

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Прогностическая значимость биомаркеров NT-proBNP и sST2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка

Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А.*¹, Толмачева А. В., Шведов И. И., Иванников А. А., Акйол Ю. В.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Цель. Изучить прогностическую значимость кардиобиомаркеров – NT-proBNP и стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (sST2), у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) и умеренно сниженной фракцией выброса (ХСНунФВ) левого желудочка.

Материал и методы. В исследование включены 207 пациентов с ХСН II-IV ФК NYHA (111 мужчин и 96 женщин), средний возраст – 72,6±11,4 лет. На основании данных эхокардиографии (ЭхоКГ) пациенты были разделены на 3 группы: 1 – ХСНсФВ (n=85), 2 – ХСНунФВ (n=50); 3 (группа сравнения) – ХСН с низкой ФВ ЛЖ (ХСНнФВ) (n=72). Всем больным, подписавшим информированное согласие, наряду со стандартным обследованием, проводилось количественное определение уровня сывороточных биомаркеров (NT-proBNP и sST2) иммуноферментным анализом. Оценка выживаемости проводилась через 12 месяцев после включения пациента в исследование.

Результаты. Исходные значения уровня NT-proBNP у пациентов ХСНунФВ составили 691,9 [248; 1915,5] пг/мл и были значимо выше, чем у ХСНсФВ – 445,8 [214,6; 945,7] пг/мл, но значимо ниже, чем при ХСНнФВ – 1131,4 [411,5; 3039,5] пг/мл, p<0,05. Показатели sST2 в группе 1 (23,21 [12,17; 48,7] нг/мл) и группе 2 (27,11 [16,98; 53,76] нг/мл) не различались, но были значимо ниже, чем у больных ХСНнФВ (44,6 [21,1; 93,5] нг/мл). В течение 12 месяцев первичной конечной точки достиг 51 пациент. Смертность от всех причин у больных с ХСНсФВ составила 11,8%, при ХСНунФВ – 31,9% (p<0,05), а ХСНнФВ – 36%. У выживших в течение 12 месяцев пациентов, независимо от исходной ФВ ЛЖ, уровни NT-proBNP и sST2 были значимо ниже, чем умерших. У выживших пациентов с ХСНсФВ, показатели NT-proBNP (443 [154; 862,8] пг/мл) и sST2 (22,8 [12,3; 33,8] нг/мл) были ниже, чем у умерших (1143,2 [223,9; 2021,9] пг/мл, p<0,05) и 26,8 [9,6; 74,8] нг/мл, p>0,05). У больных ХСНунФВ значения NT-proBNP и sST2 среди выживших и умерших составили 397,4 [128,9; 1088,5] vs 1939,7 [441,9; 2536] пг/мл (p=0,009) и 18,6 [14,9; 30,27,1] vs 59,9 [53,76; 84,4] нг/мл (p=0,002), соответственно. Значимых различий величин NT-proBNP и sST2 у больных с кардиальными и некардиальными причинами смерти выявлено не было. Показатели sST2 у умерших пациентов с ХСНсФВ (26,8 [9,6; 74,8] нг/мл) и ХСНунФВ (59,9 [53,76; 84,4] нг/мл) также не имели значимых различий (p>0,05). По данным ROC-анализа у пациентов с ХСН ФВ ЛЖ >40% уровень NT-proBNP>746 пг/мл (AUG 0,709; p=0,005) с чувствительностью 62% и специфичностью 69% и уровень sST2>27,1 нг/мл (AUG 0,742; p=0,03) с чувствительностью 80% и специфичностью 75,8% являются предикторами неблагоприятного прогноза.

Заключение. Уровни NT-proBNP >746 пг/мл и sST2 >27,1 нг/мл следует рассматривать как предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов ХСН с ФВ ЛЖ >40%.

Ключевые слова: sST2, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, отдаленная выживаемость.



Для цитирования: Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Толмачева А. В., Шведов И. И., Иванников А. А., Акйол Ю. В. Прогностическая значимость sST2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(4):310-319. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2919. EDN ZKXTXD

Prognostic significance of NT-proBNP and sST2 in patients with heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction

Podzolkov V. I., Dragomireskaya N. A.*¹, Tolmacheva A. V., Shvedov I. I., Ivannikov A. A., Akyol Yu. V.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Aim. To study the prognostic significance of NT-proBNP and growth stimulation expressed gene 2 (ST2) in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and mildly reduced ejection fraction (HFmrEF).

Material and methods. The study included 207 patients with NYHA class II-IV (111 men and 96 women) with mean age of 72,6±11,4 years. Depending on echocardiographic data, patients were divided into 3 groups: 1 – HFpEF (n=85), 2 – HFmrEF (n=50); 3 (comparison group) – HF with reduced EF (HFrEF) (n=72). All patients who signed the informed consent, along with the standard examination, underwent a quantitative determination of the serum biomarker levels (NT-proBNP and sST2) by enzyme immunoassay. Survival was assessed 12 months after the enrollment.

Results. The initial values of NT-proBNP level in patients with HFmrEF were 691,9 [248; 1915,5] pg/ml and were significantly higher than in HFpEF – 445,8 [214,6; 945,7] pg/ml, but significantly lower than in HFrEF – 1131,4 [411,5; 3039,5] pg/ml, p<0,05. The sST2 values in group 1 (23,21 [12,17; 48,7] ng/ml) and group 2 (27,11 [16,98; 53,76] ng/ml) did not differ, but were significantly lower, than in patients with HFrEF (44,6 [21,1; 93,5] ng/ml). Within 12 months, 51 patients reached the primary endpoint. All-cause mortality in patients with HFpEF was 11,8%, in HFmrEF – 31,9% (p<0,05), and HFrEF – 36%. In patients who survived for 12 months, regardless of the initial EF, NT-proBNP and sST2 levels were significantly lower than those who died. In survivors with HFpEF, NT-proBNP (443 [154; 862,8] pg/ml) and sST2 (22,8 [12,3; 33,8] ng/ml) values were lower than in those who died (1143,2 [223,9; 2021,9] pg/ml, p<0,05) and 26,8 [9,6; 74,8] ng/ml, p>0,05). In patients with HFmrEF, NT-proBNP and sST2 values among survivors and deceased patients were 397,4 [128,9; 1088,5] vs 1939,7 [441,9; 2536] pg/ml/

ml ($p=0,009$) and 18,6 [14,9;30,27,1] vs 59,9 [53,76;84,4] ng/mL ($p=0,002$), respectively. There were no significant differences in NT-proBNP and sST2 values in patients with cardiac and non-cardiac death. sST2 in deceased patients with HFpEF (26,8 [9,6; 74,8] ng/mL) and HFmrEF (59,9 [53,76; 84,4] ng/mL) also had no significant differences ($p >0,05$). According to ROC analysis in patients with HF and EF >40%, NT-proBNP >746 pg/ml (AUG, 0,709; $p=0,005$) with sensitivity 62% and specificity 69% and sST2 >27,1 ng/ml (AUG, 0,742; $p=0,03$) with a sensitivity of 80% and a specificity of 75,8% are predictors of poor prognosis.

