

Терапія

УДК: 616.127:616.12-008.331.1:612.82:543.645.6

РІВНІ ЦИРКУЛЮЮЧОГО sST2 У ХВОРИХ
НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ*Іванов В.П.¹, Закревська М.М.²*¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна²КНП «Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр
серцево-судинної патології», Вінниця, Україна

У статті наведено результати вивчення варіабельності рівня стимулюючого фактора росту, що експресується геном 2 (sST2, soluble growth stimulating factor expressed by gene 2) у плазмі в пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) залежно від різних клінічних характеристик. Відкрите обсерваційне одномоментне рандомізоване порівняльне дослідження включало 118 пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії. Основну групу склали 89 пацієнтів із ГХ II стадії та різними клінічними формами фібриляції передсердь (ФП). Групу порівняння склали 29 пацієнтів з ГХ II стадії без ФП. Всі пацієнти пройшли загально-клінічне обстеження. Додатково визначали вміст sST2 у плазмі крові. Відповідно до мети та завдань дослідження було проаналізовано показники вмісту sST2 в плазмі залежно від клінічних характеристик пацієнтів, основних чинників ризику та характеру ураження органів-мішеней. Проводили розрахунок різних рівнів біомаркера із наступним виділення груп з відносно низьким, проміжним і відносно високим рівнем sST2. В ході проведення дослідження було визначено, що в пацієнтів з ФП суттєво вищий рівень sST2 спостерігається при пароксизмальній і постійній порівняно з персистуючою формою аритмії. Доведений достовірний зв'язок ($p < 0,01$) вмісту sST2 в плазмі з тяжкістю клінічного перебігу аритмії, що визначається класом за EHRA (European Heart Rhythm Association, Європейська Асоціація серцевого ритму). Крім того, у пацієнтів з ГХ II стадії з/без ФП підвищений вміст sST2 у плазмі асоційований з наявністю супутньої хронічної коронарної хвороби, величиною функціонального класу хронічної серцевої недостатності за NYHA (New York Heart Association, Нью-Йоркська Асоціація Кардіологів) та наявністю таких чинників ризику як пульсовий артеріальний тиск >60 мм рт. ст. і цукровий діабет II типу.

Ключові слова: хронічна коронарна хвороба; хронічна серцева недостатність; стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2; варіабельність рівня sST2.



Цитуйте українською: Іванов ВП, Закревська ММ. Рівні циркулюючого sST2 у хворих на гіпертонічну хворобу з фібриляцією передсердь. Медицина сьогодні і завтра. 2022;91(2):76-87. <https://doi.org/10.35339/msz.2022.91.2.ivz>

Cite in English: Ivanov V.P., Zakrevska M.M. Levels of circulating sST2 in patients with hypertension and atrial fibrillation. Medicine Today and Tomorrow. 2022;91(2):76-87. <https://doi.org/10.35339/msz.2022.91.2.ivz> [in Ukrainian].

Відповідальний автор: Закревська М.М.,
Україна, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56,
ВНМУ ім. М.І. Пирогова.
E-mail: DrZakrevska@ukr.net

Corresponding author: Zakrevska M.M.,
Ukraine, 21018, Vinnytsia, Pirohova str., 56,
National Pirogov Memorial Medical University.
E-mail: DrZakrevska@ukr.net

Вступ

Гіпертонічна хвороба (ГХ) і фібриляція передсердь (ФП) – доволі часте поєднання захворювань, з яким зустрічаються практикуючі лікарі. Великий інтерес до цієї проблеми пов'язаний, насамперед, як з високою розповсюдженістю ГХ та ФП в європейській популяції, так і з тісним зв'язком захворювань з різними серцево-судинними подіями, в тому числі і фатальними [1; 2].

Сучасна медична практика з метою оцінки стану пацієнтів та прогнозу, крім традиційних клінічних та інструментальних методів, все частіше використовує різні біомаркери, які, з одного боку, характеризують специфічність та тяжкість системних патофізіологічних процесів, що відбуваються в серцево-судинній системі, а з іншого демонструють високу інформативність в прогнозуванні різних серцево-судинних подій [3; 4]. Серед останніх велику цікавість сьогодні викликає стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2 (sST2, soluble growth stimulating factor expressed by gene 2).

Згідно даних більшості досліджень sST2 рекомендований, насамперед, для стратифікації ризику пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та гострою або хронічною серцевою недостатністю (СН) незалежно від величини фракції викиду лівого шлуночка (ЛШ) і, відповідно, фенотипу СН [5; 6].

Експериментально доведено, що вміст sST2 у плазмі збільшується у разі гострого або хронічного міокардіального стресу, структурних і фіброзно-проліферативних змін міокарда, викликаних хронічними захворюваннями або гострими ушкодженнями [7]. Враховуючи цей факт, можна припустити, що використання даного біомаркера буде розширюватись і на інші популяції пацієнтів. Крім того, порівняно з іншими біомаркерами, рівень sST2 швидко змінюється у відповідь на лікування, що

надає можливість широкого використання біомаркера для моніторингу ефективності терапії [8].

