

Клиническое значение и перспективы использования ST2 у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии

Е.В. Гракова¹, К.В. Копьева¹, А.Т. Тепляков¹, А.В. Сваровская¹,
М.В. Солдатенко¹, О.Н. Огуркова¹, О.Э. Астафурова², А.А. Гарганеева¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,

634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации,

634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Цель: изучить роль растворимого ST2 (sST2) в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) и смертельных исходов у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в течение 18 [12,5; 35,5] мес. наблюдения.

Материал и методы. Обследованы 48 больных ХСН ишемического генеза (93,7% мужчин) с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 43,5 [34,5; 63,5]%, средний возраст – 65,5 [57; 69] лет. Концентрации sST2 и N-концевого фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови измеряли с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты. В зависимости от медианы исходного уровня sST2 больные ретроспективно разделены на 2 группы: 1-я группа включала пациентов с уровнем sST2 < 31,5 нг/мл ($n = 22$); 2-я группа – с уровнем sST2 $\geq 31,5$ нг/мл ($n = 26$). У пациентов 1-й группы уровень sST2 составлял 27,27 [23,94; 29,23] нг/мл, что на 33,9% превышало ($p < 0,0000001$) его содержание у пациентов 2-й группы – 41,28 [34,86; 50,17] нг/мл. В 1-й группе неблагоприятные СССР зарегистрированы в 9 (40,9%), а во 2-й – в 17 (65,4%) случаях ($p = 0,025$). По данным ROC-анализа установлено, что уровни ST2 $\geq 33,53$ нг/мл (чувствительность – 78,9%, специфичность – 62,2%, AUC – 0,719; 95% доверительный интервал – CI: 0,562–0,845; $p = 0,0059$) могут рассматриваться в качестве биомаркера, позволяющего с высокой степенью вероятности прогнозировать неблагоприятное течение ишемической ХСН в течение 18 [12,5; 35,5] мес. проспективного наблюдения.

Заключение. Уровень sST2 можно рассматривать в качестве неинвазивного маркера, который в дополнение к традиционным факторам риска (ФР) с высокой точностью позволяет прогнозировать риск декомпенсации ХСН и развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий, включая смерть от сердечно-сосудистых причин.

Ключевые слова:	хроническая сердечная недостаточность, прогнозирование, растворимый ST2, неблагоприятные сердечно-сосудистые события, смертность.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (протокол № 93 от 25 мая 2012 г.).
Для цитирования:	Гракова Е.В., Копьева К.В., Тепляков А.Т., Сваровская А.В., Солдатенко М.В., Огуркова О.Н., Астафурова О.Э., Гарганеева А.А. Клиническое значение и перспективы использования ST2 у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(2):89–97. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-89-97 .

Clinical significance and prospects of using ST2 in ischemic heart failure patients

Elena V. Grakova¹, Kristina V. Kopeva¹, Alexander T. Teplyakov¹,
Alla V. Svarovskaya¹, Oksana N. Ogurkova¹, Mikhail V. Soldatenko¹,
Olesya E. Astafurova², Alla A. Garganeeva¹

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

²Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Objective: The objective of this study is to assess the role of soluble ST2 (sST2) in developing adverse cardiovascular events (ACE) and fatal outcomes in patients with chronic heart failure (HF) during 18 [12.5; 35.5]-month follow-up period.

Results. Depending on the median of baseline sST2 levels, all patients were retrospectively divided into two groups: group 1 enrolled patients with sST2 levels < 31.5 ng/mL ($n = 22$); and group 2 comprised patients with sST2 levels ≥ 31.5 ng/mL ($n = 26$). In group 1, the sST2 levels were 27.27 [23.94; 29.23] ng/mL, which was 33.9% higher ($p < 0.0000001$) than in group 2 (41.28 [34.86; 50.17] ng/mL). ACEs were registered in 9 cases (40.9%) in group 1 and in 17 cases (65.4%) in group 2 ($p = 0.025$). Based on ROC-analysis, baseline ST2 levels ≥ 33.53 ng/mL were considered a biomarker to predict an unfavorable course of ischemic heart failure during 18 [12.5; 35.5] months of follow-up period with sensitivity of 78.9% and specificity of 62.2% (AUC 0.719; 95% CI 0.562–0.845; $p = 0.0059$).

Conclusion. The baseline sST2 levels may be considered a non-invasive biomarker allowing to predict the development of adverse cardiovascular events (ACE) and fatal outcomes in patients with chronic heart failure (HF) during 18 [12.5; 35.5] months of follow-up in addition to traditional risk factors.

Keywords:	chronic heart failure, prognosis, soluble ST2, adverse cardiovascular events, mortality.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (protocol No. 93 from 25.05.2012).
For citation:	Grakova E.V., Kopeva K.V., Teplyakov A.T., Svarovskaya A.V., Ogurkova O.N., Soldatenko M.V., Astafurova O.E., Garganeeva A.A. Clinical significance and prospects of using ST2 in ischemic heart failure patients. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(2):89–97. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-89-97 .

