

Оценка стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, как раннего маркера хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий

Полянская Е. А., Козиолова Н. А., Миронова С. В.

Цель. Оценить значение растворимого стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (sST2) для ранней диагностики хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. Обследовано 165 пациентов, госпитализированных с пароксизмом ФП. Критерии включения в исследование: наличие персистирующей формы ФП и ФВ ЛЖ >50% по эхокардиографии (ЭхоКГ). Была сформирована когорта из 60 пациентов с персистирующей формой ФП и сохраненной ФВ ЛЖ. Пациенты были разделены на 2 равные группы по 30 человек в зависимости от наличия или отсутствия ХСН, оцененной по наличию диастолической дисфункции ЛЖ в сочетании или без увеличения левого предсердия более 34 мл/м² или индекса массы миокарда левого желудочка более 110 г/м² у мужчин и 95 г/м² у женщин, а также увеличению показателя N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) более 125 пг/мл. Фракция выброса ЛЖ определялась по Simpson, оценка диастолической функции ЛЖ проводилась с определением скоростных характеристик трансмитрального кровотока и тканевой визуализации движения фиброзного кольца митрального клапана. Концентрацию NT-proBNP определяли в сыворотке крови с использованием реактива "Biomedica Group" (Австрия), sST2 — с помощью Presage ST2 (Critical Diagnostics, США) методом иммуноферментного анализа на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США).

Результаты. У больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и персистирующей формой ФП корреляционный анализ продемонстрировал прямую сильную взаимосвязь NT-proBNP и sST2 ($r=0,726$; $p<0,05$). Для определения sST2, как диагностического критерия ХСН, была построена ROC-кривая, которая продемонстрировала, что при значении sST2 16 нг/мл и более (AUC=0,89), чувствительность метода — 80%, специфичность — 83%.

Заключение. У пациентов с персистирующей формой ФП показатель sST2 в крови более 16 нг/мл может быть использован как альтернативный NT-proBNP критерий ранней диагностики ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.

Ключевые слова: персистирующая фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Полянская Е. А. — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-3694-3647, Козиолова Н. А.* — д. м. н., профессор, зав. кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-7003-5186, Миронова С. В. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID 0000-0002-1788-4282.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
nakoziolova@mail.ru

ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, sST2 — растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.

Рукопись получена 09.01.2020

Рецензия получена 19.01.2020

Принята к публикации 19.01.2020



Для цитирования: Полянская Е. А., Козиолова Н. А., Миронова С. В. Оценка стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, как раннего маркера хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3705
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3705

Evaluation of ST2 as an early marker of heart failure with a preserved left ventricular ejection fraction in patients with persistent atrial fibrillation

Polyanskaya E. A., Kozioolova N. A., Mironova S. V.

Aim. To assess the diagnostic value of soluble ST2 (sST2) for early detection of heart failure with a preserved ejection fraction (HFpEF) in patients with persistent atrial fibrillation (AF).

Material and methods. A total of 165 patients hospitalized with AF paroxysm were examined. The inclusion criteria were the persistent AF and LVEF >50% according to echocardiography. A cohort of 60 patients with persistent AF and preserved LVEF was formed. Patients were divided into 2 equal groups of 30 people depending on the HF presence, assessed on the basis of LV diastolic dysfunction with or without left atrial enlargement >34 ml/m² or left ventricular mass index >110 g/m² in men and 95 g/m² in women, as well as an increase in the N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) >125 pg/ml. LVEF was calculated using the Simpson method; assessment of LV diastolic function was carried out with determination of transmitral flow velocity characteristics and visualization of mitral annulus motion.

The NT-proBNP concentration was determined in blood serum using the Biomedica Group reagent (Austria), sST2 — using Presage ST2 (Critical Diagnostics, USA) by enzyme-linked immunosorbent assay on an Immulite 1000 analyzer (DPC, USA).

