

Уровень растворимого рецептора интерлейкина 33 sST2 и субклиническая дисфункция миокарда у больных системной красной волчанкой

Р.А. Каратеев, Т.В. Попкова, И.Г. Кириллова, Ю.Н. Горбунова, М.Е. Диатроптов

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Каратеев Роман Андреевич,
romkrat@rambler.ru
Contacts:
Roman Karateev,
romkrat@rambler.ru

Поступила 07.02.2025
Принята 06.03.2025

Цель исследования — изучить уровень растворимого рецептора интерлейкина (ИЛ) 33 sST2 у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), его связь с традиционными факторами риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), клинико-иммунологическими проявлениями СКВ, данными эхокардиографии (ЭхоКГ), включая глобальную продольную деформацию миокарда левого желудочка (ГПД ЛЖ).

Материалы и методы. В исследование включено 100 пациентов с достоверным диагнозом СКВ. Средний возраст $33,2 \pm 9,3$ года, медиана длительности СКВ — 1,5 [1,0; 8,7] года, индекса SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) — 8 [4; 10] баллов. Всем больным определялся уровень sST2 в сыворотке крови, проводилась ЭхоКГ с оценкой ГПД ЛЖ методом speckle tracking. Группу контроля составили 30 здоровых людей, сопоставимых по возрасту и полу.

Результаты. У пациентов с СКВ уровень sST2 был выше, чем в контроле (медиана — 10,03 [6,6; 16,03] и 7,0 [5,3; 10,6] нг/мл соответственно; $p < 0,003$). Пациенты с СКВ были разделены на две группы: в первой уровень sST составил $\geq 18,8$ нг/мл ($n=20$), во второй $< 18,8$ нг/мл ($n=80$). Пациенты первой группы были моложе, имели более высокое диастолическое артериальное давление и более высокий уровень мочевины, у них чаще, чем во второй группе, выявлялись артериальная гипертензия (АГ; в 25% и 6,3% случаев соответственно), наследственность по ССЗ (в 45% и 20% случаев соответственно), нефрит (в 50% и 21,3% случаев соответственно). В первой группе медиана ГПД ЛЖ составляла $-17,0$ [$-15,2$; $-19,5$]%, во второй $-18,7$ [$-17,7$; $-20,7$]% ($p=0,016$). Концентрация sST2 коррелировала с индексом SLEDAI-2K ($r=0,325$), дозой глюкокортикоидов ($r=0,353$), уровнем антител к ДНК ($r=0,328$) и к Sm ($r=0,253$) ($p < 0,05$ во всех случаях). По данным многофакторного анализа, с уровнем sST2 коррелируют нефрит, серозит, содержание триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, число сердечных сокращений.

Заключение. У больных СКВ уровень sST2 повышен в сравнении с контролем. Его повышение связано с ТФР и клинико-иммунологическими проявлениями СКВ. У больных СКВ со снижением ГПД ЛЖ уровень sST2 был выше. При СКВ уже на ранней стадии заболевания развивается субклиническое поражение миокарда.

Ключевые слова: системная красная волчанка, sST2, эхокардиография, speckle tracking, хроническая сердечная недостаточность

Для цитирования: Каратеев РА, Попкова ТВ, Кириллова ИГ, Горбунова ЮН, Диатроптов МЕ. Уровень растворимого рецептора интерлейкина 33 sST2 и субклиническая дисфункция миокарда у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(2):183–189.

THE LEVEL OF SOLUBLE RECEPTOR OF 33 SST2 AND SUBCLINICAL MYOCARDIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Roman A. Karateev, Tatiana V. Popkova, Irina G. Kirillova, Yulia N. Gorbunova, Mikhail E. Diatroptov

The aim — to determine the level of sST2 in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), its relationship with traditional risk factors (TRF) of cardiovascular diseases (CVD), clinical and immunological manifestations of SLE, echocardiography (ECHO) parameters, including global longitudinal strain of left ventricle (GLS LV).

Subjects and methods. The study included 100 patients with a reliable diagnosis of SLE. The average age was 33.2 ± 9.3 years, the median (Me) duration was 1.5 [1.0; 8.7] years. The median SLE activity according to the SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) was 8 [4; 10] points. The level of sST2 was measured in the blood serum of all patients. All patients underwent ECHO with an assessment of GLS LV using the speckle tracking. The control group consisted of 30 healthy people of comparable age and gender.

