

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

# КАРДИОЛОГИЯ

Е Ж Е М Е С Я Ч Н Ы Й   Н А У Ч Н О - П Р А К Т И Ч Е С К И Й   Ж У Р Н А Л



KARDIOLOGIA

1'2017

Том 57

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ  
КОНЦЕНТРАЦИИ  
РАСТВОРИМОГО  
РЕЦЕПТОРА ПОДАВЛЕНИЯ  
ТУМОРОГЕННОСТИ  
2-ГО ТИПА РАСШИРЯЕТ  
ВОЗМОЖНОСТИ  
В СТРАТИФИКАЦИИ  
РИСКА БОЛЬНЫХ  
ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ  
ДЕКОМПЕНСАЦИИ  
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

## Определение концентрации растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа расширяет возможности в стратификации риска больных после перенесенной декомпенсации хронической сердечной недостаточности

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2017.1.48-58>

<sup>1</sup>А.А. СКВОРЦОВ, <sup>1</sup>В.Н. ПРОТАСОВ, <sup>1</sup>О.Ю. НАРУСОВ, <sup>2</sup>Д.Е. КОШКИНА, <sup>1</sup>С.Н. НАСОНОВА, <sup>1</sup>В.П. МАСЕНКО, <sup>1</sup>С.Н. ТЕРЕЩЕНКО

<sup>1</sup>Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва

Контактная информация: Скворцов А.А. E-mail: [skvortsov00@yandex.ru](mailto:skvortsov00@yandex.ru); Протасов В.Н. E-mail: [protavn@mail.ru](mailto:protavn@mail.ru)

**Цель исследования.** Оценить значение определения концентрации растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа для стратификации риска у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью (СН) при длительном наблюдении. **Материал и методы.** В проспективное исследование были включены 159 пациентов, госпитализированных с клинической картиной декомпенсации СН. При поступлении и в день выписки из стационара проводилось обследование с определением концентрации N-концевого фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), высокочувствительного тропонина Т (hs-TnT) и растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа (sST2). Повторное определение биомаркеров проводилось через 3, 6 и 12 мес наблюдения. Комбинированная конечная точка (ККТ) включала сердечно-сосудистую смерть, первую повторную госпитализацию по причине декомпенсации СН, декомпенсацию СН с необходимостью введения внутривенных диуретиков и клиническую смерть больных с успешной реанимацией. **Результаты.** За время пребывания в стационаре у больных с декомпенсацией СН наблюдалось достоверное снижение концентрации sST2 с 60,5 (41,95; 92,87) нг/мл при поступлении в Отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ до 38,43 (24,67; 63,72) нг/мл ( $\Delta\% = -30,13$  (-42,07; -17,64) % при выписке из стационара ( $p < 0,0001$ ). Аналогично снижалась и концентрация NT-proBNP: с исходных 3615,0 (1578,0; 6289,3) пг/мл до 2165,5 (982,7; 4221,3) пг/мл;  $\Delta\% = -38,27$  (-49,7; -24,34) % при выписке из клиники ( $p < 0,0001$ ). В то же время значения hs-TnT за период пребывания в стационаре изменялись незначительно: при поступлении 29,95 (21,85; 49,63) пг/мл, при выписке 28,37 (21,29; 46,6) пг/мл. В течение года наблюдения ККТ достигли 56 (35,2%) пациентов. Всего было зарегистрировано 78 (49,1%) сердечно-сосудистых осложнений. В группе больных, не достигших конечной точки, концентрации маркеров были статистически значимо ниже, чем у пациентов, достигших таковой. При проведении ROC-анализа оказалось, что по сравнению с hs-TnT значения NT-proBNP и особенно sST2 при выписке были наиболее чувствительными к развитию ККТ за год наблюдения после декомпенсации СН: площадь под кривой (AUC) составила 0,665 (при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,557 до 0,774;  $p = 0,005$ ), 0,727 (при 95% ДИ от 0,637 до 0,816;  $p < 0,0001$ ) и 0,768 (при 95% ДИ от 0,682 до 0,854;  $p < 0,0001$ ) соответственно. Максимальную прогностическую ценность значения sST2 при выписке имели для 180 дней наблюдения: AUC = 0,809 (при 95% ДИ от 0,726 до 0,921;  $p < 0,0001$ ). Пациенты, не достигшие за период пребывания в стационаре отрезных значений NT-proBNP  $\leq 1696$  пг/мл и sST2  $\leq 37,8$  нг/мл, имели более высокий риск развития неблагоприятных исходов в течение года, относительный риск (ОР) составил соответственно 4,41 (при 95% ДИ от 1,41 до 9,624;  $p < 0,0001$ ) для NT-proBNP и 6,755 (при 95% ДИ от 3,026 до 15,082;  $p < 0,0001$ ) для sST2. Изменение концентрации sST2 за время пребывания в стационаре также имело большое прогностическое значение, и площадь под ROC-кривой составила 0,696 (при 95% ДИ от 0,596 до 0,796;  $p < 0,0001$ ). Более высокий риск развития эпизода ККТ (ОР 3,68 при 95% ДИ от 2,05 до 6,64;  $p < 0,0001$ ) как в кратковременном, так и долгосрочном периоде имели больные с недостаточной степенью снижения концентрации маркера: менее -28,3% ( $\Delta\%$ ) за период пребывания в стационаре. При проведении многофакторного анализа было установлено, что концентрации sST2 у больных при выписке из стационара являлись самым мощным предиктором развития ККТ при длительном наблюдении ( $\beta = 0,519$ ;  $p < 0,0001$ ), способным улучшить прогностическую ценность любой из создаваемых клинико-биохимических моделей. При анализе изменения концентрации биомаркеров у больных в зависимости от наличия или отсутствия ККТ через 3, 6 и 12 мес наблюдения оказалось, что у 91,8% больных без эпизодов ККТ в исследовании уровень sST2 и NT-proBNP оставался ниже определенных отрезных значений этих биомаркеров при выписке из клиники: соответственно  $< 37,8$  нг/мл и  $< 1696$  пг/мл. **Вывод.** Для определения долгосрочного прогноза у больного с декомпенсацией СН достаточно определить концентрацию sST2 и/или NT-proBNP при выписке из клиники. Комбинация sST2 и NT-proBNP значительно расширяет возможности стратификации риска у больных после острой декомпенсации СН. Наиболее высокий риск сердечно-сосудистой смерти/повторной декомпенсации СН в течение года имеют пациенты с концентрацией sST2  $\geq 37,8$  нг/мл и NT-proBNP  $\geq 1696$  пг/мл при выписке из стационара. Серийное определение концентрации sST2 и NT-proBNP свидетельствует о необходимости снижения уровня этих биомаркеров ниже найденных отрезных значений (соответственно  $< 37,8$  нг/мл и  $< 1696$  пг/мл) при длительном наблюдении.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, декомпенсация сердечной недостаточности, стратификация риска, растворимый ST2-рецептор, NT-proBNP.

## Suppression of Soluble Tumorigenicity 2 Increases Opportunities for Stratification of Long Term Risk After Acute Heart Failure Decompensation

DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2017.1.48-58>

<sup>1</sup>A.A. SKVORTSOV, <sup>1</sup>V.N. PROTASOV, <sup>1</sup>O.Yu. NARUSOV, <sup>2</sup>D.E. KOSHKINA, <sup>1</sup>S.N. NASONOVA, <sup>1</sup>V.P. MASENKO, <sup>1</sup>S.N. TERESCHENKO

<sup>1</sup>Institute of Cardiology of Russian Cardiology Scientific and Production Complex, Moscow, Russia; <sup>2</sup>National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Contact information: Skvortsov A.A. E-mail: [skvortsov00@yandex.ru](mailto:skvortsov00@yandex.ru); Protasov V.N. E-mail: [protavn@mail.ru](mailto:protavn@mail.ru)

**Purpose:** to evaluate the significance of soluble ST2-receptor (sST2) concentrations in patient (pts) risk stratification in with acute decompensated heart failure (ADHF) during long-term follow-up period. **Methods:** In the prospective single-center study were included 159 pts with ADHF III-IV FC NYHA. Blood samples to determine NT-proBNP, sST2, hsTnT concentration were collected at the admission and at discharge from the hospital, and after 3, 6 and 12 months of follow-up. The combined primary end point of the trial included cardiovascular (CV) death, hospitalization due to HF, episodes of HF deterioration needed additional i/v diuretics and CV death with successful resuscitation. **Results:** At admission all pts had elevated biomarker concentrations: NT-proBNP — 3615.5 (1578.0; 6289.3) pg/ml, sST2 — 60.49 (41.95; 92.87) ng/ml, hsTnT — 29.95 (21.85; 49.63) pg/ml; and at discharge: NT-proBNP — 2165.5 (982.7; 4221.2) pg/ml ( $\Delta\% = -38,27$  ( $-49.7$ ;  $-24.34$ ),  $p < 0.0001$ ), sST2 — 38.43 (24.67; 63.72) ng/ml ( $\Delta\% = -30,13$  ( $-42,07$ ;  $-17,64$ ),  $p < 0,0001$ ), and hsTnT - 28,37(21.29; 46.6) pg/ml. During 1-year follow-up 56 pts (35.2 %) had 78 (49.1%) cardiovascular events. Biomarker concentrations in low risk pts (without CV events) were significantly lower compared with high risk pts (who have CV events). At the discharge NT-proBNP and sST2 concentrations had the most predictive capacity relatively the primary end point during 1-year follow-up: AUC=0.727 (95% CI 0.637–0.816),  $p < 0,0001$ , and AUC=0,768 (95% CI 0.682–0.854),  $p < 0,0001$ , respectively. Maximally sST2 values were predictive for 180 days period of follow-up: AUC=0,809 (95% CI 0.726–0.921;  $p < 0,0001$ ). Lack of NT-proBNP and sST2 concentrations decrease below 1696 pg/ml and 37.8 ng/ml respectively were associated with the highest risk of CV events (HR 4.41 [95% CI 1.41–9.624],  $p < 0,0001$  and HR 6.755 [95% CI 3.026– 15.082],  $p < 0.0001$ , respectively). Changes of sST2 concentration during the period of pts hospitalization were also prognostically important, AUC=0.696 (0.596-0.796);  $p < 0.0001$ . And pts with insufficient degree of sST2 concentrations reduction during the period of hospitalization ( $\Delta\% < -28,3\%$ ) had the worst short-term and long-term prognosis [HR 3.68 (95% CI 2.05–6.64),  $p < 0.0001$ ]. Values of sST2 at the discharge were the most significant independent predictor of CV events in long-term follow-up ( $\beta = 0.519$ ,  $p < 0.0001$ ). 91,8% of pts without CV events in the study had sST2 and NT-proBNP levels below 37.8 ng/ml and 1696 pg/ml respectively after 3, 6 and 12 months of follow-up. **Conclusion.** The values of soluble ST2-receptor over 37.8 ng/ml and NT-proBNP over 1696 pg/ml at the discharge from the hospital reflects the adverse prognosis in patients with ADHF. Serial determination of sST2 and NT-proBNP concentrations after discharge from the hospital indicates the necessity of reduction the levels of these biomarkers below the cut-off values ( $< 37.8\text{ng/ml}$  and  $< 1696\text{pg/ml}$  respectively) in pts with ADHF in long-term follow-up period.

