

# Біомаркери при серцевій недостатності: невирішені питання та майбутні перспективи



**О.Є. Березін,**  
д.м.н., професор, кафедра  
внутрішніх хвороб № 2  
Запорізького державного  
медичного університету;



**О.В. Петюніна,**  
к.м.н., старший науковий  
співробітник відділу  
профілактики та лікування  
невідкладних станів,



**М.П. Копиця,**  
д.м.н., завідувач відділу профілактики та лікування невідкладних станів ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Сучасні клінічні рекомендації з діагностики, лікування та профілактики серцевої недостатності (СН) включають вимірювання та подальший аналіз рівнів біомаркерів, переважно натрійуретичних пептидів (НУП), серцевих тропонінів, розчинного супресора туморогенезу-2 (sST2) та галектину-3, як сурогатних діагностичних і прогностичних факторів. Метою цього огляду є узагальнення знань про роль одноразових і серійних визначень серцевих біомаркерів у прогнозуванні пов'язаних із СН клінічних подій. В огляді наводяться дані стосовно того, що серійні вимірювання вмісту біомаркерів можуть бути корисними для оцінювання ризику розвитку СН і прогнозування подій, які безпосередньо пов'язані з СН. Висловлюється припущення, що в майбутньому великі контрольовані клінічні випробування мають бути краще сплановані для розроблення індивідуальної терапії СН.

**П**оширеність СН як у розвинених країнах, так і в тих, що розвиваються, стабільно зростає протягом останніх двох десятиріч і залежить від демографічних особливостей різних популяцій, які притаманні різним серцево-судинним захворюванням [1]. Однак частка пацієнтів із різними фенотипами СН у розвинених країнах відрізняється залежно від покращення діагностики та виживаності, віку, статі й етіології захворювання [2, 3]. Останнім часом покращилася п'ятирічна виживаність пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду (СНзнФВ), але цей показник у хворих на СН зі збереженою (СНзбФВ) та помірно зниженою фракцією викиду

(СНпзнФВ) майже не змінився [3]. Хоча сучасний підхід до лікування СН за допомогою нейроендокринної модуляції з використанням блокаторів рецепторів до ангіотензину II (БРА) / неприлізину, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ),  $\beta$ -адреноблокаторів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) сприяє саме підвищенню виживаності та зниженню смертності при СН, він може стати неоптимальним у найближчій перспективі [4-7]. Висока частота призначення цих препаратів у розвинених країнах асоціюється з підвищенням п'ятирічної виживаності при СН залежно від її фенотипу не більш ніж на 39-43% [8].

Таблиця 1. Традиційні та нові біомаркери при СН

Біомаркери	Мета використання			
	Стратифікація ризику	Діагностика СН	Біомаркер-контрольована терапія	Прогнозування наслідків
МНУП	++	++	+	++
NT-проМНУП	++	++	+	++
NT-проПНУП	+	++	-	+
Високочутливий тропонін Т/І	+	++	-	-
sST2	-	-	-	++
Галектин-3	+	++	-	-
РФД-15	+	++	-	-
Прокальцитонін	-	+	-	++
NT-проАДМ	-	++	-	+
мікроРНК	++	-	-	+

Несприятливе ремоделювання серця, ендотеліальна дисфункція внаслідок нейрогуморального дисбалансу, мікросудинного запалення, оксидативного стресу, атеросклерозу, метаболічних порушень із подальшою дисфункцією органів-мішеней (серце, судини, легені, нирки, мозок, скелетні м'язи) є ключовими елементами патогенезу СН і дотепер не піддаються ретельному контролю за допомогою оптимальних комбінацій лікарських засобів [9, 10]. У цьому контексті біомаркери, які відображають послідовні стадії еволюції СН, можуть бути корисними для визначення короткострокового та віддаленого прогнозу, а також для розроблення персоналізованої терапії СН [11, 12]. Біомаркерний підхід є економічно ефективним для лікування як стаціонарних, так і амбулаторних пацієнтів із маніфестною СН [13]. Сучасна концепція передбачає розмежування трьох фенотипів хронічної СН з огляду на різні відповіді на терапевтичне втручання, особливо в пацієнтів із коморбідністю [14]. Метою цього огляду є узагальнення даних стосовно необхідності одно- та багаторазового вимірювання рівнів серцевих біомаркерів як сурогатної кінцевої точки для передбачення СН-зумовлених клінічних подій.

