

ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ БІОМАРКЕРІВ У ХВОРИХ НА СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ**Н.М. Кулаєць**

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Ключові слова: серцева недостатність, фібриляція передсердь, ішемічна хвороба серця, повторна госпіталізація, біомаркери.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 2 (110). С. 15-22.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.3

E-mail:
nadezdakulaec@gmail.com

Резюме. Сучасні клінічні рекомендації медичних асоціацій надають великого значення вдосконаленню методів ранньої діагностики, профілактики й індивідуалізованого лікування серцевої недостатності (СН). Передбачається, що біологічні маркери, які відображають різні патофізіологічні стадії СН, зберігають своє значення як потужний інструмент діагностики гострої та хронічної СН, стратифікації пацієнтів у групи високого ризику виникнення та прогресування зазначеної патології, а також як імовірного предиктора ефективності лікування. Поряд із цим, залишаються не чітко детермінованими рівні та прогностична цінність сироваткових біомаркерів у хворих на СН різної етіології на різних етапах лікування.

Мета дослідження - вивчити прогностичну цінність біомаркерів у хворих на СН ішемічного генезу.

Матеріал і методи. Обстежено 398 хворих на СН європеїдної раси віком 45-65 років (54,3±7,2 року). Усі 398 хворих на СН були розподілені на дві групи. До I групи увійшли 219 (55 %) пацієнтів, які не мали повторної госпіталізації (ПГ) у зв'язку з декомпенсацією СН протягом року спостереження. II групу склали 179 (45 %) хворих із ПГ. 226 (56,8 %) хворих мали постійну форму фібриляції передсердь (ФП), 102 (25,6 %) - ЦД 2-го типу. Серед обстежених - 198 (49,7%) жінок і 200 (50,2%) чоловіків.

Проводили стандартизоване Ехо-кардіографічне дослідження із визначенням фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) та розмірами ЛШ під час госпіталізації. Визначали рівні тиреотропного гормону, вільного Т3, вільного Т4, глюкози крові, глікованого гемоглобіну, галектин-3, ST-2, BNP, NT-proBNP. Розраховували співвідношення: ST-2 / Галектин-3 (УО), NT-proBNP / BNP (УО), NT-proBNP / ST-2 (УО) та NT-proBNP / Галектин-3 (УО). Протягом 1 року проводили спостереження за хворими, враховуючи наявність повторної госпіталізації (ПГ) з приводу декомпенсації СН, смертності.

Результати. У хворих на СН ішемічного генезу, які мали ПГ протягом року спостереження, порівняно з пацієнтами зі сприятливим короткотерміновим перебігом захворювання, частіше реєструється СН III та IV ФК за NYHA, цукровий діабет та постійна форма ФП; вищі показники ЧСС, сироваткові рівні галектину-3 (на 11,1 %), NT-proBNP (на 31,8 %), більші значення співвідношень NT-proBNP / BNP (на 40,6 %) та NT-proBNP / ST-2 (на 21,1 %), але менша величина співвідношення ST-2 / Галектин-3 (на 9,3 %), а також вищий ризик смерті протягом першого року (ВШ = 3,81). Ризик ПГ зростає при досягненні рівня NT-proBNP > 652,6 нг/мл та співвідношень: ST-2/Галектин-3 ≤ 17,95 УО, NT-proBNP / BNP > 10,17 УО і NT-proBNP / ST-2 > 13,79 УО. Рівень ST-2 > 41,37 нг/мл є прогностично-значущим, щодо однорічної смерті хворих протягом року. Площа під ROC-кривою співвідношення NT-proBNP / BNP є найбільшою, порівнюючи до таких у NT-proBNP та NT-proBNP / ST-2 (0,608, проти 0,596 та 0,588, відповідно; p = 0,0008 та 0,0009, відповідно).

Висновки. У хворих на серцеву недостатність ішемічного генезу співвідношення NT-proBNP / BNP має більш прогностичну значущість, щодо ризику повторної госпіталізації, порівняно з NT-proBNP та NT-proBNP / ST-2.

PROGNOSTIC VALUE OF BIOMARKERS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART FAILURE**N.M. Kulaiets**

Оригінальні дослідження

Key words: heart failure, atrial fibrillation coronary arterial disease, re-hospitalisation, biomarkers.

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 2 (110). P. 15-22.

Resume. Modern clinical recommendations of medical associations attach great importance to the improvement of methods of early diagnosis, prevention and individualized treatment of heart failure (HF). It is assumed that biological markers that reflect different pathophysiological stages of HF retain their value as a powerful tool for diagnosing acute and chronic HF, stratifying patients into high-risk groups for the occurrence and progression of the specified pathology, and as a probable predictor of treatment effectiveness. Along with this, the levels and prognostic value of serum biomarkers in patients with HF of different etiologies at different stages of treatment remain unclear.

