

Возможности клинического применения нового биомаркера ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза: тест с физической нагрузкой

Гракова Е. В., Копьева К. В., Тепляков А. Т., Огуркова О. Н., Солдатенко М. В., Гарганеева А. А.

Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. Томск, Россия

Цель. Изучить роль растворимого стимулирующего фактора роста, кодируемого геном 2 (sST2 — Growth STimulation expressed gene 2), в покое и после физической нагрузки по окончании теста 6-минутной ходьбы (ТШХ) в прогнозировании развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в течение 12 мес. проспективного наблюдения.

Материал и методы. Обследованы 35 пациентов с ХСН ишемического генеза (32 мужчины) с фракцией выброса левого желудочка 44 [35; 52]%, средний возраст 62 [57; 67] года. Содержание sST2 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа до начала и сразу же по окончании ТШХ.

Результаты. Через 12 мес. проспективного наблюдения больных разделили на 2 группы в зависимости от характера течения ХСН. В 1 группу (n=15) вошли пациенты с неблагоприятным течением ХСН, во 2 группу (n=20) — пациенты без неблагоприятных CCC. У больных 1 группы уровень sST2 в покое достигал 39,68 [32,28; 52,32] нг/мл, что на 26,2% превышало (p=0,007) аналогичный показатель у пациентов 2 группы — 29,29 [26,34; 33,78] нг/мл. По данным ROC-анализа уровень sST2 $\geq 33,14$ нг/мл можно рассматривать в качестве маркера развития неблагоприятных CCC в течение 12 мес. наблюдения (чувствительность — 73,3%, специфичность — 75,0%, площадь под ROC-кривой — 0,77, p=0,002). После ТШХ у больных с неблагоприятным течением ХСН обозначилась тенденция (p=0,211) к увеличению уровня sST2 на 9,3% с 39,68 [32,28; 33,78] нг/мл до 43,75 [36,85; 54,80] нг/мл. У пациентов с благоприятным

течением ХСН уровень sST2 не изменялся, составив в покое 29,29 [26,34; 33,78] нг/мл и 29,43 [23,79; 34,79] нг/мл после проведения ТШХ. По данным ROC-анализа установлено, что у пациентов с ишемической болезнью сердца и ХСН определение содержания в крови sST2 после проведения ТШХ позволило достичь более высоких уровней специфичности и чувствительности метода стратификации риска развития неблагоприятных CCC — 86,7% и 85,0%, соответственно (площадь под ROC-кривой — 0,86, p<0,0001).

Заключение. Таким образом, уровень sST2 можно рассматривать в качестве неинвазивного маркера для прогнозирования неблагоприятных CCC у пациентов с ХСН с промежуточной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Концентрации sST2, определяемые после физической нагрузки, обладают более высокой прогностической значимостью для стратификации риска неблагоприятного течения ХСН в данной когорте пациентов.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, неблагоприятные сердечно-сосудистые события, прогнозирование, растворимый ST2.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(4):12–18
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-4-12-18>

Поступила 20/09-2018

Рецензия получена 16/10-2018

Принята к публикации 19/10-2018



Clinical use of the new biomarker ST2 in patients with chronic heart failure of ischemic genesis: an exercise test

Grakova E. V., Kopyeva K. V., Teplyakov A. T., Ogurkova O. N., Soldatenko M. V., Garganeeva A. A.
Tomsk National Medical Research Center. Tomsk, Russia

Aim. To study the role of soluble stimulating growth factor expressed by gene 2 (sST2), at rest and after exercise at the end of six-minute walk distance (6MWD) in predicting the development of adverse cardiovascular events (CVA) in patients with coronary artery disease with chronic heart failure (CHF) for 12 months of prospective observation.

Material and methods. We included 35 patients with CHF of ischemic genesis (32 men) with 44 left ventricular ejection fraction [35; 52]% (average age 62 [57; 67] years). The concentration of sST2 in serum was

determined by enzyme immunoassay prior to and immediately after completion of 6MWD.