**Key words:** chronic heart failure; decompensated heart failure; risk stratification; soluble ST2 receptor; NT-proBNP.

Сердечная недостаточность (СН) — глобальная проблема мирового здравоохранения. По данным Американской ассоциации сердца, в настоящее время в США насчитывается 5,7 млн больных с СН, причем ежегодно регистрируется 670 000 новых случаев развития этого тяжелого заболевания [1, 2]. Согласно данным Европейского общества кардиологов, в странах Европы 15 млн человек страдают СН [3]. Результаты Российских эпидемиологических исследований (ЭПОХА-ХСН) свидетельствуют о высокой распространенности хронической СН (ХСН) I–IV функционального класса (ФК) в российской популяции, составляющей 7% (7,9 млн человек) [4].

ХСН — основная причина госпитализаций в Европе и США. Ежегодно в клиники США и европейских стран госпитализируется более 1 млн пациентов с основным диагнозом СН, что составляет от 1 до 2% от всех госпитализаций в стационары различного профиля [1, 5]. В зависимости от исходной тяжести состояния частота госпитализаций больных с ХСН в течение года составляет от 31,9 до 43,9%, что в большинстве случаев связано с развитием острой декомпенсации СН (ОДСН) [6]. Несмотря на современные технологии лечения, частота повторных госпитализаций больных с ХСН в течение первых 30 дней после выписки из стационара остается крайне высокой, доходя до 25% [7]. В результате в США только в 2010 г. на лечение больных с СН потрачено 39,2 млрд долларов, а с учетом сохраняющейся тенденции к увеличению числа заболевших к 2030 г. эта цифра может достичь астрономических 70 млрд долларов ежегодно [8, 9].

Аналогично высокой сохраняется смертность больных с ХСН, несмотря на все усилия врачей, направленные на улучшение выживаемости пациентов этой категории. Около 50% больных умирают в течение 5 лет после постановки диагноза СН [10, 11], и наиболее высокому риску подвержены больные, перенесшие ОДСН. Для данной категории пациентов годовая смертность составляет

17,4–23,2%, а с учетом госпитальной летальности может достигать до 29% [6, 12, 13].

В этой связи крайне актуальным является умение врача правильно оценить у пациента, особенно перенесшего ОДСН, риск повторной госпитализации или летального исхода после выписки из стационара. Верно оцененный риск развития неблагоприятного исхода позволяет вовремя провести необходимые лечебные мероприятия и не допустить развития худшего исхода у конкретного больного.

Хорошо известно, что такие проверенные временем клинико-инструментальные факторы риска, как ФК ХСН, данные обычного лабораторного обследования, варианты медикаментозного лечения, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), не способны дать адекватную информацию о прогнозе и риске смерти больного с ХСН [14–16]. В то же время введение в клиническую модель биомаркеров, отражающих различные звенья патогенеза СН, значительно расширяет возможности в стратификации риска.

В настоящее время определение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его N-концевого фрагмента прогормона BNP (NT-proBNP) является общепринятым рекомендованным методом для постановки диагноза и стратификации риска у больного с ХСН [17–20]. Однако натрийуретические пептиды не «идеальны», не отражают все звенья патогенеза СН, и интерпретация результатов их определения часто затруднена в связи с известными ограничениями. Наиболее важными из них являются зависимость концентрации BNP и NT-proBNP от функции почек, индекса массы тела, возраста и пола, наличие так называемой серой зоны, а также выраженной интра- и межиндивидуальной вариации [21–25].

Поэтому появление в нашем арсенале новых биомаркеров, позволяющих расширить возможности в оценке риска у больных с СН, представляется крайне актуальным. В этой связи особенно многообещающим при ХСН выглядит «растворимый» ST2-рецептор (sST2).

Рецептор ST2 (Suppression of tumorigenicity 2 — подавление туморогенности 2) является представителем семейства рецепторов интерлейкина-1 (ИЛ-1) [6, 27]. ST2 существует в двух изоформах:

трансмембранной (ST2L) и «растворимой» (sST2), которая не связана с клеткой или мембраной и свободно циркулирует в системе кровообращения. В 2005 г. было показано, что лигандом рецептора ST2 является интерлейкин-33 (ИЛ-33) [28]. Биомеханический стресс (растяжение, повреждение кардиомиоцитов и фибробластов, избыточное давление) служит основным стимулом активации системы ИЛ-33/ST2 в сердце [29]. Свое кардиопротективное действие ИЛ-33 осуществляет при взаимодействии с рецептором ST2L [30]. В то же время sST2 является рецептором-«ловушкой», соединившись с которым, ИЛ-33 оказывается отсоединенным от путей проведения сигнала и оказывается неспособным реализовать свой кардиопротективный эффект [31]. В этой связи повышение концентрации sST2 у больных с ХСН имеет негативное клиническое и прогностическое значение [32–35].

Активное изучение возможности использовать этот маркер для стратификации риска у больных с ХСН происходило на протяжении последних 5–7 лет. Полученные данные позволяют предположить, что использование этого маркера расширяет наши возможности в стратификации риска у больных с ХСН дополнительно к натрийуретическим пептидам [36–38].

Тем не менее следует отметить, что многие публикации строились на анализе баз данных соответствующих регистров или ранее проведенных завершённых клинических испытаний, что накладывает на них определенные ограничения [35, 39, 40]. Более того, для определения концентрации sST2 не всегда использовались наиболее чувствительные методики, что делает невозможным сопоставление ранее полученных данных с результатами последних клинических испытаний [41–43].

Целью нашего исследования явилось изучение возможности использования sST2 в стратификации риска у больных со сниженной ФВ ЛЖ при длительном наблюдении после перенесенной декомпенсации СН.

## Материал и методы

**Общая характеристика обследованных больных.** В исследование были включены 159 пациентов старше 18 лет с тяжелой декомпенсированной ХСН III–IV ФК и сниженной ФВ ЛЖ (<40%), находившиеся на обследовании и лечении в Отделе заболеваний миокарда и сердечной недостаточности (ОЗМСН) с января 2012 по февраль 2015 г. Диагностика декомпенсации СН и лечение больных проводились в соответствии с существующими стандартами и рекомендациями [17–20]. Исследование было одобрено Комитетом по вопросам этики Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. Обязательным требованием протокола являлось подписание пациентом информированного согласия на проведение исследования. Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1.

**Дизайн исследования.** Обследование больных с определением концентрации sST2 и NT-proBNP проводилось исходно при поступлении, после компенсации симптомов ОДСН при выписке из стационара, через 3, 6 мес и 1 год амбулаторного наблюдения.

**Основная конечная точка исследования:** в исследовании была выбрана комбинированная конечная точка (ККТ), которая включала смертность больных от сердечно-сосудистой патологии, первую повторную госпитализацию по причине декомпенсации СН, декомпенсацию СН с необходимостью введения внутривенных диуретиков и клиническую смерть больных с успешной реанимацией.

