

# Рівні біомаркерів sST2 і NT-proBNP у пацієнтів із гострим коронарним синдромом і субклінічним гіпотиреозом

Н. Б. Кузь \*<sup>B,C,D</sup>, Т. М. Соломенчук <sup>A,E,F</sup>

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Ключові слова:** біомаркери, sST2, NT-proBNP, гострий коронарний синдром, серцева недостатність, функція щитоподібної залози, субклінічний гіпотиреоз, тиреотропний гормон.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 3(144). С. 178-183

\*E-mail: nanaknb18@gmail.com

**Мета роботи** – оцінити рівні розчинної форми стимулювального фактора росту, що експресується геном 2 (sST2), та N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) у пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) залежно від наявності супутнього субклінічного гіпотиреозу (СГ).

**Матеріали і методи.** У дослідження залучили 125 пацієнтів із ГКС віком від 36 до 81 років (середній вік – 60,98 ± 0,81 року). За станом функції щитоподібної залози (ЩЗ) хворих поділили на дві групи. У першу (I) групу залучили 51 (40,8 %) хворого на СГ (рівень тиреотропного гормону (ТТГ) – >4,0 мкМО/мл), середній вік – 62,51 ± 1,18 року; II групу – 74 (59,2 %) пацієнти з нормальною функцією ЩЗ (рівень ТТГ – 0,4–4,0 мкМО/мл), середній вік – 59,93 ± 1,08 року. Стан СГ визначали при рівні ТТГ >4,0 мкМО/мл та рівні вільного тироксину (FT4) у сироватці крові в межах норми.

**Результати.** У групі пацієнтів із ГКС та СГ (I) виявлено достовірно вищі середні рівні sST2 і NT-proBNP порівняно з хворими без порушень функції ЩЗ (II): 46,6 (27,9; 57,7) нг/мл (I) проти 29,9 (22,0; 38,5) нг/мл (II),  $p = 0,001$ ; 173,0 (103,4; 1005,1) нг/л (I) проти 95,9 (71,8; 178,6) нг/л (II),  $p = 0,0001$  відповідно. Серед пацієнтів із ГКС і СГ (I) в 1,94 раза частіше визначали рівень sST2 35–70 нг/мл, у 2,28 раза – sST2 становив >70 нг/мл порівняно з хворими із ГКС без порушення функції ЩЗ (II): на 22,74 % (47,06 ± 6,99 % (I) проти 24,32 ± 4,99 % (II),  $p = 0,008$ ) та на 15,81 % (21,57 ± 5,76 % (I) проти 9,46 ± 3,40 % (II),  $p < 0,05$ ) відповідно. У групі ГКС і СГ (I) виявлено на 75,67 % достовірно більшу частку осіб із рівнем NT-proBNP >600 нг/л (33,33 ± 6,60 % (I) проти 8,11 ± 3,17 % (II),  $p = 0,001$ ) порівняно з групою хворих із ГКС і нормальною функцією ЩЗ (II). У 2,31 раза частіше зафіксували рівень NT-proBNP <125 нг/л у групі пацієнтів із ГКС і нормальною функцією ЩЗ (II) порівняно з хворими із ГКС і СГ (I): на 36,06 % (63,51 ± 5,60 % (II) проти 27,45 ± 6,25 % (I),  $p = 0,00002$ ). У результаті оцінювання зв'язку між середніми рівнями sST2 і NT-proBNP встановлено достовірний сильний прямий кореляційний зв'язок у групі пацієнтів із ГКС і СГ (I) – коефіцієнт кореляції ( $r$ ) = 0,775,  $p < 0,001$ . У групі пацієнтів із ГКС і нормальною функцією ЩЗ (II) визначили середньої сили кореляційний зв'язок між середніми рівнями sST2 і NT-proBNP ( $r = 0,678$ ,  $p < 0,001$ ).