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы по-прежнему лидируют среди причин смертности и утраты трудоспособности во всем мире. По оценке Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. от сердечно-сосудистых заболеваний умерли 17,9 млн человек, и ожидается, что к 2030 г. это число возрастет до 25 млн [1].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важнейшей клинической проблемой современной кардиологии, что связано с ее широкой повсеместной распространенностью, низким качеством жизни, неблагоприятным прогнозом и высокой смертностью [2]. При этом экономические затраты на лечение указанной когорты больных насчитывают миллиарды долларов в год, а высокая потребность в повторных госпитализациях

вследствие декомпенсации ХСН в значительной степени увеличивает данные затраты [3].

Необходимость ранней персонифицированной диагностики и оптимизации тактики лечения больных ХСН стала очевидной после завершения исследования ЭПОХА, результаты которого показали, что распространенность данной патологии среди населения достигает 7% (7,9 млн). При этом клинически выраженная сердечная недостаточность СН (II–III функциональный класс (ФК)) диагностируется у 4,5%, а терминальная (IV ФК) – у 2,1% населения [4].

Однако установленные факторы риска (ФР), такие как фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), ФК, коморбидная патология и оптимизация лечения, не полностью объясняют характер и тяжесть течения

СН [5]. Определение биомаркеров, отражающих различные патофизиологические процессы за границами установленных ФР, позволит выявить пациентов с высоким риском неблагоприятного течения сердечно-сосудистых заболеваний [6]. В последние годы исследования сфокусировались на изучении прогностической роли биомаркера ST2 (Suppression of tumorigenicity 2) – члена семейства рецепторов интерлейкина-1, который выполняет роль в регуляции как иммунного, так и противовоспалительного ответов, имея 2 изоформы: циркулирующую в кровотоке (sST2) и мембраносвязанную форму рецептора [7].

Цель данного исследования: изучение роли sST2 в прогнозировании развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) и смертельных исходов у больных ХСН ишемической этиологии в течение 18 [12,5; 35,5] мес. наблюдения.

Материал и методы

Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИИ кардиологии, ТНИМЦ (протокол № 93 от 25 мая 2012 г.). Все больные, включенные в исследование, дали письменное информированное согласие на участие.

Критерий включения: компенсированная ХСН ишемического генеза на фоне оптимальной медикаментозной терапии. Критерии исключения: 1) артериальная гипертензия >180/110 мм рт. ст.; 2) систолическая гипотония <80 мм рт. ст.; 3) атриовентрикулярная (AV) блокада

3-й степени; синдром слабости синусового узла; 4) тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) с высокой легочной гипертензией; 5) менее 6 мес. после острых коронарных событий и инсульта; 6) декомпенсированный сахарный диабет 2-го типа; 7) тяжелое течение бронхиальной астмы, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); 8) печеночная или почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (СКД-EPI) <30 мл/мин/1,73 м³); 9) поражения клапанного аппарата с формированием недостаточности митрального, трикуспидального или аортального клапанов 3-й степени и выше.

Обследованы 48 пациентов с ХСН и ишемической болезнью сердца (ИБС) (93,7% мужчин) с ФВ ЛЖ 43,5 [34,5; 63,5]%, средний возраст – 65,5 [57; 69] лет (табл. 1). В зависимости от медианы исходного уровня sST2 больные ретроспективно разделены на 2 группы: в 1-ю группу включены больные ($n = 22$) с уровнем sST2 < 31,5 нг/мл; во 2-ю группу ($n = 26$) – пациенты с sST2 > 31,5 нг/мл. На момент включения в исследование группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам.

Сывороточные уровни sST2 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с применением набора фирмы Critical Diagnostics Presage® ST2 Assay (США). Сывороточные уровни N-концевого фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP) оценивали методом ELISA с использованием набора Biomedica (Австрия).

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов на момент включения в исследование, абс. (%)

Table 1. Baseline clinical and demographic characteristics of patients, abs. (%)

Показатели Characteristics	1-я группа, sST2 < 31,5 нг/мл Group 1, sST2 < 31.5 ng/mL	2-я группа, sST2 ≥ 31,5 нг/мл Group 2, sST2 ≥ 31.5 ng/mL	p-value
Возраст, лет Age, years	67 [57; 71]	63 [53; 67]	0,084
Мужчины/женщины Men/Women	21 (95,5)/1 (4,5)	24 (92,3)/2 (6,7)	0,653
СН ФК 1–2 AP FC 1–2	9 (40,1)	9 (34,6)	0,710
СН ФК 3–4 AP FC 3–4	13 (59,1)	17 (65,4)	0,822
I–II ФК (по NYHA) FC I–II (NYHA)	11 (50,0)	11 (42,3)	0,790
III ФК (по NYHA) FC III (NYHA)	6 (27,3)	14 (53,8)	0,624
Постинфарктный кардиосклероз Prior myocardial infarction	15 (68,2)	16 (61,5)	0,609
Q-ИМ в анамнезе Prior Q wave myocardial infarction	10 (45,5)	12 (46,2)	0,540
Постинфарктная аневризма ЛЖ Postinfarction LV aneurysm	3 (13,6)	3 (11,5)	0,648
Реваскуляризация миокарда в анамнезе Prior myocardial revascularization	12 (54,5)	16 (61,5)	0,616
ЖЭС IV-V градации по Lown VE IV-V of Lown gradation	4 (18,2)	5 (19,2)	0,766
Гипертоническая болезнь Hypertension	21 (95,5)	23 (88,5)	0,382
Нарушение толерантности к глюкозе Impaired glucose tolerance	3 (13,6)	3 (11,5)	0,827
Сахарный диабет 2-го типа Type 2 diabetes mellitus	2 (9,1)	4 (15,4)	0,511
ЧСС, уд./мин Heart rate, bpm	68 [64; 78]	68 [62,0; 80,0]	0,766
Курение Current smokers	6 (27,3)	9 (34,6)	0,459
Отягощенный семейный анамнез Heredity	9 (40,9)	13 (50,0)	0,528