Мета дослідження – оцінити зміни вмісту стимулюючого фактора росту, що експресується геном 2 (sST2, soluble growth stimulating factor expressed by gene 2) у плазмі в пацієнтів з гіпертонічною хворобою та фібриляцією передсердь залежно від різних клінічних характеристик.

Матеріали та методи

Нами проведено відкрите обсерваційне одномоментне рандомізоване порівняльне дослідження з включенням 118 пацієнтів, які проходили обстеження та лікування в КНП «Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології» впродовж 2018–2021 років.

Дослідження проводилося згідно основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (2000) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000. Протокол дослідження схвалений комісією з біомедичної етики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

У рамках дослідження обстежено 118 пацієнтів з ГХ II стадії ([ESC/ESH (European Society of Cardiology (Європейське товариство кардіології) / European Society of Hypertension (Європейське товариство гіпертензії)), 2018] та [ISH (International Society of Hypertension (Міжнародне товариство гіпертензії)), 2020] [1; 9]).

У 81 (68,6 %) обстежених діагностували помірну, у 18 (15,3 %) легку і у 19 (16,1%) тяжку артеріальну гіпертензію (АГ), відповідно. Тривалість гіпертензивного анамнезу склала в середньому $(9,9 \pm 7,1)$ років. У 65 (55,1 %) пацієнтів гіпертензивний анамнез не перевищував 10 років.

Основну групу склали 89 пацієнтів із різними клінічними формами ФП (ESC, 2020 [10]) віком від 35 до 75 (в середньому $61,1 \pm 9,0$) років. Серед них було 39 (43,8 %) чоловіків і 50 (56,2 %) жінок. Співвідношення чоловіків до жінок склало 1,0 до 1,3 ($p=0,26$ за критерієм χ^2), що демонструвало гендерну однорідність обстеженої вибірки пацієнтів.

Групу порівняння склали 29 пацієнтів з ГХ II стадії без ФП, яка була виключена за анамнестичними даними і результатами холтеровського моніторингу (ХМ) ЕКГ, віком від 45 до 75 (в середньому $63,2 \pm 8,0$) років. Серед них було 16 (55,2 %) чоловіків і 13 (44,8 %) жінок (співвідношення 1,2 до 1,0; $p=0,73$ за критерієм χ^2). Спостерігалась відсутність суттєвих відмінностей за середнім віком ($p=0,17$ за t-критерієм) і статевим розподілом ($p=0,29$ за критерієм χ^2) між обстеженими групами пацієнтів.

Серед клінічних варіантів ФП пароксизмальна форма була діагностована в 30 (33,7 %), персистуюча – в 30 (33,7 %) і постійна – в 29 (32,6 %) пацієнтів відповідно. Згідно критеріїв включення в дослідження, тривалість аритмії (визначалась від моменту першого нападу ФП) повинна була складати не менше 1 та не більше 10 років. Такий підхід був застосований свідомо для зменшення вікового цензу пацієнтів, оскільки при більш тривалому аритмічному анамнезі зростає вік пацієнтів та частка хворих з ускладненою ГХ, яка була критерієм невключення у групи дослідження. Отже, тривалість аритмічного анамнезу склала в середньому $(3,6 \pm 2,3)$ років.

Крім того, для рецидивуючих форм ФП в групу дослідження були включені лише пацієнти з частими нападами аритмії (не менше 1 нападу в 2 місяці). Так, частота нападів ФП коливалась у діапазоні від щоденних до 1

нападу в 52 дні (в середньому – 1 напад у $[15,6 \pm 8,2]$ дні). У 27 (30,3 %) пацієнтів визначали I, у 43 (48,3 %) – II, у 16 (18,0 %) – III і лише в 3 (3,4 %) – IV клас за EHRA, 2019 [11].

У 36 (30,5 %) обстежених була діагностована хронічна коронарна хвороба: стабільна стенокардія напруги I–III ФК (ESC, 2019). При цьому в 21 (58,3 %) пацієнта виявляли II, у 7 (19,4 %) – I і в 8 (22,3 %) – III ФК стенокардії. Пацієнти з стенокардією IV ФК і гострими формами коронарної хвороби в дослідження не включались.

У всіх обстежених були визначені клінічні ознаки хронічної серцевої недостатності (ХСН) I–III ФК за NYHA (ESC і HFA, 2021 [12]). Переважна більшість з них (96 [81,4 %]) виявляли II і по 11 (9,3 %) – I і III ФК ХСН відповідно. Із фенотипічних варіантів ХСН 88 (74,6 %) обстежених мали збережену (>50 %), 26 (22,0 %) – помірно знижену (40–50 %), і лише 4 (3,4 %) – знижену (<40 %) фракцію викиду лівого шлуночка за даними ехокардіографії.