**Висновки.** У групі пацієнтів із ГКС і помірно зниженою функцією ЩЗ (СГ) визначили достовірно вищі середні рівні sST2 і NT-proBNP і вірогідно більшу частку осіб із рівнями sST2 ≥35 нг/мл, NT-proBNP >600 нг/л порівняно з групою пацієнтів із ГКС і нормальною функцією ЩЗ. Ці результати можуть свідчити про вищий ризик розвитку, прогресування й ускладнень серцевої недостатності (СН) внаслідок більшої ймовірності міокардіального фіброзу та наступного ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів із ГКС і СГ. Встановили достовірний сильний прямий кореляційний зв'язок між середніми рівнями sST2 і NT-proBNP у групі пацієнтів із ГКС і СГ (I) –  $r = 0,775$ ,  $p < 0,001$ . У групі пацієнтів із ГКС і нормальною функцією ЩЗ (II) кореляційний зв'язок між середніми рівнями sST2 і NT-proBNP виявився менш вираженим –  $r = 0,678$ ,  $p < 0,001$ . Визначення комбінації цих біомаркерів може бути більш інформативним для діагностики та прогнозування перебігу СН у пацієнтів із ГКС і супутньою дисфункцією ЩЗ, ніж дослідження окремих біомаркерів. Так, одночасне підвищення sST2 і NT-proBNP понад припустимі значення дає змогу виокремити групу особливо високого ризику виникнення та прогресування СН з-поміж пацієнтів із ГКС.

**Keywords:** biomarkers, sST2, NT-proBNP, acute coronary syndrome, heart failure, thyroid function, hypothyroidism, thyroid-stimulating hormone.

Zaporozhye medical journal. 2024;26(3):178-183

## Levels of sST2 and NT-proBNP biomarkers in patients with acute coronary syndrome and subclinical hypothyroidism

N. B. Kuz, T. M. Solomenchuk

**Aim.** To evaluate the levels of soluble growth stimulator gene 2 (sST2) protein and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with acute coronary syndrome (ACS) depending on the presence of concomitant subclinical hypothyroidism (SH).

**Materials and methods.** 125 patients with ACS aged 36 to 81 years (mean age – 60.98 ± 0.81 years) were included in the study. All the patients were divided into two groups according to the state of thyroid function. Group I consisted of 51 patients (40.8 %) with SH (thyroid-stimulating hormone (TSH) level >4 μIU/mL), mean age – 62.51 ± 1.18 years; Group II – 74 patients (59.2 %) with normal thyroid function (TSH level 0.4–4.0 μIU/mL), mean age – 59.93 ± 1.08 years. The state of SH was diagnosed at a TSH level of >4.0 μIU/mL and a serum free thyroxine (FT4) level within the normal range.

**Results.** In the group of patients with ACS and SH (I), significantly higher mean levels of sST2 and NT-proBNP have been found compared to patients without thyroid dysfunction (II), 46.6 (27.9; 57.7) ng/ml (I) vs. 29.9 (22.0; 38.5) ng/ml (II),  $p = 0.001$  and 173.0 (103.4; 1005.1) ng/l (I) vs. 95.9 (71.8; 178.6) ng/l (II),  $p = 0.0001$ , respectively. Among patients with ACS and SH (I), the sST2 level of 35–70 ng/ml was 1.94 times more often, and sST2 >70 ng/ml was 2.28 times more often as compared to those in patients with ACS without thyroid dysfunction (II), 22.74 % (47.06 ± 6.99 % (I) vs. 24.32 ± 4.99 % (II),  $p = 0.008$ ) and 15.81 % (21.57 ± 5.76 % (I) vs. 9.46 ± 3.40 % (II),  $p < 0.05$ ), respectively. The study on NT-proBNP levels in ACS patients with SH (I) has revealed a 75.67 % significantly higher proportion of individuals with NT-proBNP levels > 600 ng/L (33.33 ± 6.60 % (I)) as compared

to ACS patients with normal thyroid function (II) ( $8.11 \pm 3.17\%$  (II),  $p = 0.001$ ). The level of NT-proBNP  $<125$  ng/l has been detected 2.31 times more often in the group of ACS patients with normal thyroid function (II) compared to that in ACS patients with SH (I), by  $36.06\%$  ( $63.51 \pm 5.60\%$  (II) vs.  $27.45 \pm 6.25\%$  (I),  $p = 0.00002$ ). A significant strong positive correlation has been found in the group of ACS patients with SH (I) (correlation coefficient ( $r = 0.775$ ,  $p < 0.001$ ) in assessing the relationship between the mean levels of sST2 and NT-proBNP. In the group of ACS patients with normal thyroid function (II), a moderate correlation has been found between the mean levels of sST2 and NT-proBNP ( $r = 0.678$ ,  $p < 0.001$ ).

