

БИОМАРКЕРЫ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ. СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ИДЕАЛЬНЫЙ МАРКЕР?

С.Я. Тазина^{1*}, А.П. Ройтман², И.А. Беляев³, Т.А. Федорова¹, О.Ю. Першина³, А.В. Бугров²,
М.Г. Вершинина⁴, Н.А. Семенов¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

³ ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, Москва

⁴ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

BIOMARKERS OF HEART FAILURE IN PATIENTS WITH COMORBID PATHOLOGY. IS THERE A PERFECT MARKER?

S.Ya. Tazina^{1*}, A.P. Roytman², I.A. Belyaev³, T.A. Fedorova¹, O.Yu. Pershina³, A.V. Bugrov²,
M.G. Vershinina⁴, N.A. Semenenko¹

¹ Sechenov Medical University, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

³ P.V. Mandryka Central Military Hospital, Moscow, Russia

⁴ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

*E-mail: tazin.re@yandex.ru

Аннотация

Проблемы хронической сердечной недостаточности (ХСН) приобретают все большую актуальность в связи с увеличивающимся распространением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), воздействием на миокард метаболических факторов, ожирения, сахарного диабета. Исследования последних лет существенно расширили представления о патофизиологических особенностях развития ХСН, ее фенотипах и связанных с этими факторами вариантах медикаментозной терапии. Неблагоприятные прогнозы роста распространенности ССЗ, ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета обуславливают необходимость поиска новых диагностических и прогностических возможностей. В этой связи изучение биомаркеров воспаления, эндотелиальной дисфункции и фиброобразования у пациентов с ХСН и коморбидной патологией является важной исследовательской задачей. Предметом внимания представленного литературного обзора стали как достаточно изученные лабораторные маркеры (интерлейкин 6), так и малоисследованные, но наиболее перспективные маркеры NO-зависимого оксидативного стресса, эндотелиальные клетки-предшественники, пентраксин-3. Представлены работы по изучению маркеров, участвующих во многих физиологических процессах (экспрессируемый ген 2 стимуляции роста, галектин-3, семейство матриксных металлопротеиназ, нейрегулин-1β), а также мультимаркерный подход к оценке тяжести течения, эффективности проводимой терапии и прогноза ХСН. Поиск статей осуществлялся с помощью ресурсов научных электронных библиотек eLIBRARY и Кокрановской, а также наукометрических баз данных PubMed, Scopus и Web of Science.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, коморбидность, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, биомаркеры.

Abstract

Problems of chronic heart failure (CHF) are becoming increasingly relevant due to the increasing spread of cardiovascular diseases, due to the influence of metabolic factors at the myocardium as well as due to obesity and diabetes mellitus. Recent researches have significantly expanded our understanding of the pathophysiological features of CHF development, its phenotypes and, correspondingly, related therapy options. However, still unfavorable prognosis of the disease, increasing prevalence of obesity, metabolic syndrome, and diabetes mellitus necessitate the researchers to look for new diagnostic and prognostic options. In this regard, studies on biomarkers of inflammation, endothelial dysfunction and fibrosis in patients with CHF and comorbid pathologies is an important research task. The present literature review is focused on both better studied markers like interleukin-6 and poorly studied, but promising markers like NO-dependent oxidative stress, endothelial progenitor cells, and pentraxin-3. The authors discuss works on markers involved in many physiological processes (expressed growth stimulation gene 2, galectin-3 (Gal-3), family of matrix metalloproteinases, neuregulin-1β), as well as a multi-marker approach to assess CHF course severity, therapeutic effectiveness and prognosis. Information was searched using scientific electronic library eLIBRARY, Cochrane Library, databases of PubMed, Scopus and Web of Science.

Keywords: chronic heart failure, comorbid pathology, diabetes mellitus type 2, metabolic syndrome, biomarkers.

Ссылка для цитирования: Тазина С.Я., Ройтман А.П., Беляев И.А., Федорова Т.А., Першина О.Ю., Бугров А.В., Вершинина М.Г., Семенов Н.А. Биомаркеры сердечной недостаточности у пациентов с коморбидной патологией. Существует ли идеальный маркер? *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2025; 2: 100–107.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) относится к широко распространенным синдромам и характеризуется неспособностью сердца обеспечивать доставку достаточного количества крови и кислорода к органам и тканям. Число случаев ХСН в настоящее время приближается к показателям пандемии, сохраняется тенденция роста заболеваемости, отмечаются неблагоприятное течение и высокая летальность.

Распространенность ХСН в мире составляет примерно 2%, прогрессивно увеличивается с возрастом и достигает более 10% среди пожилых пациентов [1]. По результатам данных эпидемиологического популяционного исследования «ЭПОХА-ХСН» в России число больных ХСН за последние два десятилетия увеличилось с 4.9 до 8.5% и составило 12.35 млн человек. Годовая смертность при клинически выраженной ХСН составляет 612 тысяч больных [2].

Наиболее частыми заболеваниями, приводящими к ХСН, являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ). В странах Европы и США ведущей причиной ХСН является ИБС (78%), в России преобладает АГ, которая встречается у 95.5% пациентов. Реже наблюдаются изменения клапанного аппарата и кардиомиопатии, однако их доля в этиологической структуре ХСН неуклонно растет [3].

Примерно половина пациентов с ХСН имеет сохраненную (ХСНсФВ) или промежуточную (ХСНпФВ) фракцию выброса левого желудочка (ЛЖ). Распространенность этих двух фенотипов увеличивается в связи с ростом заболеваемости АГ, ожирением и сопряженным с ними сахарным диабетом (СД) 2-го типа, а также старением населения – ключевой причиной коморбидности.