**Таблица 1. Исходная характеристика обследованных больных (при выписке из стационара)**

Параметр	Значение
Средний период наблюдения, дни	295,3±113,2
Возраст, годы	63,1±11,4
Мужской пол	114 (71,6)
<b>Этиология ХСН</b>	
АГ	41 (25,8)
ИБС	94 (59,1)
ДКМП	24 (15,1)
<b>Анамнез</b>	
Имплантация ЭКС	21 (13,7)
Имплантация ресинхронизирующего устройства	15 (9,4)
Имплантация КВД	10 (6,3)
АКШ	18 (11,3)
ТБКА со стентированием	38 (23,9)
<b>Факторы риска</b>	
СД 2-го типа	52 (32,7)
ОНМК	30 (18,8)
МА, постоянная форма	63 (39,6)
Курение	41 (25,7)
Ожирение	30 (18,8)
<b>Клинико-функциональные параметры</b>	
Среднее САД, мм рт.ст.	118,0±13,3
Среднее ДАД, мм рт.ст.	71,4±12,1
Средняя ЧСС, уд/мин	79,63±15,5
КДО ЛЖ, мл	223,5±66,4
КСО ЛЖ, мл	149,5±56,2
ФВ ЛЖ, %	28,0±6,2
Средняя оценка по ШОКС, баллы	10,04±2,2
ФК ХСН III (поступление)	76 (47,8)
ФК ХСН IV (поступление)	83 (52,2)
<b>Лабораторные параметры</b>	
Креатинин, мкмоль/л	99,6±31,4
Мочевина, ммоль/л	12,7±2,7
СКФ, мл/мин	70,7±21,7
Гемоглобин, г/л	120,7±2,7
NT-proBNP, пг/мл	3615,5 (1578,0;6289,3)
<b>Лечение</b>	
Ингибиторы АПФ	135 (84,9)
БРА	24 (15,1)
β-Адреноблокаторы	152 (95,6)
АМКР	141 (88,6)
Дигоксин	38 (23,9)
Петлевые диуретики	158 (99,3)

*Примечание.* Здесь и в табл. 2–4: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%),  $M \pm sd$ , где  $M$  — среднее,  $sd$  — стандартное отклонение, или  $Me$  (LQ; UQ), где  $Me$  — медиана значения, межквартильный интервал (LQ; UQ) с указанием 25-го и 75-го перцентилей их распределения. ХСН — хроническая сердечная недостаточность; АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; ЭКС — электрокардиостимулятор; КВД — кардиовертер-дефибриллятор; ТБКА — транслюминальная баллонная ангиопластика; СД — сахарный диабет; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; МА — мерцательная аритмия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; КДО — конечный диастолический объем; ЛЖ — левый желудочек; КСО — конечный систолический объем; ФВ — фракция выброса; ШОКС — шкала оценки клинического состояния; ФК — функциональный класс; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; NT-proBNP — N-концевой фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов.



**Методы исследования.** *Общеклиническое обследование* заключалось в оценке общего состояния, выраженности одышки, застойных явлений, наличия и выраженности отеочного синдрома, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД), проведении лабораторного и биохимического анализа крови, регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, рентгенографии органов грудной клетки.

*Оценка функционального класса СН.* Для определения функционального состояния пациентов использовали классификацию ХСН Общества специалистов по сердечной недостаточности (2002 г.). Для более объективной оценки ФК ХСН применяли тест с 6-минутной ходьбой.

*Трансторакальная эхокардиография с тканевой миокардиальной доплерографией.* Данное исследование выполняли на ультразвуковом сканере Philips iE-33, кардиологическим датчиком с диапазоном частот от 1 до 5 МГц. Систолическую функцию ЛЖ оценивали в двухмерном режиме по методу дисков. Конечный систолический объем (КСО) и конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ, объем левого предсердия определяли в апикальной четырехкамерной позиции. ФВ ЛЖ определяли по методу Симпсона. С целью оценки диастолической функции ЛЖ в режиме импульсной доплерографии измеряли параметры трансмитрального диастолического потока (Е/А, А—Аг, а также времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ — DT и времени изоволюмического расслабления — IVRT). Скорость движения фиброзного кольца измеряли в режиме тканевой миокардиальной доплерографии и использовали для оценки давления наполнения ЛЖ по показателю E/E'.

*Исследование активности нейрогормональных систем.* Кровь из локтевой вены брали в пробирку, содержащую раствор ЭДТА (из расчета 2 мг/мл крови), и обычную пробирку с осадочными гранулами в зависимости от характера определяемого биомаркера. Пробирки центрифугировали в течение 15 мин со скоростью 2500 об/мин при температуре +4 °С. Надосадочную жидкость в объеме 500 мкл разливали в отдельные микропробирки типа Ерrendorf, пробы замораживали и хранили при температуре –70 °С. Оценку биомаркеров [NT-проBNP, sST2, высокочувствительного тропонина Т (hs-TnT)] выполняли в отделе нейрогуморальных и иммунологических исследований Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова.

Концентрации NT-проBNP и hs-TnT в сыворотке крови определяли электрохемилюминесцентным способом (принцип «сэндвича») на анализаторе Elecsys 2010 с использованием соответствующих коммерческих наборов проBNP и TroponinThs. Диапазон измерений NT-проBNP: 5–35000 пг/мл, для тропонина Т: 3–10000 пг/мл.

*Определение концентрации sST2* проводили с использованием иммуноферментного набора для количественного определения ST2, который также работает по принципу иммуноферментного анализа («сэндвич») аналогично определению описанных выше биомаркеров. Метод является высокочувствительным, диапазон измерений sST2 2–200 нг/мл.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ SPSS Statistic 18. В работе использовали следующие методы статистического анализа: проверка нормальности распределения количественных признаков с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Корреляционный анализ, в котором для параметрических показателей применяли коэффициент корреляции Пирсона, для непараметрических данных — коэффициент Спирмена. Для оценки различия параметрических переменных использовали парный и непарный критерий

*t* Стьюдента. Сравнительный анализ групп проведен с использованием  $\chi^2$  теста. Непараметрические данные анализировали по методу Манна—Уитни. Отрезные значения концентрации маркеров, а также определение их чувствительности и специфичности получены в ходе ROC-анализа.

Оценку прогноза осуществляли с использованием регрессионного анализа. Многомерная статистика и определение выживаемости выполнены с использованием регрессионного анализа Кокса и метода Каплана—Мейера. Для оценки достоверности изменения показателей на фоне лечения использовали непараметрический знаковый и ранговый критерий Вилкоксона. Исследуемые параметры представлены в зависимости от типа распределения непрерывных признаков в виде  $M \pm sd$ , где  $M$  — среднее,  $sd$  — стандартное отклонение, или  $Me$  (LQ; UQ), где  $Me$  — медиана значения, межквартильный интервал (LQ; UQ) с указанием 25-го и 75-го перцентилей их распределения. Критические значения уровня значимости принимали равными 5%.

## Результаты

*Общая характеристика обследованных больных.* В исследование были включены 159 пациентов (114 мужчин — 71,6% и 45 женщин — 28,4%) с тяжелой декомпенсированной ХСН III–IV ФК и сниженной ФВ ЛЖ (средняя ФВ ЛЖ  $28,0 \pm 6,2\%$ ). Развитие ХСН было обусловлено ишемической болезнью сердца ( $n=94$ , 59,1%), дилатационной кардиомиопатией ( $n=24$ , 15,1%) и длительно существующей артериальной гипертензией ( $n=41$ , 25,8%) с формированием декомпенсированного «гипертонического сердца». Средний возраст больных составил  $63,1 \pm 11,4$  года. Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1.

*Изменение концентрации биомаркеров за время госпитализации.* Средняя длительность пребывания в стационаре больных с декомпенсацией СН составила  $13,4 \pm 2,12$  дня. За время пребывания в стационаре у больных с декомпенсацией СН наблюдалось достоверное снижение концентрации sST2 с  $60,5$  (41,95; 92,87) нг/мл при поступлении до  $38,43$  (24,67; 63,72) нг/мл ( $\Delta\% = -30,13$  (–42,07; –17,64)%) при выписке из стационара ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, статистически значимо снижалась и концентрация NT-проBNP: с исходных  $3615,0$  (1578,0; 6289,3) пг/мл до  $2165,5$  (982,7; 4221,3) пг/мл ( $\Delta\% = -38,27$  (–49,7; –24,34) %) при выписке из клиники ( $p < 0,0001$ ). В то же время концентрация hs-TnT за период пребывания в стационаре изменялась незначительно: при поступлении  $29,95$  (21,85; 49,63) пг/мл, при выписке  $28,37$  (21,29; 46,6) пг/мл ( $\Delta\% = -11,23$  (–5,67; –21,12) %). При поступлении концентрация sST2 коррелировала с уровнем NT-проBNP и hs-TnT ( $r=0,494$  и  $r=0,363$  соответственно;  $p < 0,0001$ ), а также с ФВ ЛЖ ( $r=-0,316$ ;  $p=0,001$ ).

*Значения биомаркеров за время пребывания в стационаре и долгосрочный прогноз.* Долгосрочный прогноз оценивали за 1 год наблюдения больных в протоколе. Средний период наблюдения составил  $295,3 \pm 113,2$  дня. За этот период было зафиксировано 78 (49,1%) различных сердечно-сосудистых исходов. ККТ исследования достигли 56 (35,2%) больных (табл. 2). От сердечно-сосудистой патологии умерли 26 (16,4%) больных, всего было зарегистрировано 47 (29,6%) повторных госпитализаций из-за СН, и у 10 (6,2%) пациентов произошло развитие декомпенсации, требовавшее амбулаторного внутривенного введения диуретиков.

При анализе больных в зависимости от достижения ими ККТ исследования оказалось, что развитие повторной декомпенсации или госпитализации из-за СН или смерти от сердечно-сосудистой патологии чаще наблюдалось у больных с исходным более тяже-

лым состоянием (ФК ХСН, оценка по шкале ШОКС), имевших более выраженное нарушение систолической функции ЛЖ и увеличение объемов ЛЖ, более низкий уровень систолического АД и гемоглобина в крови. Закономерно эти больные имели значительно более высокие исходные концентрации sST2 и NT-proBNP,

более высокий процент проведения сердечной ресинхронизирующей терапии и имплантации различных устройств (электрокардиостимулятор; имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор), и более чем в 3 раза чаще пациенты находились на терапии дигоксином (табл. 3).

**Таблица 2. Структура сердечно-сосудистых исходов в исследовании**

Исход	Абс. число	%
Общее число сердечно-сосудистых исходов в исследовании	78	49,1
ССС	26	16,4
Повторная госпитализация (всего)	47	29,6
Повторная госпитализация (первая)	37	23,3
Декомпенсация/внутривенное введение диуретиков	10	6,2
Клиническая смерть с успешной реанимацией	1	0,62
ККТ (число больных)	56	35,2

*Примечание.* Здесь и в табл. 3: СССР — сердечно-сосудистая смерть; ККТ — комбинированная конечная точка.

