

УДК 616.12-008.46

DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-55-58

ST2 при сердечной недостаточности со сниженной и промежуточной фракцией выброса: клинично-инструментальные взаимосвязи и прогностическое значение

Н.В. Компанец, О.Ю. Айдумова, Ю.В. Щукин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Минздрава России (Самара, Россия)

Аннотация

Цель — определить клинично-инструментальные взаимосвязи и прогностическое значение sST2 при хронической сердечной недостаточности со сниженной и промежуточной фракцией выброса ишемической этиологии.

Материал и методы. Обследовано 64 пациента с сердечной недостаточностью с фракцией выброса левого желудочка <50% и инфарктом миокарда в анамнезе; средний возраст составил 55,7±8,7 года.

Результаты. Определено более высокое содержание sST2 при увеличенном конечно-диастолическом объеме, аневризме левого желудочка, стенозе ствола левой коронарной артерии, скорости клубочковой фильтрации <90 мл/мин/1,73м² (для всех $p < 0,05$). Подтверждена прогностическая значимость повышенного уровня sST2 в исследуемой когорте ($p = 0,001$); площадь под кривой составила 0,772; отношение шансов неблагоприятного исхода при sST2 ≥35 нг/мл — 3,93.

Заключение. У пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной и промежуточной фракцией выброса ишемической этиологии sST2 является предиктором неблагоприятного исхода в течение ближайшего года наблюдения.

Ключевые слова: ST2, сердечная недостаточность, прогноз.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Компанец Н.В., Айдумова О.Ю., Щукин Ю.В. ST2 при сердечной недостаточности со сниженной и промежуточной фракцией выброса: клинично-инструментальные взаимосвязи и прогностическое значение. Наука и инновации в медицине. 2021;6(4):55-58.

doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-55-58

Сведения об авторах

Компанец Н.В. — канд. мед. наук, доцент, ассистент кафедры пропедевтической терапии. ORCID: 0000-0002-8763-9629

E-mail: rogdestvenskaja@rambler.ru

Айдумова О.Ю. — врач-кардиолог, старший лаборант кафедры пропедевтической терапии. ORCID: 0000-0001-5673-7958

E-mail: volga.rassvet@mail.ru

Щукин Ю.В. — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтической терапии. ORCID: 0000-0003-0387-8356

E-mail: yu.v.schukin@samsmu.ru

Автор для переписки

Компанец Наталья Валерьевна

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

E-mail: rogdestvenskaja@rambler.ru

СН — сердечная недостаточность; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ИМ — инфаркт миокарда; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЭхоКГ — эхокардиография; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; КДО — конечно-диастолический объем; КАГ — коронарография; ЛКА — левая коронарная артерия.

Рукопись получена: 10.02.2021

Рецензия получена: 12.04.2021

Решение о публикации принято: 20.09.2021

ST2 in heart failure with reduced and mid-range ejection fraction: clinical and instrumental relationships and prognostic value

Natalya V. Kompanets, Olesya Yu. Aidumova, Yuri V. Shchukin

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Annotation

Objectives — to determine the clinical and instrumental relationships and prognostic value of sST2 in chronic heart failure with reduced and mid-range ejection fraction of ischemic etiology.

Material and methods. The study included examination of 64 patients with heart failure with left ventricular ejection fraction <50% and myocardial infarction in medical history; mean age 55.7 ± 8.7 years.

Results. Higher concentrations sST2 was determined with an increased end-diastolic volume, left ventricular aneurysm, left main coronary artery stenosis, glomerular filtration rate <90 ml/min/1.73 m² ($p < 0.05$ for all). The study confirmed a high predictive significance of increased

levels sST2 ($p = 0.001$); the area under the curve was 0.772; the odds ratio for an adverse outcome with sST2 ≥ 35 ng/ml was 3.93.

Conclusion. sST2 is a predictor of adverse outcome during the first year of follow-up in patients with heart failure with reduced and mid-range ejection fraction of ischemic etiology.

