Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(3):2676.
doi:10.15829/1728-8800-2021-2676
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Роль стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, и галектина-3 в прогнозировании развития желудочковых тахиаритмий у пациентов с ишемической кардиомиопатией

Атабеков Т. А., Баталов Р. Е., Сазонова С. И., Гусакова А. М., Криволапов С. Н., Хлынин М. С., Попов С. В.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Томск, Россия

Цель. Оценить роль стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (ST-2), и галектина-3 в прогнозировании развития желудочковых тахиаритмий (ЖТА) у пациентов с ишемической болезнью сердца и фракцией выброса левого желудочка <35%.

Материал и методы. В исследование включены 40 пациентов (мужчин — 36 (90,0%), медиана возраста — 64,5 [57,5; 68,5] лет) с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью II и III функционального класса по NYHA, фракцией выброса левого желудочка <35%, показаниями для имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) (первичная профилактика внезапной сердечной смерти). До имплантации ИКД пациентам определяли уровень ST-2 и галектина-3 в сыворотке крови. В течение 18 мес. пациентам проводилась оценка аритмических событий, записанных в памяти ИКД.

Результаты. 1-ю группу составили 10 (25,0%) пациентов, у которых были зарегистрированы эпизоды ЖТА, купированные антитахикардийной стимуляцией или шоком за 18 мес. наблюдения, 2-ю группу — 30 (75,0%) пациентов без эпизодов ЖТА. Было выявлено, что концентрация ST-2 >22,48 нг/мл (p=0,02) и галектина-3 >10,95 нг/мл (p=0,009) соответствовала мотивированным срабатываниям ИКД. Многофакторный ROC-анализ продемонстрировал, что единственным независимым предиктором ЖТА было повышение ST-2 (отношение шансов =1,11; 95% доверительный интервал: 1,01-1,21; p=0,023).

Заключение. Повышение концентрации как ST-2 >22,48 нг/мл, так и галектина-3 >10,95 нг/мл обладает высокой прогностической значимостью в оценке риска развития ЖТА у пациентов с ишемической кардиомиопатией, при многофакторном анализе независимым предиктором ЖТА является повышение ST-2 >22,48 нг/мл.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, желудочковая тахиаритмия, кардиовертер-дефибриллятор, тест 6-минутной ходьбы, ST-2, галектин-3, фракция выброса левого желудочка.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 02/09-2020
Рецензия получена 07/09-2020
Принята к публикации 06/10-2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Атабеков Т. А., Баталов Р. Е., Сазонова С. И., Гусакова А. М., Криволапов С. Н., Хлынин М. С., Попов С. В. Роль стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, и галектина-3 в прогнозировании развития желудочковых тахиаритмий у пациентов с ишемической кардиомиопатией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(3):2676. doi:10.15829/1728-8800-2021-2676

Role of stimulating growth factor 2 and galectin-3 in predicting the ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy

Atabekov T. A., Batalov R. E., Sazonova S. I., Gusakova A. M., Krivolapov S. N., Khlynin M. S., Popov S. V.
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia

Aim. To assess the role of stimulating growth factor 2 (ST-2) and galectin-3 in predicting the ventricular tachyarrhythmias (VTA) in patients with coronary artery disease (CAD) and left ventricular ejection fraction (LVEF) <35%.

Material and methods. The study included 40 patients (men, 36 (90,0%); median age, 64,5 [57,5; 68,5] years) with CAD, NYHA class II-III heart failure, LVEF <35%, indications for implantable cardioverter-defibrillator (ICD) (primary prevention of sudden cardiac death). Prior to ICD implantation, patients were measured for serum ST-2 and galectin-3 levels. For 18 months, patients were assessed for arrhythmic events recorded in the ICD memory.

Results. The 1st group consisted of 10 (25,0%) patients who had VTA episodes, arrested by antitachycardia pacing or shock during 18-month follow-up. The 2nd group consisted of 30 (75,0%) patients without VTA

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: kgma1011@mail.ru
Тел.: +7 (952) 800-26-25

[Атабеков Т. А.* — врач-хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-2645-4142, Баталов Р. Е. — д.м.н., в.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1415-3932, Сазонова С. И. — д.м.н., в.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0003-2799-3260, Гусакова А. М. — к.фарм.н, н.с. отделения функциональной и лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-3147-3025, Криволапов С. Н. — врач по рентген-эндоваскулярным диагностике и лечению отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-8121-8287, Хлынин М. С. — к.м.н., м.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-9885-5204, Попов С. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-9050-4493].

episodes. It was found that ST-2 concentration >22,48 ng/ml (p=0,02) and galectin-3 >10,95 ng/ml (p=0,009) corresponded to appropriate ICD discharge. Multivariate ROC analysis demonstrated that the only independent predictor of VTA was ST-2 elevation (odds ratio, 1,11; 95% CI, 1,01-1,21; p=0,023).

Conclusion. An increase in the concentration of both ST-2 >22,48 ng/ml and galectin-3 >10,95 ng/ml had a high predictive value in assessing the VTA risk in patients with ischemic cardiomyopathy. In multivariate analysis, an increase in ST-2 >22,48 ng/ml was an independent predictor of VTA.

Keywords: sudden cardiac death, ventricular tachyarrhythmia, cardioverter-defibrillator, 6-minute walk test, ST-2, galectin-3, left ventricular ejection fraction.

Relationships and Activities: none.

Atabekov T. A.* ORCID: 0000-0003-2645-4142, Batalov R. E. ORCID: 0000-0003-1415-3932, Sazonova S. I. ORCID: 0000-0003-2799-3260, Gusakova A. M. ORCID: 0000-0002-3147-3025, Krivolapov S. N. ORCID: 0000-0001-8121-8287, Khlynin M. S. ORCID: 0000-0002-9885-5204, Popov S. V. ORCID: 0000-0002-9050-4493.

