

Копьева Кристина Васильевна

**Роль ST2 в прогнозировании развития сердечно-сосудистых осложнений и
выборе стратегии терапии у больных хронической сердечной
недостаточностью ишемического генеза с и без нарушений углеводного
обмена**

14.01.05 – кардиология (медицинские науки)

14.01.04 – внутренние болезни (медицинские науки)

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск - 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный деятель науки РФ

Тепляков Александр Трофимович

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Гракова Елена Викторовна

Официальные оппоненты:

Груздева Ольга Викторовна

доктор медицинских наук, заведующая лабораторией исследований гемостаза
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", лаборатория исследований гемостаза, заведующая

Семенова Юлия Владимировна

доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического Агентства», Северская клиническая больница, консультативно-диагностический центр №2, отделение первичной специализированной медицинской помощи, заведующая

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Защита состоится «___» _____ 2018 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии по адресу г. Томск, ул. Киевская 111а

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 201__ года

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук, профессор

Ворожцова Ирина Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Одной из наиболее частых причин госпитализаций, инвалидизации и смертности трудоспособного населения экономически развитых стран является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), распространенность которой увеличивается, приобретая черты неинфекционной пандемии в связи со старением населения, нездоровым образом жизни, повышением выживаемости пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе с инфарктом миокарда (ИМ), и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (В.Н. Ларина, 2016).

В последние десятилетия активно изучаются перспективные возможности применения биомаркерной стратегии ранней диагностики кардиоваскулярной патологии. Известно, что «золотым стандартом» для диагностики сердечной недостаточности (СН) являются натрийуретический пептид В-типа (BNP) и N-терминальный пептид BNP (NT-proBNP). Однако, хотя BNP/NT-proBNP и вошли «золотым стандартом» в клиническую практику, зарекомендовав себя маркерами миокардиального стресса или дисфункции миокарда (М. Shimpо, 2004; М. S. Sabatine, 2008), их применение не может отражать все пути развития и прогрессирования ХСН. В последние годы внимание исследователей сфокусировано на изучении прогностической роли таких новых маркеров, как ST2 и галектин-3 (R. A. de Boer, 2009; Н. В. Федорова, 2018). При этом современными требованиями к оценке риска являются максимальная индивидуализация и точность (D. Ginnessi, 2011).

ST2 экспрессируется в сердце в ответ на патологические изменения, вызванные хроническими заболеваниями и/или острыми повреждениями, и отражает процесс ремоделирования желудочков и фиброз сердца (М. М. Ciccone, 2013; D. Gruson, 2014). В ряде исследований установлена прогностическая ценность растворимого ST2 (sST2) у больных с декомпенсированной СН (S. Manzano-Fernández, 2011; K. Wojtczak-Soska, 2013; T. Mueller, 2013). В работах Т. Breidhardt (2013) и Н. В. Alan (2013) показано, что измерение данного биомаркера может быть полезным для длительного мониторинга ХСН.

Таким образом, несмотря на успехи, достигнутые в изучении роли биомаркеров ХСН, к настоящему времени остается множество неоднозначных результатов, а также нерешенных вопросов, касающихся повышения эффективности диагностики, лечения, улучшения качества жизни и выживаемости больных ИБС с ХСН, которые требуют более детального анализа. Вместе с тем, в доступной литературе работ по прогностической роли «новых» биомаркеров в отношении стратификации риска развития

рестенозирования коронарных стентов и/или шунтов, а также прогрессирования атеросклероза у больных ИБС с ХСН, явно недостаточно, а результаты этих исследований довольно противоречивы.

Цель исследования: Разработать подход к ранней персонифицированной стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) и повышению эффективности вторичной профилактики ишемического и/или постинфарктного ремоделирования у больных ИБС с ХСН, перенесших реваскуляризацию миокарда, на основании изучения растворимого ST2.

Задачи исследования:

1. Изучить роль sST2 в стратификации риска развития неблагоприятных СССР у больных ИБС с I-III ФК ХСН (NYHA) с сохраненной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в течение 12 месяцев после выполнения реваскуляризации миокарда.

2. Оценить взаимосвязь уровня sST2 с эхокардиографическими параметрами ремоделирования ЛЖ и изучить возможности их комбинированного использования для стратификации характера течения и тяжести ХСН у больных с сохраненной ФВ ЛЖ с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией миокарда.

3. Изучить значимость серийного измерения sST2 в покое и после физической нагрузки (сразу по окончании теста 6-минутной ходьбы (ТШХ)) для стратификации риска развития неблагоприятных СССР у больных ИБС с I-III ФК ХСН (NYHA) со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ.

4. Оценить прогностическую значимость комбинированного использования sST2 и NT-proBNP в оценке риска развития неблагоприятных СССР у больных ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ после выполнения реваскуляризации миокарда.

5. Изучить роль sST2 в стратификации риска развития неблагоприятных СССР у больных ИБС с I-III ФК ХСН (NYHA), ассоциированной с нарушениями углеводного обмена (сахарным диабетом (СД) 2 типа и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ)).

6. Оценить роль sST2 в качестве мишени для терапии β -адреноблокаторами (β -ББ) у больных ИБС с I-III ФК ХСН (NYHA) с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ в течение 12 месяцев после реваскуляризации миокарда.

Научная новизна исследования

Впервые на основе 12-месячного проспективного исследования изучены подходы к ранней персонифицированной стратификации риска развития неблагоприятных СССР с использованием комплексной биомаркерной стратегии

у больных ИБС с ХСН, имеющих исключительно высокий риск осложнений после реваскуляризации миокарда.

Установлены новые научные данные, характеризующие важную роль sST2 в патогенезе ишемического ремоделирования и характера течения ХСН у больных ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда. Показано, что у больных ИБС с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ уровни sST2 коррелируют с параметрами структурно-функционального состояния ЛЖ.

Установлено, что у больных ИБС с ХСН вне зависимости от ФВ ЛЖ повышенный уровень sST2 является предиктором развития неблагоприятных ССС в течение 12 месяцев наблюдения. Впервые установлено значение sST2 после физической нагрузки (сразу по окончании ТШХ), которое обладает большей прогностической значимостью в отношении развития неблагоприятных ССС по сравнению с уровнем sST2 в покое.

Получены новые данные об эффективности комбинированной терапии с использованием β -ББ в дозах, эквивалентных >50 мг/сутки метапролола сукцината, у больных ИБС с ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ после реваскуляризации миокарда, направленной на предотвращение развития неблагоприятных ССС. Использование выше-указанных доз β -ББ у больных с исходной гиперэкспрессией sST2 позволяет достичь снижения уровня данного биомаркера в сыворотке крови и регресса показателей ишемической дисфункции ЛЖ.

Впервые установлено, что у больных ХСН ишемической этиологии с наличием нарушения углеводного обмена (НУО) содержание sST2 значительно превышает концентрацию такового в сыворотке крови пациентов без НУО, однако в подгруппах больных с НТГ и СД 2 типа уровни sST2 не различаются. Показано, что гиперэкспрессия sST2 в группе пациентов с НУО ассоциируется с более высокой частотой наступления неблагоприятных ССС в течение 12 месяцев проспективного наблюдения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан и предложен к применению подход раннего персонализированного прогнозирования неблагоприятного течения сердечно-сосудистой патологии с использованием комплексной биомаркерной стратегии у больных ИБС с ХСН, имеющих исключительно высокий риск осложнений после реваскуляризации миокарда.

Определены критерии комплексной оценки постинфарктного и/или ишемического ремоделирования миокарда ЛЖ с определением sST2 и оценки эхокардиографических параметров структурно-функционального состояния ЛЖ.