Conclusion. NT-proBNP >746 pg/ml and sST2 >27,1 ng/ml should be considered as predictors of poor prognosis in HF patients with EF >40%.

Keywords: sST2, heart failure with preserved ejection fraction, heart failure with mildly reduced ejection fraction, long-term survival.

For citation: Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A., Tolmacheva A.V., Shvedov I.I., Ivannikov A.A., Akyol I.V. Prognostic significance of NT-proBNP and sST2 in patients with heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(4):310-319. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2919. EDN ZKXTXD

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dragomiretskaya_natalia@mail.ru

Received/Поступила: 19.06.23

Review received/Рецензия получена: 20.06.2023

Accepted/Принята в печать: 16.08.2023

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – синдром, возникающий в исходе сердечно-сосудистых заболеваний и развивающийся в результате нарушения структуры и/или функции сердца, приводящий к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке в условиях дисбаланса нейрогормональных систем [1]. ХСН представляет собой одну из актуальных проблем современного здравоохранения в связи с большой распространенностью, высокими показателями госпитализации, смертности и инвалидизации, а также значимыми экономическими потерями [2].

В последнее время отмечается существенное изменение структуры ХСН – если ранее под самим термином «сердечная недостаточность» понимали почти исключительно снижение насосной (систолической) функции сердца (ХСНФВ), то в настоящее время более 50% больных в общей структуре пациентов с ХСН имеют сохраненную фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ХСНсФВ) [1, 3]. Специалисты связывают данный феномен как с усовершенствованием диагностических методик, так и с увеличением глобального бремени болезней, обусловленного увеличением продолжительности жизни населения и ростом заболеваемости артериальной гипертензией, ожирением, сахарным диабетом 2 типа, фибрилляцией предсердий (ФП), служащих этиологическим факторами ХСНсФВ [3, 4]. Именно высокая частота коморбидности, наблюдалась у больных с ХСНсФВ, объясняет особенности патофизиологических процессов, приводящих не только к формированию диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), но и к развитию системного низкоинтенсивного воспаления и патологии микроциркуляторного русла [5].

Выделение в 2016 г. пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ в самостоятельную группу было продикто-ва-

но необходимостью более детального изучения патофизиологических и клинических характеристик, подходов к терапии, исходов и прогноза у этой категории больных, значения ФВ ЛЖ которых зачастую являлись критериям исключения из исследований, посвященных как ХСНФВ, так и ХСНсФВ [6]. Целым рядом работ было показано, что пациенты ХСН с ФВ ЛЖ 40-49%, занимающие по ряду клинических и функциональных характеристик некое промежуточное положение между ХСНсФВ и ХСНФВ, обладают большим сходством с последней, в связи с чем с 2021 г. в отношении этих больных предложено использование термина ХСН с умеренно сниженной ФВ (ХСНунФВ) [7]. Небольшой корректировке подвергся диапазон значений ФВ ЛЖ, соответствующих данному фенотипу [7, 8].

Помимо клинических симптомов и показателей эхокардиографии (ЭхоКГ), важным звеном постановки диагноза ХСН, особенно при отсутствии признаков систолической дисфункции ЛЖ, является определение уровня натрийуретических пептидов (НУП) – BNP (brain natriuretic peptide) и NT-проБНР (N-terminal pro-brain natriuretic peptide). НУП широко используются в клинической практике не только в качестве независимых маркеров ранней диагностики ХСН, но в качестве суррогатных маркеров оценки прогноза и эффективности терапии [1]. Однако целый ряд параметров, таких как половая и расовая принадлежность, степень выраженности подкожной жировой клетчатки и эктопических жировых депо, а также широкий спектр сердечно-сосудистых (ФП, острый коронарный синдром, высокая легочная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, тромбоэмболия легочной артерии и пороки клапанов сердца) и некардиальных заболеваний (шок, ожирение, сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая обструктивная болезнь легких, сепсис и другие инфекционные процессы, например новая корона-

вирусная инфекция (COVID-19)), могут искажать значения данных маркеров, что снижает их диагностические возможности [9-11]. В связи с этим представляется перспективной мультимаркерная модель диагностики и прогнозирования течения ХСН [9, 12-13]. В настоящее время продолжается поиск новых биомаркеров фиброза и миокардиального стресса, обладающих достаточной специфичностью и чувствительностью.

Одним из таких маркеров является стимулирующий фактор роста, кодируемый геном 2 (ST2), относящийся к семейству рецепторов интерлейкина-1 (IL-1) и имеющий 2 изоформы: растворимую (sST2) и трансмембранный (ST2L) [14]. Лигандом sST2 является цитокин интерлейкин-33 (IL-33), синтезируемый клетками легочных альвеол, а также эндотелием сосудов и фибробластами [15]. В ответ на повреждение или механический стресс миокард продуцирует и связывает IL-33 с ST2L, запуская кардиопротективный сигнальный каскад, направленный на предотвращение ремоделирования и фиброза сердца. Напротив, sST2 блокирует эти эффекты, приводя к гипертрофии кардиомиоцитов, фиброзу и нарушению диастолической и систолической функции ЛЖ [16]. По сравнению с НУП, уровень sST2 не зависит от возраста, индекса массы тела, влияния половых гормонов или степени снижения фильтрационной способности почек [17]. Доказано, что sST2 имеет высокую прогностическую значимость в оценке риска госпитализации, общей и сердечно-сосудистой смертности при остром коронарном синдроме, острой декомпенсированной сердечной недостаточности (СН) и ХСНнФВ [17, 18]. Исследования по изучению прогностической роли sST2 у пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ >40% малочисленны и результаты их противоречивы [19-21], что и определило цель нашего исследования: изучить прогностическую значимость кардиобиомаркеров NT-proBNP и sST2 у больных ХСНсФВ и ХСНунФВ.

Материал и методы

В исследование включены 207 пациентов (111 мужчин и 96 женщин), средний возраст – $72,6 \pm 11,4$ лет, госпитализированных в клинику факультетской терапии №2 УКБ №4 Сеченовского Университета с явлениями ХСН II-IV ФК. Критериями включения явились возраст старше 18 лет, диагноз ХСН, установленный на основании клинико-анамнестических данных, уровня NT-proBNP >125 пг/мл и ЭхоКГ параметров. Критериями исключения стали отказ пациента от участия в исследовании, наличие таких тяжелых сопутствующих заболеваний как злокачественные новообразования, острые и тяжелые хронические заболевания почек (со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ по формуле CKD-EPI) <15 мл/мин/1,73 м²) и печени, воспали-

тельных заболеваний любых органов и систем инфекционной или аутоиммунной этиологии, анемия тяжелой степени, сахарный диабет 1 типа.