*Corresponding author:
kgma1011@mail.ru

Received: 02/09-2020
Revision Received: 07/09-2020
Accepted: 06/10-2020

For citation: Atabekov T. A., Batalov R. E., Sazonova S. I., Gusakova A. M., Krivolapov S. N., Khlynin M. S., Popov S. V. Role of stimulating growth factor 2 and galectin-3 in predicting the ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2676. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2676

ВСС — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал, ЖТА — желудочковые тахиаритмии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИКМП — ишемическая кардиомиопатия, ИМ — инфаркт миокарда, КДИ — конечно-диастолический индекс, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСИ — конечно-систолический индекс, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, СДПЖ — систолическое давление в ПЖ, СН — сердечная недостаточность, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, AUC — площадь под кривой, NYHA — New-York Heart Association, ST-2 — стимулирующий фактора роста, экспрессируемый геном 2.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из 5 ведущих причин инвалидизации и смерти [1]. ИБС служит причиной развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у 70% пациентов. Ишемическое повреждение миокарда с последующей дисфункцией и ремоделированием левого желудочка (ЛЖ), а также гибернация миокарда — основные механизмы развития сердечной недостаточности (СН) у больных ИБС. Развитие ишемической кардиомиопатии (ИКМП), на долю которой приходится 11-13% среди всех случаев кардиомиопатий, нередко является финальной стадией заболевания с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС). Использование имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) позволяет снизить риск ВСС у данной категории больных [2]. Отбор пациентов для имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС в большей части проводится на основании результатов оценки функционального класса (ФК) СН по классификации NYHA (New-York Heart Association) и систолической функции ЛЖ. Неоценимое влияние ИКД на риск развития ВСС доказано результатами серии крупных рандомизированных исследований, метаанализ которых показал снижение показателя смертности от всех причин на 25%. В то же время установлено, что срабатывания ИКД на протяжении 5 лет наблюдения регистрируются лишь у 15-25% пациентов [3]. При этом в большей степени ИКД не срабатывает у тех пациентов, которым аппарат был установлен с целью первичной профилактики ВСС [3]. Все эти факты указывают на необходимость совершенствования стратификации риска и поиска новых критериев отбора для имплантации ИКД.

Поскольку при ИКМП происходят не только стойкие нарушения насосной функции сердца, но и компенсаторной активации прессорного и депрессорного звеньев системы нейрогуморальной регуляции, можно полагать, что оценка концентрации биомаркеров в крови, отражающих степень активации отдельных компенсаторных систем организма, позволит стратифицировать риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в частности, жизнеугрожающих желудочковых аритмий, и оценивать прогноз больных с этой тяжелой патологией. Определение уровня таких биомаркеров фиброза и воспаления миокарда, как стимулирующий фактора роста, кодируемый геном 2 (ST-2), и галектин-3, представляется перспективным направлением. Растворимый ST-2 — биомаркер фиброза, воспаления и сердечного стресса, включенный в руководство ACCF/AHA (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association) (2013г) для стратификации риска у пациентов с СН [4]. Этот биомаркер принадлежит к семейству интерлейкиновых рецепторов, секретируется в кровь и, ингибируя передачу сигнала, выполняет функцию рецептора для интерлейкина-33. Концентрация ST-2 в крови увеличивается при различных патологиях, таких как воспалительные заболевания и кардиопатии, и считается ценным прогностическим маркером в обоих случаях [5]. Sabatine M, et al. в 2008г показали, что у 1200 пациентов с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST, определение концентрации ST-2 имело высокое прогностическое значение для оценки риска смерти в течение 30 сут.

ИМ [6]. В то же время в другом исследовании было выявлено, что ST-2 не улучшал долгосрочный прогноз сердечно-сосудистых событий, включая СН или смертность от всех причин [7].

Галектин-3 представляет собой растворимый β-галактозидаза-связывающий гликопротеин, высвобождаемый активированными сердечными макрофагами [8]. Этот маркер фиброза в норме обнаруживается в различных клетках эпителия многих органов, воспалительного инфильтрата, в т.ч. и макрофагов, а также в купферовских и дендритных клетках. Уровень галектина-3 повышается при воспалительных и пролиферативных процессах. В исследовании Mueller T, et al. было показано, что галектин-3, наряду с ST-2, были одинаково полезны для прогнозирования риска смерти от всех причин в течение года у пациентов с острой СН [9].

В настоящее время ST-2 и галектин-3 активно изучаются у больных ИБС ввиду их высокой потенциальной прогностической значимости. При этом их роль в развитии жизнеугрожающих аритмий пока мало изучена [10]. В этой связи исследование уровня биомаркеров воспаления и фиброза миокарда является актуальным.

Целью исследования была оценка роли ST-2 и галектина-3 в прогнозировании развития желудочковых тахиаритмий (ЖТА) у пациентов с ИБС и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ <35%.

Материал и методы

Исследование было клиническим открытым проспективным и проведено на базе отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии Томского НМИЦ. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека”. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при НИИ кардиологии. Пациентами, включенными в исследование, подписано информированное согласие на участие.

Критерии включения пациентов в исследование: больные ИБС, ХСН II и III ФК по NYHA, ФВ ЛЖ <35%, находящиеся на оптимальной медикаментозной терапии, с прогнозируемой продолжительностью жизни не <1 года, перенесенным ИМ давностью >6 нед. и показаниями для имплантации ИКД в целях первичной профилактики ВСС.

Критерии невключения в исследование: наличие противопоказаний для имплантации ИКД, кандидаты на кардиоресинхронизирующую терапию, тяжелая сопутствующая патология или тяжелые когнитивные расстройства, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий без реваскуляризации, кандидаты на трансплантацию сердца.

В исследование включено 40 пациентов, соответствовавших критериям включения. Основной диагноз заболевания устанавливался по общепринятым критериям на основании данных стандартных клинико-инструментальных исследований: тест 6-минутной ходьбы (ТШХ), электрокардиография, эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой показателей внутрисердечной гемодинамики, холтеровское мониторирование электрокардиограммы и коронаровентрикулография, и лабораторной диагностики: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (креатинин, мочевина, глюкоза, печеночные ферменты, натрий, калий), липидный спектр, определение уровня ST-2 и галектина-3. Все больные получали базисную терапию в соответствии с современными рекомендациями.