Results. After 12 months of prospective observation, patients were divided into 2 groups depending on the CHF genesis. Group 1 (n=15) included patients with an unfavorable CHF course, group 2 (n=20) included patients without adverse CVA. In patients of group 1, the level of sST2 reached 39,68 [32,28; 52,32] ng/ml, which is 26,2% higher than (p=0,007) the similar parameter in patients of group 2 — 29,29 [26,34;

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (382-2) 557-731

e-mail: vgelen1970@gmail.com

[Гракова Е. В.* — д.м.н., в.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0003-4019-3735, Копьева К. В. — лаборант-исследователь отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-2285-6438, Тепляков А. Т. — д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник, ORCID: 0000-0003-0721-0038, Огуркова О. Н. — к.м.н., н.с. клинико-диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0001-8397-0296, Солдатенко М. В. — к.м.н., н.с. отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-9886-0695, Гарганеева А. А. — д.м.н., профессор, руководитель отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-9488-6900].

33,78] ng/ml. According to the ROC-analysis, the level of sST2 $\geq 33,14$ ng/ml can be considered as a marker of the development of adverse CVA for 12 months of observations (sensitivity — 73,3%, specificity — 75,0%, area under the ROC curve — 0,77, $p=0,002$). After 6MWD patients with unfavorable CHF had a tendency ($p=0,211$) for an increase in sST2 level by 9,3% from 39,68 [32,28; 33,78] ng/ml to 43,75 [36,85; 54,80] ng/ml. In patients with a favorable course of CHF, the level of sST2 did not change, reaching 29,29 [26,34; 33,78] ng/ml and 29,43 [23,79; 34,79] ng/ml after 6MWD. According to the ROC-analysis, it was found that in patients with coronary artery disease and CHF, determining of sST2 concentration in the blood after 6MWD allowed to achieve higher levels of specificity and sensitivity of stratification risk method of adverse CVA — 86,7% and 85,0%, respectively (the area under the ROC curve is 0,86, $p<0,0001$).

Conclusion. Thus, the level of sST2 can be considered as a non-invasive marker for predicting of unfavorable cardiovascular diseases in patients with CHF and intermediate/reduced left ventricular ejection fraction. Concentrations of sST2, determined after exercise, have a

higher prognostic value for the stratification of the risk of an adverse course of CHF in this cohort of patients.

Key words: heart failure, adverse cardiovascular events, prediction, soluble ST2.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(4):12–18
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-4-12-18>

Grakova E.V. ORCID: 0000-0003-4019-3735, Kopieva K.V. ORCID: 0000-0002-2285-6438, Teplyakov A. T. ORCID: 0000-0003-0721-0038, Ogurkova O.N. ORCID: 0000-0001-8397-0296, Soldatenko M.V. ORCID: 0000-0002-9886-0695, Garganeeva A.A. ORCID: 0000-0002-9488-6900.

Received: 20/09-2018 **Revision Received:** 16/10-2018 **Accepted:** 19/10-2018

ГМС — голометаллический стент, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОШ — отношение шансов, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СЛП — стент с лекарственным покрытием, ССС — сердечно-сосудистые события, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, АУС — площадь под ROC-кривой, СКД-ЕПІ — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula (скорость клубочковой фильтрации), sST2 — Growth STimulation expressed gene 2 (растворимый стимулирующий фактор роста, кодируемый геном 2).

Одной из наиболее частых причин госпитализаций, инвалидизации и смертности трудоспособного населения в экономически развитых стран является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), распространенность которой продолжает неуклонно расти, приобретая черты неинфекционной пандемии в связи со старением населения, нездоровым образом жизни, повышением выживаемости пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), в т.ч. с инфарктом миокарда (ИМ) и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы [1].

ХСН характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом и прогрессирующим течением. Годовая летальность среди больных с легкой ХСН составляет 10%, а при тяжелой степени увеличивается до 50-60%, причем у 35-70% пациентов смерть наступает внезапно [2]. Популяционные исследования показывают, что 30-40% больных умирают в течение 1 года после постановки диагноза, а 60-70% — в течение 5 лет, главным образом, в связи с декомпенсацией ХСН или внезапно, из-за возникновения опасных для жизни желудочковых тахикардий [3], что составляет 880-986 тыс. (26-29%) случаев.

В последние годы внимание исследователей сфокусировано на изучении прогностической роли нового биомаркера ST2 (Growth STimulation expressed gene 2 — стимулирующий фактор роста, кодируемый геном 2) [4], при этом современными требованиями к оценке риска являются максимальная индивидуализация и точность. ST2 также известный как IL1RL1 и Suppression of tumorigenicity 2 — член семейства рецепторов интерлейкина-1, выполняет важную роль в регуляции иммунного и противовоспалительного ответов. Белок ST2

имеет 2 изоформы, напрямую вовлеченные в развитие сердечно-сосудистых заболеваний: циркулирующая в кровотоке растворимая ST2 (sST2) и мембран-связанная форма рецептора [5].