**Таблица 3. Характеристика больных в зависимости от достижения ККТ исследования**

Параметр	Все пациенты	Не достигшие ККТ	Достигшие ККТ	p
Число больных	159 (100)	103 (64,8)	56 (35,2)	<0,0001
Возраст, годы	63,1±11,4	63,7±11,53	62,76±11,4	0,51
Мужской пол	114 (71,6)	71 (67,6)	43 (79,6)	0,11
<b>Этиология ХСН</b>				
АГ	41 (25,8)	30 (29,1)	11 (19,6)	0,26
ИБС	94 (59,1)	58 (56,3)	36 (64,3)	0,48
ДКМП	24 (15,1)	15 (14,6)	9 (16,1)	0,69
<b>Анамнез</b>				
ЭКС	21 (13,7)	10 (9,7)	11 (19,6)	0,04
СРТ	15 (9,4)	7 (6,5)	8 (14,3)	0,08
Имплантация КВД	10 (6,3)	3 (2,8)	7 (12,6)	0,11
<b>Реваскуляризация миокарда</b>				
АКШ	18 (11,3)	10 (9,7)	8 (14,3)	0,11
ТБКА со стентированием	38 (23,9)	24 (23,3)	14 (25)	0,59
<b>Факторы риска</b>				
СД	52 (32,7)	36 (34,9)	16 (28,6)	0,55
ОНМК	30 (18,8)	19 (18,4)	11 (19,6)	0,66
Постоянная форма ФП	63 (39,6)	40 (38,8)	23 (41,1)	0,58
Курение	41 (25,7)	31 (30,1)	10 (17,9)	0,13
Ожирение	30 (18,8)	21 (20,4)	9 (16,1)	0,62
<b>Клинико-функциональные параметры</b>				
Ср. САД, мм рт.ст.	118±13,3	119,96±14,72	115,27±16,35	0,54
Ср. ДАД, мм рт.ст.	71,4±12,1	72,7±9,3	70,37±7,2	0,44
Ср. ЧСС, уд/мин	79,63±15,5	79,98±15,45	79,21±15,79	0,65
КДО ЛЖ, мл	223,5±66,4	209,6±66,97	243,3±60,9	0,003
КСО ЛЖ, мл	149,5±56,2	139,1±57,8	164,65±50,6	0,005
ФВ ЛЖ, %	28,0±6,2	32,98±11,3	27,8±8,6	0,006
Ср. оценка по ШОКС, баллы	10,04±2,2	9,44±2,0	11,2±2,2	<0,0001
ФК СН III	76 (47,8)	56 (54,4)	20 (35,7)	0,009
ФК СН IV	83 (52,2)	47 (45,6)	36 (64,3)	0,009
<b>Лабораторные параметры</b>				
Креатинин, мкмоль/л	99,6±31,4	101,08±34,5	97,44±25,82	0,8
Мочевина, ммоль/л	12,7±2,7	8,94±3,8	10,4±4,4	0,04
СКФ, мл/мин	70,7±21,7	70,54±22,1	71,01±21,54	0,94
Гемоглобин, г/л	120,7±2,7	137,5±2,9	119,5±2,21	<0,0001
NT-proBNP, пг/мл	3615,5 (1568,0;6289,3)	2819 (1233,0;4912,7)	5215,5 (3010;8768,5)	<0,0001
sST2, нг/мл	60,49 (41,95;92,87)	53,64 (37,04;72,36)	72,06 (59,27;117,75)	<0,0001
<b>Лечение</b>				
Ингибиторы АПФ	135 (84,9)	87 (84,5)	49 (87,5)	0,59
АРА	24 (15,1)	16 (15,5)	6 (10,7)	0,31
β-Адреноблокаторы	152 (95,6)	101 (98)	52 (92,8)	0,18
АМКР	141 (88,6)	92 (89,3)	50 (89,2)	0,55
Дигоксин	38 (23,9)	14 (13,6)	24 (42,9)	<0,0001
Петлевые диуретики	158 (99,3)	102 (99)	56 (100)	0,98

*Примечание.* ЭКС — электрокардиостимулятор; СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ФП — фибрилляция предсердий.

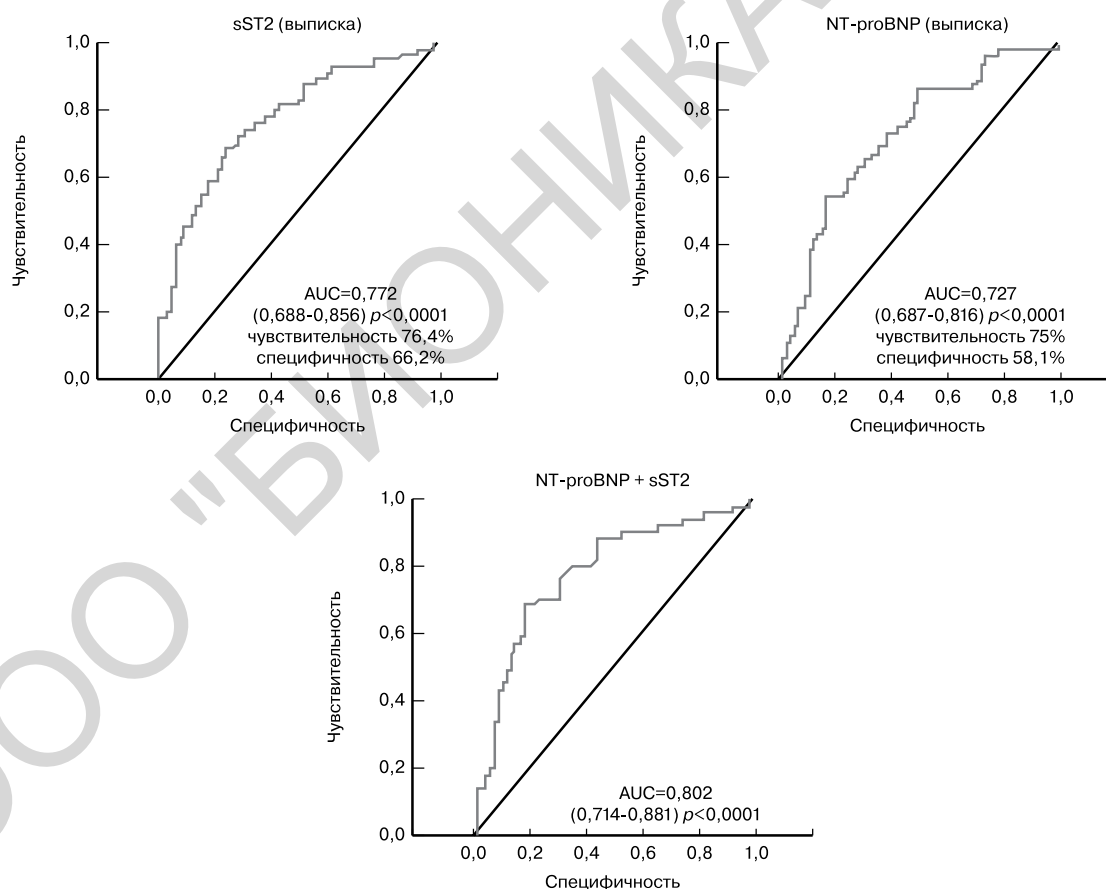
Для выяснения прогностической значимости sST2 в сравнении с NT-proBNP и hs-TnT в отношении развития ККТ за 365 дней наблюдения были построены ROC-кривые. Площадь под кривой для концентрации sST2 и NT-proBNP, определенных при поступлении, была практически одинаковой: соответственно 0,695 (при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,604 до 0,785;  $p < 0,0001$ ) и 0,700 (при 95% ДИ от 0,613 до 0,788;  $p < 0,0001$ ) и недостоверно уступала по своей силе стандартной клинико-биохимической модели (КБМ: пол, возраст, ишемическая природа СН, уровень систолического АД, сахарный диабет 2-го типа, ФВ ЛЖ, ФК СН, креатинин крови — 0,718 при 95% ДИ от 0,624 до 0,839;  $p < 0,0001$ ). Однако при выписке из стационара площадь под кривой (AUC) для sST2 была значимо больше площади для NT-proBNP (соответственно 0,772 при 95% ДИ от 0,688 до 0,856;  $p < 0,0001$  и 0,727 при 95% ДИ от 0,639 до 0,816;  $p < 0,0001$ ; рис. 1). В то же время максимальной прогностической значимостью для долгосрочного прогноза больных после декомпенсации СН обладала комбинация sST2 и NT-proBNP с площадью под кривой при поступлении 0,750 (при 95% ДИ от 0,663 до 0,837;  $p < 0,0001$ ) и соответственно 0,802 (при 95% ДИ от 0,714 до 0,881;  $p < 0,0001$ ) при выписке из стационара.

Прогностическая ценность значений hs-TnT для развития у больных ККТ при длительном наблюдении была минимальной: соответственно 0,642 (при 95% ДИ от 0,532 до 0,753;  $p = 0,016$ ) и 0,665 (при

95% ДИ от 0,557 до 0,774;  $p = 0,005$ ) при поступлении и выписке из стационара.

