

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

Гракова Е. В., Тепляков А. Т., Копьева К. В., Ахмедов Ш. Д., Огуркова О. Н., Солдатенко М. В.

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

Цель. Изучить прогностическую значимость биомаркеров растворимого ST2 (sST2) и натрийуретического гормона N-концевого пропептида (NT-proBNP) в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), перенесших реваскуляризацию миокарда.

Материал и методы. Обследованы 87 пациентов (72 мужчины) с ИБС и ХСН I-III функциональных классов (NYHA) с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 63 [55; 65]%, средний возраст 63 [57; 69] года. Содержание sST2 и NT-proBNP в плазме крови определяли иммуноферментным методом до проведения реваскуляризации миокарда.

Результаты. Через 12 мес. проспективного наблюдения больные разделены на 2 группы в зависимости от характера течения ХСН. В I группу включены пациенты (n=35) с неблагоприятными ССС, во II группу — пациенты (n=52) с благоприятным течением патологии. Установлено, что у больных I группы уровень sST2 был больше на 41,5% (p=0,000) и составил 46,78 [37,88; 64,96] нг/мл, тогда как у пациентов во II группе — 27,39 [23,02; 35,4] нг/мл. Концентрация NT-proBNP в группе неблагоприятного течения ХСН превышала таковую в 2,5 раза (p=0,004) по сравнению с пациентами в группе благоприятного течения, составив 189,21 [74,46; 580,79] и 73,58 [26,64; 155,77] пг/мл, соответственно. При ROC-анализе установлено, что уровень sST2 $\geq 34,18$ нг/мл (чувствительность — 90,6%, специфичность — 75,0%, AUC — 0,88,

p<0,0001) и уровень NT-proBNP $\geq 276,96$ пг/мл (чувствительность — 88,4%, специфичность — 43,7%, AUC — 0,64, p<0,004) можно рассматривать в качестве маркеров развития неблагоприятных ССС в течение 12 мес. у больных ИБС с ХСН после выполнения реваскуляризации миокарда. При этом определение комбинации обоих биомаркеров увеличивает прогностическую значимость анализа (чувствительность — 92,6%, специфичность — 77,1%, AUC — 0,90, p<0,0001).

Заключение. Таким образом, препроцедурный уровень sST2 можно рассматривать в качестве неинвазивного маркера для прогнозирования неблагоприятных ССС. Комбинированное использование sST2 и NT-proBNP обладает более высокой диагностической чувствительностью и специфичностью в отношении прогнозирования неблагоприятного течения ХСН.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация миокарда, неблагоприятные сердечно-сосудистые события, прогнозирование, биомаркеры, сердечная недостаточность.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):40–46
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-40-46>

Поступила 29/01-2018

Принята к публикации 16/03-2018

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

Grakova E. V., Teplyakov A. T., Kopyeva K. V., Akhmedov Sh. D., Ogurkova O. N., Soldatenko M. V.
Tomsk National Research Medical Centre of RAS. Tomsk, Russia

Aim. To evaluate prediction role of the biomarkers soluble ST2 (sST2) and natriuretic hormone N-terminal propeptide (NT-proBNP) in risk assessment of adverse cardiovascular events (ACVE) in coronary heart disease patients (CHD) with chronic heart failure (CHF) after myocardial revascularization.

Material and methods. Totally, 87 patients included (72 males) with CHD and CHF I-III functional class by NYHA with ejection fraction of the left ventricle (LVEF) 63 [55; 65]%, mean age 63 [57; 69] y.o. Levels of sST2 and NT-proBNP in plasma were measured by immune enzyme assay before myocardial revascularization.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (906) 955-36-59

e-mail: vgelen1970@gmail.com

[Гракова Е. В.* — д.м.н., в.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0003-4019-3735, Тепляков А. Т. — Заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, г.н.с., ORCID: 0000-0003-0721-0038, Копьева К. В. — лаборант-исследователь отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-2285-6438, Ахмедов Ш. Д. — д.м.н., профессор, в.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-0791-7466, 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].