Установлена роль sST2 в оценке риска развития неблагоприятных CCC в течение 12 месяцев наблюдения, что позволяет в дополнение к объективным клиническим критериям выделять группы пациентов с повышенным риском развития кардиоваскулярных осложнений.

Для стратификации риска развития неблагоприятных CCC у больных ИБС с ХСН с промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ разработан и предложен к применению подход по определению sST2 после проведения ТШХ.

Определена и рекомендована к практическому применению эффективная терапия β -ББ в дозах, эквивалентных >50 мг/сутки метапролола сукцината, у больных ИБС с ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ и гиперэкспрессией sST2, перенесших реваскуляризацию миокарда, направленную на предотвращение развития неблагоприятных CCC.

Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели проведено исследование, включающее несколько этапов. На первом этапе была изучена отечественная и зарубежная литература, посвященная данной тематике.

За время наблюдения обследовано 118 пациентов. Основной задачей второго этапа являлась оценка роли sST2 у больных ИБС с ХСН в стратификации риска развития неблагоприятных CCC по данным 12-месячного проспективного наблюдения. У 35 больных ИБС с ХСН с промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ проводилась оценка прогностической значимости уровней растворимого ST2 после физической нагрузки (по окончании ТШХ), еще у 53 больных с ХСН ишемического генеза, ассоциированной с НУО, оценивалась прогностическая значимость sST2.

На третьем этапе исследования оценивали влияние фармакологической терапии β -ББ на уровни sST2 и прогрессирование ХСН в течение 12 месяцев наблюдения. Проводилась статистическая обработка результатов проведенного исследования.

Положения, выносимые на защиту:

1. У больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью I–III функционального класса (NYHA) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка уровень растворимой изоформы ST2 коррелирует с показателями структурно-функционального состояния левого желудочка и параметрами миокардиального стресса и ишемического ремоделирования миокарда.

2. У больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью I–III функционального класса (NYHA) вне зависимости от фракции выброса левого желудочка, повышенный уровень растворимой

изоформы ST2 является предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев проспективного наблюдения, при этом у больных с сохраненной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка, перенесших реваскуляризацию миокарда, комбинированное использование биохимических маркеров NT-proBNP и растворимого ST2 обладает большей чувствительностью и специфичностью в отношении прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев проспективного наблюдения по сравнению с мономаркерной моделью.

3. Установлено, что у больных хронической сердечной недостаточностью I–III функционального класса (NYHA) ишемического генеза и с нарушением углеводного обмена (сахарный диабет 2-го типа и нарушение толерантности к глюкозе) диагностируются более высокие уровни растворимого ST2, что ассоциируется с более высокой частотой наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев проспективного наблюдения по сравнению с пациентами без нарушения обмена углеводов.

4. У больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью I–III функционального класса (NYHA) с промежуточной и сниженной фракцией выброса левого желудочка содержание в крови растворимого ST2, определяемого после физической нагрузки (по окончании теста 6-минутной ходьбы), обладает большей чувствительностью и специфичностью в отношении прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12-месяцев наблюдения по сравнению с уровнем растворимого ST2 в покое.

5. У больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью I–III функционального класса (NYHA) с сохраненной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка, перенесших реваскуляризацию миокарда, уровень растворимой изоформы ST2 в течение 12-месяцев проспективного наблюдения дозозависимо снижается на фоне терапии бета-блокаторами. Абсолютное преимущество терапии бета-блокаторами в дозах, эквивалентных >50 мг/сутки мета-пролола сукцината мг/сутки, проявляется в виде снижения содержания растворимого ST2 и развития обратного ремоделирования у пациентов с исходным уровнем растворимой изоформы ST2 >35 нг/мл.

Степень достоверности результатов

О достоверности результатов диссертационного исследования свидетельствует достаточная выборка больных (общий объем исследуемой выборки составил 118 человек), применение современных методов исследований, непосредственное участие соискателя в получении исходных данных,

использование адекватных методов статистического анализа, что обеспечивает достаточную объективность и достоверность результатов.

Апробация материалов диссертации

Материалы диссертации доложены и обсуждены на конгрессе «Здрав2016. II Конгресс. «Здравоохранение России. Технологии опережающего развития» (Томск, 2016), VIII международном конгрессе кардиологов (Тюмень, 2017), II Российском форуме по сердечной недостаточности и заболеваниям миокарда (Томск, 2017), научно-практической конференции «Современная эндокринология на пересечении науки и практики» (Томск, 2017), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «актуальные проблемы дислипидемий и атеросклероза» (Кемерово, 2017), Всероссийском конгрессе по сердечной недостаточности (Москва, 2017), Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал (Томск, 2018), Конгрессе молодых ученых «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины» (Томск, 2018), IX международном конгрессе «кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2018), Форуме молодых кардиологов и Всероссийской научной сессии Молодых ученых с международным участием (Кемерово, 2018).

Внедрение результатов исследования в практику

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск), кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (г. Новосибирск), используется в педагогическом процессе при обучении ординаторов НИИ кардиологии Томского НИМЦ (г. Томск). Получен 1 патент на изобретение.

Публикации

По теме опубликовано 10 научных работ, в том числе 4 статьи – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Получен 1 патент на изобретение.

Личный вклад автора

Личное участие автора заключалось в планировании исследования; изучении и анализе литературы по теме диссертации; отборе больных ИБС с ХСН, их клинической курации или консультировании; формировании баз

данных, статистической обработке материала и его анализе; написании тезисов, научных статей и написание всех глав диссертации, в оформлении патентов Российской Федерации; выступлениях с устными на ведущих российских конгрессах по кардиологии; во внедрении в практику результатов исследований по теме диссертационной работы.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 177 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав (аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, и указателя литературы, включающего 221 источник, из них 53 отечественных и 168 иностранных. Работа содержит 53 таблицы и 20 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Набор клинического материала проводили с 2015 по 2016 гг. на базе отделения сердечной недостаточности (руководитель - д.м.н., профессор Тепляков Александр Трофимович) НИИ кардиологии Томского НИМЦ (директор – академик РАН Попов Сергей Валентинович).

Протокол исследования одобрен Локальным Этическим Комитетом. Все пациенты дали свое письменное информированное согласие на включение в исследование.

Критерии включения пациентов в исследование: больные ИБС с ишемическим и/или постинфарктным ремоделированием ЛЖ с компенсированной после подбора оптимальной терапии ХСН; планируемая и/или перенесенная коронарная реваскуляризация.

Критерии исключения из исследования: систолическое артериальное давление (АД) >180 мм рт ст, диастолическое АД >110 мм рт ст; систолическая артериальная гипотония <80 мм рт ст; АВ-блокада III степени; синдром слабости синусового узла; массивная тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) с высокой степенью легочной гипертензии; менее 6 месяцев после перенесенных острых коронарных или цереброваскулярных событий; тяжелое течение бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких; декомпенсированный СД 2 типа; тяжелая печеночная или почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин/1,73 куб.м. (СКД-EPI), указания на плохую переносимость лекарственных средств; хронический алкоголизм, психические расстройства; наличие существенных

поражений клапанного аппарата сердца (митральная, аортальная или трикуспидальная недостаточность ≥ 3 степени).