Клиническая симптоматика ХСН с промежуточной и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на фоне оптимальной медикаментозной терапии в состоянии покоя нередко отсутствует и проявляется, главным образом, во время физических нагрузок, что затрудняет своевременную диагностику и, в конечном итоге, отражается на прогнозе у данной когорты пациентов. Следовательно, определение содержания в крови sST2, как маркера миокардиального стресса и воспаления, после физической нагрузки представляется перспективным в отношении прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС), но пока практически неисследованным.

Целью исследования являлось изучение роли sST2 в покое и после физической нагрузки, сразу же по окончании теста 6-минутной ходьбы (ТШХ), в прогнозировании развития неблагоприятных ССС у больных ИБС с ХСН в течение 12 мес. проспективного наблюдения.

Материал и методы

Протокол исследования одобрен Локальным Этическим Комитетом. Все пациенты дали свое письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: больные ИБС с компенсированной после подбора адекватной терапии ХСН; планируемая или перенесенная коронарная реваскуляризация; промежуточная или сниженная ФВ ЛЖ. **Критерии исключения** из исследования: высокая артериальная гипертензия, артериальное давление $>180/110$ мм рт.ст.;

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов на момент включения в исследование

Показатель	I группа (n=15), неблагоприятное течение	II группа (n=20), благоприятное течение	p-value
Возраст, годы, Ме [Q25; Q75]	64,0 [62,0; 68,0]	61 [56,5; 67]	0,214
Муж/Жен, абс. (%)	12 (80,0)/3 (20,)	18 (90)/2 (10,0)	0,402
ФК 1 ХСН (по NYHA)	—	4 (20,0)	—
ФК 2 ХСН (по NYHA)	9 (60,0)	12 (60,0)	0,637
ФК 3 ХСН (по NYHA)	6 (40,0)	4 (20,0)	0,138
Постинфарктная аневризма ЛЖ, абс. (%)	7 (46,7)	1 (5,0)	0,048
Перенесенное стентирование КА, абс. (%)	15 (100,0)	20 (100,0)	—
Давность стентирования КА, мес.	11,0 [10,0; 14,0]		
Пациенты, перенесшие КШ, абс. (%)	7 (46,7)	4 (20,0)	0,092
Рестеноз стента, абс. (%)	3 (20,0)	1 (5,0)	0,252
Фибрилляция предсердий, абс. (%)	4 (26,7)	11 (55,0)	0,393
ЖЭС III-V градации по Lown, абс. (%)	8 (53,3)	7 (35,0)	0,164
Сахарный диабет 2 типа, абс. (%)	3 (20,0)	2 (10,0)	0,403
НТГ, абс. (%)	4 (26,7)	1 (5,0)	0,069
ТШХ, м, Ме [Q25; Q75]	350 [280; 400]	375 [300; 475]	0,282

Примечание: КШ — коронарное шунтирование, КА — коронарные артерии, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, NYHA — New-York Heart Association.

Таблица 2

Характеристика коронарного русла больных по результатам селективной коронарографии, абс. (%)

Показатель	I группа (n=15), неблагоприятное течение	II группа (n=20), благоприятное течение	p-value
Устьевые поражения	2 (13,3)	1 (5,0)	0,383
Количество больных с хроническими окклюзиями КА, чел.	12 (80,0)	9 (45,0)	0,036
Стентирование окклюзий КА, чел.	—	1 (5,0)	—
Частота поражения КА			
Стенозирование ПНА	11 (73,3)	10 (50,0)	0,163
Стенозирование ПКА	11 (73,3)	8 (40,0)	0,051
Стенозирование ОА	7 (46,7)	7 (35,0)	0,475
Стенозирование I ДА	4 (26,7)	4 (20,0)	0,642
Стенозирование ВТК	6 (40,0)	6 (30,0)	0,375
Имплантация СЛП, чел.	5 (33,3)	10 (50,0)	0,324
Количество стенозированных КА	3 [2,0; 4,0]	3 [2,0; 3,0]	0,806
Количество пациентов со стенозами ≥3 КА	10 (66,7)	9 (45,0)	0,203
Полная реваскуляризация	12 (80,0)	18 (90,0)	0,875
Количество выполненных операций КШ, чел.	2 (13,3)	3 (15,0)	0,889

Примечание: ВТК — ветвь тупого края, ДА — диагональная артерия, КА — коронарная артерия, КШ — аортокоронарное шунтирование, ЛКА — левая коронарная артерия, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия.