При проведении исследования были соблюдены положения Хельсинкской декларации. Всем пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом университета (протокол № 22-22 от 03.11.2022).

Всем пациентам наряду со стандартным физикальным, лабораторным и инструментальным обследованием, проводилось количественное определение уровня сывороточных биомаркеров NT-проБНР и sST2 методом иммуноферментного анализа.

На основании ЭхоКГ исследования, проводимого по стандартной методике в М- и В-режимах с помощью системы Toshiba Xario (Япония), пациенты, включенные в исследование, были разделены на 3 фенотипические группы: группа 1 – 85 пациентов с ХСНсФВ (ФВ ЛЖ $\geq 50\%$), группа 2 – 50 пациентов с ХСНунФВ (ФВ ЛЖ 41-49%); группа 3 – группа сравнения – 72 пациента с ХСНнФВ (ФВ ЛЖ $\leq 40\%$).

В качестве первичной точки рассматривалась смерть от всех причин. Оценка выживаемости проводилась через 12 месяцев после включения пациента в исследование путем повторной госпитализации или телефонной связи с пациентом. Статистическая обработка результатов проводилась программами Statistica 12.0 и Medcalc 20.218. При статистической обработке данных для переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое (M) \pm стандартное отклонение (σ); для переменных с ненормальным распределением – медиану, 25-й и 75-й перцентили – Me [Q25; Q75]. Статистическую значимость различий средних значений оценивали с помощью: t-критерия Стьюдента (p (t) – при нормальном распределении) и критерия Манна-Уитни (p (U) – для переменных с ненормальным распределением). При сравнении частотных показателей для оценки значимости использовали критерий χ^2 по Пирсону. Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями использовался коэффициент корреляции Пирсона (r – при нормальном распределении признака) и ранговый коэффициент корреляции Спирмена (ρ – при ненормальном распределении признака). Метод логистической регрессии применялся с целью определения прогностических маркеров развития первичной конечной точки. Статистически значимым для всех используемых параметров принималось значение $p < 0,05$. Для выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек использовался ROC-анализ с построением характерных кривых и расчетом площади под кривой (AUC). Значимым считали AUC $> 0,7$. Анализ выживаемости проводился с помощью метода Каплана-Майера, для сравнения двух кривых использовался log-rank test.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с разными фенотипами ХСН.

Параметр	ХСНсФВ n=85	ХСНунФВ n=50	ХСНнФВ n=72
Возраст, лет	78 [65;83]	75,5 [65;80]	72 [66;79]
Пол, м (%)	28 (33)	31 (62)*	52 (72)*
ИМТ, кг/м ²	32,15 [27,3;37,1]	30,65 [25,9;37,2]	28,6 [24,8;33]*†
АГ+ИБС, n (%)	84 (98,8)	46 (92)*	62 (86,1)*
ОИМ, n (%)	30 (35,3)	26 (52)*	49 (68,1)*†
ФП, n (%)	38 (44,7)	33 (66)*	44 (72,4)*†
СД 2 типа, n (%)	21 (24,7)	17 (34)	21 (29,2)
ОНМК в анамнезе, n (%)	11 (13)	6 (12)	8 (11,1)
ХОБЛ, n (%)	16 (18,8)	14 (28)	22 (30,6)
ХБП, n (%)	58 (68)	35 (70)	47 (65)
СКФ _{CKD-EPI} , мл/мин/1,73м ²	53 [41,15;62]	47,6 [35,72;63,75]	50,3 [39,6;66,8]
Анемия, n (%)	12 (14,1)	12 (24)	17 (23,6)
ФВ ЛЖ, %	59 [54;62]	44 [42;47]*	36 [30,5;39]*†
Терапия, рекомендованная на амбулаторном этапе			
иАПФ, n (%)	61 (71,7)	34 (68)	60 (83,3)
АРНИ, n (%)	2 (2,4)	2 (4)	8 (11,1)*†
БРА, n (%)	22 (25,9)	14 (28)	4 (5,6)*†
БАБ, n (%)	51 (60)	36 (72)	70 (97,2)*†
АМКР, n (%)	30 (35,3)	26 (52)*	72 (100)*†
Петлевые диуретики, n (%)	18 (21,2)	42 (84)*	70 (97,2)*†
иНГКТ-2, n (%)	46 (54)	20 (40)	28 (38,9)

* p<0,05 при сравнении с 1 группой, † p<0,05 при сравнении со 2 группой

АГ – артериальная гипертензия, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, БАБ – бета-адреноблокаторы, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, иНГКТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ОИМ – острый инфаркт миокарда, СД2 – сахарный диабет 2 типа, СКФ_{CKD-EPI} – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, ФВ – фракция выброса, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ – ХСН с низкой ФВ ЛЖ (<40%), ХСНсФВ – ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (>50%), ХСНунФВ – ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (41-49%).

Результаты

Пациенты в изучаемых группах были сопоставимы по возрасту, величине индекса массы тела, этиологической структуре ХСН (табл. 1). В 1 группе пациентов преобладали женщины.

У подавляющего большинства пациентов этиологическими факторами ХСН были ишемическая болезнь сердца и/или артериальная гипертензия. Доля пациентов, перенесших инфаркт миокарда, была высокой, даже среди больных с ХСНсФВ, а при ХСНунФВ превышала 50%. У 2/3 больных ХСНунФВ была диагностирована постоянная или пароксизмальная форма ФП. Наиболее часто в качестве некардиальной сопутствующей патологии во всех группах выступал сахарный диабет 2 типа, хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая болезнь почек, что позволяет сделать заключение о наличии большого количества кардиальных и некардиальных коморбидных состояний у пациентов ХСНсФВ и ХСНунФВ.

При анализе полученных результатов выявлено увеличение уровня NT-proBNP при ухудшении систолической функции ЛЖ. Медиана NT-proBNP у пациентов ХСНунФВ 691,9 [248; 1915,5] пг/мл

была значимо выше, чем у ХСНсФВ – 445,8 [214,6; 945,7] пг/мл, но значимо ниже, чем при ХСНнФВ – 1131,4 [411,5;3039,5] пг/мл, p<0,05. Показатели sST2 также имели тенденцию к увеличению по мере снижения ФВ ЛЖ, достигая статистически значимого прироста только у больных ХСНнФВ – 44,6 [21,1;93,5] нг/мл, p<0,05 (рис. 1). Выявленные результаты подтверждают корреляционный анализ: в общей группе больных ХСН величина ФВ ЛЖ обратно коррелировала с уровнями NT-proBNP ($r=-0,32$, $p<0,05$) и sST2 ($r=-0,3$, $p<0,05$).