Оценку тяжести СН проводили с использованием критериев NYHA с определением ТШХ. Для анализа использовалась дистанция ходьбы (м) и ФК NYHA, которому она соответствовала:

— >551 м — пациент не имеет признаков СН;
— 426-550 м — относится к I ФК;
— 301-425 м — относится к II ФК;
— 151-300 м — относится к III ФК;
— <150 м — относится к IV ФК.

Для определения уровня ST-2 и галектина-3 проводили забор крови натощак из локтевой вены методом венопункции в специальную стерильную вакуумную систему “BD Vacutainer®” с активатором свертывания. Полученные образцы крови инкубировали при комнатной температуре 30-45 мин, после чего в течение 15 мин центрифугировали при 3000 об/мин. Полученную сыворотку декантировали в одноразовые пластиковые пробирки, замораживали и хранили при — 40° С. Для количественного измерения концентрации стимулирующего фактора роста ST-2 в сыворотке крови использовали набор “Presage® ST2 Assay” (Critical Diagnostics, США), основанный на “сэндвич” иммуноферментном анализе в микропланшетном формате. Результаты измерения выражали в нг/мл. Определение концентрации галектина-3 выполняли методом твердофазного конкурентного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы “Human Galectin-3 Platinum ELISA” (Bender MedSystems GmbH, Австрия). Результаты измерения выражали в нг/мл. Измерение оптических плотностей, построение калибровочных графиков, оценку и учет результатов количественного содержания всех определяемых показателей проводили с помощью микропланшетного ридера “Infinite F50” и программного обеспечения “Magellan Tracker” (Австрия).

ЭхоКГ с оценкой показателей внутрисердечной гемодинамики проводили на ультразвуковом аппарате “Philips HD15 PureWave” (Нидерланды). Исследования проводились из стандартных ЭхоКГ позиций с определением размеров левого предсердия, правого желудочка (ПЖ), толщины межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, конечно-систолического размера (КСР) ЛЖ, конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ, конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ, конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ, индекса массы миокарда, ФВ ЛЖ, систолического давления в ПЖ (СДПЖ), ударного объема, конечно-систолического индекса (КСИ), конечно-диастолического индекса (КДИ), индекса левого предсердия и индекса правого предсердия. Оценивали функции митрального, трикуспидального и аортального клапанов, а также сократимость ПЖ и ЛЖ.

После проведения клинико-инструментальной диагностики всем пациентам имплантировали ИКД. Срок

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=40)

Показатель	Первая группа (n=10)	Вторая группа (n=30)	p
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	54,0 [54,0; 67,0]	66,0 [60,0; 70,0]	0,137
Мужчины, n (%)	10 (100,0)	26 (86,6)	0,542
ИМ в анамнезе, n (%)	10 (100,0)	30 (100,0)	0,987
СКА в анамнезе, n (%)	4 (40,0)	14 (46,6)	0,766
СН:			
ФК II по NYHA, n (%)	6 (60,0)	16 (53,3)	0,766
ФК III по NYHA, n (%)	4 (40,0)	14 (46,7)	0,766
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	4 (40,0)	8 (26,6)	0,542
QRS, мс, Me [Q1; Q3]	120 [110; 120]	110 [100; 120]	0,122
QTc, мс, Me [Q1; Q3]	420 [400; 440]	430 [410; 460]	0,501
Сопутствующая патология			
Гипертоническая болезнь, n (%)	10 (100,0)	30 (100,0)	0,987
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	4 (40,0)	10 (33,3)	0,766
Ожирение, n (%)	4 (40,0)	4 (13,3)	0,217
Дислипидемия, n (%)	4 (40,0)	14 (46,7)	0,766
СКФ, мл/мин/1,73 м^2, Me [Q1; Q3]	89,0 [77,0; 96,0]	72,0 [30,0; 35,0]	0,137
Принимаемые лекарства			
Бета-адреноблокаторы, n (%)	10 (100,0)	30 (100,0)	0,987
иАПФ, n (%)	10 (100,0)	24 (80,0)	0,356
ААП III класса, n (%)	6 (60,0)	12 (40,0)	0,987
АРА II, n (%)	0 (0)	6 (20,0)	0,356
Статины, n (%)	10 (100,0)	30 (100,0)	0,987
Антагонисты альдостерона, n (%)	4 (40,0)	18 (60,0)	0,356
Петлевые диуретики, n (%)	6 (60,0)	12 (40,0)	0,356
Антикоагулянты, n (%)	4 (40,0)	8 (26,6)	0,542
Аспирин, n (%)	8 (80,0)	22 (73,3)	0,766
Клопидогрел, n (%)	6 (60,0)	8 (26,6)	0,122
ГГП, n (%)	4 (40,0)	10 (33,3)	0,766

Примечание: ААП — антиаритмические препараты, АРА II — антагонисты рецепторов ангиотензина II, ГГП — гипогликемические препараты, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, СКА — стентирование коронарных артерий, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, NYHA — New-York Heart Association.

наблюдения за пациентами составил 18 мес. с контрольными визитами через 6, 12 и 18 мес. Во время контрольных визитов проводили детальный опрос пациента, физикальный осмотр и оценку аритмологических событий, записанных в памяти ИКД, а также проверку параметров работы системы ИКД-электрод. Конечной точкой исследования была ЖТА, купированная антитахикардийной стимуляцией желудочков или шоковым срабатыванием ИКД. Сравнивали клинико-инструментальные (ТШХ, ЭхоКГ) и биохимические (уровни ST-2 и галектина-3) показатели между группами.

