

ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ БИОМАРКЕРОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И ФИБРОЗА МИОКАРДА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ПЕРЕНЕСЕННЫМ COVID-19



РЫЖКОВ И.М., аспирант кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Научно-образовательного института «Высшая школа клинической медицины имени Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, *ivan_ryzhkov@mail.ru*



БЕЛАЯ О.Л., д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Научно-образовательного института «Высшая школа клинической медицины имени Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, *olgabelaya64@gmail.com*

нической медицины имени Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, *olgabelaya64@gmail.com*



КОВАЛЕНКО Е.В., д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Научно-образовательного института «Высшая школа клинической медицины имени Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, *elkovalenko76@mail.ru*

нической медицины имени Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, *elkovalenko76@mail.ru*



МАРКОВА Л.И., д.м.н., доцент, заместитель декана лечебного факультета, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 Научно-образовательного института «Высшая школа клинической медицины имени Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, *markova-li@mail.ru*

медицины имени Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, *markova-li@mail.ru*



ЛОБАНОВА Е.Г., д.м.н., профессор, профессор кафедры фармакологии лечебного факультета Научно-образовательного института «Высшая школа клинической медицины имени Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, кавалер знака «Отличник здравоохранения», заслуженный работник высшей школы Российской Федерации, *e.g.lobanova@mail.ru*

кавалер знака «Отличник здравоохранения», заслуженный работник высшей школы Российской Федерации, *e.g.lobanova@mail.ru*

В статью оценивается влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II и антагонистов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина в составе комплексной кардиальной терапии на уровни sST2, NT-proBNP и Gal-3 у больных стабильной ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью I–III функциональных классов, перенесших COVID-19, за 12 месяцев наблюдения.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, sST2, галектин-3, COVID-19.

DYNAMICS OF CONCENTRATION OF THE REMODELING AND MYOCARDIAL FIBROSIS BIOMARKERS ON THE BACKGROUND OF CHRONIC HEART FAILURE TREATMENT IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE HAVING SUFFERED COVID-19

Ryzhkov I., Belaya O., Kovalenko E., Markova L., Lobanova E.

The article assesses impact of the angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and angiotensin receptor and neprilysin antagonists in the framework of combined cardiac therapy on sSt2, NT-proBNP and Gal-3 levels in patients with stable ischemic heart disease and chronic heart failure of functional classes I–III, having suffered COVID-19 during 12 months of observation.

Key words: ischemic heart disease, chronic heart failure, sSt2, galectin-3, COVID-19.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), развивающаяся как осложнение большинства сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе ишемической

болезни сердца (ИБС), продолжает оставаться важной социально-экономической проблемой, поскольку число пациентов с ХСН в мировом масштабе продолжает расти]. Пандемия COVID-19 сыграла существенную роль в прогрессировании ХСН у лиц, страдающих ССЗ, и способствовала росту числа новых случаев развития сердечной недостаточности (СН). Проведенная в рамках регистра АКТИВ (база данных или система учета, используемая для сбора информации о пациентах и результатов лечения для анализа и исследования) работа по изучению прогностического влияния коморбидной патологии показала, что ССЗ – главный фактор риска (ФР) неблагоприятного прогноза при COVID-19. Присутствие ИБС и ХСН увеличивало риск смерти в 4 раза.

К настоящему времени в терапии ХСН достигнуты значительные успехи, однако прогноз остается серьезным, а летальность высокой. Поэтому продолжает оставаться актуальной дальнейшая разработка терапевтической тактики и стратегии лечения ХСН с учетом комплексной оценки результатов клинического, лабораторного и инструментального обследований больных, в том числе перенесших COVID-19.

Ранее авторами было показано, что биомаркеры ремоделирования миокарда sST2 и NT-proBNP у пациентов, включенных в настоящее исследование, обладают высокой чувствительностью и специфичностью в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС), которые отмечались у 47% больных ИБС с ХСН и перенесенным ранее COVID-19. В этой связи интерес представляли изучение уровня данных биомаркеров в процессе лечения и оценка динамики их сывороточной концентрации на фоне проводимой кардиальной терапии.

