

Диагностическая значимость концентрации кардиальных маркеров у пациентов с сердечной недостаточностью в зависимости от наличия синдрома старческой астении

Сафроненко В.А.¹, Чесникова А.И.¹, Коробка В.Л.²

Цель. Оценить диагностическую значимость определения уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP), растворимого стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (sST2) и галектина-3 в сыворотке крови для выявления хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в возрасте 80 лет и старше в зависимости от наличия синдрома старческой астении (ССА).

Материал и методы. 320 пациентов с АГ в зависимости от наличия ХСН и ССА были распределены в группы: 1А группа — пациенты с АГ, ССА и ХСН (n=84), 1Б группа — пациенты с АГ, ССА без ХСН (n=77), 2А группа — пациенты с АГ, ХСН без ССА (n=84), 2Б группа — пациенты с АГ без ХСН и без ССА (n=75). ССА выявляли по опроснику "Возраст не помеха". Уровни NT-proBNP, sST2 и галектина-3 определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом. Для определения порогового значения маркеров применили ROC-анализ.

Результаты. У пациентов 2Б группы концентрация NT-proBNP была менее порогового уровня (<125 пг/мл), уровень sST2 — в пределах средних нормальных значений, концентрация галектина-3 — повышена. В 1Б группе отмечался повышенный уровень NT-proBNP (244,5 пг/мл) и галектина-3 (16,1 нг/мл). Наибольшие значения всех трех маркеров регистрировали у пациентов 1А группы в сравнении как с пациентами 1Б группы, так и с пациентами 2А группы. Для диагностики сердечной недостаточности у пациентов с АГ без ССА в возрасте 80 лет и старше определен пороговый уровень галектина-3 (15,9 нг/мл, $p<0,001$), у пациентов с АГ и ССА рассчитан пороговый уровень NT-proBNP (365,9 пг/мл, $p<0,001$) и галектина-3 (30 нг/мл, $p<0,001$).

Заключение. Для диагностики ХСН у пациентов с АГ 80 лет и старше без ССА наиболее информативные маркеры — NT-proBNP и sST2 (уровень не зависел от возраста), у пациентов с АГ 80 лет и старше при наличии ССА — sST2 (уровень не зависел ни от возраста, ни от ССА). Определены новые пороговые уровни NT-proBNP и галектина-3 для подтверждения ХСН у пациентов с АГ и ССА.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, синдром старческой астении, возраст 80 лет и старше, NT-proBNP, sST2, галектин-3.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на Дону; ²ГБУ Ростовской области Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия.

Сафроненко В.А.* — к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-6965-5019, Чесникова А.И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-9323-592X, Коробка В.Л. — д.м.н., профессор, главный врач, ORCID: 0000-0003-3205-4647.

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

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, НУП — натрийуретический пептид, ССА — синдром старческой астении, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид В-типа, sST2 — растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.

Рукопись получена 14.03.2024

Рецензия получена 14.05.2024

Принята к публикации 29.07.2024



Для цитирования: Сафроненко В.А., Чесникова А.И., Коробка В.Л. Диагностическая значимость концентрации кардиальных маркеров у пациентов с сердечной недостаточностью в зависимости от наличия синдрома старческой астении. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):5830. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5830. EDN CMPUPR

Diagnostic value of cardiac marker concentrations in patients with heart failure depending on frailty syndrome

Safronenko V.A.¹, Chesnikova A.I.¹, Korobka V.L.²

Aim. To evaluate the diagnostic value of the serum level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), soluble growth stimulation expressed gene 2 (sST2) and galectin-3 to detect heart failure (HF) in patients with hypertension (HTN) aged 80 years and older depending on frailty syndrome (FS).

Material and methods. A total of 320 patients with HTN depending on the presence of HF and FS were divided into following groups: group 1A — patients with HTN, FS and HF (n=84), group 1B — patients with HTN, FS without HF (n=77), group 2A — patients with HTN, HF without FS (n=84), group 2B — patients with HTN without HF and without FS (n=75). FS was identified using the Age Is No Disqualification questionnaire. The serum levels of NT-proBNP, sST2 and galectin-3 were determined by the enzyme immunoassay. ROC analysis was used to determine the threshold value of the markers.

Results. In patients of group 2B, NT-proBNP concentrations were below the threshold level (<125 pg/ml), while the sST2 level was within the average normal values; the galectin-3 concentration was increased. In group 1B, elevated levels of NT-proBNP (244,5 pg/ml) and galectin-3 (16,1 ng/ml) were observed. The highest values of all three markers were recorded in patients of group 1A in comparison with both patients

of group 1B and patients of group 2A. To diagnose heart failure in patients with HTN without FS aged 80 years and older, the threshold level of galectin-3 was determined (15,9 ng/ml, $p<0,001$). In patients with HTN and FS, the threshold level of NT-proBNP (365,9 pg/ml, $p<0,001$) and galectin-3 (30 ng/ml, $p<0,001$) was calculated.

Conclusion. For the diagnosis of HF in patients with HTN aged 80 years and older without FS, the most informative markers are NT-proBNP and sST2 (the level did not depend on age); in patients with HTN aged 80 years and older with FS — sST2 (the level did not depend on either age or FS). New threshold levels of NT-proBNP and galectin-3 were determined to confirm HF in patients with HTN and FS.

Keywords: heart failure, frailty syndrome, age 80 years and older, NT-proBNP, sST2, galectin-3.

Relationships and Activities: none.