Results. In 12 months of prospective follow-up, patients were selected to 2 groups according to clinical course of CHF. To the group I the patients included (n=35) with ACVE, group II (n=52) — with none. It was found that in the group I the level of sST2 was higher by 41,5% (p<0,001) and reached 46,78 [37,88; 64,96] ng/mL, and in the group II — 27,39 [23,02; 35,4] ng/mL. Concentration of NT-proBNP in the group with ACVE was 2,5 times (p=0,004) higher comparing with group II and reached 189,21 [74,46; 580,79] and 73,58 [26,64; 155,77] pg/mL, respectively. In ROC-analysis it was found that the level of sST2 $\geq 34,18$ ng/mL (sensitivity — 90,6%, specificity — 75,0%, AUC — 0,88, p<0,0001) and level of NT-proBNP $\geq 276,96$ pg/mL (sensitivity — 88,4%, specificity — 43,7%, AUC — 0,64, p<0,004) can be regarded as markers of ACVE during 12 months in CHD and CHF patients after revascularization. Also, together these two markers increase predictive significance of the analysis (sensitivity — 92,6%, specificity — 77,1%, AUC — 0,90, p<0,0001).

Conclusion. Therefore, the preprocedural level of sST2 can be regarded

as non-invasive marker for prediction of ACVE. Combination of sST2 and NT-proBNP shows higher diagnostic sensitivity and specificity for prediction of adverse CHF course.

Key words: coronary heart disease, myocardial revascularization, adverse cardiovascular events, prediction, biomarkers, heart failure.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):40–46

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-40-46>

Grakova E. V. ORCID: 0000-0003-4019-3735, Teplyakov A. T. ORCID: 0000-0003-0721-0038, Kopyeva K. V. ORCID: 0000-0002-2285-6438, Akhmedov Sh. D. ORCID: 0000-0002-0791-7466, Ogurkova O. N. ORCID: 0000-0001-8397-0296, Soldatenko M. V. ORCID: 0000-0002-9886-0695

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарные артерии, ОХС — общий холестерин, СН — сердечная недостаточность, ССС — сердечно-сосудистые события, ТГ — триглицериды, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, IL-1, -33 — интерлейкин-1, -33, NT-proBNP — натрийуретического гормона N-концевой пропептид, sST2 — растворимый ST2, ST2L — мембран-связанная форма ST2.

Несмотря на улучшение качества диагностики и лечения, одной из наиболее частых причин госпитализации, инвалидизации и смертности трудоспособного населения экономически развитых стран является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), распространенность которой в общей популяции составляет 1,5–2,0%, а среди лиц >65 лет достигает 6–10% [1]. В последние десятилетия для оптимизации диагностики, прогнозирования и повышения эффективности терапии ХСН активно изучаются перспективные возможности применения биомаркерной стратегии ранней персонализированной диагностики кардиоваскулярной патологии. Современные знания по биомаркерам находят свое отражение и в клинических рекомендациях: для определения вероятности сердечной недостаточности (СН) применяется оценка плазменного уровня натрийуретических пептидов (NT-proBNP/BNP) [2], в качестве дополнительной риск-стратификации могут использоваться биомаркеры миокардиального фиброза и воспаления.

Современные биомаркеры являются высокочувствительными медиаторами для оценки патогенетических механизмов развития и прогрессирования ХСН [3]. Особый интерес представляют показатели по плазменной концентрации нового биомаркера, экспрессируемого кардиомиоцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками, члена семейства рецепторов интерлейкина-1 (IL-1) — растворимой изоформы ST2 (sST2), лигандом которого является интерлейкин-33 (IL-33). Реакция здоровой сердечной ткани на повреждение или механический стресс включает продукцию и связывание IL-33 с мембран-связанной формой ST2 (ST2L), запуская кардиозащитный сигнальный каскад предотвращения фиброза, ремоделирования сердца и развития ХСН. sST2 блокирует кардиопротективный эффект IL-33 [4].

Накопление знаний о влиянии sST2 и ST2L на сердечно-сосудистую систему привело к тому, что оценка уровней sST2 в плазме рассматривается как новый маркер сердечно-сосудистых событий (ССС) и клинических состояний, прежде всего связанных с ХСН. В частности, в настоящее время sST2 активно изучается у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) ввиду высокой его потенциальной прогностической значимости и многообещающей перспективы использования в качестве компонента биомаркер-управляемой терапии. При этом патофизиологическая роль sST2 в развитии рестенозов стентов/шунтов, жизнеугрожающих аритмий и прогрессировании атеросклероза пока мало изучена.

Целью исследования являлось изучение прогностической роли sST2 и NT-proBNP в развитии неблагоприятных ССС у пациентов с ХСН с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в течение 12 мес. после коронарной реваскуляризации.

Материал и методы

Протокол исследования был одобрен Локальным Этическим Комитетом. Все пациенты дали свое письменное информированное согласие на включение в исследование.

