

# Прогностическая роль ST2 у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и нарушением углеводного обмена

Е.В. Гракова<sup>1</sup>, К.В. Копьева<sup>1</sup>, А.Т. Тепляков<sup>1</sup>, О.Н. Огуркова<sup>1</sup>, А.А. Гарганеева<sup>1</sup>, О.В. Гармаева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия;

<sup>2</sup>Республиканская городская клиническая больница им. Н.А. Семашко, Улан-Удэ, Россия

## Резюме

**Цель.** Изучить роль растворимого ST2 (sST2) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), с нарушением углеводного обмена [нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и сахарным диабетом (СД) 2-го типа] в стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) в течение 12 мес наблюдения.

**Материалы и методы.** Обследовано 118 больных ИБС с ХСН I–III функционального класса (по NYHA) с фракцией выброса левого желудочка 60 [46; 64] %, в среднем возрасте 62,5 [57; 68] года. Содержание sST2 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом.

**Результаты.** В зависимости от наличия нарушения углеводного обмена (НУО) обследованных больных разделили на 3 группы: в 1-ю группу ( $n=65$ ) вошли пациенты без НУО, во 2-ю ( $n=30$ ) – больные с НТГ, а в 3-ю ( $n=23$ ) – пациенты с СД 2-го типа. Уровень sST2 в сыворотке крови у пациентов с НУО был значительно ( $p=0,011$ ) выше, чем у пациентов без НУО, однако в подгруппах больных с НТГ и СД 2-го типа концентрации sST2 не различались. В 1-й группе уровень sST2 составил 30,51 [26,38; 37,06] нг/мл, а во 2-й и 3-й группах – 37,97 [33,18; 47,48] и 41,45 [35,27; 50,37] нг/мл соответственно. Выявлены статистически значимые различия по частоте наступления неблагоприятных CCC в зависимости от уровня sST2: в подгруппах с гиперэкспрессией биомаркера вне зависимости от наличия НУО неблагоприятные CCC наступали чаще ( $p<0,01$ ). По данным ROC-анализа установлено, что уровень sST2 33,14 нг/мл с чувствительностью данного критерия 73,3% при специфичности 75,0% можно рассматривать в качестве маркера развития неблагоприятных CCC в течение 12 мес наблюдения [AUC – 0,77; 95% доверительный интервал 0,59–0,89;  $p=0,002$ ].

**Заключение.** У больных ХСН ишемической этиологии установлена прогностическая значимость биомаркера sST2 в оценке риска развития неблагоприятных CCC. Показано, что у пациентов с наличием НУО уровни sST2 значительно превышают содержание такового в сыворотке крови пациентов без НУО, что ассоциируется с более высокой частотой наступления неблагоприятных CCC в течение 12 мес наблюдения.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, прогнозирование, растворимый ST2, нарушение углеводного обмена.

Для цитирования: Гракова Е.В., Копьева К.В., Тепляков А.Т. и др. Прогностическая роль ST2 у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и нарушением углеводного обмена. Терапевтический архив. 2019; 91 (1): 32–37.

DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000025

## Prognostic role of ST2 in patients with chronic heart failure of ischemic etiology and carbohydrate metabolism disorders

E.V. Grakova<sup>1</sup>, K.V. Kopeva<sup>1</sup>, A.T. Teplyakov<sup>1</sup>, O.N. Ogurkova<sup>1</sup>, A.A. Garganeeva<sup>1</sup>, O.V. Garmayeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia;

<sup>2</sup>N.A. Semashko Republican Clinical Hospital, Ulan-Ude, Russia

**Aim.** To study the role of soluble ST2 (sST2) in patients with coronary artery disease (CAD) and chronic heart failure (CHF) associated with carbohydrate metabolism disorders (impaired glucose tolerance (IGT) and type 2 diabetes mellitus (DM) in risk stratification of adverse cardiovascular events (ACE) for 12 months of follow-up.

**Materials and methods.** We enrolled 118 patients with CAD and CHF I–III FC (NYHA) with the ejection fraction of left ventricular of 60 [46; 64] % aged 62.5 [57; 68] years. Serum sST2 levels were measured by enzyme immunoassay.

**Results.** Depending on the presence of carbohydrate metabolism disorders (CMD), the patients were divided into 3 groups: group 1 ( $n=65$ ) included patients without CDM, group 2 ( $n=30$ ) included with IGT, and group 3 ( $n=23$ ) included with type 2 DM. Serum levels of sST2 in patients with CMD were significantly ( $p=0.011$ ) higher than in patients without CMD, but in subgroups of patients with IGT and type 2 DM, the concentrations of sST2 did not differ. In group 1 sST2 levels were 30.51 [26.38; 37.06] ng/ml, and in group 2 and 3 – 37.97 [33.18; 47.48] and 41.45 [35.27; 50.37] ng/ml, respectively. There were statistically significant differences in the rate of adverse ACE in relation to sST2 levels: in spite of CMD, in subgroups with biomarker overexpression adverse CCC occurred more often ( $p<0.01$ ). According to the ROC analysis, the sST2 level of 33.14 ng/ml with the sensitivity of 73.3% and the specificity of 75.0% can be considered as a marker of ACE development within 12 months of follow-up (AUC=0.77, 95% CI 0.59–0.89,  $p=0.002$ ).