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don; ²Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia.

Safronenko V.A.* ORCID: 0000-0002-6965-5019, Chesnikova A.I. ORCID: 0000-0002-9323-592X, Korobka V.L. ORCID: 0000-0003-3205-4647.

*Corresponding author: v.chugunova@mail.ru

For citation: Safronenko V.A., Chesnikova A.I., Korobka V.L. Diagnostic value of cardiac marker concentrations in patients with heart failure depending on frailty syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):5830. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5830. EDN CMPUPR

Received: 14.03.2024 Revision Received: 14.05.2024 Accepted: 29.07.2024

Ключевые моменты

- Для диагностики хронической сердечной недостаточности у пациентов с артериальной гипертензией без синдрома старческой астении в возрасте 80 лет и старше наиболее информативными являются маркеры натрийуретического пептида В-типа, растворимого стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, т.к. их уровень не зависит от возраста пациента.

Key messages

- For the diagnosis of heart failure in patients with hypertension without frailty syndrome aged 80 years and older, the most informative markers are N-terminal pro-brain natriuretic peptide, soluble growth stimulation expressed gene 2, since their level does not depend on the patient's age.

Определение уровня натрийуретических пептидов (НУП) входит в алгоритмы диагностики хронической сердечной недостаточности (ХСН) и является необходимым исследованием для подтверждения диагноза [1]. Диагностика ХСН при синдроме старческой астении (ССА) посредством определения только НУП в крови малоинформативна, поскольку существует обратная зависимость между уровнем НУП и индексом массы тела (ИМТ), имеет место повышение маркера с возрастом [2]. В связи с этим актуальным является поиск информативных маркеров ХСН на фоне артериальной гипертензии (АГ) и ССА.

В настоящее время наблюдается высокий интерес к изучению различных маркеров для диагностики ХСН, таких как растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (sST2), и галектин-3. Как известно, sST2 сигнализирует о наличии и тяжести неблагоприятного ремоделирования сердца и фиброза тканей, который возникает в ответ на обострение сердечной недостаточности (СН) [3]. Данный биомаркер демонстрировал высокий прогностический потенциал у пациентов с СН и был включен в рекомендации АСС/АНА (Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации сердца) по диагностике и лечению СН как дополнительный компонент стратификации риска при ХСН [4]. Доказана тесная связь между экспрессией галектина-3 в миокарде и пролиферацией миофибробластов, фиброгенезом, ремоделированием сердца и сосудов, тяжестью СН [5]. Есть данные, что галектин-3 может использоваться как медиатор кардиального фиброза и ремоделирования сердца при оценке прогноза [6].

Не исключено, что многие из биомаркеров "нового поколения" в ближайшие годы смогут расширить на-

ши возможности в диагностике, стратификации риска и оценке эффективности лечения больных ХСН.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 320 пациентов с АГ в возрасте 80 лет и старше (56,9% женщин и 43,1% мужчин). Набор пациентов осуществлялся в условиях амбулаторного приема в городских поликлиниках г. Ростова-на-Дону. В зависимости от наличия ХСН и ССА все больные были распределены в четыре клинические группы: 1А группа — пациенты с АГ, ССА и ХСН (n=84), 1Б группа — пациенты с АГ, ССА без ХСН (n=77), 2А группа — пациенты с АГ, ХСН без ССА (n=84), 2Б группа — пациенты с АГ без ХСН и без ССА (n=75).

Критерии включения в исследование: возраст пациентов ≥80 лет; наличие АГ, ХСН IА-IIБ стадии и II-IV функционального класса. Критерии невключения: наличие острого нарушения мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атаки в течение последних 6 мес., ишемической болезни сердца в анамнезе, гемодинамически значимых пороков сердца, имплантированного электрокардиостимулятора, тяжелой патологии печени или почек, злокачественных новообразований.

Наличие АГ определяли, учитывая анамнез заболевания пациента, данные амбулаторных карт, а также результаты офисного измерения артериального давления методом С. Н. Короткова.

Диагноз ХСН был установлен на основании симптомов и клинических признаков, уровня маркеров СН (NT-proBNP — N-концевого промозгового натрийуретического пептида В-типа) и данных эхокардиографии в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХСН 2020г [7]. Нормальный уровень NT-proBNP у нелеченых пациентов практически позволяет исключить

Таблица 1

Частота встречаемости факторов риска и сопутствующей патологии у пациентов, включенных в исследование