Критерии включения пациентов в исследование: больные ИБС с ишемическим и/или постинфарктным ремоделированием ЛЖ с компенсированной после подбора адекватной терапии ХСН; планируемая или перенесенная коронарная реваскуляризация.

Критерии исключения из исследования: артериальная гипертензия >3 степени; систолическая артериальная гипотония <80 мм рт.ст.; атриовентрикулярная блокада III степени; синдром слабости синусового узла; массивная тромбоэмболия с высокой легочной гипертензией; <6 мес. после перенесенных острых коронарных или цереброваскулярных событий; тяжелое течение бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких; де-

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=87)

Показатель	Количество пациентов
Возраст, годы, Ме [Q25; Q75]	63 [57; 69]
Муж/Жен, абс. (%)	72 (82,7)/15(17,3)
ФК I ХСН (по NYHA)	5 (5,7)
ФК II ХСН (по NYHA)	55 (63,2)
ФК III ХСН (по NYHA)	27 (31,1)
Стенокардия напряжения ФК 2, абс. (%)	22 (25,3)
Стенокардия напряжения ФК 3, абс. (%)	63 (72,4)
Стенокардия напряжения ФК 4, абс. (%)	2 (2,3)
Постинфарктный кардиосклероз, абс. (%)	53 (60,9)
Q-ИМ в анамнезе, абс. (%)	36 (41,4)
Перенесенное КШ, абс. (%)	13 (14,9)
Перенесенное стентирование КА, абс. (%)	29 (33,3)
Перенесенное КШ и стентирование КА, абс. (%)	5 (5,7)
Нарушение ритма сердца, абс. (%)	29 (33,3)
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	87 (100)
Нарушение углеводного обмена, абс. (%)	26 (29,9)
Сахарный диабет 2 типа, абс. (%)	15 (17,2)
Нарушение толерантности к глюкозе, абс. (%)	11 (12,6)
Курение, абс. (%)	22 (25,3)
Отягощенный семейный анамнез, абс. (%)	17 (19,5)

Примечание: КШ — коронарное шунтирование.

компенсированный сахарный диабет, сопутствующий ИБС; печеночная или почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин; тяжелые клапанные пороки сердца с митральной недостаточностью ≥III степени, аортальной недостаточностью ≥III степени, трикуспидальной недостаточностью ≥III степени).

В исследование включены 87 пациентов (72 мужчины) с ИБС и ХСН I-III функциональным классом (ФК) (NYHA) с ФВ ЛЖ 63 [55; 65]%, в среднем возрасте 63 [57; 69] года. Больные ИБС с ХСН получали базисную терапию в соответствии с современными рекомендациями. Межгрупповых статистически значимых различий по частоте назначения лекарственных средств установлено не было.

Неблагоприятными ССС, зарегистрированными в течение 12 мес. наблюдения, считали смерть от сердечно-сосудистых причин, прогрессирование ХСН на ≥1 ФК, прогрессирование коронарного атеросклероза, рестеноз стента/шунта, повторное эндоваскулярное или хирургическое вмешательство, развитие желудочковой экстрасистолии IV и V градаций по Lowp, фибрилляции предсердий. Клиническое течение заболевания оценивали как благоприятное, если в течение исследуемого периода на фоне адекватно проводимой терапии у пациента отсутствовали неблагоприятные ССС.

Определение содержания sST2 и NT-proBNP в сыворотке крови в условиях *in vitro* проводилось методом иммуноферментного анализа (ELISA) до выполнения реваскуляризации миокарда. Были использованы коммерческие наборы фирм “Critical Diagnostics Presage® ST2 Assay” и “Biomedica”.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью программы STATISTICA 10.0. Для оценки распределения количественных признаков был использован критерий Шапиро-Уилка. Количественные признаки представлены в виде медианы с квартилями [Q25; Q75]. Достоверность различий в группах оценивали при помощи непараметрического теста Манн-Уитни. Для оценки корреляции между переменными использовали непараметрический тест Спирмена. Для определения чувствительности и специфичности уровней биомаркеров в стратификации риска развития неблагоприятных ССС использовали ROC-анализ. Критический уровень *p*-value для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

Результаты

Среди обследованных преобладали пациенты со стенокардией напряжения III ФК — 72,4% и ФК II ХСН (NYHA) — 63,2%, в анамнезе 41,4% пациентов перенесли Q-инфаркт миокарда (ИМ) давностью ≥6 мес. Клинико-демографическая и лабораторная характеристики больных ИБС с ХСН на момент включения в исследование представлена в таблицах 1 и 2. По результатам корреляционного анализа лабораторных показателей и циркулирующих уровней sST2 установлено, что sST2 имел слабой силы корреляцию с холестерином липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) ($r=0,301$, $p<0,05$) и общим холестерином (ОХС) ($r=0,251$, $p<0,05$).