**Conclusion.** In patients with CHF of ischemic etiology, the prognostic significance of sST2 are established as a biomarker of ACE development. In patients with CDM, sST2 levels are significantly higher than in those without CDM that is associated with a higher rate of ACE within 12 months of follow-up.

**Keywords:** coronary artery disease, heart failure, prognosis, soluble ST2, carbohydrate metabolism disorders.

For citation: Grakova E.V., Kopeva K.V., Teplyakov A.T. et al. Prognostic role of ST2 in patients with chronic heart failure of ischemic etiology and carbohydrate metabolism disorders. Therapeutic Archive. 2019; 91 (1): 32–37.

DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000025

КСО – конечный систолический объем  
 ЛЖ – левый желудочек  
 ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
 ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
 НТГ – нарушение толерантности к глюкозе  
 НУО(+) – нарушение углеводного обмена (присутствует)  
 НУО(-) – нарушение углеводного обмена (отсутствует)  
 ОХС – общий холестерин  
 ОШ – отношение шансов  
 СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
 ССС – сердечно-сосудистые события  
 ТГ – триглицериды  
 ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка  
 ФК – функциональный класс  
 ХС – холестерин  
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
 ТЭЛА – тромбоз легочной артерии  
 sST2 – растворимый ST2

Согласно данным Госрегистра за 2015 г., в РФ сахарным диабетом (СД) страдало 4,094 млн человек – 2,8% населения [1]. При этом известно, что СД является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН), что впервые продемонстрировано в 70-х годах прошлого века во Фрамингемском исследовании [2].

С другой стороны, в серии проспективных исследований показано, что ранние нарушения углеводного обмена (НУО) или предиабет [нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и нарушение гликемии натощак] также являются независимыми факторами риска развития ССЗ (уровень доказательности А, класс I) [3]. По данным эпидемиологических исследований, у 314 млн человек (8–14% взрослой популяции) на планете диагностируется предиабет, и ожидается, что через 20 лет число таких пациентов увеличится в 1,5 раза и составит около 500 млн.

С учетом высокой распространенности ишемической болезни сердца (ИБС) с ХСН и смертности от данной патологии в России, которая в последние годы колеблется на сравнительно высоком уровне – около 28,9%, что в абсолютных цифрах составляет 385,6 человек на 100 тыс. населения в год [4], и высокой распространенности НУО, выявление маркеров для стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) в данной когорте пациентов остается актуальным и перспективным.

ST2 является одним из основных биомаркеров, сигнализирующим о наличии и тяжести неблагоприятного ремоделирования сердца и фибрирования ткани, которые возникают при инфаркте миокарда, остром коронарном синдроме или прогрессировании сердечной недостаточности [5, 6]. ST2 (Growth STimulation expressed gene 2, так же известный как IL1RL1 и Supression of tumorigenicity 2) – член семейства рецепторов интерлейкина-1, выполняет важную роль в регуляции иммунного и противовоспалительного ответов [7]. Белок ST2 имеет 2 изоформы, напрямую вовлеченные в развитие ССЗ: растворимая циркулирующая в кровотоке (sST2) и мембранно-связанная форма рецептора.

#### Сведения об авторах:

*Копьева Кристина Васильевна* – лаборант-исследователь отделения патологии миокарда НИИ кардиологии ТНИМЦ; e-mail: Kristin-kop@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-2285-6438

*Тепляков Александр Трофимович* – д.м.н., проф., заслуженный деятель науки РФ, г.н.с. НИИ кардиологии ТНИМЦ; e-mail: vgelen1970@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0721-0038

*Огуркова Оксана Николаевна* – к.м.н., н.с. клинико-диагностической лаборатории НИИ кардиологии ТНИМЦ; e-mail: ogurkovaon@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8397-0296

*Гарганеева Алла Анатольевна* – д.м.н., проф., руководитель отделения патологии миокарда НИИ кардиологии ТНИМЦ; e-mail: aag@cardio-tomsk.ru; ORCID: 0000-0002-9488-6900

*Гармаева Оюна Валерьевна* – врач-кардиолог отделения радиохирургических методов диагностики и лечения Республиканской городской клинической больницы им. Н.А. Семашко; e-mail: garm.ov1983@gmail.com

В настоящее время sST2 активно изучается у пациентов с ИБС и ХСН ввиду его высокой потенциальной прогностической значимости и многообещающей перспективы использования в качестве компонента биомаркер-управляемой терапии. При этом физиологическая роль sST2 в развитии рестенозов коронарных стентов/шунтов, жизнеугрожающих аритмий и прогрессировании атеросклероза у пациентов с ХСН ишемического генеза и НУО остается пока малоизученной.