Показатель	1А подгруппа, АГ+ХСН+ССА (n=84)	1Б подгруппа, АГ+СА без ХСН (n=84)	2А подгруппа, АГ+ХСН без ССА (n=77)	2Б подгруппа, АГ без ССА и без ХСН (n=75)	p _{1А-1Б} , p _{2А-2Б} , p _{1А-2А} , p _{1Б-2Б}	p _{мг}
Курение, %	7,1	5,9	10,4	9,3	p _{1А-1Б} =0,853 p _{2А-2Б} =0,931 p _{1А-2А} =0,579 p _{1Б-2Б} =0,639	0,903
Анемия, %	23,8	10,7	15,6	13,3	p _{1А-1Б} =0,033 p _{2А-2Б} =0,172 p _{1А-2А} =0,237 p _{1Б-2Б} =0,341	0,193
ФП, %	50	29,8	24,7	17,3	p _{1А-1Б} =0,003 p _{2А-2Б} =0,313 p _{1А-2А} <0,001 p _{1Б-2Б} =0,082	<0,001
ОНМК, %	7,1	8,3	6,5	9,3	p _{1А-1Б} =0,192 p _{2А-2Б} =0,691 p _{1А-2А} =0,199 p _{1Б-2Б} =0,116	0,657
ХБП, %	66,7	57,1	40,3	32	p _{1А-1Б} =0,203 p _{2А-2Б} =0,293 p _{1А-2А} <0,001 p _{1Б-2Б} =0,001	<0,001
СД 2 типа, %	31	17,9	24,7	16	p _{1А-1Б} =0,042 p _{2А-2Б} =0,199 p _{1А-2А} =0,386 p _{1Б-2Б} =0,778	0,089
ХОБЛ, %	16,7	13,1	14,7	9,3	p _{1А-1Б} =0,381 p _{2А-2Б} =0,478 p _{1А-2А} =0,749 p _{1Б-2Б} =0,256	0,789
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	23,4±2,1	28,2±0,4	32,1±2,0	30,3±0,4	p _{1А-1Б} =0,062 p _{2А-2Б} =0,319 p _{1А-2А} =0,029 p _{1Б-2Б} =0,823	0,481
Ожирение, %	9,9	16,7	23,4	14,7	p _{1А-1Б} =0,236 p _{2А-2Б} =0,563 p _{1А-2А} =0,032 p _{1Б-2Б} =0,206	0,582
Дислипидемия, %	55,9	69,1	59,7	73,3	p _{1А-1Б} =0,076 p _{2А-2Б} =0,079 p _{1А-2А} =0,614 p _{1Б-2Б} =0,571	0,080

Примечание: p_{1А-1Б} — различия между 1А и 1Б подгруппами, p_{2А-2Б} — различия между 2А и 2Б подгруппами, p_{1А-2А} — различия между 1А и 2А подгруппами, p_{1Б-2Б} — различия между 1Б и 2Б подгруппами, p_{мг} — суммарное межгрупповое сравнение, различия статистически значимы при p<0,05.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ССА — синдром старческой астении, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

поражение сердца, значения NT-proBNP <125 пг/мл свидетельствует об отсутствии ХСН [7, 8].

Для выявления ССА использовали опросник "Возраст не помеха", по результатам которого пациентам, набравшим ≥3 баллов, выполняли краткую батарею тестов физического функционирования [9].

На каждого пациента заполняли анкету, в которой указывали факторы риска, сопутствующую патологию, проводимую терапию, данные общеклинического обследования, результаты лабораторных и ин-

струментальных методов исследования, а также шкал и опросников.

Уровни NT-proBNP, sST2 и галектина-3 в сыворотке крови у пациентов, включенных в исследование, измеряли иммуноферментным методом.

Дизайн работы построен в виде наблюдательного кросс-секционного исследования. Выполненное исследование соответствует стандартам и принципам Хельсинкской декларации. Научное исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО

Таблица 2

Показатель ФВ ЛЖ у пациентов, включенных в исследование

Показатель	1А подгруппа, АГ+ХСН+ССА (n=84)	1Б подгруппа, АГ+ССА без ХСН (n=84)	2А подгруппа, АГ+ХСН без ССА (n=77)	2Б подгруппа, АГ без ССА и без ХСН (n=75)	p	p _{мг}
ФВ, %	44,0 [42,4; 47,32]	52,8 [50,6; 55,4]	59,2 [57,79; 60,54]	62,2 [60,55; 63,89]	p _{1А-1Б} <0,001 p _{2А-2Б} =0,813 p _{1А-2А} =0,002 p _{1Б-2Б} =0,009 p _{1Б-2А} =0,092	0,004

Примечание: p_{1А-1Б} — различия между 1А и 1Б подгруппами, p_{2А-2Б} — различия между 2А и 2Б подгруппами, p_{1А-2А} — различия между 1А и 2А подгруппами, p_{1Б-2Б} — различия между 1Б и 2Б подгруппами, p_{мг} — суммарное межгрупповое сравнение, различия статистически значимы при p<0,05.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ССА — синдром старческой астении, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 3

Анализ уровня кардиальных маркеров в сыворотке крови у пациентов, включенных в исследование

Маркер	1А группа, АГ+ХСН+ССА (n=84)	1Б группа, АГ+ССА без ХСН (n=84)	2А группа, АГ+ХСН без ССА (n=77)	2Б группа, АГ без ССА и без ХСН (n=75)	p _{1А-1Б} , p _{2А-2Б} , p _{1А-2А} , p _{1Б-2Б}	p _{мг}
NT-proBNP, пг/мл, Me [Q1; Q3]	697,9 [606,2; 837,3]	244,5 [187,2; 300,2]	460,2 [341,2; 531,7]	106,2 [55,7; 173,8]	p _{1А-1Б} <0,001 p _{2А-2Б} <0,001 p _{1А-2А} <0,001 p _{1Б-2Б} =0,003 p _{1Б-2А} <0,001	<0,001
sST2, нг/мл, Me [Q1; Q3]	54,0 [44,6; 67,6]	20,4 [13,2; 29,6]	41,1 [28,0; 51,9]	20,2 [15,7; 26,0]	p _{1А-1Б} <0,001 p _{2А-2Б} <0,001 p _{1А-2А} =0,001 p _{1Б-2Б} =0,99 p _{1Б-2А} <0,001	<0,001
Галектин-3, нг/мл, Me [Q1; Q3]	49,7 [32,1; 62,3]	16,1 [9,9; 20,3]	23,6 [16,1; 29,8]	11,5 [9,3; 14,9]	p _{1А-1Б} <0,001 p _{2А-2Б} <0,001 p _{1А-2А} <0,001 p _{1Б-2Б} =0,110 p _{1Б-2А} =0,009	<0,001

Примечание: p_{1А-1Б} — различия между 1А и 1Б подгруппами, p_{2А-2Б} — различия между 2А и 2Б подгруппами, p_{1А-2А} — различия между 1А и 2А подгруппами, p_{1Б-2Б} — различия между 1Б и 2Б подгруппами, p_{мг} — суммарное межгрупповое сравнение, различия статистически значимы при p<0,05.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ССА — синдром старческой астении, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид В-типа, sST2 — растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.