Примечание: ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, ЛЖ – левый желудочек, СН – стенокардия напряжения, ФК – функциональный класс, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Note: VE – ventricular extrasystole; LV – left ventricle; AP – angina pectoris; FC – functional class, heart rate – heart rate.

Пациенты наблюдались в течение 18 [12,5; 35,5] мес. Критериями неблагоприятного течения ХСН являлись смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, коронарная реваскуляризация (хирургическая, эндоваскулярная) в связи с рестенозом первично имплантированного стента или прогрессированием коронарного атеросклероза, рецидивы стенокардии, прогрессирование ХСН (на 1 и более ФК по NYHA по результатам теста 6-минутной ходьбы), желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) IV–V градации по Lown, развитие фибрилляции предсердий.

Статистический анализ результатов проводили с помощью программ STATISTICA 10.0 и MedCalc 11.5.0.0. Для проверки статистических гипотез при сравнении двух независимых количественных переменных использовали критерий Манна – Уитни, для сравнения двух зависимых переменных – критерий Вилкоксона. Количественные данные представляли в виде медианы (*Me*) и квартильного интервала (*Q75* – 25-й и 75-й процентиля). Для анализа качественных признаков использовали таблицы сопряженности с расчетом критерия χ^2 Пирсона. Качественные данные представляли в виде процентов и абсолютных значений. Для определения «точки отсечения» – cut off уровней sST2 в качестве предиктора неблагоприятных CCC приме-

няли ROC-анализ с расчетом AUC (площади под кривой). Для выявления факторов, оказывающих значимое влияние на течение и прогноз заболевания, производили расчет отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (CI). Критический уровень значимости *p*-value для всех процедур анализа принимали равным 0,05.

Результаты

Установлено, что на момент включения в исследование у больных 1-й группы уровень sST2 составлял 27,27 [23,94; 29,23] нг/мл, что на 33,9% превышало ($p < 0,0000001$) его содержание у пациентов 2-й группы – 41,28 [34,86; 50,17] нг/мл. Лабораторная характеристика больных представлена в таблице 2. Группы были сопоставимы по основным лабораторным показателям.

Терапия, принимаемая пациентами на момент включения в исследование, соответствовала современным рекомендациям [8], а по частоте использования групп лекарственных препаратов для лечения ИБС с ХСН группы также были сопоставимы (табл. 3).

По результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) в 1-й группе ФВ ЛЖ составила 49 [34; 61]%, а во 2-й – 41 [35; 64]% ($p = 0,943$). По основным ЭхоКГ-характеристикам группы не различались (табл. 4).

Таблица 2. Лабораторная характеристика пациентов на момент включения в исследование, *Me* [*Q*₂₅; *Q*₇₅]

Table 2. Baseline laboratory characteristics of patients, *Me* [*Q*₂₅; *Q*₇₅]

Показатели Characteristics	1-я группа, sST2 < 31,5 нг/мл Group 1, sST2 < 31.5 ng/mL	2-я группа, sST2 ≥ 31,5 нг/мл Group 2, sST2 ≥ 31.5 ng/mL	<i>p</i> Mann – Whitney U Test
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	5,9 [5,3; 6,4]	5,7 [5,3; 6,2]	0,959
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	4,2 [3,9; 5,1]	4,6 [3,7; 5,6]	0,563
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	1,2 [1,0; 1,5]	1,5 [1,1; 2,2]	0,192
ЛПНП, ммоль/л Low density lipoproteins, mmol/L	2,3 [2,0; 2,8]	2,5 [1,8; 3,48]	0,623
ЛПВП, ммоль/л High density lipoproteins, mmol/L	1,1 [1,1; 1,3]	1,1 [0,9; 1,3]	0,850
Креатинин, ммоль/л Creatinine, mmol/L	96,0 [79,0; 103,0]	91,5 [83,0; 99,0]	0,850
СКФ, мл/мин/1,73 м ² eGFR, mL/min/m ²	72,0 [65,5; 80,0]	74,4 [60,0; 92,0]	0,644
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	3,7 [3,5; 4,1]	3,7 [3,3; 4,0]	0,401
Растворимый ST2, нг/мл Soluble ST2, ng/mL	27,27 [23,94; 29,23]	41,28 [34,86; 50,17]	< 0,00001
NT-proBNP, пг/мл NT-proBNP, pg/mL	76,71 [63,17; 119,41]	105,68 [51,79; 423,66]	0,358

Примечание: NT-proBNP – N-концевой фрагмент натрийуретического пептида, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, СКФ (CKD-EPI) – скорость клубочковой фильтрации.