Results. In patients with HFpEF and persistent AF, the correlation analysis showed a direct strong relationship between NT-proBNP and sST2 ($r=0,726$; $p<0,05$). To assess sST2 as a diagnostic criterion for HF, ROC curve was constructed. It was shown that with sST2 ≥ 16 ng/ml (AUC=0,89), the sensitivity of the method was 80%, the specificity — 83%.

Conclusion. In patients with a persistent AF, serum sST2 concentration ≥ 16 ng/ml can be used as an alternative to the NT-proBNP criterion for early diagnosis of HFpEF.

Key words: persistent atrial fibrillation, heart failure.

Relationships and Activities: not.

E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

Polyanskaya E. A. ORCID: 0000-0002-3694-3647, Koziolova N. A. ORCID: 0000-0001-7003-5186, Mironova S. V. ORCID 0000-0002-1788-4282.

Received: 09.01.2020 **Revision Received:** 19.01.2020 **Accepted:** 19.01.2020

For citation: Polyanskaya E. A., Koziolova N. A., Mironova S. V. Evaluation of ST2 as an early marker of heart failure with a preserved left ventricular ejection fraction in patients with persistent atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3705
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3705

Вопрос о взаимосвязи хронической сердечной недостаточности (ХСН) и фибрилляции предсердий (ФП) остается одним из актуальных направлений кардиологии. В большинстве исследований изучается влияние перманентной формы ФП на развитие и течение ХСН, как наиболее часто регистрируемой при недостаточности кровообращения, или формирование тахи-индуцированной кардиомиопатии при пароксизме. Результаты эпидемиологических исследований показывают 10-кратный риск развития ХСН у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП в отсутствие признаков ХСН на момент развития нарушения ритма по сравнению с лицами, не имеющими ФП [1]. Закономерности развития ХСН у больных персистирующей формой ФП в межприступный период практически не изучались.

Наличие персистирующей формы ФП регистрируется в среднем у 20% пациентов с ХСН, что предопределяет неблагоприятный прогноз и поражение органов-мишеней [1]. Эти данные обуславливают высокую значимость ранней диагностики ХСН не только у пациентов с перманентной, но и при персистирующей форме ФП, с целью применения ранней терапевтической стратегии, улучшающей прогноз.

В настоящее время для диагностики ХСН широкое распространение получили натрийуретические пептиды, в частности N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), на основании его высокой специфичности и чувствительности в отношении клинически выраженной ХСН.

К основному недостатку NT-proBNP, как диагностического критерия ХСН, относят так называемую “серую зону” его значений, когда интерпретация результата зависит не только от выраженности клинической картины и уровня фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), но и ряда коморбидных состояний и заболеваний, а именно возраста, индекса массы тела, наличия ФП, хронической болезни почек.

В ряде последних исследований в качестве раннего маркера повреждения миокарда предлагается растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (sST2). Его основными преимуществами являются независимость от фильтрационной способности почек, а также повышение концентрации при нормальных значениях NT-proBNP [2]. Фактор sST2 доказал свою диагностическую ценность у пациентов с декомпенсацией ХСН, при ХСН

со сниженной ФВ ЛЖ [3]. Данных о его диагностической значимости у больных персистирующей формой ФП и ХСН недостаточно.

Цель настоящего исследования — оценить значение sST2 для ранней диагностики ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ у больных персистирующей формой ФП.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В течение 7 мес. в кардиологическом отделении обследовано 165 пациентов, госпитализированных с пароксизмом ФП. Всем пациентам проводилось одномоментное клиническое обследование на следующие сутки после восстановления синусного ритма. Критерии включения в исследование: наличие персистирующей формы ФП, выявленной по данным анамнеза, записям в амбулаторной карте, и подтвержденной по электрокардиограмме (ЭКГ) покоя или по суточному мониторингу ЭКГ длительностью более 30 сек, при длительности пароксизма более 7 дней, купирующегося кардиоверсией; наличие сохраненной ФВ ЛЖ. Критерии невключения в исследование: острый коронарный синдром в течение 3 мес. до начала исследования; острая или декомпенсированная ХСН в течение 3 мес. до начала исследования; инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе давностью менее 3 мес.; впервые выявленная, пароксизмальная, длительно персистирующая и перманентная формы ФП, синдром слабости синусового узла; имплантация искусственного водителя ритма; выполнение радиочастотной абляции в анамнезе; ревматические пороки сердца; протезы клапанов; тяжелые заболевания почек и печени; нарушения функции щитовидной железы; онкологические заболевания; острые воспалительные и инфекционные заболевания; деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия пациентом.