**Conclusions.** In the group of ACS patients with moderately reduced thyroid function (SH), significantly higher mean levels of sST2 and NT-proBNP and significantly higher percentage of individuals with sST2 levels  $\geq 35$  ng/mL, NT-proBNP  $>600$  ng/L have been detected compared to the group of ACS patients with normal thyroid function. These results may indicate a higher risk of development, progression and complications of heart failure due to a higher probability of myocardial fibrosis and subsequent left ventricular remodeling in ACS patients with SH. The significant strong positive correlation has been found between the mean levels of sST2 and NT-proBNP in the group of ACS patients with SH (I) ( $r = 0.775$ ,  $p < 0.001$ ). In the group of ACS patients with normal thyroid function (II), the correlation between the mean levels of sST2 and NT-proBNP was less pronounced ( $r = 0.678$ ,  $p < 0.001$ ). Combined assessment of these biomarkers may be more informative for the diagnosis and prognosis of heart failure in ACS patients with concomitant thyroid dysfunction than measurements of individual biomarkers. In particular, the simultaneous increase in sST2 and NT-proBNP above reference values allows to identify a very high-risk group for heart failure occurrence and progression in ACS patients.

Впродовж останніх десятиліть у кардіологічну практику широко впроваджують використання біомаркерів, що характеризують різні патофізіологічні шляхи розвитку та прогресування серцевої недостатності (СН). Найбільшої уваги з-поміж них потребують N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) – біомаркер біомеханічного стресу та розчинна форма стимулювального фактора росту, що експресується геном 2 (sST2), – біомаркер міокардіального фіброзу. Вчасне їх залучення до діагностичного алгоритму може сприяти ранній верифікації діагнозу СН, стратифікації ризиків її прогресування та визначенню тактики лікування пацієнтів [1].

Натрійуретичні пептиди (НУП) – кардіопротекторні гормони, що виділяються кардіоміоцитами у відповідь на перевантаження міокарда тиском та об'ємом [1]. Відомою є роль визначення НУП (В-типу натрійуретичного пептиду (BNP) і NT-proBNP) для діагностики та стратифікації ризиків СН, що включені до більшості національних і міжнародних рекомендацій щодо серцевої недостатності після схвалення FDA у 2000 році [2].

Ще один перспективний біомаркер для стратифікації ризиків СН – sST2 [1]. Він продукується передусім поза межами серця у відповідь на гемодинамічне перевантаження, запалення та профіброзні зміни, що також є характерним для СН [3]. Оскільки sST2 не є кардіоспецифічним біомаркером, експерти не рекомендують використовувати його для прямої діагностики СН, проте його вважають корисним для стратифікації ризиків СН внаслідок процесів фіброзування. Згідно з даними метааналізу, у який залучено 4835 пацієнтів із гострою серцевою недостатністю (ГСН), встановлено: рівні sST2 під час госпіталізації, випуски зі стаціонара були прогностичними факторами смерті від усіх причин (HR 2,46 [1,80–3,37] і 2,06 [1,37–3,11] відповідно) та серцево-судинної смерті зокрема (HR 2,29 [1,41–3,73] і 2,20 [1,48–3,25] відповідно). Крім того, рівень sST2 передбачав імовірність повторної госпіталізації з приводу СН (HR 1,54 [1,03–2,32]) [4].

У дослідженні S. Boisot et al. показано користь повторного визначення sST2 під час госпіталізації пацієнтів із СН для прогнозування смертності впродовж трьох наступних місяців незалежно від BNP або NT-proBNP [5]. У метааналізі M. Emdin et al. підтверджено важливу

роль дослідження sST2 для стратифікації ризику прогресування хронічної серцевої недостатності (ХСН). Прогностичне значення рівнів sST2 у пацієнтів із ХСН при цьому було незалежним від рівнів NT-proBNP та високочутливого тропоніну Т (hs-TnT) [6].

Згідно з настановами Американського коледжу кардіологів / Американської асоціації серця (ACC/AHA) 2017 року, вимірювання sST2 може бути рекомендоване для прогностичного оцінювання пацієнтів із ХСН [7]. Втім, на думку експертів європейських настанов (ESC), поки що недостатньо доказів для рекомендацій визначення sST2 у клінічній практиці [8].

Зауважимо, що серед багатьох чинників серцева дисфункція з розвитком надалі клінічної картини СН може бути зумовлена також порушенням функції щитоподібної залози (ЩЗ), зокрема станом гіпотиреозу. Крім того, знижену функцію ЩЗ пов'язують із посиленням проатерогенних змін ліпідного профілю, прискоренням розвитку та прогресування атеросклерозу з виникненням надалі гострого коронарного синдрому (ГКС). Тому крім наведених біомаркерів доцільно вивчати рівні гормонів ЩЗ у пацієнтів із ГКС та ознаками СН, особливо в осіб із субклінічними формами її дисфункції. Субклінічний гіпотиреоз (СГ) характеризується підвищеним рівнем тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальному рівні тироксину (Т4). Поширеність субклінічного гіпотиреозу становить 3–15% [9]. Встановили, що наявність субклінічної дисфункції ЩЗ (субклінічний гіпотиреоз / гіпертиреоз) асоціюється з підвищенням ризику СН [10]. Тому в настановах ACC/AHA щодо діагностики та лікування серцевої недостатності у дорослих рекомендовано обов'язково досліджувати функцію ЩЗ [11].