Таблица 2
Лабораторная характеристика пациентов, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Значение	Референсный интервал
Глюкоза, ммоль/л	5,7 [5,3; 6,5]	4,0-6,1
ОХС, ммоль/л	4,47 [3,71; 5,3]	3,1-5,2
Триглицериды, ммоль/л	1,52 [1,11; 1,95]	0,5-1,7
ХС ЛНП, ммоль/л	2,51 [2,09; 3,41]	2,1-3,37
ХС ЛВП, ммоль/л	1,06 [0,9; 1,26]	0,9-1,9
Креатинин, ммоль/л	85,0 [77,0; 94,0]	64,0-104,0
СКФ (СКД-ЕП), мл/мин/м ³	77,0 [70,0; 94,0]	>50
Растворимый ST2, нг/мл	34,84 [26,11; 47,86]	<35
NT-proBNP, пг/мл	79,27 [38,44; 308,99]	<125

Примечание: ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

В таблице 3 представлены данные эхокардиографических показателей структурно-функционального состояния ЛЖ. По результатам корреляционного анализа показателей структурно-функционального состояния ЛЖ с концентрацией sST2 установлена слабой силы взаимосвязь ($p < 0,05$) sST2 с ФВ ЛЖ ($r = -0,325$), конечным систолическим объемом ($r = 0,495$); конечным диастолическим объемом ($r = 0,438$), конечным систолическим размером ($r = 0,446$), конечным диастолическим размером ($r = 0,381$), конечным диастолическим индексом ($r = 0,286$), конечным систолическим индексом ($r = 0,346$).

По результатам коронароангиографии у 47 (54,0%) пациентов диагностировали гемодинамически значимые ($>70%$) стенозы ≥ 3 коронарных арте-

Таблица 3

Показатели структурно-функционального состояния сердца, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Значение
ФВ ЛЖ, %	63 [55,0; 65,0]
Масса миокарда ЛЖ, г	186,0 [165,0; 207,0]
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	94,0 [88,0; 109,0]
Конечный систолический размер, мм	33,0 [32,0; 37,0]
Конечный диастолический размер, мм	50,6 [48,0; 52,0]
Конечный систолический объем, мл	43,0 [38,0; 54,0]
Конечный диастолический объем, мл	116,0 [105,0; 127,0]
Е/А, у.е.	0,87 [0,7; 1,15]
Задняя стенка ЛЖ, мм	10,0 [10,0; 11,0]
Межпредсердная перегородка, мм	10,5 [10,0; 12,0]

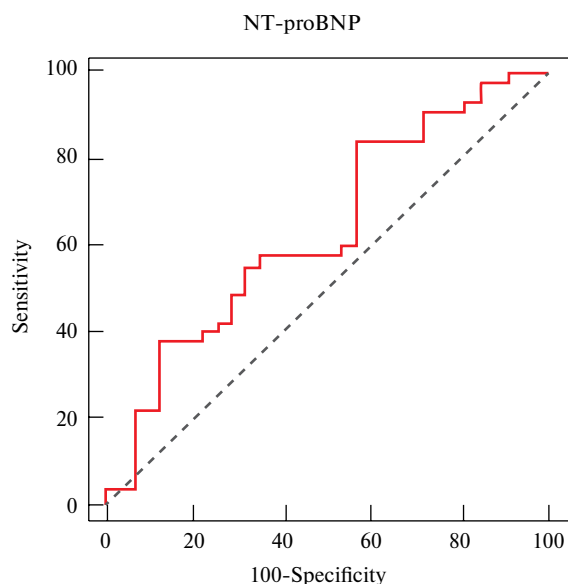
Примечание: Е/А — отношение ранней (Е) фазы заполнения ЛЖ к предсердному (А) компоненту диастолического заполнения ЛЖ.