### Біомаркери при СН

У нещодавніх клінічних рекомендаціях підтримано необхідність використання біомаркерів для стратифікації ризику, діагностики дисфункції міокарда та запобігання клінічним подіям, пов'язаним із СН [6, 7]. Хоча НУП (мозковий – МНУП, N-кінцевий промозковий – NT-проМНУП, N-кінцевий пропередсердний – NT-проПНУП) широко використовують для прогнозування перебігу СН, у рекомендаціях Американської колегії кардіологів / Американської асоціації серця / Американського товариства СН (ACC/AHA/HFSA, 2017) [7] визначено також декілька серцевих біомаркерів (високочутливі серцеві тропоніни, галектин-3 та sST2), які можуть бути використані з метою стратифікації ризику виникнення, прогресування СН і госпіталізації внаслідок декомпенсації. Крім того, роль ростового фактора диференціювання-15 (РФД-15)

як прогностичного біомаркера при різних фенотипах СН активно обговорюється, хоча він і не увійшов до переліку прогностичних індикаторів, що є рекомендованими при СН [15, 16].

Порівняльну характеристику загальновідомих і нових біомаркерів наведено в таблиці 1. Пікова концентрація більшості з них застосовується для стратифікації ризику та діагностики СН. Однак предиктивний рівень НУП істотно варіював залежно від віку, коморбідності (цукровий діабет 2 типу, абдомінальне ожиріння, фібриляція/тріпотіння передсердь) і медикаментозного лікування [17-19]. Нові біомаркери, такі як прокальцитонін, адреномедулін / N-кінцевий фрагмент адреномедуліну (NT-проАДМ), мікроРНК та менш відомі чоловічий протеїн епідидимісу-4, інсуліноподібний фактор росту, що зв'язує протеїн-7, розчинний CD146, інтерлейкін-6, ендотеліальні клітинні мікровезикули, ендотеліальні та мононуклеарні клітини-попередники, надалі вивчаються й порівнюються у великих клінічних дослідженнях [20].

Біомаркери відрізняються своєю здатністю передбачати події при різних фенотипах СН. Зокрема, НУП і високочутливий тропонін добре передбачають розвиток СНпзнФВ. Водночас НУП – кращі предиктори виникнення та несприятливого перебігу СНзнФВ у порівнянні з СНпзнФВ, але демонструють зіставні результати при СНпзнФВ та СНзбФВ [21].

Чи мають рівні цих біомаркерів, які вимірюються в пацієнтів із СН, лише прогностичне значення для перебігу захворювання або вони необхідні для біомаркер-контрольованої терапії, наразі не до кінця зрозуміло. Дійсно, рівні циркулюючих біомаркерів, таких як НУП, співвідносяться з масою тіла, функцією нирок і віком. Інший незрозумілий аспект – визначення оптимального вікна для вимірювання біомаркерів: наприклад, рівні НУП при надходженні можуть краще передбачати внутрішньогоспітальну смертність, тоді як при виписці – необхідність повторного звернення та ризик смерті. У дослідженні HOME-HF коливання показників НУП, які були отримані при багаторазовому вимірюванні протягом року з інтервалом у 4 міс після

**Таблиця 2. Співвідношення між рівнями біомаркерів сироватки крові та клінічними наслідками СН у великих клінічних дослідженнях**