систолическая артериальная гипотония <80 мм рт.ст.; атрио-вентрикулярная блокада III степени; синдром слабости синусового узла; массивная тромбоэмболия легочной артерии с высокой легочной гипертензией; <6 мес. после перенесенных острых коронарных или цереброваскулярных событий; декомпенсированный сахарный диабет (СД) 2 типа (СД-2), сопутствующий ИБС; тяжелое течение бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких; тяжелая печеночная или почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula) <30 мл/мин/м³); существенные поражения клапанного аппарата сердца — недостаточность митрального, трикуспидального или аортального клапанов ≥3 степени.

В исследование включены 35 пациентов с ХСН ишемического генеза, 32 мужчины и 3 женщины с ФВ ЛЖ 44% [35; 52], в среднем возрасте 62 [57; 67] года (таблица 1). В анамнезе все пациенты перенесли Q-ИМ, и всем больным была успешно выполнена эндоваскулярная реваскуляризация миокарда в основном (91,9% случаев) с имплантацией стентов с лекарственным покрытием (СЛП), и лишь в 3 (8,1%) случаях использовались голометаллические стенты (ГМС). Пациенты были включены в исследование через 11 [10; 14] мес. после перенесенного ИМ и эндоваскулярного лечения ИБС.

На момент включения в исследование ангинозные боли после коронарной реваскуляризации беспокоили 17 (45,9%) больных, из них рецидив стенокардии возник

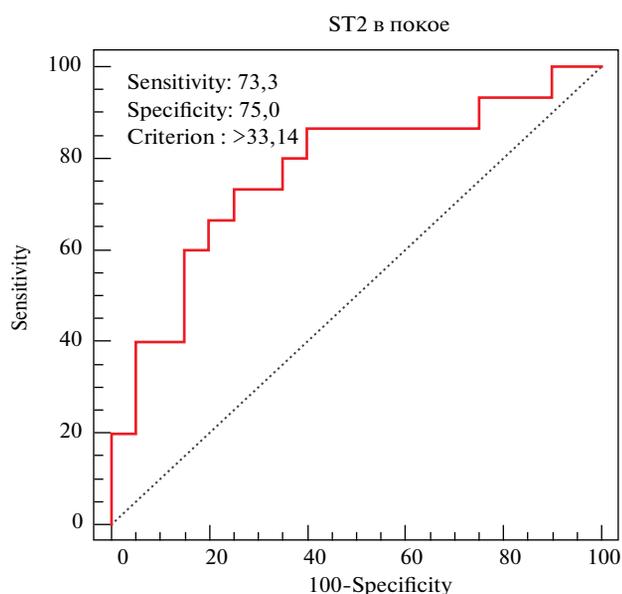


Рис. 1 Чувствительность и специфичность значений концентрации sST2 в стратификации риска развития неблагоприятных CCC у пациентов с ХСН (ROC-анализ).

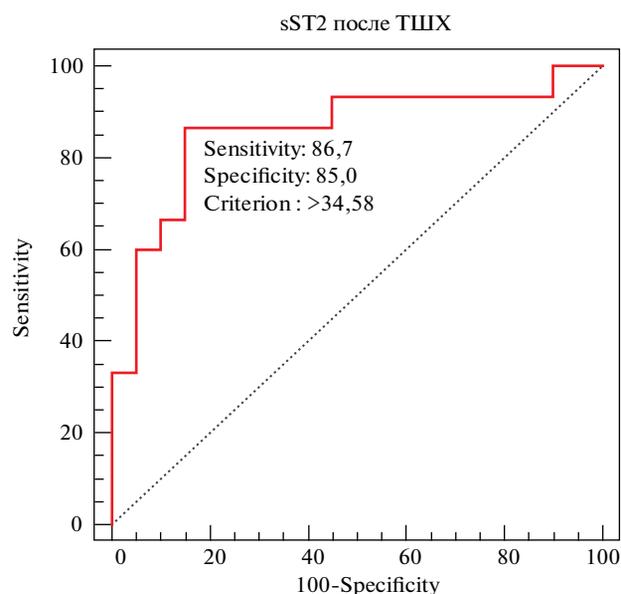


Рис. 2 Чувствительность и специфичность значений концентрации sST2 после проведения ТШХ в стратификации риска развития неблагоприятных CCC у пациентов с ХСН (ROC-анализ).