Таблица 4

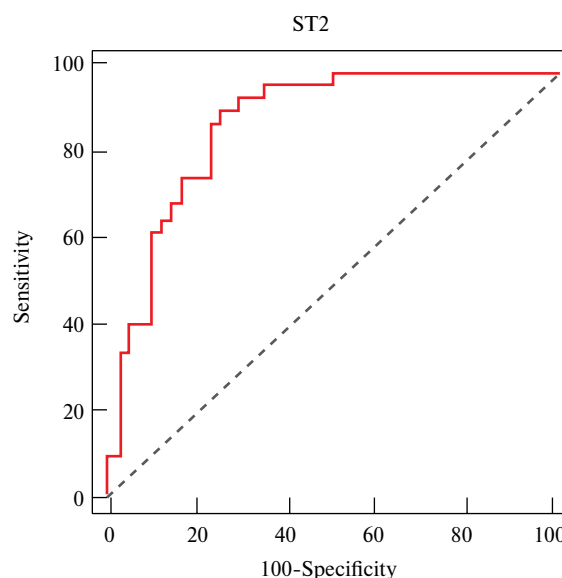
Частота наступления неблагоприятных ССС в течение 12 мес. проспективного наблюдения, абс, %

Показатель	Количество больных, n=35
Рецидив стенокардии	21 (60,0)
Повторная реваскуляризация миокарда:	16 (45,7)
Прогрессирование коронарного атеросклероза	10 (28,6)
Рестеноз стента/шунта	6 (17,1)
Рестеноз шунта без выполнения повторной реваскуляризации	1 (2,8)
ИМ↓ST	1 (2,8)
Прогрессирование ХСН (по результатам ТШХ)	6 (17,1)
Фибрилляция предсердий	4 (11,4)
Желудочковая экстрасистолия IV-V градаций	2 (5,7)
Смертельный исход:	2 (5,7)
Q-ИМ	1 (2,8)
Прогрессирование ХСН в раннем послеоперационном периоде после КШ	1 (2,8)

Примечание: ИМ↓ST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, КШ — коронарное шунтирование, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы.



Sensitivity: 84,4
Specificity: 43,7
Criterion: >276,96

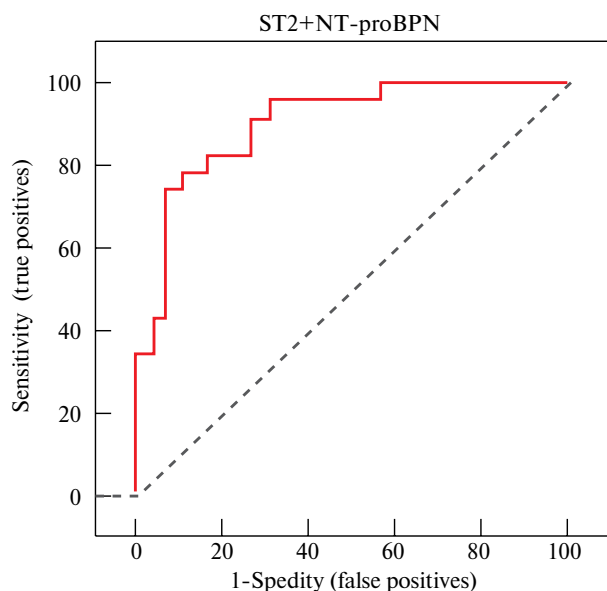


Sensitivity: 90,6
Specificity: 75,0
Criterion: >34,18

Рис. 1 Чувствительность и специфичность значений плазменных концентрации sST2 и NT-proBNP в стратификации риска развития неблагоприятных ССС у пациентов с ИБС и ХСН, перенесших реваскуляризацию миокарда (ROC-анализ).

рий (КА). Всего первично 65 (74,7%) больным были имплантированы стенты, а в 22 (25,3%) случаях выполнено коронарное шунтирование. Выявлены статистически значимые различия уровней sST2 в зависимости от степени поражения коронарного русла, так у пациентов с односудистым пораже-

нием уровень sST2 был статистически значимо ниже на 21% ($p=0,002$) и составил 29,92 (22,43; 32,68) нг/мл, а у пациентов с поражением ≥ 2 КА — 37,87 (37,87; 51,82) нг/мл. При корреляционном анализе выявлена слабой силы взаимосвязь уровней sST2 с количеством пораженных КА ($r=0,284$, $p<0,05$).



Sensitivity: 92,6
Specificity: 77,1
AUC: 0,90
 $p<0,0001$

Рис. 2 Чувствительность и специфичность комбинации sST2 и NT-proBNP в стратификации риска развития неблагоприятных ССС у пациентов с ИБС и ХСН, перенесших реваскуляризацию миокарда (ROC-анализ).