Сочетание нескольких атерогенных факторов (абдоминального ожирения (АО), инсулинорезистентности (ИР), АГ, гипергликемии, дислипидемии), объединенных в понятие «метаболический синдром» (МС), способствует более быстрому развитию ХСН. По данным ряда исследований, самыми часто встречающимися компонентами МС при ХСН являются АГ, пониженный уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышенный уровень триглицеридов и глюкозы натощак (в биохимических анализах крови), в связи с чем необходимы динамический контроль показателей и их учет в лечении больных [4].

СД увеличивает риск развития ХСН независимо от других факторов риска. Важно отметить, что у трети пациентов в дебюте СД 2-го типа наблюдается ХСН, а у 30–40% пациентов с ХСН наблюдается предиабет или манифестный СД. При этом нарушения углеводного обмена нередко диагностируются слишком поздно. В 2022–2023 гг. на базе многопрофильных стационаров г. Москвы проведено проспективное многоцентровое исследование 445 пациентов с СД 2-го типа. Распространенность сопутствующей ХСН составила 76.6%, из них в 27.9% случаев заболевание выявлено впервые [5]. Сходные данные были получены в перекрестном исследовании, выполненном в Нидерландах. Частота впервые выявленной ХСН составила 27.7% [6]. Такие больные, независимо от степени снижения фракции выброса, имеют более высокий ФК по классификации NYHA и часто нуждаются в повторных госпитализациях.

Сочетание ХСН и СД 2-го типа значительно ухудшает ближайший и отдаленный прогнозы пациентов, приводит к увеличению смертности на 50–90%. Наличие предиабета или недиагностированного СД также оказывает неблагоприятное влияние на исход заболевания [7].

У пациентов с ХСН в большинстве случаев встречается несколько сопутствующих заболеваний, частота которых увеличивается с возрастом. В научных работах, посвященных проблеме мультиморбидности, указывается на наличие двух и более хронических заболеваний у 60%, четырех и более – у 25% больных старше 65 лет. Более половины пациентов старше 85 лет имеют четыре – шесть и более патологических состояний [8]. Мультиморбидность оказывает существенное влияние на тяжесть течения ХСН, качество жизни, объем лечебных мероприятий и, как следствие, на объем временных и ресурсных затрат на медицинское обслуживание. В то же время в публикациях мало обсуждается взаимосвязь между хроническими заболеваниями и объемом обследования и лечения, необходимых такой категории пациентов.

В основе развития и прогрессирования ХСН лежит сложное взаимодействие нескольких механизмов, включающих нейрогуморальную активацию, эндотелиальную дисфункцию, повреждение и ремоделирование кардиомиоцитов, воспаление и фиброз миокарда. При ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) ключевая роль отводится повреждению кардиомиоцитов вследствие ишемии, воздействия вирусов или токсических веществ, при ХСНпФВ и ХСНсФВ – системной воспалительной реакции, связанной с сопутствующими заболеваниями [9].

За последнее десятилетие взгляды на патогенез ХСНсФВ существенно изменились. Она уже не рассматривается как изолированная диастолическая дисфункция левого желудочка, а описывается как полиорганный синдром, возникающий в результате ожирения, ИР, СД, АГ, которые предрасполагают к системному воспалению, структурным и функциональным изменениям миокарда.

Профиль лабораторных маркеров отражает различные патофизиологические пути ХСН. При ХСНсФВ значения высокочувствительного тропонина I (hsTnI) и N-мозгового фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP), как правило, ниже, чем при ХСНнФВ. Такой характер изменений hsTnI объясняется менее значимым повреждением кардиомиоцитов, NT-proBNP – преобладанием концентрического ремоделирования миокарда. Большинство пациентов с ХСНсФВ страдают ожирением, которое способствует снижению продукции и повышению клиренса натрийуретических пептидов.

Продолжается поиск информативных провоспалительных агентов для выявления их влияния при ХСН. Первая демонстрация повышения уровня С-реактивного белка (СРБ) при сердечной недостаточности (СН) относится к 1956 г. С тех пор опубликованы многочисленные исследования, в которых изучалась эта связь, с акцентом на прогностическую ценность СРБ, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и интерлейкина 6 (ИЛ-6) при ХСН. У лиц пожилого возраста комбинация увеличения всех этих биомаркеров связана с повышенным риском развития ХСН [10].

В поддержании процессов системного воспаления, увеличении эндотелиальной дисфункции и процессов

внутрисосудистой воспалительной реакции продемонстрирована роль ИЛ-1 β , ИЛ-8, галектина-3 (Gal-3) и др. Уже на доклинических стадиях ХСНсФВ показана взаимосвязь между сопутствующими заболеваниями, маркерами воспаления и структурным ремоделированием миокарда [11].

В последние годы особую актуальность приобрело изучение механизмов стимуляции фиброзообразования как одного из ведущих патогенетических звеньев ХСНпФВ и ХСНсФВ [12]. Было доказано, что фиброз является основой дальнейшего ремоделирования камер сердца, его выраженность коррелирует с клиническими проявлениями ХСН, а также имеет прогностическую значимость. Ряд биомаркеров фиброзообразования, таких как Gal-3, стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (ST2), семейство металлопротеиназ и их тканевые ингибиторы, например матриксная металлопротеиназа 9 (MMP-9) и тканевой ингибитор металлопротеиназы 1 (TIMP-1), могут иметь прогностическую значимость у больных ХСН [13].