у 7 (21,2%). По данным коронарографии, у 4 (10,8%) пациентов был диагностирован рестеноз стента: в 3 случаях — СЛП и в одном случае — ГМС. Всего 20 (57,1%) больным была выполнена повторная реваскуляризация миокарда: в 15 (42,8%) случаях выполнено стентирование коронарных артерий, а в 5 (14,3%) случаях — коронарное шунтирование (таблица 2).

Всем включенным в исследование пациентам проводили ТШХ; определение содержания sST2 в сыворотке в условиях *in vitro* выполняли методом иммуноферментного анализа (ELISA) до начала и сразу же по окончании ТШХ. В случае если пациенту планировали выполнение реваскуляризации миокарда, то ТШХ и забор крови выполняли до реваскуляризации миокарда. Был использован коммерческий набор фирмы Critical Diagnostics Presage® ST2 Assay.

Неблагоприятными CCC, зарегистрированными в течение 12 мес. наблюдения, считали: смерть от сердечно-сосудистых причин, прогрессирование ХСН на ≥ 1 функциональный класс (по результатам ТШХ), прогрессирование коронарного атеросклероза, рестеноз стента/шунта, повторное эндоваскулярное или хирургическое вмешательство, развитие желудочковой экстрасистолии IV и V градаций по Lown, фибрилляции предсердий.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ STATISTICA 10.0 и MedCalc 11.5.0.0. Для проверки статистических гипотез при сравнении 2 независимых групп использовали критерий Манна-Уитни, для сравнения 2 зависимых переменных — критерий Вилкоксона и критерий знаков. При анализе качественных признаков анализировали таблицы сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для выявления предикторов развития неблагоприятных CCC использовали ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом площади под кривой (AUC). Значимым считали значение AUC $> 0,70$. Для выявления факторов, оказывающих значимое влияние на течение и про-

гноз заболевания, производили расчет отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Данные представляли в виде медианы (Me) и квартильного интервала (Q25; Q75 — 25-й и 75-й процентиля). Критический уровень значимости p-value для всех используемых процедур анализа принимали равным 0,05.

Результаты

С целью определения возможности ассоциации уровня sST2 с наступлением неблагоприятных CCC, обследованные больные ретроспективно были распределены на две группы. В I группу (n=15) вошли пациенты с неблагоприятным течением ХСН ишемического генеза; во II группу (n=20) — пациенты без неблагоприятных CCC. Установлено, что на момент включения в исследование у больных I группы уровень sST2 в покое достигал 39,68 [32,28; 52,32] нг/мл, что на 26,2% превышало (p=0,007) его содержание у пациентов II группы — 29,29 [26,34; 33,78] нг/мл. Клинико-демографическая характеристика больных ИБС с ХСН в зависимости от характера течения ХСН представлена в таблице 1.

На момент включения в исследование по возрасту, факту курения и отягощенного семейного анамнеза, частоте СД-2 и нарушения толерантности к глюкозе, нарушениям ритма сердца группы статистически значимо не различались. Вместе с тем установлено, что среди пациентов I группы течение Q-ИМ чаще (p=0,048) осложнялось развитием постинфарктной аневризмы. Группы были сопоставимы по уровню общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, три-

Динамика показателей структурно-функционального состояния ЛЖ в процессе проспективного наблюдения в зависимости от характера течения ХСН, Me [Q25; Q75]

Показатель	Исходно		Δ, % 2-3	p-value	Через 12 мес.			p-value	Δ, % 2-6	Δ, % 3-7
	Неблагоприятное течение (n=15)	Благоприятное течение (n=20)			Неблагоприятное течение (n=15)	Благоприятное течение (n=20)	Δ, % 6-7			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ФВ ЛЖ, %	44,0 [33,0; 49,0]	45,0 [36,0; 50,0]	+2,2	0,908	40,0 [26,0; 46,0]	53,0 [52,0; 58,0]	+24,5	0,144	-9,1	+15,1*
КСР, мм	46,0 [39,0; 53,0]	41,5 [38,0; 48,0]	-9,8	0,450	49,0 [42,0; 55,0]	40,7 [39,0; 45,0]	-16,9	0,110	+6,1	-2,0
КДР, мм	59,0 [53,0; 64,0]	53,0 [51,7; 59,0]	-10,2	0,099	58,0 [55,0; 65,0]	53,0 [52,0; 58,0]	-8,6	0,126	-1,7	0
КСО, мл	98,0 [62,0; 125,0]	76,5 [60,5; 100,5]	-21,9	0,268	92,0 [88,0; 143,0]	75,0 [66,0; 93,0]	-18,5	0,262	-6,1	-2,0
КДО, мл	151,0 [125,0; 194,0]	129,0 [121,5; 162,5]	-14,6	0,364	170,0 [134,0; 211,0]	140,0 [126,0; 168,0]	-17,6	0,234	+11,2	+7,8