Keywords: ST2, heart failure, prognosis.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Kompanets NV, Aidumova OYu, Shchukin YuV. ST2 in heart failure with reduced and mid-range ejection fraction: clinical and instrumental relationships and prognostic value. Science and Innovations in Medicine. 2021;6(4):55-58.

doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-55-58

Information about authors

Natalya V. Kompanets – PhD, Assistant professor, Chair of Introduction to internal medicine. ORCID: 0000-0002-8763-9629

E-mail: rogdestvenskaja@rambler.ru

Olesya Yu. Aidumova – cardiologist, senior laboratory assistant of the

Chair of Introduction to internal medicine. ORCID: 0000-0001-5673-7958

E-mail: volga.rassvet@mail.ru

Yurii V. Shchukin – PhD, Professor, Head of the Chair of Introduction to

internal medicine. ORCID: 0000-0003-0387-8356

E-mail: yu.v.schukin@samsmu.ru

Corresponding Author

Natalya V. Kompanets

Address: Samara State Medical University,
89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099.

E-mail: rogdestvenskaja@rambler.ru

Received: 10.02.2021

Revision Received: 12.04.2021

Accepted: 20.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

ST2 (growth Stimulation expressed gene 2 – стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2) – маркер миокардиального фиброза и ремоделирования желудочков, принадлежащий к семейству рецепторов интерлейкина-1 и участвующий в кардиопротективной сигнальной системе в миокарде. Ген ST2 активируется в ответ на биомеханическое растяжение фибробластов и кардиомиоцитов, что сопровождается быстрым возрастанием его растворимой формы (sST2) [1]. sST2 связывается с интерлейкином-33, блокируя его взаимодействие с трансмембранной формой ST2 (ST2L), что препятствует реализации антигипертрофического и антифибротического эффектов [2–4].

Согласно имеющимся на сегодняшний день наблюдениям, повышенные уровни sST2 могут быть связаны с фенотипом неблагоприятного ремоделирования и развитием сердечной недостаточности (СН). В исследовании MERLIN-RIMI36 увеличение содержания sST2 при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST ассоциировалось с развитием СН в раннем и долгосрочном периодах [5]. Высокие концентрации sST2 независимо ассоциированы с неблагоприятным исходом у пациентов с различными формами СН и ишемической болезни сердца (ИБС), что позволяет рассматривать применение данного маркера в прогнозировании клинических исходов и стратификации риска [6]. В работе A. Bayes-Genis и соавт. ST2 продемонстрировал себя как достоверный маркер риск-стратификации у пациентов с СН преимущественно ишемической этиологии и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) независимо от концентраций других биомаркеров [7].

ЦЕЛЬ

Определить клинико-инструментальные взаимосвязи и прогностическое значение sST2 при хронической СН со сниженной и промежуточной фракцией выброса (СН-нФВ и СН-срФВ) ишемической этиологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное когортное исследование 64 пациентов со стабильным течением СН-нФВ и СН-срФВ с документированным инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе, из них 58 (90,6%) – мужчины, возраст $55,7 \pm 8,7$ года. Пациенты находились на оптимальной медикаментозной терапии СН и ИБС. Не включались в исследование пациенты с декомпенсированной СН, острым ИМ, онкологическими и системными заболеваниями, тяжелой почечной недостаточностью, заболеваниями системы крови, коронарным шунтированием,

гемодинамически значимыми пороками сердца. Клиническая характеристика когорты приведена в **таблице 1**.

При включении в исследование проводились трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), анализ данных коронарографии (КАГ), однократно методом ИФА в крови определялись биомаркеры sST2 (Critical Diagnostics, США) и N-концевой фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) (Biomedica Slovakia, Словакия). Оценивались случаи госпитализации по поводу неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и летальности в течение одного-двухлетнего периода наблюдения.

Данные приведены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (P25–P75), абсолютного числа объектов (n) и процентов от общего числа объектов в выборке. Статистический анализ включал применение таблиц сопряженности, расчет критерия Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса, критерия независимости хи-квадрат (χ^2) или точного критерия Фишера; корреляционный анализ по Спирмену; однофакторный регрессионный анализ с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) для достижения конечных точек исследования, ROC-анализ с вычислением площади под кривой (AUC). Различия величин и корреляционные взаимосвязи считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным ЭхоКГ определены следующие параметры: ФВ ЛЖ – 44% (40–47), индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ – 1,5 (1,4–1,8), конечно-диастолический размер – 51 (54–59) мм, конечно-диастолический объем (КДО) – 141 (113–169) мл, конечно-систолический размер – 41 (35–45) мм,