Оценка структурно-функционального состояния ЛЖ производилась с помощью аппарата VIVID 7 (GE Healthcare, США). ФВ ЛЖ определяли по методу

Таблица 1

Диагностические критерии ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ по группам обследуемых (n=60)

	Первая группа (NT-proBNP <125 пг/мл, n=30)	Вторая группа (NT-proBNP >125 пг/мл, n=30)	p
ФВ ЛЖ, %	59,2 [53,4; 63,2]	63,4 [58,3; 66,4]	0,065
Е/А	1,00 [0,78; 1,30]	0,83 [0,66; 1,01]	0,096
e' septale, м/с	7,2 [5,4; 7,9]	6,0 [5,4; 7,0]	0,158
e' laterale, м/с	10,3 [7,6; 12,2]	8,8 [6,1; 9,7]	0,012
e' среднее, м/с	9,1 [7,2; 11,8]	7,8 [5,9; 9,8]	0,003
Е/е' septale	11,0 [9,2; 15,5]	15,8 [12,7; 18,9]	<0,001
Е/е' laterale	9,7 [8,4; 14,0]	13,7 [11,8; 16,7]	<0,001
Е/е' среднее	10,9 [9,0; 18,1]	14,1 [11,3; 18,4]	<0,001
Nt-proBNP, пг/мл	59,6 [11,8; 104,9]	192,0 [167,4; 356,9]	<0,001
sST2, нг/мл	4,7 [3,8; 15,0]	19,1 [16,0; 32,4]	<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	99,8 [88,3; 115,7]	110,4 [90,6; 136,9]	0,301
Объем ЛП/ППТ, мл/м ²	28,9 [19,2; 34,1]	33,8 [27,2; 43,1]	0,023

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ППТ — площадь поверхности тела, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, А — максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ, Е — максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ, e' — ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, sST2 — растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.

Simpson. ФВ ЛЖ >50% считали сохраненной. Оценка диастолической функции ЛЖ проводилась на основании определения скоростных показателей трансмитрального диастолического потока и тканевой визуализации движения фиброзного кольца митрального клапана. Определяли следующие показатели: максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ (Е), максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ (А), их соотношение Е/А, время изоволюмического расслабления ЛЖ, скорость движения в области межжелудочковой перегородки (septale e'), в области боковой стенки (laterale e'), их среднее значение (среднее e'), соотношение максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ к среднему e' (Е/е'). Концентрацию NT-proBNP определяли в сыворотке крови с использованием реактива "Biomedica Group" (Австрия), sST2 — с помощью Presage ST2 (Critical Diagnostics, США) методом иммуноферментного анализа на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США). Для верификации диагноза ХСН принимался уровень NT-proBNP >125 пг/мл.

По итогам обследования была сформирована когорта из 60 пациентов с персистирующей формой ФП и сохраненной ФВ ЛЖ. Пациенты были разделены на 2 равные группы по 30 человек в зависимости от наличия или отсутствия ХСН, оцененной по наличию диастолической дисфункции ЛЖ в сочетании или без увеличения левого предсердия >34 мл/м² или индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) >110 г/м² у мужчин и 95 г/м² у женщин, а также увеличению показателя NT-proBNP >125 пг/мл.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи программы STATISTICA 12.0. Проверка нормальности распределения признаков в группах проводилась с использованием

критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для количественных признаков в сравниваемых группах производился расчет средних арифметических значений и среднеквадратических отклонений при нормальном распределении (M±SD), расчет медианы, 1-й и 3-й квартили осуществлялся при ненормальном распределении (Me [LQ; UQ]). Для качественных номинальных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%). При сравнении качественных порядковых и количественных показателей при ненормальном распределении применялись непараметрические критерии: критерий Манна-Уитни и критерий Хи-квадрат (χ²). Исследование взаимосвязи между признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена, а также методом линейной и экспоненциальной регрессии. За критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принят p<0,05.