Назва препарату	Клас препарату	Акронім РКД	Популяція пацієнтів	Зміни вмісту біомаркерів	Клінічні наслідки	Посилання
Імідаприл	ІАПФ	–	СНзнФВ	↓ МНУП/NT-проМНУП	↑ клінічного статусу, фізичної витривалості	28
Еналаприл	ІАПФ	–	СНзнФВ/СНзбФВ	↓ МНУП/NT-проМНУП	↑ клінічного статусу, ФВ ЛШ, фізичної витривалості та виживаності	29, 30
Еналаприл	ІАПФ	CONSENSUS I	СНзнФВ	↓ ПНУП	Не встановлено залежності між поліпшенням систолічної функції та змінами рівнів біомаркерів	31, 32
Раміприл	ІАПФ	Ramipril Trial Study Group	СНзнФВ/СНзбФВ	↓ МНУП	↑ клінічного статусу, ↓ ризику госпіталізації	33
Спіронолактон	AMP	RALES	СНзнФВ	↓ NT-проМНУП, ↓ МНУП, ↑ А-II, ↑ альдостерону	↑ клінічного статусу, ↑ виживаності	36
Спіронолактон	AMP	TOPCAT	СНзнФВ/СНзбФВ	~ МНУП/NT-проМНУП	↓ ризику загальної смерті, ↓↓ ризику смерті від СН, ↓↓ ризику госпіталізації	40
Еплеренон	AMP	EPHESUS	СНзнФВ	↓ МНУП, ↓ ендотеліну-1	Ендотелін-1 передбачував ↓↓ ризику смерті від СН і госпіталізації незалежно від динаміки НУП	41
Карведилол	β-АБ	COPERNICUS	СНзнФВ	↓ та ↑ НУП	Не встановлено залежності між рівнем NT-проМНУП і поліпшенням клінічного статусу / наслідків	41
Карведилол	β-АБ	Australia – New Zealand HF Trial	СНзнФВ	↓ МНУП, ↓ NT-проАДМ	↓↓ ризику смерті від усіх причин та СН-зумовленої смерті, ↓↓ ризику госпіталізації та раптової смерті	42
Метопролол	β-АБ	MERIT-HF	СНзнФВ	↓ МНУП дозозалежно	↓↓ ризику госпіталізації, ↓ симптомів, ↑ якості життя	46
Бісопролол	β-АБ	CIBIS II	СНзнФВ	~ МНУП/NT-проМНУП	Поліпшення клінічних наслідків	47
Валсартан	БРА	Val-HeFT	СНзнФВ	↓↓ МНУП/NT-проМНУП, ↓ вч-СРП, ↓ ендотеліну	↓↓ ризику загальної смерті та смерті від СН, ↓↓ ризику госпіталізації внаслідок СН	51-53
Сакубітрил/валсартан	БРАН	PARADIGM-HF	СНзнФВ	↑↑↑ ПНУП/МНУП, ↓↓ NT-проМНУП, ↓ вч-СРП, ↓ вч-TnT, ↓ sST2, ~ РФД-15	↓ ризику загальної смерті, ↓↓ комбінованої кінцевої точки «кардіоваскулярна смерть і госпіталізації з приводу СН», ↓↓ ризику смерті внаслідок СН	55-57

Примітки: ↑ – м'яке підвищення; ↑↑ – помірне підвищення; ↑↑↑ – значне підвищення; ↓ – м'яке зниження; ↓↓ – помірне зниження; ↓↓↓ – значне зниження, ~ – без змін. А-II – ангіотензин II; АБ – адrenoблокатор; вчСРП – високочутливий С-реактивний протеїн; БРАН – блокатор рецепторів до ангіотензину II / неприлізину; вч-TnT – високочутливий тропонін Т.