The purpose. To study the prognostic value of biomarkers in patients with HF of ischemic origin.

Material and methods. 398 were examined with HF aged 45-65 years (54.3 ± 7.2 years). All 398 patients with HF were divided into two groups. The I group included 219 (55%) patients who did not have re-hospitalization (RG) due to HF decompensation during the year of observation. The II group consisted of 179 (45%) patients with PG. 226 (56.8%) patients had a permanent form of atrial fibrillation (AF), 102 (25.6%) had type 2 diabetes. Among the examined - 198 (49.7%) women and 200 (50.2%) men. A standardized echocardiographic study was performed to determine the left ventricular ejection fraction (LV EF) and LV dimensions during hospitalization. The levels of thyroid-stimulating hormone, free T3, free T4, blood glucose, glycated hemoglobin, galectin-3, ST-2, BNP, NT-proBNP were determined. The ratios: ST-2 / Galectin-3 (UO), NT-proBNP / BNP (UO), NT-proBNP / ST-2 (UO) and NT-proBNP / Galectin-3 (UO) were calculated. During 1 year, patients were observed, taking into account the presence of repeated hospitalization (RG) due to HF decompensation, mortality. Patients were divided into two groups. The I group included 219 (55%) of patients who did not have re-hospitalization (PG) due to HF decompensation. II group - 179 (45%) patients with PG.

Results. Compared to patients with a favorable short-term course of the disease, patients with HF of ischemic genesis, who had PG during the year of observation, have HF III and IV PK according to NYHA, diabetes mellitus, and a permanent form of AF more often; higher heart rate, serum levels of galectin-3 (by 11.1%), NT-proBNP (by 31.8%), higher values of NT-proBNP / BNP (by 40.6%) and NT-proBNP / ST-2 (by 21.1%), but a smaller value of the ST-2 / Galectin-3 ratio (by 9.3%), as well as a higher risk of death during the first year (OR = 3.81). The risk of PG increases when the level of NT-proBNP > 652.6 pg/ml is reached and the ratios: ST-2/Galectin-3 ≤ 17.95 IU, NT-proBNP / BNP > 10.17 IU and NT-proBNP / ST-2 > 13.79 UO. The level of ST-2 > 41.37 ng/ml is prognostically significant for the one-year death of patients within a year.

Conclusions. In patients with HF of ischemic genesis, the ratio of NT-proBNP / BNP has a greater prognostic significance regarding the risk of re-hospitalization, compared to NT-proBNP and NT-proBNP / ST-2.

Вступ. Серцева недостатність (СН) – одна із найважливіших причин передчасної смерті у пацієнтів зі встановленим кардіоваскулярним захворюванням [18]. Поширеність СН проявляє стійку тенденцію до зростання в усьому світі, незважаючи на серйозний прогрес у сфері профілактики та лікування патології серця протягом останніх десятиліть. Крім того, формування хронічної СН характеризується високим рівнем ургентної госпіталізації, пов'язаної із серйозними фінансовими витратами для системи охорони здоров'я. Сучасні клінічні рекомендації більшості медичних асоціацій надають великого значення вдосконаленню методів ранньої діагностики, профілактики й індивідуалізованого лікування СН [20]. Передбачається, що біологічні маркери, які відображають різні патофізіологічні стадії СН,

зберігають своє значення як потужний інструмент діагностики гострої та хронічної СН, стратифікації пацієнтів у групи високого ризику виникнення та прогресування зазначеної патології, а також як імовірний предиктор ефективності лікування.

Поряд із цим, залишаються не чітко детермінованими рівні та прогностична цінність сироваткових біомаркерів у хворих на СН різної етіології, на етапах курації хворих та на тлі застосування блокаторів непрілізину й інгібіторів глюкозо-натрієвого ко-транспортеру глюкози 2-го типу [5, 7].

Мета роботи – вивчити прогностичну цінність біомаркерів у хворих на серцеву недостатність ішемічного генезу.

Матеріал і методи. Протокол дослідження

затверджено локальним Комітетом із питань етики та деонтології Івано-Франківського національного медичного університету. Усі проведені методи дослідження за участю пацієнтів виконано відповідно до етичних норм Гельсінської декларації. Хворі були залучені до дослідження на момент госпіталізації до кардіологічного відділення у зв'язку з декомпенсацією СН. Обстежено 398 хворих на СН європеїдної раси віком 45-65 років ($54,3 \pm 7,2$ року). Усі 398 хворих на СН були розподілені на дві групи. До I групи увійшли 219 (55%) пацієнтів, які не мали повторної госпіталізації (ПГ) у зв'язку з декомпенсацією СН протягом року спостереження. II групу склали 179 (45%) пацієнтів із ПГ. 226 (56,8%) хворих мали постійну форму ФП, 102 (25,6%) - ЦД 2-го типу. Серед обстежених - 198 (49,7%) жінок і 200 (50,2%) чоловіків.