Оценка операционных характеристик диагностического способа осуществлялась с помощью метода построения ROC-кривой и расчетом количественного показателя AUC >0,5. Для этого была определена точка разделения уровня sST2, составившая 16 нг/мл для пациентов с персистирующей ФП.

Финансирование произведено из собственных средств авторов работы.

Все манипуляции, связанные с разработкой дизайна исследования, получением информированного согласия, забором биологического материала, проведением диагностических тестов, интерпретацией результатов и их статистической обработкой, произведены авторами самостоятельно.

Таблица 2

Диагностические критерии ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ по группам обследуемых (n=60)

	Первая группа (sST2 <16 нг/мл, n=26)	Вторая группа (sST2 >16 нг/мл, n=34)	p
ФВ ЛЖ, %	63,5 [60,1; 66,4]	58,6 [53,2 ;63,5]	0,003
E/A	0,98 [0,87; 1,03]	0,92 [0,68; 1,31]	0,628
e' septale, м/с	7,4 [7,1; 7,8]	6,5 [5,1; 9,3]	0,018
e' laterale, м/с	10,6 [8,5; 13,1]	9,2 [6,8; 10,2]	0,045
e' среднее, м/с	9,1 [7,9; 10,4]	8,4 [7,2; 10,5]	0,027
E/e' septale	11,0 [9,2; 15,5]	15,8 [12,7; 18,9]	<0,001
E/e' laterale	9,7 [8,4; 14,6]	13,7 [11,8; 16,7]	<0,001
E/e' среднее	11,1 [9,0; 15,4]	15,0 [11,8; 17,0]	0,004
NT-proBNP, пг/мл	59,6 [11,8; 105,7]	192,2 [165,1; 350,4]	<0,001
sST2, нг/мл	4,2 [3,4; 5,0]	18,1 [16,0; 32,4]	<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	86,4 [65,9; 110,2]	114,7 [92,9; 142,0]	0,011
Объем ЛП/ППТ, мл/м ²	25,2 [18,6; 33,8]	34,9 [28,6; 47,2]	0,018

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ППТ — площадь поверхности тела, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, А — максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ, Е — максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ, e' — ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, sST2 — растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.

Результаты

Средний возраст всех пациентов составил 67,0 [58,0; 78,5] лет. Средний уровень NT-proBNP — 145,9 [87,9; 219,0] пг/мл, sST2 14,5 [4,1; 18,9] нг/мл. Медиана значений ФВ ЛЖ была в пределах — 61,0 [55,0; 64,0], показатель диастолической функции среднее E/e' — 15,1 [10,3; 17,2]. Группы статистически значимо не различались по полу, возрасту, длительности анамнеза ФП, факторам сердечно-сосудистого риска, частоте встречаемости сопутствующих заболеваний и структуре терапии ФП, ХСН и полиморбидной патологии.

В таблице 1 представлены диагностические критерии ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ по группам обследуемых.

Группы статистически значимо различались по выраженности диастолической дисфункции ЛЖ, концентрации NT-proBNP и sST2 в крови, индексированному показателю объема левого предсердия.

Корреляционный анализ продемонстрировал прямую сильную взаимосвязь NT-proBNP и sST2 (r=0,726; p<0,05), обратную умеренной силы взаимосвязь NT-proBNP и ФВ ЛЖ (r=-0,318; p<0,05); прямую сильную взаимосвязь NT-proBNP и E/e' среднее (r=0,547; p<0,05).