У метааналізі G. Yang et al., де проаналізовано дані 21 221 пацієнта з СН, вивчали прогностичні наслідки СН при супутньому СГ. Підтверджено, що СГ пов'язаний із несприятливим прогнозом у хворих на СН. СГ підвищує ризик смертності від усіх причин і смертності внаслідок серцево-судинних подій та/або госпіталізації пацієнтів із СН порівняно з хворими з нормальною функцією ЩЗ [10].

Діагностування СГ може бути потенційно корисним предиктором ускладнень і віддаленого прогнозу в пацієнтів із ГКС. Особливо актуальним залишається вивчення зв'язку між рівнями sST2 і NT-proBNP у пацієнтів із ГКС залежно від функції ЩЗ.

## Мета роботи

Оцінити рівні розчинної форми стимулювального фактора росту, що експресується геном 2 (sST2), та N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) у пацієнтів із гострим коронарним синдромом залежно від наявності супутнього субклінічного гіпотиреозу.

## Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 125 пацієнтів із ГКС віком від 36 до 81 років (середній вік –  $60,98 \pm 0,81$  року). За станом функції ЩЗ усіх хворих поділили на дві групи. У першу (I) групу залучили 51 (40,8 %) хворого на СГ (рівень тиреотропного гормону (ТТГ) –  $>4,0$  мкМО/мл), середній вік –  $62,51 \pm 1,18$  року; II групу – 74 (59,2 %) пацієнти з нормальною функцією ЩЗ (рівень ТТГ –  $0,4\text{--}4,0$  мкМО/мл), середній вік –  $59,93 \pm 1,08$  року. Серед усіх обстежених із ГКС частка осіб із нестабільною стенокардією (НС) становила 28,8 %, з інфарктом міокарда (ІМ) – 71,2 %. Так, у I групі частка пацієнтів із НС становила 23,53 %, з ІМ – 76,47 %; а в II групі – 32,43 % і 67,57 % відповідно, без вірогідної різниці між групами дослідження,  $p > 0,05$ .

Кров для дослідження брали зранку натще на першу – другу добу госпіталізації хворих у Центр серця та судин, відділення кардіології та реперфузійної терапії ВП «Лікарня Святого Пантелеймона» КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова». Для оцінювання функції ЩЗ у хворих, яких залучили до дослідження, визначали рівень ТТГ і вільного тироксину (FT4) методом імуноферментного аналізу на аналізаторі Immuno Chem-2100 на базі сертифікованої лабораторії Шпиталю імені Митрополита Андрея Шептицького з використанням наборів реактивів для кількісного визначення TSH ELISA (NovaTec, Німеччина) та Free T4 ELISA (NovaTec, Німеччина) відповідно. Також визначали вміст сироваткових NT-proBNP і sST2, застосовуючи набори реактивів NT-proBNP ELISA (Wuhan Fine Biotech, China) і Presage ST2 Assay (Critical Diagnostics, USA).

Функцію ЩЗ оцінювали відповідно до настанов American Thyroid Association і European Thyroid Association. Згідно з ними, як нормальний визначають рівень ТТГ від 0,4 до 4,0 мкМО/мл. Стан СГ визначають, якщо рівень ТТГ становить  $>4,0$  мкМО/мл, а рівень FT4 у сироватці крові відповідає нормі [12, 13, 14].

У дослідження не залучали хворих із рівнем ТТГ  $<0,4$  мкМО/мл, після операцій на ЩЗ (лобектомія ЩЗ, стан після резекції щитовидної залози), опромінення ший або радіоїодтерапії в анамнезі, з інфекційними, онкологічними, гематологічними захворюваннями, порушенням мозкового кровообігу, захворюваннями надниркових залоз, тяжкими соматичними захворюваннями у період загострення і в стадії декомпенсації (тяжка ниркова, печінкова, дихальна недостатність), аритміями з вираженими розладами гемодинаміки, декомпенсованим цукровим діабетом (ЦД), психічними захворюваннями, коматозними станами будь-якої етіології.

Усі пацієнти підписали інформовану добровільну згоду на участь у науковому дослідженні.

Статистично результати опрацювали, використавши програми Microsoft Office Excel 2021 та Statistica 10.0.