Критерії включення: підписання інформованої згоди, інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі, верифікований діагноз СН стадії С, II-IV ФК за NYHA. Критерії виключення: не підписання інформованої згоди, гемодинамічно значущі клапанні вади серця, СН іншої етіології, тиреосупресивне лікування, клінічний гіпотиреоз, тиреотоксикоз, запальні захворювання, декомпенсація цукрового діабету, ХХН IV ст.

Діагностику ФП, СН здійснювали згідно з клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим із фібриляцією передсердь, серцевою недостатністю затвердженими наказом МОЗ України від 03.07.2006 №436 та згідно з Рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності 2021 року [17].

Для визначення сироваткового рівня тиреотропного гормону (ТТГ) (діапазон норми - 0,3-4,0 мМО/л), вільного T_3 ($T_{3в}$) (діапазон норми - 2,5-5,8 пмоль/л) та вільного T_4 ($T_{4в}$) (діапазон норми - 10-25 пмоль/л), глюкози крові (діапазон норми - 4 -5,5 ммоль/л), глікованого гемоглобіну (норма - до 5,6%) використовували набори реактивів («ТТГ-ИФА», «св T_4 -ИФА» та «св T_3 -ИФА» компанії «Хема», Україна).

Для визначення сироваткового рівня Галектину-3 (діапазон визначення (0,156 - 10,0) нг/мл), ST-2 (діапазон визначення (12,5 - 250,0) нг/мл), BNP (діапазон норми - (30 - 2500) пг/мл), NT-proBNP (діапазон визначення (10 - 35000) пг/мл), використовували набори реактивів («Human Gal3(Galactin-3) ELISA Kit» (FineTest®), «ST2 Rapid Test» (Aspect-PLUS®), «BNP Rapid test» (NanoEnTek) та «IF1002» (GP Getein®), відповідно). Імуноферментні дослідження виконали на приладі «Напівавтоматичний імуноферментний аналізатор «Immunochem-2100» (High technology, США). Розраховували співвідношення: ST-2 / Галектин-3 (УО), NT-proBNP / BNP (УО), NT-proBNP / ST-2 (УО) та NT-proBNP / Галектин-3 (УО).

Інструментальні методи включали електрокардіографію (ЕКГ), добове моніторування ЕКГ, ехокардіографію (ЕхоКГ).

ЕКГ у стані спокою рестрували у 12 стандартних

відведеннях за допомогою електрокардіографа «Electrokardiograph, ECG 8820G» (Німеччина).

Доплер-ехокардіоскопічне дослідження виконали за допомогою ультразвукової діагностичної системи «CARIS-PLUS» («Biomedice», Італія). Визначали кінцево-діастолічний і кінцево-систоличний розміри (КДР та КСР відповідно) лівого шлуночка (ЛШ), товщину міжшлуночкової перегородки (МШП) та задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ), діаметр лівого передсердя (ЛП), правого шлуночка (ПШ) та інші параметри. Розраховували кінцево-діастолічний об'єм ЛШ (КДО), кінцево-систоличний об'єм ЛШ (КСО), кінцево-діастолічний індекс (КДІ) ЛШ, кінцево-систоличний індекс (КСІ) ЛШ, фракцію викиду ЛШ (ФВ ЛШ), масу міокарда ЛШ (ММ ЛШ) та її індекс (ІММ ЛШ).

Протягом 1 року проводили спостереження за хворими, враховували наявність ПГ з приводу декомпенсації СН (чи внутрішньовенне застосування петльових діуретиків за призначенням кардіолога). Враховували смертність.

Статистичний аналіз. Аналіз нормальності розподілу показників виконали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Дані наведені як медіана (Me) й інтерквартильний діапазон [25-75] (розподіл даних відрізнявся від нормального). Кількісні показники порівнювали за допомогою непараметричного критерію - Манна-Уїтні. При необхідності порівняння значень показника одночасно у трьох і більше групах використовувався дисперсійний аналіз з визначенням коефіцієнта Фішера (F). Різницю серед частот ознак у групах оцінювали за критерієм χ^2 Пірсона (з поправкою Йейтса при кількості ознак менше ніж 10). Розраховували відношення шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (ДІ), а також достовірності частотного розподілу за критерієм χ^2 з поправкою Мантеля-Хенцеля. Різницю між значеннями вважали статистично вірогідною при рівні критерію значущості $p < 0,05$. Для визначення прогностичних рівнів сироваткових біомаркерів та їх співвідношень, використовували ROC-аналіз. Здійснювали парне порівняння параметрів ROC-аналізу для різних величин. Статистичну обробку проводили за допомогою програм «Statistica for Windows Release 10.0» та MedCalc® (Statistical Software version 22.020 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024) SN: CN1WY-V5Q8-CQZC-MSKR-11HM-GVQ1D).