Примечание: КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический объем, КСО — конечный систолический объем, * — межгрупповые статистически значимые (p-value < 0,05) различия в исходном периоде и при контрольном обследовании, Δ — изменение показателя.

липидов, глюкозы, креатинина, фибриногена, скорости клубочковой фильтрации. Терапия, принимаемая пациентами на момент включения в исследование, соответствовала современным рекомендациям [6], а по частоте использования классов лекарственных препаратов для лечения ИБС с ХСН группы также не различались.

По результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) ФВ ЛЖ в I группе составляла 44,0 [33,0; 49,0]%, а во II — 45,0 [36,0; 50,0] (p=0,908).

Ангиографическая характеристика исследуемых пациентов представлена в таблице 2. В большинстве случаев у пациентов обеих групп диагностировали многососудистое поражение коронарного русла — 66,7% и 45,0% в I и II группах, соответственно.

В течение 12-месячного проспективного наблюдения среди всех обследованных больных (n=35) рецидивы стенокардии возникли у 5 (14,3%), необходимость в повторной реваскуляризации по поводу развития рестенозов стентов/шунтов — в 3 (8,6%) и прогрессирования коронарного атеросклероза в одном (2,8%) случае, еще в одном (2,8%) случае зарегистрирован ИМ без подъема сегмента ST, прогрессирование ХСН (по результатам ТШХ) зарегистрировано в 3 (8,6%) случаях, возникновение фибрилляции предсердий — в одном (2,8%) случае и жизнеугрожающих желудочковых аритмий — в 5 (14,3%) случаях, при этом в 3 (8,6%) случаях потребовалась имплантация устройства для кардиоресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора. Всего за период наблюдения зарегистрирован один (2,8%) смертельный исход вследствие острого Q-ИМ через 11 мес. после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда.

По данным ROC-анализа установлено, что у больных ИБС с ХСН со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ, sST2 может рассматриваться в качестве биомаркера, позволяющего с высокой степенью вероятности прогнозировать неблагоприятное течение заболевания (рисунок 1).

По результатам анализа “точкой отсечения” (cut off), характеризующей развитие неблагоприятных ССС с чувствительностью этого критерия 73,3% при специфичности 75,0%, является концентрация sST2 = 33,14 нг/мл (AUC — 0,77; 95% ДИ 0,59-0,89; p=0,002). По данным логистической регрессии выявлено, что исходно высокий уровень маркера sST2 в покое в 2,14 раза повышал вероятность развития неблагоприятных ССС в течение 12 мес. проспективного наблюдения — ОШ 2,14; 95% ДИ 1,79-2,31 (p=0,002).

Была изучена динамика содержания sST2 у этих же больных до начала и по окончании ТШХ. Основанием для этого явилась гипотеза о том, что физическая нагрузка, повышая потребность сердца в кислороде и вызывая перераспределение коронарного кровотока, возможно, приведет к неравномерной экспрессии исследуемого биомаркера у больных с различным фенотипом течения ХСН, что, в свою очередь, позволит повысить эффективность стратификации риска неблагоприятного течения заболевания. После ТШХ у больных с неблагоприятным течением ХСН выявлялась тенденция (p=0,211) к увеличению уровня sST2 на 9,3%, с 39,68 [32,28; 52,32] нг/мл до 43,75 [36,85; 54,80] нг/мл. У пациентов же с благоприятным течением ХСН уровень sST2 не изменялся, составив в покое 29,29 [26,34; 33,78] нг/мл и 29,43 [23,79; 34,79] нг/мл после ТШХ.