Появляется все больше доказательств того, что растворимая форма ST2 (sST2), Gal-3, MMP-9, нейрегулин-1 β обладают многофакторными эффектами и участвуют в дисметаболических, воспалительных и фибротических процессах. Для целесообразности исследования данных биомаркеров у пациентов с ХСН и коморбидной патологией необходимы дальнейшие клинические исследования.

Цель работы – обобщить имеющиеся научные данные о диагностическом и прогностическом значении маркеров поражения сердечно-сосудистой системы у коморбидных пациентов с ХСН.

Материалы и методы

Поиск статей осуществляли с помощью ресурсов научных электронных библиотек eLIBRARY и Кокрановской, а также наукометрических баз данных PubMed, Scopus и Web of Science. Были изучены ретроспективные и проспективные исследования, систематические обзоры и метаанализы, клинические рекомендации и обзорные статьи, посвященные изучению маркеров поражения сердечно-сосудистой системы у коморбидных пациентов с ХСН. Поиск литературы был ограничен исследованиями, опубликованными на русском и английском языках. Источники, содержащие только абстракты, тезисы или не отвечающие задачам настоящего исследования, были исключены. В результате в описательный обзор вошла информация из 43 литературных источников.

Обсуждение

Маркеры воспаления

Пентраксин-3 (PTX-3). PTX-3 продуцируется эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов, моноцитами-макрофагами в ответ на воспалительные стимулы. Установлено, что PTX-3 играет решающую роль в провоспалительных процессах, активирует экспрессию факторов эндотелиальной ткани и ингибирует уровень факторов роста фибробластов, способствуя таким образом прогрессированию ХСН. Исследование F. Savira и соавт. [14] показало, что уровень маркера PTX-3 был значительно выше у пациентов с ХСН по сравнению с контрольной группой, достигая пиковых

значений при неблагоприятном прогнозе заболевания. Похожие результаты описаны в исследовании Y. Zhang и соавт. [15] среди пожилых пациентов старше 60 лет с II–IV ФК ХСН. Авторами выявлена прямая корреляционная зависимость между концентрацией PTX-3 и выраженностью клинической симптоматики, неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями и летальным исходом.

По данным многофакторного регрессионного анализа M. Yamamoto и соавт. [16], установлена взаимосвязь повышенных уровней PTX-3 с увеличением постнагрузки на сердце, аномальным расслаблением и снижением систолической функции правого желудочка, нарастанием центрального венозного давления. Высокие значения уровня маркера PTX-3 ассоциировались с фибрилляцией предсердий (ФП), повышением sST2 и СРБ. Низкие концентрации показателя наблюдались у пациентов с дефицитом массы тела. Следует отметить, что проведенный многомерный анализ не выявил связи величины PTX-3 с повторными госпитализациями, вероятностью декомпенсации ХСН и смертностью пациентов. По мнению авторов исследования, PTX-3 мало перспективен в качестве биомаркера стратификации риска у пациентов с ХСН.

ИЛ-6. ИЛ-6 представляет собой провоспалительный цитокин, секретируемый Т-лимфоцитами в ответ на стрессовые воздействия, острые и хронические заболевания. Маркер воздействует на миокард путем связывания с рецепторами на клеточных мембранах кардиомиоцитов и передачи сигналов через рецепторную систему гликопротеина 130 (gp130). По мнению исследователей, считается, что ИЛ-6 оказывает косвенное отрицательное инотропное действие на миокард вследствие повышения регуляции синтазы оксида азота (NOS), подавляет Ca²⁺-АТФазу саркоплазматического ретикула кардиомиоцитов, вызывает гипертрофию и апоптоз клеток миокарда посредством янус-киназы (JAK) и митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК).

Для оценки важности изучения ИЛ-6 при ХСН проанализированы литературные источники с 2019 г.

При обследовании 2329 пациентов с ХСН в крупном когортном исследовании BIOSTAT-CHF установлено повышение риска сердечно-сосудистой и общей смертности в течение двух лет у больных с исходно высокой концентрацией ИЛ-6. Увеличение уровня маркера наблюдалось более чем у половины пациентов и ассоциировалось со сниженной ФВ левого желудочка, наличием ФП и нарастанием маркера NT-proBNP [17]. Однако взаимосвязи между исходными концентрациями ИЛ-6 и частотой госпитализаций по поводу ХСН выявлено не было.

В ходе ряда исследований 2020–2021 гг. на большом клиническом материале была обнаружена достоверная связь между величинами ИЛ-6, NT-proBNP и сердечно-сосудистой смертностью. Нарастание в динамике ИЛ-6 свидетельствовало о высоком риске 30-дневной и 180-дневной летальности, нарастание ИЛ-6 и NT-proBNP – о неблагоприятном исходе в течение месяца после выписки [18]. G. Markousis-Mavrogenis и соавт. [19] выявили корреляцию между увеличением концентраций ИЛ-6 и NT-proBNP и смертью на протяжении шести месяцев наблюдения, что позволило сделать вывод о существенном прогностическом значении обоих маркеров.

В проспективном когортном исследовании Y.C. Chia и соавт. (2021) [20] обнаружено, что концентрация ИЛ-6 более значимо ассоциирована с развитием ХСНсФВ по сравнению с ХСНнФВ.