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз даних продемонстрував, що пацієнти із несприятливим перебігом СН (повторна госпіталізація), порівняно з хворими II групи, частіше мали III ФК за NYHA (у 85,5%) та IV ФК (у 14,5%), проти 33,3% та 4,1%, відповідно ($p = 0,0001$); вищу ЧСС ($107,0 [98,0 - 123,5]$ хв⁻¹, проти $101,4 [90,0 - 117,0]$ хв⁻¹, при $p = 0,041$). Хворі на СН із ПГ протягом року, порівняно з групою пацієнтів із сприятливим перебігом патології, мали вищі рівні: галектину-3 (на 11,1%, при $p = 0,0001$), NT-proBNP (на 31,8%, при $p = 0,001$), більші значення співвідношень NT-proBNP / BNP (на 40,6%, при $p = 0,0001$) та NT-proBNP / ST-2

Оригінальні дослідження

(на 21,1 %, при $p = 0,002$), але меншу величину співвідношення ST-2/Галектин-3 (на 9,3 %, при $p = 0,0001$). Більша частка хворих із СН і ПГ мали супутній ЦД (45,3 %, проти 9,6 %, при $\chi^2 = 65,72$; $p = 0,0001$) та ФП (на 21,6 %, при $\chi^2 = 5,34$; $p = 0,021$), порівняно з

пацієнтами без ПГ. Імовірно великим відсотком хворих із ЦД, можливо пояснити й вищий рівень глікемії натще у хворих із ПГ (6,5 [5,5 – 7,0] ммоль/л, проти 5,7 [5,4 – 6,2] ммоль/л, при $p = 0,001$) (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика груп хворих із несприятливим перебігом СН

Показник, вимірювання	одиниці	Групи хворих на СН (n = 398)		χ^2 ; p
		Без ПГ (n = 219)	Із ПГ (n = 179)	
1		2	3	4
Вік, роки		58,0 [54,0 – 67,0]	58,0 [53,0 – 68,0]	> 0,05
Стать: - жінки, n (%)		114 (46,9)	84 (46,9)	1,04
- чоловіки, n (%)		105 (47,9)	95 (53,1)	> 0,05
ФК NYHA: II, n (%)		137 (62,6)	0	171,29
III, n (%)		73 (33,3)	153 (85,5)	0,0001
IV, n (%)		9 (4,1)	26 (14,5)	
САТ, мм рт. ст.		140,0 [125,0 – 150,0]	135,0 [120,0 – 147,0]	> 0,05
ДАТ, мм рт. ст.		80,0 [75,0 – 80,0]	80,0 [75,0 – 80,0]	> 0,05
ЧСС, хв ⁻¹		101,4 [90,0 – 117,0]	107,0 [98,0 – 123,5]	0,041
ІМТ, кг/м ²		29,0 [26,1 – 30,4]	28,0 [26,1 – 30,4]	> 0,05
K ⁺ , ммоль/л		3,5 [3,4 – 3,8]	3,5 [3,4 – 3,8]	> 0,05
Na ⁺ , ммоль/л		139,1 [136,5 – 144,4]	140,5 [137,2 – 144,5]	> 0,05
T _{зв} , пмоль/л		2,7 [2,4 – 3,5]	2,7 [2,4 – 3,4]	> 0,05
T _{зв} , пмоль/л		14,5 [11,0 – 16,5]	14,4 [11,2 – 16,5]	> 0,05
ТТГ, мМО/л		1,4 [0,9 – 2,3]	1,6 [1,0 – 2,6]	> 0,05
Глюкоза, ммоль/л		5,7 [5,4 – 6,2]	6,5 [5,5 – 7,0]	0,001
Глікований гемоглобін, %		5,5 [5,0 – 6,0]	5,5 [5,2 – 6,0]	> 0,05
Креатинін крові, кмоль/л		97,5 [77,5 – 123,7]	98,7 [68,7 – 123,5]	> 0,05
Галектин-3, нг/мл		1,8 [1,2 – 2,1]	2,0 [1,5 – 2,8]	0,0001
ST-2, нг/мл		41,8 [38,2 – 47,2]	42,9 [37,0 – 47,3]	> 0,05
ST-2/Галектин-3, УО		23,6 [19,7 – 36,1]	21,4 [14,4 – 28,1]	0,0001
BNP, пг/мл		90,5 [81,5 – 92,5]	90,5 [80,6 – 90,8]	> 0,05
NT-proBNP, пг/мл		724,0 [227,5 – 1664,0]	941,2 [436,0 – 2180,1]	0,001
NT-proBNP / BNP, УО		7,43 [2,78 – 18,35]	10,45 [4,86 – 23,66]	0,0001
NT-proBNP / ST-2, УО		17,35 [4,86 – 33,16]	21,87 [9,77 – 48,38]	0,002
NT-proBNP / Галектин-3, УО		422,80 [119,89 – 1123,94]	386,00 [238,87 – 890,75]	> 0,05
ШЕ, компл/доба		500,0 [300,0 – 1970,0]	550,0 [200,0 – 2000,0]	> 0,05
Спарені ШЕ, пар/доба		10,0 [6,0 – 25,0]	15,0 [6,0 – 25,0]	> 0,05
КДР, см		6,2 [5,9 – 6,3]	6,3 [5,8 – 6,4]	> 0,05
КДІ, мл/м ²		62,8 [58,4 – 66,5]	61,9 [58,4 – 65,8]	> 0,05
КСР, см		4,8 [4,0 – 5,0]	4,8 [4,2 – 5,0]	> 0,05
КСІ, мл/м ²		36,1 [28,7 – 40,0]	34,2 [58,4 – 65,8]	> 0,05
ФВ, %		41,1 [37,1 – 49,7]	46,5 [39,9 – 51,5]	> 0,05
ІММ, г/м ²		111,1 [109,5 – 136,4]	116,2 [109,6 – 130,8]	> 0,05
ЛП, см		4,2 [4,0 – 4,3]	4,2 [4,0 – 4,3]	> 0,05
ПШ, см		2,8 [2,7 – 3,9]	2,8 [2,7 – 3,0]	> 0,05
ПП, см		4,8 [4,7 – 5,2]	4,8 [5,0 – 5,2]	> 0,05
ФВ _{<40%} , n (%)		100 (45,7)	67 (37,4)	2,7;> 0,05
ФВ _{41-49%} , n (%)		66 (30,1)	67 (37,4)	2,36;> 0,05
ФВ _{≥50%} , n (%)		53 (24,2)	45 (25,1)	0,047;> 0,05
Ожиріння, n (%)		84 (38,4)	57 (31,8)	1,83;> 0,05
Передожиріння, n (%)		110 (50,2)	107 (59,8)	3,62; 0,057
ЦД 2-й тип, n (%)		21 (9,6)	81 (45,3)	65,72; 0,0001
ФП, n (%)		113 (51,6)	113 (63,1)	5,34; 0,021
Смерть, n (%)		7 (3,2)	20 (11,2)	9,91; 0,002