Тесная взаимосвязь sST2 и NT-proBNP в исследовании позволила предположить наличие диагностической ценности sST2 в отношении ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ у больных с персистирующей формой ФП. Исходя из этого была предпринята попытка выделить диагностически значимый уровень sST2 для данной категории больных. Путем построения ROC-кривой для всех имеющихся значений sST2 было получено значение 16 нг/мл (AUC =0,89) (рис. 1). Данный уровень значения sST2 для верификации

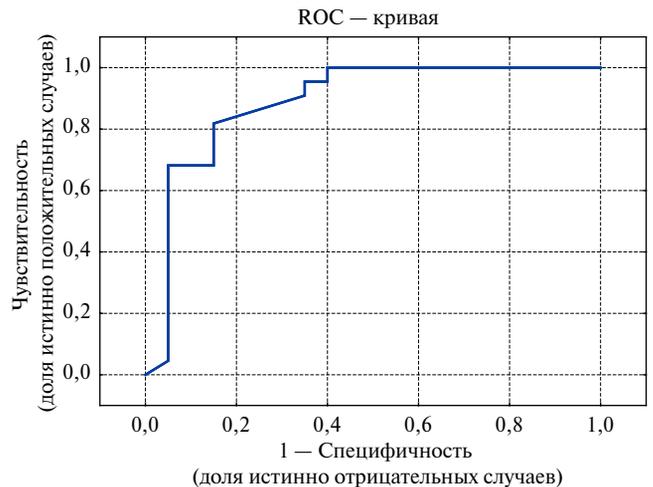


Рис. 1. ROC-кривая для sST2 >16 нг/мл, как диагностического критерия ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и персистирующей формой ФП (n=60).

Сокращения: ФП — фибрилляция предсердий, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, sST2 — растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, ROC — receiver operating characteristic.

ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ у больных с персистирующей ФП позволяет обеспечить чувствительность метода диагностики — 80%, специфичность — 83%.

Повышение sST2 >16 нг/мл, свидетельствующее о поражении миокарда, выявлено у 26,7% больных с уровнем NT-proBNP <125 пг/мл, что позволяет выдвинуть гипотезу о большей чувствительности и специфичности маркера sST2 в сравнении с Nt-proBNP в отношении раннего поражения миокарда и, соответственно, ранней диагностики ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ у больных с персистирующей формой ФП.

Для реализации этой гипотезы обследованные пациенты были разделены на 2 группы в зависимости

от концентрации sST2 в крови. В первую группу вошли пациенты с концентрацией sST2 <16 нг/мл в крови, во вторую группу — с концентрацией sST2 ≥16 нг/мл. При таком разделении число пациентов, имеющих признаки поражения миокарда, выросло на 16,7% и составило 34 пациента (56,7%), а число пациентов с уровнем sST2 <16 нг/мл — 26 больных (43,3%). Группы статистически значимо не различались по полу, возрасту, длительности анамнеза ФП, факторам сердечно-сосудистого риска, частоте встречаемости сопутствующих заболеваний и структуре терапии ФП, ХСН и полиморбидной патологии.

В таблице 2 представлены диагностические критерии ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ по группам обследуемых.

Группы статистически значимо различались по всем показателям, отражающим наличие ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ: e' septale, e' laterale, e' среднее, E/e' septale, E/e' laterale, E/e' среднее, ИММЛЖ, индексированному объему левого предсердия, Nt-proBNP и sST2 в крови.

При проведении корреляционного анализа выявлены обратная средней силы взаимосвязь sST2 и ФВ ЛЖ ($r=-0,501$, $p<0,05$) и прямая средняя взаимосвязь между sST2 и индексированным объемом левого предсердия ($r=0,425$, $p<0,05$).

Обсуждение

В последние годы ведется активное обсуждение новых патогенетических механизмов ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, связанных не только с активацией нейрогуморальных систем, но с процессами коллагенообразования в миокарде и неспецифического воспаления, в отличие от ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, где ключевая роль отводится гипофункциональности миокардиоцитов. В ряде исследований показано, что при формировании ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ определенное значение придается коронарной и микроциркулярной эндотелиальной дисфункции, которая посредством стимуляции нейрогуморальной активности приводит к повышению жесткости миокарда и активации провоспалительных цитокинов [4].