Достовірність результатів оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента у разі нормального розподілу та U-критерію Манна–Вітні при розподілі, що відрізнявся від нормального. Показники наведено як середнє значення та похибка середнього значення ( $M \pm m$ ), а також як медіана (Me) та міжквартильний інтервал (Q25; Q75). Взаємозв'язки оцінювали за допомогою кореляційного аналізу за Пірсоном. Різницю показників вважали достовірною, якщо рівень значущості  $>95$  % ( $p < 0,05$ ).

## Результати

У групі пацієнтів із ГКС і СГ (I) встановили достовірно вищі середні значення sST2 і NT-proBNP порівняно з хворими без порушень функції ЩЗ (II). Так, середні рівні sST2 становили  $46,6$  (27,9; 57,7) нг/мл (I) проти  $29,9$  (22,0; 38,5) нг/мл (II),  $p = 0,001$ ; NT-proBNP –  $173,0$  (103,4; 1005,1) нг/л (I) проти  $95,9$  (71,8; 178,6) нг/л (II),  $p = 0,0001$ . Згідно з результатами, що одержали, у половини обстежених I групи рівень sST2 становив  $27,9\text{--}57,7$  нг/мл, у 25 % осіб –  $\leq 27,9$  нг/мл, у ще 25 % –  $\geq 57,7$  нг/мл. У II групі у 50 % хворих рівень sST2 становив від  $22,0$  нг/мл до  $38,5$  нг/мл, у 25 % –  $\leq 22,0$  нг/мл, у ще 25 % –  $\geq 38,5$  нг/мл. Рівень NT-proBNP у половини обстежених I групи становив  $103,4\text{--}1005,1$  нг/л, у 25 % випадків –  $\leq 103,4$  нг/л, у 25 % –  $\geq 1005,1$  нг/л. У половини пацієнтів II групи рівень NT-proBNP становив від  $71,8$  нг/л до  $178,6$  нг/л, у 25 % –  $\leq 71,8$  нг/л, у 25 % –  $\geq 178,6$  нг/л (табл. 1).

У групах дослідження хворих поділили залежно від рівня експресії sST2, використовуючи алгоритм Aneta Aleksova et al., розроблений для застосування при ГКС (тип 1 і 2 інфаркту міокарда (ІМ)). За ним пацієнтів поділили на 3 класи залежно від прогнозу ймовірності несприятливого ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) з розвитком надалі серцевої недостатності в пацієнтів із ГКС: при sST2  $<35$  нг/мл – не спостерігають активації процесів фіброзу (несприятливе ремоделювання малоімовірне), при sST2  $35\text{--}70$  нг/мл – помірна активація процесів фіброзу (несприятливе ремоделювання більш імовірне), sST2  $>70$  нг/мл – висока ймовірність активації нейгормональних реакцій і процесів фіброзу з наступним ремоделюванням ЛШ [15].

Згідно з результатами нашого дослідження, у групі пацієнтів із ГКС і СГ (I) порівняно з хворими із ГКС без порушення функції ЩЗ (II) в 1,94 раза частіше рівень sST2 становив  $35\text{--}70$  нг/мл, а sST2 у 2,28 раза частіше дорівнював  $>70$  нг/мл: на  $22,74$  % ( $47,06 \pm 6,99$  % (I) проти  $24,32 \pm 4,99$  % (II),  $p = 0,008$ ) та на  $15,81$  % ( $21,57 \pm 5,76$  % (I) проти  $9,46 \pm 3,40$  % (II),  $p < 0,05$ ) відповідно. Разом із тим, у групі з ГКС і нормальною функцією ЩЗ (II) визначили на  $34,85$  % достовірно більшу частку осіб з імовірно мінімальною активністю процесів фіброзу (sST2  $<35$  нг/мл) порівняно з групою ГКС і СГ (I):  $66,22 \pm 5,50$  % (II) проти  $31,37 \pm 6,50$  % (I) відповідно,  $p = 0,00005$  (табл. 2). Ці дані свідчать про більшу ймовірність міокардального фіброзу та наступного ремоделювання ЛШ із розвитком СН в осіб із ГКС і супутнім СГ.

В International Collaboration on NT-proBNP study (ICON) встановлено специфічність, чутливість і прогностичне значення концентрації NT-proBNP у хворих

**Таблиця 1.** Рівні sST2 і NT-proBNP у сироватці крові пацієнтів із гострим коронарним синдромом і субклінічним гіпотиреозом (I) та нормальною функцією щитоподібної залози (II)

Показник, одиниці вимірювання	I група, n = 51	II група, n = 74	p-value
sST2, нг/мл	46,6 (27,9; 57,7)*	29,9 (22,0; 38,5)	0,001
NT-proBNP, нг/л	173,0 (103,4; 1005,1)**	95,9 (71,8; 178,6)	0,0001

\*: p = 0,001; \*\*: p = 0,0001 – достовірність різниці між групами дослідження.