## Материалы и методы

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: 1) больные ИБС с компенсированной после подбора адекватной терапии ХСН; 2) наличие НТГ или компенсированного СД 2-го типа, установленных в соответствии с критериями классификации ВОЗ [8]. Критерии исключения из исследования: 1) высокая артериальная гипертензия: артериальное давление (АД) >180/110 мм рт. ст.; 2) систолическая артериальная гипотония <80 мм рт. ст.; 3) АВ-блокада III степени; синдром слабости синусового узла; 4) массивная тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) с высокой легочной гипертензией; 5) менее 6 мес после перенесенных острых коронарных или цереброваскулярных событий; 6) тяжелое течение бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких; 7) тяжелая печеночная или почечная недостаточность [скорость клубочковой фильтрации – СКФ (СКД-ЕPI) <30 мл/мин/м<sup>2</sup>]; 8) существенные поражения клапанного аппарата сердца (недостаточность митрального, трикуспидального или аортального клапанов ≥3-й степени).

Диагноз сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) выставлялся на основании: 1) симптомов сердечной недостаточности, данных специальных методов исследования, подтверждающих диагноз (рентгенография грудной клетки, натрийуретические пептиды); 2) ФВ ЛЖ ≥50%; 3) эхокардиографических критериев нарушения диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) [9].

В исследование включено 118 больных (99 мужчин и 19 женщин) ИБС с ХСН I–III функционального класса (ФК; по NYHA) с ФВ ЛЖ 60 [46; 64] %, в среднем возрасте 62,5 [57,0; 68,0] года.

В зависимости от наличия нарушения углеводного обмена (НТГ или СД 2-го типа) обследованных больных разделили на 3 группы: в 1-ю группу (n=65) вошли пациенты без НУО; во 2-ю (n=30) – больные с НТГ; в 3-ю (n=23) – пациенты с СД 2-го типа. Клинико-демографическая

#### Контактная информация:

*Гракова Елена Викторовна* – д.м.н., в.н.с. отделения патологии миокарда НИИ кардиологии ТНИМЦ; тел.: 8(906)955-36-59; e-mail: gev@tomsk-cardio.ru; ORCID: 0000-0003-4019-3735

**Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика обследованных больных [n (%)]

Показатель	1-я группа (n=65) НУО+	2-я группа (n=30) НТГ	3-я группа (n=23) СД 2-го типа	p-value
Возраст, годы	61 [56; 67]	65,5 [57; 69]	67 [61; 73]	0,016
Муж/Жен	60 (92,3)/5 (7,7)	24 (80,0)/6 (30,0)	15(65,2)/8 (34,8)	0,008
ХСН ФК I (НУНА)	5 (7,7)	2 (6,7)	2 (8,7)	0,310
ХСН ФК II (НУНА)	54 (83,1)	11 (37,7)	7 (30,4)	0,045
ХСН ФК III (НУНА)	6 (9,2)	17 (56,7)	14 (60,9)	0,001
ПИКС	45 (83,1)	22 (73,3)	16 (69,6)	0,916
Q-ИМ в анамнезе	40 (61,5)	14 (46,7)	22 (95,6)	0,367
Постинфарктная аневризма ЛЖ	13 (20,0)	2 (6,7)	3 (13,0)	0,231
Перенесенная коронарная реваскуляризация	34 (52,3)	21 (70,0)	13 (56,6)	0,441
НРС	24 (36,9)	14 (46,7)	12 (52,2)	0,382
Курение	20 (30,8)	7 (23,3)	4 (17,4)	0,417

*Примечание.* ИМ – инфаркт миокарда; НРС – нарушение ритма сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз.

характеристика обследованных больных ИБС с ХСН на момент включения в исследование представлена в **табл. 1**. Во всех группах преобладали мужчины ( $p=0,016$ ), пациенты с СД 2-го типа были старше ( $p=0,008$ ). Среди больных с наличием НУО преобладали пациенты с ФК III ХСН по НУНА ( $p=0,001$ ), а среди пациентов без НУО – с ФК II ХСН по НУНА. По факту курения, отягощенного семейного анамнеза, нарушения ритма сердца, перенесенного инфаркта миокарда, по частоте использования лекарственных препаратов для лечения ИБС с ХСН группы не различались. Терапия, принимаемая пациентами на момент включения в исследование, соответствовала современным рекомендациям [9].

Оценку сывороточных уровней sST2 проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческих наборов фирмы Critical Diagnostics Presage® ST2 Assay (США).