гострої декомпенсованої СН, дорівнювали 30%, що свідчило про високу індивідуальну варіабельність концентрацій НУП протягом періоду лікування [22]. Навпаки, підвищення рівнів НУП більш ніж на 30% від вихідних значень було предиктором повторної госпіталізації внаслідок декомпенсації СН [22]. Крім того, деякі препарати, що застосовуються для лікування пацієнтів із СН, можуть напряму впливати на метаболізм серцевих біомаркерів незалежно від тяжкості СН [23]. Наприклад, у пацієнтів із СН у поєднанні з цукровим діабетом інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (SGLT-2) канагліфлозин та емпагліфлозин знижували рівні NT-проМНУП, безпосередньо впливаючи на кліренс креатиніну та модулюючи активність неприлізину. Описано цей ефект

реалізовувався через зниження затримки рідини та підвищення добового діурезу, що сприяло покращенню перебігу СН, а саме: зниженню ймовірності загальної смерті та смерті від СН, а також звернення до стаціонару з приводу декомпенсації СН [24, 25]. Загалом досвід серійного визначення НУП демонструє його потенціал як індексу клінічного погіршення для коротко- та довгострокового періоду СН, але інтерпретація рівнів цього біомаркера має бути максимально персоналізована та враховувати високу варіабельність [26, 27].

### Клінічні події, пов'язані з еволюцією СН, і біомаркери

Існують суперечливі дані стосовно взаємодії між динамічними та звичайними біомаркерами

та клінічними наслідками в пацієнтів із СН. У **таблиці 2** узагальнено дані щодо змін рівнів біомаркерів протягом захворювання та впливу на наслідки залежно від схеми лікування. В еру до  $\beta$ -блокаторів клінічні дослідження показали, що ІАПФ при СНзнФВ та СНзбФВ знижували плазмовий рівень МНУП і NT-проМНУП дозозалежно; вказаний ефект добре співвідносився з покращенням перебігу та клінічного статусу, ФВ лівого шлуночка (ЛШ), підвищенням толерантності до фізичного навантаження та виживаності [28-30]. Проте рівні біомаркерів тяжкості СН, таких як епінефрин, альдостерон та ендотелін, істотно не змінювалися під впливом ІАПФ [30]. У рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД) CONSENSUS I (COoperative North Scandinavian ENalapril SURvival Study) було показано тенденцію до зниження рівнів ПНУП у когорті лікування ІАПФ еналаприлом, але наприкінці дослідження рівні ПНУП недостовірно корелювали з клінічними наслідками / ФВ ЛШ [31, 32]. У РКД Ramipril Trial Study Group виявили, що раміприл здатний знижувати концентрацію МНУП при СНзнФВ та істотно покращувати клінічний статус хворих [33]. Декілька невеликих клінічних випробувань довели, що застосування ІАПФ при гострій декомпенсованій СН сприяє зниженню сироваткових рівнів НУП [34, 35]. Брак достовірних асоціацій між змінами в рівнях НУП, виживаністю та ФВ ЛШ потребує подальших досліджень. Можливо, рівні інших біомаркерів – нейропептидів і нейрогормонів (ангіотензин II, ендотелін-1, альдостерон) – істотно не змінювалися під впливом ІАПФ. У РКД RALES (Randomized ALdactone Evaluation Study) застосування АМР спіронолактону асоціювалося зі зниженням МНУП, NT-проМНУП, виживаності пацієнтів із СНзнФВ (ФВ ЛШ <25%), підвищенням ангіотензину II та альдостерону, збереженням без змін ендотеліну-1 [36]. Спіронолактон був інкорпорований в ІАПФ-кероване лікування СН: пацієнти в групах прийому спіронолактону та плацебо отримували різні ІАПФ як супутню терапію (каптоприл – 63,4 та 62,1%, еналаприл – 13,5 та 16,5%, лізіноприл – 15,6% та 13,1% відповідно). Слід зазначити, що в цьому дослідженні не було впроваджено стандартної процедури оцінювання НУП, а вимірювання концентрації біомаркера проводилося з використанням різних методів (радіоімунологічного, імунолюмінометричного, ферментативного чи люмінесцентного) [37]. Загалом у ранніх дослідженнях було встановлено негативну кореляцію між рівнями НУП і показниками виживаності при СН [38, 39]. Надалі в РКД TOPCAT спіронолактон не продемонстрував здатності суттєво знижувати смертність від серцево-судинних причин, частоту зупинки серця чи звернення до стаціонару з приводу СНзбФВ, тоді як рівні МНУП/NT-проМНУП достовірно знижувалися [40]. У РКД EPHESES (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) в пацієнтів із СНзнФВ із підвищеними рівнями ендотеліну-1