Тем не менее последовательное введение в КБМ каждого отдельного маркера (hs-TnT + NT-proBNP + sST2) достоверно увеличивало площадь под кривой, и максимальной она становилась при добавлении в модель значений sST2 при выписке больных из стационара — 0,843 (при 95% ДИ от 0,761 до 0,925;  $p < 0,0001$ ). При последующем проведении многофакторного анализа оказалось, что значения sST2 у больных при выписке из стационара являлись самым мощным предиктором развития ККТ при длительном наблюдении, способным повысить прогностическую ценность любой из создаваемых моделей, в отличие от NT-proBNP (табл. 4).

Как показал проведенный ROC-анализ и регрессионный анализ Кокса, риск развития ККТ при длительном наблюдении больного после перенесенной декомпенсации СН был значительно выше при наличии у пациента отрезных значений концентрации NT-proBNP  $\geq 3249,5$  пг/мл (относительный риск — ОР 3,15 при 95% ДИ от 1,53 до 6,48 ( $p = 0,001$ )) и  $\geq 1696$  пг/мл (ОР 4,41 при 95% ДИ от 1,41 до 9,624 ( $p < 0,0001$ )); sST2  $\geq 60,2$  нг/мл (ОР 3,97 при 95% ДИ от 1,65 до 9,55 ( $p = 0,002$ )) и  $\geq 37,8$  нг/мл (ОР 6,755 при 95% ДИ от 3,026 до 15,082 ( $p < 0,0001$ )) соответственно при поступлении и выписке (рис. 2). В то же время максимальный риск смерти и развития повторных декомпенсаций имели пациенты, у которых концентрации и sST2,



**Рис. 1.** ROC-анализ уровней sST2 и NT-proBNP у больных с ОДСН при выписке из клиники для риска CCC/госпитализации из-за СН при длительном наблюдении.

Здесь и на рис. 2—5: sST2 — растворимого рецептора фактора подавления туморогенности 2-го типа; NT-proBNP — N-концевой фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида; ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности; CCC — сердечно-сосудистая смерть; СН — сердечная недостаточность.

**Таблица 4. Многофакторный регрессионный анализ Кокса и ROC-анализ риска развития сердечно-сосудистых осложнений в исследовании**

Модель	Регрессионный анализ		ROC-анализ		
	Бета	<i>p</i>	AUC	95% ДИ	<i>p</i>
КБМ		0,037	0,701	От 0,592 до 0,811	<0,001
КБМ		0,037			
+ hs-TnT (1)	0,269	0,014	0,776	От 0,680 до 0,871	<0,0001
+NT-proBNP (1)	0,088	0,472			
+sST2 (1)	0,303	0,007			
КБМ		0,037			
+ hs-TnT (2)	0,252	0,026	0,843	От 0,761 до 0,925	<0,0001
+NT-proBNP (2)	0,126	0,312			
+sST2 (2)	0,463	<0,0001			
КБМ		<0,0001	0,836	От 0,759 до 0,916	<0,0001
+sST2 (2)	0,519	<0,0001			
КБМ [включая NT-proBNP (2)]		<0,0001	0,844	От 0,767 до 0,921	<0,0001
+sST2 (2)	0,509	<0,0001			

*Примечание.* КБМ — клиничко-биохимическая модель (пол, возраст, ишемическая природа ХСН, СД 2-го типа, САД, ФК ХСН, ФВ ЛЖ, концентрация креатинина); (1) — концентрации маркеров при поступлении; (2) — концентрации маркеров при выписке; AUC — площадь под кривой; ДИ — доверительный интервал; Бета — коэффициент линейной регрессии.

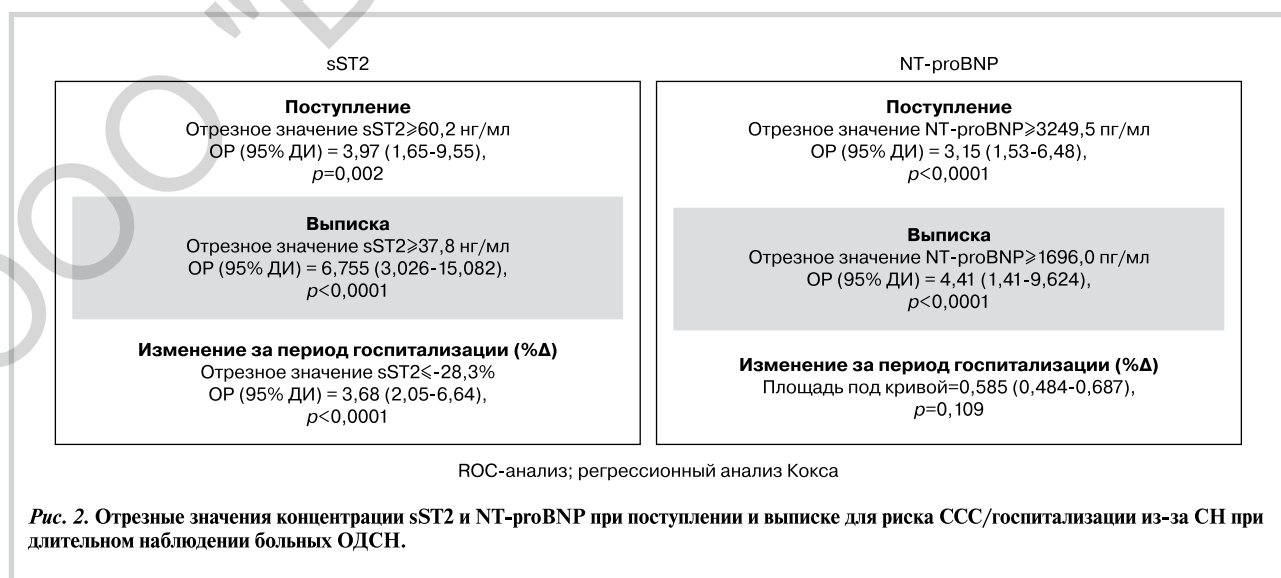
и NT-proBNP были выше найденных нами пороговых значений при выписке из стационара (ОР = 11,8 при 95% ДИ от 3,16 до 43,77;  $p < 0,0001$ ).

Изменение концентрации sST2 за время пребывания в стационаре также оказалось важным, и площадь под ROC-кривой составила 0,696 при 95% ДИ от 0,596 до 0,796 ( $p < 0,0001$ ) для риска развития ККТ. При этом статистически значимо более высокий шанс развития эпизода ККТ (ОР 3,68 при 95% ДИ от 2,05 до 6,64;  $p < 0,0001$ ) как в кратковременном, так и долгосрочном периоде, имели больные с недостаточной степенью снижения концентрации маркера, составлявшей менее -28,3% ( $\Delta\%$ ) за период пребывания в стационаре (см. рис. 2). Тем не менее добавление  $\Delta\%$  sST2 за период пребывания в стационаре в модель значений sST2 при выписке не усиливало прогностическую ценность исходной модели, и площадь под ROC-кривой оставалась практически неизменной: AUC=0,767 (при 95% ДИ от 0,681 до 0,853;  $p < 0,0001$ ).

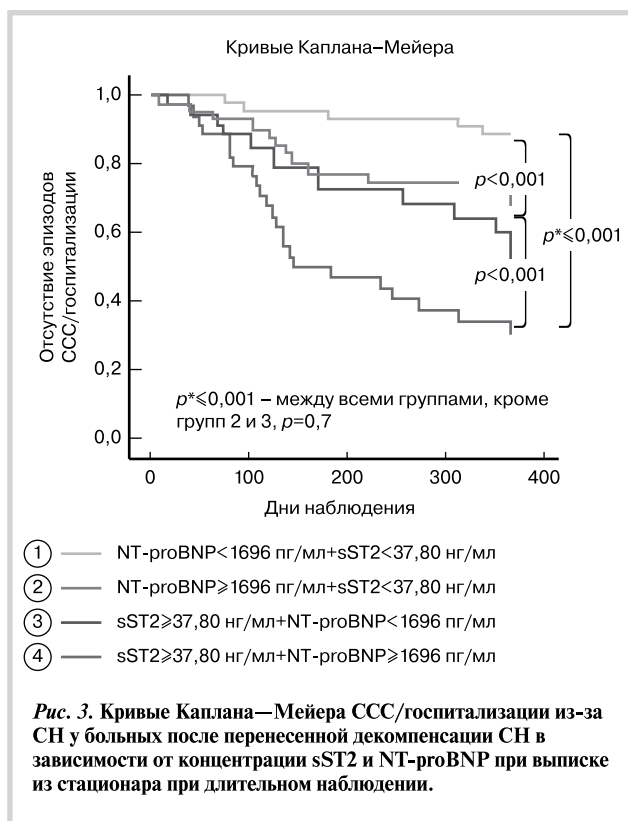
Исходя из полученных данных ROC-анализа о максимальной прогностической значимости для долгосрочного прогноза у больных после декомпенсации СН комбинации sST2 и NT-proBNP, мы провели анализ развития ККТ в зависимости от имевшихся

у пациентов значений этих биомаркеров при выписке из стационара (соответственно больше или меньше 37,8 нг/мл и больше или меньше 1696 пг/мл). Построение кривых Каплана—Мейера на основании описанных выше отрезных значений концентраций sST2 и NT-proBNP демонстрирует четкое разделение выделенных групп больных уже в ранние сроки после выписки из стационара ( $p < 0,001$ ). Причем статистическая значимость в достижении ККТ в исследовании отсутствовала ( $p = 0,7$ ) только между больными с концентрацией NT-proBNP  $\geq 1696$  пг/мл, но sST2  $< 37,8$  нг/мл или sST2  $\geq 37,8$  нг/мл, но NT-proBNP  $< 1696$  пг/мл при выписке из стационара (рис. 3, см. цв.вклейку), что позволило нам объединить этих больных в одну группу «промежуточного риска». При этом группы низкого и высокого риска составили больные, соответственно имевшие концентрации и sST2, и NT-proBNP или ниже, или выше порогового уровня (рис. 4, см. цв.вклейку).