За умовами дизайну дослідження, пацієнти з ГХ I і III стадій та симптоматичними АГ; гострим або перенесеним міокардитом; кардіоміопатією; клінічно значимими вродженими та набутими вадами серця; синдромом слабкості синусового вузла; АВ-блокадою II–III ступеня; імплантованим або потребою в імплантації штучного водія ритму; тяжкими та клінічно значимими коморбідними станами (хронічні обструктивні захворювання легень, декомпенсований цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози, печінки і нирок з порушенням їх функції, анемія або рівень гемоглобіну <110 г/л) і зловживанням алкоголю в проведені дослідження не включались.

Усім пацієнтам було проведено загально-клінічне обстеження і додаткове визначення вмісту біомаркеру sST2 на 2–3 день перебування в стаціонарі на тлі

підбору оптимальної терапії. Визначення вмісту ST2 у плазмі проводилось імуноферментним методом з використанням відповідних тест-систем ELISA (Critical Diagnostics, USA). Розрахунок різних рівнів біомаркера та виділення груп з відносно низьким (ВН), проміжним (Пр) і відносно високим (ВВ) рівнем здійснювали методом варіаційної статистики за допомогою розрахунку інтерквартильного розмаху для величини біомаркера у обстеженій вибірці пацієнтів (n=118). ВН рівень для даної вибірки був визначений як значення біомаркера <25-го ($\leq 13,4$ нг/л), а ВВ – >75-го перцентилу ($\geq 27,3$ нг/л), відповідно. Натомість Пр рівень відповідав діапазону показника, який знаходився між 25-им і 75-им перцентилем (13,5–27,2 нг/л). Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програм Microsoft Excel (2016) та Statistica 12.0 (Statsoft, USA). Абсолютні величини були представлені як середня величина показника (Mean) \pm стандартне відхилення для вибірки (SD, standard deviation). Порівняння середніх величин у групах проводили за допомогою one-way ANOVA & LSD test.

Результати та їх обговорення

Аналіз середньої величини ST2 і розподіл різних рівнів біомаркера у плазмі залежно від клінічного варіанта ФП (рисунок) показав, що ВВ рівень sST2 у плазмі ($\geq 27,3$ нг/л) частіше спостерігали в групі пацієнтів без ФП. Останнє носило статистичну достовірність лише по відношенню до групи пацієнтів з персистою формою ФП (37,9 % проти 10,0 %, $p=0,02$ за критерієм χ^2). Міжгруповий розподіл за іншими рівнями sST2 у плазмі не виявляв значимих статистичних відмінностей. Міжгрупова достовірність % розрахована за критерієм χ^2 ; достовірність різниці між середніми величинами sST2 у плазмі розрахована – за one-way ANOVA & LSD test.

Натомість аналіз середніх величин sST2 у плазмі свідчив, що найвищий рівень біомаркера спостерігали в пацієнтів без ФП. Останнє носило статистичну достовірність по відношенню до всіх проаналізованих груп (30,0 проти 22,4; 17,9 і 21,1 нг/л, p за one-way ANOVA & LSD test 0,03; 0,0008 і 0,01, відповідно). З іншого боку в пацієнтів з персистою формою ФП величина

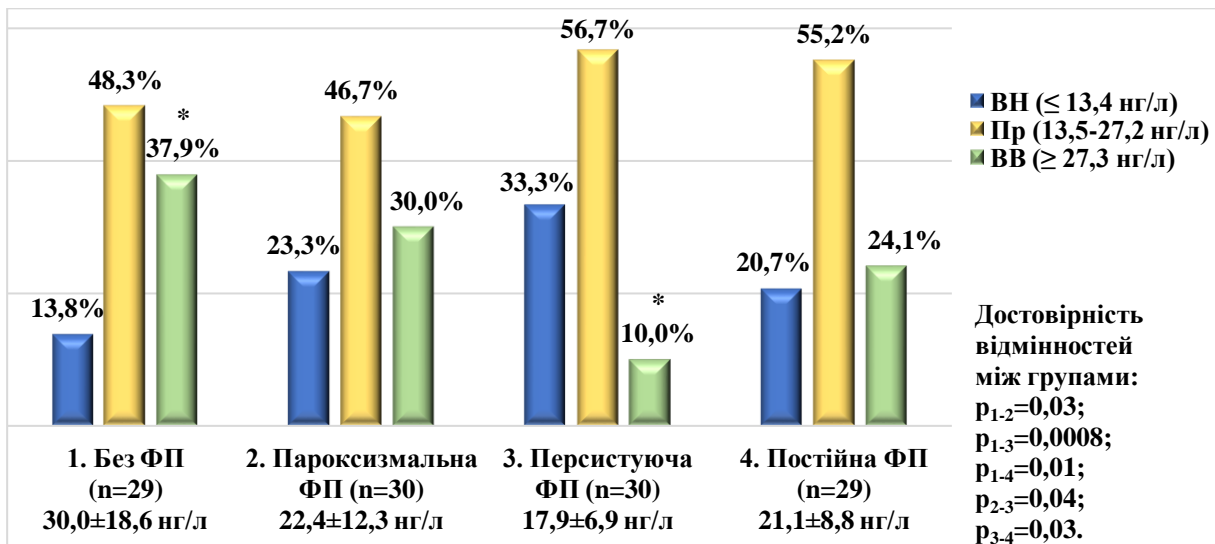


Рис. Розподіл рівнів (у %) і середнього значення sST2 (у нг/л) у плазмі при різних клінічних варіантах фібриляції передсердь (ФП).