**Таблиця 2.** Розподіл хворих залежно від рівнів sST2 щодо ймовірності активації процесів фіброзу у групах пацієнтів із гострим коронарним синдромом і субклінічним гіпотиреозом (I) та з нормальною функцією ЩЗ (II) [15]

Рівень sST2	I група, n = 51	II група, n = 74	p-value
<35 нг/мл	31,37 ± 6,50 % <sup>#</sup>	66,22 ± 5,50 %	0,00005
35–70 нг/мл	47,06 ± 6,99 %*	24,32 ± 4,99 %	0,008
>70 нг/мл	21,57 ± 5,76 %**	9,46 ± 3,40 %	<0,05

<sup>#</sup>: p < 0,001; \*: p < 0,01; \*\*: p < 0,05 – достовірність різниці між групами дослідження.

**Таблиця 3.** Розподіл пацієнтів залежно від рівнів NT-proBNP щодо ймовірності діагностики серцевої недостатності у групах пацієнтів із гострим коронарним синдромом і субклінічним гіпотиреозом (I) та з нормальною функцією ЩЗ (II) [16]

Рівень NT-proBNP	I група 40, n = 51	II група, n = 74	p-value
<125 нг/л СН малоімовірна	27,45 ± 6,25 % <sup>#</sup>	63,51 ± 5,60 %	0,00002
125–600 нг/л «Сіра зона»	39,22 ± 6,84 %	28,38 ± 5,24 %	>0,05
>600 нг/л СН ймовірна	33,33 ± 6,60 % <sup>#</sup>	8,11 ± 3,17 %	0,001

\*: p ≤ 0,001 достовірність різниці між групами дослідження.

на гостру серцеву недостатність. За результатами, що одержали дослідники, рівень NT-proBNP <300 нг/л майже на 90 % виключає ГСН [16]. Ці дані наведено у настановах Європейського товариства кардіологів (2021 р.) з ведення хворих на гостру та хронічну СН. Згідно з цими рекомендаціями, критерієм виключення гострої та хронічної СН є рівні NT-proBNP <300 нг/л та <125 нг/л відповідно [17].

Показники, встановлені у групах хворих, проаналізували залежно від рівнів NT-proBNP, використали референтні значення дослідження ICON [16]. До «сірої зони» (рівень NT-proBNP становить 125–600 нг/л) належать пацієнти, у яких причиною підвищеного рівня NT-proBNP може бути і кардіальна, і некардіальна патологія. Ці хворі потребують дообстеження для верифікації СН, оскільки на підвищення рівня NT-proBNP можуть впливати цукровий діабет, хронічне захворювання нирок, гостре порушення мозкового кровообігу та інші стани [2,18].

У групі ГКС і СГ (I) виявлено на 75,67 % достовірно більшу частку осіб із високою ймовірністю СН (NT-proBNP становив >600 нг/л) – 33,33 ± 6,60 % (I), а в групі ГКС і нормальної функції ЩЗ (II) – 8,11 ± 3,17 %, p = 0,001. У 2,31 раза частіше зафіксували рівень NT-proBNP <125 нг/л у групі пацієнтів із ГКС і нормальною функцією ЩЗ (II) порівняно з хворими із ГКС і СГ (I): на 36,06 % (63,51 ± 5,60 % (II) проти 27,45 ± 6,25 % (I), p = 0,00002). Не виявили достовірної міжгрупової різниці між частками осіб I та II груп із рівнем NT-proBNP 125–600 нг/л: 39,22 ± 6,84 % (I) та 28,38 ± 5,24 % (II), p > 0,05 (табл. 3). Ці результати можуть свідчити про більшу ймовірність СН у пацієнтів із ГКС і СГ.

Проаналізували зв'язок між середніми рівнями sST2 і NT-proBNP. Встановили достовірний сильний прямий кореляційний зв'язок у групі пацієнтів із ГКС

і СГ (I) – коефіцієнт кореляції (r) = 0,775, p < 0,001. У групі пацієнтів із ГКС і нормальною функцією ЩЗ (II) кореляційний зв'язок між середніми рівнями sST2 і NT-proBNP виявився менш вираженим – r = 0,678, p < 0,001. Результати дослідження свідчать, що визначення комбінації цих біомаркерів може бути інформативнішим для діагностики та прогнозування СН у пацієнтів із ГКС і супутньою дисфункцією ЩЗ.