В исследование были включены 118 больных ИБС с ХСН I-III ФК (NYHA) с сохраненной, промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ в среднем возрасте 62 [57; 68] года. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

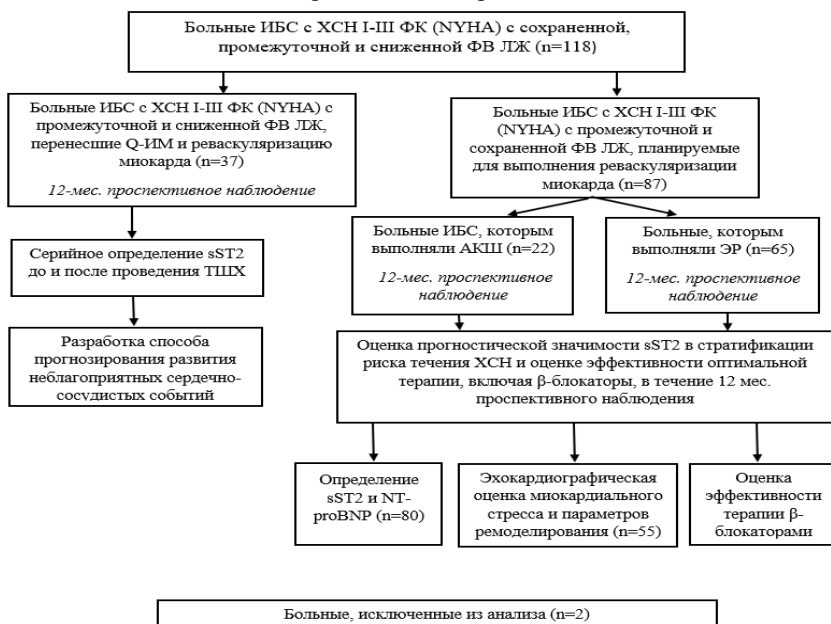


Рис. 1. Дизайн проспективного 12-месячного исследования

Терапия, принимаемая пациентами, соответствовала Национальным и Европейским рекомендациям по лечению ИБС (2014) и ХСН (пятый пересмотр, 2016). Трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли на аппарате Phillips HD 15, велоэргометрию - с использованием велоэргометра «Ergometrics 900» фирмы Elema (Германия). Селективную коронарографию (КГ) выполняли на ангиографическом комплексе Cardio-scor-V и компьютерной системе Digitron – 3NAC, Siemens (Германия). Содержание общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови определяли ферментативным колориметрическим методом с использованием наборов фирмы «Диакон ДС» на биохимическом полуавтоматическом анализаторе Clima MC–15 (Испания). Оценку уровня растворимого ST2 проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием наборов фирмы «Critical Diagnostics Presage® ST2 Assay» (США); результаты измерения

выражали в нг/мл. Концентрацию NT-proBNP определяли методом ELISA с использованием набора «Biomedica» (Австрия); результаты измерения выражали в пг/мл.

Пациентов наблюдали в течение 12 мес. Клиническое течение заболевания оценивали как благоприятное, если в течение 12 мес. на фоне адекватно проводимой терапии состояние пациента отвечало следующим критериям: стабильное состояние гемодинамических показателей; отсутствие нарастания симптомов ХСН; отсутствие госпитализаций по поводу ХСН; отсутствие снижения ФВ ЛЖ; сохранение прежнего ФК ХСН (NYHA) или его уменьшение; отсутствие неблагоприятных клинических событий в течение периода наблюдения (летальность, повторные ИМ, мозговой инсульт, ТЭЛА и др.).

Критерии неблагоприятного течения ХСН: общая и сердечно-сосудистая смерть, повторные ИМ, мозговой инсульт, реваскуляризация (хирургическая, эндоваскулярная) в связи с рестенозированием первично имплантированного стента или стенозированием нативных коронарных артерий, рецидивы стенокардии, прогрессирование ХСН (на 1 и более ФК по NYHA по результатам ТШХ), госпитализация по поводу коронарных событий, выявление желудочковой экстрасистолы (ЖЭС) IV и V градации по Lown, фибрилляции предсердий. Отсутствие или наличие конечных точек определяло разделение пациентов на две группы: с благоприятным и неблагоприятным течением.

Статистическая обработка материала

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ STATISTICA 10.0. и MedCalc 11.5.0.0. Характер распределения признаков оценивали с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро-Вилка. Однородность генеральных дисперсий оценивали с помощью теста Левена.

Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовали: критерий Манна-Уитни при сравнении 2-х независимых групп, критерий Краскела-Уоллиса при сравнении ≥ 3 групп; для сравнения ≥ 3 зависимых признаков - критерий Фридмана, для сравнения 2-х зависимых переменных - критерий Вилкоксона. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Если имелись ячейки с ожидаемой частотой меньше 5, то применяли двусторонний точный критерий Фишера или поправку Йетса (для таблиц 2x2). Для поиска взаимосвязей между переменными применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена. Анализ частоты наступления неблагоприятных CCC в группах проводили с

помощью метода Каплана-Майера, для сравнения двух кривых использовали логранговый критерий.

Для выявления предикторов развития неблагоприятных ССС использовали метод логистической регрессии. Для выявления факторов, оказывающих значимое влияние на течение и прогноз заболевания, производился расчет отношения шансов (ОШ). Для выявления cut off – «точек отсечения» - предикторов развития неблагоприятных ССС использовали ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом AUC (площади под кривой). Значимым считали значение $AUC > 0,70$. Данные представляли в виде медианы (Me) и квартильного размаха (Q25-Q75 – 25-й и 75-й процентиля). Критический уровень значимости p-value для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05. При множественном сравнении (≥ 3 групп) применяли поправку Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Прогностическая значимость растворимого ST2 и диагностика рестенозов стентов у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка

В исследование включено 37 пациентов ИБС с ХСН I–III ФК (по NYHA) с ФВ ЛЖ 44 [35; 52]%, в среднем возрасте 62 [57; 67] года (таб. 1). Пациенты были включены в исследование через 11 [10; 14] месяцев после перенесенного ИМ и эндоваскулярного лечения ИБС. В динамике обследовано 35 больных с медианой наблюдения 12 [8; 14] месяцев. Частота развития неблагоприятных ССС в течение 12-месячного проспективного наблюдения представлена в таблице 2. В зависимости от характера течения ХСН пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу (n=15) вошли пациенты с неблагоприятным течением ХСН ишемического генеза; во 2-ю группу (n=20) - пациенты без неблагоприятных ССС.

Таблица 1 - Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа, n=15	2-я группа, n=20	p -value
Муж/Жен, абс. (%)	12 (80,0)/3 (20,)	18 (90)/2 (10,0)	0,402
ФК 1 ХСН (по NYHA)	–	4 (20,0)	–
ФК 2 ХСН (по NYHA)	9 (60,0)	12 (60,0)	0,637
ФК 3 ХСН (по NYHA)	6 (40,0)	4 (20,0)	0,138
Рестеноз стента, абс. (%)	3 (20,0)	1 (5,0)	0,252
ЖЭС III-V градации по Lowp	8 (53,3)	7 (35,0)	0,164
Сахарный диабет 2 типа, абс. (%)	3 (20,0)	2 (10,0)	0,403
Тест 6-минутной ходьбы, м	350 [280; 400]	375 [300; 475]	0,282
Примечание: ИМ – инфаркт миокарда; ЛЖ – левый желудочек; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.			