Вместе с тем, согласно ROC-анализу установлено, что определение динамики содержания в крови sST2 после ТШХ позволило достичь более высоких уровней специфичности и чувствительности метода стратификации риска развития неблагоприятных ССС у больных ИБС с ХСН с промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ по сравнению с уровнем sST2 в покое (рисунок 2). По результатам анализа, после ТШХ “точкой отсечения” — cut off, характеризующей развитие неблагоприятных ССС с чувствительностью этого критерия 86,7% и специфичностью 85,0%, является концентрация sST2

=34,58 нг/мл (AUC — 0,86; 95% ДИ 0,70-0,95; $p < 0,0001$). Следовательно, уровень sST2 после физической нагрузки (сразу по окончании ТШХ) обладает большей прогностической значимостью в отношении развития неблагоприятных ССС у больных с ХСН с промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ. По результатам логистической регрессии отмечено, что исходно высокий уровень маркера sST2, определяемый на пике физической нагрузки (после ТШХ), в 2,89 раз повышал вероятность развития неблагоприятных ССС в течение 12 мес. наблюдения — ОШ 2,89; 95% ДИ 2,63-3,24 ($p < 0,0001$).

При анализе изучаемых показателей ЭхоКГ в динамике (таблица 3) установлено, что у пациентов I группы, по сравнению с больными II группы, через 12 [8; 14] мес. наблюдения имело место прогрессирование ХСН, о чем свидетельствовала тенденция к увеличению объемов и размеров ЛЖ — увеличение конечного систолического размера на 6,1% и конечного диастолического объема на 11,2%, а также снижение ФВ ЛЖ на 9,1%.

Обсуждение

Несмотря на успехи, достигнутые в области изучения патогенеза, особенностей течения, клинических проявлений и методов лечения, ХСН является значимой проблемой общественного здравоохранения, а прогноз больных с ХСН остается неблагоприятным [4].

В последние десятилетия активно изучаются перспективные возможности применения биомаркерной стратегии ранней персонифицированной диагностики кардиоваскулярной патологии. Современные биомаркеры являются высокочувствительными медиаторами для оценки патогенетических механизмов развития и прогрессирования ХСН. Особый интерес представляют показатели концентрации нового биомаркера, экспрессируемого кардиомиоцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками, члена семейства рецепторов интерлейкина-1 — растворимой изоформы ST2, лигандом которого является интерлейкин-33. Согласно результатам различных исследований, sST2 обладает большей прогностической ценностью в отношении развития фатальных кардиоваскулярных исходов, чем уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [7]. В отличие от натрийуретических пептидов, уровень экспрессии sST2 не зависит от таких факторов, как индекс массы тела, пол, возраст, статус курения, наличие сопутствующих заболеваний, главным образом, почечной дисфункции, и имеет самую низкую среди основных кардиобиомаркеров внутри- и межиндивидуальную изменчивость [8].

Роль sST2 в качестве маркера развития неблагоприятных ССС у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ установлена по результатам нескольких исследова-

ний [9, 10]. Полученные результаты также позволили отнести sST2 к важным биомаркерам прогнозирования отдаленных неблагоприятных кардиоваскулярных исходов у пациентов с ХСН со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ в дополнение к традиционным факторам риска. В частности, установлено, что у больных с фенотипом неблагоприятного течения ХСН ишемического генеза уровень sST2 в покое достигал 39,68 [32,28; 52,32] нг/мл, что на 26,2% превышает ($p = 0,007$) аналогичный показатель у больных без неблагоприятных ССС — 29,29 [26,34; 33,78] нг/мл. По данным ROC-анализа у пациентов с ИБС и ХСН с промежуточной или сниженной ФВ ЛЖ уровень ST2 $\geq 33,14$ нг/мл с чувствительностью 73,3% при специфичности 75,0% следует рассматривать в качестве маркера неблагоприятных ССС (AUC — 0,77; $p = 0,002$).

Полученные авторами результаты не противоречат данным нескольких международных исследований, показавшим прогностическую значимость sST2. В частности, в рамках проводимого исследования PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) измерялись концентрации sST2 в большой группе пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Было установлено, что циркулирующие уровни sST2, маркера сердечного фиброза, связаны с сердечно-сосудистой смертностью и госпитализацией по поводу декомпенсации ХСН [11]. В другом исследовании TRIUMF (Unique and novel strategies for Management of Patients with Heart Failure) авторы выявили связь между уровнем sST2 и частотой смертности от всех причин и повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН в течение года наблюдения у 496 пациентов, госпитализированных с острой СН [12]. В одном из мета-анализов также показано, что при ХСН повышенный уровень sST2 был связан с увеличением относительного риска смерти в 1,75 раз от всех причин и в 1,79 раз — для сердечно-сосудистой смерти [13]. По данным [14] (2009) биомаркер фиброза sST2 являлся предиктором внезапной смерти в исследовании амбулаторных пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ. Однако авторами впервые установлена прогностическая значимость уровней sST2 после выполнения ТШХ в стратификации риска развития неблагоприятных ССС у больных с ХСН с промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ. Обращает на себя внимание тот факт, что уровень sST2 после физической нагрузки (сразу же по окончании ТШХ) обладает большей прогностической значимостью в отношении развития неблагоприятных ССС у пациентов с ХСН с промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ по сравнению с уровнями sST2 в покое. В частности, по данным ROC-анализа после ТШХ “точкой отсечения” — cut off, характеризующей развитие неблагоприятных ССС с чувствительностью этого критерия 86,7% при специфичности