Маркеры эндотелиальной дисфункции и фиброобразования

Ген стимуляции роста, ST2, sST2. ST2 кодирует трансмембранный белок семейства рецепторов ИЛ-1 (лиганд ST2 или ST2L) и усеченную растворимую форму ST2 (растворимый ST2 или sST2), секретируемую кардиомиоцитами и сердечными фибробластами в ответ на механическое напряжение миокарда. ST2L и sST2 связываются с ИЛ-33, цитокином, который продуцируется сердечными фибробластами, и оказывают разнонаправленное действие. Взаимодействие ST2L и ИЛ-33 приводит к кардиопротективному эффекту посредством уменьшения гипертрофического ремоделирования и фиброза миокарда, и, напротив, sST2, связываясь с ИЛ-33, действует как рецептор-ловушка и ингибирует защитные эффекты ИЛ-33 и ST2L в кардиомиоцитах. Роль sST2 как предиктора неблагоприятных клинических исходов у пациентов с ХСН широко продемонстрирована в многочисленных исследованиях с начала 2000 гг.

Метаанализ, включавший 5051 пациента с ХСН и 4835 больных с острой СН, показал, что повышение концентрации sST2 связано с существенным увеличением смертности как от всех причин, так и от сердечно-сосудистых заболеваний [21].

Поскольку были получены убедительные доказательства прогностической значимости sST2 у пациентов с острой и хронической СН, в 2017 г. маркер был включен в обновленное руководство Американского колледжа кардиологов (ACC) / Американской кардиологической ассоциации (АНА) и все чаще признается в качестве высокоспецифичного показателя оценки риска госпитализации и смерти при ХСН.

Оксид азота (NO). NO представляет собой молекулу, играющую центральную роль в сигнальных путях многих физиологических процессов, включая расширение сосудов, сократимость миокарда, воспаление и апоптоз.

Дефицит NO играет важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции и АГ. Снижение уровня данного маркера приводит к увеличению пассивной жесткости кардиомиоцитов. Низкие значения концентраций NO наблюдаются у 60% амбулаторных пациентов с ХСНсФВ.

В исследовании K. Motot и соавт. [22] в плазме крови 90 больных с ХСН выявлены более информативные показатели, участвующие в метаболизме NO. Авторы описывают 3-нитротирозин, маркер NO-зависимого оксидативного стресса, концентрации которого существенно выше у пациентов с ХСНсФВ, чем у больных с ХСНнФВ. В ряде работ, в том числе G.G. Schiattarella и соавт. [23], решающая роль в патогенезе ХСНсФВ отводится NO-синтазе и обсуждается возможность ее фармакологической регуляции.

Семейство матриксных металлопротеиназ (ММП). ММП – группа матриксных металлопротеиназ, участвующих в деградации белков внеклеточного матрикса; их антагонисты – тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ТИМП). Данная группа биомаркеров отражает атероматозные изменения стенок сосу-

дов, степень их фиброза. Металлопротеиназа 1-го типа (ТИМП-1) играет важную роль в развитии диастолической дисфункции и гипертрофии левого желудочка путем уменьшения деградации коллагена 1-го типа и увеличения жесткости и массы миокарда.

Ю.Н. Беленков и соавт. [13] проанализировали зарубежные исследования, посвященные определению роли металлопротеиназы 9 (ММП-9) и ТИМП-1 в формировании фиброза сосудистой стенки. Авторами был сделан вывод об информативности данных показателей в оценке степени сосудистого фиброза и вероятности развития неблагоприятных исходов ИБС.

В крупных проспективных многоцентровых исследованиях PARADIGM-HF и PARAGON-HF [24, 25] обследовали пациентов с ХСНсФВ и ХСНнФВ. Оценивали содержание биомаркеров, влияющих на гомеостаз экстрацеллюлярного матрикса, и взаимосвязь между их концентрациями и сердечно-сосудистыми осложнениями. Среди 2067 пациентов с ХСНнФВ уровень ТИМП-1 превышал референсные значения у 99% пациентов, а степень его повышения отражала тяжесть течения заболевания. Увеличение концентраций ТИМП-1 и sST2 у пациентов с любой ФВ ассоциировалось с ростом частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, особенно у лиц мужского пола, и неблагоприятным исходом.

Резник Е.В. и соавт. в ходе исследования среди 83 пациентов с ХСН I–IV ФК установили, что более высокая вероятность осложненного течения и смерти при ХСН, независимо от тяжести ФК по NYHA, отмечается при повышении уровней ММП-7, ИЛ-6 и снижении ТИМП-1 и ТИМП-4. У мужчин наблюдалась положительная корреляция между концентрациями ММП-7 и NT-proBNP [26].

Галектин-3 (Gal-3). Gal-3 представляет собой β-галактозид-связывающий белок, принадлежащий к семейству лектинов. Представляет собой белок массой 35 кДа, кодируется геном LGALS3, расположен на 14-й хромосоме. Экспрессируется макрофагами в процессе фагоцитоза, влияет на дифференцировку и рост иммунных клеток, играющих роль в ангиогенезе. Он обладает множественными влияниями и является медиатором клеточной адгезии, апоптоза, хронического воспаления и фиброобразования в миокарде и сосудистой стенке. При этом он способен как ингибировать, так и индуцировать рост и дифференциацию клеток.

Роль Gal-3 в развитии и прогрессировании ХСН продолжает изучаться. По данным ряда авторов, Gal-3 представляет собой менее специфичный маркер, чем NT-proBNP и ST2, однако имеет большую стабильность и устойчивость к гемодинамической нагрузке, а также может выступать в качестве раннего индикатора сердечного фиброза, ремоделирования желудочков и почечной недостаточности у пациентов с ХСН.

В ретроспективном анализе C.L. Yip и соавт. [27] указывается, что при ХСН последовательный мониторинг уровней биомаркеров sST2 и Gal-3 обладает большими прогностическими возможностями по сравнению с исследованием одного из показателей. Снижение концентрации NT-proBNP является предиктором клинического выздоровления, а нарастание величин sST2 и Gal-3 на фоне проводимой терапии свидетельствует о ее низкой эффективности.