Results. In patients with SLE, the sST2 level is higher than in the control (10.03 [6.6; 16.03] and 7.0 [5.3; 10.6] ng/ml ($p < 0.003$)). Patients with SLE were divided into 2 groups: group 1 — $sST \geq 18.8$ ng/ml ($n=20$); group 2 — $sST < 18.8$ ng/ml ($n=80$). Patients in group 1 were younger, had higher levels of diastolic blood pressure and uric acid, hypertension was more common (25% and 6.3%, respectively), CVD heredity (45% and 20%, respectively), nephritis (50% and 21.3%, respectively) compared with group 2. GLS LV was lower in group 1 (-17.0 [-15.2 ; -19.5] and -18.7 [-17.7 ; -20.7]%, respectively; $p=0,016$). sST2 correlated with SLEDAI-2K ($r=0,325$), glucocorticoid dose ($r=0,353$), anti-DNA level ($r=0,328$), anti-Sm ($r=0,253$) ($p < 0.05$ in all cases). According to multifactorial analysis, nephritis, triglyceride level, serositis, low-density lipoprotein level, and heart rate correlate with sST2.

Conclusion. In patients with SLE, the sST2 level is increased in comparison with control. sST2 increase related with TRF, clinical and immunological manifestations of SLE. In patients with SLE and low GLS LV, the sST2 level was higher. In patients with SLE, subclinical myocardial damage develops at an early stage of the disease.

Key words: systemic lupus erythematosus, sST2, echocardiography, speckle tracking, heart failure

For citation: Karateev RA, Popkova TV, Kirillova IG, Gorbunova YuN, Diatroptov ME. The level of soluble receptor of 33 sST2 and subclinical myocardial dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(2):183–189 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-183-189

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органо-неспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1].

СКВ — заболевание с высоким кардиоваскулярным риском, обусловленным увеличением частоты сердечной недостаточности (СН) [2, 3]. Диагностика хронической СН (ХСН) на ранней стадии, когда изменения миокарда и нарушения гемодинамики еще обратимы, имеет важное клиническое значение. В последних клинических рекомендациях по ХСН [4] выделена «предстадия СН» — состояние, для которого характерно отсутствие симптомов и признаков СН в настоящем и прошлом, но имеются признаки структурного и/или функционального поражения сердца и/или повышения уровня мозгового натрийуретического пептида. Это обновление позволяет пересмотреть стратегию первичной профилактики СН у пациентов с высоким риском ее развития [4, 5].

Ведущим методом диагностики СН является эхокардиография (ЭхоКГ) с доплеровским анализом, позволяющая оценить систолическую функцию по уровню фракции выброса (ФВ) и диастолическую функцию миокарда, однако эти изменения не всегда дают возможность оценить поражение сердца на доклинической стадии.

В настоящее время используется ЭхоКГ с методикой speckle tracking. Этот метод позволяет определять как векторы, так и скорости движения тканей миокарда. Последовательности записанных изображений предоставляют как количественную, так и качественную информацию о деформации и движении миокарда. Таким образом, производится точная оценка сократимости каждого сегмента миокарда и определяется глобальная продольная деформация миокарда левого желудочка (ГПД ЛЖ). Наличие систолической дисфункции (ФВ ЛЖ < 50% и/или ГПД ЛЖ < -16%) при отсутствии признаков СН позволяет диагностировать предстадию СН [4].

Важным методом диагностики СН является определение концентрации в крови биомаркеров, отражающих воспаление, повреждение и нарушение функции сердечной мышцы. Золотым стандартом лабораторной диагностики СН является N-концевой мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide). Однако этот биомаркер не является идеальным, так как на его содержание могут оказывать влияние различные факторы (пол, возраст, масса тела, этническая принадлежность и сопутствующие заболевания — ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий, почечная недостаточность) [4].

В последнее время одним из наиболее перспективных биомаркеров СН считается растворимый рецептор интерлейкина (ИЛ) 33 — sST2 (suppression of tumorigenicity), который синтезируется миоцитами в ответ на механический стресс миокарда (избыточное растяжение) [6–9]. Изначально sST2 рассматривался в контексте иммуномодуляции лимфоцитов при клеточной пролиферации, воспалении и аутоиммунных заболеваниях [7]. Но со временем он зарекомендовал себя как перспективный биомаркер при многих заболеваниях. Его преимуществом перед другими биомаркерами было отсутствие зависимости от распространенных сопутствующих заболеваний [10].