У пацієнтів із СН та ПГ був вищим ризик смерті протягом року (ВШ = 3,81 (1,57–9,23), $\chi^2 = 9,91$; $p = 0,002$).

ROC-аналіз продемонстрував, що ризик ПГ хворих на СН із приводу декомпенсації зростає при досягненні оптимальної точки розподілу для сироваткового рівня NT-proBNP > 652,6 пг/мл (чутливість – 68,72 %, специфічність – 49,32 %, $p = 0,0008$) та співвідношень: ST-2/Галектин-3 $\leq 17,95$ УО (чутливість – 45,81 %, специфічність – 85,84 %, $p = 0,0001$); NT-proBNP / BNP > 10,17 УО (чутливість – 55,31 %, специфічність – 67,12 %, $p = 0,0001$) й NT-proBNP / ST-2 > 13,79 УО (чутливість – 70,95 %, специфічність – 47,95 %, $p = 0,002$) (табл. 2).

Проведено порівняння площ ROC кривих, щодо статистичної значущості різниці між NT-proBNP, ST-2/Галектин-3, NT-proBNP / BNP та NT-proBNP / ST-2, у прогнозуванні ПГ хворих на СН протягом року спостереження.

Аналіз продемонстрував, що площа під ROC-кривою співвідношення NT-proBNP / BNP є найбільшою, порівнюючи до таких у NT-proBNP та NT-proBNP / ST-2 (0,608, проти 0,596 та 0,588, відповідно; $p = 0,0008$ та 0,0009, відповідно). Площа під ROC-кривими співвідношень NT-proBNP / ST-2 та значення NT-proBNP вірогідно не відрізнялися поміж собою (табл. 3).

Таблиця 2

Прогностична цінність сироваткових рівнів біомаркерів та їх співвідношень у хворих на СН, щодо повторної госпіталізації (ROC-аналіз)

Показник, вимірювання	одиниці	Точка поділу (cut-off value)	Площа під кривою (AUC)	95 % ДІ	Чутливість, %	Специфічність, %	p
BNP, пг/мл		> 92,8	0,546	0,495 – 0,592	89,94	22,37	> 0,05
NT-proBNP, г/мл		> 652,6	0,596	0,546 – 0,644	68,72	49,32	0,0008
ST-2, нг/мл		> 43,04	0,521	0,470 – 0,571	46,93	62,10	> 0,05
Галектин-3, нг/мл		> 0,98	0,505	0,455 – 0,556	47,49	65,75	> 0,05
ST-2 / Галектин-3, УО		$\leq 17,95$	0,643	0,594 – 0,690	45,81	85,84	0,0001
NT-proBNP / BNP, УО		> 10,17	0,608	0,558 – 0,656	55,31	67,12	0,0001
NT-proBNP / ST-2, УО		> 13,79	0,588	0,538 – 0,637	70,95	47,95	0,002
NT-proBNP / Галектин-3, УО		>149,07	0,515	0,465 – 0,565	87,15	30,14	> 0,05