Проспективное наблюдательное исследование Aguilar D. и соавт., включавшее 15 672 участника, показало взаимосвязь между повышением уровня Gal-3 и риском развития ИБС, ишемического инсульта, ХСН и летального исхода у всех пациентов [28].

Нейрегулин-1 β (NRG-1). NRG-1 – эндотелиальный фактор роста, который активирует рецепторы тирозинкиназы 3-го и 4-го типов на мембране кардиомиоцитов и эндотелия коронарных сосудов в ответ на окислительный стресс и ишемическое повреждение, повышая их устойчивость к действию неблагоприятных факторов. Установлено, что данный маркер обладает мультифункциональным профилем, регулирующим регенеративные, воспалительные, фиброзные, а также метаболические процессы.

В единичных работах, посвященных изучению NRG-1 при ХСН, указывается на его высокие титры, преимущественно у пациентов с ХСНсФВ [29].

В проспективном наблюдательном исследовании К.А. Жбанова и соавт. [30], проведенном на базе Университетской клинической больницы № 1 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, установлено, что у 86 пациентов с ХСН уровень NRG-1 значительно выше, чем в контрольной группе здоровых добровольцев. Концентрации маркера были сопоставимы у больных с различной ФВ левого желудочка. У пациентов с ХСНсФВ выявлена прямая корреляционная зависимость между величиной NRG-1 и маркерами системного воспаления (СРБ, ИЛ-6) и фиброза (трансформирующий фактор роста β).

Эндотелиальные клетки-предшественники (ЕРС). ЕРС – это клетки костного мозга, участвующие в регенерации эндотелия, гомеостазе и процессах неоангиогенеза. Они трансформируются в зрелые циркулирующие эндотелиальные клетки (СЕС) или остаются в качестве клеток-предшественников, которые участвуют в восстановлении поврежденного эндотелия, васкулогенезе и ангиогенезе.

В течение последних двух десятилетий нарастает интерес к изучению ЕРС. Ранние исследования показали, что количество ЕРС отражает возможность регенерации сосудов, и поэтому низкие значения маркера могут предсказывать развитие сердечно-сосудистых событий, а также являться независимым предиктором неблагоприятного исхода ХСН, особенно при наличии сопутствующих заболеваний.

В 2022 г. J. Lopes и соавт. обнаружили, что уровни ЕРС и СЕС значительно снижены у пациентов с ХСНсФВ по сравнению со здоровыми людьми того же возраста. В этой связи СЕС и ЕРС были предложены в качестве потенциальных биомаркеров клеточного ответа на сосудистое повреждение у пациентов с СН [31].

В исследовании израильских ученых Y. Kakzanov и соавт. (2021) отмечено, что уровень ЕРС также был значительно ниже у больных с ХСН, однако не отличался при ХСНсФВ и ХСНсФВ [32].

Исследование биомаркеров у пациентов с ХСН и коморбидной патологией

В большинстве исследований, посвященных проблеме коморбидности при ХСН, обсуждаются вопросы метаболических нарушений. Все более очевидны многофакторные взаимодействия патологических

состояний и необходимость поиска новых подходов к диагностике и лечению. При этом в мировом сообществе до сих пор не достигнуто единство взглядов на патогенез ХСН у пациентов с ожирением, МС и СД 2-го типа, а недостаточное понимание роли системного воспаления и фиброобразования в концепции развития и прогрессирования недостаточности кровообращения обуславливает сохраняющийся интерес к этой проблеме.

Повышенный уровень NT-proBNP и маркера образования коллагена 1-го типа характерен для пациентов с ХСНсФВ и сопутствующим СД 2-го типа, что, по мнению исследователей, свидетельствует о наличии выраженных процессов фиброобразования в миокарде и сосудах у этих пациентов [33].

Интересные данные приводят китайские ученые M. Li и соавт. Они наблюдали 3641 пациента с ИБС и ХСН, которые были разделены на группы в зависимости от наличия СД 2-го типа. Уровень sST2 был значительно выше у больных с СД 2-го типа и напрямую коррелировал с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [34].

Российские ученые Е.В. Коваленко и соавт. [35] обследовали стабильных пациентов с СНсФВ, СД 2-го типа и хронической болезнью почек. Было установлено, что высокие значения sST2 и NT-proBNP взаимосвязаны с риском декомпенсации ХСН и могут иметь прогностическое значение у коморбидных пациентов. Наиболее информативным являлось исследование обоих маркеров, при котором чувствительность метода увеличивалась с 61.5 до 92.3%, специфичность – с 80.9 до 81.8%, точность – с 77.7 до 87.0%.

В связи с ростом встречаемости ожирения, установленной взаимосвязью между индексом массы тела (ИМТ) и смертностью в систематических обзорах все чаще обсуждаются ST2L, sST2 и ИЛ-33, которые экспрессируются в жировой ткани и увеличиваются при ожирении. Особенности изменений биомаркеров неоднократно изучали у больных с ХСН, однако они практически не исследованы у пациентов с ХСН и метаболическим синдромом. Проблема эффективной и ранней диагностики, прогноза течения ХСН у таких пациентов остается нерешенной.

Согласно проспективному когортному исследованию Л.И. Дворецкого и соавт. [36], высокие уровни ИЛ-6 у пациентов с ХСН часто встречаются среди людей старческого возраста и долгожителей с мультиморбидностью, а при наличии гиперурикемии почти в шесть раз превышают нормальные значения.