Цель исследования

Провести сравнительную оценку влияния ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) и антагонистов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ) в составе комплексной кардиальной терапии ХСН, проводимой в течение 1 года, на уровень sST2, NT-proBNP и галектина-3 (Gal-3) у больных ИБС с ХСН и перенесенным COVID-19.

Материалы и методы

Проведение исследования одобрено Межвузовским этическим комитетом 25.11.2021 (протокол № 10-21). обследо-

вано 53 пациента (мужчин – 32 чел.) с медианой (Ме) возраста 65 [61; 68] лет с наличием ИБС (стенокардия напряжения/постинфарктный кардиосклероз), ХСН I–III функциональных классов (ФК) (NYHA), перенесших 3–6 мес. назад COVID-19 и подписавших информированное согласие на включение в исследование. Критериями не включения стали острый инфаркт миокарда (ОИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), острый тромбоз любой локализации менее чем за 6 мес. до начала исследования, злокачественные новообразования, обострение хронических заболеваний. Из исследования исключались больные, отказавшиеся от продолжения обследования.

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, была опубликована ранее. Стенокардия напряжения I–III ФК отмечалась у 73,6% больных, гипертоническая болезнь – у 98%, ОИМ в анамнезе – у 34%, ОНМК – у 7,5%, фибрилляция предсердий (ФП) – у 37,7%, стентирование коронарных артерий – у 39,6%, аорто-коронарное шунтирование (АКШ) – у 7,5%, сахарный диабет 2-го типа (СД-2) – у 62,3%, хроническая болезнь почек (ХБП) – у 64,2%, ожирение – у 47,2%. ХСН I ФК – у 37,7%, II ФК – у 43,4%, III ФК – у 18,9% пациентов. Ме теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ) – 385 [310; 430] м, Ме количества баллов по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) пациента с ХСН – 5 [3; 6], Ме процента поражения легких на компьютерной томографии (КТ) при COVID-19 – 35 [20; 45]%. Количество пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (СнФВ ЛЖ) составило 32 чел. (60,4%), с СН с промежуточной ФВ ЛЖ (СнпФВ ЛЖ) – 13 чел. (24,5%), с СН с низкой ФВ ЛЖ (СннФВ ЛЖ) – 8 чел. (15,1%).

Стандартное обследование пациентов включало общий осмотр, оценку по шкале ШОКС, клинический и биохимический анализы крови, электролиты крови, анализ мочи. Методом иммуноферментного анализа (ELISA) в сыворотке крови определяли уровень sST2, NT-proBNP и Gal-3. Проводились электрокардиография, ТШХ, эхокардиография (Эхо-КТ).

Больные ИБС с ХСН получали базисную терапию в соответствии с действующими во время проведения исследования клиническими рекомендациями. Лекарственная терапия на момент включения в исследование представлена в табл. 1 на с. 46.

Изначально в комплексную кардиальную терапию у 18 больных ИБС с ХСН были

Таблица 1

**Лекарственная терапия, получаемая пациентами
на момент включения в исследование**

Группа препаратов	Количество пациентов, получающих препараты (n=53)
иАПФ	18
БРА	27
АРНИ	8
β-адреноблокаторы	51
Антагонисты минералокортикоидов (АМК)	30
Диуретики (торасемид)	18
Дапагифлазин	34
Статины	50
Антиагреганты	35
Антикоагулянты	20
Сахароснижающие препараты	33
Блокатор кальциевых каналов (АК)	17