Таблица 2 – Частота наступления неблагоприятных CCC в течение 12 месяцев проспективного наблюдения (n=35)

Показатель	n, %
Рецидив стенокардии	5 (14,3)
Повторная реваскуляризация миокарда:	4 (11,4)
Прогрессирование коронарного атеросклероза	3 (8,6)
Рестеноз стента/шунта	1 (2,8)
ИМбпСТ	1 (2,8)
Прогрессирование ХСН (по результатам ТШХ)	3 (8,6)
Фибрилляция предсердий	1 (2,8)
Желудочковая экстрасистолия IV–V градаций по Lown	5 (14,3)
Смертельный исход (Q-ИМ)	1 (2,8)
Примечание. ИМбпСТ – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; ТШХ – тест 6-минутной ходьбы; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.	

Выявлено, что у больных 1-й группы уровень sST2 в покое достигал 39,68 [32,28; 52,32] нг/мл, что на 26,2% превышало ($p=0,007$) его содержание у пациентов 2-й группы - 29,29 [26,34; 33,78] нг/мл. По данным ROC-анализа установлено, что у больных ИБС с ХСН со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ уровень sST2 >33,14 нг/мл с чувствительностью 73,3% при специфичности 75,0% (AUC – 0,77; $p=0,002$) может использоваться в качестве маркера развития неблагоприятных CCC.

После проведения ТШХ у больных с неблагоприятным течением ХСН выявлялась тенденция ($p=0,211$) к увеличению уровня sST2 на 9,3% с 39,68 [32,28; 33,78] нг/мл до 43,75 [36,85; 54,80] нг/мл. У пациентов с благоприятным течением ХСН уровень sST2 не изменялся, составив 29,29 [26,34; 33,78] нг/мл в покое и 29,43 [23,79; 34,79] нг/мл после ТШХ. По данным ROC-анализа установлено, что определение sST2 после проведения ТШХ позволило достичь более высоких уровней чувствительности и специфичности метода. Уровень sST2>34,58 нг/мл, определяемый после физической нагрузки (по окончании ТШХ) с чувствительностью 86,7% при специфичности 85,0% может использоваться в качестве маркера развития неблагоприятных CCC (AUC – 0,86; $p<0,0001$).

По данным логистической регрессии (ЛР) выявлено, что высокий уровень sST2 в покое в 2 раза (ОШ 2,14; 95% ДИ 2,7-3,6; $p=0,002$) и после проведения ТШХ в 3 раза (ОШ 2,89; 95% ДИ 2,6-3,2; $p<0,0001$) повышал вероятность развития неблагоприятных CCC в течение 12 месяцев наблюдения.

С целью выявления возможности ассоциации уровня sST2 с рестенозом стентов КА включенных в исследование пациентов (n=37) в зависимости от наличия РС делили на 2 группы: группа А (n=4) - с РС, группа В (n=33) - без РС. Установлено, что у больных с РС содержание sST2 достигало 42,6 нг/мл, что на 34,4% превышало ($p=0,044$) таковое у пациентов без РС - 31,7 нг/мл. При

этом группы больных с наличием РС и без такового статистически значимо не различались в зависимости от уровня sST2 после выполнения ТШХ (рис.2).

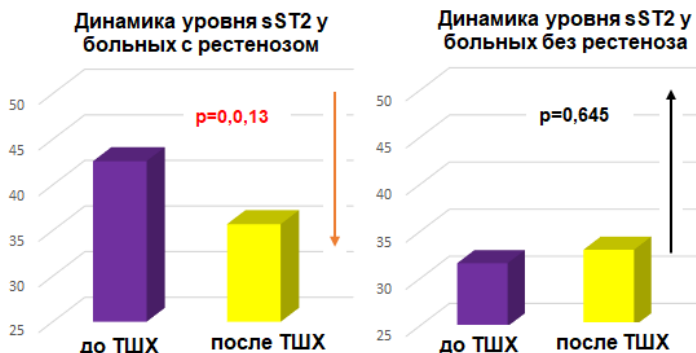


Рис. 2. Динамика уровня sST2 после проведения ТШХ в зависимости от рестеноза стентов коронарных артерий

По данным ROC-анализа следует, что «точкой отсечения», характеризующей развитие рестеноза стента КА с чувствительностью 98,0% при специфичности 69,7%, является уровень $sST2 \geq 36,53$ нг/мл (AUC – 0,81) (рис. 3).

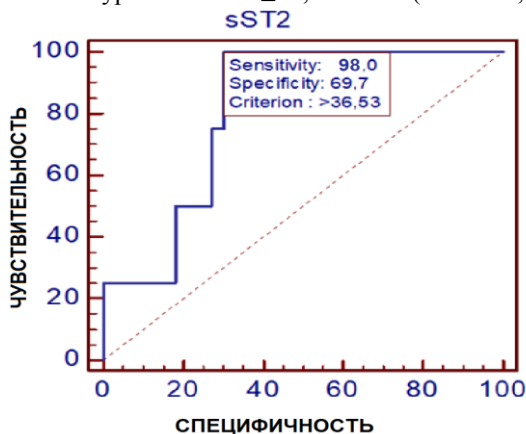


Рис. 3. Чувствительность и специфичность значений sST2 для диагностики развития рестеноза стентов (ROC-анализ)

Таким образом, установлена роль sST2 в прогнозировании развития неблагоприятных CCC и диагностике рестенозов стентов у больных ИБС с ХСН со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ.

Роль растворимого ST2 в прогнозировании течения хронической сердечной недостаточности ишемического генеза в течение 12 месяцев у больных после реваскуляризации миокарда

В исследование включено 87 больных ИБС с ХСН I–III ФК (по NYHA) с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ 63 [55; 65] %, в среднем возрасте 63 [57; 69] года (табл. 3).

Таблица 3 - Клинико-демографическая характеристика пациентов, абс., %

Показатель	1-я группа, n=35	2-я группа, n=52	p-value
Муж/Жен	31 (88,6)/4 (19,2)	41 (78,8)/11 (21,2)	0,409
ФК I ХСН (по NYHA)	1 (2,8)	4 (7,7)	0,342
ФК 2 ХСН (по NYHA)	20 (57,1)	35 (67,3)	0,335
ФК 3 ХСН (по NYHA)	14 (40,0)	13 (25,0)	0,138
Постинфарктный кардиосклероз	25 (71,4)	28 (53,8)	0,099
Перенесенная реваскуляризация	21 (60,0)	21 (40,4)	0,089
Сахарный диабет 2 типа	7 (14,3)	8 (15,4)	0,636
Курение	10 (28,6)	12 (23,1)	0,563
Растворимый ST2, нг/мл	46,78 [37,88; 64,96]	27,39 [23,02; 35,4]	p<0,0001
Примечание: ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.			

Частота развития неблагоприятных CCC в течение 12-месячного наблюдения представлена в табл. 4. В зависимости от характера течения ХСН больные были разделены на 2 группы: в 1-ю группу (n=35) вошли пациенты с неблагоприятным течением ИБС с ХСН; во 2-ю группу (n=52) - с благоприятным.

Таблица 4. Частота наступления неблагоприятных CCC (n=87)

Показатель	абс, %
Рецидив стенокардии	14 (16,1)
Повторная реваскуляризация миокарда:	16 (18,4)
Прогрессирование коронарного атеросклероза	8 (9,2)
Рестеноз стента/шунта	6 (6,9)
Плановое этапное стентирование	2 (2,3)
Рестеноз шунта без выполнения повторной реваскуляризации (по техническим причинам)	1 (1,2)
Ифартк миокарда без подъема сегмента ST	1 (1,2)
Прогрессирование ХСН (по результатам теста 6-минутной ходьбы)	6 (6,9)
Фибрилляция предсердий	4 (4,6)
Желудочковая экстрасистолия IV-V градаций	2 (2,3)
Смертельный исход	2 (2,3)
Примечание. ХСН – хроническая сердечная недостаточность.	