Максимальная частота наступления ККТ за 1 год наблюдения (20,1%) выявлена у пациентов со значениями двух маркеров выше обозначенных отрезных уровней при выписке из клиники, минимальное (3,1%) — ниже отрезных концентраций и для sST2, и для NT-proBNP.







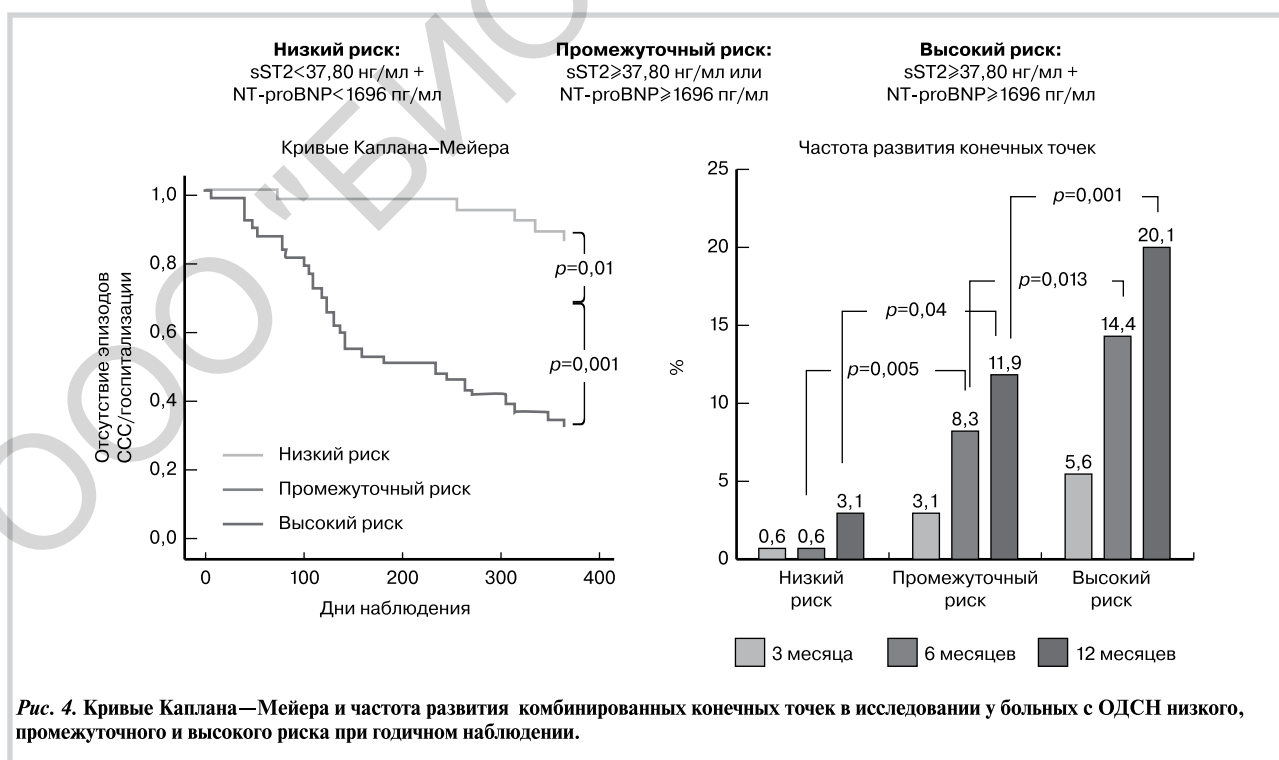
Важно отметить, что у 13 (36,1%) пациентов в группе промежуточного риска концентрация NT-proBNP при выписке из клиники была низкой (ниже найденного нами порогового уровня) и составляла 1297,5 (821,1; 1475,0) пг/мл, и эти больные были переведены нами в группу более высокого риска только на основании значений sST2 (≥37,8 нг/мл). В итоге определение

концентрации sST2 дополнительно к NT-proBNP позволило нам реклассифицировать риск у больных после ОДЧ дополнительно в 10,6% случаев.

В дальнейшем мы проанализировали динамику концентраций sST2 и NT-proBNP у больных в зависимости от наличия или отсутствия ККТ за 1 год наблюдения. Оказалось, что при длительном наблюдении у 91,2% больных без эпизодов ККТ концентрации sST2 и NT-proBNP оставались ниже определенных отрезных значений этих маркеров при выписке из стационара: соответственно <37,8 нг/мл и <1696 пг/мл, и наоборот (рис. 5).

### Обсуждение

Наше исследование было посвящено поиску новых возможностей в стратификации риска и оценке длительного прогноза у больных после перенесенной декомпенсации СН. С этих позиций нами был изучен sST2 — один из наиболее интересных «новых» маркеров СН. В качестве «золотого стандарта» сравнения были выбраны NT-proBNP — биомаркер, рекомендованный в настоящее время для диагностики и оценки прогноза у больных с ХСН, а также высокочувствительный тропонин Т, введенный в Рекомендации Американской ассоциации сердца для стратификации риска у больных с СН в 2013 г. [19]. В начале обсуждения следует подчеркнуть основные принципиальные моменты и положения нашего клинического испытания. Во-первых, в исследование были включены больные с декомпенсированной СН и сниженной ФВ ЛЖ, находящиеся в наиболее тяжелом состоянии, имеющие самый высокий риск развития различных сердечно-сосудистых осложнений в течение 1-го года после выписки из стационара, что соответствовало выбранному нами периоду наблюдения пациентов в нашем протоколе. Во-вторых, определение концентрации биомаркеров, включая sST2, проводилось многократно и не только во время госпитализации, но и на протяжении всего периода наблюдения. В-третьих, результаты нашего исследования меняют



традиционные представления о NT-proBNP как наиболее надежном маркере, используемом для оценки прогноза у больных с ХСН в настоящее время. Как свидетельствуют результаты нашего исследования, sST2 не только не уступает, но и в значительной мере расширяет возможности применения значений концентрации NT-proBNP в стратификации риска у больных после декомпенсации СН. С чем это может быть связано?

Вероятнее всего, это обусловлено интегративными свойствами данного биомаркера, отражающего изменения в трех основных звеньях патогенеза СН: воспаление, фиброз и миокардиальный стресс [29–31]. Как известно, ST2 существует в двух формах: трансмембранной (ST2L) и растворимой (sST2), лигандом ST2-рецептора служит ИЛ-33 [28]. Причем основным стимулом активации системы ИЛ-33/ST2 в сердце является биомеханический стресс (растяжение, повреждение кардиомиоцитов и фибробластов, избыточное давление), выраженность которого напрямую зависит от тяжести состояния больного с СН [29]. Взаимодействуя с ST2L, ИЛ-33 реализует свое кардиопротективное действие за счет блокады процессов фиброза, гипертрофии и воспаления в сердце. В то же время sST2 является рецептором-ловушкой, соединившись с которым, ИЛ-33 оказывается отсоединенным от путей проведения сигнала и неспособным реализовать свой кардиопротективный эффект [31]. В этой связи степень повышения концентрации sST2 у больных с ХСН является отражением выраженности фиброза, ремоделирования, воспаления и нагрузки объемом на сердце, имеет негативное клиническое и прогностическое значение [32–35] и объясняет его широкие возможности для применения в качестве чувствительного маркера для стратификации риска у больных с СН.

Согласно результатам нашего исследования, sST2 оказался более прогностически надежным предиктором развития ККТ у больных после ОДСН при длительном наблюдении по сравнению и со стандартной КБМ, и с такими «классическими» биомаркерами СН, как NT-proBNP и hs-TnT. Причем в многофакторном анализе sST2 достоверно улучшал любую из тестируемых моделей с анализом параметров и при поступлении больных в состоянии выраженной декомпенсации, и при выписке из стационара после лечения. Наибольшей прогностической значимостью в отношении долго-

срочного прогноза обладали концентрации маркера при выписке больных из ОЗМЧН. Найденное нами при ROC-анализе отрезное значение концентрации sST2  $\geq 37,8$  нг/мл четко делило больных на группы высокого и низкого риска развития сердечно-сосудистых осложнений при длительном наблюдении. Причем концентрации sST2 у больных без развития ККТ оставались ниже этого отрезного значения не только при выписке из стационара, но и на протяжении практически всего периода наблюдения в исследовании. Безусловно, это важный факт, на который мы можем опираться в стратификации риска у больных с тяжелой СН. Согласно результатам других ранее проведенных исследований, это значение находилось в более низких пределах: равных 33,2, 35 и 36,3 нг/мл [32, 40, 44], однако применительно к нашему клиническому испытанию безусловно следует делать поправку на более тяжелый контингент обследованных больных, имеющих самый высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение года после выписки из стационара.

Достаточно ли для стратификации риска определить только концентрации sST2 у больных при выписке из стационара? Важный вопрос, на который мы также попытались дать ответ в нашем исследовании, в первом случае проанализировав значение изменения концентрации маркера за период лечения, а во втором — дополнительно введя в анализ концентрации NT-proBNP.