Note: NT-proBNP – N-terminal fragment of the natriuretic peptide; eGFR (CKD-EPI) – glomerular filtration rate.

Таблица 3. Анализ терапии пациентов на момент включения в исследование, абс, %

Table 3. Analysis of patient therapy at the time of inclusion in the study, abs. (%)

Показатели Characteristics	1-я группа, sST2 < 31,5 нг/мл Group 1, sST2 < 31.5 ng/mL	2-я группа, sST2 ≥ 31,5 нг/мл Group 2, sST2 ≥ 31.5 ng/mL	<i>p</i> -value
В-блокаторы Beta-blockers	12 (54,5)	13 (50,5)	0,753
иАПФ ACE inhibitors	16 (72,7)	13 (50,0)	0,108
Блокаторы рецепторов ангиотензина II Angiotensin II Receptor Blockers	2 (9,1)	4 (15,4)	0,511

Окончание табл. 3
End of table 3

Показатели Characteristics	1-я группа, sST2 < 31,5 нг/мл Group 1, sST2 < 31.5 ng/mL	2-я группа, sST2 ≥ 31,5 нг/мл Group 2, sST2 ≥ 31.5 ng/mL	p-value
Статины Statins	16 (72,7)	16 (61,5)	0,425
Диуретики Diuretics	7 (31,8)	10 (38,5)	0,631
Антагонисты минералокортикоидов Mineralocorticoid antagonists	3 (13,6)	6 (23,1)	0,403
Антагонисты кальциевых рецепторов Calcium receptor antagonists	5 (22,7)	3 (11,5)	0,300
Антиаритмики Antiarrhythmics	2 (9,1)	5 (19,2)	0,321
Сердечные гликозиды Cardiac Glycosides	1 (4,5)	4 (15,4)	0,220

Примечание: иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Note: ACE – angiotensin converting enzyme inhibitors.

Таблица 4. Анализ структурно-функционального состояния левого желудочка

Table 4. Analysis of the structural and functional state of the left ventricle

Показатели Characteristics	1-я группа, sST2 < 31,5 нг/мл Group 1, sST2 < 31.5 ng/mL	2-я группа, sST2 ≥ 31,5 нг/мл Group 2, sST2 ≥ 31.5 ng/mL	Δ, %	p Mann – Whitney U Test
ФВ ЛЖ, % LVEF, %	49 [34; 61]	41 [35; 64]	–16,3	0,943
ЛП, мм LA, mm	44 [41; 49]	48,5 [43; 54]	+9,3	0,184
КДР, мм EDD, mm	55,75 [51; 62]	54,5 [50,5; 64]	–2,2	0,894
КСР, мм ESD, mm	40,5 [33; 51]	43,5 [33; 54]	+6,9	0,959
КДО, мл EDV, ml	141 [115; 194]	142,5 [117; 208]	+1,0	0,926
КСО, мл ESD, ml	67,5 [43,0; 138,0]	91,5 [43; 139]	+26,2	0,975
МЖП, мм IVS, mm	10,5 [10; 11,5]	11 [10; 12]	–4,5	0,146
ЗСПЖ, мм LVPV, mm	10,0 [10; 11,5]	10,5 [10; 11]	+4,8	0,271
Пик Е, см/с Peak E, cm/sec	67,0 [60; 76]	65,5 [57; 81]	–2,2	0,935
Пик А, см/с Peak A, cm/sec	73,5 [60; 83]	70 [61; 88]	–4,7	0,746
Е/А, ед. E/A, unit	0,89 [0,76; 1,06]	1,01 [0,8; 1,19]	+11,9	0,621
ВИР, мс IRT, ms	110 [95; 115]	115 [110; 120]	+4,3	0,532
КДИ, мл/мин EDl, ml/min	70,9 [59,8; 106]	75,6 [59,8; 107,0]	+6,2	0,996
КСИ, мл/мин ESI, ml/min	36,3 [23,3; 66,6]	49,5 [20,9; 66,2]	+26,7	0,726
Ударный объем, мл PV, mL	73 [66,0; 77,0]	72 [60; 78]	–1,4	0,588
ММ ЛЖ, г LVMM, g	219,0 [186; 246]	242 [199; 329]	+9,5	0,254
ИММ ЛЖ, г/м² LVMMI, g/m²	113 [100; 134]	113 [99; 171]	0	0,615

Примечание: Е/А – отношение ранней (Е) фазы заполнения левого желудочка к предсердному (А) компоненту диастолического заполнения левого желудочка, ВИР – время изоволюмического расслабления, ЗСПЖ – задняя стенка левого желудочка, ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, КСО – конечный систолический объем, КДО – конечный диастолический объем, ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка, пик Е – пик раннего диастолического наполнения, пик А – пик позднего диастолического наполнения.

Note: E/A – ratio of the early (E) phase of left ventricular filling to the atrial (A) component of the left ventricular diastolic filling; IRT – isovolumic relaxation time; LVPW – left ventricular posterior wall; LVMMI – left ventricular myocardial mass index; LVMM – left ventricular myocardial mass; EDD – end-diastolic dimension; ESD – end-systolic dimension; ESV – end-systolic volume; EDV – end-diastolic volume, LVEF – left ventricular ejection fraction; IVS – interventricular septum; peak E – peak of early diastolic filling; peak A – peak late diastolic filling.