По данным ROC-анализа показано, что «точкой отсечения», характеризующей развитие неблагоприятных CCC с чувствительностью 90,6% при специфичности 75,0%, является уровень sST2 34,18 нг/мл (AUC – 0,88, p <0,0001). По данным ЛР выявлено, что исходно высокий уровень sST2 в 2,7 раз

повышал вероятность развития неблагоприятных ССС в течение 12 месяцев наблюдения (ОШ 2,71; 95% ДИ 2,53-2,89; $p<0,0001$). Определение комбинации биомаркеров sST2 и NT-proBNP увеличивало прогностическую значимость анализа (чувствительность – 92,6%, специфичность - 77,1%, AUC - 0,90; $p<0,0001$), а гиперэкспрессия обоих биомаркеров в 3 раза повышала вероятность развития неблагоприятных ССС (ОШ 2,94; 95% ДИ 2,73-3,15; $p<0,0001$).

Таким образом, установлено, что sST2 является предиктором развития неблагоприятных ССС у больных ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ в течение года после коронарной реваскуляризации. Комбинированное использование sST2 и NT-proBNP обладает большей диагностической чувствительностью и специфичностью в отношении прогнозирования неблагоприятного течения ХСН.

Комплексная оценка ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

С целью выявления ассоциации уровня sST2 с показателями ремоделирования ЛЖ у 55 пациентов ИБС с ХСН I–III ФК (по NYHA) с ФВ ЛЖ 63 [59; 65]%, в среднем возрасте 65 [58; 69] лет (таблица 5) проводилась эхокардиографическая оценка состояния внутрисердечной гемодинамики с анализом систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, показателей миокардиального стресса и маркеров ремоделирования миокарда., пациенты были разделены в зависимости от уровня sST2: в группу А включены больные ($n=26$) с гиперэкспрессией sST2 (>35 нг/мл; 43,75 [38,48; 53,84] нг/мл), в группу В ($n=29$) – с уровнем экспрессии ST2 <35 нг/мл (25,97 [23,0; 30,5] нг/мл; ($p<0,0001$)). У больных с гиперэкспрессией sST2, по сравнению с пациентами с уровнем sST <35 нг/мл, показатели ЭхоКГ характеризовали более выраженные нарушения систолической и диастолической функции ЛЖ (табл. 6).

Таблица 5 - Клинико-демографическая характеристика пациентов, абс., %

Показатель	Группа А, $n=26$ (ST2 >35 нг/мл)	Группа В, $n=29$ (ST2 <35 нг/мл)	p-value
Муж/Жен	21 (80,8)/5 (19,2)	21 (72,4)/8 (27,6)	0,681
I ФК ХСН (по NYHA)	1 (3,8)	1 (3,4)	0,914
II ФК ХСН (по NYHA)	14 (53,8)	21 (72,4)	0,178
III ФК ХСН (по NYHA)	11 (42,4)	7 (24,1)	0,182
Постинфарктный кардиосклероз	17 (65,38)	9 (31,03)	0,110
Q-ИМ в анамнезе	15 (57,69)	7 (24,13)	0,020
Постинфарктная аневризма ЛЖ	6 (15,38)	–	–
Перенесенная реваскуляризация	12 (7,69)	13 (13,7)	0,922
Нарушение ритма сердца	8 (30,71)	7 (24,14)	0,629
Сахарный диабет 2 типа	5 (19,23)	3 (10,34)	0,549
Примечание: ЛЖ – левый желудочек; ФК – функциональный класс.			

Таблица 6 - Результаты сравнительного анализа структурно-функционального состояния ЛЖ, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Группа А, n=26 (ST2 >35 нг/мл)	Группа В, n=29 (ST2 <35 нг/мл)	Δ, %	p-value
ФВ ЛЖ, %	60,5 [49,0;64,0]	64 [62,0;65,0]	+5,8	0,017
КСР, мм	35,57 [33,0; 42,0]	33,0 [31,0; 34,0]	-7,2	0,003
КДР, мм	52,0 [50,0; 57,0]	50,6 [47,0; 52,0]	- 2,7	0,017
ММЛЖ, г	212,13 [198,1; 262,3]	198,60 [179,8; 215,0]	-6,4	0,007
КСО, мл	50,5 [43,0; 71,0]	40,0 [36,0; 44,0]	- 20,8	0,000
КДО, мл	123,5 [116,0; 159,0]	110,0 [99,0; 123,0]	-10,9	0,003
Es, у.е.	2,30 [1,64; 3,0]	2,75 [2,55; 3,16]	+19,6	0,004
ССС, у.е.	0,60 [0,55; 0,92]	0,56 [0,53; 0,61]	- 6,7	0,022
МСд, дин/см ²	156,49 [142,06; 164,70]	144,35 [133,31; 149,97]	-7,8	0,027
МСс, дин/см ²	166,18 [157,11; 187,54]	152,48 [147,29; 162,50]	- 8,2	0,026
ИСИР, у.е.	103,27 [87,5; 116,07]	110,52 [106,56; 114,28]	+7	0,034
Примечание. Es – конечная систолическая эластичность; ИСИР – интегральный систолический индекс ремоделирования; КДО – конечный диастолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КСО – конечный систолический объем; КСР – конечный систолический размер; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; МС – миокардиальный стресс в диастолу и систолу; СССР – сердечно-сосудистое сопротивление; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.				

Анализ корреляционной взаимосвязи показателей структурно-функционального состояния ЛЖ с уровнями sST2 позволил выявить отрицательную зависимость с ФВ ЛЖ ($r=-0,301$; $p=0,008$) и конечной систолической эластичностью ($r=-0,346$; $p=0,012$), положительную взаимосвязь с размерами полостей ЛЖ (КСО ($r=0,453$; $p<0,0001$), КДО ($r=0,396$; $p=0,003$), КСР ($r=0,373$; $p=0,002$) КДР ($r=0,288$; $p=0,023$)), сердечно-сосудистым сопротивлением ($r=0,286$; $p=0,041$) и массой миокарда ЛЖ ($r=0,346$; $p=0,025$).

Учитывая тот факт, что в группе с гиперэкспрессией sST2 частота Q-ИМ значительно ($p=0,020$) превышала рассматриваемый показатель в группе с уровнем экспрессии sST2 <35 нг/мл, было оценено влияние перенесенного в анамнезе Q-ИМ и наличие аневризмы ЛЖ на частоту развития неблагоприятных СССР. По результатам анализа по Каплан-Майеру не было выявлено статистически значимых различий по частоте наступления неблагоприятных СССР в зависимости от данных факторов ($p=0,078$ и $p=0,067$ соответственно).

Таким образом, установлена взаимосвязь между миокардиальным стрессом, процессами ремоделирования миокарда и уровнями циркулирующего sST2 у пациентов ИБС с ХСН. Показано, что уровни sST2 коррелируют с эхокардиографическими маркерами структуры и функции миокарда ЛЖ.

Прогностическая значимость растворимого ST2 у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью с и без нарушений углеводного обмена

В исследование было включено 118 пациентов (99 мужчин) ИБС с ХСН I–III ФК (по NYHA) с ФВ ЛЖ 60 [46; 64]%, в среднем возрасте 62,5 [57; 68] года. В зависимости от наличия НУО (СД 2-го типа и НТГ) больные были разделены на 3 группы: в 1-ю группу (n=65) вошли пациенты без НУО; во 2-ю группу (n=30) – больные с НТГ; в 3-ю группу (n=23) - пациенты с СД 2-го типа (табл. 7 и 8).