По данным селективной коронарографии у 54 (47,5%) больных диагностировали гемодинамически значимые (>70%) стенозы  $\geq 3$  коронарных артерий (КА). Всего первично 76 (64,4%) пациентам выполнена эндоваскулярная реваскуляризация миокарда, а в 24 (20,4%) случаях проведено коронарное шунтирование. По частоте поражения КА, количеству окклюзированных КА, устьевых поражений группы в зависимости от наличия НУО не различались.

Неблагоприятными ССС, зарегистрированными в течение 12 мес наблюдения, считали: смерть от сердечно-сосудистых причин, прогрессирование ХСН на 1 и более ФК (по результатам теста 6-минутной ходьбы), прогрессирование коронарного атеросклероза, рестеноз стента/шунта, повторное эндоваскулярное или хирургическое вмешательство, развитие желудочковой экстрасистолии IV и V градаций по Lown, фибрилляции предсердий.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программ STATISTICA 10.0 и MedCalc 11.5.0.0. Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовали двусторонние статистические критерии: критерий Манна–Уитни при сравнении двух независимых групп, непараметрический аналог дисперсионного анализа (критерий Краскела–Уоллиса) при сравнении  $\geq 3$  групп, для сравнения  $\geq 3$  зависимых признаков – критерий Фридмана, для сравнения двух зависимых переменных – критерий Вилкоксона и критерий знаков. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Для поиска взаимосвязей между переменными применяли корреляционный

анализ с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена. Анализ частоты наступления неблагоприятных ССС в группах проводили с помощью метода Каплана–Майера. Для выявления предикторов развития неблагоприятных ССС использовали ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом AUC (площади под кривой). Значимым считали значение площади под ROC-кривой, превышающее 0,70. Для выявления факторов, оказывающих значимое влияние на течение и прогноз заболевания, производился расчет отношения шансов (ОШ). Данные представляли в виде медианы (Me) и квартильного интервала ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$  – 25-й и 75-й процентиля). Критический уровень значимости p-value для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05. При множественном сравнении (3 и более групп) применяли поправку Бонферрони.

## Результаты

По результатам проведенного непараметрического анализа дисперсионного анализа (критерий Краскела–Уоллиса для сравнения  $\geq 3$  групп) выявлены статистически значимые различия по уровням циркулирующего sST2 между группами пациентов с СД 2-го типа, НТГ и без НУО. Уровень sST2 в сыворотке крови у пациентов с НУО был значительно ( $p=0,011$ ) выше, чем у пациентов без НУО, однако в подгруппах больных с НТГ и СД 2-го типа концентрации sST2 не различались ( $p=0,453$ ). Концентрация sST2 в сыворотке крови в 1-й группе составила 30,51 [26,38; 37,06] нг/мл, во 2-й группе пациентов с НТГ – 37,97 [33,18; 47,48] нг/мл, а в 3-й группе больных с СД 2-го типа уровни sST2 достигали 41,45 [35,27; 50,37] нг/мл (**рис. 1**).

Группы были сопоставимы по уровню общего холестерина (ОХС), холестерина (ХС) липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), СКФ, фибриногена (**табл. 2**). При этом группы статистически значимо различались по уровню глюкозы ( $p<0,0001$ ): в группах с НТГ и СД 2-го типа уровень глюкозы явно превышал данный показатель в сравнении с группой пациентов без НУО ( $p<0,0000001$ ).

В общей выборке ( $n=118$ ) корреляционный анализ позволил выявить слабую положительную взаимосвязь концентраций sST2 с ХС ЛПНП ( $r=0,324$ ;  $p=0,032$ ) и ОХС ( $r=0,253$ ;  $p=0,045$ ). После коррекции по факту наличия или отсутствия НУО установлено, что только у пациентов с НУО уровень sST2 положительно коррелировал с ОХС ( $r=0,481$ ;  $p=0,003$ ) и ЛПНП ( $r=0,574$ ;  $p=0,003$ ).

Таблица 2. Лабораторная характеристика пациентов, Ме [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>]

Показатель	1-я группа (n=65) НУО-	2-я группа (n=30) НТГ	3-я группа (n=23) СД 2-го типа	p-value
Глюкоза, ммоль/л	5,4 [5,1; 5,7]	5,7 [5,3; 6,5]	7,5 [7,0; 8,3]	<0,0001
ОХС, ммоль/л	4,9 [4,2; 5,7]	4,1 [3,3; 5,2]	4,4 [3,6; 5,8]	0,055
ТГ, ммоль/л	1,32 [1,1; 1,7]	1,51 [1,112; 1,78]	1,46 [1,17; 1,95]	0,785
ЛПНП, ммоль/л	3,11 [2,25; 3,84]	2,45 [1,9; 3,05]	2,88 [1,8; 3,95]	0,121
ЛПВП, ммоль/л	1,14 [0,97; 1,35]	1,01 [0,87; 1,07]	0,96 [0,86; 1,22]	0,077
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/м <sup>3</sup>	72,0 [68,0; 92,0]	73,5 [64,0; 85,0]	76,5 [67,5; 85,0]	0,357
Фибриноген, г/л	3,75 [3,46; 4,14]	3,86 [3,51; 4,3]	3,8 [3,39; 4,03]	0,099
НbA1c, %	–	5,9 [5,7; 6,2]	7,8 [5,9; 8,7]	0,266
sST2, нг/мл	30,51 [26,38; 37,06]	37,97 [33,18; 47,48]	41,45 [35,27; 50,37]	0,011

Примечание. НbA1c – гликированный гемоглобин.