Е.В. Резник и соавт. [26] установили, что высокие значения ИЛ-6 почти в два раза чаще регистрируются при СД 2-го типа (57.4%), чем при отсутствии нарушений углеводного обмена (31.0%).

Отмечается взаимосвязь между повышением уровней ИЛ-1 и ИЛ-6 и выраженностью метаболического синдрома, а показатели данных биомаркеров используются для мониторинга эффективности проводимой терапии [37]. Эти данные согласуются с результатами, представленными в исследовании R. Tabrizi и соавт.: на фоне терапии статинами отмечалось снижение концентрации ИЛ-1 и ИЛ-6 [38].

A. Lorenzo-Almorós и соавт. [39] обнаружили, что у пациентов с ССЗ и СД 2-го типа Gal-3 является более

информативным маркером прогноза тяжелого течения ХСН, чем NT-proBNP.

Представляют интерес работы, в которых анализируются изменения концентрации Gal-3 у пациентов с ХСН, дислипидемией и мультифокальным атеросклерозом. Так, N. Ding и соавт. отмечают, что более высокие уровни Gal-3, измеренные у 9851 участника исследования ARIC, ассоциировались со значительным риском развития заболеваний периферических артерий и критической ишемии конечностей в течение 17,4 года наблюдений [40].

Подтверждена прямая корреляционная зависимость между увеличением концентрации Gal-3 и ФП. В крупном систематическом обзоре M. Gong и соавт. обобщили результаты 28 исследований с участием более 10 000 пациентов. Установлено, что максимальные значения Gal-3 наблюдались при персистирующей форме ФП, а вероятность развития аритмии у лиц с повышенными значениями маркера увеличилась на 45%. Отсутствие снижения концентрации Gal-3 на фоне проводимой терапии свидетельствовало о ее низкой эффективности [41].

Исследование эстонских авторов, включивших пациентов с персистирующей/пароксизмальной формой ФП, сопоставимо по результатам с предыдущими исследованиями и подтверждает, что уровень Gal-3 значительно выше у пациентов с ФП по сравнению со здоровыми лицами. Однако достоверных статистических различий концентрации Gal-3 у пациентов с рецидивом ФП в течение одного года и без него зафиксировано не было [42].

Литературные источники указывают на участие нейрегулина-1β (NRG-1) в процессах атерогенеза и метаболизме глюкозы. Одна из интересных работ, проведенных в этом направлении Е.А. Захарьяном и соавт., привнесла дополнительные сведения об участии данного биомаркера в процессах атерогенеза. Авторами было отмечено, что концентрация NRG-1 демонстрирует обратную корреляцию с выраженностью поражения коронарных артерий в исследованной группе пациентов с ИБС, что позволяет рассматривать NRG-1 в качестве надежного независимого предиктора прогрессирования заболевания [43]. Однако исследования по изучению характера изменения маркера у пациентов с ХСН, нарушениями углеводного и липидного обмена в настоящее время отсутствуют.

Метаанализ данных зарубежных ученых установил, что количество ЕРС меньше у пациентов с ХСН и сопутствующими заболеваниями, включая СД, АГ и гиперхолестеринемию. В то же время в вышеупомянутом исследовании J. Lopes и соавт. [31] количество ЕРС и СЕС было значительно выше у пациентов с ХСНнФВ и ожирением по сравнению с больными, имеющими нормальный ИМТ. При этом активно обсуждаются вопросы нарушения пролиферации, дифференциации, миграции и адгезии ЕРС при ожирении.

Заключение

Представленные данные мировой литературы свидетельствуют о сложном, многокомпонентном патогенезе ХСН, высокой частоте коморбидной патологии, которая способствует росту кардиоваскулярных рисков, значительно ухудшает прогноз ССЗ и затрудняет тактику ведения пациентов. Миокард больных с ХСН и ожирением, МС или СД 2-го типа претерпевает более

выраженные изменения, чем у пациентов без коморбидной патологии. Наряду с различными провоспалительными цитокинами, поддерживающими процессы подострого воспаления, значительная роль принадлежит компонентам, ответственным за эндотелиальную дисфункцию и фиброобразование, многофакторные эффекты которых могут приводить к поражению миокарда и прогрессированию ХСН. В настоящее время активно изучаются новые биомаркеры, такие как пентраксин-3, галектин-3, семейство матриксных металлопротеиназ, маркеры окислительного/нитрозативного стресса, нейрегулин-1β, эндотелиальные клетки-предшественники. С учетом большого разнообразия биохимических процессов в патофизиологии ХСН все чаще обсуждается создание мультимаркерных панелей биомаркеров. Комплексная оценка маркеров воспаления, эндотелиальной дисфункции и фиброобразования, сопоставление полученных результатов с клинико-лабораторными и инструментальными данными позволят расширить возможности клиницистов в диагностике заболевания, оценке состояния сердечно-сосудистой системы, лабораторном мониторингировании эффективности терапии и прогнозировании исхода.