Таблица 7 - Клинико-демографическая и лабораторная характеристика пациентов, абс., %

Показатель	1-я группа n=65, НУО-	2-я группа n=30, НТГ	3-я группа n=23, СД 2	p-value
Муж/Жен	60 (92,3)/5 (7,7)	24 (80,0)/6 (30,0)	15 (65,2)/8 (34,8)	0,008
ХСН ФК 1 (NYHA)	5 (7,7)	2 (6,7)	2 (8,7)	0,310
ХСН ФК 2 (NYHA)	54 (83,1)	11 (37,7)	7 (30,4)	0,045
ХСН ФК 3 (NYHA)	6 (9,2)	17 (56,7)	14 (60,9)	0,001
Постинфарктный кардиосклероз	45 (83,1)	22 (73,3)	16 (69,6)	0,916
Q-инфаркт в анамнезе	40 (61,5)	14 (46,7)	22 (95,6)	0,367
продолжение таблицы 7				
Постинфарктная аневризма ЛЖ	13 (20,0)	2 (6,7)	3 (13,0)	0,231
Перенесенная реваскуляризация миокарда	32 (49,2)	21 (70,0)	13 (56,5)	0,441
Нарушение ритма сердца	24 (36,9)	14 (46,7)	12 (52,2)	0,382
Примечание: ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.				

Таблица 8 - Лабораторная характеристика пациентов, Ме [Q25;Q75]

Показатель	1-я группа n=65, НУО-	2-я группа n=30, НТГ	3-я группа n=23, СД 2	p-value
Глюкоза, ммоль/л	5,4 [5,1; 5,7]	5,7 [5,3; 6,5]	7,5 [7,0; 8,3]	<0,01
ОХС, ммоль/л	4,9 [4,2; 5,7]	4,1 [3,3 5,2]	4,4 [3,6; 5,8]	0,055
ТГ, ммоль/л	1,32 [1,1; 1,7]	1,51 [1,112; 1,78]	1,46 [1,17; 1,95]	0,785
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,11 [2,25; 3,84]	2,45 [1,9; 3,05]	2,88 [1,8; 3,95]	0,121
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,14 [0,97; 1,35]	1,01 [0,87; 1,07]	0,96 [0,86; 1,22]	0,077
НbA1c, %	-	5,9 [5,7; 6,2]	7,8 [5,9; 8,7]	0,266
Примечание. НbA1c – гликированный гемоглобин, sST2 – растворимый ST2; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП - липопротеиды низкой плотности; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды.				

Сахароснижающая терапия, принимаемая пациентами на момент включения в исследование, соответствовала клиническим рекомендациям и представлена в табл. 9.

Таблица 9 – Сахароснижающая терапия и режим дозирования препаратов у пациентов с НУО на момент включения в исследование, Ме [Q25; Q75]

Показатель	2-я групп n=30, НТГ	3-я группа n=23, СД 2	Доза препарата
Метформин, мг	2 (6,7)	15 (65,2)	1000 [850; 1700]
Глимепирид, мг	-	1 (4,3)	7 [7; 7]
Гликлазид, мг	-	10 (43,5)	60 [60;120]
Инсулинотерапия, Ед +метформин	-	7 (30,4)	35 [14; 56]
Только соблюдение диеты стол №9	28 (93,3)	-	-

Концентрация sST2 в сыворотке крови в 1-й группе составляла 30,51 [26,38; 37,06] нг/мл, во 2-й группе пациентов с НТГ – 37,97 [33,18; 47,48] нг/мл, а в 3-й группе больных с СД 2 типа уровни sST2 составляли 41,45 [35,27; 50,37] нг/мл (рис. 4).

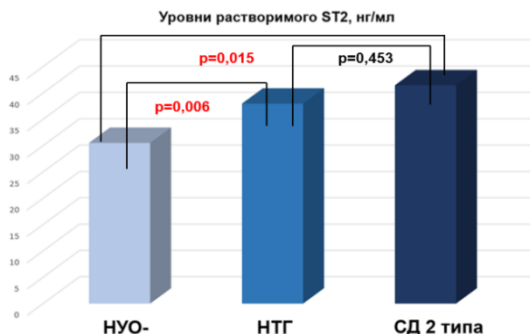


Рис. 4. Межгрупповое сравнение уровней sST2 у больных ИБС с ХСН в зависимости от наличия НУО (НТГ или СД 2 типа)

По результатам анализа по Каплану-Майеру (рис. 7А) установлено, что частота развития неблагоприятных ССС в группах в зависимости от наличия НУО статистически значимо различалась ($p=0,027$). В течение 12-месячного наблюдения в 1-й группе частота наступления неблагоприятных ССС составляла 29,7% ($n=19$) случаев, во 2-й группе – 55,2% ($n=16$) случаев, а в 3-й группе - 52,2% ($n=12$) случаев. По данным ЛР выявлено, что в группе пациентов без НУО высокий уровень sST2 в 2 раза повышал вероятность развития неблагоприятных ССС в течение 12 месяцев наблюдения (ОШ 2,11; 95% ДИ 1,93-2,15; $p<0,001$), а сочетание гиперэкспрессии sST2 с НУО – в 3 раза (ОШ 3,06; 95% ДИ 2,89-3,17; $p<0,0001$).

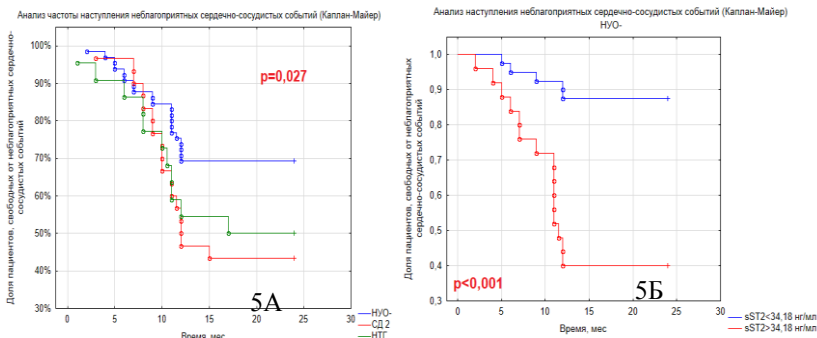


Рис. 5. Кривые Каплан-Майера вероятности развития неблагоприятных ССС в течение года в зависимости от вида НУО (А) и больных без НУО (Б).

При этом результатам анализа по Каплану-Майеру (рисунок 7Б, 8А и 8Б) установлено, sST2 оставался значимым предиктором развития неблагоприятных ССС вне зависимости от наличия или отсутствия НУО.

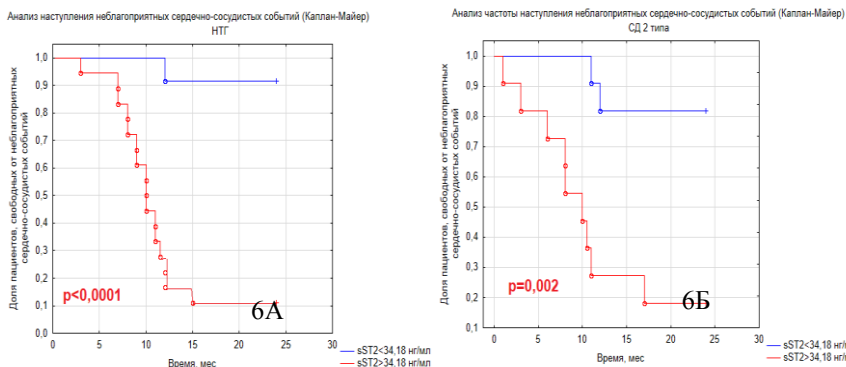


Рис. 6. Кривые Каплан-Майера вероятности развития неблагоприятных ССС в течение года в зависимости от уровней растворимого ST2 у больных с НТГ (А) и СД 2 типа (Б)

Таким образом, у больных ХСН ишемической этиологии с наличием СД 2 типа или НТГ уровни sST2 значительно превышали содержание такового в сыворотке крови пациентов без НУО, однако в подгруппах больных с НТГ и СД 2 типа уровни sST2 не различались. При этом выявлялось, что гиперэкспрессия sST2 в группе пациентов с НУО ассоциировалось с более высокой частотой наступления ССС в течение 12 месяцев проспективного наблюдения.