Таблица 3. Частота наступления неблагоприятных ССС в течение 12 мес проспективного наблюдения [n (%)]

Показатель	1-я группа (n=64) НУО+	2-я группа (n=29) НТГ	3-я группа (n=23) СД 2-го типа
	Рецидив стенокардии	10 (15,6)	9 (31,0)
Повторная реваскуляризация миокарда:	10 (15,6)	7 (24,1)	5 (21,7)
Прогрессирование коронарного атеросклероза	6 (9,4)	4 (13,8)	3 (13,0)
Рестеноз стента/шунта	4 (6,2)	3 (10,3)	2 (8,3)
Рестеноз шунта без выполнения повторной реваскуляризации	–	–	1 (4,3)
ИМбпST	–	1 (3,5)	–
Прогрессирование ХСН (по результатам ТШХ)	3 (4,7)	2 (6,7)	2 (8,3)
Фибрилляция предсердий	3 (4,7)	1 (3,5)	1 (4,3)
Желудочковая экстрасистолия IV–V градаций	3 (4,7)	2 (6,7)	1 (4,3)
Смертельный исход:	–	1 (1,7)	1 (4,3)
Q-ИМ	–	1 (1,7)	–
Прогрессирование ХСН в раннем послеоперационном периоде после КШ	–	–	1 (4,3)

Примечание. ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; КШ – коронарное шунтирование; ТШХ – тест 6-минутной ходьбы.

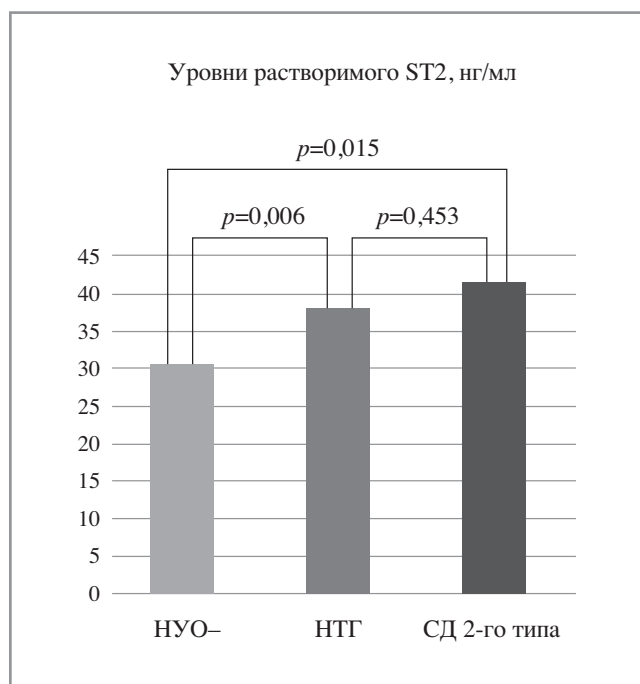
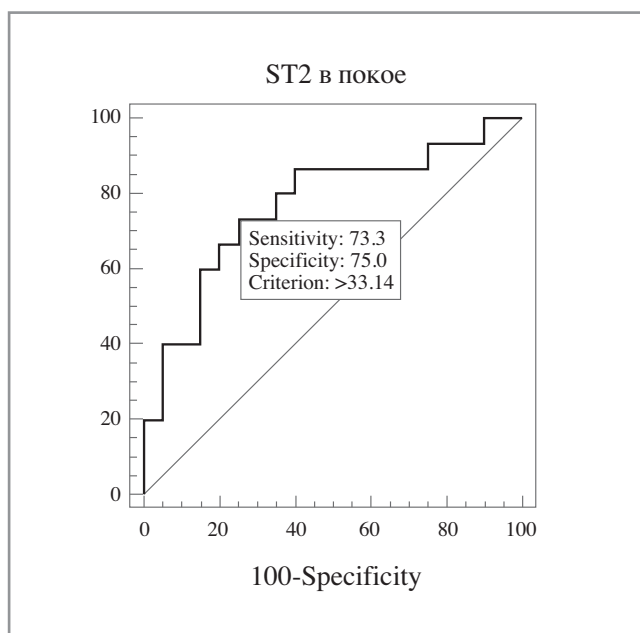


Рис. 1. Межгрупповое сравнение уровней sST2 у больных ИБС с ХСН в зависимости от наличия НУО.