РостГМУ Минздрава России (протокол № 13/19 от 05.09.2019). Пациентов включали в исследование после подписания письменного информированного добровольного согласия.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программ STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США), SPSS 21.0, MedCalc (версия 9.3.5.0).

Объем репрезентативной выборки, характеризующей генеральную совокупность по распространенности ССА, определяли при помощи формулы:

$$n = \frac{z_{\alpha}^2 p^* q}{\Delta^2},$$

где n — количество наблюдений в выборке; z_{α} — ошибка 1-го рода (при $\alpha=0,05$); p — распространенность признака в популяции; q — частота обратного события; Δ — предельная ошибка выборки.

Распределение всех изучаемых показателей проверяли на нормальность с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку распределение изучаемых показате-

телей в выборке было как нормальное, так и отличалось от нормального, то для представления данных были использованы как средняя выборочная величина, ошибка средней выборочной ($M \pm \sigma$), так и медиана и межквартильный диапазон (Me [Q1; Q3]). Качественные переменные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) величин. Сравнение групп проводили для качественных признаков с помощью критерия Хи-квадрат с поправкой Йетса, а для количественных признаков с помощью критерия Манна-Уитни для двух независимых групп. Для сравнения четырех групп пациентов использовали критерий ANOVA Краскела-Уоллиса. За критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали $p_{мг} < 0,05$. Для оценки диагностической эффективности методов и определения диагностической точки разделения (cut-off) использовали ROC-анализ с расчетом чувствительности и специфичности теста, отношения шансов, а также построением ROC-кривых и оценкой площади под ROC-кривой.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $85,8 \pm 4,5$ лет. Анализ клинической характеристики показал, что у "хрупких" пациентов с АГ и ХСН статистически значимо чаще регистрировали фибрилляцию предсердий (ФП) (на 20,2%, $p=0,003$), анемию (на 13,1%, $p=0,033$) и сахарный диабет 2 типа (на 13,1%, $p=0,042$) в сравнении с пациентами с АГ и ССА без ХСН, а также в 2 раза чаще регистрировали ФП (на 25,3%, $p<0,001$) и хроническую болезнь почек (на 26,4%, $p<0,001$) по сравнению с пациентами с АГ и ХСН без ССА. В свою очередь, "крепкие" пациенты с АГ и ХСН имели больший ИМТ в сравнении с "хрупкими" с АГ и ХСН ($p=0,029$), а также в 2,4 раза больший процент пациентов с ожирением ($p=0,032$).

По данным эхокардиографического исследования выявлено следующее распределение пациентов по фенотипам ХСН: ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) регистрировали в 23,8% случаев у больных 1А подгруппы и 67,5% у больных 2А подгруппы; в 61,9% и 11,7% случаев у пациентов 1А и 2А подгрупп, соответственно, определяли фенотип СН, соответствующий умеренно сниженной ФВ левого желудочка (ЛЖ); 14,3% больных 1А подгруппы и 20,8% пациентов 2А подгруппы имели СН с низкой ФВ.

Наименьший показатель ФВ ЛЖ установлен у "хрупких" пациентов с АГ и ХСН, который статистически значимо отличался от аналогичного показателя у "хрупких" пациентов с АГ без ХСН ($p<0,001$) и "крепких" пациентов с АГ и ХСН ($p=0,002$) (табл. 2).

При межгрупповом сравнении концентрации всех изучаемых кардиальных маркеров в исследуемых группах получены статистически значимые различия ($p_{\text{мг}}<0,001$) (табл. 3).

Так, статистический анализ результатов настоящего исследования продемонстрировал, что у пациентов с АГ при отсутствии ССА и ХСН (2Б группа) отмечалось наименьшее значение сывороточной концентрации NT-proBNP (ниже порогового уровня 125 пг/мл), уровень sST2 находился в пределах средних нормальных значений (~ 18 нг/мл) и не превышал порогового значения (35 нг/мл). Концентрация галектина-3 также имела наименьшие значения при сравнении исследуемых групп, но при этом была повышена ($>6,25$ нг/мл).

Наличие ХСН у "крепких" пациентов с АГ (2А группа) сопровождалось прогнозируемо более высоким уровнем NT-proBNP (в 4,3 раза, $p<0,001$), sST2 (в 2,03 раза, $p<0,001$) и галектина-3 (в 2,05 раза, $p<0,001$) в сравнении с "хрупкими" пациентами с АГ без ХСН (2Б группа).