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0, StatSoft, USA. Для оценки нормальности распределения признака использовали критерий Шапиро-Уилка. Вычисляли медиану (Me) и квартили [Q_1, Q_3]. Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Манна-Уитни для независимых выборок. Для оценки корреляционных связей между парами количественных признаков использовали ранговый непараметрический коэффициент Спирмена. Для сравнительной оценки информативности неинвазивных методов диагностики использовали однофакторный (с расчетом индекса Юдена) и многофакторный ROC-анализ и логистическую регрессию, выполненные с помощью пакета программ MedCalc stastical software. Оценку доли пациентов, у которых не произошло событие (функция выживания), для любого момента времени в течение всего периода наблюдения проводили с применением метода Каплана-Мейера, для оценки значимости различий в выживаемости двух групп использовали непараметрический критерий Гехана-Уилкоксона. При уровне значимости $p<0,05$ считали, что сравниваемые группы статистически значимо различаются по исследуемому показателю.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов. Ретроспективно, в зависимости от наличия эпизодов ЖТА, пациенты были распределены в 2 группы. Первую группу составили пациенты (n=10), у которых были зарегистрированы эпизоды

Таблица 2

Клинико-инструментальные и лабораторные показатели

Показатель	Первая группа (n=10) Me [Q1; Q3]	Вторая группа (n=30) Me [Q1; Q3]	p
ТШХ, м	315,0 [200,0; 366,0]	300,0 [175,0; 350,0]	0,766
Левое предсердие, мм	51,0 [42,0; 54,0]	47,0 [40,0; 50,0]	0,137
ПЖ, мм	27,0 [24,0; 28,0]	26,0 [23,0; 28,0]	0,542
МЖП, мм	10,0 [9,7; 10,0]	9,5 [9,0; 10,5]	0,174
Задняя стенка ЛЖ, мм	10,0 [9,0; 10,0]	9,0 [9,0; 10,0]	0,542
КДР ЛЖ, мм	63,0 [58,0; 63,0]	61,0 [58,0; 64,0]	0,863
КСР ЛЖ, мм	53,0 [51,0; 56,0]	50,0 [48,0; 53,0]	0,194
КДО ЛЖ, мл	174,0 [157,0; 192,0]	170,0 [154,0; 200,0]	0,814
КСО ЛЖ, мл	118,0 [113,0; 131,0]	115,0 [95,0; 130,0]	0,425
КСИ, мл/м^2	65,2 [59,1; 81,0]	59,2 [45,8; 65,9]	0,194
КДИ, мл/м^2	100,4 [78,7; 117,4]	87,0 [67,5; 100,4]	0,325
ИЛП, мл/м^2	48,9 [48,9; 55,8]	53,4 [48,5; 70,9]	0,584
ИПП, мл/м^2	37,0 [37,0; 38,4]	38,8 [38,1; 71,7]	0,122
Ударный объем, мл	61,0 [49,0; 61,0]	54,0 [48,0; 64,0]	0,912
ИММ, г/м^2	99,0 [95,0; 129,0]	105,0 [102,0; 116,0]	0,673
СДПЖ, мм рт.ст.	35,0 [27,0; 41,0]	33,0 [26,0; 47,0]	0,542
ФВ ЛЖ, %	32,0 [31,0; 35,0]	33,0 [30,0; 35,0]	0,863
ST-2, нг/мл	29,00 [25,64; 41,12]	22,81 [21,28; 29,65]	0,021
Галектин-3, нг/мл	12,74 [11,49; 16,54]	12,05 [8,78; 15,57]	0,094

Примечание: ИММ — индекс массы миокарда, ИЛП — индекс левого предсердия, ИПП — индекс правого предсердия, КДИ — конечно-диастолический индекс, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСИ — конечно-систолический индекс, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЖ — правый желудочек, СДПЖ — систолическое давление в ПЖ, ФВ — фракция выброса, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ST-2 — стимулирующий фактора роста, экспрессируемый геном 2.

ЖТА, купированные антитахикардийной стимуляцией желудочков или шоковым срабатыванием ИКД, после имплантации устройства в течение 18 мес. наблюдения, вторую группу составили пациенты (n=30) без эпизодов ЖТА. Сравнительный анализ основных показателей представлен в таблице 1. Медиана возраста пациентов составила 64,5 [57,5; 68,5] лет, 36 (90,0%) были мужчины. Медиана возраста больных из первой группы (с ИКД-терапией) составила 54,0 года, второй группы (без ИКД-терапии) — 66,0 лет (p=0,137). 100% больных первой группы и 86,6% второй группы были мужчины (p=0,542). Межгрупповых статистически значимых различий по основной и сопутствующей патологии, частоте назначения лекарственных препаратов установлено не было. По основным показателям группы были сопоставимы.

Сравнительный анализ результатов ТШХ значимых отличий между первой и второй группой не выявил: 315,0 [200,0; 366,0] м и 300,0 [175,0; 350,0] м (p=0,766), соответственно (таблица 2). При сравнении показателей ЭхоКГ и уровня галектина-3 до имплантации ИКД достоверных различий между группами также выявлено не было (таблица 2). Единственный показатель, по которому группы достоверно различались, был уровень ST-2: в первой группе он составил 29,00 [25,64; 41,12] нг/мл, а во второй — 22,81 [21,28; 29,65] нг/мл (p=0,021).

Данные по эпизодам ЖТА в контрольные визиты. Осложнений в ранний и поздний послеоперационные периоды не зарегистрировано. За 18 мес. наблюдения дисфункции системы ИКД-электрод не зарегистрировано. Через 6 мес. была проведена плановая проверка параметров работы ИКД. По записи эндограмм у 6 (15,0%) пациентов выявлены пароксизмы ЖТА, купированные ИКД-терапией, в частности антитахикардийной стимуляцией желудочка. У остальных 34 (85,0%) пациентов к 6 мес. наблюдения ИКД-терапии документировано не было. Через 12 мес. после имплантации ИКД еще у 4 пациентов зарегистрированы пароксизмы ЖТА, купированные ИКД-терапией (антитахикардийная стимуляция желудочка, шоковые срабатывания ИКД). К данному сроку наблюдения общее число пациентов с ИКД-терапией составило 10 (25,0%), без ИКД-терапии — 30 (75,0%).