На фоне стандартной терапии ХСН, назначенной при выписке из стационара и включающей ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (см. табл. 1), смертность от всех причин в течение 12 месяцев у больных с ХСНсФВ составила 11,8%, в то время как при ХСНунФВ она достигала 31,9%, значимые различия с показателем смертности больных ХСНнФВ не получены (36% , $p>0,05$) (рис. 2).

Наиболее частыми причинами повторных госпитализаций и смерти больных ХСНсФВ и ХСНунФВ

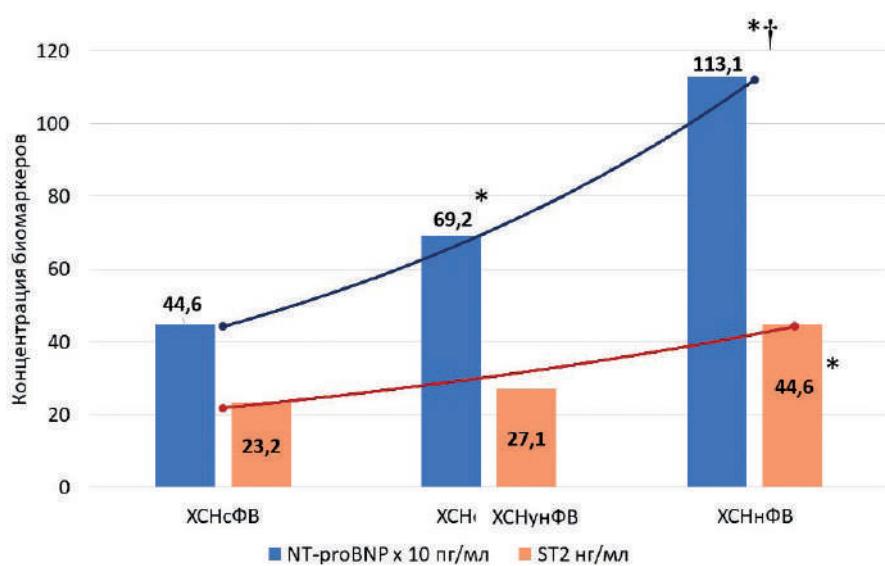


Рисунок 1. Показатели NT-pro BNP и sST2 у пациентов с различной ФВ ЛЖ

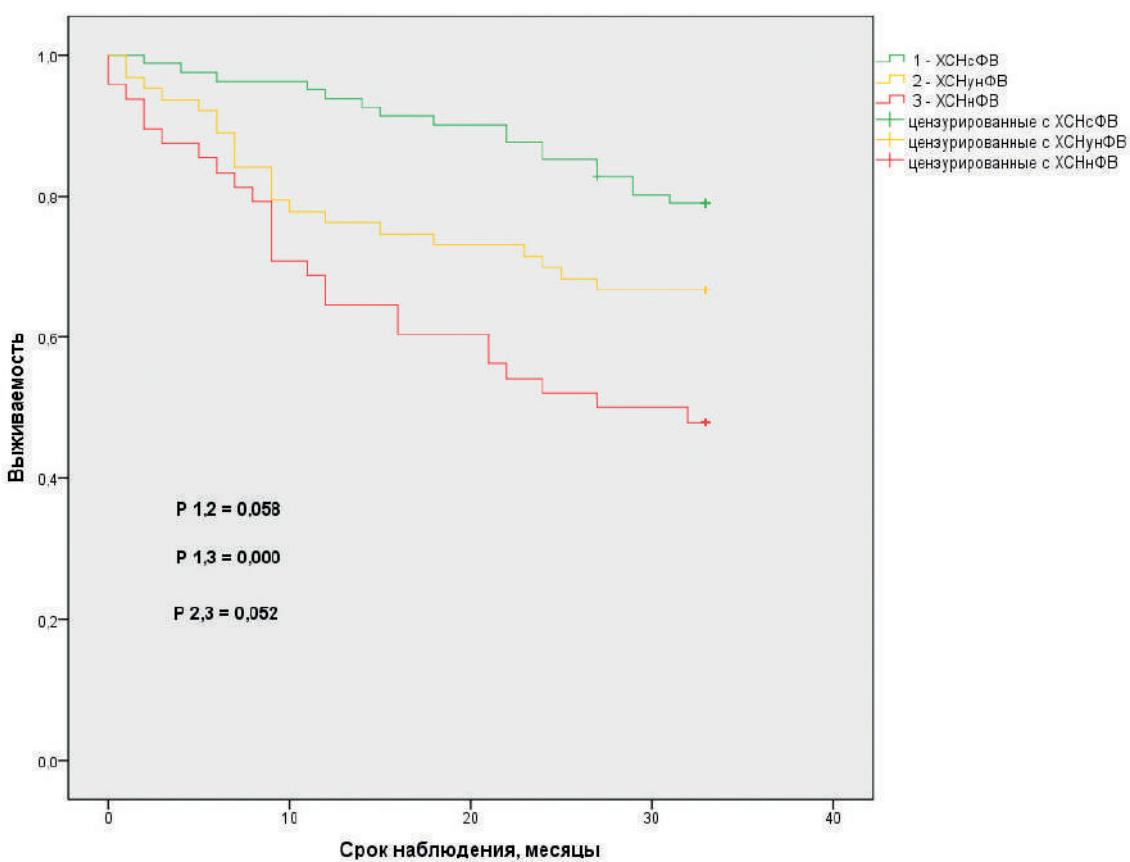


Рисунок 2. Кривые 12-месячной выживаемости Каплана-Майера пациентов с разной степенью систолической дисфункции (log-rank test)

были внебольничная пневмония (33,3% и 37,5%, соответственно), острые декомпенсации СН (22,2% и 31,3% соответственно), в том числе обусловленная пароксизмом ФП (1 пациент в группе ХЧсФВ)

и повторным инфарктом миокарда (1 пациент в группе ХЧунФВ). В качестве редких причин смерти (по 1 пациенту) в группе ХЧсФВ, следует отметить глиобластому, ишемический инсульт, язвенное