При оценке влияния ССА на уровень изучаемых маркеров выполнили межгрупповое сравнение пока-

зателей у пациентов с АГ 1Б и 2Б групп, т.е. с учетом наличия или отсутствия ССА, соответственно. Установили, что у пациентов с АГ на фоне ССА (1Б группа) концентрация NT-proBNP в крови была выше в 2,3 раза ($p=0,003$) по сравнению с пациентами с АГ без ССА (2Б группа), что свидетельствует о повышении уровня NT-proBNP при развитии ССА, независимо от ХСН. В свою очередь, уровень sST2 находился в пределах референсных значений и не отличался между подгруппами ($p=0,99$). Уровень галектина-3 в сравниваемых группах также статистически значимо не отличался ($p=0,110$) и находился выше допустимой нормы ($>6,25$ нг/мл), независимо от наличия ССА.

С целью оценки выраженности влияния ССА или ХСН на уровень NT-proBNP выполнили сравнительный анализ показателей между группой пациентов с АГ и ССА без ХСН (1Б группа) и группой с АГ и ХСН без ССА (2А группа). Полученные результаты позволили судить о статистически более значимом влиянии ХСН на уровень NT-proBNP по сравнению с влиянием ССА. Так, у "крепких" пациентов с ХСН отмечали статистически значимо более высокие концентрации NT-proBNP (460,2 пг/мл vs 244,5 пг/мл, $p<0,001$) в сравнении с "хрупкими" пациентами без ХСН.

Следует отметить, что при сочетании ССА и ХСН у пациентов с АГ (1А группа) отмечались наибольшие значения всех трех изучаемых маркеров. Так, концентрация NT-proBNP у пациентов с АГ, ХСН и ССА в 2,9 раза ($p<0,001$) превышала аналогичный показатель в группе пациентов с АГ и ССА без ХСН (1Б группа) и в 1,5 раза ($p<0,001$) была выше уровня маркера у пациентов с АГ и ХСН без ССА (2А группа). Подобные результаты были получены при анализе значений концентрации sST2 и галектина-3, которые у пациентов с АГ (1А группа) в 2,6 и 3,1 раза, соответственно ($p<0,001$), превышали аналогичный показатель в группе пациентов с АГ и ССА без ХСН (1Б группа) и в 1,3 и в 2,1 раза ($p<0,001$) в группе пациентов с АГ и ХСН без ССА (2А группа).

Учитывая, что у "крепких" пациентов с АГ без ХСН уровень галектина-3 оказался повышенным, был рассчитан новый пороговый уровень для диагностики ХСН. С целью определения порогового значения применили ROC-анализ. На основании значений диагностической чувствительности и диагностической специфичности была построена характеристическая кривая (ROC-кривая). Согласно полученным данным, при достижении концентрации галектина-3 в сыворотке крови $\geq 15,9$ нг/мл диагноз ХСН подтверждается с чувствительностью 76,25% и специфичностью 83,75% ($p<0,001$).

Площадь под ROC-кривой, соответствующая развитию ХСН у "крепких" пациентов с АГ, составила $0,860 \pm 0,030$ с 95% доверительным интервалом (ДИ):

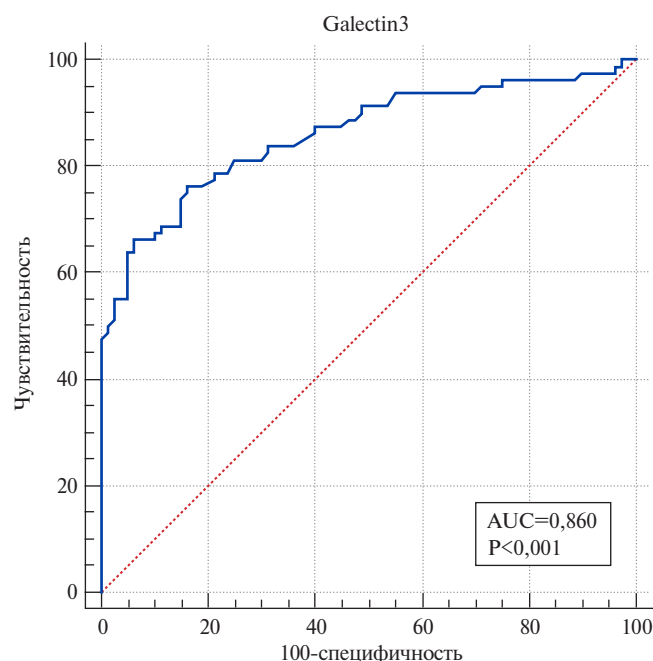


Рис. 1. ROC-кривая соответствия диагностической чувствительности и специфичности концентрации галектина-3 для диагностики ХСН у пациентов с АГ без ССА.

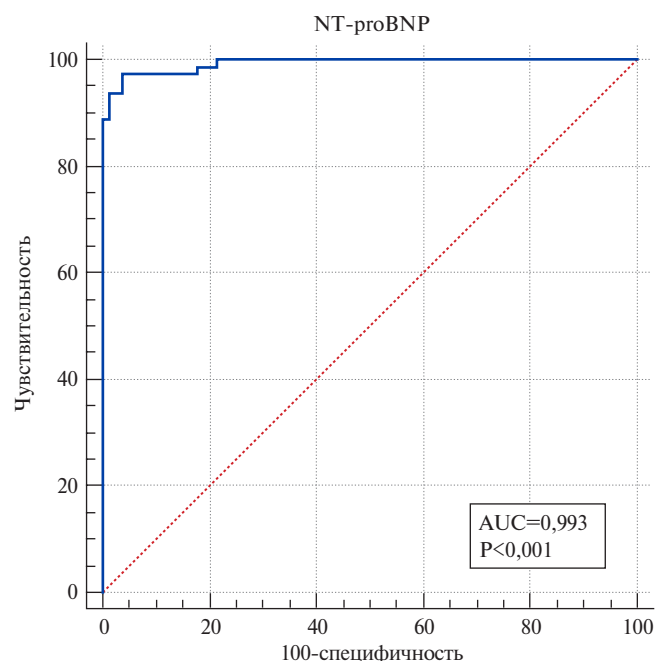


Рис. 2. ROC-кривая соответствия диагностической чувствительности и специфичности концентрации NT-proBNP для диагностики ХСН у пациентов с АГ и ССА.
Сокращение: NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид В-типа.