## Обговорення

Нині добре обґрунтовано й науково підтверджено асоціацію СГ і підвищеного ризику ішемічної хвороби серця, СН в осіб, молодших за 65 років [19,20]. Незважаючи на те, що СГ пов'язаний зі збільшенням ризику СН [21,22], взаємозв'язок між СГ і розвитком СН, клінічними наслідками у пацієнтів із ГКС вивчено недостатньо.

У доступній фаховій літературі виявили небагато інформації щодо рівнів sST2 та NT-proBNP у хворих із дисфункцією ЩЗ і ГКС. В одному з них (метааналіз Hongling Zhang et al., 2023 р.) вивчали вплив дисфункції ЩЗ на рівні NT-proBNP. Здійснили пошук досліджень, опублікованих до 31 липня 2022 року, в базах даних PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science. За результатами 21 дослідження, подібно до отриманих нами даних, серед пацієнтів із СН зафіксовано значно вищі рівні NT-proBNP в осіб із гіпотиреозом (явним і субклінічним), а також із явним гіпертиреозом порівняно з обстеженими без порушень функції ЩЗ (стандартизована середня різниця (ССР) [95 % довірчий інтервал (ДІ)] = 0,32 [0,08; 0,56] та 0,33 [0,21; 0,46], 0,31 [0,01; 0,62] відповідно). Підвищені рівні NT-proBNP в обстежених без серцевої недостатності визначені в осіб із явним гіпертиреозом (ССР 2,38, 95 % ДІ: 1,00–3,76) [23].

В одному з найновіших досліджень (Eddy Barasch et al., 2024 р.) також показано асоціацію стану СГ із достовірно вищим рівнем NT-proBNP ( $p = 0,004$ ). Подібно до результатів, що одержали у нашому дослідженні, автори виявили зв'язок СГ із вищим рівнем sST2. Крім того, дослідники встановили вищий рівень hs-TnT ( $p = 0,005$ ) в осіб із явним гіпотиреозом. У дослідження залучили 3163 учасники, серед них 2477 – із нормальною функцією ЩЗ, 465 осіб – із СГ, 47 обстежених – із явним гіпотиреозом, 45 – з ендogenous субклінічним гіпертиреозом, 129 пацієнтів – з екзогенним субклінічним гіпертиреозом (внаслідок приймання гормонів ЩЗ) [24].

У дослідженні А. S. Maisel, S. Di Somma, як і в нашій роботі, встановлено позитивну кореляцію між плазматичними рівнями sST2 і BNP у пацієнтів із СН [25]. Це може свідчити про більш виражені процеси міокардіального ремоделювання внаслідок біомеханічного стресу в осіб із супутнім СГ порівняно з хворими без дисфункції ЩЗ.

## Висновки

1. У групі пацієнтів із ГКС і помірно зниженою функцією ЩЗ (СГ) визначили достовірно вищі середні рівні sST2 і NT-proBNP і вірогідно більшу частку осіб із рівнями sST2  $\geq 35$  нг/мл, NT-proBNP  $>600$  нг/л порівняно з групою пацієнтів із ГКС і нормальною функцією ЩЗ. Ці результати можуть свідчити про вищий ризик розвитку, прогресування й ускладнень серцевої недостатності внаслідок більшої ймовірності міокардіального фіброзу та наступного ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів із ГКС і СГ.

2. Встановили достовірний сильний прямий кореляційний зв'язок між середніми рівнями sST2 і NT-proBNP у групі пацієнтів із ГКС і СГ (I) –  $r = 0,775$ ,  $p < 0,001$ . У групі пацієнтів із ГКС і нормальною функцією ЩЗ (II) кореляційний зв'язок між середніми рівнями sST2 і NT-proBNP виявився менш вираженим –  $r = 0,678$ ,  $p < 0,001$ .