Поэтому новая парадигма развития ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ предполагает поиск новых ранних маркеров ее возникновения, для оценки которых могут быть исследованы провоспалительные агенты, в частности, sST2.

sST2 представляет семейство интерлейкина-1 и имеет экстракардиальное происхождение. Предполагается его вовлечение в формирование эндотелиальной дисфункции и миокардиального стресса в условиях коморбидности, провоспалительного статуса на фоне метаболических нарушений. К состояниям, потенциально влияющим на уровень sST2, относят ожирение, сахарный диабет 2 типа, ФП [5]. В нашем исследовании группы пациентов были сопо-

ставимы по частоте и выраженности коморбидных состояний, что нивелирует влияние отдельных из них на уровень sST2.

sST2 доказал свою диагностическую ценность у больных со сниженной ФВ ЛЖ, демонстрируя сильную корреляцию с уровнем NT-proBNP, что делает его надежным диагностическим маркером ХСН [3].

Однако значение sST2 для диагностики ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ не установлено. Так по данным AbouEzzeddine OF, et al. уровень sST2 в крови взаимосвязан с коморбидными заболеваниями воспалительного генеза, правожелудочковой дисфункцией и системным застоем, но не с ремоделированием ЛЖ или его функциями [6]. Наши данные согласуются с результатами исследования Najjar E, et al., в котором было продемонстрировано, что у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ уровень sST2 был взаимосвязан с индексированным показателем левого предсердия ($r_s=0,276$, $p=0,019$) [7]. Ряд авторов показали положительную сильной степени зависимости взаимосвязь sST2 с массой миокарда и тяжестью диастолической дисфункции ЛЖ [8].

Есть мнение, что из всех потенциальных биохимических маркеров ХСН, таких как NT-proBNP, С-реактивный белок и галектин-3, отражающих различные механизмы формирования поражения миокарда, наиболее высоко диагностическое значение sST2, который в разной степени выраженности демонстрирует *in vivo* комплексные патогенетические механизмы повышения его концентрации [9]. Исследователи даже предлагают рассматривать его как маркер “3 в 1”, поскольку он в разной степени отражает наличие различных механизмов повреждения миокарда при ХСН, таких как перерастяжение, воспаление и фиброзное ремоделирование.

В нашем исследовании отмечено, что высокие уровни показателя sST2 обнаружены у 26,7% лиц с нормальным уровнем NT-proBNP. Отсутствие диагностических значений NT-proBNP в группе больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и персистирующей формой ФП при увеличении sST2 может быть объяснено законом Лапласа, согласно которому миокардиальный стресс, а, следовательно, уровень NT-proBNP, прямо пропорционален внутрисердечному давлению и радиусу ЛЖ и обратно пропорционален толщине стенки миокарда желудочков. В нашем исследовании ИММЛЖ был статистически значимо выше в группе больных с уровнем sST2 >16 нг/мл. Следовательно более точным критерием развития и тяжести ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и персистирующей форме ФП может выступать sST2, который, в отличие от NT-proBNP, экспрессируется не только кардиомиоцитами желудочков, но и предсердиями, а также фибробластами, основным триггером для его повышения является миокардиальное повреждение и механический стресс [10].

Изучение концентрации sST2 в крови, которая быстро реагирует на различные триггеры, у больных ХСН имеет большие перспективы как с позиций определения прогноза, так и в плане оценки эффективности традиционных и новых терапевтических вмешательств [11].

Ограничением проведенного исследования является малая выборка больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и персистирующей формой ФП для более точного определения значения показателя sST2 как диагностического критерия недостаточности кровообращения. Подтверждением этого вывода является большая вариабельность точки разделения для sST2 как диагностического критерия ХСН, по данным различных авторов. Так, в исследовании Felker GM, et al. значение sST2 — 23,7 нг/мл и выше было связано со снижением толерантности к физической нагрузке у амбулаторных больных ХСН [12]. В работе Lancellotti P, et al. уровень sST2 >23 нг/мл (AUC =0,68, p<0,01) ассоциировался с увеличением функционального класса ХСН и развитием недостаточности кровообращения у бессимптомных больных [13]. Многофакторный анализ в исследовании Wang YC, et al.