Диагностическая и прогностическая ценность sST2 как биомаркера ССЗ показана в серии исследований и в метаанализах [11–14]. У больных СКВ растворимый sST2 связан с активностью болезни и наличием органических повреждений. Он является чувствительным биомаркером для выявления поражения сердца независимо от традиционных факторов риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [15, 16].

Определение концентрации sST2 может быть эффективным диагностическим методом для выявления ранней стадии СН при СКВ. Важно оценить взаимосвязь sST2 и данных ЭхоКГ по методике speckle tracking у больных СКВ. Однако нам не удалось найти в доступной литературе информации по этому вопросу.

Цель исследования — изучить уровень sST2 у пациентов с системной красной волчанкой, его связь с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, клинико-иммунологическими проявлениями болезни, эхокардиографическими параметрами, включая глобальную продольную деформацию миокарда левого желудочка.

Материал и методы

Критерии включения в исследование: наличие достоверного диагноза СКВ, соответствующего критериям SLICC (Systemic Lupus Collaborating Clinics) 2012 г.; возраст от 18 до 55 лет. Клиническое обследование больных проводилось по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России 2023 г. Критерии исключения: наличие антифосфолипидного синдрома, ранее диагностированных ССЗ (ишемическая болезнь сердца, СН, острое нарушение мозгового кровообращения, пороки сердца, нарушения ритма и проводимости сердца, кардиомиопатии). Группу контроля составили 30 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту, не имеющих признаков ревматических заболеваний.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

В исследование включены 100 пациентов с СКВ (87 женщин и 13 мужчин); средний возраст составил $33,2 \pm 9,3$ года; большинство больных имели умеренную активность заболевания. Индекс повреждения (SLICC) варьировал от 0 до 4 баллов. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Пациенты получали глюкокортикоиды (ГК), гидроксихлорохин, цитостатики (микофенолата мофетил, азатиоприн, циклофосфан, метотрексат).

Пациенты осмотрены кардиологом согласно рекомендациям Российского кардиологического общества [5]. ЭхоКГ с тканевой доплерографией выполнена согласно рекомендациям Американского общества по ЭхоКГ [17, 18]. Исследования проводили в М-, В- и доплеровском режиме на аппарате Vivid S70 (GE Healthcare, США) с помощью датчика с частотой 3,5 МГц.

Систолическую функцию ЛЖ оценивали по ФВ, измеренной в 2В-режиме, определялась ГПД ЛЖ в 2D-режиме с помощью метода speckle tracking с использованием аппарата Vivid S70 (GE Healthcare, США). Анализ параметров осуществляли с помощью программы Wall Motion Tracing. Согласно инструкции производителя, нормальными считаются значения ГПД ЛЖ более $-21 \pm 2\%$.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с системной красной волчанкой ($n=100$)

Показатели	Значения
Пол: женский/мужской, n (%)	87/13 (87/13)
Средний возраст (лет), $M \pm \sigma$	33,2 $\pm$ 9,3
Длительность болезни (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	1,5 [1,0; 8,7]
Степень активности по SLEDAI-2K: низкая/умеренная/высокая, n (%)	30/45/25 (30/45/25)
SLEDAI-2K, Me [25-й; 75-й перцентили]	8 [4; 10]
Клинические проявления СКВ на момент включения, n (%)	
поражение кожи	49 (49)
поражение слизистых	48 (48)
нерубцовая алопеция	30 (30)
артрит/артралгии	55 (55)
серозиты	12 (12)
нефрит	26 (26)
нейропсихические нарушения	5 (5)
гематологические нарушения	55 (55)
Иммунологические нарушения, n (%)	
АНФ	100 (100)
анти-ДНК	63 (63)
анти-Sm	83 (83)
аФЛ	60 (60)
гипокомплементемия	54 (54)
Терапия на момент включения	
ГК, n (%)	97 (97)
Доза преднизолона (мг/сут.), Me [25-й; 75-й перцентили]	8 [5,25; 12]
ГХ, n (%)	100 (100)
ММФ, n (%)	34 (34)
АЗА, n (%)	14 (14)
ЦФ, n (%)	3 (3)
МТ, n (%)	6 (6)

Примечание: SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; СКВ – системная красная волчанка; АНФ – антинуклеарный фактор; анти-ДНК – антитела к ДНК; анти-Sm – антитела к экстрагируемому ядерному антигену Smith; аФЛ – антитела к фосфолипидам; ГК – глюкокортикоиды; ГХ – гидроксихлорохин; ММФ – микофенолата мофетил; АЗА – азатиоприн; ЦФ – циклофосфан; МТ – метотрексат

По современным рекомендациям диагностики СН [4], признаком субклинической дисфункции миокарда ЛЖ является значение ГПД ЛЖ менее –16%.