Как следует из полученных нами результатов, для снижения риска сердечно-сосудистой смерти (ССС)/госпитализации из-за СН при длительном наблюдении больных после ОДСН необходимо добиваться уменьшения концентрации sST2 минимум на 28,3% за время их пребывания в стационаре. Эта цифра близка по значению к референсной биологической вариабельности маркера, составляющей 30% [43, 45], значительно превышает его индивидуальную вариабельность (10–11%) [43, 45] и несколько отличается от ранее полученных данных 2 других клинических работ, оценивавших степень снижения концентрации sST2 за время пребывания в стационаре больных ОДСН в сопоставлении с их прогнозом при последующем наблюдении [46, 47]. В исследовании S. Voisot и соавт. необходимым условием улучшения краткосрочного прогноза и снижения риска смерти за 90 дней наблюдения являлось уменьшение концентра-

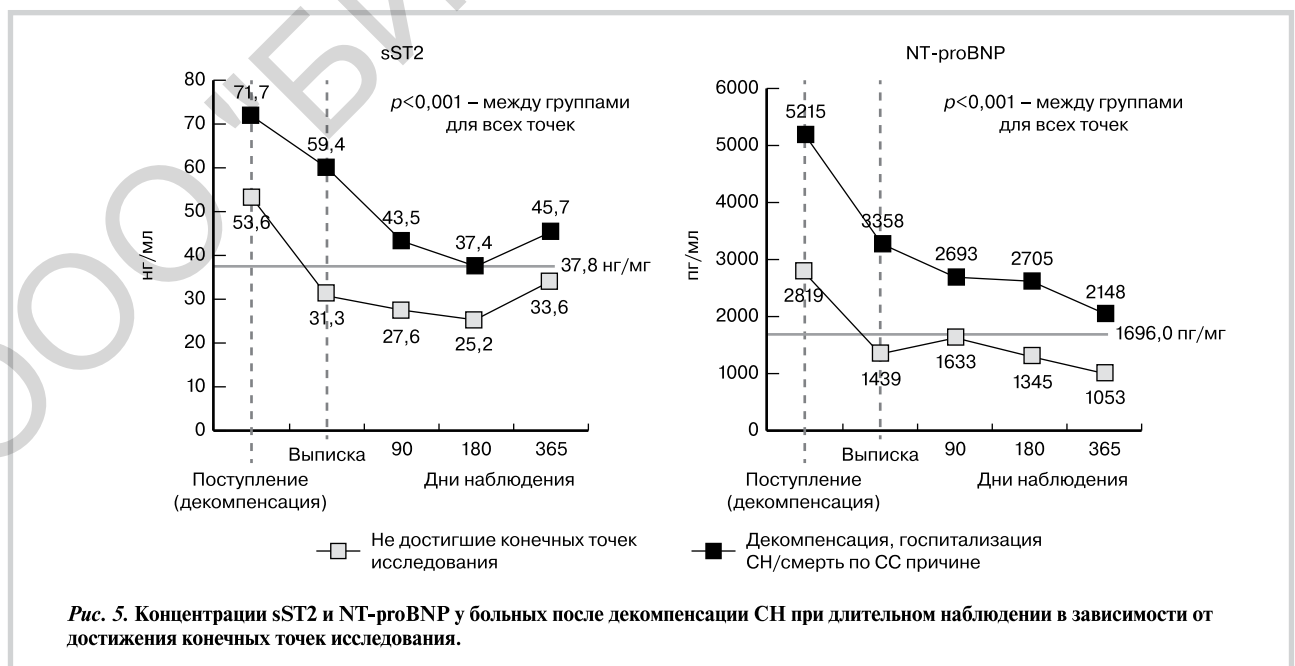


Рис. 5. Концентрации sST2 и NT-proBNP у больных после декомпенсации СН при длительном наблюдении в зависимости от достижения конечных точек исследования.

ции sST2 за период пребывания больных в стационаре на 15,5% (интервал определения 4 дня) [46]. В то же время в клиническом испытании T. Bredthardt и соавт. «ответчиками» считались больные с острой СН со снижением концентрации sST2 более чем на 25% за первые 48 ч лечения. В этом исследовании у умерших при длительном наблюдении пациентов снижение концентрации маркера составило 25% против 42% у выживших больных [47].

В нашей работе шанс развития у больных ССС/госпитализации из-за СН при длительном наблюдении был в 3,68 раза выше у пациентов с недостаточной степенью снижения концентрации sST2 за период пребывания в стационаре. Тем не менее, добавление  $\Delta\%$  sST2 за период пребывания в стационаре в модель значений sST2 при выписке из стационара не усиливало прогностическую ценность исходной модели, и площадь под ROC-кривой оставалась практически неизменной: соответственно 0,772 против 0,767. На первый взгляд, полученные результаты свидетельствуют об отсутствии необходимости измерения степени изменения маркера за период пребывания больных в стационаре для оценки долгосрочного прогноза — достаточно определения только концентрации sST2 при выписке. В то же время при исходно очень высоких концентрациях sST2 больные могут иметь «достаточную» степень снижения концентрации sST2, но при этом не достигают найденного нами необходимого отрезного значения маркера (37,8 нг/мл) при выписке из стационара. Значимость определения степени снижения концентрации sST2 во время пребывания больных в стационаре также продемонстрирована в исследовании C. Llibre и соавт. [48], и изменение значений sST2 за период лечения являлось независимым предиктором неблагоприятного прогноза у больных при годичном наблюдении после выписки из стационара. Медиана изменения концентрации этого маркера за период лечения в стационаре (с определенными оговорками) была сопоставима с нашим найденным значением и составила –28,4%.

Принимая во внимание, что в нашем исследовании наиболее высокое прогностическое значение имела комбинация sST2 и NT-proBNP, концентрации которых были определены при выписке больного из стационара, мы также провели анализ развития ККТ в зависимости от имевшихся у пациентов значений этих биомаркеров (соответственно больше или <37,8 нг/мл и больше или <1696 пг/мл). Оказалось, что максимальную частоту наступления ККТ за 1 год наблюдения (20,1%) имели пациенты со значениями двух маркеров выше обозначенных отрезных уровней при выписке из клиники, минимальное (3,1%) — ниже отрезных концентраций и для sST2, и для NT-proBNP. В этом случае третью группу промежуточного риска составили пациенты, имевшие при выписке значение только одного из маркеров (или sST2, или NT-proBNP) выше обозначенного «отрезного» уровня. Важно отметить, что аналогичные данные были также получены A. Vaques-Genis и соавт., но для несколько

иных значений sST2 и NT-proBNP (соответственно 50 нг/мл и 1829 пг/мл) у больных с ХСН [36]. Таким образом, определение концентрации этих двух маркеров при выписке из стационара после стабилизации клинического состояния позволяет более точно ранжировать больных по риску развития повторной декомпенсации/госпитализации из-за СН и ССС при длительном амбулаторном наблюдении по сравнению со значениями только NT-proBNP или только sST2.

## Заключение

Таким образом, по сравнению с N-концевым фрагментом прогормона мозгового натрийуретического пептида, высокочувствительным тропонином Т и стандартной клинико-биохимической моделью концентрации растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа обладает большей прогностической ценностью в отношении риска развития комбинированной конечной точки у больных после декомпенсации сердечной недостаточности. Причем, как следует из результатов нашего исследования, концентрация растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа у больных при выписке из стационара является самым мощным предиктором, усиливающим прогностическую ценность любой из рассматриваемых клинико-биохимических моделей в комбинации со значениями N-концевого фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида и высокочувствительного тропонина Т.

В то же время комбинация растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа и N-концевого фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида значительно расширяет возможности в стратификации риска у больных после острой декомпенсации сердечной недостаточности. Наиболее высокий риск сердечно-сосудистой смерти/повторной декомпенсации сердечной недостаточности в течение года имеют пациенты с концентрацией растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа  $\geq 37,8$  нг/мл (относительный риск 6,775;  $p < 0,0001$ ) и N-концевого фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида  $\geq 1696$  пг/мл (относительный риск 4,41;  $p < 0,0001$ ) при выписке из стационара. Серийное определение концентрации растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа и N-концевого фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида свидетельствует о необходимости снижения уровня этих биомаркеров ниже найденных нами отрезных значений (соответственно <37,8 нг/мл и <1696 пг/мл) при длительном наблюдении. Именно в этих пределах находились концентрации и растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа, и N-концевого фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида у больных, не имевших эпизодов развития комбинированной конечной точки в нашем исследовании через 3, 6 и 12 месяцев после выписки из стационара.

### Сведения об авторах:

**Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва**

Отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности

Скворцов А.А. – д.м.н., вед.н.с. отдела.

Протасов В.Н. – аспирант отдела.

Нарусов О.Ю. – к.м.н., ст.н.с. отдела.

Насонова С.Н. – к.м.н., ст.н.с. отдела.

Терещенко С.Н. – д.м.н., проф., руководитель отдела.

Отдел нейрогуморальных и иммунологических исследований

Масенко В.П. – д.м.н., проф., руководитель отдела.

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва

Кошкина Д.Е. – к.м.н., врач-кардиолог.

E-mail: protavn@mail.ru

**Information about the author:**

**Institute of Cardiology of Russian Cardiology Scientific and Production Complex, Moscow, Russia**

Andrey A.Skvortsov – MD, professor.

E-mail: skvortsov00@yandex.ru

Vladimir N. Protasov – graduate student of the department.