включены иАПФ: лизиноприл, фозиноприл, периндоприл, у 27 пациентов – БРА: валсартан, лозартан, кандесартан и у 8 чел. – АРНИ (валсартан/сакубитрил) (табл. 2). У 25 больных в течение года наблюдения и лечения зарегистрированы неблагоприятные ССС (трое из них умерли), чаще – прогрессирование ХСН, что повлекло за собой изменения проводимой терапии. После события и весь период наблюдения иАПФ получали 18 чел., БРА – 16 и АРНИ – 16, что послужило основанием для формирования 3 групп – в зависимости от проводимой терапии для изучения ее влияния на уровень биомаркеров ремоделирования и фиброза миокарда. Ме периода наблюдения – 12 [12; 12] мес. Пациенты *1-й группы* (n=18) в составе комплексной терапии получали иАПФ, *2-й группы* (n=18) – БРА, *3-й группы* (n=17) – АРНИ. Краткая клиничко-демографическая характеристика сформированных групп представлена в табл. 2.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программ IBM SPSS «Statistics 12» и Jamovi 2.3.28. Данные представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25–Q75). Нормальность распределения определяли с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для оценки однородности переменных проводился тест Левена. При сравнении трех групп применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) для параметров с нормальным распределением и критерий Краскела–Уоллиса для параметров с распределением, отличным от нормального. Если в результате проведенного анализа выявлялись достоверные различия между группами (p<0,05), то проводилось попарное сравнение групп (post-hoc-анализ): применялись критерий Тьюка в случае нормального распределения признака и критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони при ненормальном

Таблица 2

**Клиничко-демографическая характеристика групп больных ИБС и ХСН,
сформированных в зависимости от проводимой терапии**

Признак	иАПФ (n=18)	Сартаны (n=18)	АРНИ (n=17)	p
	1	2	3	
Возраст, лет	63 [58; 67]	65 [63; 66]	67 [63; 69]	0,120
Период наблюдения, мес.	12 [12; 12]	12 [12; 12]	10 [8; 12]	0,0002
ТШХ, м	415 [380; 450]	400 [325; 430]	250 [165; 360]	0,002
ШОКС, балл	3 [3; 5]	4 [3; 5]	8 [6; 8]	0,0002
ФВ ЛЖ, %	56 [55; 57]	56,5 [55; 58]	42 [32; 47]	0,00001
ОИМ в анамнезе	2	4	12	0,0005
Стентирование в анамнезе	5	4	12	0,007
СД-2	11	9	13	0,276
ХБП	8	10	16	0,006

Таблица 3

Сывороточные концентрации изучаемых биомаркеров на фоне лечения у больных ИБС и ХСН, Ме [Q25; Q75]

Показатели	Начало лечения (n=53)	Событие (n=25)	6 мес. лечения (n=50)	12 мес. лечения (n=50)	p-критерий Фридмана	p-критерий Дурбин-Коновера
	1	2	3	4		
sST2, нг/мл	38,34 [35,2; 44,83]	42,67 [39,92; 46,81]	32,99 [28,74; 38,7]	30,15 [26,43; 32,8]	<0,001	$p_{1-2} = 0,026$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$
NT-proBNP, пг/мл	680 [480; 1050]	1100 [680; 1250]	405 [320; 540]	270 [190; 330]	<0,001	$p_{1-2} = 0,034$ $p_{2-3} = 0,002$ $p_{3-4} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$
Gal-3, нг/мл	21,4 [13,1; 28,6]	27,05 [23,15; 31,3]	22,6 [14,5; 28,3]	21,55 [13,2; 26,7]	0,017	$p_{1-2} = 0,170$ $p_{2-3} = 0,617$ $p_{3-4} = 0,010$ $p_{1-4} = 0,083$

распределении признака. При изучении качественных признаков проводился анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . При сравнении множественных измерений одной и той же переменной применялись дисперсионный анализ повторных измерений (repeated measures ANOVA) для параметров с нормальным распределением и тест Фридмана для параметров с распределением, отличным от нормального. Если в результате проведенного анализа выявлялись достоверные различия между группами ($p < 0,05$), то проводилось попарное сравнение групп (post-hoc-анализ): применялись стандартный апостериорный тест с поправкой Бонферрони в случае нормального распределения признака и тест Коновера с поправкой Бонферрони при распределении признака, отличного от нормального. Величина значимости различий устанавливалась при $p < 0,05$.