Измерение уровня sST2 проводилось с использованием тест-системы Test Presage® sST2 (Critical Diagnostics, США). В норме он составляет менее 18,8 нг/мл (согласно инструкции фирмы изготовителя).

Статистическую обработку данных проводили с помощью SPSS Statistics 23 (IBM Corp., США), включая методы параметрического и непараметрического анализа. Для оценки соответствия выборки законам распределения использовался критерий χ^2 . Для определения статистической значимости различий использовался t -критерий Стьюдента. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна – Уитни. Для сравнения трёх и более независимых выборок по количественному или порядковому

признаку использовался критерий Краскела – Уоллиса. Результаты представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]) и среднего значения с соответствующим стандартным отклонением ($M \pm \sigma$). Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Поиск предикторов проводили при помощи метода многомерной линейной регрессии (многофакторного анализа). Статистическую значимость полученного прогностического правила определяли при помощи множественного коэффициента детерминации R^2 . Оптимальные пороговые уровни биомаркера определяли по ROC-кривой, отражающей зависимость частоты истинно положительных результатов (чувствительность) от частоты ложноположительных результатов (специфичность). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У пациентов с СКВ медиана концентрации sST2 составила 10,03 [6,6; 16,03] нг/мл и была выше, чем в группе контроля – 7,0 [5,3; 10,6] нг/мл ($p < 0,003$). У 20% пациентов уровень sST2 был выше верхней границы нормы (18,8 нг/мл). В группе контроля повышенных его значений не наблюдалось.

Для уточнения связи концентрации sST2 с ТФР ССЗ и клиническими проявлениями СКВ пациенты разделены на две группы: в первую включены больные с повышенным ($n=20$), во вторую – с нормальным уровнем sST2 ($n=80$; табл. 2)

Пациенты 1-й группы были моложе, имели более высокие уровни диастолического артериального давления (ДАД) и мочевой кислоты по сравнению со 2-й группой. В 1-й группе статистически значимо чаще, чем во второй, выявлялись артериальная гипертензия (АГ; в 25% и 6,3% случаев соответственно), наследственность по ССЗ (в 45% и 20% случаев соответственно), нефрит (в 50% и 21,3% случаев соответственно). Частота других ТФР ССЗ и клинических проявлений СКВ в двух группах не различалась.

Выявлены корреляционные связи уровня sST2 с индексом активности СКВ SLEDAI-2K ($r=0,325$), дозой ГК ($r=0,353$), уровнем антител к ДНК (анти-ДНК; $r=0,328$), антител к экстрагируемому ядерному антигену Smith (анти-Sm; $r=0,253$) ($p < 0,05$ во всех случаях).

Для оценки сочетанного значения факторов для прогнозирования динамики уровня sST2 у больных СКВ изучалась его связь с полом, возрастом, клиническими проявлениями СКВ, индексом активности, индексом повреждения, ТФР ССЗ с использованием множественного регрессионного анализа.

В результате пошаговой множественной регрессии получена модель факторов, которые коррелируют с уровнем sST2. Множественный коэффициент детерминации (R^2) составил 0,249. В модель вошли следующие показатели: уровень триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), частота сердечных сокращений (ЧСС), наличие/отсутствие нефрита и серозита (табл. 3).

Используя факторы, представленные в таблице 3, по формуле $X = 5,137 \times \text{ТГ} + 13,99 \times \text{Серозит} + 0,602 \times \text{ЧСС} + 3,991 \times \text{ЛПНП} + 4,742 \times \text{Нефрит} - 54,8$ (константа) можно рассчитать вероятность повышения уровня sST2 у больных СКВ. При положительном результате выше 0,5 риск повышения концентрации sST2 можно считать высоким.

Таблица 2. Традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и клинико-иммунологические признаки системной красной волчанки в зависимости от уровня sST2