3. Визначення комбінації цих біомаркерів може бути більш інформативним для діагностики та прогнозування перебігу СН у пацієнтів із ГКС і супутньою дисфункцією ЩЗ, ніж дослідження окремих біомаркерів. Так, одночасне підвищення sST2 і NT-proBNP понад припустимі значення дає змогу виокремити групу особливо високого ризику виникнення та прогресування СН з-поміж пацієнтів із ГКС.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 07.03.2024

Після доопрацювання / Revised: 20.03.2024

Схвалено до друку / Accepted: 04.04.2024

## Відомості про авторів:

Кузь Н. Б., аспірантка каф. сімейної медицини ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4024-1442

Соломенчук Т. М., д-р мед. наук, професор каф. сімейної медицини ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6153-0457

## Information about the authors:

Kuz N. B., MD, Postgraduate Student at the Department of Family Medicine FPGE, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Solomenchuk T. M., MD, PhD, DSc, Professor at the Department of Family Medicine FPGE, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

## References

- Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2022;27(2):625-43. doi: 10.1007/s10741-021-10105-w
- Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(9):824-39. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.07.014
- Aimo A, Januzzi JL Jr, Bayes-Genis A, Vergaro G, Sciarone P, Passino C, et al. Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(17):2193-203. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1039
- Aimo A, Vergaro G, Ripoli A, Bayes-Genis A, Pascual Figal DA, de Boer RA, et al. Meta-Analysis of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 and Prognosis in Acute Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2017;5(4):287-96. doi: 10.1016/j.jchf.2016.12.016
- Boisot S, Beede J, Isakson S, Chiu A, Clopton P, Januzzi J, et al. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized heart failure. *J Card Fail.* 2008;14(9):732-8. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.06.415
- Emdin M, Aimo A, Vergaro G, Bayes-Genis A, Lupón J, Latini R, et al. sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-proBNP and High-Sensitivity Troponin T. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(19):2309-20. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2165
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017;136(6):e137-61. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975. doi: 10.1002/ejhf.592
- Gosi SK, Garla VV. Subclinical Hypothyroidism. 2023 Mar 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
- Yang G, Wang Y, Ma A, Wang T. Subclinical thyroid dysfunction is associated with adverse prognosis in heart failure patients with reduced ejection fraction. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):83. doi: 10.1186/s12872-019-1055-x
- Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation.* 2009;119(14):1977-2016. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192064
- Thayakaran R, Adderley NJ, Sainsbury C, Torlinska B, Boelaert K, Šumilo D, et al. Thyroid replacement therapy, thyroid stimulating hormone concentrations, and long term health outcomes in patients with hypothyroidism: longitudinal study. *BMJ.* 2019;366:14892. doi: 10.1136/bmj.14892
- Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2015;4(3):149-63. doi: 10.1159/000438750
- Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, Wemeau JL. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013;2(4):215-28. doi: 10.1159/000356507
- Aleksova A, Paldino A, Beltrami AP, Padoan L, Iacoviello M, Sinagra G, et al. Cardiac Biomarkers in the Emergency Department: The Role of Soluble ST2 (sST2) in Acute Heart Failure and Acute Coronary Syndrome-There is Meat on the Bone. *J Clin Med.* 2019;8(2):270. doi: 10.3390/jcm8020270
- Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative

- of NT-proBNP Study. *Eur Heart J.* 2006;27(3):330-7. doi: [10.1093/eurheartj/ehi631](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi631)
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](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368)
  18. Zhao YH, Gao H, Pan ZY, Li J, Huang WH, Wang ZF, et al. Prognostic Value of NT-proBNP After Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(4):104659. doi: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104659](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104659)
  19. Redford C, Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? *Post Reprod Health.* 2017;23(2):55-62. doi: [10.1177/2053369117705058](https://doi.org/10.1177/2053369117705058)
  20. Störk S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, et al. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(11):913-22. doi: [10.1007/s00392-017-1137-7](https://doi.org/10.1007/s00392-017-1137-7)
  21. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres CH. Effects of thyroid hormones on the heart. *Clin Investig Arterioscler.* 2014;26(6):296-309. doi: [10.1016/j.arteri.2014.07.003](https://doi.org/10.1016/j.arteri.2014.07.003)
  22. Pingitore A, Landi P, Taddei MC, Ripoli A, L'Abbate A, Iervasi G. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *Am J Med.* 2005;118(2):132-6. doi: [10.1016/j.amjmed.2004.07.052](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.07.052)
  23. Zhang H, Li X, Zhang N, Tian L. Effect of thyroid dysfunction on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1083171. doi: [10.3389/fendo.2023.1083171](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1083171)
  24. Barasch E, Gottdiener J, Buzkova P, Cappola A, Shah S, DeFilippi C, et al. Association of thyroid dysfunction in individuals  $\geq 65$  years of age with subclinical cardiac abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Jan 6:dgae001. doi: [10.1210/clinem/dgae001](https://doi.org/10.1210/clinem/dgae001)
  25. Maisel AS, Di Somma S. Do we need another heart failure biomarker: focus on soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2). *Eur Heart J.* 2017;38(30):2325-33. doi: [10.1093/eurheartj/ehw462](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw462)