Корреляционный анализ. По результатам корреляционного анализа показателей внутрисердечной гемодинамики и концентрации в сыворотке крови ST-2 и галектина-3 в первой группе установлено, что концентрация ST-2 имела высокой силы прямую корреляцию с КСО ЛЖ (r=0,900; p<0,001),

Таблица 3

Парное сравнение ROC-кривых

	РП	СКО	95% ДИ	p
ST-2 ~ галектин-3	0,0667	0,0967	-0,123-0,256	0,491
ST-2 ~ КДО ЛЖ	0,220	0,0958	0,0382-0,402	0,017
ST-2 ~ КСО ЛЖ	0,160	0,0689	0,0250-0,295	0,021
ST-2 ~ КСР ЛЖ	0,107	0,107	-0,102-0,316	0,317
ST-2 ~ ФВ ЛЖ	0,213	0,0819	0,0528-0,374	0,009
Галектин-3 ~ КДО ЛЖ	0,153	0,134	-0,108-0,415	0,251
Галектин-3 ~ КСО ЛЖ	0,0933	0,123	-0,147-0,334	0,446
Галектин-3 ~ КСР ЛЖ	0,0400	0,145	-0,245-0,325	0,782
Галектин-3 ~ ФВ ЛЖ	0,147	0,0883	-0,0264-0,320	0,096
КДО ЛЖ ~ КСО ЛЖ	0,0600	0,0576	-0,0529-0,173	0,297
КДО ЛЖ ~ КСР ЛЖ	0,113	0,0526	0,0103-0,216	0,031
КДО ЛЖ ~ ФВ ЛЖ	0,00667	0,131	-0,249-0,263	0,959
КСО ЛЖ ~ КСР ЛЖ	0,0533	0,0635	-0,0711-0,178	0,401
КСО ЛЖ ~ ФВ ЛЖ	0,0533	0,0950	-0,133-0,240	0,561
КСР ЛЖ ~ ФВ ЛЖ	0,107	0,125	-0,138-0,352	0,393

Примечание: ДИ — доверительный интервал, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, РП — разность площадей, СКО — среднеквадратическая ошибка, ФВ — фракция выброса.

средней силы с КДО ЛЖ (r=0,700; p=0,024), КСР ЛЖ (r=0,700; p=0,024) и обратную корреляцию средней силы с ФВ ЛЖ (r=-0,666; p=0,035). Также была выявлена средней силы обратная корреляция между концентрацией галектина-3 и ФВ ЛЖ (r= -0,666; p=0,035). Во второй группе было установлено, что концентрация ST-2 имела слабой силы прямую корреляцию с КСО ЛЖ (r=0,498; p=0,005), КСР ЛЖ (r=0,380; p=0,038) и обратную корреляцию средней силы с ФВ ЛЖ (r=-0,508; p=0,004). Кроме того, в данной группе была выявлена средней силы прямая корреляция между концентрацией галектина-3 с КСО ЛЖ (r=0,621; p<0,005), слабой силы с КДО ЛЖ (r=0,407; p=0,025) и с КСР ЛЖ (r=0,405; p=0,026).

Предикторы ЖТА. По результатам однофакторного ROC-анализа среди показателей ТШХ, ЭхоКГ и биохимических маркеров, было выявлено 2 независимых предиктора ЖТА с пороговыми значениями. Так, было показано, что увеличение концентрации ST-2 >22,48 нг/мл (площадь под кривой (AUC) =0,747; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,266-0,600; чувствительность (Sen) =100,00; специфичность (Spe) =46,67; p=0,003) и галектина-3 >10,95 нг/мл (AUC =0,680; 95% ДИ: 0,266-0,633; Sen =100,00; Spe =46,67; p=0,044) соответствовало наличию ЖТА (рисунок 1).

Парное сравнение ROC-кривых для концентрации ST-2, галектина-3, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, КСР ЛЖ и ФВ ЛЖ выявило, что AUC ST-2 была самой большой и достоверно отличалась от AUC для КДО ЛЖ (p=0,017), КСО ЛЖ (p=0,02) и ФВ ЛЖ (p=0,009) (таблица 3).

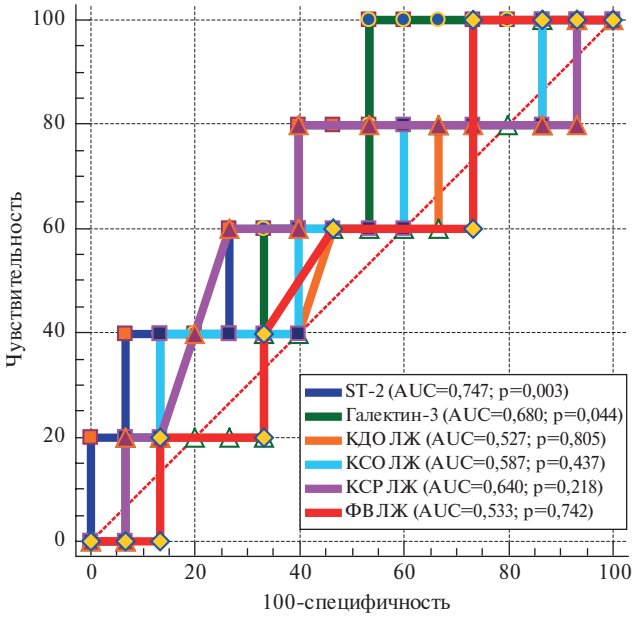

Рис. 1 Сравнение ROC-кривых концентрации ST-2, галектина-3, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, КСР ЛЖ и ФВ ЛЖ.