Примітки: * – достовірна різниця відсотків між 1 і 3 групами, $p=0,02$.
 ВН – відносно низький, Пр – проміжний, ВВ – відносно високий рівні sST2.

sST2 у плазмі була найменшою, що в свою чергу носило статистичну достовірність знову ж таки по відношенню до всіх інших проаналізованих груп (17,9 проти 30,0; 22,4 і 21,1 нг/л, p за one-way ANOVA & LSD test 0,0008; 0,04 і 0,03 відповідно).

Середня величина та розподіл на різні рівні sST2 у плазмі залежно від клінічних характеристик пацієнтів наведено у таблиці 1.

Привертає увагу факт, що принципів статистичні розбіжності були

виявлені лише при аналізі наявності супутньої ХКХ та ФК ХСН за NYHA. Так, середня величина sST2 у плазмі була достовірно вищою в пацієнтів з верифікованою ХКХ ($n=36$) порівняно з групою без такої ($n=82$) (27,0 проти 21,4 нг/л, $p=0,04$ за one-way ANOVA & LSD test). На додаток до цього в пацієнтів з ХКХ суттєво рідше визначали випадки з ВН рівнем маркеру ($\leq 13,4$ нг/л) (8,3 % проти 29,3 %, $p=0,01$ за критерієм χ^2).

У свою чергу при тенденції до зростання середньої величини sST2 у плазмі

Таблиця 1. Середній вміст та розподіл на різні рівні sST2 в плазмі залежно від клінічних характеристик пацієнтів.

Клінічні характеристики (n=118)	Рівні sST2 у плазмі			Середній вміст sST2 у плазмі, нг/л
	ВН (n=27)	Пр (n=61)	ВВ (n=30)	
Ступінь АГ (ESC, 2019)				
1. I ступінь, n=18	3 (16,7 %)	12 (66,7 %)	3 (16,7 %)	20,2±6,7
2. II ступінь, n=81	20 (24,7 %)	38 (46,9 %)	23 (28,4 %)	22,3±12,3
3. III ступінь, n=19	4 (21,1 %)	11 (57,9 %)	4 (21,1 %)	27,8±19,1
p	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
Тривалість гіпертензивного анамнезу				
1. До 10 років, n=65	16 (24,6 %)	34 (52,3 %)	15 (23,1 %)	22,6±13,5
2. 10–20 років, n=44	9 (20,5 %)	22 (50,0 %)	13 (29,5 %)	23,3±13,3
3. Більше 20 років, n=9	2 (22,2 %)	5 (55,6 %)	2 (22,2 %)	21,8±9,8
p	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
Хронічна коронарна хвороба				
Стенокардія напруги I–III ФК, n=36	3 (8,3 %)	22 (61,1 %)	11 (30,6 %)	27,0±13,9
Без ХКХ, n=82	24 (29,3 %)	39 (47,6 %)	19 (23,2 %)	21,4±12,5
p	$p=0,01$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p=0,04$
ФК стенокардії (ESC, 2019)				
1. I ФК, n=7	1 (14,3 %)	5 (71,4 %)	1 (14,3 %)	21,1±8,2
2. II ФК, n=21	1 (4,8 %)	12 (57,1 %)	8 (38,1 %)	27,6±16,0
3. III ФК, n=8	1 (12,5 %)	5 (62,5 %)	2 (25,0 %)	26,0±11,9
p	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
ФК ХСН за NYHA				
1. I ФК, n=11	4 (36,4 %)	7 (63,6 %)	0 (0 %)	17,3±6,9
2. II ФК, n=96	22 (22,9 %)	46 (47,9 %)	28 (29,2 %)	23,3±13,4
3. III ФК, n=11	1 (9,1 %)	8 (72,7 %)	2 (18,2 %)	24,2±13,9
p	$p>0,05$	$p>0,05$	$p_{1-2}=0,03$	$p>0,05$
Тривалість аритмологічного анамнезу (n=89)				
До 5 років, n=66	18 (27,3 %)	35 (53,0 %)	13 (19,7 %)	20,3±10,3
5–10 років, n=23	5 (21,7 %)	12 (52,2 %)	6 (26,1 %)	21,0±7,9
p	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$