85,0%, являлась концентрация растворимого ST2 =34,58 нг/мл (AUC — 0,86; 95% ДИ 0,70-0,95; $p < 0,0001$).

Таким образом, уровень sST2 можно рассматривать в качестве неинвазивного маркера для прогнозирования неблагоприятных ССС у пациентов с ХСН с промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ. Концентрации sST2, определяемые после физической

нагрузки (сразу же по окончании ТШХ), обладают более высокой прогностической значимостью для стратификации риска неблагоприятного течения ХСН в данной когорте пациентов.

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

Литература/References

- Ageev FT. Diastolic heart failure: 10 years of Dating. *Serdichnaya nedostatochnost'*. 2010;11:5-6. (In Russ.) Ageev Ф.Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства. *Сердечная недостаточность*. 2010;11:5-6.
- Ageev FT, Danielyan MO, Mareev VU, et al. Patients with chronic heart failure in the Russian outpatient practice: features of the contingent, diagnosis and treatment: study of the ERA-O-CHF. *Serdichnaya nedostatochnost'*. 2004;5(1):4-7. (In Russ.) Ageev Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения: исследование ЭПОХА-О-ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2004;5(1):4-7.
- Vokerija OL, Kislicina ON. Heart failure and sudden cardiac death. *Annaly aritmologii*. 2013;10(3):144-54. (In Russ.) Бокерия О.Л., Кислицина О.Н. Сердечная недостаточность и внезапная сердечная смерть. *Анналы аритмологии*. 2013;10(3):144-54. doi:10.15275/annaritmol.2013.3.4.
- Tepliyakov AT, Rybalchenko EV, Suslova TE, et al. The role of cytokines in restenosing coronary stents and the efficiency of its secondary prophylaxis with statins. *Terapevticheskiy arhiv*. 2008;80(9):45-51. (In Russ.) Тепляков А.Т., Рыбальченко Е.В., Суслова Т.Е. и др. Роль цитокинов в улучшении стратификации риска коронарного рестеноза после эндоваскулярного стентирования у больных ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2008;80(9):45-51.
- Belenkov JuN, Ageev FT, Mareev VJu. Serdechnaya nedostatochnost'. Neurohormones and cytokines in heart failure: a new theory of the old disease? *Serdichnaya nedostatochnost'*. 2000;1(4):8-16. (In Russ.) Беленков Ю.Н., Ageev Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? *Сердечная недостаточность*. 2000;1(4):8-16.
- Ponikowski P, A Voors A, D Anker 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.) Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Рабочая группа по диагности-
- ке и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского Общества кардиологов (ESC). *Российский кардиологический журнал*. 2017;1:7-81. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
- Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, 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;117:1936-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107728022.
- Ky B, French B, Levy WC, et al. Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2012;5(2):183-90. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111965020.
- Gaggin HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, 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.
- Januzzi JL, Pascual-Figal D, Daniels L. ST2 testing for chronic heart failure therapy monitoring: the international ST2 consensus panel. *Am J Cardiol*. 2015;115(7Suppl):70B-5. doi:10.1016/j.amjcard.2015.01.044.
- O'Meara E, Prescott MF, Rouleau JL, 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. doi:10.1016/j.cardfail.2016.06.094.
- Meijers WC, de Boer RA, van Veldhuisen DJ, et al. Peacock Biomarkers and low risk in heart failure. Data from COACH and TRIUMPH. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(12):1271-82. doi:10.1002/ehfj.407.
- Bayes-Genis A, Januzzi JL, Gaggin HK, et al. ST2 pathogenetic profile in ambulatory heart failure patients. *J Card Fail*. 2015;21(4):355-61. doi:10.1016/j.cardfail.2014.10.014.
- Pascual-Figal DA, Ordoñez-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.