Показатель	Результат
СН-нФВ / СН-срФВ, n (%)	20 (31,2) / 44 (68,8)
Избыточная масса тела или ожирение, n (%)	47 (73,4)
Нарушения углеводного обмена, n (%)	10 (15,6)
Перенесенный ИМ с зубцом Q, n (%)	54 (84,4)
Артериальная гипертензия, n (%)	49 (76,6)
Табакокурение, n (%)	35 (54,7)
Хроническая болезнь почек (СКФ <60 мл/мин/1,73м ²), n (%)	12 (18,8)
Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), мл/мин/1,73м ²	74 (64–86)
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	3,4 (2,8–4,0)
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,0 (0,9–1,3)
Me (P25–P75)	

Таблица 1. Клиническая характеристика когорты
Table 1. Clinical characteristics of the cohort

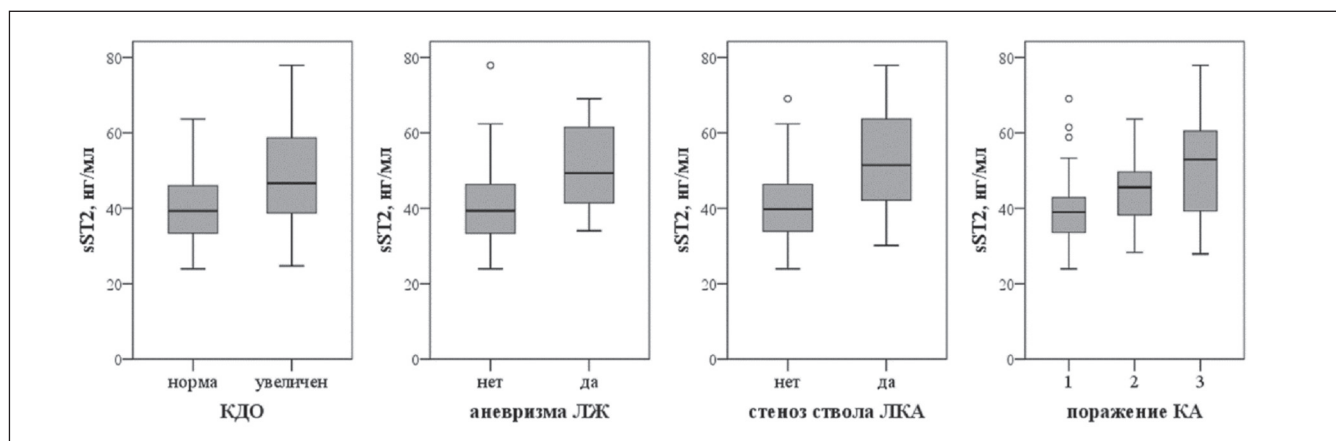


Рисунок 1. Содержание sST2 в зависимости от показателей ЭхоКГ и КАГ.

Figure 1. The level of sST2 depending on the parameters of echocardiography and CAG.

конечно-систолический объем — 70 (62–94) мл, размер левого предсердия — 39 (36–43) мм, систолическое давление в легочной артерии — 30 (28–35) мм рт. ст.; гипертрофия ЛЖ — у 45 (70,3%) пациентов, аневризма ЛЖ — 13 (20,3%). Согласно анализу показателей КАГ, у 31 (48,4%) участника отмечалось гемодинамически значимое поражение 2 и более сосудистых бассейнов, 8 (12,5) — стеноз ствола левой коронарной артерии (ЛКА), Syntax Score — 16,5 (12–28) баллов. Концентрации биомаркеров sST2 и NT-proBNP составили 41,37 (34,03–49,37) нг/мл и 391,16 (219,71–928,7) пг/мл соответственно.

sST2 продемонстрировал более высокие уровни при увеличенном КДО ($p=0,018$), сформированной аневризме ЛЖ ($p=0,004$), стенозе ствола ЛКА ($p=0,028$), СКФ <90 мл/мин/1,73 м² ($p=0,005$). Содержание sST2 возрастало с выраженностью поражения коронарного русла и оказалось наибольшим при 3-сосудистом характере поражения ($\chi^2=6,2$, $p=0,046$) (**рисунок 1**). Получены положительные корреляции sST2 с Syntax Score ($r=+0,45$, $p<0,001$) и NT-proBNP ($r=+0,27$, $p=0,039$), отрицательные — с СКФ ($r=-0,26$, $p=0,049$).

Ассоциации sST2 с полом, возрастом, индексом массы тела установлены не были (для всех $p>0,05$).