Результаты

Как показано в табл. 2, пациенты из 3-й группы, получавшие АРНИ в комплексной терапии ХСН, было значимо тяжелее и старше таковых в группах 1 и 2. Результаты ТШХ и ФВ ЛЖ были ниже, количество баллов по шкале ШОКС, частота перенесенных ОИМ и стентирования коронарных артерий в анамнезе – выше. Больные из 1-й группы чаще страдали ХБП. При попарном сравнении между 1-й и 2-й группами не было значимых различий указанных показателей. В группу АРНИ были включены все 8 пациентов с СНнФВ ЛЖ и 9 больных с СНпФВ ЛЖ. В группе иАПФ было 17 пациентов с СНсФВ ЛЖ и 1 – с СНпФВ ЛЖ. В группе БРА – 15 больных с СНсФВ ЛЖ и 3 – с СНпФВ ЛЖ. Уровни изучаемых биомаркеров в целом имели значимые различия между груп-

пами: для sST2 $p = 0,008$, NT-proBNP $p = 0,0007$, Gal-3 $p = 0,002$. Исследование post-hoc показало значимо более высокий уровень биомаркеров в группе с назначением АРНИ.

Сывороточные концентрации биомаркеров sST2, NT-proBNP и Gal-3 у всех 53 больных в момент включения в исследование, во время неблагоприятного события, а также через 6 и 12 мес. наблюдения представлены в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что на фоне проводимой терапии значимо снизились уровни sST2 и NT-proBNP ($p < 0,001$), а различия их концентраций исходно (во время неблагоприятного ССС) через 6 и 12 мес. лечения оказались достоверными. Изменения Gal-3 за год лечения также были значимы ($p = 0,017$), однако при попарном сравнении достоверной оказалась разница между показателем на 6-й и 12-й мес. лечения ($p = 0,010$).

Неблагоприятные события отличались значимым повышением sST2 ($p = 0,026$) и NT-proBNP ($p = 0,034$), при этом их Ме была выше точек отсечения биомаркеров, характеризующих развитие неблагоприятных ССС, выявленных при Рос-анализе – 38,4 нг/мл для sST2 и 680 пг/мл – для NT-proBNP. Разница между уровнями Gal-3 в начале исследования и при развитии неблагоприятных ССС оказалась недостоверной ($p = 0,170$), хотя медиана Gal-3 – 27,05 нг/мл – также была выше точки отсечения, характерной для развития неблагоприятных ССС, – 18,1 нг/мл.

В табл. 4 на с. 48 показаны концентрации биомаркеров в момент включения в исследование и развития неблагоприятного ССС в зависимости от применения иАПФ, БРА и АРНИ. Во всех группах уровни sST2, NT-proBNP и Gal-3 во время неблагоприятных ССС были выше как точек отсечения, так и

Таблица 4

Сывороточные концентрации изучаемых биомаркеров у пациентов ИБС и ХСН при включении в исследование в момент развития неблагоприятного события в зависимости от проводимого лечения

Группы, (исход/событие), n	sST2			NT-proBNP			Gal-3		
	Исходно	Событие	p	Исходно	Событие	p	Исходно	Событие	p
иАПФ (n=18/6)	36,95 [34,62; 42,12]	40,6 [39,2; 42,78]	0,460	575 [470; 900]	720 [580; 820]	0,6	16,15 [11,7; 25,7]	23,8 [14,8; 25,3]	0,423
БРА (n=27/13)	38,5 [35,8; 46,02]	43,6 [40,84; 45,38]	0,149	890 [440; 1060]	1150 [1090; 1225] n=13	0,583	21,4 [12,9; 28,9]	28,8 [23,7; 31,8]	0,068
АРНИ (n=8/5)	43,24 [35,55; 49,99]	47,32 [41,07; 48,26]	0,219	950 [605; 1150]	1340 [1090; 1450] n=5	0,449	27 [21,15; 29,95]	30,2 [27,9; 32,82]	0,382

исходных показателей, но изменения носили незначительный характер.

Пациенты из 1-й группы, принимавшие иАПФ, продолжали получать их до завершения исследования. Из 27 больных, принимавших БРА с момента включения в исследование, 2 умерло, а у 8 терапия БРА была заменена на лечение препаратами из группы АРНИ в связи с развитием декомпенсации ХСН. В группе АРНИ умер 1 чел.

