1-phosphate concentrations are associated with systolic heart failure in patients with ischemic heart disease. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2017;110:35-7. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2017.07.004
45. Kukhareenko A, Brito A, Kozhevnikova MV, Moskaleva N, Markin PA, Bochkareva N et al. Relationship between the plasma acylcarnitine profile and cardiometabolic risk factors in adults diagnosed with cardiovascular diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2020;507:250-6. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.035
46. Cheng M-L, Wang C-H, Shiao M-S, Liu M-H, Huang Y-Y, Huang C-Y et al. Metabolic Disturbances Identified in Plasma Are Associated With Outcomes in Patients With Heart Failure: diagnostic and prognostic value of metabolomics. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(15):1509-20. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.02.018
47. Kang S-M, Park J-C, Shin M-J, Lee H, Oh J, Ryu DH et al. 1H nuclear magnetic resonance based metabolic urinary profiling of patients with ischemic heart failure. *Clinical Biochemistry*. 2011;44(4):293-9. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2010.11.010
48. Delles C, Rankin NJ, Boachie C, McConnachie A, Ford I, Kangas A et al. Nuclear magnetic resonance-based metabolomics identifies phenylalanine as a novel predictor of incident heart failure hospitalisation: results from PROSPER and FINRISK 1997. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(4):663-73. DOI: 10.1002/ejhf.1076
49. Lanfear DE, Gibbs JJ, Li J, She R, Petucci C, Culver JA et al. Targeted Metabolomic Profiling of Plasma and Survival in Heart Failure Patients. *JACC: Heart Failure*. 2017;5(11):823-32. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.07.009
50. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-61. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509