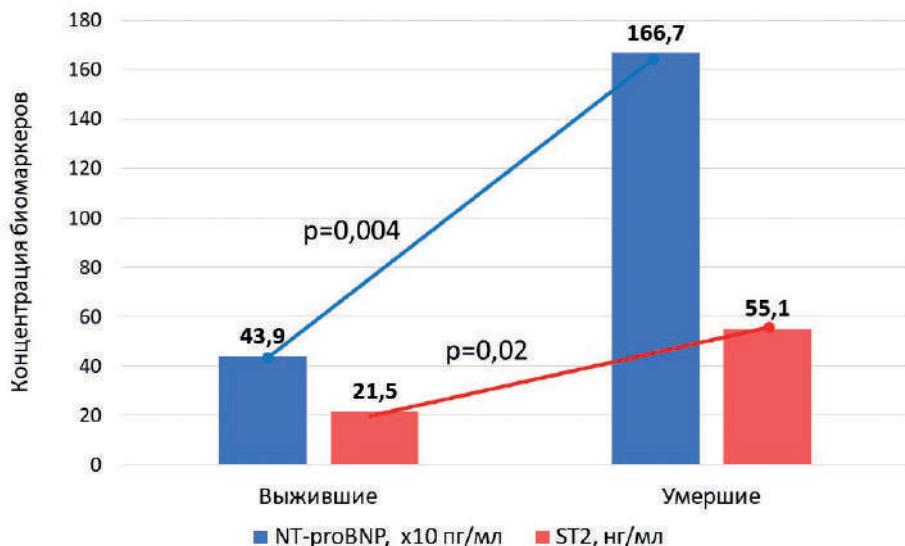
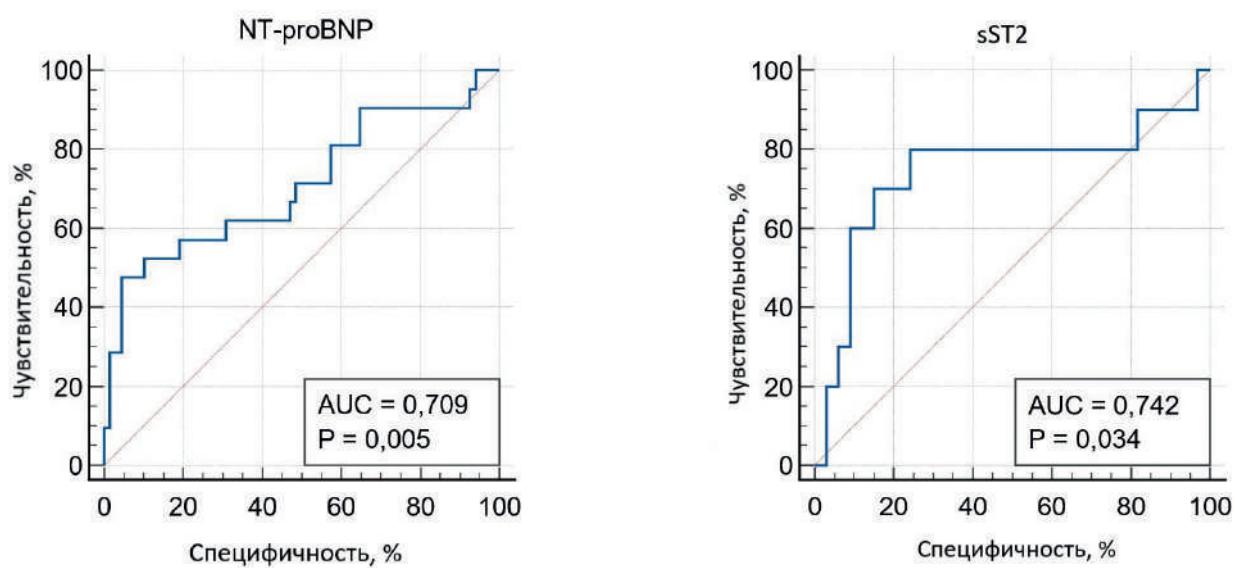


Рисунок 3. Показатели NT-pro NBP и sST2 у выживших и умерших в течение 12 месяцев пациентов с ХЧнСФВ и ХЧнУНФВ



Прогностическое значение NT-proBNP: 745,9 pg/ml
 Чувствительность: 62%
 Специфичность: 69%

А

Прогностическое значение ST2: 27,1 ng/ml
 Чувствительность: 80%
 Специфичность: 75,8%

Б

Рисунок 4. Пороговые значения NT-proBNP (А) и sST2 (Б) в оценке риска неблагоприятного прогноза у пациентов ХЧнСФВ ЛЖ и ХЧнУНФВ ЛЖ

желудочно-кишечное кровотечение и абсцесс почки с развитием флегмоны забрюшинного пространства. Редкими причинами смерти пациентов с ХЧнУНФВ были острый лейкоз, перитонит и влажная гангрена стопы.

У пациентов, достигших конечной точки в течение 12 месяцев, независимо от их исходной ФВ ЛЖ, уровни NT-proBNP – 1930,3 [441,9;3082,3] pg/ml и sST2 59,6 [34,1;100,8] ng/ml были значимо выше,

чем у выживших – 537,2 [212,4;1297,9] pg/ml, $p=0,0001$ и 23,5 [14,9;43,5] ng/ml, $p=0,006$, соответственно). Анализ биомаркеров в подгруппе пациентов с ФВ ЛЖ $>40\%$ также выявил значимо более высокие концентрации NT-proBNP и sST2 среди умерших в течение 12 месяцев по сравнению с выжившими (рис. 3).

Анализ уровня биомаркеров отдельно в группах пациентов ХЧнСФВ и ХЧнУНФВ выявил значимые