Примечание: КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, РП — разность площадей, СКО — среднеквадратическая ошибка, ФВ — фракция выброса, ST-2 — стимулирующий фактора роста, экспрессируемый геном 2. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Многофакторный анализ с включением таких переменных как пол, возраст, ТШХ, ФК ХСН, длительность QRS, корригированный интервал QT, показатели внутрисердечной гемодинамики, уровень общего холестерина, концентрация ST-2 и га-

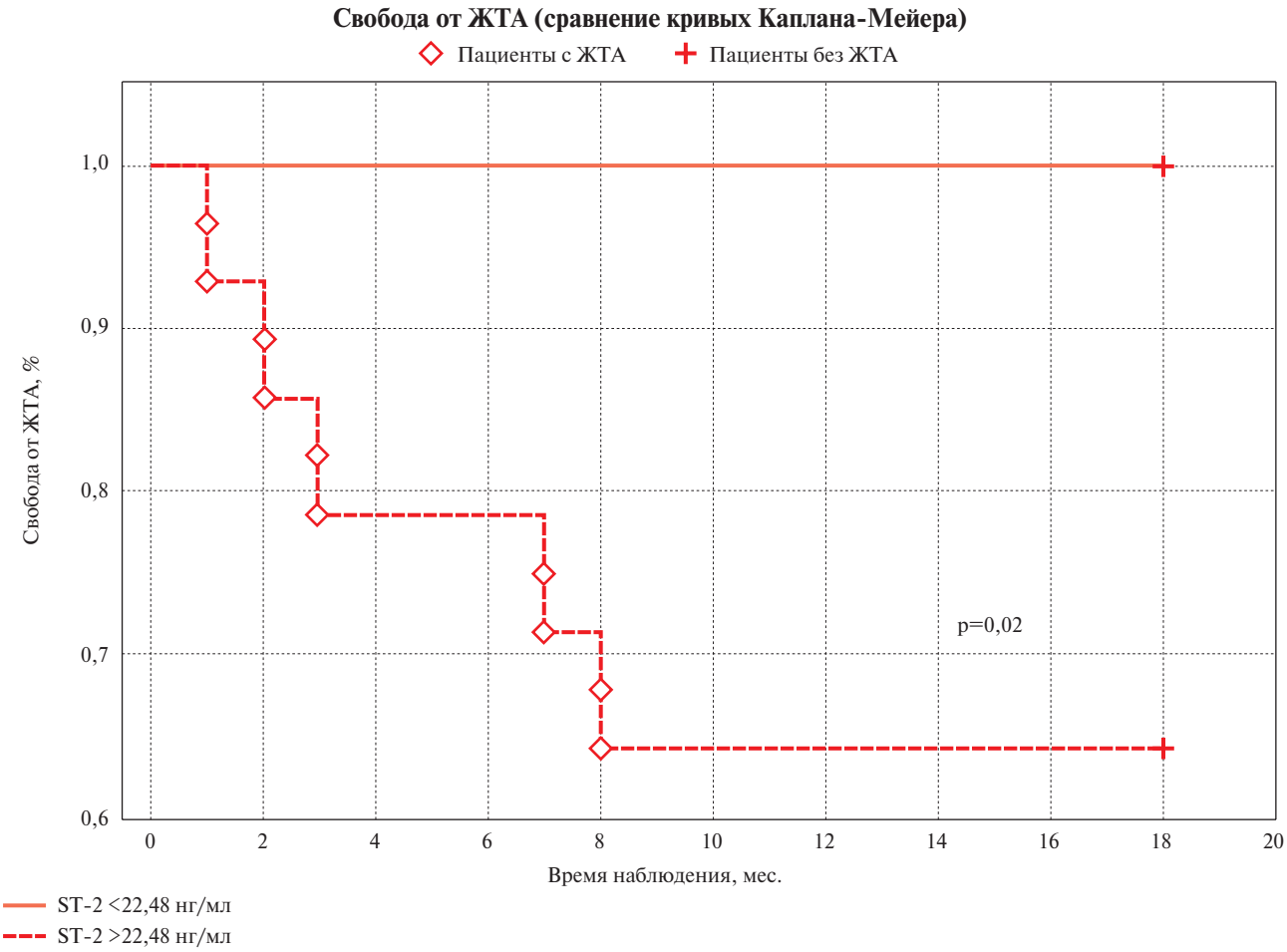

Рис. 2 Сравнение кривых Каплана-Мейера (свобода от ЖТА) у пациентов с ИКМП. Количество ЖТА было достоверно ниже у пациентов с концентрацией ST-2 <22,48 нг/мл.

Примечание: ST-2 — стимулирующий фактора роста, экспрессируемый геном 2.

лектина-3, выявил, что достоверным предиктором ЖТА оказалось увеличение ST-2 (отношение шансов (ОШ) =1,11; 95% ДИ: 1,01-1,21; p=0,023).

Анализ кривых Каплана-Мейера также показал, что возрастание концентраций ST-2 >22,48 нг/мл (p=0,02) и галектина-3 >10,95 нг/мл (p=0,009) достоверно увеличивало риск развития ЖТА (рисунки 2 и 3).

Обсуждение

Поиск предикторов развития ЖТА у пациентов с ИКМП является актуальной проблемой. Исследования эффективности использования ИКД у пациентов, которым устройство было имплантировано в целях первичной профилактики ВСС, свидетельствуют о том, что общепринятые критерии отбора, в особенности оценка ФВ ЛЖ, недостаточны для выявления больных с высоким риском развития желудочковых аритмий [3]. По результатам нашего исследования, при однофакторном анализе, независимыми предикторами ЖТА оказались биохимические маркеры фиброза и воспаления миокарда. Так, было выявлено, что увеличение концентрации ST-2 >22,48 нг/мл (p=0,003) и галектина-3 >10,95 нг/мл (p=0,044) являются независимыми предикторами ЖТА. Но, ввиду того, что у пациентов с ИБС, перенесенным ИМ, сниженной систолической функцией ЛЖ и ХСН в основе заболевания лежит множество факторов, дополнительно проведенный многофакторный анализ выявил, что среди всех показателей клинико-инструментальных методов исследования, лишь увеличение концентрации ST-2 (ОШ =1,11; 95% ДИ: 1,01-1,21; p=0,023) явилось независимым предиктором ЖТА. Литературные данные о применении показателей маркеров фиброза и воспаления, таких как ST-2 и галектин-3, в прогнозе развития ЖТА и обоснованной ИКД-терапии у пациентов с ИКМП единичны. Так, по данным Pascual-Figal et al., увеличение концентрации ST-2 >15 нг/мл было независимым предиктором ВСС (ОШ =4,56; 95% ДИ: 1,31-1,59; p=0,017) [11]. В то же время в субанализе исследования MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial — Cardiac Resynchronization