Влияние терапии бета-блокаторами на уровень экспрессии ST2

В исследование включено 72 пациента ИБС с ХСН I–III ФК (NYHA) с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ 63 [54; 65]%, в среднем возрасте 62 [56; 69] года. Особенности клинического течения ХСН изучались с учетом уровня sST2: 1-я группа (n=35, ST2 >35 нг/мл) и 2-я группа (n=37, ST2 ≤35 нг/мл) и с учетом достигнутой дозы β-ББ метопролола сукцината (подгруппа А ≤50 мг/сутки или В >50 мг/сутки). Все суточные дозы каждого β-ББ конвертировали в общую суточную дозу, эквивалентную высвобождению метопролола сукцината, в следующем соотношении: карведилол – 4, бисопролол – 20, соталол – 1,2. В группу без терапии β-ББ вошло 15 пациентов (табл. 10). Межгрупповые различия уровней sST2 в зависимости от дозы β-ББ представлены на рис. 7.

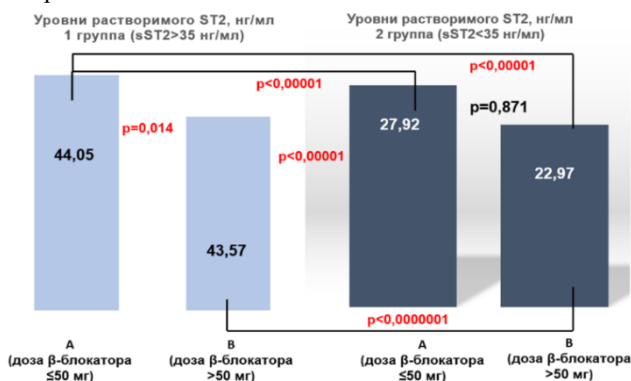


Рис. 7. Межгрупповое сравнение уровней sST2 в зависимости от дозы β-ББ

По результатам анализа по Каплану-Майеру установлено, что частота наступления неблагоприятных ССС в подгруппах статистически значимо различалась ($p < 0,000001$). Чаше всего неблагоприятные ССС в течение года регистрировались в 1А подгруппе (n=19) – у 15 (78,9%) пациентов, во 2А подгруппе (n=17) – в 2 (10,0%) случаях, при этом в 2В подгруппе (n=20) они не диагностировались ни в одном из случаев, в 1В подгруппе (n=16) развивались у 10 (62,5%) больных, а в группе пациентов без терапии β-ББ – в 8 (53,3%) случаях.

При межгрупповом сравнении уровней sST2 выявлялись статистически значимые различия как в исходном ($p < 0,00001$) периоде, так и через 12 месяцев проспективного наблюдения ($p=0,012$). Через 12-месяцев наблюдения в подгруппе 1В (sST2 > 35 нг/мл и доза β-ББ > 50 мг) уровень sST2 статистически значимо снижался ($p=0,003$) на 36,5% ($p=0,003$) с 44,05 [38,68;

52,26] нг/мл до 27,96 [20,29; 30,17] нг/мл. В остальных подгруппах пациентов, получавших β-ББ, выявлена тенденция к снижению уровней sST2 в сравнении с исходными значениями. Абсолютное преимущество доз β-ББ >50 мг/сутки отмечалось у пациентов с ST2 >35 нг/мл не только в снижении уровня экспрессии маркера, но и увеличении ФВ ЛЖ на 15,6% (p=0,783) с 48,5 [42,0; 63,0]% до 57,5 [50,0; 64,0]% соответственно, уменьшении КДО на 7,1% и КСР на 4,7%.

Таблица 10 - Клинико-демографическая характеристика пациентов, абс., %

Показатель	Группа 1А, n=19	Группа 1В, n=16	Группа 2А, n=17	Группа 2В, n=20	Пациенты без ББЛ, n=15	*p- value
Муж/Жен	17 (89,5)/2 (10,5)	13 (81,2)/3 (18,8)	13 (76,5)/4 (23,5)	16 (80,0)/4 (20,0)	13 (86,7)/2 (13,3)	0,850
1 ФК ХСН	1 (5,3)	2 (12,5)	1 (5,9)	–	1 (6,7)	0,627
2 ФК ХСН	12 (63,2)	8 (50,0)	12 (70,6)	15 (75,0)	8 (53,3)	0,489
3 ФК ХСН	6 (31,6)	6 (37,5)	4 (23,5)	5 (20,0)	6 (40,0)	0,796
ПИКС	12 (63,2)	12 (75,5)	8 (47,1)	12 (60,0)	9 (60,0)	0,599
Q-ИМ	9 (47,4)	11 (68,7)	6 (35,3)	4 (20,0)	6 (40,0)	0,054
PM	4 (21,1)	2 (12,5)	1 (5,9)	3 (15,0)	3 (20,0)	0,729
НРС	9 (47,4)	4 (25,0)	2 (11,8)	5 (20,0)	9 (60,0)	0,024
СД 2 типа	2 (10,5)	4 (25,0)	2 (11,8)	5 (20,0)	2 (13,3)	0,620

Примечание: ББЛ – бета-блокатор; ИМ – инфаркт миокарда; НРС – нарушение ритма сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; PM – реваскуляризация миокарда в анамнезе; СД - сахарный диабет; ФК – функциональный класс (по NYHA), ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

У 15 больных с ИБС и ХСН, которым не требовалась терапия β-ББ выявлена тенденция к увеличению уровней sST2 через 12-месяцев, так исходный уровень sST2 был на 3,9% (p=0,241) меньше по сравнению с уровнем sST2 через 12 месяцев, составив соответственно 34,95 [25,84; 61,48] нг/мл и 38,85 [22,13; 54,05] нг/мл.

Таким образом показано, что у больных ИБС с ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ уровень sST2 дозозависимо снижается на фоне терапии β-ББ в течение 12 месяцев проспективного наблюдения после реваскуляризации миокарда. Абсолютное преимущество терапии β-ББ в дозах, эквивалентных >50 мг/сутки метапролола сукцината мг/сутки, проявлялось в виде снижения содержания sST2 и развития обратного ремоделирования у пациентов с исходным уровнем sST2 >35 нг/мл.

ВЫВОДЫ

1. У больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка гиперэкспрессия растворимого ST2 >34,18 нг/мл является маркером высокого риска (чувствительность 90,6%, специфичность 75,0%; AUC – 0,88; p

<0,0001) развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после выполнения прямой и эндоваскулярной реваскуляризации миокарда.