0,796-0,910. Полученная модель статистически значима ($p<0,001$) (рис. 1).

Принимая во внимание, что у "хрупких" пациентов с АГ без ХСН уровень NT-proBNP и галектина-3 повышен, особое внимание в работе было уделено определению порогового значения этих маркеров для диагностики ХСН у пациентов с учетом наличия ССА. Так, концентрация NT-proBNP в крови, соответствующая максимальным значениям диагностической чувствительности и специфичности (точка cut-off), при выявлении ХСН у пациентов с АГ и ССА составила 365,9 пг/мл. При достижении этого уровня и его превышении диагностическое решение в пользу ХСН принимается с чувствительностью 97,5% и специфичностью 96,2% ($p<0,001$).

Площадь под ROC-кривой (AUC) для NT-proBNP у больных с АГ и ССА при диагностике ХСН составила $0,993\pm0,004$ (ДИ: 0,965-1,0) ($p<0,001$), что свидетельствует об отличном качестве модели (рис. 2).

Концентрация галектина-3 в крови, соответствующая максимальным значениям диагностической чувствительности и специфичности (точка cut-off), при диагностике ХСН с учетом наличия ССА составила 30 нг/мл. При достижении этого уровня и его превышении диагностическое решение в пользу ХСН принимается с чувствительностью 79,01% и специфичностью 97,47 ($p<0,001$). Площадь под ROC-кривой (AUC) для галектина-3 у больных с АГ и ССА составила $0,918\pm0,023$ (ДИ: 0,864-0,955) ($p<0,001$), что свидетельствует об отличном качестве модели (рис. 3).

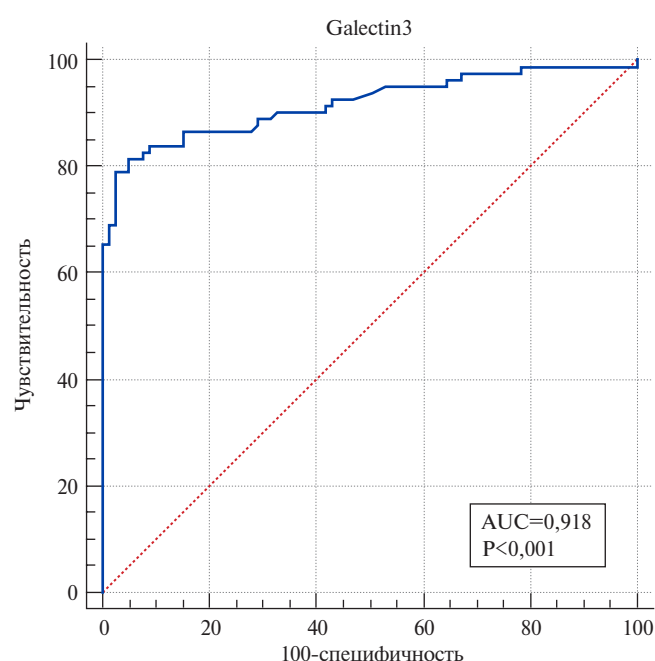


Рис. 3. ROC-кривая соответствия диагностической чувствительности и специфичности концентрации галектина-3 для диагностики ХСН у пациентов с АГ и ССА.

Обсуждение

Как известно, мозговой НУП является наиболее показательным маркером дисфункции ЛЖ, т.к. его концентрация в крови повышается в зависимости от выраженности симптомов СН [10].

Известно, что повышение концентрации NT-proBNP происходит с возрастом, в частности, у пожилых людей старше 75 лет, что связывают как с прогрессированием сопутствующей патологии, так и с ухудшением функции почек [11].

Кроме того, в исследовании Yao S, et al. была продемонстрирована взаимосвязь повышенного уровня НУП в плазме с повышенным риском развития ССА и преаестии у пожилых людей [12].

Однако есть данные о том, что у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ NT-proBNP может оставаться в пределах нормальных значений, которые выявляются примерно у каждого третьего-четвертого пациента с верифицированной ХСН с сохраненной ФВ [13].

Как известно, повышение НУП при ХСН — компенсаторная реакция, поскольку эти пептиды усиливают натрийурез и вызывают вазодилатацию. Но у некоторых пациентов, несмотря на повышение давления наполнения в левых отделах сердца, не происходит адекватного увеличения концентрации НУП. Так, у пациентов, страдающих ожирением, наоборот, концентрации NT-proBNP в крови значительно ниже, чем у лиц со сниженной массой тела [14].