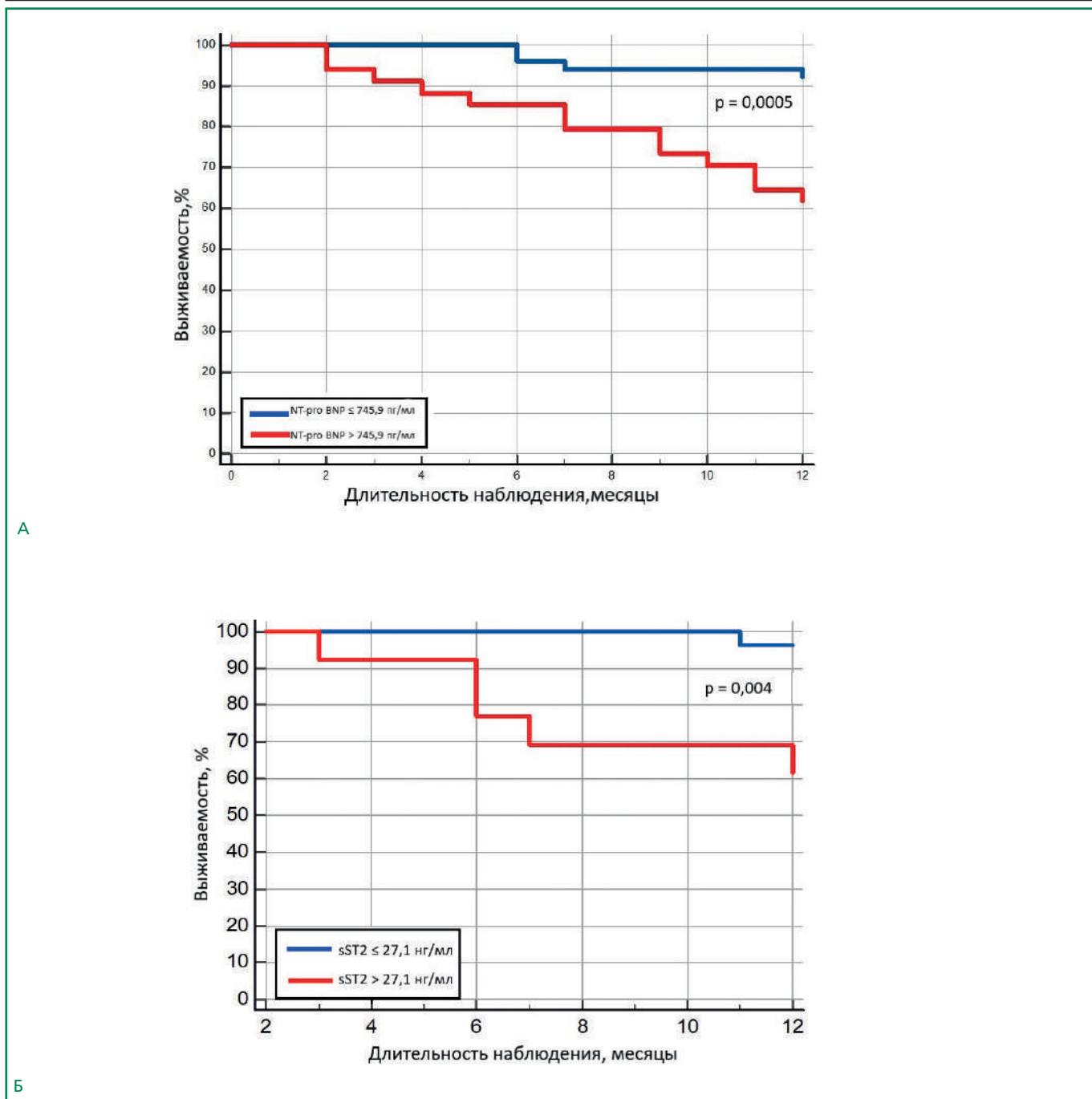


Рисунок 5. Кривые отдаленной выживаемости пациентов с ХЧнСФВ и ХЧнУНФВ в зависимости от уровня NT-proBNP (А) и sST2 (Б)

различия среди достигших и не достигших конечной точки только при ХЧнУНФВ. Концентрация NT-proBNP у выживших составила 397,4 [128,9;1088,5] пг/мл, что было значимо ниже, по сравнению с умершими – 1939,7 [441,9;2536] пг/мл ($p=0,009$). Аналогичные соотношения были отмечены при сравнении показателей sST2 – 18,6 [14,9;30,27,1] нг/мл у живых по сравнению с 59,9 [53,76;84,4] нг/мл у умерших ($p=0,002$). У больных ХЧнСФВ различия не достигли уровня статистической значимости ($p>0,05$). Также нами не было выявлено значимых различий величин NT-proBNP и sST2

у больных с кардиальными и некардиальными причинами смерти во всех группах пациентов.

В группе умерших пациентов отмечалась тенденция к более высоким плазменным концентрациям биомаркеров в зависимости от выраженности систолической дисфункции (NT-proBNP – 1143,2 [224;2022] пг/мл при ХЧнСФВ, 1939 [442;2536] пг/мл – при ХЧнУНФВ), однако различия не достигли уровня статистической значимости ($p>0,05$). Значимо более высокие уровни NT-proBNP отмечены у умерших больных ХЧнФВ – 2733 [695;6400] пг/мл ($p=0,048$). Аналогичная тенденция зависимости

Таблица 2. Предикторы неблагоприятного исхода у больных ХЧНсФВ и ХЧНунФВ

Факторы риска	ОР	95% ДИ	р
Возраст >75 лет	2,9	1,344-6,121	0,001
ФВ ЛЖ <50%	2,451	1,478-4,064	0,001
NT-proBNP	1,0008	1,00025; 1,0014	0,005
ST2	1,02	1,001; 1,04	0,04

ДИ – доверительный интервал, ОР – относительный риск, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

от степени систолической дисфункции у умерших больных отмечена и в отношении sST2 – у умерших пациентов с ХЧНсФВ его концентрация составила 26,8 [9,6;74,8] нг/мл, а с ХЧНунФВ – 59,9 [53,76;84,4] нг/мл) ($p>0,05$).

По данным ROC-анализа у пациентов с ХЧН ФВ ЛЖ >40% уровень NT-proBNP >746 пг/мл (AUC 0,709; $p=0,005$) с чувствительностью 62% и специфичностью 69% и уровень sST2 >27,1 нг/мл (AUC 0,742; $p=0,03$) с чувствительностью 80% и специфичностью 75,8% являются предикторами неблагоприятного прогноза (рис. 4).

Для проверки гипотезы о влиянии уровня изучаемых биомаркеров на показатели выживаемости в течение 12 месяцев на основании пороговых значений уровня NT-proBNP и sST2, полученных при проведении ROC-анализа, построены кривые выживаемости Каплана-Майера (рис. 5). Методом log-rank теста установлено, что пациенты с ХЧНсФВ и ХЧНунФВ, с исходными концентрациями NT-proBNP >746 пг/мл и sST2 >27,1 нг/мл имели значимо более низкие показатели выживаемости в течение 12 месяцев ($p\leq 0,005$).

При проведении многофакторного анализа статистически значимое влияние в отношении риска смерти имели: возраст более 75 лет, низкие значения ФВ ЛЖ (<50%), повышение уровня NT-proBNP и ST2. Для каждого маркера были рассчитаны относительный риск и доверительный интервал (табл. 2).

Обсуждение

На сегодняшний день НУП рассматриваются как основные маркеры, применяемые для диагностики, прогнозирования и оценки эффективности терапии ХЧН, независимо от величины ФВ ЛЖ [1]. Однако их концентрации подвержены существенным влияниям возраста, пола, индекса массы тела, функции почек и другой сопутствующей патологии [10]. В свою очередь sST2 представляет собой относительно новый биомаркер фиброза и воспаления, не зависящий от данных параметров, диагностическая и прогностическая роль которого доказана рядом исследований [16-19].

Увеличение концентрации sST2 при снижении ФВ ЛЖ, полученное в нашем исследовании, совпадает с результатами одного из первых крупномасштаб-

ных исследований sST2 у пациентов с ХЧН – PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department), в котором концентрация sST2 была значимо выше у лиц с одышкой, обусловленной СН, а не другими причинами, при этом коррелировала с ФК NYHA и тяжестью симптомов, уступая однако диагностической ценности NT-proBNP [18].