продемонстрировал, что уровень sST2 >13,5 нг/мл (относительный риск 11,7, 95% доверительный интервал =2,9-47,4; P=0,001) независимо связан с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ у больных с артериальной гипертензией [14]. У больных персистирующей формой ФП, как показано в работе Chen C, et al. ROC-анализ для значения sST2 >21,93 нг/мл как диагностического критерия ХСН показал чувствительность 95,4%, специфичность 34,5% [15].

Заключение

У пациентов с персистирующей формой ФП показатель sST2 в крови более 16 нг/мл может быть использован как альтернативный NT-proBNP критерий ранней диагностики ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ при чувствительности метода 80%, специфичности 83%. Для подтверждения полученных выводов требуется проведение исследований на большей популяции больных.

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

Литература/References

- Cornelis J, Myers J, Heidbuchel H, et al. Exercise Training in Heart Failure Patients With Persistent Atrial Fibrillation: a Practical Approach. *Cardiac Failure Review*. 2018;4(2):107-11. doi:10.15420/cfr.2018.19.2.
- Villacorta H, Maisel A. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(2):145-52. doi:10.5935/abc.20150151.
- Januzzi JL, Pascual-Figal D, Daniels LB. ST2 testing for chronic heart failure therapy monitoring: the International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol*. 2015;115(7 Suppl):70B-5B. doi:10.1016/j.amjcard.2015.01.044.
- Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.092.
- Aimo A, Januzzi JL Jr, Bayes-Genis A, et al. Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(17):2193-203. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1039.
- AbouEzzeddine OF, McKie PM, Dunlay SM, et al. Suppression of Tumorigenicity 2 in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(2):e004382. doi:10.1161/JAHA.116.004382.
- Najjar E, Faxén UL, Hage C, et al. ST2 in heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Scand Cardiovasc J*. 2019; 53(1):21-7. doi:10.1080/14017431.2019.1583363.
- Farcaş AD, Anton FP, Goidescu CM, et al. Serum Soluble ST2 and Diastolic Dysfunction in Hypertensive Patients. *Dis Markers*. 2017;2017:2714095. doi:10.1155/2017/2714095.
- Bayes-Genis A, Januzzi JL, Gaggin HK, et al. ST2 pathogenetic profile in ambulatory heart failure patients. *J Card Fail*. 2015;21(4):355-61. doi:10.1016/j.cardfail.2014.10.014.
- Dattagupta A, Immaneni S. ST2: Current status. *Indian Heart J*. 2018;70 Suppl 1(Suppl 1):S96-S101. doi:10.1016/j.ihj.2018.03.001.
- Ramadan AM, Daguindau E, Rech JC, et al. From proteomics to discovery of first-in-class ST2 inhibitors active in vivo. *JCI Insight*. 2018;3(14):e99208. doi:10.1172/jci.insight.99208.
- Felker GM, Fiuzat M, Thompson V, et al. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure: Association with functional capacity and long-term outcomes. *Circ Heart Fail*. 2013; 6(6):1172-9. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000207.
- Lancellotti P, Dulgheru R, Magne J, et al. Elevated Plasma Soluble ST2 Is Associated with Heart Failure Symptoms and Outcome in Aortic Stenosis. *PLoS One*. 2015; 10(9):e0138940. doi:10.1371/journal.pone.0138940.
- Wang YC, Yu CC, Chiu FC, et al. Soluble ST2 as a biomarker for detecting stable heart failure with a normal ejection fraction in hypertensive patients. *Card Fail*. 2013; 19(3):163-8. doi:10.1016/j.cardfail.2013.01.010.
- Chen C, Qu X, Gao Z, et al. Soluble ST2 in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Prediction of Heart Failure. *Int Heart J*. 2018;59(1):58-63. doi:10.1536/ihj.16-52.