Следует отметить, что в настоящем исследовании концентрация данного маркера у "крепких" пациентов с АГ без ХСН старческого возраста была в пределах нормальных значений. В то же время у "хрупких" пациентов с АГ без ХСН наличие ССА сопровождалось статистически значимо более высокими значениями NT-proBNP. Вероятнее всего, определение исходно повышенного уровня NT-proBNP у пациентов пожилого и старческого возраста в ранее проводимых исследованиях обусловлено тем, что не учитывалось наличие ССА. Таким образом, NT-proBNP оказался единственным из изученных в работе маркеров, концентрация которого зависела от ССА. Полученные результаты позволяют считать, что для диагностики ХСН у "крепких" пациентов с АГ старческого возраста может быть рекомендован маркер NT-proBNP, т.к. его уровень не зависел от возраста пациентов без ССА. Вместе с тем для диагностики ХСН у "хрупких" пациентов с АГ старческого возраста рассчитан новый пороговый уровень NT-proBNP (365,9 пг/мл), поскольку у пациентов с ССА концентрация этого маркера исходно повышена.

В настоящее время исследования, посвященные оценке концентрации sST2 у пациентов с ХСН, демонстрируют неоднозначные результаты. Причиной этого является ретроспективная природа исследований, неоднородность критериев включения, приводящие к трудностям метаанализа.

Группа исследователей из Испании показали, что повышение концентрации sST2 у пациентов с ХСН является сильным предиктором смертности, независимым и от уровней НУП [15].

В исследовании "PARAMOUNT" более высокий уровень sST2 был ассоциирован с пожилым возрас-

том, мужским полом, ФП, более высоким классом СН и уровнем NT-proBNP, более низкой скоростью клубочковой фильтрации [16].

В работах других исследователей было продемонстрировано, что в отличие от НУП, уровень sST2 не зависит от таких факторов, как ИМТ, пол, возраст, статус курения, наличие сопутствующей почечной дисфункции, и имеет самую низкую среди основных кардиомаркеров внутри- и межиндивидуальную изменчивость [3].

Следует отметить, что в настоящем исследовании анализ показателей sST2 в исследуемых группах показал, что у пациентов с АГ без ХСН старческого возраста независимо от наличия ССА исходно средний уровень sST2 находился в пределах средних нормальных значений (~18 нг/мл) и не превышал порогового уровня 35 нг/мл, который, согласно данным литературы, позволяет судить о повышении риска развития сердечно-сосудистых событий [17]. Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о том, что для диагностики ХСН у "крепких" пациентов с АГ старческого возраста маркер sST2 так же, как и NT-proBNP является информативным, т.к. его уровень не зависел от возраста пациента. Кроме того, наличие ССА у пациентов с АГ без ХСН не привело к повышению уровня маркера sST2. Согласно полученным данным, для диагностики ХСН у "хрупких" пациентов с АГ старческого возраста наиболее информативным является маркер sST2, т.к. его уровень не зависел ни от наличия ССА, ни от возраста. Таким образом, результаты исследования показали, что определение уровня sST2 позволяет подтвердить наличие ХСН как у "крепких", так и у "хрупких" пациентов с АГ.

На сегодняшний день клинико-диагностическая ценность галектина-3 у пациентов с СН с сохраненной ФВ описана в ряде исследований. Так, в исследовании COACH (Coordinating study evaluating Outcomes of Advising and Counselling in Heart failure) было обнаружено, что с учетом возраста, пола, мозгового НУП, скорости клубочковой фильтрации и диабета, галектин-3 является независимым предиктором общей смертности и повторных госпитализаций по поводу СН. При этом большее прогностическое значение отмечалось у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ [18].

Согласно данным, полученным в настоящем исследовании, уровень галектина-3 был исходно повышен у всех пациентов с АГ без ХСН, что, по-видимому, обусловлено влиянием, прежде всего, возраста, а также, возможно, ИМТ, сахарного диабета 2 типа, хронической болезни почек, гиперлипидемии и другой коморбидной патологии на концентрацию данного маркера, что продемонстрировано и в работах других исследователей [19]. У пациентов с АГ без ХСН не было выявлено статистически значимой разницы при наличии или отсутствии ССА. Вместе с тем как у "крепких", так и у "хрупких" пациентов

с ХСН отмечались более высокие значения концентрации галектина-3, что, как известно, обусловлено активацией реорганизации внеклеточного матрикса и усилением фиброгенеза.

Учитывая исходно повышенный уровень галектина-3 и у "крепких", и у "хрупких" пациентов с АГ без ХСН, был проведен расчет новых пороговых уровней маркера для подтверждения ХСН: $>15,9$ нг/мл — у пациентов с АГ без ССА, >30 нг/мл — у пациентов с АГ с ССА.

Сочетание ХСН и ССА у пациентов с АГ старческого возраста сопровождалось статистически значимо более высокой концентрацией NT-proBNP, sST2 и галектина-3, что, по-видимому, определяется более выраженным ремоделированием и фиброзом миокарда, более тяжелым течением СН у хрупких пациентов и потенцированием влияния СН и ССА.

Ограничения исследования. Относительно небольшой объем выборки, обусловленный прежде всего возрастом пациентов (≥ 80 лет), включением в исследование больных со стабильным течением ХСН неишемического генеза в условиях амбулаторного приема. Предметом дальнейших исследований может служить анализ параметров суточного мониторирования артериального давления, сосудистой жесткости, структурно-функциональных показателей левых и правых отделов сердца, а также оценка частоты развития сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой и общей смертности на фоне проводи-

мой терапии у пациентов с АГ и ХСН в зависимости от наличия и прогрессирования ССА.