Продовження таблиці 1

Частота нападів аритмії в разі пароксизмальної/персистуючої форм ФП (n=60)				
1. Щодня, n=16	2 (12,5 %)	10 (62,5 %)	4 (25,0 %)	22,5±8,7
2. 1–3 рази на тиждень, n=23	8 (34,8 %)	13 (56,5 %)	2 (8,7 %)	17,0±6,8
3. 1–2 рази на місяць, n=11	3 (27,3 %)	3 (27,3 %)	5 (45,5 %)	25,6±16,2
4. 1–2 рази на 2 місяці, n=10	4 (40,0 %)	5 (50,0 %)	1 (10,0 %)	17,5±8,0
p	p>0,05	p>0,05	p ₂₋₃ =0,01	p ₂₋₃ =0,02 p ₃₋₄ =0,06
Клас за EHRA (ESC, 2019)				
1. I клас, n=27	5 (18,5 %)	13 (48,1 %)	9 (33,3 %)	22,3±9,7
2. II клас, n=42	13 (31,0 %)	22 (52,4 %)	7 (16,7 %)	19,4±7,8
3. III клас, n=17	4 (23,5 %)	11 (64,7 %)	2 (11,8 %)	18,1±6,5
4. IV клас, n=3	1 (33,3 %)	1 (33,3 %)	1 (33,3 %)	32,0±18,4
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p ₁₋₄ =0,009 p ₂₋₄ =0,002 p ₃₋₄ =0,002

Примітки:

EHRA – European Heart Rhythm Association (Європейська Асоціація серцевого ритму);

ESC – European Society of Cardiology (Європейське товариство кардіології);

NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркська Асоціація Кардіологів);

sST2 – soluble growth stimulating factor expressed by gene 2 (стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2);

АГ – артеріальна гіпертензія;

ВВ – відносно низький;

ВН – відносно високий;

Пр – проміжний;

ФК – функціональний клас;

ФП – фібриляція передсердь;

ХКХ – хронічна коронарна хвороба;

ХСН – хронічна серцева недостатність.

залежно від величини ФК ХСН спостерігали суттєве зростання ВВ рівня маркера саме в пацієнтів з II (29,2 % проти 0, p=0,03 за критерієм χ^2) при тенденції до зростання з III ФК (18,2 % проти 0, p=0,14 за критерієм χ^2). Безперечно така статистична ситуація була обумовлена не великою кількістю пацієнтів в групах (при III ФК їх було 11 осіб).

Аналіз середньої величини і рівнів sST2 у плазмі залежно від деяких характеристик ФП демонструє певну залежність рівня біомаркера від частоти нападів аритмії та класу за EHRA. При

цьому стосовно частоти нападів аритмії ця закономірність носила хаотичний характер. Так, середня величина sST2 у плазмі була вищою при наявності частоти нападів 1–2 рази на місяць порівняно як з більш частими (1–3 рази на тиждень) (25,6 проти 17,0 нг/л, p=0,02 за one-way ANOVA & LSD test), так і з більш рідкими нападами аритмії (1–2 рази на 2 місяці) (25,6 проти 17,5 нг/л, p=0,06 за one-way ANOVA & LSD test). Крім того при наявності частоти нападів 1–2 рази на місяць порівняно з нападами 1–3 рази на тиждень спостерігали

достовірне збільшення випадків з ВВ рівнем sST2 у плазмі (45,5 проти 8,7 %, $p=0,01$ за критерієм χ^2). Слід сказати, що розподіл за частотою нападів ФП проводився за самостійною оцінкою пацієнтів (пацієнтам пропонувались еталони відповідей, серед яких вони відмічали той варіант, який вважали наближеним до власного статусу).

Більш менш логічною виглядала ситуація стосовно залежності середньої величини sST2 у плазмі від класу

за EHRA (ESC, 2019). Так, величина маркера була найвищою у пацієнтів IV ФК по відношенню до всіх інших класів (32,0 проти 22,3; 19,4 і 18,1 нг/л, p за one-way ANOVA & LSD test 0,009; 0,002 і 0,002 відповідно). Останнє наводило на думку про певну залежність величини sST2 у плазмі від тяжкості клінічного перебігу аритмії. Основні чинники ризику та характеру ураження органів-мішеней (ESC, 2019) залежно від рівня sST2 у плазмі наведено у таблиці 2.

Таблиця 2. Середній вміст та розподіл на різні рівні sST2 в плазмі залежно від основних чинників ризику і характеру ураження органів-мішеней (ESC, 2019).