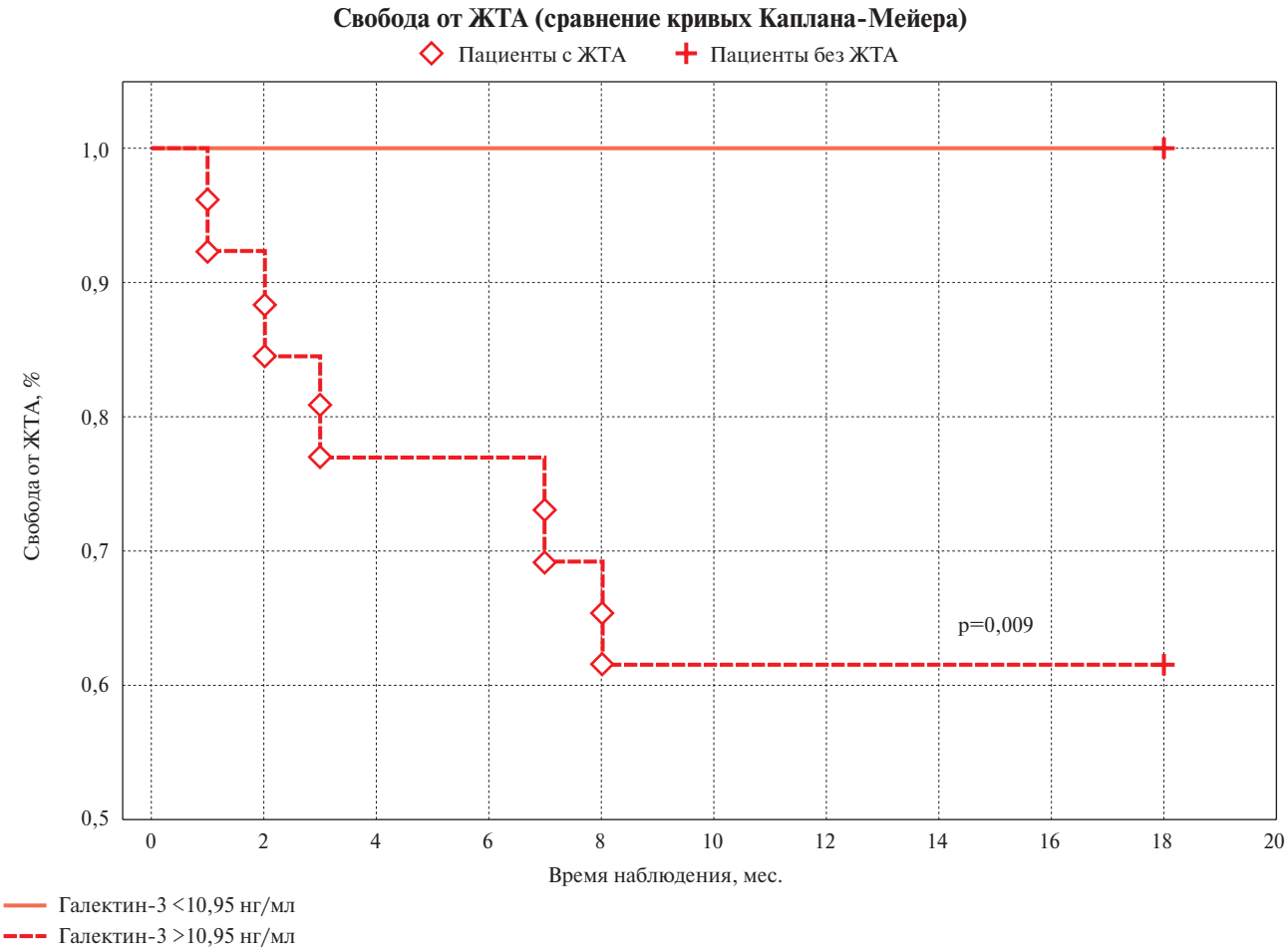

Рис. 3 Сравнение кривых Каплана-Мейера (свобода от ЖТА) у пациентов с ИКМП. Количество ЖТА было достоверно ниже у пациентов с концентрацией галектина-3 <10,95 нг/мл.

Therapy) увеличение ST-2 >35 нг/мл явилось независимым предиктором сердечной смерти или устойчивого пароксизма ЖТА [12]. Важно отметить, что лишь у 50% пациентов в данном исследовании была диагностирована ИКМП, и данная неоднородность структуры основного заболевания могла отразиться на конечных результатах.