В течение 18 мес. проспективного наблюдения среди всех включенных больных ($n = 48$) рецидивы стенокардии возникли у 8 (16,7%) пациентов, повторная реваскуляризация выполнена в 3 (6,2%) случаях, в одном (2,1%) случае диагностирован ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST), прогрессирование ХСН в 5 (10,4%) случаях, развитие фибрилляции предсердий – в 3 (6,2%) случаях, ЖЭС IV–V градации по Lown – в 3 случаях (6,2%), еще в одном (2,1%) случае зафиксировано острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Всего за период наблюдения зарегистрировано 9 (2,8%) смертельных исходов: в 5 (10,4%) случаях – вследствие прогрессирования ХСН, в 2 (4,2%) случаях – по причине развития острого инфаркта миокарда (ОИМ), еще в одном (2,1%) случае – вследствие внезапной сердечной смерти.

По данным ROC-анализа установлено, что у больных ХСН ишемического генеза «точкой отсечения» – cut off, позволяющей с высокой степенью вероятности прогнозировать неблагоприятное течение ХСН с чувствительностью данного критерия 78,9% при специфичности 62,2%, является концентрация sST2 $\geq 33,53$ нг/мл (AUC – 0,719; 95% CI: 0,562–0,845; $p = 0,0059$), рисунок 1.

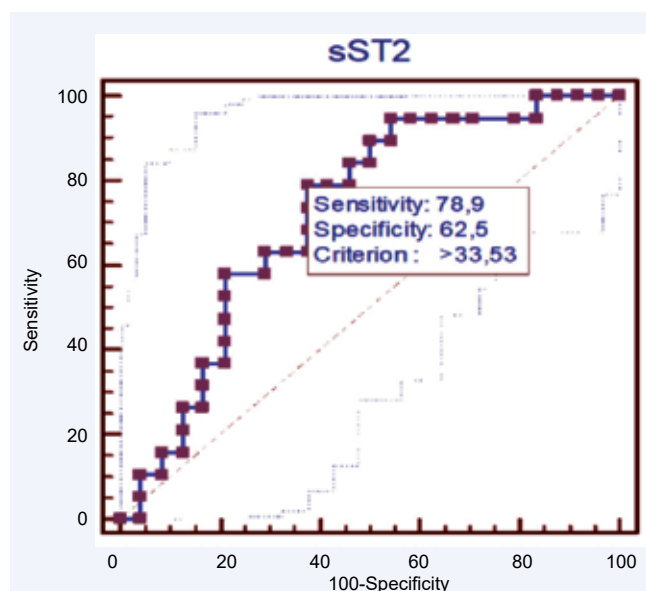


Рис. 1. Чувствительность и специфичность уровней sST2 в стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза (ROC-анализ)

Fig. 1. The sensitivity and specificity of sST2 levels in the risk stratification of adverse cardiovascular events in patients with ischemic heart failure (ROC analysis)

По результатам анализа по Каплану – Майеру (рис. 2) выявлено, что частота наступления неблагоприятных CCC в группах значительно различалась ($p = 0,025$). В группе с sST2 $< 31,5$ нг/мл неблагоприятные CCC зарегистрированы в 9 (40,9%) случаях, а в группе с sST2 $> 31,5$ нг/мл – в 17 (65,4%) случаях ($p = 0,025$).

С учетом высокого уровня годовой смертности от ХСН даже в условиях лечения в специализированном стационаре [9] нами было оценено прогностическое значение растворимого ST2 (sST2) в развитии сердечно-сосудистой смертности у больных ХСН ишемического генеза. В группе с sST2 $< 31,5$ нг/мл смертельные исходы зарегистрированы в 3 (13,6%), а в группе с sST2 $> 31,5$ нг/мл – в 6 (23,7%) случаях ($p = 0,025$).

По данным ROC-анализа установлено, что у больных ХСН ишемического генеза «точкой отсечения» – cut off, позволяющей с высокой степенью вероятности прогнозировать наступление сердечно-сосудистой смерти с чувствительностью данного критерия 77,8% при специфичности 79,4%, является концентрация sST2 $\geq 39,46$ нг/мл (AUC – 0,739; 95% CI: 0,582–0,860; $p = 0,029$), рисунок 3.

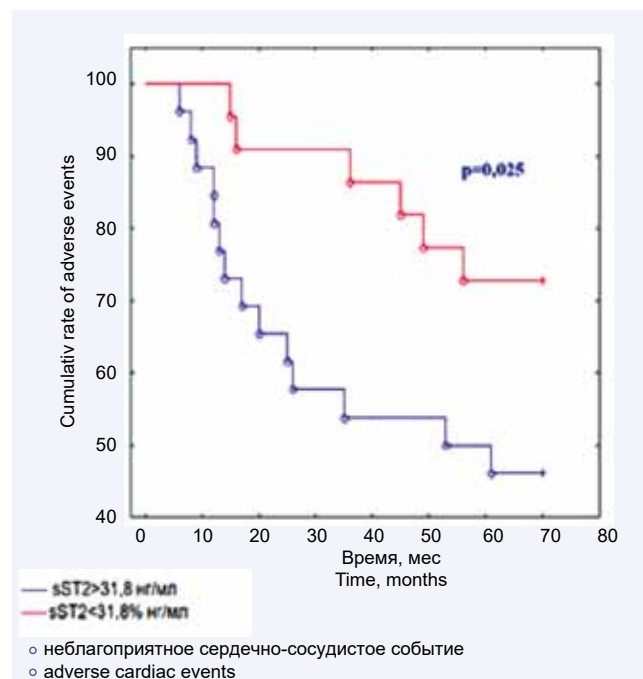


Рис. 2. Кривые Каплана – Майера вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в зависимости от уровня sST2