Чинники ризику і ураження органів-мішеней (n=118)		Рівні sST2 у плазмі			Середній вміст sST2 у плазмі, нг/л
		ВН (n=27)	Пр (n=61)	ВВ (n=30)	
Основні фактори ризику					
Пульсовий артеріальний тиск >60 мм рт. ст.	Наявний, n=12	2 (16,7 %)	7 (58,3 %)	3 (25,0 %)	31,5±23,7
	Відсутній, n=106	25 (23,6 %)	54 (50,9 %)	27 (25,5 %)	20,0±11,2
	p	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p=0,04$
Тютюнопаління	Наявне, n=16	4 (25,0 %)	9 (56,3 %)	3 (18,8 %)	20,4±16,2
	Відсутнє, n=102	23 (22,5 %)	52 (51,0 %)	27 (26,5 %)	23,2±12,5
	p	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
Ожиріння	Наявне, n=44	8 (18,2 %)	24 (54,5 %)	12 (27,3 %)	23,1±11,5
	Відсутнє, n=74	19 (25,7 %)	37 (50,0 %)	18 (24,3 %)	22,6±14,0
	p	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
ІМТ, кг/м ²		32,1±5,9	29,8±4,9	30,4±5,5	30,2±3,8
ЦД II типу	Наявний, n=18	0 (0)	10 (55,6 %)	8 (44,4 %)	29,3±16,9
	Відсутній, n=100	27 (27,0 %)	51 (50,0 %)	22 (22,0 %)	21,8±12,1
	p	$p=0,01$	$p>0,05$	$p=0,04$	$p=0,03$
Дисліпідемія	Наявна, n=101	20 (19,8 %)	57 (56,4 %)	24 (23,8 %)	22,9±13,2
	Відсутня, n=17	7 (41,2 %)	4 (23,5 %)	6 (35,3 %)	22,1±12,4
	p	$p=0,05$	$p=0,01$	$p>0,05$	$p>0,05$
Обтяжена серцево-судинна спадковість	Наявна, n=70	19 (27,1 %)	32 (45,7 %)	19 (27,1 %)	23,3±14,3
	Відсутня, n=48	8 (16,7 %)	29 (60,4 %)	11 (22,9 %)	22,1±11,2
	p	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$

Продовження таблиці 2

Інструментальні ознаки ураження органів-мішеней					
ГЛШ за ЕКГ	Наявна, n=65	15 (23,1 %)	36 (55,4 %)	14 (21,5 %)	22,5±13,4
	Відсутня, n=53	12 (22,6 %)	25 (47,2 %)	16 (30,2 %)	23,2±12,8
	p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ГЛШ за ЕхоКГ	Наявна, n=113	27 (23,9 %)	57 (50,4 %)	29 (25,7 %)	22,5±12,6
	Відсутня, n=5	0 (0)	4 (80,0 %)	1 (20,0 %)	30,4±22,6
	p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
АЗС (басейни СА/АНК)	Наявне, n=55	14 (25,5 %)	27 (49,1 %)	14 (25,5 %)	22,0±12,1
	Відсутнє, n=63	13 (20,6 %)	34 (54,0 %)	16 (25,4 %)	23,5±13,8
	p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ХХН	Наявна, n=52	15 (28,8 %)	25 (48,1 %)	12 (23,1 %)	21,6±11,7
	Відсутня, n=66	12 (18,2 %)	36 (54,5 %)	18 (27,3 %)	23,8±14,1
	p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ		67,2±12,9	60,2±13,1	62,2±14,3	64,0±12,5

Примітки:

sST2 – soluble growth stimulating factor expressed by gene 2 (стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2);

ESC – European Society of Cardiology (Європейське товариство кардіології);

ВН – відносно низький;

Пр – проміжний;

ВВ – відносно високий;

ІМТ – індекс маси тіла;

ЦД – цукровий діабет;

ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка;

ЕКГ – електрокардіографія;

ЕхоКГ – ехокардіографія;

АЗС – атеросклеротичне захворювання судин;

СА – сонна артерія;

АНК – артерії нижніх кінцівок;

ХХН – хронічна хвороба нирок;

СКД-ЕРІ – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (формула розрахунку швидкості клубочкової фільтрації).

Аналіз даних, наведених у таблиці 2 продемонстрував певну асоціацію рівня біомаркера в плазмі з ПАТ >60 мм рт. ст. і ЦД II типу. Отже, нами було виявлено, що середня величина sST2 у плазмі була суттєво вищою в разі наявності ПАТ > 60 мм рт. ст. (31,5 проти 20,0 нг/л, p=0,04 за t-критерієм) і ЦД II типу (29,3 проти 21,8 нг/л, p=0,03 за t-критерієм). Крім того в пацієнтів з ЦД II типу спостерігали сут-

тєве зростання випадків з ВВ (44,4 % проти 22,0 %, p=0,04 за критерієм χ^2) і, відповідно, зменшення з ВН рівнем біомаркера (0 % проти 27,0 %, p=0,01 за критерієм χ^2). У свою чергу у разі атерогенної дисліпідемії було визначено збільшення Пр (56,4 % проти 23,5 %, p=0,01 за критерієм χ^2) і тенденція до достовірності в зменшенні випадків з ВН рівнем sST2 у плазмі (19,8 % проти 41,2 %, p=0,05 за критерієм χ^2) при від-

сутності статистичної достовірності у величинах середніх значень вмісту біомаркера в групі з/без дисліпідемії.

Циркулюючий sST2 є чутливим маркером кардіостресу та ішемічного ураження міокарду [13–15]. Даний біомаркер експресується тканиною серця під час розтягнення міокарда та механічного стресу. Циркулюючий sST2 має прогностичне значення у випадку гострого коронарного синдрому, зокрема незалежно асоційованого з 28-денною смертністю, гострої та хронічної серцевої недостатності. На відміну від багатьох інших кардіомаркерів, рівень sST2 швидко змінюється залежно від стану пацієнта, що дозволяє лікарям підібрати найбільш ефективний курс терапії.