С целью определения возможности ассоциации уровня sST2 с наступлением неблагоприятных ССС, обследованные больные ретроспективно были распределены на две группы. В I группу ($n=35$) вошли пациенты с неблагоприятным течением ХСН, во II группу ($n=52$) — пациенты с благоприятным течением патологии. Частота наступления неблагоприятных ССС в течение 12-месячного проспективного наблюдения представлена в таблице 4. Концентрация sST2 в сыворотке крови в I группе была больше на 41,5% ($p=0,000$) и составляла 46,78 [37,88; 64,96] нг/мл, а во II группе — 27,39 (23,02; 35,4) нг/мл. Концентрация NT-proBNP в группе неблагоприятного течения ХСН превышала таковой показатель в 2,5 раза ($p=0,004$) по сравнению с пациентами в группе благоприятного течения, составив 189,21 (74,46; 580,79) и 73,58 (26,64; 155,77) пг/мл, соответственно.

По результатам ROC-анализа установлено, что уровень ST2 $\geq 34,18$ нг/мл (чувствительность — 90,6%, специфичность — 75,0%, AUC — 0,88, $p<0,0001$) и уровень NT-proBNP $\geq 276,96$ пг/мл (чувствительность — 88,4%, специфичность — 43,7%, AUC — 0,64, $p<0,021$) можно рассматривать в качестве маркеров развития неблагоприятных ССС в течение 12 мес. у больных ИБС с ХСН после выполнения реваскуляризации миокарда (рисунок 1). При этом опре-

Таблица 5

Динамика лабораторных показателей в процессе 12-месячного проспективного наблюдения в зависимости от течения ХСН, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Исходно			p Mann-Whitney U Test	Через 12 месяцев			p Mann-Whitney U Test	Δ , % 2-6	Δ , % 3-7
	Благоприятное течение (n=52)	Неблагоприятное течение (n=35)	Δ , % 2-3		Благоприятное течение (n=52)	Неблагоприятное течение (n=35)	Δ , % 6-7			
ОХС, ммоль/л	4,34 [3,67; 5,06]	4,80 [3,80; 5,90]	+9,6	0,221	4,26 [3,54; 5,06]	4,42 [3,73; 4,89]	+3,6	0,752	-1,8	-7,9
ТГ, ммоль/л	1,46 [1,11; 2,06]	1,64 [1,24; 1,86]	+10,1	0,921	1,24 [1,0; 1,91]	1,64 [1,08; 2,42]	+24,3	0,221	-15,1	0
ХС ЛНП, ммоль/л	2,44 [2,03; 3,34]	3,04 [2,13; 3,82]	+19,7	0,367	2,22 [1,74; 2,96]	2,43 [2,12; 2,90]	+8,6	0,982	-9	-20
ХС ЛВП, ммоль/л	1,06 [0,90; 1,19]	1,05 [0,90; 1,26]	+1	0,996	1,10 [0,93; 1,42]	1,12 [0,88; 1,27]	+1,8	0,471	+3,6	+6,2

Примечание: ХС ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ТГ — триглицериды.

Таблица 6

Приверженность к приему статинов и режимы дозирования в течение 12-месячного проспективного наблюдения после коронарной реваскуляризации (n=87)

Показатель	Исходно	На момент выписки	Через 12 мес.
Принимали статины, абс., %	77 (88,5)	86 (98,8)	73 (85,9)
Эзетрол 10 мг	-	1 (1,2)	-
Доза аторвастатина, мг, Ме [Q25; Q75]	20 [20; 20]	40 [20; 40]	20 [20; 40]
Доза розувастатина, мг, Ме [LQ; UQ]	10 [10; 10]	10 [10; 20]	10 [10; 15]

деление комбинации обоих биомаркеров увеличивает прогностическую значимость анализа (чувствительность — 92,6%, специфичность — 77,1%, AUC — 0,90, $p < 0,0001$) (рисунок 2).

При оценке показателей липидного спектра в зависимости от течения ХСН в исходном периоде и через 12 мес. проспективного наблюдения не было выявлено статистически значимых различий. При этом только в группе с благоприятным течением ХСН в 5 (9,6%) случаях были достигнуты целевые уровни ХС ЛНП, тогда как во II группе достижение целевых уровней ХС ЛНП не зарегистрировано (таблица 5). Показано, что через 12 мес. после коронарной реваскуляризации отмечалась достаточно высокая приверженность приему статинов, но уровень достижения целевых значений ХС ЛНП оставался сравнительно низким. Наиболее вероятной причиной этого является низкодозовый режим гиполипидемической терапии, назначаемой врачами поликлинического звена — аторвастатин 20 мг и розувастатин 10 мг (таблица 6).