Таблиця 3

Порівняння прогностичної цінності сироваткових рівнів біомаркерів та їх співвідношень у хворих на СН, щодо ПГ (ROC-криві)

Показник, одиниці вимірювання	Площа під кривою (AUC)	Різниця площ	z	P
NT-proBNP, пг/мл	0,596 [0,546 – 0,644]	0,047 [0,025 – 0,120]	1,28	> 0,05
ST-2 / Галектин-3, УО	0,643 [0,594 – 0,690]			
NT-proBNP, пг/мл	0,596 [0,546 – 0,644]	0,013 [0,005 – 0,020]	3,34	0,0008
NT-proBNP / BNP, УО	0,608 [0,558 – 0,656]			
NT-proBNP, пг/мл	0,596 [0,546 – 0,644]	0,007 [0,002 – 0,016]	1,59	> 0,05
NT-proBNP / ST-2, УО	0,588 [0,538 – 0,637]			
NT-proBNP / BNP, УО	0,608 [0,558 – 0,656]	0,035 [0,038 – 0,108]	0,93	> 0,05
ST-2 / Галектин-3, УО	0,643 [0,594 – 0,690]			
NT-proBNP / ST-2, УО	0,588 [0,538 – 0,637]	0,037 [0,019 – 0,128]	1,46	> 0,05
ST-2 / Галектин-3, УО	0,643 [0,594 – 0,690]			
NT-proBNP / ST-2, УО	0,588 [0,538 – 0,637]	0,020 [0,009 – 0,032]	3,34	0,0009
NT-proBNP / BNP, УО	0,608 [0,558 – 0,656]			
NT-proBNP / ST-2, УО	0,588 [0,538 – 0,637]	0,047 [0,026 – 0,121]	1,26	> 0,05
NT-proBNP, пг/мл	0,596 [0,546 – 0,644]			

Таким чином, найбільше прогностичне значення, щодо ПГ протягом 1 року у хворих на СН має рівень NT-proBNP / BNP > 10,17 УО (чутливість - 55,31 %, специфічність - 67,12 %, при $p = 0,0001$).

Рівень ST-2 > 41,37 нг/мл є прогностично-значущим, щодо однорічної смерті хворих на СН (чутливість - 77,78 %, специфічність - 48,25 %, при $p = 0,044$) (табл. 4).

Дотепер чинні клінічні рекомендації Європейського товариства кардіологів (ECS) [17] й об'єднані рекомендації Американських коледжів кардіологів, Американської асоціації серця, Асоціації фахівців з серцевої недостатності (ACC/AHA/HFSA) [9] припускають можливість використання у рутинній клінічній практиці досить обмежену кількість біологічних маркерів, які позитивно

Оригінальні дослідження

Таблиця 4

Прогностична цінність рівнів біомаркерів та їх співвідношень у хворих на СН, щодо однорічної смерті (ROC-аналіз)

Показник, одиниці вимірювання	Точка поділу (cut-off value)	Площа під кривою (AUC)	95 % ДІ	Чутливість, %	Специфічність, %	P
BNP, пг/мл	> 90,5	0,559	0,509 – 0,609	74,07	43,67	> 0,05
NT-proBNP, пг/мл	> 2732	0,556	0,506 – 0,606	29,63	92,99	> 0,05
ST-2, нг/мл	> 41,37	0,605	0,555 – 0,654	77,78	48,25	0,044
Галектин-3, нг/мл	> 2,90	0,595	0,545 – 0,644	25,93	92,72	> 0,05
ST-2 /Галектин-3, УО	≤ 30,68	0,580	0,530 – 0,629	92,59	27,22	> 0,05
NT-proBNP /BNP, УО	> 33,90	0,571	0,521 – 0,620	29,63	92,99	> 0,05
NT-proBNP /ST-2, УО	> 58,66	0,541	0,491 – 0,591	29,63	88,41	> 0,05
NT-proBNP /Галектин-3, УО	≤ 311,46	0,530	0,480 – 0,580	51,85	61,73	> 0,05

зарекомендували себе при проведенні великих рандомізованих контрольованих досліджень у пацієнтів із СН або високим ризиком її маніфестації.

Існують докази поліпшення рівня первинної діагностики гострої та хронічної СН, стратифікації ризику виникнення і/або прогресування патології та поліпшення прогнозу пацієнтів при врахуванні рівнів маркерів біомеханічного стресу (натрійуретичні пептиди), міокардіального фіброзу (галектин-3, ST2) [9].