Изучение животных моделей, а также результаты клинических исследований и метаанализов подчеркивают важную роль sST2 и его рецепторов в процессах кардиофиброза [18-23]. По мнению ряда авторов, более низкие уровни sST2 при ХЧНсФВ объясняются меньшей выраженностью фиброза миокарда у этих больных [19-20]. При этом высказывается мнение, что выявление взаимосвязей высоких концентраций sST2, являющихся отражением негативной роли прогрессирующего фиброза миокарда, с неблагоприятными исходами, создает предпосылки разработки новых медикаментозных стратегий [20]. Поэтому представлялось актуальным оценить предикторную роль высоких концентраций sST2, особенно у пациентов с сохраненной ФВ.

Попытки исследовать прогностическую роль sST2 у разных категорий больных ведутся на протяжении нескольких лет. Так, в исследовании PRIDE более высокий уровень sST2 показал себя как значимый фактор неблагоприятного прогноза как у пациентов с острой декомпенсированной СН (ОР=9,3, $p=0,003$), так и у всех пациентов с одышкой независимо от ФВ ЛЖ (ОР=5,6, $p<0,001$) [18]. В крупном исследовании PARAGON-HF (Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction), посвященном изучению влияния валсартана-сакубитрила на течение ХЧНсФВ, было показано, что нарастание уровня sST2 через 16 недель после включения в исследование ассоциировалось со значимым увеличением частоты случаев смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализаций по поводу СН [24]. Напротив, в исследовании P. Moliner и соавт. не было выявлено связи между высокой концентрацией sST2 и со смертью от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализацией по поводу СН у пациентов ХЧН с ФВ ЛЖ >40% [21].

В нашем исследовании у больных ХЧН не только выявлена связь уровня NT-proBNP и sST2 со степенью систолической дисфункции, но также доказано наличие взаимосвязи более высоких значений sST2

и худших показателей долговременной выживаемости у больных ХСНсФВ и ХСНунФВ. Сходные результаты были полученные в шведском исследовании E. Naijar и соавт. (2019), которые обнаружили, что у пациентов с ХСНсФВ уровни sST2 были ниже, чем при ХСНунФВ, но потенциально более тесно связаны с исходами, что по мнению авторов обусловлено степенью выраженности миокардиофibроза [19]. Результаты исследования в популяции китайских пациентов, опубликованные Y. Song и соавт. в 2020 г., также выявили связь более высоких исходных уровней NT-proBNP и sST2 с повышенным риском смерти от всех причин и повторной госпитализации у пациентов с ХСН независимо от ФВ [25].

В исследования A. Sugano и соавт. (2019) показано отсутствие существенных различий в уровне sST2 у выживших больных и умерших от сердечно-сосудистых событий, но подчеркнута связь повышенного уровня sST2 со смертностью от всех причин и несердечной смертностью (в первую очередь у больных с системными воспалительными заболеваниями и синдромом мальнутриции), в то время как повышенный уровень BNP в этом же исследовании показал себя как значимый предиктор смерти именно от сердечно-сосудистых заболеваний [26]. В нашем исследовании не выявлено различий концентраций биомаркеров у больных с сердечно-сосудистой и несердечной смертностью, при том, что системные заболевания являлись критериями исключения из исследования.

Вызывает интерес тот факт, что исходные концентрации sST2, в отличие от NT-proBNP, у пациентов с ХСНсФВ и ХСНунФВ, достигших конечной точки в течение 12 месяцев, не имели значимых различий с таковыми у больных ХСНунФВ, что, вероятно, следует расценивать как отражение более интенсивных воспалительных процессов, обусловленных ХСН, и более выраженных процессов фиброза, что требует дальнейшего изучения.

При оценке уровня sST2 в развитии неблагоприятных исходов у больных ХСН с ФВ ЛЖ >40% по результатам ROC-анализа нами установлено значение >27,1 нг/мл. Сходные результаты получены в исследовании Граковой Е. В. и соавт. (2021), в котором в качестве точки отсечения рассматривалась концентрация sST2 >29,67 нг/мл (AUC 0,773; p<0,0001), с чувствительностью 65,71% и специфичностью 86,11% увеличивающая риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХСНсФВ и синдромом об-

структивного ночного апноэ. В то же время в данной работе не отмечено статистически значимого влияния уровней NT-proBNP на прогноз больных (AUC 0,619; p=0,081) [27].

Ограничения исследования.

Ограничением нашего исследования является односторонний характер исследования и ограниченный объем выборки, особенно в группе ХСНунФВ, а также тот факт, что проспективная часть исследования пришлась на период пандемии COVID-19, что могло отразиться на показателях и структуре смертности пациентов всех групп. В работе не проводилась подробная оценка влияния терапии, получаемой пациентами после выписки из стационара, и приверженности данной терапии.

Заключение

Уровни биомаркеров NT-проБНР и sST2 повышаются в зависимости от ФВ ЛЖ. Через год после включения в исследование смертность от всех причин у пациентов с ХСНунФВ достигла 31,9%, не отличаясь от смертности у больных ХСНунФВ.

Уровни NT-проБНР и sST2 умерших пациентов с ХСНсФВ и ХСНунФВ были значимо выше, чем у выживших в тех же группах, и сопоставимы с показателями у больных ХСНунФВ. Уровни NT-проБНР >746 пг/мл и sST2 >27,1 нг/мл следует рассматривать как предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов ХСН с ФВ ЛЖ >40%.

Выявление связи повышенных значений sST2 с неблагоприятными исходами следует рассматривать как дополнительное доказательство важной роли воспаления и прогрессирующего фиброза в патогенезе ХСН, в том числе при сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ. Полученные данные, наряду с результатами других исследований, могут стать основой теоретических предпосылок по оптимизации тактики терапии у больных с ХСН.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Funding. The study was performed with the support of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

References/Литература

1. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083 (In Russ.) [Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083.
2. Drapkina OM, Boytsov SA, Omelyanovskiy VV, et al. Socio-economic impact of heart failure in Russia. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(6):4490 (In Russ.) [Драпкина О.М., Бойцов С.А., Омельяновский В.В., и др. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):4490]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4490.
3. Murray CJL. The Global Burden of Disease Study at 30 years. Nat Med. 2022;28(10):2019-2026. DOI:10.1038/s41591-022-01990-1.

4. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologija*. 2021;61(4):4-14 (In Russ.) [Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХЧН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14]. DOI:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
5. Gavryushina SV, Ageev FT. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: epidemiology, patient «portrait», clinic, and diagnostics. *Kardiologija*. 2018;58(4S):55-64 (In Russ.) [Гаврюшина С.В., Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика. *Кардиология*. 2018;58(54):55-64]. DOI:10.18087/cardio.2467.
6. Bayés-Genís A, Núñez J, Lupón J. Heart failure with mid-range ejection fraction: a transition phenotype? *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1635-1637. DOI:10.1002/ejhf.977.
7. McDonagh T, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368.
8. Larina VN, Skiba IK, Skiba AS. Summary of updates to the 2021 European Society of Cardiology Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4820 (In Russ.) [Ларина В.Н., Скиба И.К., Скиба А.С. Краткий обзор обновлений клинических рекомендаций по хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов 2021 года. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):4820]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-4820.
9. Kozhevnikova MV, Belenkov YuN. Biomarkers in Heart Failure: Current and Future. *Kardiologija*. 2021;61(5):4-16 (In Russ.) [Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее. *Кардиология*. 2021;61(5):4-16]. DOI:10.18087/cardio.2021.5.n1530.
10. Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Loria IZ. Changes in the level of natriuretic peptides in patients with atrial fibrillation treated with antiarrhythmic drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(4):365-370 (In Russ.) [Подзольков В.И., Тарзиманова А.И., Лория И.Ж. Изменение уровня натрий-уретических пептидов у пациентов с фибрillationю предсердий при лечении антиаритмическими препаратами. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(4):365-370]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-4-365-370.
11. Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI, et al. Changes in NT-proBNP levels in patients with sinus tachycardia after COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3485. (In Russ.) [Подзольков В.И., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И. и др. Динамика уровня NT-proBNP у пациентов с синусовой тахикардией, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3485]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3485.
12. Kuster N, Huet F, Dupuy AM, et al. Multimarker approach including CRP, sST2 and GDF-15 for prognostic stratification in stable heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2230-2239. DOI:10.1002/ehf2.12680.
13. Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Kazadaeva AV, et al. Relationships between the activity of neurohormonal systems and intracardiac hemodynamics in patients with heart failure: focus on galectin-3. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):4957 (In Russ.) [Подзольков В.И., Драгомирецкая Н.А., Казадаева А.В., и соавт. Взаимосвязь активности нейрогормональных систем и параметров внутрисердечной гемодинамики у больных хронической сердечной недостаточностью: фокус на галектин-3. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):4957]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-4957.
14. Lotierzo M, Dupuy AM, Kalmanovich E, et al. sST2 as a value-added biomarker in heart failure. *Clin Chim Acta*. 2020;501:120-130. DOI:10.1016/j.cca.2019.10.029.
15. Kotsiou OS, Gourgoulianis Kl, Zarogiannis SG. IL-33/ST2 Axis in Organ Fibrosis. *Front Immunol*. 2018;9:2432. DOI:10.3389/fimmu.2018.02432.
16. Vianello E, Dozio E, Tacchini L, et al. sST2/IL-33 signaling in cardiac fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2019;116:105619. DOI:10.1016/j.biocel.2019.105619.
17. Dieplinger B, Egger M, Poelz W, et al. Soluble sST2 is not independently associated with androgen and estrogen status in healthy males and females. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(9):1515-8. DOI:10.1515/CCLM.2011.239.
18. Januzzi JL Jr, Peacock WF, Maisel AS, et al. Measurement of the interleukin family member sST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):607-613. DOI:10.1016/j.jacc.2007.05.014.
19. Najjar E, Faxén UL, Hage C, et al. sST2 in heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Scand Cardiovasc J*. 2019;53(1):21-27. DOI:10.1080/14017431.2019.1583363.
20. Chirinos JA, Orlenko A, Zhao L, et al. Multiple Plasma Biomarkers for Risk Stratification in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(11):1281-1295. DOI:10.1016/j.jacc.2019.12.069.
21. Moliner P, Lupón J, Barallat J, et al. Bio-profiling and bio-prognostication of chronic heart failure with mid-range ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2018;257:188-192. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.01.119.
22. Rabkin SW, Tang JKK. The utility of growth differentiation factor-15, galectin-3, and sST2 as biomarkers for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction and compared to heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2021;26(4):799-812. DOI:10.1007/s10741-020-00913-3.
23. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kravchenko AY, et al. Biomarkers sST2 and interleukin 33 for assessing the severity of cardiac inflammation and fibrosis in patients with chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(35):4530 (In Russ.) [Драпкина О.М., Концевая А.В., Кравченко А.Я., и др. Биомаркеры sST2 и интерлейкин 33 в оценке кардиального воспаления, фиброза и прогноза пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(35):4530]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4530.
24. Cunningham JW, Claggett BL, O'Meara E, et al. Effect of Sacubitril/Valsartan on biomarkers of extracellular matrix regulation in patients with HFpEF. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(5):503-514. DOI:10.1016/j.jacc.2020.05.072.
25. Song Y, Li F, Xu Y, et al. Prognostic value of sST2 in patients with heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2020;304:95-100. DOI:10.1016/j.ijcard.2020.01.039.
26. Sugano A, Seo Y, Ishizu T, et al. Soluble sST2 and brain natriuretic peptide predict different mode of death in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Cardiol*. 2019;73(4):326-332. DOI:10.1016/j.jcc.2018.10.012.
27. Grakova EV, Yakovlev AV, Shilov SN, et al. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in patients with obstructive sleep apnea syndrome: prognostic value of biomarkers. *Kardiologija*. 2021;61(11):77-88 (In Russ.) [Гракова Е.В., Яковлев А.В., Шилов С.Н., и др. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне: прогностическая ценность биомаркеров. *Кардиология*. 2021;61(11):77-88]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-1-78-82.
28. Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Beliaev IG, et al. Endothelial microvascular dysfunction and its relationship with haptoglobin levels in patients with different phenotypes of chronic heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(5):674-682 (In Russ.) [Подзольков В.И., Драгомирецкая Н.А., Беляев Ю.Г., и др. Эндотелиальная микрососудистая дисфункция и ее взаимосвязь с уровнем гаптоглобина у пациентов с различными фенотипами хронической сердечной недостаточности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(5):674-682]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-05.
29. Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Stolbova SK, Tolmacheva AV. Hepcidin and MELD-XI score as markers of multiple organ failure in patients with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2529 (In Russ.) [Подзольков В.И., Драгомирецкая Н.А., Столбова С.К., Толмачева А.В. Гепсидин и индекс фиброза печени MELD-XI как маркеры полиорганной недостаточности у пациентов хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2529]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2529.

Сведения об Авторах/About the Authors

Подзольков Валерий Иванович [Valeriy I. Podzolkov]

eLibrary SPIN 8683-2155, ORCID 0000-0002-0758-5609

Драгомирецкая Наталья Александровна [Natalia A. Dragomiretskaya]

eLibrary SPIN 9484-6498, ORCID 0000-0002-6531-6255

Толмачева Анастасия Витальевна [Anastasia V. Tolmacheva]

eLibrary SPIN 7834-4670, ORCID 0000-0001-6319-4162

Шведов Илья Игоревич [Ilya I. Shvedov]

eLibrary SPIN 2369-0439, ORCID 0000-0001-9722-6097

Иванников Александр Александрович [Alexander A. Ivannikov]

eLibrary SPIN 3934-5062, ORCID 0000-0002-9738-1801

Акыол Юлия Владимировна [Iuliia V. Akyol]

ORCID 0009-0009-5255-8464