Обсуждение

Принимая во внимание высокие распространенность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, важно своевременно выявлять пациентов с высоким риском. Современная терапия является весьма затратной, поэтому поиск простых и недорогих диагностических тестов становится все более необходимым для выбора оптимальной стратегии лечения.

Из всего многообразия существующих современных биохимических маркеров лишь натрийуретические пептиды вошли в рутинную клиническую практику, зарекомендовав себя как маркеры миокардиального стресса, дисфункции миокарда и СН [5]. Однако если BNP/NT-proBNP помогают врачу идентифицировать диагноз СН у пациентов с клиническими проявлениями, то ряд исследований [6, 7] подтверждает высокоточную прогностическую роль sST2 в качестве аддитивного маркера, особенно у бессимптомных пациентов. В то же время один биомаркер не может учесть все аспекты синдрома ХСН [8]. По литературным данным, колебание физиологических границ уровня NT-proBNP зависит от суточного дисбаланса гормонов, пола, возраста, индекса массы тела (ИМТ); его содержание может изменяться при различных заболеваниях почек, а также после перенесенной инфекции. Уровень ST2 не зависит от таких факторов как возраст, пол, ИМТ, фибрилляция предсердий, ХСН в анамнезе, анемия и почечная недостаточность [3]. В представленном исследовании также не было выявлено взаимосвязей между концентрацией sST2 и скоростью клубочковой фильтрации, уровнем глюкозы, стажем ИБС, курением, возрастом, полом и наличием фибрилляции предсердий у больных ИБС с ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ

ЛЖ. Однако установлена положительная статистически значимая взаимосвязь ($p < 0,05$) sST2 с уровнем ОХС и ХС ЛНП, тяжестью поражения коронарного русла. В исследовании [9], включавшем 373 пациента с ИБС, также не выявлена корреляция уровней sST2 с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска — пол, возраст, гиперлипидемия, уровень АД, курение и др., и не установлено статистически значимых различий между уровнями sST2 у пациентов с ИБС и контрольной группой с ангиографически подтвержденным отсутствием атеросклеротического поражения КА. Напротив, в исследовании [10] (2010) установлена взаимосвязь между полиморфизмами дистальной части гена ST2 и тяжестью поражения коронарного русла. Все это свидетельствует о том, что данные о роли sST2 в развитии атеросклероза КА довольно противоречивы, в связи с чем требуются дальнейшие исследования sST2 в данной области.

Имеется обнадеживающая информация о потенциальной роли sST2 при ИМ и СН. Этот биомаркер недавно был включен в Европейские и Американские руководства по лечению ХСН [3]. В исследованиях (2008, 2009) [11, 12] при проведении многофакторного анализа Кокса, включавшего несколько установленных клинических и биохимических прогностических переменных, sST2 оставался независимым предиктором смертности, и показал более значимую прогностическую ценность по сравнению с натрийуретическими пептидами. В 2013г была установлена высокая прогностическая ценность sST2 у больных с декомпенсированной СН [13, 14]. По результатам исследования LURIC (Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study) установлено, что у больных со стабильной ИБС пороговый уровень ST2 $> 24,6$ нг/мл являлся долгосрочным предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности с медианой наблюдения 9,8 лет [15].

Полученные результаты позволяют отнести sST2 к важным биомаркерам развития, прогрессирования ХСН и прогнозирования отдаленных неблагоприятных ССС. В частности, установлено, что у больных с фенотипом неблагоприятного течения ХСН уровень sST2 был больше на 41,5% ($p = 0,000$) и составлял 46,78 (37,88; 64,96) нг/мл, тогда как у пациентов с благоприятным течением — 27,39 (23,02; 35,40) нг/мл. Концентрация NT-proBNP в группе неблагоприятного течения ХСН превышала таковую по сравнению с пациентами в группе благоприятного течения в 2,5 раза ($p = 0,004$) — 189,21 (74,46; 580,79) и 73,58 (26,64; 155,77) пг/мл, соответственно. Вместе с тем медиана концентрации NT-proBNP в группе благоприятного течения ХСН не превышала референсного значения > 125 нг/мл, а в группе неблагоприятного течения патологии была больше таковой лишь на 34%, что, вероятно, связано с включением в иссле-