У дослідженні ValHeFT therapeutic trial (Valsartan Heart Failure Trial) вміст BNP і NT-proBNP залишалися незалежними предикторами загальної смерті, кардіоваскулярної смерті та невідкладної госпіталізації хворих на СН зі зниженою ФВ ЛШ після корекції за віком, статтю, коморбідними станами та біохімічними показниками [16]. У дослідженні I-PRESERVE підвищення циркулюючого вмісту NT-proBNP у хворих на СН зі збереженою ФВ ЛШ було предиктором смертельних клінічних наслідків і повторної госпіталізації [4]. У субдослідженні PARADIGM trial (A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Active-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Enalapril on Morbidity and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction) встановлено, що у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ ЛШ вхідним рівнем NT-proBNP понад 1000 пг/мл (n=51292) падіння концентрації NT-proBNP нижче 1000 пг/мл внаслідок лікування призводило до 59% зменшення смертності та ПГ, порівняно з пацієнтами, у яких вміст NT-proBNP залишався стабільним [20].

Дослідження, у яких вивчався ефект терапії СН, що була контрольована рівнем BNP, зазвичай давали нейтральні результати, але значне зниження плазмового вмісту NT-proBNP (20% та більше) супроводжувалось поліпшенням клінічного стану, зниженням ризику ПГ і поліпшенням прогнозу [3]. У дослідженнях PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease) та STOP-HF

(The St Vincent's Screening to Prevent Heart Failure) продемонстровано, що визначення ініціального рівня BNP сприяє ефективній превенції виникнення дисфункції ЛШ або маніфестної СН [15, 11].

Підвищення експресії галектину-3 виявляється при гострій/гостро декомпенсованій СН незалежно від її фенотипу й етіології [9]. Разом із тим, у загальній популяції надмірний рівень галектину-3 зазвичай детектується у пацієнтів із кардіоваскулярними захворюваннями та високим ризиком маніфестації СН [8].

Дослідження продемонстрували, що при СН концентрація галектину-3 в периферичній крові позитивно корелює із рівнем NT-proBNP, сироватковими маркерами екстрацелюлярного ремоделювання (амінотермінальний пропептид проколагену типу I і III типу, матриксна металопротеїназа (ММП)-2, тканинний інгібітор ММП-1) і негативно – зі швидкістю клубочкової фільтрації [8]. Однак взаємозв'язок між галектином-3, віком пацієнтів і циркулюючим пулом кардіальних тропонінів не виявлено [6].

Інші дослідники припускають, що хоча експресія галектину-3 зростає пропорційно важкості СН, діагностична цінність NTpro-BNP виявилася кращою за таку, що встановлено для галектину-3 [14]. Навпаки, прогностична цінність короткострокового прогнозу з урахуванням всіх випадків ПГ внаслідок прогресування СН, величини загальної та кардіоваскулярної смерті для галектину-3 виявилася вищою порівняно з такою у NTpro-BNP [1]. Припускається, що комбіноване визначення BNP та галектину-3 у хворих на СН може точніше відображати ризик смерті, ніж кожен із цих біомаркерів окремо [2].

Важливо, що в порівнянні з іншими біологічними маркерами, включаючи BNP, галектин-3, фактор росту та диференціювання-15, ST2 відрізняється найменшою біологічною варіабельністю [13]. Вміст sST2, вищий за 35 нг/мл, зберігає своє прогностичне значення щодо загальної смерті, кардіоваскулярної смерті та ризику госпіталізації внаслідок СН незалежно від етіології та

фенотипу СН [19]. Разом із тим, рівень ST2 при виписці пацієнтів із СН зі стаціонару (після досягнення еуволемічного стану та клінічної стабілізації) має вищий предикторний потенціал для ПГ, ніж концентрація ST2 у день госпіталізації [12]. Хоча обидва біологічні маркери фіброзу (галектин-3 і ST2) є предикторами клінічних подій, пов'язаними зі СН (повторні госпіталізації, декомпенсація та смерть), пряме зіставлення ST2 та галектину-3 показує переваги ST2 перед останнім [13].

Висновки

1. У хворих на серцеву недостатність ішемічного генезу, які мали повторну госпіталізацію протягом року спостереження, порівняно з пацієнтами зі сприятливим короткотерміновим перебігом патології серця, частіше реєструється III та IV ФК за NYHA, цукровий діабет та постійна форма фібриляції

передсердь; вищі ЧСС, сироваткові рівні галектину-3 (на 11,1 %), NT-proBNP (на 31,8 %), більші значення співвідношень NT-proBNP / BNP (на 40,6 %) та NT-proBNP / ST-2 (на 21,1 %), але менша величина співвідношення ST-2 / Галектин-3 (на 9,3 %), а також вищий ризик смерті протягом одного року (ВШ = 3,81).

2. Ризик повторної госпіталізації зростає при досягненні рівня NT-proBNP > 652,6 пг/мл та співвідношень: ST-2/Галектин-3 ≤ 17,95 УО, NT-proBNP / BNP > 10,17 УО й NT-proBNP / ST-2 > 13,79 УО. Рівень ST-2 > 41,37 нг/мл є прогностично-значущим, щодо однорічної смерті хворих протягом року.