Контроль гликемии в группах с НУО осуществлялся посредством соблюдения диеты в 52,8% случаев, остальные больные с НУО получали сахароснижающую терапию: чаще использовали метформин – в 30,71% случаев, гликлазид – в 18,9%, глимеперид – в 1,9%, а также 7 (13,2%) пациентов получали инсулинотерапию. Сахароснижающая терапия, принимаемая пациентами на момент включения в исследование, соответствовала клиническим рекомендациям [7]. По основным эхокардиографическим показателям группы были сопоставимы. Преобладали пациенты (74,6%) с сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ >40%): в 1-й группе ФВ ЛЖ составляла 59,0 [46,0; 64,0] %, а во 2-й и 3-й группах – 61,0 [49,0; 65,0] % и 54,0 [45,0; 64,0] % соответственно (p=0,852).

В течение 12-месячного наблюдения в 1-й группе частота наступления неблагоприятных ССС составила 29,7% (n=19) случаев, во 2-й группе – 55,2% (n=16), а в 3-й группе – 52,2% (n=12) случаев (табл. 3). С двумя пациентами не удалось связаться для контрольного обследования. Важно отметить, что смертельные исходы зарегистрированы только в группе с НУО. По результатам анализа по Каплану–Майеру установлено, что частота наступления неблагоприятных ССС в группах статистически значимо различалась (p=0,027; рис. 2 см. на цв. вклейке). Показано, что более высокие уровни sST2 в группе пациентов с НУО ассоциировались с более высокой частотой наступления неблагоприятных ССС в течение 12 мес наблюдения.



**Рис. 3.** Чувствительность и специфичность значений концентрации sST2 в стратификации риска развития неблагоприятных CCC (ROC-анализ).

По данным ROC-анализа установлено, что «точкой отсечения» – cut off, характеризующей развитие неблагоприятных CCC с чувствительностью данного критерия 73,3% при специфичности 75,0%, является концентрация sST2 33,14 нг/мл (AUC – 0,77; 95% ДИ 0,59–0,89;  $p=0,002$ ; **рис. 3**). Согласно результатам анализа по Каплану–Майеру выявлено, что sST2 оставался значимым предиктором развития неблагоприятных CCC у больных с и без НУО: у пациентов с гиперэкспрессией биомаркера (>33,14 нг/мл) неблагоприятные CCC наступали значительно чаще ( $p<0,01$ ; **рис. 4**). По данным логистической регрессии показано, что в группе пациентов без НУО исходно высокий уровень sST2 в 2 раза повышал вероятность развития неблагоприятных CCC в течение 12 мес наблюдения (ОШ 2,11; 95% ДИ 1,93–2,15;  $p<0,001$ ), а сочетание гиперэкспрессии sST2 с НУО – в 3 раза (ОШ 3,06; 95% ДИ 2,89–3,17;  $p<0,0001$ ).

При анализе изучаемых эхокардиографических показателей в динамике установлено, что у пациентов 2-й и 3-й групп по сравнению с больными 1-й группы через 12 мес наблюдения имело место прогрессирование ХСН, о чем свидетельствовала тенденция к увеличению объемов и размеров полости ЛЖ – в 3-й группе увеличение конечного систолического объема (КСО) – на 6% с 46,0 [39,0; 88,0] до 49,0 [41,0; 124,0] мл и снижение ФВ ЛЖ – на 3,7% с 54,0 [45,0; 64,0] до 52,0 [32,0; 64,0] %, а во 2-й группе – снижение ФВ ЛЖ на 5% с 61,0 [49,0; 65,0] до 58,0 [46,0; 60,0] %.

### Обсуждение

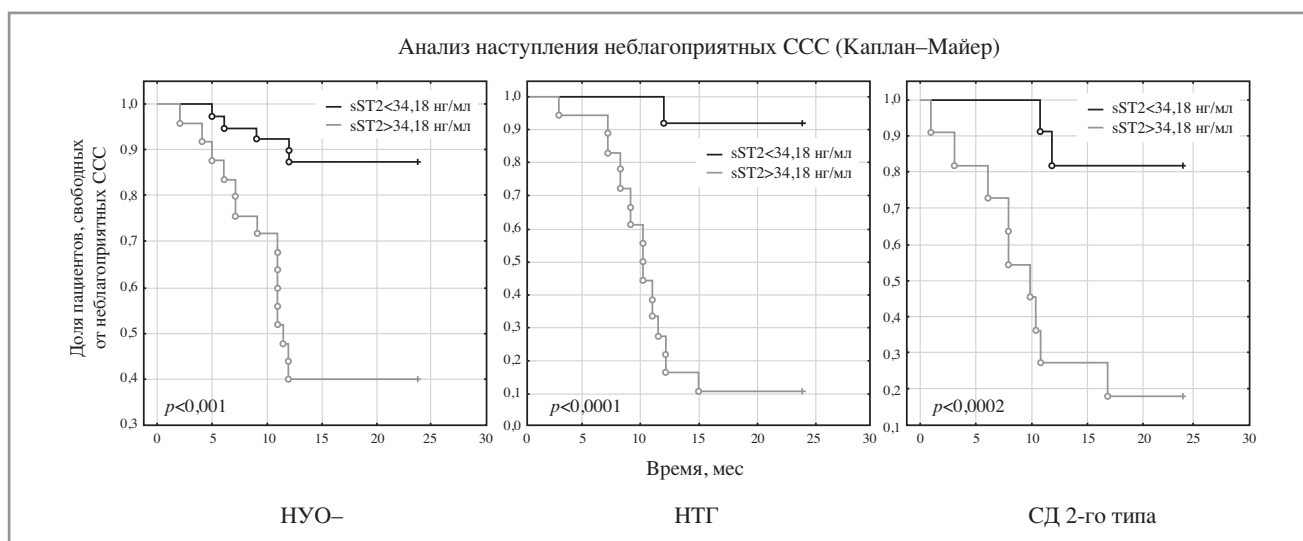
Одним из факторов риска развития ССЗ и прогрессирования ХСН является нарушение углеводного обмена (НТГ и СД 2-го типа), поэтому выявление прогностических маркеров для стратификации риска развития неблагоприятных CCC и определение тактики ведения в данной когорте пациентов остается актуальным и перспективным [10].