В течение года наблюдения в 27 случаях фиксировалось достижение конечных точек исследования, в 5 случаях контакт с участниками установить не удалось. Пациенты с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями имели выше уровень sST2 в сравнении с пациентами без повторных событий: 47,99 (39,41–56,64) нг/мл против 39,14 (30,15–43,45) нг/мл соответственно ($p=0,001$). ОШ наступления неблагоприятного исхода для sST2 составило 1,12 (95% ДИ 1,05–1,21, $p=0,001$), AUC — 0,772 (95% ДИ 0,647–0,897, $p=0,001$) (**рисунок 2**). При содержании sST2 ≥ 35 нг/мл ОШ = 3,93 (95% ДИ 1,1–14,086, $p=0,035$) (**рисунок 3**).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами исследовании sST2 слабо коррелировал с лабораторными показателями гемодинамического стресса и почечной дисфункции, но оказался значимым предиктором негативного исхода у пациентов со стабильным течением СН. Полученные результаты согласуются с данными отечественных и зарубежных ученых, доложивших о прогностической ценности sST2 у пациентов с СН [8, 9]. Данные метаанализа, проведенного А. Aimo и соавт. и включившего 6372 пациента, подтвердили использование

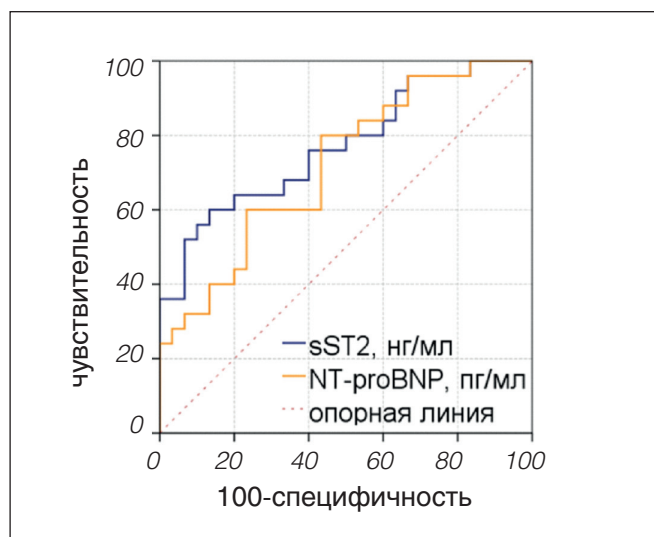


Рисунок 2. ROC-кривые для sST2 и NT-proBNP.

Figure 2. ROC curves for sST2 and NT-proBNP.

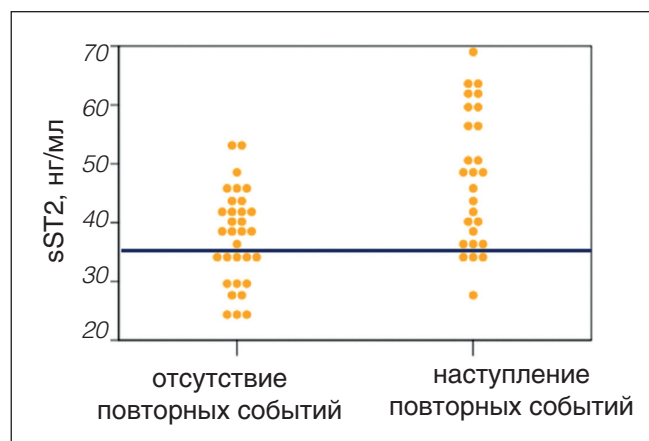


Рисунок 3. Частота неблагоприятных событий при пороговом значении sST2 35 нг/мл (горизонтальная линия соответствует пороговому значению).

Figure 3. The frequency of adverse events at the threshold level of sST2 is 35 ng/ml (the horizontal line corresponds to the threshold value).

sST2 в качестве предиктора смерти от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов со стабильным течением хронической СН [8]. В исследовании Л.В. Прокоповой и соавт. в когорте пациентов с СН с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ (Simpson) ишемической и неишемической этиологии также была продемонстрирована высокая прогностическая значимость повышенной концентрации sST2, однако при пошаговом включении sST2 в модель определения вероятности однолетнего исхода при СН-нФВ с рутинными показателями из-за проявленной взаимосвязи регрессионных коэффициентов модель с данным биомаркером получена не была [9].

В качестве порогового значения, ассоциированного с наступлением неблагоприятных событий, в настоящее время предложено рассматривать содержание sST2 ≥ 35 нг/мл [5, 6], что сопоставимо с результатами проведенного нами исследования. У пациентов без повторных событий медиана sST2 составила 39,14 нг/мл, у пациентов с повторными событиями — 47,99 нг/мл. ОШ для порогового значения биомаркера ≥ 35 нг/мл — 3,93.