Факторы риска	sST2>18,8 нг/мл (n=20)	sST2 норма (n=80)
Пол: женщины/мужчины*, n (%)	14 (70)/6 (30)	73 (91,2)/7 (8,8)
Возраст (лет)*, Me [25-й; 75-й перцентили]	27 [22; 34]	35 [26; 42]
ИМТ (кг/м²), Me [25-й; 75-й перцентили]	21,2 [19,1; 25,7]	22,9 [20,0; 26,7]
САД (мм рт. ст.), Me [25-й; 75-й перцентили]	120 [115; 125]	120 [110; 125]
ДАД (мм рт. ст.)*, Me [25-й; 75-й перцентили]	80 [76; 84]	76 [72; 80]
АГ*, n (%)	5 (25)	5 (6,3)
Наследственность по ССЗ*, n (%)	9 (45)	16 (20)
Общий холестерин (ммоль/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	5,40 [4,75; 6,37]	5,05 [4,50; 5,91]
Триглицериды (ммоль/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	2,01 [1,38; 2,67]	1,64 [1,23; 2,09]
ЛПВП (ммоль/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	1,07 [0,87; 1,15]	1,11 [0,90; 1,39]
ЛПНП (ммоль/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	3,02 [2,45; 4,07]	2,70 [2,20; 3,45]
Мочевая кислота (мкмоль/л)*, Me [25-й; 75-й перцентили]	355 [252; 430]	271 [229; 338]
Клинические проявления СКВ, n (%)		
Поражение кожи*	6 (30)	44 (55)
Поражение слизистых	10 (50)	37 (46,3)
Нерубцовая алопеция	6 (30)	25 (31,3)
Артрит/артралгии	11 (55)	45 (56,3)
Серозиты	3 (15)	9 (11,3)
Нефрит*	10 (50)	17 (21,3)
Нейропсихические нарушения	2 (10)	4 (5)
Гематологические нарушения	10 (50)	45 (56,3)
SLEDAI-2K*, Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [6; 15]	7 [4; 10]
Индекс повреждения SLICC>0 баллов, n (%)	6 (30)	23 (28,7)
Доза ГК (в эквиваленте преднизолона) (мг/сут.)*, Me [25-й; 75-й перцентили]	12 [8; 20]	8 [6; 12]

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; СКВ – системная красная волчанка; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SLICC – Systemic Lupus Collaborating Clinics; * – $p<0,05$

Таблица 3. Регрессионные коэффициенты прогноза увеличения уровня sST2 у больных системной красной волчанкой

Параметры	Нестандартизованный показатель β	Стандартизованный показатель β	p	95%-й доверительный интервал	
				нижняя граница	верхняя граница
ТГ, ммоль/л	5,137	2,279	0,027	0,607	9,667
Серозит: да/нет	13,99	6,332	0,03	1,423	26,557
ЧСС, уд/мин	0,602	0,267	0,027	0,072	1,132
ЛПНП, ммоль/л	3,991	2,302	0,087	-0,586	8,567
Нефрит: да/нет	4,742	4,914	0,337	-5,025	14,509

Примечание: ТГ – триглицериды; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЛПНП – липопротеины низкой плотности

Анализировалась также связь уровня sST2 с эхокардиографическими показателями, отражающими систолическую и диастолическую функцию ЛЖ. В группе с повышенным уровнем sST2 медиана ГПД ЛЖ составляла $-17,0 [-15,2; -19,5]\%$, в группе с нормальным уровнем $-18,7 [-17,7; -20,7]\%$ ($p=0,016$). Другие ЭхоКГ-показатели, отражающие систолическую и диастолическую функцию ЛЖ, статистически значимо не различались. Нарушение ГПД ЛЖ по данным speckle tracking отмечено у 65 (65%) больных СКВ. Медиана ГПД ЛЖ у пациен-

тов с СКВ составила $-18,7 [-17,1; -20,5]\%$, в контроле $-20,8 [-19,3; -21,8]\%$ ($p<0,001$).

Для определения оптимального порогового уровня sST2, позволяющего оценивать риск развития субклинической систолической дисфункции миокарда (ГПД ЛЖ $<-16\%$) построена ROC-кривая (рис. 1). Оптимальный пороговый уровень sST2 составил 17,04 нг/мл (чувствительность 70%, специфичность 73%), площадь под ROC-кривой – 0,660 (95%-й доверительный интервал: 0,511–0,809; $p=0,028$). Стандартный пороговый уровень sST2, равный 18,8 нг/мл