В ході проведеного нами дослідження було визначено деякі особливості рівнів sST2 при різних поєднаннях таких патологічних станів, як гіпертонічна хвороба, хронічна коронарна хвороба та фібриляція передсердь, а також за наявності ряду факторів ризику, таких як пульсовий артеріальний тиск >60 мм рт. ст. і цукровий діабет II типу.

Частково отримані нами дані підтверджуються даними наукової літератури. Так, у роботі Kong та співавторів було продемонстровано, що рівні sST2 у сироватці є досить вагомим раннім маркером змін стану пацієнтів із фібриляцією передсердь високого ризику, що сприяє стратифікації ризику фібриляції передсердь і прогнозуванню активності захворювання [16]. Крім того, асоціації сироваткових рівнів sST2 з клінічно значимим цукровим діабетом 2 типу також неодноразово були висвітлені у науковій літературі [17–20].

Література

1. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, Schlaich M, Stergiou GS, Tomaszewski M, Wainford RD, Williams B, Schutte AE. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-57. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026. PMID: 32370572.

Отримані нами дані дозволяють краще розуміти патогенетичні ланки розвитку поєднаних кардіологічних патологічних станів, що відкриває перспективи для більш ранньої їх діагностики та прогнозування їх перебігу.

Висновки

1. В ході проведення дослідження було визначено, що в пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП) суттєво вищий рівень стимулюючого фактора росту, що експресується геном 2 (soluble growth stimulating factor expressed by gene 2, sST2) спостерігається при пароксизмальній і постійній порівняно з персистуючою формою аритмії. Доведений достовірний зв'язок ($p < 0,01$) вмісту sST2 в плазмі з тяжкістю клінічного перебігу аритмії, що визначається класом за EHRA (European Heart Rhythm Association, Європейська Асоціація серцевого ритму).

2. У пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії з/без ФП підвищений вміст sST2 у плазмі асоційований з наявністю супутньої хронічної коронарної хвороби, величиною функціонального класу хронічної серцевої недостатності за NYHA (New York Heart Association, Нью-Йоркська Асоціація Кардіологів) та наявністю таких чинників ризику як пульсовий артеріальний тиск >60 мм рт. ст. і цукровий діабет II типу.

В подальшому планується поглиблене вивчення структурно-функціонального стану міокарду пацієнтів з гіпертонічною хворобою при наявності супутньої кардіальної патології в залежності від рівнів sST2 у плазмі.

Конфлікт інтересів відсутній.

2. Atrial fibrillation: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 Apr 27. (NICE Guideline, No.196). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571337/>
3. Ivanov V, Shushkovska Y, Afanasiuk O, Pentiuk L. The consequence of biomarkers of myocardial fibrosis in the prediction of arrhythmias in patients with hypertension in combination with coronary heart disease (literature review). *Med. perspekt.* [Internet]. 2020;25(4):22-31. Available at: <http://journals.uran.ua/index.php/2307-0404/article/view/221225>
4. Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8):1820. DOI: 10.3390/ijms20081820. PMID: 31013779.
5. Bahuleyan CG, Alummoottil GK, Abdullakutty J, Lordson AJ, Babu S, Krishnakumar VV, et al. Prognostic value of soluble ST2 biomarker in heart failure patients with reduced ejection fraction – A multicenter study. *Indian Heart J.* 2018;70(Suppl 1):S79-84. DOI: 10.1016/j.ihj.2017.09.010. PMID: 30122243.
6. Wang Z, Pan X, Xu H, Wu Y, Jia X, Fang Y, et al. Serum Soluble ST2 Is a Valuable Prognostic Biomarker in Patients With Acute Heart Failure. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:812654. DOI: 10.3389/fcvm.2022.812654. PMID: 35224046.
7. Januzzi JL, Horne BD, Moore SA, Galenko O, Snow GL, Brunisholz KD, et al. Interleukin receptor family member ST2 concentrations in patients following heart transplantation. *Biomarkers.* 2013;18(3):250-6. DOI: 10.3109/1354750X.2013.773081. PMID: 23557127.
8. Weinberg EO. ST2 protein in heart disease: from discovery to mechanisms and prognostic value. *Biomark Med.* 2009;3(5):495-511. DOI: 10.2217/bmm.09.56. PMID: 20477519.
9. McCormack T, Boffa RJ, Jones NR, Carville S, McManus RJ. The 2018 ESC/ESH hypertension guideline and the 2019 NICE hypertension guideline, how and why they differ. *Eur Heart J.* 2019;40(42):3456-8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz681. PMID: 31589745.
10. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021;42(5):507. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021;42(5):546-7. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021;42(40):4194. PMID: 32860505.
11. Goette A, Auricchio A, Boriani G, Braunschweig F, Terradellas JB, Burri H, et al. EHRA White Paper: knowledge gaps in arrhythmia management-status 2019. *Europace.* 2019;21(7):993-4. DOI: 10.1093/europace/euz055. PMID: 30882143.
12. Manito N. New 2021 ESC/HFA heart failure guidelines. A practical comprehensive approach. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2022;75(7):548-51. DOI: 10.1016/j.rec.2022.02.006. PMID: 35337780. [In English, Spanish].
13. Ciccone MM, Cortese F, Gesualdo M, Riccardi R, Di Nunzio D, Moncelli M, et al. A novel cardiac bio-marker: ST2: a review. *Molecules.* 2013;18(12):15314-28. DOI: 10.3390/molecules181215314. PMID: 24335613.
14. Kokkoz C, Bilge A, Irik M, Dayangac HI, Hayran M, Akarca FK, et al. Prognostic value of plasma ST2 in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome. *Turk J Emerg Med.* 2018;18(2):62-6. DOI: 10.1016/j.tjem.2018.01.003. PMID: 29922732.
15. Maslovskiy VI, Mezhiievska IA. The level of growth stimulating factor expressed by gene 2 and troponin I in the blood plasma of NSTEMI patients depending on different clinical characteristics. *Wiad Lek.* 2022;75(1 pt 2):289-92. PMID: 35182137.