3. Співвідношення NT-proBNP / BNP має більшу прогностичну значущість, порівняно з NT-proBNP та NT-proBNP / ST-2

References

1. Ahmad T, Fiuzat M, Neely B, Neely ML, Pencina MJ, Kraus WE, et al. Biomarkers of myocardial stress and fibrosis as predictors of mode of death in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014;2(3):260-68. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.12.004.
2. Ahmad T, Fiuzat M, Pencina MJ, Geller NL, Zannad F, Cleland JG, et al. Charting a roadmap for heart failure biomarker studies. *JACC Heart Fail.* 2014;2(5):477-88. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.02.005.
3. Allen LA, Matlock DD, Shetterly SM, Xu S, Levy WC, Portalupi LB, et al. Use of risk models to predict death in the next year among individual ambulatory patients with heart failure. *JAMA Cardiol.* 2017;2(4):435-41.
4. Anand IS, Rector TS, Cleland JG, Kuskowski M, McKelvie RS, Persson H, et al. Prognostic value of baseline plasma aminoterminal pro-brain Natriuretic peptide and its interactions with Irbesartan treatment effects in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the I-PRESERVE Trial. *Circ Heart Fail.* 2011;4:569-77. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.962654.
5. Bayes-Genis A, Barallat J, Richards AM. A test in context. Nephrylsin: function, inhibition and biomarker. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(6):639-53. doi: 10.1016/j.jacc.2016.04.060.
6. Berezin A, Kremzer A, Samura T, Martovitskaya YV, Berezina TA, Zulli A, et al. The utility of biomarker risk prediction score in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2015;36(1):509-47.
7. Berezin AE. Up-to-date clinical approaches of biomarkers' use in heart failure. *Biomed Res Ther.* 2017;4(6):1341-70.
8. Billebeau G, Vodovar N, Sadoune M, Launay J-M, Beauvais F, Cohen-Solal A, et al. Effects of a cardiac rehabilitation programme on plasma cardiac biomarkers in patients with chronic heart failure. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(11):1127-35. DOI: 10.1177/2047487317705488.
9. Boulogne M, Sadoune M, Launay JM, Baudet M, Cohen-Solal A, Logeart D, et al. Inflammation versus mechanical stretch biomarkers over time in acutely decompensated heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2017;226:53-9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.10.038.
10. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation.* 2019;140(7):294-324. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000691.
11. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H, Francesconi C, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(15):1365-72. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.069.
12. Januzzi JL, Mebazaa A, Di Somma S. ST2 and prognosis in acutely decompensated heart failure: the International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol.* 2015;115(7):26-31. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.037.
13. Januzzi JL Jr, Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(7):607-13. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.05.014.
14. Karayannis G, Triposkiadis F, Skoularigis J, Georgoulis P, Butler J, Giamouzis G. The emerging role of Galectin-3 and ST2 in heart failure: practical considerations and pitfalls using novel biomarkers. *Curr Heart Fail Rep.* 2013;10(4):441-49. DOI: 10.1007/s11897-013-0169-1.
15. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA.* 2013;310(1):66-74. DOI: 10.1001/jama.2013.7588.
16. Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and aminoterminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) Data. *Clin Chem.* 2006;52(8):1528-38. DOI: 10.1373/clinchem.2006.069575.
17. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
18. Pyvovar S, Rudyk IS, Medentseva OO. Influence of low triiodothyronine syndrome on the course of heart failure in patients with a history of myocardial infarction. *European Journal of Heart Failure.* 2020;22(1):55-6. DOI: 10.1002/ejhf.1963.

Оригінальні дослідження

19. Tang WH, Wu Y, Grodin JL, Hsu AP, Hernandez AF, Butler J, et al. Prognostic Value of Baseline and Changes in Circulating Soluble ST2 Levels and the Effects of Nesiritide in Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2016;4(1):68-77. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.07.015.

20. Wettersten N, Maisel AS. Biomarkers for Heart Failure: An Update for Practitioners of Internal Medicine. *Am J Med.* 2016;129(6):560-67. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.01.013.

21. Zile MR, Claggert BL, Prescott MF, McMurray JGV, Packer M, Rouleau JL, et al. Prognostic implications of changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(22):2425-36. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.931.

Відомості про авторів

Кулаєць Н.М. – докторант кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства, Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна, ORCID ID: 0000-0003-1778-8431.

Information about the author

Kulaiets N.M. – Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Internal Medicine № 2 and Nursing, Ivano-Frankivsk, Ukraine, ORCID ID: 0000-0003-1778-8431.

Надійшла до редакції 20.05.24

Рецензент – проф. Федів О.І.

© Н.М. Кулаєць, 2024