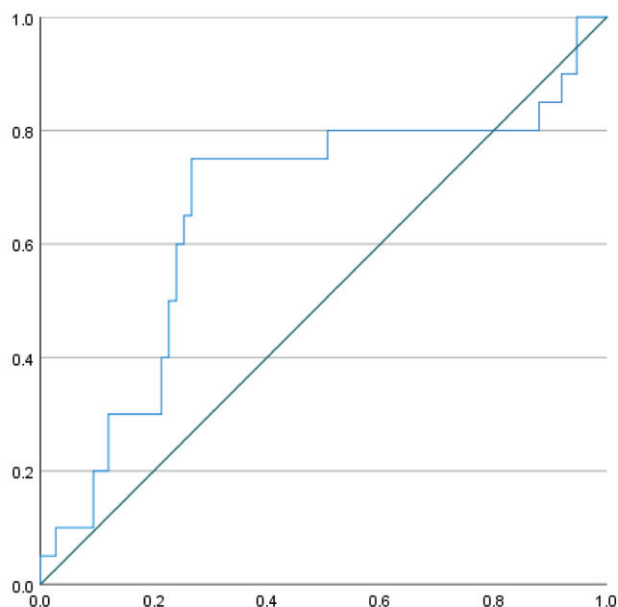


Рис. 1. Зависимость чувствительности и специфичности уровня sST2 для глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка

у больных СКВ, продемонстрировал меньшую специфичность (60%).

В зависимости от значения ГПД ЛЖ мы сравнили концентрацию sST2 (рис. 2). По уровню ГПД ЛЖ пациенты были разделены на три группы: с ГПД ЛЖ $\leq -15,9\%$ (систолическая дисфункция; $n=11$); с ГПД ЛЖ от -16% до $-18,9\%$ (промежуточная, «серая» зона; $n=54$); с ГПД ЛЖ $\geq -19\%$ (норма; $n=35$).

При сравнении трех групп выявлено статистически значимое повышение концентрации sST2 в группе с ГПД ЛЖ $\leq -15,9\%$: ее медиана составила 24,1 [10,0; 50,3] нг/мл.

Две другие группы не различались по уровню sST2. Но концентрация sST2 в группе с ГПД ЛЖ $\leq -15,9\%$ отличалась от таковой в группе с промежуточными и нормальными показателями ГПД ЛЖ, где ее медиана составила 10,2 [5,7; 15,8] и 8,8 [6,6; 14,2] нг/мл соответственно.

Обсуждение

По нашим данным, концентрация sST2 у больных СКВ была статистически значимо выше, чем в группе контроля. Повышенный уровень sST2 выявлялся у каждого пятого пациента с СКВ.

Биологическая функция sST2 и его лиганда ИЛ-33 при аутоиммунных заболеваниях активно изучается. Известно, что ИЛ-33, член семейства ИЛ-1, играет важную роль в инициации и усилении иммунных реакций. Повышение концентрации этого цитокина ассоциируется с активацией воспаления и аутоиммунного процесса в организме за счет его взаимодействия с sST2, рецептором Т-лимфоцитов, тучных клеток, базофилов, эозинофилов и естественных киллеров. Ось ИЛ-33/sST2 принимает участие в патогенезе ревматоидного артрита, болезни Шегрена, рассеянного склероза, воспалительных заболеваний кишечника и др. [7, 19]. Соединение sST2 с его лигандом ИЛ-33 обеспечивает кардиопротективный эффект за счет предупреждения гипертрофии миокарда и развития фиброза, а также подавления апоптоза кардиомиоцитов. Кроме того, sST2 участвует в регуляции активности ИЛ-33, блокируя его системные биологические эффекты, выступая в качестве «рецептора-ловушки» [7–10].

При изучении клинического значения sST2 у пациентов с СКВ наблюдалось повышение концентрации этого биомаркера, в особенности при высокой активности заболевания [20–24]. Так, в работе А. МогEAU и соавт. [21] концентрация sST2 у больных СКВ была статистически значимо выше, чем в контроле, что совпадает с нашими