E-mail: protavn@mail.ru

## Литература/REFERENCES

- Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:188–197.
- Heidenreich P.A., Albert N.M., Allen L.A. et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail* 2013;6(3):606–619.
- Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29(19):2388–2442.
- Fomin I.V., Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju. et al. Chronic heart failure prevalence in European part of Russian Federation — results of JePOHA-CHF. *Russian Heart Failure Journal* 2006;7(1): 4–7. Russian (Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная недостаточность* 2006;7(1):4–7).
- Blecker S., Paul M., Takler G. et al. Heart failure-associated hospitalizations in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(12):1259–1267.
- Maggioni A.P., Dahlström U., Filippatos G. et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013;15(7):808–817.
- Krumholz H.M., Merrill A.R., Schone E.M. et al. Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and heart failure 30-day mortality and readmission. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;5:407–413.
- Heidenreich P.A., Trogon J.G., Khavjou O.A. et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(8):933–944.
- Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics — 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121(7):948–954.
- Roger V.L., Weston S.A., Redfield M.M. et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292(3):344–350.
- Levy D., Kenchaiah S., Larson M.G. et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(18):1397–1402.
- Harjola V.P., Follath F., Nieminen M.S. et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12(3):239–248.
- Maggioni A., Dahlstrom U., Filippatos G. et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2010;12:1076–1084.
- Bouvy M.L., Heerdink E.R., Leufkens H.G., Hoes A.W. Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. *Heart* 2003;89:605–609.
- Levy W.C. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113:1424–1433.
- Pocock S.J., Wang D., Pfeffer M.A. et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:65–75.
- Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic and acute heart failure. *Kardiologicheskij Vestnik* 2016;2:3–33. Russian (Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности. *Кардиологический вестник* 2016;2:3–33.)
- National clinical guidelines (OSSN, RKO, RNMOT) on diagnostics and treatment of chronic heart failure (4th edition). *Russian Heart Failure Journal* 2013;81(7):379–472. Russian (Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность* 2013;81(7):379–472.)
- 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.; *J Am Coll Cardiol* 2013;62(16):147–239.
- 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200.
- Januzzi J., van Kimmenade R., Lainchbury J. et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006;27:330–337.
- Luchner A., Behrens G., Stritzke J. et al. Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro brain natriuretic peptide and its determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors. *Eur J Heart Fail* 2013;15:859–867.
- Wang T.J., Larson M.G., Levy D. et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004;109:594–600.
- Anwaruddin S., Lloyd-Jones D.M., Baggish A. et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *JACC* 2006;47:91–97.
- Wu A.H.B., Smith A.C., Mather J.F. et al. Biological variation for NT-pro and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2003;92:628–631.
- Tominaga S. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor. *FEBS Lett* 1989;258:301–304.
- Klemenz R., Hoffmann S., Werenskiold A.K. Serum- and oncoprotein-mediated induction of a gene with sequence similarity to the gene encoding carcinoembryonic antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:5708–5712.
- Schmitz J., Owyang A., Oldham E. et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005;23:479–490.
- Weinberg E.O., Shimp M., De Keulenaer G.W. et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation* 2002;106:2961–2966.
- Chackerian A.A., Oldham E.R., Murphy E.E. et al. IL-1 receptor accessory protein and ST2 comprise the IL-33 receptor complex. *J Immunol* 2007;179:2551–2555.



31. Sanada S., Hakuno D., Higgins L.J. et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest* 2007;117:1538–1549.
32. Ky B., French B., McCloskey K. et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2011;4:180–187.
33. Bayes-Genis A., de Antonio M., Vila J. et al. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:158–166.
34. Pascual-Figal D.A., Ordoñez-Llanos J., Tornel P.L. et al; MUSIC Investigators. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2174–2179.
35. Felker G.M., 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;6:1172–1179.
36. Bayes-Genis A., De Antonio M., Galan A. et al. Combined use of high-sensitivity ST2 and NTproBNP to improve the prediction of death in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012;14:32–38.
37. Gruson D., Lepoutre T., Ahn S.A., Rousseau M.F. Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol* 2014;172:e250–e252.
38. Lassus J., Gayat E., Mueller C. et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *Int J Cardiol* 2013;168:2186–2194.
39. Broch K., Ueland T., Nymo S.H. et al. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology. *Eur J Heart Fail* 2012;14:268–277.
40. Anand I.S., Rector T.S., Kuskowski M. et al. Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail* 2014;7:418–426.
41. Mueller T., Zimmermann M., Dieplinger B. et al. Comparison of plasma concentrations of soluble ST2 measured by three different commercially available assays: the MBL ST2 assay, the Presage ST2 assay, and the R&D ST2 assay. *Clin Chim Acta* 2012;413:1493–1494.
42. Rehman S., Mueller T., Januzzi J.L. Jr. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *JACC* 2008;52:1458–1465.
43. Dieplinger B., Januzzi J.L. Jr, Steinmair M. et al. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma — the Presage ST2 assay. *Clin Chim Acta* 2009;409:33–40.
44. Januzzi J.L., Mebazaa A., DiSomma S. ST2 and Prognosis in Acutely Decompensated Heart Failure: The International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2015;(suppl):1A–6A.
45. Wu A.H.B., Wians F., Jaffe A. Biological variation of galectin-3 and soluble ST2 for chronic heart failure: Implication on interpretation of test results. *Am Heart J* 2013;165:995–999.
46. Boisot S., Beede J., Isakson S. et al. Serial Sampling of ST2 Predicts 90-Day Mortality Following Destabilized Heart Failure. *J Card Fail* 2008;14:732–738.
47. Breidthardt T., Balmelli K., Twerenbold R. et al. Heart Failure Therapy – Induced Early ST2 Changes May Offer Long-Term Therapy Guidance. *J Card Fail* 2013;19:821–828.
48. Llibre C., Zamora E., Caballero A. et al. The real-life value of ST2 monitoring during heart failure decompensation: impact on long-term readmission and mortality. *Biomarkers* 2016;21(3):225–232.

Поступила 10.09.16 (Received 10.09.16)

# St2 – новый маркер сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваний

CRITICAL  
DIAGNOSTICS



ST2 – новейший маркер, использующийся для прогнозирования и стратификации риска развития сердечной недостаточности (СН), прогнозирования неблагоприятных исходов и смерти пациентов с подтвержденным диагнозом СН, развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в будущем в популяции в целом, а также для мониторинга и подбора наиболее эффективной терапии больных с СН. ST2 экспрессируется в сердце в ответ на патологические изменения, вызванные хроническими заболеваниями и/или острыми повреждениями. Он отражает ремоделирование желудочков и фиброз сердца.

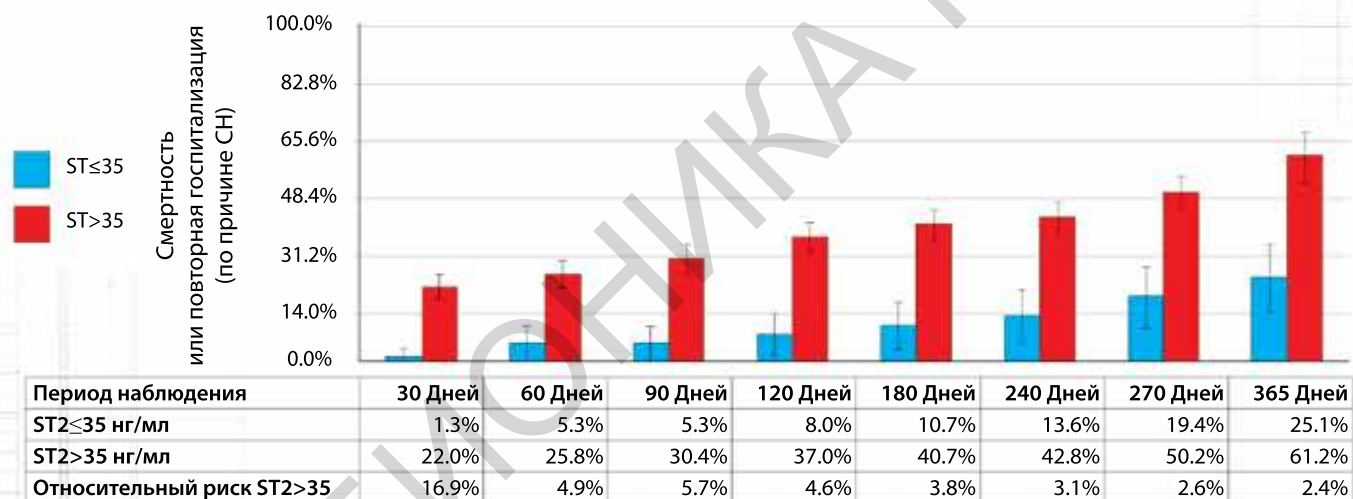
ST2 ВХОДИТ В НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С СН КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЩЕСТВ США (2013 ACC/AHA GUIDELINE), ЕВРОПЫ (2016 ESC GUIDELINE), КИТАЯ (2014), ВЬЕТНАМА И ТАЙВАНИ (2015).



AMERICAN COLLEGE of CARDIOLOGY



## Относительный риск повторной госпитализации или смертности больных СН в течение 30 дней и более с момента выписки из стационара в зависимости от уровня ST2



## Применение ST2 на практике

ОСН	ХСН
В момент госпитализации (опционально) При выписке (обязательно) Далее при каждом визите к кардиологу	1 раз в 3–4 месяца или при каждом визите к кардиологу



ЗАО «БиоХимМак» предлагает уникальные тест-системы для определения ST2 производства Critical Diagnostics (США):

- Высокочувствительный тест Presage ST2 — количественное определение концентрации ST2 методом ИФА.
- Тест Aspect-LF ST2 — качественный тест для измерения ST2 в цельной капиллярной крови.
- ASPECT Plus — уникальный экспресс-анализатор, не имеющий аналогов на мировом рынке.

Простой в использовании иммунохроматографический тест латерального типа позволяет количественно определить ST2 в плазме человека (с ЭДТА) в течение 20 минут. Качество получаемых результатов сопоставимо с ИФА-методикой.



ЗАО «БиоХимМак» /119192, г. Москва, Ломоносовский проспект д. 29, к. 1/  
телефон (495) 647-27-40, 663-94-69 / факс (495) 663-94-69 /  
e-mail: info@biochemmack.ru / www.biochemmack.ru