В исследовании А.А. Снетковой и соавт. показано, что наличие сопутствующего СД 2-го типа оказывает негативное влияние как на параметры центральной гемодинамики, так и на лабораторные показатели у пациентов ХСН [11]. В частности, у больных ХСН с СД 2-го типа уровень галектина-3, превышающий 1 нг/мл, ассоциирован с неблагоприятным прогнозом по частоте госпитализаций у пациентов с ХСН [9].

В исследовании J. Leeuw и соавт. выявлено, что уровни NT-proBNP, остеопонтина, матриксной металлопротеиназы-3 и их комбинация улучшали прогноз в отношении риска развития сердечно-сосудистых осложнений в когортах пациентов с СД 2-го типа за пределами традиционных факторов риска [12].

Повышенные уровни sST2, как установлено в исследовании Y.H. Lin и соавт., коррелировали не только с метаболическими характеристиками диабета, но также со значительно повышенным риском его развития [13]. При этом концентрации sST2 были умеренно, но статистически значимо повышены у пациентов с СД (26,1 нг/мл) по сравнению с обычными пациентами (19,3 нг/мл;  $p<0,001$ ) и лицами с предиабетом (20,3 нг/мл;  $p<0,001$ ), однако в данном исследовании включались пациенты без ХСН [11].

Нами проанализирована роль sST2 у больных ХСН ишемического генеза и НУО в стратификации риска развития не-



**Рис. 4.** Кривые Каплана–Майера вероятности развития неблагоприятных CCC в течение года в зависимости от уровней sST2 у больных с и без НУО.

благоприятных ССС в течение 12 мес проспективного наблюдения. Установлено, что у больных ХСН ишемической этиологии и нарушением углеводного обмена (СД 2-го типа и НТГ) уровни sST2 были значительно выше ( $p=0,011$ ) в сравнении с пациентами без НУО, однако значимо не различались в подгруппах больных с НТГ и СД 2-го типа ( $p=0,453$ ). Концентрация sST2 в сыворотке крови в 1-й группе составляла 30,51 [26,38; 37,06] нг/мл, во 2-й группе пациентов с НТГ – 37,97 [33,18; 47,48] нг/мл, а в 3-й группе больных с СД 2-го типа уровни sST2 достигали 41,45 [35,27; 50,37] нг/мл. При этом более высокие уровни sST2 в группе пациентов с НУО ассоциированы с более высокой частотой наступления неблагоприятных ССС в течение 12 мес наблюдения ( $p=0,027$ ).

Напротив, в исследовании N. Alonso и соавт., включавшем 1069 амбулаторных пациентов с ХСН и СД 2-го типа, уровни sST2 не различались у пациентов с СД 2-го типа и без него, составив соответственно 38,0 [30,3; 49,9] и 38,6 [31,3; 52,6] нг/мл ( $p=0,230$ ) [14]. Среди всех проанализированных биомаркеров только hs-TnT и sST2 были независимо связаны как со смертностью от всех причин, так и от ССЗ [12]. Однако в данном исследовании оценивались только пациенты со сниженной ФВ ЛЖ, а диагноз СД 2-го типа поставлен исходя из анамнестических данных, схем лечения, а для некоторых пациентов – только из данных анализа крови, что могло привести к отсутствию различий в отношении содержания sST2.

К тому же возможным ограничением данного исследования является тот факт, что в выборку пациентов без СД 2-го типа включены и пациенты с предиабетом.