Литература

1. Ponikowski P. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *European Heart Journal*. – 2016. – V. 37. – No 27. – P. 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
2. Поляков Д.С. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН // *Кардиология*. – 2021. – Т. 61. – № 4. – С. 4–14. [Polyakov D.S. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed in 20 years of observation? The results of the EPOCH-CHF study // *Cardiology*. – 2021. – V. 61. – No 4. – P. 4–14. In Russian] DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628.
3. Snipelisky D. et al. The many faces of heart failure // *Cardiac Electrophysiology Clinics*. – 2019. – V. 11. – No 1. – P. 11–20. DOI: 10.1016/j.ccep.2018.11.001.
4. Burger P.M. et al. Metabolic syndrome and risk of incident heart failure in non-diabetic patients with established cardiovascular disease // *International Journal of Cardiology*. – 2023. – V. 379. – P. 66–75. DOI: 10.1016/j.ijcard.2023.03.024.
5. Анциферов М.Б. и др. Оценка распространенности сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, госпитализированных в многопрофильные стационары: результаты проспективного наблюдательно-многоцентрового исследования (КРЕДО) // *Сахарный диабет*. – 2024. – Т. 27. – № 1. – С. 4–14. [Antsiferov M.B. et al. Prevalence of heart failure among hospitalized patient with T2D: results of a prospective observational multicenter study (CREDO) // *Diabetes Mellitus*. – 2024. –

- V. 27. – No 1. – P. 4–14. In Russian]. DOI: 10.14341/DM13124.
6. Boonman-de Winter L.J.M. et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes // *Diabetologia*. – 2012. – V. 55. – No 8. – P. 2154–2162. DOI: 10.1007/s00125-012-2579-0.
7. Петунина Н.А. и др. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: взгляд на коморбидность // *Сахарный диабет*. – 2019. – Т. 22. – № 1. – С. 79–87. [Petunina N.A. et al. Heart failure and diabetes mellitus: a look at comorbidity // *Diabetes Mellitus*. – 2019. – V. 22. – No 1. – P. 79–87. In Russian]. DOI: 10.14341/DM9784.
8. Bell S.P. et al. Epidemiology of multimorbidity in older adults with cardiovascular disease // *Clinics in Geriatric Medicine*. – 2016. – V. 32. – No 2. – P. 215–226. DOI: 10.1016/j.cger.2016.01.013.
9. Licordari R. et al. Beyond Natriuretic Peptides: Unveiling the Power of Emerging Biomarkers in Heart Failure // *Biomolecules*. – 2024. – V. 14. – No 3. – P. 309. DOI: 10.3390/biom14030309.
10. Castiglione V. et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure // *Heart Failure Reviews*. – 2022. – V. 27. – No 2. – P. 625–643. DOI: 10.1007/s10741-021-10105-w.
11. Paulus W.J. et al. From systemic inflammation to myocardial fibrosis: the heart failure with preserved ejection fraction paradigm revisited // *Circulation Research*. – 2021. – V. 128. – No 10. – P. 1451–1467. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318159.
12. Wu C.K. et al. Combination of plasma biomarkers and clinical data for the detection of myocardial fibrosis or aggravation of heart failure symptoms in heart failure with preserved ejection fraction patients // *Journal of Clinical Medicine*. – 2018. – V. 7. – No 11. – P. 427. DOI: 10.3390/jcm7110427.
13. Беленков Ю.Н. и др. Маркеры фиброза сосудистой стенки MMP-9 и TIMP-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и без него // *Кардиология*. – 2019. – Т. 59. – № 5. – С. 61–66. [Belenkov Yu.N. et al. Markers of vascular wall fibrosis MMP-9 and TIMP-1 in patients with coronary heart disease in combination with and without type 2 diabetes mellitus // *Cardiology*. – 2019. – V. 59. – No 5. – P. 61–66. In Russian]. DOI: 10.18087/cardio.2019.5.10258.
14. Savira F. et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin in chronic heart failure: an analysis from the Australian healthcare perspective // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2021. – V. 28. – No 9. – P. 975–982. DOI: 10.1177/2047487320938272.
15. Zhang Y. et al. Prognostic value of serum IGF-1, Gal-3, and PTX-3 levels in elderly patients with chronic heart failure // *American Journal of Translational Research*. – 2024. – V. 16. – No 4. – P. 1393–1400. DOI: 10.62347/ZOMD7815.
16. Yamamoto M. et al. Comparison of soluble ST2, pentraxin-3, galectin-3, and high-sensitivity troponin T of cardiovascular outcomes in patients with acute decompensated heart failure // *Journal of Cardiac Failure*. – 2021. – V. 27. – No 11. – P. 1240–1250. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.05.025.
17. Markousis-Mavrogenis G. et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – V. 21. – No 8. – P. 965–973. DOI: 10.1002/ehhf.1482.
18. Perez A.L. et al. Interleukin-6 and outcomes in acute heart failure: an ASCEND-HF substudy // *Journal of Cardiac Failure*. – 2021. – V. 27. – No 6. – P. 670–676. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.01.006.
19. Markousis-Mavrogenis G. et al. The additive prognostic value of serial plasma interleukin-6 levels over changes in brain natriuretic peptide in patients with acute heart failure // *Journal of Cardiac Failure*. – 2021. – V. 27. – No 7. – P. 808–811. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.01.008.
20. Chia Y.C. et al. Interleukin 6 and development of heart failure with preserved ejection fraction in the general population // *Journal of the American Heart Association*. – 2021. – V. 10. – No 11. – P. e018549. DOI: 10.1161/JAHA.120.018549.
21. Aimo A. et al. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenicity-2 in chronic heart failure: a meta-analysis // *JACC: Heart Failure*. – 2017. – V. 5. – No 4. – P. 280–286. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.09.010.
22. Momot K. et al. Evaluation of Nitrosative/Oxidative Stress and Inflammation in Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – V. 24. – No 21. – P. 15944. DOI: 10.3390/ijms242115944.
23. Schiattarella G.G. et al. Nitrosative stress drives heart failure with preserved ejection fraction // *Nature*. – 2019. – V. 568. – No 7752. – P. 351–356. DOI: 10.1038/s41586-019-1100-z.
24. Zile M.R. et al. Effects of sacubitril/valsartan on biomarkers of extracellular matrix regulation in patients with HFrEF // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – V. 73. – No 7. – P. 795–806. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.042.
25. Cunningham J.W. et al. Effect of sacubitril/valsartan on biomarkers of extracellular matrix regulation in patients with HFpEF // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – V. 76. – No 5. – P. 503–514. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.072.
26. Резник Е.В. и др. Матриксные металлопротеиназы, их ингибиторы и маркеры воспаления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // *Русский медицинский журнал*. – 2023. – № 9. – С. 12–17. [Reznik E.V. et al. Matrix metalloproteinases, their inhibitors and inflammatory markers in patients with chronic heart failure // *Russian Medical Journal*. – 2023. – No 9. – С. 12–17. In Russian]. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-09-05.
27. Yan C.L. et al. A review of biomarker and imaging monitoring to predict heart failure recovery // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2023. – V. 10. – P. e1150336. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1150336.
28. Aguilar D. et al. Levels and change in galectin-3 and association with cardiovascular events: the ARIC study // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – V. 9. – No 13. – P. e015405. DOI: 10.1161/JAHA.119.015405.