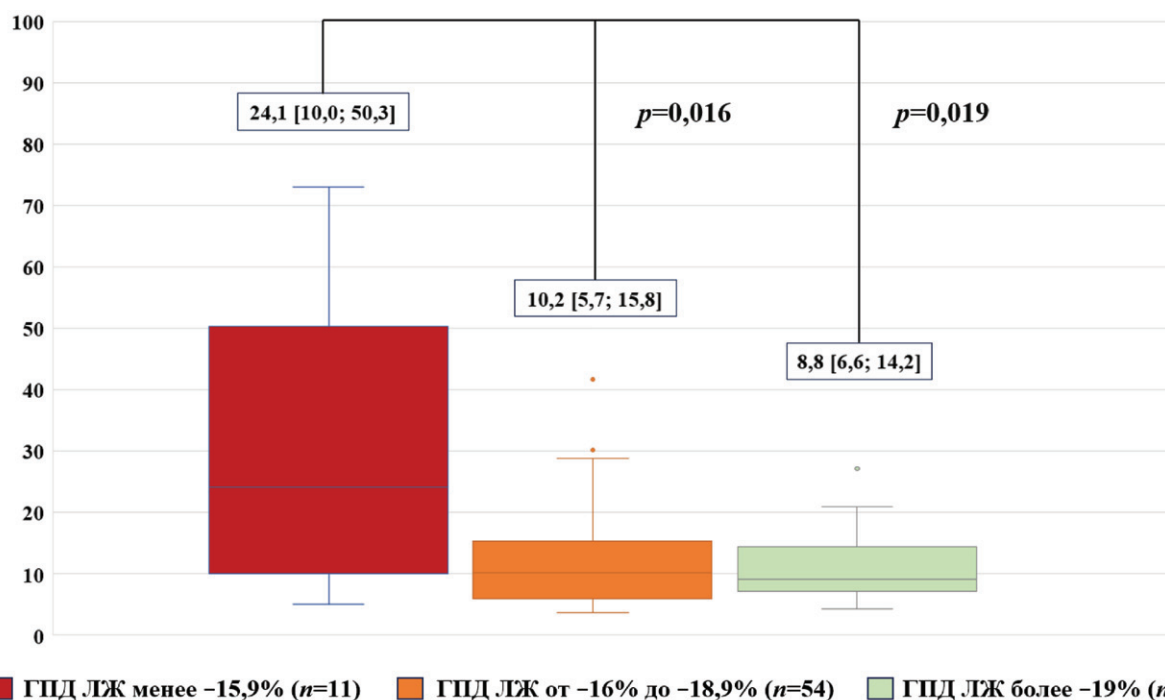


Рис. 2. Концентрация sST2 у пациентов в зависимости от показателей глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка (ГПД ЛЖ)

данными. При этом уровень sST2 у пациентов с волчаночным нефритом был значительно выше, чем у больных СКВ без поражения почек. Уровень sST2 положительно коррелировал с индексом активности SLEDAI-2K, концентрацией анти-ДНК и дозой ГК, отрицательно — с содержанием С3 компонента комплемента, что предполагает его потенциальную роль в качестве суррогатного маркера активности заболевания.

В настоящей работе показана взаимосвязь уровня sST2 с активностью заболевания по SLEDAI-2K, дозой ГК, концентрацией анти-ДНК и наличием нефрита. Вероятно, эта ассоциация указывает на роль sST2 в повышении активности и прогрессировании СКВ, что соответствует данным L. Duan и соавт. [22], которые предположили, что передача провоспалительного сигнала через sST2 играет определенную роль в развитии СКВ в острой фазе заболевания.

Ось ИЛ-33/sST2 участвует в развитии поражения почек при СКВ [21, 25, 26]. Уровень sST2 связан с прогрессированием нефрита и ухудшением функции почек, особенно при высокой активности заболевания. В нашем исследовании частота нефрита была выше среди пациентов с концентрацией sST2 выше нормы. Это согласуется с работой А. Мореау и соавт. [21], которые у больных СКВ с нефритом обнаружили более высокий уровень sST2, чем у пациентов без патологии почек ($45,438 \pm 5,661$ и $30,691 \pm 1,941$ пг/мл соответственно), что позволило авторам рассматривать sST2 как альтернативный маркер активности СКВ и нефрита.

Наше исследование — одно из первых, где проанализирована взаимосвязь между уровнем sST2 и результатом оценки ГПД ЛЖ по данным ЭхоКГ у пациентов с СКВ. В настоящее время имеются единичные публикации, в которых оценивалась концентрация sST2 у больных СКВ с СН, но для изучения предстатии СН метод speckle tracking ЭхоКГ не использовался. Мы продемонстрировали повышение уровня sST2 и большую частоту повышенных его значений у больных СКВ со сниженной ГПД ЛЖ. Необходимо отметить, что другие параметры ЭхоКГ, отражающие систолическую и диастолическую функции ЛЖ, статистически значимо не различались.

Возможно, ассоциация уровня sST2 с ДАД, АГ, наличием отягощенной наследственности по ССЗ может предполагать участие биомаркера в развитии ССЗ при СКВ.

Имеются единичные работы, в которых изучалась корреляция поражения сердечно-сосудистой системы при СКВ с уровнем sST2. Так, R. du Toit и соавт. [15] при оценке уровня этого биомаркера у больных с высокой активностью СКВ показали, что его повышение ассоциируется с наличием признаков воспаления, фиброза/некроза миокарда по данным магнитно-резонансной томографии.