відзначали збільшений ризик СН-зумовленої смерті та звернення до стаціонару незалежно від змін рівнів МНУП протягом лікування еплереноном [41]. Отже, використання різних медикаментозних підходів до лікування СН не супроводжувалося односпрямованою тенденцією щодо поліпшення прогнозу, клінічного стану та зниження рівнів НУП.

Ера  $\beta$ -блокаторів у лікуванні СН розпочалася з таких РКД, як COPERNICUS, IMPACT-HF, MERIT-HF, CIBIS II, COMET, у яких цілковито доведено користь від прийому цих препаратів при СНзнФВ. На жаль, дослідження COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) [42] та Australia – New Zealand Heart Failure Trial [43] показали, що карведилол ефективно знижував смертність від усіх причин та СН-зумовлену смертність і частоту звернень до стаціонару незалежно від подальшої динаміки МНУП/NT-проМНУП. Фактично клінічні наслідки пацієнтів із СНзнФВ через тривалий час могли покращуватися, навіть якщо рівні НУП підвищувалися. Хоча рівні МНУП/NT-проМНУП залишалися незалежними предикторами смертності від усіх причин та СН-зумовленої госпіталізації, карведилол покращував виживаність у цій категорії пацієнтів незалежно від рівнів біомаркерів [44]. Лікування метопрололом у разі СНзнФВ асоціювалося з різким підвищенням плазмового вмісту НУП, зокрема NT-проМНУП [45], що було особливо характерно для пацієнтів із СН III-IV функціонального класу за NYHA [46]. Цікаво, що метопролол істотно не впливав на виживаність пацієнтів із СН залежно від низько- та високодозового лікування, тоді як сироваткові рівні МНУП змінювалися дозозалежно [47]. Бісопролол у РКД CIBIS II (The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) достовірно не впливав на рівні МНУП, але покращував виживаність і клінічний статус пацієнтів із СНзнФВ [48]. Результати багатоцентрового РКД STARS-BNP свідчать, що призначення комбінації ІАПФ та  $\beta$ -блокатора сприяє зниженню рівнів МНУП у пацієнтів із СНзнФВ, але цей ефект є дозозалежним: середні дози обох препаратів були достовірно вищими в пацієнтів із кращим МНУП-контролем. Середнє підвищення дози петльового діуретика фуросеміду було аналогічним у групах із кращим і поганим контролем МНУП [49]. Кращий контроль МНУП відзначено в пацієнтів із найменшим ризиком СН-зумовленої смерті та звернення до стаціонару з приводу СН [50]. Загалом пацієнти з тяжкою СНзнФВ та рівнями МНУП більш ніж 1000 пг/мл мали значно нижчий ризик гострої декомпенсації СН після початку терапії чи збільшення дози  $\beta$ -блокатора [50].

Результати РКД Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial), у ході якого серійно визначали концентрації МНУП та NT-проМНУП з інтервалом у 4 міс у пацієнтів із СНзнФВ [51], ілюструють перевагу цієї стратегії для стратифікації ризику в пацієнтів із хронічною та стабільною СН при використанні значень NT-проМНУП. Однак у невеликої частки



пацієнтів із СН рівні МНУП/НТ-проМНУП залишалися підвищеними, незважаючи на лікування валсартаном,  $\beta$ -блокатором, спіронолактоном, петльовими діуретиками та зрідка дигоксином [52, 53]. Учені дійшли висновку, що тенденція до підвищення плазматичного вмісту НУП є незалежним предиктором загальної та кардіоваскулярної смерті, а також смерті від СН і госпіталізації внаслідок прогресування СН [53]. Встановлено, що пацієнти, в яких не відзначали клінічного покращення на тлі терапії БРА валсартаном, не тільки мали високий (понад 1000 нг/мл) рівень НТ-проМНУП, а й значно підвищений рівень ендотеліну-1 і високочутливого С-реактивного протеїну [52, 54]. При цьому елевация плазматичного вмісту цих біомаркерів добре передбачала потребу в повторній госпіталізації у хворих із цільовим рівнем НТ-проМНУП (менш ніж 1000 нг/мл) [54].