Fig. 2. Kaplan – Mayer curves of adverse cardiovascular event development probability depending on the level of sST2

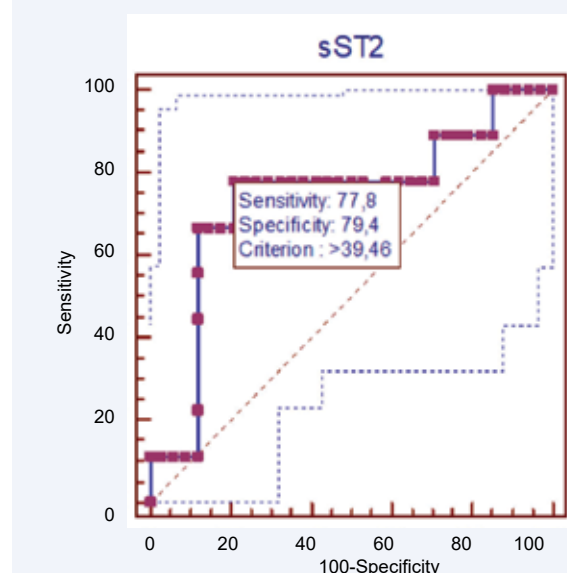


Рис. 3. Чувствительность и специфичность концентрации sST2 в стратификации риска развития смертельных исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза (ROC-анализ)

Fig. 3. The sensitivity and specificity of sST2 levels in the risk stratification of cardiovascular death in patients with ischemic heart failure (ROC analysis)

Обсуждение

На протяжении последних десятилетий сывороточные биомаркеры, отражающие различные патофизиологические пути функционирования организма, активно изучаются в диагностике, оценке эффективности лечения ХСН и прогнозировании неблагоприятных кардиоваскулярных событий. В настоящее время, наряду с уже ставшим «золотым стандартом» NT-proBNP, исследуются новые биомаркеры, которые могут повысить точность прогнозирования неблагоприятного течения СН и смерти от кардиоваскулярных заболеваний [2].

Особый интерес представляют данные по уровням относительно нового биомаркера sST2, лигандом для которого является интерлейкин-33. Согласно результатам крупных многоцентровых исследований, sST2 обладает большей прогностической значимостью в оценке развития сердечно-сосудистой смертности в отличие от уровня NT-proBNP [10].

Прогностическая ценность sST2 как маркера неблагоприятного течения СН со сниженной ФВ ЛЖ (СНнФВ) установлена по результатам многих исследований [11–13]. Полученные нами результаты позволяют также отнести sST2 к важным биомаркерам для оценки отдаленных кардиоваскулярных событий у больных ишемической ХСН, вне зависимости от ФВ ЛЖ, в дополнение к традиционным ФР.

В частности, установлено, что у пациентов с исходным уровнем экспрессии sST2 < 31,5 нг/мл неблагоприятные CCC наступали чаще ($p = 0,025$). По данным ROC-анализа, уровни ST2 $\geq 33,53$ нг/мл и более у пациентов с ишемической ХСН с чувствительностью 78,9% при специфичности 62,2% следует рассматривать в качестве маркера неблагоприятных CCC (AUC – 0,719; 95% CI: 0,562–0,845; $p = 0,0059$).

Наши данные не противоречат результатам крупных международных исследований, показавших прогностическую ценность sST2 (PARADIGM-HF, TRIUMF) в развитии смертности от всех причин и повторных госпитализаций по причине декомпенсации ХСН [14, 15]. В одном из мета-анализов показано, что sST2 был связан с увеличением относительного риска смерти в 1,75 раз от всех причин и в 1,79 раз – для сердечно-сосудистой смерти и являлся предиктором внезапной смерти в исследовании амбулаторных пациентов с СНнФВ [16].

С другой стороны, принимая во внимание высокую смертность больных ХСН, важно своевременно выявлять пациентов с риском развития кардиоваскулярной смерти. Современная терапия является затратной, поэтому поиск более информативных и менее дорогих диагностических тестов становится необходимым для оптимизации тактики лечения. В связи с этим другой основной задачей нашего исследования являлось изучение прогностической роли sST2 в стратификации риска смертельных исходов у больных ХСН ишемического генеза в течение длительного проспективного наблюдения (18 [12,5; 35,5] мес.). В группе с sST2 < 31,5 нг/мл смертельные исходы были ($p = 0,025$) зарегистрированы в 3 (13,6%) случаях, тогда как в группе с sST2 > 31,5 нг/мл – в 6 (23,7%) случаях. По данным анализа «точкой отсечения» – cut off, характеризующей развитие смертельного исхода с чувствительностью данного критерия 77,8% при специфичности 79,4%, является концентрация sST2 39,46 нг/мл (AUC 0,739, 95% CI: 0,582–0,860; $p = 0,029$).