2. У больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка уровни растворимого ST2 коррелируют с показателями структурно-функционального состояния левого желудочка и взаимосвязаны с параметрами миокардиального стресса и ишемического ремоделирования миокарда. Установлено, что гиперэкспрессия растворимого ST2 и параметры эхокардиографии отражают характер течения и тяжесть хронической сердечной недостаточности у больных с сохраненной фракцией выброса левого желудочка с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией миокарда и являются маркерами высокого риска прогрессирования дилатации полостей сердца и увеличения показателей миокардиального стресса.

3. У больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью со сниженной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка повышенная экспрессия растворимого ST2 > 33,14 нг/мл стратифицирует высокий развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (чувствительность 73,3%, специфичность 75,0%; AUC – 0,77; $p=0,002$), при этом уровень растворимого ST2 >34,58 нг/мл после физической нагрузки обладает большей прогностической значимостью в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (чувствительность 86,7%, специфичность 85,0%; AUC – 0,86; $p < 0,0001$) по сравнению с уровнем растворимого ST2 в покое.

4. Комбинированное определение растворимого ST2 и NT-proBNP в стратификации характера течения хронической сердечной недостаточности с сохраненной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка после коронарной реваскуляризации обладает большей прогностической значимостью (чувствительность – 92,6%, специфичность - 77,1%; AUC - 0,90; $p < 0,0001$) в сравнении с мономаркерной моделью (чувствительность 90,6%, специфичность 75,0%; AUC – 0,88, $p < 0,0001$).

5. У больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью, ассоциированной с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа, диагностируется гиперэкспрессия растворимого ST2, что ассоциируется с более высокой частотой наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев проспективного наблюдения по сравнению с больными без нарушения углеводного обмена.

6. У больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка уровень растворимого ST2 дозозависимо снижается на фоне терапии бета-блокаторами в течение 12 месяцев проспективного наблюдения после реваскуляризации миокарда, эффективность данной терапии повышается при приеме бета-блокаторов в дозах, эквивалентных >50 мг/сутки метопролола сукцината.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка определение уровня растворимого ST2 в сыворотке крови может быть рекомендовано для оценки развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после проведенной коронарной реваскуляризации.

2. У больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью с промежуточной и сниженной фракцией выброса левого желудочка определение растворимого ST2 для улучшения прогностической точности метода в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий следует выполнять после физической нагрузки (сразу по окончании теста 6-минутной ходьбы).

3. У больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью, перенесших реваскуляризацию миокарда, и гиперэкспрессией растворимого ST2 рекомендовано назначение терапии с использованием бета-блокаторов в дозах, эквивалентных >50 мг/сутки метопролола сукцината, для повышения ее эффективности.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК РФ

1. Копьева К.В., Ранние маркеры прогрессирования сердечной недостаточности и апоптоза: роль в прогнозировании риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших инфаркт миокарда / Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Копьева К.В., Калюжин В.В. // Бюллетень сибирской медицины. - 2016. – Том 15. - № 1. - С. 37–46.

2. Копьева К.В., Эффективность коронарной реваскуляризации у больных ИБС со сниженной фракцией выброса левого желудочка, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа: результаты пятилетнего проспективного наблюдения. / Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Сваровская А.В., Копьева К.В.,

Лавров А.Г. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний – 2017. - №1 - С.79-91.

3. Копьева К.В., Interdisciplinary approach to compensation of hypoglycemia in diabetic patients with chronic heart failure / Anfinozenova Y., Grakova E.V., Kopyeva K.V., Teplyakov A.T., Popov S.V., Shvedova M. // Heart Failure Reviews. - 2017. - №1 - С. 1-17.

4. Копьева К.В., Новые маркеры сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования NT-proBNP и интерлейкиновых рецепторов – членов семейства ST2 / Копьева К.В., Гракова Е.В., Тепляков А.Т. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний – 2018. - №1. - С. 94-101.

5. Патент на изобретение 2649131 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Способ диагностики рестеноза стента коронарной артерии у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью / Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Копьева К.В., Ахмедов Ш.Д., Огуркова О.Н. – Заявитель патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». - № 2017112672; заявл. 12.04.2017; опубл. 29.03.2018, Бюл. № 10. – 11 с.

Материалы конференций

1. Копьева К.В., Является ли ST2 терапевтической мишенью для статинов у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью? / Копьева К.В., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Солдатенко М.В. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. - 2017. - Т.6. - № S4. - С. 27.

2. Копьева К.В., Роль нового биомаркера ST2 в оценке ремоделирования миокарда левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / Копьева К.В., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Солдатенко М.В., Огуркова О.Н.// Материалы конгресса по сердечной недостаточности. – Москва, 2017. – С. 10-11.

3. Копьева К.В., Роль нового биомаркера ST2 в диагностике рестенозов стентов у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью, перенесших Q-инфаркт миокарда / Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Копьева К.В., Огуркова О.Н. // Тезисы докладов VIII международного конгресса «кардиология на перекрестке наук» – Тюмень, 2017. - С. 297.

4. Копьева К.В., Междисциплинарные аспекты коррекции гипогликемии у больных сахарным диабетом и хронической сердечной недостаточностью. Анфиногенова Я.Д., Гракова Е.В., Копьева К.В., Шведова М.В., Тепляков А.Т.,

Попов С.В. // Тезисы докладов Всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» - Томск, 2018. – С. 152-157.

5. Прогностическая значимость растворимого ST2 у больных хронической сердечной недостаточностью с промежуточной и сниженной фракцией выброса / **Копьева К.В.**, Тепляков А.Т., Гракова Е.В. // Материалы IX международного конгресса «кардиология на перекрестке наук» - Тюмень, 2018. – С. 104-106.

Список используемых сокращений

AUC – площадь под кривой	РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
β-ББ - β-адреноблокатор	СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа
BNP - натрийуретический пептид В-типа	СН – сердечная недостаточность
NT-proBNP - N-терминальный пептид BNP	ССС – сердечно-сосудистое событие
NYHA - New York Heart Association (NYHA) Functional Classification	ТГ - триглицериды
sST2 - растворимый ST2	ТШХ – тест 6-минутной ходьбы
ЖЭС – желудочковая экстрасистолия	ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ИМ – инфаркт миокарда	ФК – функциональный класс
КА – коронарная артерия	ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
КГ - коронарография	ХС ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности
ЛЖ – левый желудочек	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЛР – логистическая регрессия	ЧСС – частота сердечных сокращений
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе	ЭхоКГ – эхокардиография
НУО – нарушение углеводного обмена	ЭР – эндоваскулярная реваскуляризация
ОШ – отношение шансов	
ОХ – общий холестерин	

Автор выражает искреннюю благодарность академику РАН Р.С. Карпову, директору НИИ кардиологии академику РАН С.В. Попову; бесконечную признательность за руководство научной работой и неоценимую помощь в исследованиях профессору, д.м.н. А.Т. Теплякову и д.м.н. Е.В. Граковой. Автор благодарен за совместную работу к.м.н. О.Н. Огурковой, к.м.н. М.В. Солдатенко, д.м.н. Я.Д. Анфиногеновой, профессорам А.А. Гарганеевой, Ш.Д. Ахмедову, а также сотрудниками отделения патологии миокарда, близким родственникам и друзьям, без поддержки которых выполнение данной работы было бы невозможно.

Научное издание

Копьева Кристина Васильевна

**РОЛЬ ST2 В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ВЫБОРЕ СТРАТЕГИИ
ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА С И БЕЗ
НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 27.03.2014. Формат 60×90/16.

Усл. печ. л. 1,37. Уч.-изд. л. 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ № 33.

Название типографии

Контакты типографии:

Адрес

Телефон

Ел почта

Сайт (при наличии)