Во всех группах больных на фоне проводимой терапии за период наблюдения значительно снизились sST2 и NT-proBNP (табл. 5 и 6). Максимальное снижение sST2 и NT-proBNP отмечено в группе АРНИ – на 29,3% и 64,2%,

соответственно. В группе БРА sST2 снизился на 24,5%, NT-proBNP – на 63,4%, в группе иАПФ – на 20,8% и 57,4%, соответственно.

Концентрация Gal-3 в исследуемых группах претерпела не такие значительные изменения (табл. 7 на с. 49). Так, критерий Фридмана был значим в группах иАПФ и БРА, а при попарном сравнении Gal-3 достоверно уменьшился лишь с 6-го по 12-й мес. наблюдения в группе иАПФ. В группе АРНИ отмечена лишь тенденция к снижению показателя за этот период, а в группе БРА произошел рост Gal-3. Таким образом, за время лечения Gal-3 в группе иАПФ – снизился на 8,4%, в группе БРА стал выше на 7,8%, в группе АРНИ снизился на 6,5%.

Таблица 5

sST2 у больных ИБС и ХСН, перенесших COVID-19, исходно, через 6 и 12 мес. наблюдения в зависимости от проводимой терапии

Группы	sST2, нг/мл						
	Исходно 1	P ₁₋₂	6 мес.	P ₂₋₃	12 мес.	P ₁₋₃	p-критерий Фридмана
			2		3		
иАПФ (n=18)	36,95 [34,62; 42,12]	<0,001	32,53 [28,43; 37,15]	<0,001	29,27 [25,76; 33,56]	<0,001	<0,001
БРА (n=16)	37,05 [35,52; 41,7]	<0,001	31,035 [28,47; 34,83]	<0,001	27,98 [26,43; 1,86]	<0,001	<0,001
АРНИ (n=16)	46,02 [40,2; 47,78]	<0,001	38,97 [34,56; 41,48]	<0,001	32,56 [31,46; 35,63]	<0,001	<0,001

Таблица 6

NT-proBNP у больных ИБС и ХСН, перенесших COVID-19, исходно, через 6 и 12 мес. наблюдения в зависимости от проводимой терапии

Группы	NT-proBNP, нг/мл						
	Исходно 1	P ₁₋₂	6 мес.	P ₂₋₃	12 мес.	P ₁₋₃	p-критерий Фридмана
			2		3		
иАПФ (n=18)	575 [470; 900]	<0,001	355 [330; 450]	<0,001	245 [190; 290]	<0,001	<0,001
Сартаны (n=16)	505 [420; 920]	<0,001	340 [250; 450]	<0,001	185 [170; 295]	<0,001	<0,001
АРНИ (n=16)	1060 [890; 1200]	0,004	650 [485; 785]	<0,001	380 [305; 55]	<0,001	<0,001

Gal-3 у больных ИБС и ХСН, перенесших COVID-19, исходно, через 6 и 12 мес. наблюдения в зависимости от проводимой терапии

Группы	Gal-3, нг/мл						
	Исходно	P ₁₋₂	6 мес.	P ₂₋₃	12 мес.	P ₁₋₃	p-критерий Фридмана
	1		2		3		
иАПФ (n=18)	16,15 [11,7; 25,7]	0,850	15,5 [12,7; 26,6]	0,003	14,8 [12,2; 24,1]	0,004	0,006
БРА (n=16)	16,05 [11,2; 26,4]	0,012	16,6 [13,6; 25,0]	0,065	17,3 [12,85; 24,91]	0,449	0,039
АРНИ (n=16)	27,8 [24,9; 32,9]	0,157	27,5 [23,05; 33,2]	0,080	26 [22,9; 32,25]	0,719	0,174

Обсуждение

Диагностическая и прогностическая роли некоторых биомаркеров миокардиальной дисфункции, фиброза и ремоделирования при ССЗ известны. Однако их тесная патогенетическая связь с такими патологическими процессами, как системное воспаление, окислительный стресс, цитокиновый шторм, характеризующими COVID-19, могут быть значимы в диагностике и выработке индивидуального подхода к лечению таких пациентов. Ранее авторами была показана важная роль sST2 и NT-proBNP в прогнозировании неблагоприятных ССС у пациентов, перенесших и не болевших COVID-19. Определение их концентраций в динамике на фоне кардиальной терапии представляется важным для установления взаимосвязи биомаркеров с выраженностью процессов ремоделирования миокарда, тяжестью течения болезни и возможностью оценки ответа на проводимое лечение.