дование пациентов с компенсированной после подбора оптимальной терапии СН. Выявлено, что уровень ST2 $\geq 34,18$ нг/мл (чувствительность — 90,6%, специфичность — 75,0%, AUC — 0,88, $p < 0,0001$) и уровень NT-проBNP $\geq 276,96$ пг/мл (чувствительность — 88,4%, специфичность — 43,7%, AUC — 0,64, $p < 0,021$) можно рассматривать в качестве маркера развития неблагоприятных ССС в течение 12 мес. у больных ИБС с ХСН после выполнения реваскуляризации миокарда. При этом определение комбинации обоих биомаркеров увеличивает прогностическую значимость анализа (чувствительность — 92,6%, специфичность — 77,1%, AUC — 0,90, $p < 0,0001$).

Заключение

Новый биомаркер ST2 является надежным предиктором прогрессирования ХСН и развития неблагоприятных

ССС у пациентов с ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ в течение 12 мес. после коронарной реваскуляризации. Комбинированное использование sST2 и NT-проBNP обладает более высокой диагностической чувствительностью и специфичностью в отношении прогнозирования неблагоприятного течения ХСН. Поскольку существует низкая взаимосвязь между симптомами и тяжестью ишемической дисфункции сердца при ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ у пациентов, перенесших коронарную реваскуляризацию, аддитивное исследование биомаркеров для ранней оценки прогноза представляется целесообразным и информативным.

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

Литература/References

- Shalnova SA, Deev AD. OSCAR Study lessons — "Epidemiology and treatment of highrisk patients in realworld Clinical practice, 20052006". *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2007;6(1):47-53. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д. Уроки исследования OSCAR — "Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005-2006 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;6(1):47-53.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Тепляков АТ, Гракова ЕВ, Березикова ЕН, et al. Early markers of progression of heart failure and apoptosis: their role in predicting the risk of adverse cardiovascular events in patients with prior myocardial infarction. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016;15(1):37-46. (In Russ.) Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Березикова Е.Н. и др. Ранние маркеры прогрессирования сердечной недостаточности и апоптоза: роль в прогнозировании риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших инфаркт миокарда. Бюллетень сибирской медицины 2016;15(1):37-46. doi:10.20538/1682-0363-2016-1-37-46.
- Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33, and interleukin1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005;23:479-90. doi:10.1016/j.immuni.2005.09.015.
- Kakkar R, Lee RT. The IL33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7:827-40. doi:10.1038/nrd2660.
- Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *New Engl J Med*. 2008;358:2148-59. doi:10.1056/NEJMra0800239.
- 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.107.728022.
- Shimpo M, Morrow DA, Weinberg EO, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:2186-90. doi:10.1161/01.CIR.0000127958.21003.5A.
- Demyanets S, Speidl SW, Tentzeris I, et al. Soluble ST2 and Interleukin-33 Levels in Coronary Artery Disease: Relation to Disease Activity and Adverse Outcome. *Ed. Ingo Ahrens. PLoS ONE* 2014;9(4):e95055. PMC. Web. 21 Apr.2014. doi:10.1371/journal.pone.0095055.
- Tsapaki A, Zaravinos A, Apostolakis S, et al. Genetic variability of the distal promoter of the ST2 gene is associated with angiographic severity of coronary artery disease. *J Thromb Thrombolysis*. 2010; 30:365-71. doi:10.1007/s11239-010-0496-y.
- Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL Jr. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *JACC*. 2008;52(18):1458-65. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.042.
- Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acute dyspnea. *Circ Heart Fail*. 2009;2:311-9. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.833707.
- Januzzi JL Jr, Peacock WF, Maisel AS, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *JACC*. 2007;50(7):607-13. doi:10.1016/j.jacc.2007.05.014.
- Wojtczak-Soska K, Pietrucha T, Sakowicz, et al. Soluble ST2 protein in chronic heart failure is independent of traditional factors. *Archives of Medical Science: AMS*. 2013;9(1):21-6. doi:10.5114/aoms.2013.33344.
- Dieplinger B, Egger M, Haltmayer M, et al. Increased soluble ST2 predicts long-term mortality in patients with stable coronary artery disease: results from the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study. *Clin Chem*. 2014;60(3):530-40. doi:10.1373/clinchem.2013.209858.