16. Kong L, Hu P, Li C, Jiang T, Hu G. The Correlation between sST2 and Atrial Fibrillation and Its Clinical Significance. *Yangtze Medicine*. 2020;4:277-83. DOI: 10.4236/ym.2020.44025.

17. Fousteris E, Melidonis A, Panoutsopoulos G, Tzirogiannis K, Foussas S, Theodosis-Georgilas A, et al. Toll/interleukin-1 receptor member ST2 exhibits higher soluble levels in type 2 diabetes, especially when accompanied with left ventricular diastolic dysfunction. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:101. DOI: 10.1186/1475-2840-10-101. PMID: 22104207.

18. Caporali A, Meloni M, Miller AM, Vierlinger K, Cardinali A, Spinetti G, et al. Soluble ST2 is regulated by p75 neurotrophin receptor and predicts mortality in diabetic patients with critical limb ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(12):e149-60. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300497. PMID: 23065828.

19. Tonacci A, Quattrocchi P, Gangemi S. IL33/ST2 Axis in Diabetic Kidney Disease: A Literature Review. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(2):50. DOI: 10.3390/medicina55020050. PMID: 30769901.

20. Zong X, Fan Q, Zhang H, Yang Q, Xie H, Chen Q, et al. Soluble ST2 levels for predicting the presence and severity of metabolic syndrome. *Endocr Connect*. 2021;10(3):336-44. DOI: 10.1530/EC-20-0645. PMID: 33617466.

Ivanov V.P., Zakrevska M.M.

LEVELS OF CIRCULATING sST2 IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND ATRIAL FIBRILLATION

The article presents the results of studying the variability of the level of soluble growth stimulating factor expressed by gene 2 (sST2) in plasma in patients with hypertension depending on various clinical characteristics. An open observational one-point randomized comparative study included 118 patients with stage II hypertension. The main group included 89 patients with stage II hypertension and various clinical forms of atrial fibrillation. The comparison group included 29 patients with stage II hypertension without atrial fibrillation. All patients underwent a general clinical examination. In addition, plasma levels of sST2 were determined. In accordance with the aim and objectives of the study, plasma levels of sST2 were analyzed depending on the clinical characteristics of the patients, the main risk factors and the nature of the damage to the target organs. The calculation of different levels of the biomarker was carried out, followed by the selection of groups with a relatively low, intermediate and relatively high level of sST2. In the course of the study, it was determined that in patients with atrial fibrillation, a significantly higher level of sST2 is observed in paroxysmal and permanent compared to persistent form of arrhythmia. A significant correlation ($p < 0.01$) between the content of sST2 in plasma and the severity of the clinical course of arrhythmia, determined by the EHRA (European Heart Rhythm Association) class, has been proven. In addition, in patients with stage II hypertension with/without atrial fibrillation, increased plasma levels of sST2 are associated with the presence of concomitant chronic coronary disease, the functional class of chronic heart failure according to the NYHA (New York Heart Association) and the presence of such factors risk as pulse arterial pressure > 60 mm Hg and type II diabetes.

Keywords: *chronic coronary disease; chronic heart failure; stimulating growth factor expressed by gene 2; variability of the sST2 level.*

Надійшла до редакції 09.05.2022

Відомості про авторів

Іванов Валерій Павлович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Вінниця.

Адреса: Україна, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

E-mail: vpivanov2008@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3026-0319.

Закревська Марина Михайлівна – лікар-кардіолог Кардіологічного відділення для хворих з порушенням ритму КНП «Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології», Вінниця.

Адреса: Україна, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

E-mail: DrZakrevska@ukr.net

ORCID: 0000-0003-0303-2502.