В литературе имеются работы о месте sST2, NT-proBNP и Gal-3 в патогенезе ХСН с различной ФВ ЛЖ и о влиянии на их концентрацию различных препаратов, используемых в терапии ССЗ. Так, например, в исследовании PARADIGM-HF было показано, что комбинированное ингибирование путей рецептора ангиотензина и неприлизина приводит к значительному повышению эффективности лечения пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса ЛЖ (СНнФВ ЛЖ). Было обнаружено, что АРНИ превосходит иАПФ эналаприл в лечении СНнФВ, улучшая симптомы и снижая смертность и количество госпитализаций примерно на 20% [11]. Дополнительное исследование PARADIGM-HF показало, что концентрации NT-proBNP снижались у пациентов, получавших АРНИ, оставаясь при этом стабильными у тех, кто получал эналаприл.

Снижение концентрации NT-proBNP наблюдалось на 30-й день и сохранялось до 90-го дня от начала терапии. При лечении АРНИ отмечалось снижение sST2 на 30-й

день наблюдения и далее и не зависело от дозы сакубитрила/валсартана. Кроме того, на фоне лечения АРНИ отмечалось улучшение ФК по NYHA на 30-й день без значимого улучшения через 3 и 6 мес. Результаты настоящего исследования подтверждают литературные данные об уменьшении концентрации sST2 и NT-proBNP на фоне лечения АРНИ, хотя у больных, применяющих иАПФ и БРА, было также отмечено достоверное их снижение, хотя и в меньшей степени. При этом в группе пациентов, получавших АРНИ, ФВ ЛЖ была промежуточной и низкой в отличие от таковой в группе с иАПФ и БРА, где преобладали больные с СНсФВ ЛЖ.

Полученные результаты сопоставимы с данными исследования PIONEER-HF, где лечение АРНИ, начатое в стационаре у пациентов, стабилизированных после острого приступа СН, и проводившееся 8 недель, хорошо переносилось, достигало большего, по сравнению с эналаприлом, снижения концентрации sST2 и NT-proBNP и уменьшало частоту сердечно-сосудистой смертности или повторной госпитализации по поводу СН.

Среди пациентов, получавших эналаприл, исходные концентрации sST2 и NT-proBNP были значимо связаны с частотой неблагоприятных клинических исходов. В данном исследовании процент больных с развитием неблагоприятных ССС во всех группах терапии также был высок и составил в группе иАПФ 33,3%, в группе БРА – 48%, в группе АРНИ – 62,5%. При этом пациенты, получавшие АРНИ, отличались более тяжелым течением заболевания (табл. 2). Тем не менее у больных с различными фенотипами ХСН за время лечения произошло достоверное снижение концентраций sST2 и NT-proBNP – независимо от их исходного уровня.

Несколько иначе выглядят результаты исследования PARAMOUNT, где проводилась сравнительная оценка изменений уровней sST2, NT-proBNP и Gal-3 на фоне терапии АРНИ и валсартаном у больных

с СНсФВ ЛЖ с оценкой объема левого предсердия. Было показано, что уменьшение объема левого предсердия (ЛП) зависело от исходного уровня sST2 и Gal-3; у пациентов со значениями, меньшими наблюдаемой Me (<33 нг/мл для sST2 и <17,8 нг/мл для Gal-3), произошло уменьшение объема ЛП, а у пациентов с уровнем выше медианы – нет. Хотя АРНИ снижал NT-proBNP, sST2 и Gal-3 со временем значимо не изменялись. Был сделан вывод, что у пациентов с СНсФВ ЛЖ биомаркеры, отражающие гомеостаз коллагена, коррелируют с наличием и тяжестью заболевания и лежащей в его основе патофизиологией и могут изменять структурный ответ на лечение. У обследованных пациентов с СНсФВ ЛЖ и перенесенным COVID-19 также были выявлены высокие уровни биомаркеров, а по результатам Эхо-КГ отмечалась выраженная диастолическая дисфункция ЛЖ.