29. Hage C. et al. Circulating neuregulin1- β in heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction // *ESC Heart Failure*. – 2020. – V. 7. – No 2. – P. 445–455. DOI: 10.1002/ehf2.12615.
30. Жбанов К.А. и др. Нейрегулин-1 β , биомаркеры системного воспаления и миокардиального фиброза у больных с хронической сердечной недостаточностью // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2022. – Т. 18. – № 5. – С. 522–529. [Zhbanov K.A. et al. Neuregulin-1 β , biomarkers of systemic inflammation and myocardial fibrosis in patients with chronic heart failure // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2022. – V. 18. – No 5. – P. 522–529. In Russian]. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-09-05.
31. Lopes J. et al. Reduced levels of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells in patients with heart failure with reduced ejection fraction // *Archives of Medical Research*. – 2022. – V. 53. – No 3. – P. 289–295. DOI: 10.1016/j.arcmed.2022.02.001.
32. Kakzanov Y. et al. Circulating endothelial progenitor cells in patients with heart failure with preserved versus reduced ejection fraction // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2021. – V. 23. – No 6. – P. 364–368. DOI: 10.3390/jcdd9070222.
33. Лебедев Д.А. и др. Молекулярный биомаркерный профиль хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета 2-го типа // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – № 10. – С. 70–78. [Lebedev D.A. et al. Molecular biomarker profile of chronic heart failure with intermediate and preserved left ventricular ejection fraction on the background of type 2 diabetes mellitus // *Russian Journal of Cardiology*. – 2020. – No 10. – P. 70–78. In Russian]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-396.
34. Li M. et al. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenesis-2 (sST2) for cardiovascular events in coronary artery disease patients with and without diabetes mellitus // *Cardiovascular Diabetology*. – 2021. – T. 20. – No 1. – P. 1–11. DOI: 10.1186/s12933-021-01244-3.
35. Коваленко Е.В. и др. Особенности течения сердечной недостаточности и возможности прогнозирования неблагоприятных исходов у больных с сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек // *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. – 2023. – Т. 11. – № 39. – С. 17–34. [Kovalenko E.V. et al. Features of the course of heart failure and the possibility of predicting adverse outcomes in patients with cardiovascular pathology, type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease // *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. – 2023. – V. 11. – No 39. – P. 17–34. In Russian]. DOI: 10.24412/2311-1623-2023-39-17-34.
36. Дворецкий Л.И. и др. Интерлейкин-6 – маркер субклинического воспаления у больных ИБС в старческом возрасте и долгожителей // *Вестник современной клинической медицины*. – 2023. – Т. 16. – № 4. – С. 7–15. [Dvoretzky L.I. et al. Interleukin-6 is a marker of subclinical inflammation in patients with coronary heart disease in old age and centenarians // *Bulletin of Modern Clinical Medicine*. – 2023. – V. 16. – No 4. – P. 7–15. In Russian]. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).7-15.
37. Perrone M.A. et al. Inflammation and cardiovascular system: focus on cardiokines and cardiac-specific biomarkers // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – V. 24. – No 1. – P. 844. DOI: 10.3390/ijms24010844.
38. Tabrizi R. et al. The effects of statin use on inflammatory markers among patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Pharmacological Research*. – 2019. – V. 141. – P. 85–103. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.12.010.
39. Lorenzo-Almorós A. et al. Galectin-3 is associated with cardiovascular events in post-acute coronary syndrome patients with type-2 diabetes // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – V. 9. – No 4. – P. 1105. DOI: 10.3390/jcm9041105.
40. Ding N. et al. Fibrosis and inflammatory markers and long-term risk of peripheral artery disease: the ARIC study // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2020. – V. 40. – No 9. – P. 2322–2331. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314824.
41. Gong M. et al. Galectin-3 and risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2020. – V. 34. – No 3. – P. e23104. DOI: 10.1002/jcla.23104.
42. Pauklin P. et al. Markers of inflammation, oxidative stress, and fibrosis in patients with atrial fibrillation // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2022. – V. 2022. – No 1. – P. 4556671. DOI: 10.1155/2022/4556671.
43. Захарьян Е.А. и др. Уровень нейрегулина-1 в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца: клинико-патогенетические аспекты // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2024. – Т. 23. – № 1. – С. 3776. [Zakharyan E.A. et al. The level of neuregulin-1 in blood serum in patients with coronary heart disease: clinical and pathogenetic aspects // *Cardiovascular Therapy and Prevention*. – 2024. – V. 23. – No 1. – P. 3776. In Russian]. DOI: 10.15829/1728-8800-2024-3776.