У РКД I-PRESERVE (Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Trial) за участю 3480 пацієнтів із СНзбФВ проводили серійне вимірювання плазматичного вмісту НТ-проМНУП протягом лікування [55]. Результати дослідження свідчать, що позитивний клінічний ефект від призначення ірбесартану, а також істотне зниження показників загальної та кардіоваскулярної смерті, раптової смерті та госпіталізації внаслідок прогресування СН асоціювалися з підвищенням ініціальної концентрації НУП. Фактично ірбесартан поліпшував виживаність хворих лише тоді, коли при його призначенні концентрації НУП були значно підвищеними. При плануванні РКД такий результат не передбачався.

У РКД PARADIGM-HF вивчали ефективність і безпечність комбінованого препарату сакубітрин/валсартан (БРА / інгібітор неприлізину), додавання якого до загальноприйнятої терапії сприяло 4-разовому підвищенню МНУП і ПНУП, що зумовлено метаболізмом неприлізину на тлі помірного зниженням НТ-проМНУП [56]. Як наслідок, рівні високочутливих кардіального тропоніну, С-реактивного протеїну та sST2, які не були безпосередньо пов'язані з активністю неприлізину, також знижувалися. Такі зміни супроводжувалися меншою смертністю від усіх причин і СН-зумовленою смертністю чи

госпіталізацією з приводу загострення СН у пацієнтів зі зниженням рівня НТ-проМНУП менш ніж 1000 пг/мл у порівнянні з тими, в яких рівень біомаркера залишався незмінним [57]. Також у цьому РКД оцінювалася динаміка РФД-15: його ініціальний рівень асоціювався з більшим ризиком смерті, комбінованою кінцевою точкою «серцево-судинна смерть або госпіталізація з приводу загострення СН або смерті від СН». Сакубітрин/валсартан не впливав на рівень цього біомаркера [58]. Оскільки послідовні зміни в концентраціях галектину-3 не асоціювалися з розвитком СН, залишається нез'ясованим, чи можна його використовувати для біомаркер-контрольованої терапії СН [59].

## Висновки

Отже, серцеві біомаркери, такі як НУП, НТ-про-АДМ та sST2, потенційно асоціюються з клінічними наслідками СН, переважно в пацієнтів із СНзбФВ. Хоча кілька досліджень [60-63] та останніх метааналізів [64, 65] стосовно біомаркер-керованої терапії продемонстрували суперечливі дані, НУП та sST2 мають бути реінкорпоровані в нові дослідження для того, щоб краще пояснити значення їх змін для лікування та прогнозу. Фактично є потреба в порівнянні традиційних і нових біомаркерів у майбутніх клінічних дослідженнях стосовно передбачення клінічних наслідків СН та оптимізації лікувальних програм для покращення прогнозу. Можливо, в цьому може допомогти їх комбіноване визначення.

Серцеві біомаркери, особливо НТ-проМНУП та sST2, є сурогатними для цілого переліку клінічних досліджень, які підтверджують провідну роль багатомаркерної стратегії в передбаченні СН-зумовлених наслідків. Припускається, що терапія із серійним визначенням біомаркерів (біомаркер-керована терапія) може бути необхідною для оцінювання композитного ризику та передбачення СН-зумовлених наслідків, які потребують терапевтичної корекції. У майбутніх великих контрольованих клінічних дослідженнях планується індивідуалізація терапевтичної тактики при СН. ■

Список літератури знаходиться в редакції.