Заключение

Согласно результатам исследования, для диагностики ХСН у пациентов с АГ без ССА 80 лет и старше наиболее информативными являются маркеры NT-proBNP и sST2, т.к. их уровень не зависел от возраста пациента. Для подтверждения ХСН у пациентов с АГ при наличии ССА следует в первую очередь рассмотреть возможность применения sST2, уровень которого не зависел ни от возраста, ни от ССА. При применении NT-proBNP для диагностики ХСН у "хрупких" пациентов с АГ старческого возраста следует использовать рассчитанный пороговый уровень маркера (365,9 пг/мл), поскольку у пациентов с АГ и ССА концентрация маркера повышена независимо от наличия ХСН. У пациентов 80 лет и старше галектин-3 является наименее информативным маркером для диагностики ХСН в сравнении с маркерами NT-proBNP и sST2, т.к. его уровень повышен во всех изучаемых группах, независимо от наличия ССА, что определило необходимость расчета порогового уровня для "крепких" (15,9 нг/мл) и "хрупких" (30 нг/мл) пациентов с целью диагностики ХСН.

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

Литература/References

1. Serezhina EK, Obrezan AG. New biomarkers of injury, inflammation and remodeling in the differential diagnosis of heart failure types. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):3914. (In Russ.) Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Новые биомаркеры повреждения, воспаления и ремоделирования в дифференциальной диагностике типов сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):3914. doi:10.15829/1560-4071-2021-3914.
2. Larina VN, Lunev VI. The Value of Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Heart Failure in Older Age. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2021;11(2):98-110. (In Russ.) Ларина В.Н., Лунев В.И. Значение биомаркеров в диагностике и прогнозировании сердечной недостаточности в старшем возрасте. *Архив внутренней медицины*. 2021;11(2):98-110. doi:10.20514/2226-6704-2021-11-2-98-110.
3. Kamardinov DK, Songurov RN, Ioshina VI, et al. Soluble ST2 — as a biomarker, a tool for risk stratification and therapeutic target in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2020;60(2):111-21. (In Russ.) Камардинов Д.К., Сонгуров Р.Н., Иошина В.И. и др. Растворимый ST2 — как биомаркер, инструмент стратификации риска и терапевтическая мишень у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2020;60(2):111-21. doi:10.18087/cardio.2020.2.n816.
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(16):e147-239.
5. Kukes VG, Gyamdzhyan KA, Zhestovskaya AS, et al. Role of galectin-3 in diagnostics and treatment control in patients with heart failure. *Medical News for North Caucasus*. 2018;13(4):606-9. (In Russ.) Кукес В.Г., Гямджян К.А., Жестовская А.С. и др. Роль галектина-3 в диагностике и контроле за лечением пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(4):606-9. doi:10.14300/mnnc.2018.13116.
6. Drapkina OM, Shepel RN, Deeva TA. Prognostic significance of galectin-3 level assessment in metabolic syndrome patients with heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):82-6. (In Russ.) Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Деева Т.А. Прогностическое значение определения уровня галектина-3 у пациентов с метаболическим синдромом и хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):82-6. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-82-86.
7. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *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.
8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
9. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical recommendations "Senile asthenia". *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(1):11-46. (In Russ.) Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации "Старческая астения". *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(1):11-46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
10. Alieva AM, Reznik EV, Gasanova ET, et al. Studying of comorbid pathology at the 2 types diabetes as the complication of the metabolic syndrome. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(5):333-45. (In Russ.) Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т. и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Архив внутренней медицины*. 2018;8(5):333-45. doi:10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345.
11. Yao S, Guo J, Shi G, et al. Association of BNP with Frailty in Elderly Population: Rugao Longevity and Ageing Study. *J Nutr Health Aging*. 2019;23(1):73-8. doi:10.1007/s12603-018-1112-7.
12. Verbrugge FH, Omote K, Reddy YNV, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in patients with normal natriuretic peptide levels is associated with increased morbidity and mortality. *Eur Heart J*. 2022;43(20):1941-51. doi:10.1093/eurheartj/ehab911.
13. Shah SJ. BNP: Biomarker Not Perfect in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2022;43(20):1952-4. doi:10.1093/eurheartj/ehac121.
14. Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased natriuretic peptides not associated with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S4):4140. (In Russ.) Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S4):4140. doi:10.15829/1560-4071-2020-4140.

15. Bayes-Genis A, de Antonio M, Galán A, et al. Combined use of high-sensitivity ST2 and NT-proBNP to improve the prediction of death in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(1):32-8. doi:10.1093/eurjhf/hfr156.
16. Jhund PS, Claggett BL, Zile MR, et al. Soluble ST2 is associated with markers of diastolic dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction in the PARAMOUNT trial. *Eur Heart J*. 2014;35:340-1.
17. Michalska-Kasiczak M, Bielecka-Dabrowa A, von Haehling S, et al. Biomarkers, myocardial fibrosis and co-morbidities in heart failure with preserved ejection fraction: an overview. *Archives of Medical Science*. 2018;14(4):890-909. doi:10.5114/aoms.2018.76279.
18. Jaarsma T, Lesman-Leegte I, Hillege HL, et al. Depression and the usefulness of a disease management program in heart failure: insights from the COACH (Coordinating study evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart failure) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(17):1837-43. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.082.
19. Drapkina OM, Deeva TA. Galectin-3 — biomarker of fibrosis in patients with metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(9):96-102. (In Russ.) Драккина О.М., Деева Т.А. Галектин-3 — биомаркер фиброза у пациентов с метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(9):96-102. EDN: UGUOGN.