Таким образом, концентрации sST2 можно рассматривать в качестве неинвазивного маркера, который в дополнение к традиционным ФР с высокой точностью позволяет прогнозировать риск декомпенсации ХСН и развития неблагоприятных CCC, включая сердечно-сосудистую смерть.

Литература

- Литвиненко А.А. Тенденции в заболеваемости населения сердечно-сосудистыми заболеваниями. Научное сообщество студентов XXI столетия. Естественные науки: сб. статей по материалам LI междунар. студ. науч.-практ. конф. 2016;4(50). URL: [https://sibac.info/archive/nature/4\(50\).pd](https://sibac.info/archive/nature/4(50).pd).
- Хамитова А.Ф., Дождев С.С., Загидуллин Ш.З., Ионин В.А., Гареева Д.Ф., Загидуллин Н.Ш. Значение сывороточных биомаркеров в прогнозировании развития сердечной недостаточности и смертности. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(1):101–107. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-1-101-107.
- Гарганеева А.А., Бауэр В.А., Борель К.Н. Пандемия XXI века: хроническая сердечная недостаточность – бремя современного общества. Эпидемиологические аспекты. *Сибирский медицинский журнал*. 2014;29(3):8–12. DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-3-8-12.
- Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
- Borlaug B.A., Olson T.P., Lam C.S., Flood K.S., Lerman A., Johnson B.D. et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;56(11):845–854. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.077.
- Pocock S.J., Wang D., Pfeffer M.A., Yusuf S., McMurray J.J., Swedberg K.B. et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2006;27(1):65–75. DOI:10.1093/eurheartj/ehi555.
- Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? *Журнал Сердечная недостаточность*. 2000;1(4):135–138.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;1:7–81. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
- Даниелян М.О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-летнего наблюдения): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001:24.
- Sabatine M.S., Morrow D.A., Higgins L.J., MacGillivray C., Guo W., Bode C. et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117(15):1936–1944. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728022.
- Broch K., Ueland T., Nymo S.H., Kjekshus J., Hulthe J., Muntendam P. et al. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischemic etiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2012;14:268–277. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs006.
- Felker G.M., Fiuzat M., Thompson V., Shaw L.K., Neely M.L., Adams K.F. et al. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure: association with functional capacity and long-term outcomes. *Circ. Heart Fail.* 2013;6(6):1172–1179. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000207.
- Gaggin H.K., Szymonifka J., Bhardwaj A., Belcher A., De Berardinis B., Motiwala S. et al. Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014;2(1):65–72. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.10.005.
- O'Meara E., Prescott M.F., Rouleau J.L., Chiang L.-M., Solomon S.D., Swedberg K. et al. Association between sST2 Levels and Cardiovascular Outcomes and Effect of Sacubitril/Valsartan on sST2 Levels: Results from the PARADIGM-HF Trial. *Journal of Cardiac Failure*. 2016;22(8):29–30.
- Meijers W.C., de Boer R.A., van Veldhuisen D.J., Jaarsma T., Hille-

ge H.L., Maisel A.S. et al. Biomarkers and low risk in heart failure. Data from COACH and TRIUMPH. *Eur. J. Heart Fail.* 2015;17(12):1271–1282. DOI: 10.1002/ehf.407.

16. Pascual-Figal D.A., Ordoñez-Llanos J., Tornel P.L., Vázquez R., Puig

T., Valdés M. et al. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54(23):2174–2179. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.041.

References

1. Litvinenko A.A. Trends in population morbidity of cardiovascular diseases. The scientific community of students of the twenty-first century. Natural sciences: a collection of articles on the materials of the LI international student scientific-practical conference. 2016;4(50) (In Russ.). URL: [https://sibac.info/archive/nature/4\(50\).pd](https://sibac.info/archive/nature/4(50).pd).
2. Hamitova A.F., Rain S.S., Zagidullin S.Z., Ionin V.A., Gareeva D.F., Zagidullin N.S. Serum biomarkers in heart failure and cardiovascular mortality prediction. *Arterial Hypertension.* 2018;24(1):101–107 (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-1-101-107.
3. Garganeeva A.A., Bauer V.A., Borel K.N. The pandemic of the XXI century: chronic heart failure is the burden of the modern society. Epidemiology (literature review). *The Siberian Medical Journal.* 2014;29(3):8–12 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-3-8-12.
4. Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;(8):7–13 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
5. Borlaug B.A., Olson T.P., Lam C.S., Flood K.S., Lerman A., Johnson B.D. et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;56(11):845–854. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.077.
6. Pocock S.J., Wang D., Pfeffer M.A., Yusuf S., McMurray J.J., Swedberg K.B. et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2006;27(1):65–75. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi555.
7. Belenkov Yu.N., Ageev F.T., Mareev V.Yu. Neurohormones and cytokines in heart failure: a new theory of the old disease? *Russian Heart Failure Journal.* 2000;1(4):135–138 (In Russ.).
8. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;1:7–81 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.