Имеющиеся в литературе данные в основном посвящены прогнозированию сердечно-сосудистых событий, таких как СН [4, 5]. Bayes-Genis A, et al. показали, что при сравнении биомаркеров фиброза ST-2 и галектина-3 у пациентов с ХСН, повышение уровня ST-2 имеет больший прогностический вклад, чем галектина-3 [8]. По данным исследования Mozos I, et al., проведенного у пациентов с почечной недостаточностью, увеличение концентраций растворимого ST2 и галектина-3 может отражать наличие фиброза почек и сердца, что может быть связано с повышенным риском развития аритмий [13]. Ряд клинических исследований свидетельствует о том, что у больных со сниженной ФВ ЛЖ отмечается достоверное увеличение уровня галектина-3 вне зависимости от этиологии ХСН, что позволяет рассматривать его в качестве маркера этой патологии [14]. По результатам настоящего исследования у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ и большими объемно-размерными показателями ЛЖ выявлены более высокие концентрации ST-2 и галектина-3. В первой группе увеличение объемно-размерных показателей внутрисердечной гемодинамики соответствовало повышенной концентрации ST-2. Была выявлена прямая корреляционная связь концентрации ST-2 с КСО ЛЖ (r=0,900; p<0,001), КДО ЛЖ (r=0,700; p=0,024), КСР ЛЖ (r=0,700; p=0,024). В то время как, снижение ФВ ЛЖ в данной группе соответствовало повышенной концентрации ST-2 (r=-0,666; p=0,035) и галектина-3 (r=-0,666; p=0,035). Во второй группе увеличение концентрации ST-2 коррелировало с КСО ЛЖ (r=0,498; p=0,005), КСР ЛЖ (r=0,380; p=0,038) и ФВ ЛЖ (r=-0,508; p=0,004), а увеличение концентрации галектина-3 было связано с увеличением КСО ЛЖ (r=0,621; p<0,005), КДО ЛЖ (r=0,407; p=0,025) и КСР ЛЖ (r=0,405; p=0,026). Данная

прямая корреляционная связь между увеличением объемно-размерных показателей с повышенной концентрацией биохимических маркеров фиброза и воспаления, а также обратная корреляция между снижением систолической функции левого желудочка и повышением концентрации ST-2 и галектина-3 свидетельствует о прогрессировании ХСН.

Таким образом, повышение концентрации биохимических маркеров фиброза и воспаления миокарда играют важную прогностическую роль в прогнозировании жизнеугрожающих аритмий. Повышение концентрации ST-2 и галектина-3 можно рассматривать в качестве неинвазивных прогностических маркеров ЖТА у пациентов с ишемической кардиомиопатией. Увеличение ST-2 обладает более высокой прогностической значимостью для стратификации риска развития ЖТА у данной категории пациентов. Дальнейший анализ и использование данных о взаимосвязи биохимических маркеров фиброза и воспаления миокарда с показателями внутрисердечной гемодинамики будет способствовать повышению эффективности ранней диагностики ХСН у пациентов с ИКМП.

Ограничения исследования. Исследование носит одноцентровый характер, небольшой объем выборки и ограниченный срок наблюдения, что может в некоторой степени снижать ценность полученных результатов.

Заключение

У пациентов с ИБС и фракцией выброса ЛЖ <35% увеличение концентраций ST-2 >22,48 нг/мл и галектина-3 >10,95 нг/мл является прогностическим маркером ЖТА. Увеличение концентрации ST-2 является независимым предиктором ЖТА у этой категории пациентов.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Oganov RG, Gerasimenko NF, Pogosova GV, et al. Cardiovascular prevention: development strategies. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(3):5-7. (In Russ.) Оганов Р. Г., Герасименко Н. Ф., Погосова Г. В. и др. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: пути развития. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(3):5-7. doi:10.15829/1728-8800-2011-3-5-7.
2. Ardashev AV, Arutyunov EG, Jelyakov EG, et al. The mechanisms and causes of sudden cardiac death. Risk factors and stratification in clinical practice. Basic definitions and terms. Clinical practice. 2014;4:3-12. (In Russ.) Ардашев А. В., Арутюнов Г. П., Желяков Е. Г., и др. Механизмы и причины внезапной сердечной смерти. Факторы и стратификация риска в клинической практике. Основные определения и термины. Клиническая практика 2014;4:3-12.
3. Merchant FM, Jones P, Wehrenberg S, et al. Incidence of defibrillator shocks after elective generator exchange following uneventful first battery life. J Am Heart Assoc. 2014;3(6):1-7. doi:10.1161/JAHA.114.001289.
4. Mueller T, Dieplinger B. Soluble ST2 and galectin-3: what we know and do not know analytically. EJIFCC. 2016;27(3):224-37.
5. Dieplinger B, Mueller T. Soluble ST2 in heart failure. Clin Chim Acta. 2015;443:57-70. doi:10.1016/j.cca.2014.09.021.
6. Sabatine M, Morrow D, Higgins L, 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):1936-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728022.
7. Hughes MF, Appelbaurn S, Havulinna AS, et al. ST2 may not be useful predictor for incident cardiovascular events, heart failure and mortality. Heart. 2014;100(21):1715-21. doi:10.1136/heartjnl-2014-305968.
8. Bayes-Genis A, de Antonio M, Vila J, et al. Head-to-head comparison of two myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3. J Am Coll Cardiol. 2014;63(2):158-66. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.087.
9. Mueller T, Gegenhuber A, Leitner I, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of galectin-3 and soluble ST2 for acute heart failure. Clin Chim Acta. 2016;463:158-64. doi:10.1016/j.cca.2016.10.034.
10. Grakova EV, Teplyakov AT, Kopieva KV, et al. Prediction role of a novel biomarker ST2 in risk assessment of adverse cardiovascular events in chronic heart failure with preserved and intermediate ejection fraction after myocardial revascularization. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):40-6. (In Russ.) Гракова Е. В., Тепляков А. Т., Копьева К. В., и др. Прогностическая роль нового биомаркера ST2 в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса, перенесших реваскуляризацию миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):40-6. doi:10.15829/1728-8800-2018-5-40-46.
11. Pascual-Figal DA, Ordonez-Llanos J, Tornel PL, 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):2174-9. doi:10.1016/j.jacc.2009.07.041.
12. Skali H, Gerwein R, Meyer TE, et al. Soluble ST-2 and risk of arrhythmias, heart failure, or death in patients with mildly symptomatic heart failure: results from MADIT-CRT. J Cardiovasc Transl Res. 2016;9(5-6):421-8. doi:10.1007/s12265-016-9713-1.
13. Mozos I. Laboratory markers of ventricular arrhythmia risk in renal failure. Biomed Res Int. 2014;2014:509204. doi:10.1155/2014/509204.
14. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, et al. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. Eur J Heart Fail. 2009;11(9):811-7. doi:10.1093/eurjhf/hfp097.