На сегодняшний день выявлению предикторов неблагоприятных событий и прогнозированию сердечно-сосудистого риска посвящены многочисленные клинические изыскания [5, 6, 10]. ST2 и связанный с ним патогенетический путь заслуживают изучения в качестве потенциальных терапевтических мишеней

при СН. Так, у пациентов с хронической СН отмечалось снижение уровня ST2 при повышении дозы бета-блокатора, наибольший же эффект от высоких доз препарата наблюдался у пациентов с ST2 > 35 нг/мл [11]. Несомненно, для определения места данного биомаркера в реальной клинической практике необходимы дальнейшие грамотно спланированные, многоцентровые исследования, учитывающие в том числе серийные измерения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов со стабильным течением СН со сниженной и промежуточной ФВ ишемической этиологии нами выявлена зависимость содержания sST2 от инструментальных и биохимических параметров: повышения КДО ЛЖ, наличия аневризмы ЛЖ, стеноза ствола ЛКА, степени поражения коронарных бассейнов и почечной дисфункции. Определены значимые ассоциации данного биомаркера с шкалой Syntax, NT-proBNP и СКФ. sST2 в настоящем исследовании подтвердил свое прогностическое значение при хронической сердечной недостаточности и возможность применения в качестве предиктора неблагоприятного исхода. ■

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dieplinger B, Mueller T. Soluble ST2 in heart failure. *Clinica Chimica Acta*. 2015;443:57–70. doi: 10.1016/j.cca.2014.09.021
2. Khoreva MV, Gankovskaya LV, Smirnova AD, et al. IL-33/ST2: new biomarker and therapeutic target. *Russian Journal of Immunology*. 2016;19(1):16–24. (In Russ.). [Хорева М.В., Ганковская Л.В., Смирнова А.Д. и др. IL-33/ST2: Новый биомаркер и терапевтическая мишень. *Российский иммунологический журнал*. 2016;19(1):16–24].
3. Pascual-Figal DA, Januzzi JL. The biology of ST2: the International ST2 Consensus Panel. *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(7):3B–7B. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.034
4. McCarthy CP, Januzzi JL. Soluble ST2 in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*. 2018;14(1):41–48. doi: 10.1016/j.hfc.2017.08.005
5. Kohli P, Bonaca MP, Kakkar R, et al. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial. *Clinical Chemistry*. 2012;58(1):257–266. doi: 10.1373/clinchem.2011.173369
6. Chow SL, Maisel AS, Anand I, et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(22):e1054–e1091. doi: 10.1161/CIR.0000000000000490
7. Bayes-Genis A, Januzzi JL, Gaggin HK, et al. ST2 pathogenetic profile in ambulatory heart failure patients. *Journal of Cardiac Failure*. 2015;21(4):355–361. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.10.014
8. Aimo A, Vergaro G, Passino C, et al. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis. *JACC. Heart Failure*. 2017;5(4):280–286. doi: 10.1016/j.jchf.2016.09.010
9. Prokopova LV, Sitnikova MYu, Dorofeykov VV, et al. The place of non-routine HF-IEF in evaluation of one-year survival: where does the road go from “available prognosis”? *Serdechnaya nedostatochnost*. 2016;17(2):82–90. (In Russ.). [Прокопова Л.В., Ситникова М.Ю., Дорофейков В.В. и др. Место нерутинных биомаркеров СН-нФВ в оценке однолетней выживаемости: куда ведет дорога от «доступного прогноза»? *Сердечная недостаточность*. 2016;17(2):82–90]. doi: 10.18087/rhfj.2016.2.2193
10. Vukolova YuYu, Gubareva IV, Kiselyova GI, et al. Association of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) with vessel atherosclerosis of carotid and coronary basins in patients with arterial hypertension. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2019;5–6:54–59. (In Russ.). [Вуколова Ю.Ю., Губарева И.В., Киселева Г.И. и др. Связь пропротеина конвертазы субтилизин кексина типа 9 с атеросклерозом сосудов каротидного и коронарного бассейнов у больных артериальной гипертензией. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2019;5–6:54–59]. doi: 10.17816/2072-2354.2019.19.3.54-59
11. Gaggin HK, Motiwala S, Bhardwaj A, et al. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and β -blocker therapy in chronic heart failure. *Circulation. Heart Failure*. 2013;6(6):1206–1213. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000457