По нашим данным установлено, что у пациентов с НУО уровень sST2 положительно коррелировал с ОХС ( $r=0,481$ ;  $p=0,003$ ) и ЛПНП ( $r=0,574$ ;  $p=0,003$ ), однако не найдено корреляционных связей между sST2 и базальной гликемией и/или HbA<sub>1c</sub>. Вероятно, это могло быть связано с тем, что пациенты получали эффективное лечение, и гликемия у них была хорошо контролируемой. При этом известно, что гликемический контроль является известным биомаркером тяжести и прогноза сердечной недостаточности [15].

## Заключение

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что у больных ХСН ишемической этиологии с НУО (СД 2-го типа и НТГ) уровни sST2 значительно превышают содержание такого в сыворотке крови пациентов без НУО, однако в подгруппах больных с НТГ и СД 2-го типа уровни sST2 не различаются. Выявлено, что более высокие уровни sST2 в группе пациентов с НУО ассоциируются с более высокой частотой наступления неблагоприятных ССС в течение 12 мес наблюдения в сравнении с больными без НУО.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104-12 [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104-12 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM2004116-17
2. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study. *Am J Cardiol*. 1974 Jul;34(1):29-34. PMID: 4835750
3. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti G. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabetes Med*. 2002 Sep;19(9):708-23. doi: 10.1046/j.1464-5491.2002.00835.x
4. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Стратегия и тактика лечения. М.: Медицинское информационное агентство, 2012; с.25-8 [Karpov JuA, Sorokin EV. Stable ischemic heart disease. Strategy and tactics of treatment. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2012; p.25-8 (In Russ.)].
5. Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю. и др. Растворимый рецептор подавления туморогенности 2-го типа против коцептина: прямое сравнение значения определения новых биомаркеров для прогноза у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2017;9:20-33 [Skvortsov AA, Protasov VN, Narusov OYu, et al. Head-to-Head Comparison of Suppression of Tumorigenicity 2 and Copeptin Significance for Prognosis of Patients After Acute Heart Failure Decompensation. *Kardiologija*. 2017;9:20-33 (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2017.9.10028
6. Печерина Т.Б., Герман А.И., Чернобай А.Г. и др. Связь биологических маркеров с эхокардиографическими показателями у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сохранной систолической функцией левого желудочка. *Кардиология*. 2018;58(S3):9-18 [Pecherina TB, German AI, Chernobaj AG, et al. Relationship of biological markers with echocardiographic indices in patients with myocardial infarction with ST segment elevation and preserved left ventricular systolic function. *Kardiologija*. 2018;58(S3):9-18 (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2409
7. Broch K, Ueland T, Nymo SH, et al. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischemic etiology. *Eur J Heart Fail*. 2012 Mar;14(3):268-77. doi: 10.1093/eurjhf/hfs006
8. Дедов И.И. Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2-го типа: Методические рекомендации. М.: Медиа Сфера, 2000; 111 с. [Dedov II. Obesity. Metabolic syndrome. Diabetes mellitus type 2: Methodological recommendations. M.: Media Sfera, 2000; 111 p. (In Russ.)].
9. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Рабочая группа по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского Общества кардиологов (ESC). *Российский кардиологический журнал*. 2017;1(141):7-81 [2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2017;1(141):7-81 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81
10. Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Сваровская А.В. и др. Эффективность коронарной реваскуляризации у больных ИБС со сниженной фракцией выброса левого желудочка, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа: результаты пятилетнего проспективного наблюдения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;1:79-91 [Teplyakov AT, Grakova EV, Svarovskaya AV, et al. Efficacy of endovascular coronary revascularization in patients with chd with reduced left ventricular. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevanij*. 2017;1:79-91 (In Russ.)].
11. Снеткова А.А., Тимофеева Н.Ю., Адашева Т.В. Новые возможности диагностики хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Архив внутренней медицины*. 2015;3:33-9 [Snetkova AA, Timofeeva NJu, Adasheva TV. Novye vozmozhnosti diagnostiki hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti u pacientov s saharnym diabetom 2-go tipa. *Arhiv vnutrennej mediciny*. 2015;3:33-9 (In Russ.)]. doi: 10.20514/2226-6704-2015-0-3-33-39
12. Leeuw J, Beulens JW, Dieren S, et al. Novel biomarkers to improve the prediction of cardiovascular event risk in type 2 diabetes mellitus. *J Am Heart Assoc*. 2016 May 31;5(6): pii: e003048. doi: 10.1161/JAHA.115.003048
13. Lin YH, Zhang RC, Hou LB, et al. Distribution and clinical association of plasma soluble ST2 during the development of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 Aug;118:140-5. doi: 10.1016/j.diabres.2016.06.006
14. Alonso N, Lupón J, Barallat J, et al. Impact of diabetes on the predictive value of heart failure biomarkers. *Cardiovasc Diabetol*. 2016 Nov 3;15(1):151.
15. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study. *Am J Cardiol*. 1974 Jul;34(1):29-34. PMID: 4835750.

Поступила 16.08.2018