Таким образом, полученные данные о значимом снижении sST2 и NT-proBNP в группах пациентов, принимающих иАПФ,

БРА и АРНИ, и достоверное снижение Gal-3 только в группе иАПФ не противоречат данным международных исследований. Требуется более длительное наблюдение за пациентами и динамическая оценка показателей Эхо-КГ для оценки эффективности лечения в группах с различными фенотипами ХСН.

Заключение

ИАПФ, БРА и АРНИ в составе комплексной терапии ХСН, проводимой в течение 1 года, значимо снижают сывороточные концентрации биомаркеров sST2 и NT-proBNP у больных стабильной ИБС, перенесших COVID-19. Максимальное их снижение отмечено в группе АРНИ – на 29,3% и 64,2%, соответственно. Уровень Gal-3 значимо уменьшился только в группе иАПФ – на 8,4%, а в группе БРА достоверно повысился на 7,8%. Во всех группах уровни sST2, NT-proBNP и Gal-3 во время неблагоприятных ССС были выше как точек отсечения, так и исходных показателей, но изменения носили статистически незначимый характер.

Литература

1. Maggioni A.P. *Epidemiology of Heart Failure in Europe. Heart Failure Clinics.* 2015; 11(4):625–35. doi: 10.1016/j.hfc.2015.07.015.
2. *Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции // Российский кардиологический журнал.* – 2021; 26(4):4470. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4470
3. Безграмбекова 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):8–164. doi: 10.18087/cardio.2475
4. Белая О.Л., Рыжков И.М., Коваленко Е.В. и соавт. *Прогностическая роль биомаркера растворимого ST2 в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью и перенесенным COVID-19 // Медицинский вестник МВД.* – 2023; 3:37–41. doi: 10.52341/20738080-2023-124-3-37
5. *Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации – 2020 // Российский кардиологический журнал.* – 2020; 25(11):4076. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4076
6. *Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации – 2020 // Российский кардиологический журнал.* – 2020; 25(11):4083. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
7. Алиева А.М., Байкова И.Е., Кисляков В.А. и др. *Галектин-3: диагностическая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Терапевтический архив.* – 2019; 91(9): 145–149. doi: 10.26442/00403660.2019.09.000226
8. Michalski B., Trzcinski P., Kupczynska K. et al. *The differences in the relationship between diastolic dysfunction, selected biomarkers and collagen turn-over in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction // Cardiol J.*, 2017; 24(1):35–42. doi: 10.5603/CJ.a2016.0098
9. Фатеев С.С., Оранжева В.Н., Федюлов В.К. и соавт. *Галектин-3 и структурно-функциональные параметры левого желудочка при ишемической болезни сердца в сочетании с хронической болезнью почек // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2024; 23(1):3729. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3729
10. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., Gong J., Lefkowitz M.P., Rizkala A.R., Rouleau J.L., Shi V.C., Solomon S.D., Swedberg K., Zile M.R.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. *Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure // N Engl J Med.* – 2014; 371: 993–1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077
11. Packer M., McMurray J.J., Desai A.S., Gong J. et al. *PARADIGM-HF Investigators and Coordinators. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure // Circulation.* – 2015; 131: 54–61. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748
12. Velazquez E.J., Morrow D.A., DeVore A.D. et al. *PIONEER-HF Investigators Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure // N Engl J Med.* – 2019; 380:539–548. doi: 10.1056/NEJMoa1812851
13. Zile M.R., Jhund P.S., Baicu C.F. et al. *Prospective Comparison of ARNI With ARB on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (PARAMOUNT) Investigators. Plasma Biomarkers Reflecting Profibrotic Processes in Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: Data From the Prospective Comparison of ARNI With ARB on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study // Circ Heart Fail.* – 2016 Jan; 9(1):e002551. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002551