9. Danielyan M.O. Prognosis and treatment chronic heart failure (during 20 years): Abstr. dis. ... Cand. Med. Sci. Moscow, 2001:24 (In Russ.).
10. Sabatine M.S., Morrow D.A., Higgins L.J., MacGillivray C., Guo W., Bode C. et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal pro-hormone B-type natriuretic peptide in patients with ST elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2008;117(15):1936–1944. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728022.
11. Broch K., Ueland T., Nymo S.H., Kjekshus J., Hulthe J., Muntendam P. et al. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischemic etiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2012;14:268–277. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs006.
12. Felker G.M., Fiuzat M., Thompson V., Shaw L.K., Neely M.L., Adams K.F. et al. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure: association with functional capacity and long-term outcomes. *Circ. Heart Fail.* 2013;6(6):1172–1179. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000207.
13. Gaggin H.K., Szymonifka J., Bhardwaj A., Belcher A., De Berardinis B., Motiwala S. et al. Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014;2(1):65–72. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.10.005.
14. O'Meara E., Prescott M.F., Rouleau J.L., Chiang L.-M., Solomon S.D., Swedberg K. et al. Association between sST2 Levels and Cardiovascular Outcomes and Effect of Sacubitril/Valsartan on sST2 Levels: Results from the PARADIGM-HF Trial. *Journal of Cardiac Failure.* 2016;22(8):29–30.
15. Meijers W.C., de Boer R.A., van Veldhuisen D.J., Jaarsma T., Hillege H.L., Maisel A.S. et al. Biomarkers and low risk in heart failure. Data from COACH and TRIUMPH. *Eur. J. Heart Fail.* 2015;17(12):1271–1282. DOI: 10.1002/ehf.407.
16. Pascual-Figal D.A., Ordoñez-Llanos J., Tornel P.L., Vázquez R., Puig T., Valdés M. et al. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54(23):2174–2179. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.041.

Информация о вкладе авторов

Гракова Е.В. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Копьева К.В. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Тепляков А.Т. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Сваровская А.В. – анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Огуркова О.Н. – анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Солдатенко М.В. – анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Астафурова О.Э. – анализ и интерпретация данных.

Гарганеева А.А. – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Information on author contributions

Grakova E.V. – the development of concept and design, verification of critical intellectual content, and the final approval of manuscript for publication.

Kopeva K.V. – the development of concept and design, verification of critical intellectual content, and the final approval of manuscript for publication.

Teplakov A.T. – the development of concept and design, verification of critical intellectual content, and the final approval of manuscript for publication.

Svarovskaya A.V. – analysis and interpretation of data and the final approval of manuscript for publication.

Ogurkova O.N. – analysis and interpretation of data and the final approval of manuscript for publication.

Soldatenko M.V. – analysis and interpretation of data and the final approval of manuscript for publication.

Astafurova O.E. – analysis and interpretation of data.

Garganeeva A.A. – verification of critical intellectual content and the final approval of manuscript for publication.

Сведения об авторах

Гракова Елена Викторовна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4019-3735.

E-mail: vgelen1970@gmail.com.

Копьева Кристина Васильевна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, отделение патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2285-6438.

E-mail: Kristin-kop@inbox.ru.

Information about the authors

Elena V. Grakova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4019-3735.

E-mail: vgelen1970@gmail.com.

Kristina V. Kopeva, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2285-6438.

E-mail: Kristin-kop@inbox.ru.

Тепляков Александр Трофимович, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-0721-0038.

E-mail: gev@cardio-tomsk.ru.

Сваровская Алла Владимировна, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, отделение патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-7834-2359.

E-mail: avk@mail.ru.

Огуркова Оксана Николаевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, клиничко-диагностическая лаборатория, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8397-0296.

E-mail: ogurkovaon@mail.ru.

Солдатенко Михаил Владимирович, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение функциональной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-9886-0695.

E-mail: able99@mail.ru.

Астафурова Олеся Эдуардовна, студентка 6-го курса, лечебный факультет, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: Kristin-kop@inbox.ru.

Гарганеева Алла Анатольевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-9488-6900.

E-mail: aag@cardio-tomsk.ru.

Alexander T. Teplyakov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Researcher, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-0721-0038.

E-mail: gev@cardio-tomsk.ru.

Alla V. Svarovskaya, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-7834-2359.

E-mail: avk@mail.ru.

Oksana N. Ogurkova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Clinical and Diagnostic Laboratory, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-8397-0296.

E-mail: ogurkovaon@mail.ru.

Mikhail V. Soldatenko, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Functional Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-9886-0695.

E-mail: able99@mail.ru.

Olesya E. Astafurova, 6-Year Medical Student, Faculty of Medicine, Siberian State Medical University.

E-mail: Kristin-kop@inbox.ru.

Alla A. Garganeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-9488-6900.

E-mail: aag@cardio-tomsk.ru.

 **ElenaV. Grakova**, e-mail: vgelen1970@gmail.com.

 **Гракова Елена Викторовна**, e-mail: vgelen1970@gmail.com.

Received March 11, 2020

Поступила 11.03.2020