Важные выводы были сделаны Е. Chorin и соавт. [16] в ходе изучения взаимосвязи sST2 и параметров ЭхоКГ у 57 пациентов с СКВ. Было показано, что наличие субклинической диастолической дисфункции коррелировало с уровнем sST2, прослежена взаимосвязь между концентрацией данного биомаркера и индексом повреждения.

В нашей когорте у больных СКВ уровень sST2, равный 18,8 нг/мл, рекомендованный производителем в качестве верхней границы нормы, продемонстрировал низкую специфичность (60%). Для пациентов с СКВ оптимальной чувствительностью и специфичностью обладает более низкое пороговое значение sST2 — 17,04 нг/мл — с более высокой чувствительностью и специфичностью.

Заключение

У больных СКВ уровень sST2 повышен в сравнении со здоровым контролем. Этот параметр четко коррелировал с активностью СКВ. Он также был связан с поражением почек и ТФР ССЗ. Представлена модель прогноза увеличения уровня sST2 в зависимости от клинико-лабораторных показателей.

Показана взаимосвязь между уровнем sST2 и значением ГПД ЛЖ у пациентов в группе со снижением этого показателя.

Полученные данные подтверждают участие sST2 в патологическом процессе у пациентов с СКВ. Вероятно, sST2 может использоваться как биомаркер тяжести поражения сердца у пациентов с субклинической дисфункцией миокарда.

Использование биомаркеров не может заменить современные методы инструментальной диагностики СН, но позволяет дополнять данные ЭхоКГ с оценкой ГПД ЛЖ. Роль sST2 в развитии СКВ и СН требует дальнейшего изучения.

Настоящее исследование выполнено в рамках государственного задания № 124061300101-9 «Персонализированный подход к ранней диагностике хронической сердечной недостаточности при ревматических заболеваниях».

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):397–412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: History and modernity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):397–412 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-412
2. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008;59(12):1690–1697. doi: 10.1002/art.24092
3. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(3):722–732. doi: 10.1002/art.20878
4. Галивич АС, Терешенко СН, Ускач ТМ, Агеев ФТ, Аронов ДМ, Арутюнов ГП, и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6162. [Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, Ageev FT, Aronov DM, Arutyunov GP, et al. Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6162 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6162

5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al.; ESC Scientific Document Group. 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 Heart J*. 2016;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
6. Камардинов ДХ, Сонгуров РН, Иошина ВИ, Бузиашвили ЮИ. Растворимый ST2 — как биомаркер, инструмент стратификации риска и терапевтическая мишень у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2020;60(2):111-121. [Kamardinov DK, Songurov RN, Ioshina VI, Buziashvili YuI. Soluble ST2 — as a biomarker, a tool for risk stratification and therapeutic target in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2020;60(2):111-121 (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2020.2.n816
7. Gaggin HK, Januzzi JL Jr. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(12):2442-2450. doi: 10.1016/j.bbdis.2012.12.014
8. Savarimuthu S, Goel P, Harky A. Soluble ST2: A valuable prognostic marker in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2022;27(6):2155-2164. doi: 10.1007/s10741-022-10258-2
9. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005;23(5):479-490. doi: 10.1016/j.immuni.2005.09.015
10. Lotierzo M, Dupuy AM, Kalmanovich E, Roubille F, Cristol JP. sST2 as a value-added biomarker in heart failure. *Clin Chim Acta*. 2020;501:120-130. doi: 10.1016/j.cca.2019.10.029
11. Chirinos JA, Orlenko A, Zhao L, Basso MD, Cvijic ME. Multiple plasma biomarkers for risk stratification in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(11):1281-1295. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.069
12. Huang Z, Zhong J, Ling Y, Zhang Y, Lin W, Tang L, et al. Diagnostic value of novel biomarkers for heart failure: A meta-analysis. *Herz*. 2020;45(1):65-78. doi: 10.1007/s00059-018-4702-6
13. Zhou Y, Xu Z, Liu Z. Role of IL-33-ST2 pathway in regulating inflammation: Current evidence and future perspectives. *J Transl Med*. 2023;21(1):902. doi: 10.1186/s12967-023-04782-4
14. Sun Y, Pavey H, Wilkinson I, Fisk M. Role of the IL-33/ST2 axis in cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(11):e0259026. doi: 10.1371/journal.pone.0259026
15. du Toit R, Reuter H, Walzl G, Snyders C, Chegou NN, Herbst PG, et al. Serum cytokine levels associated with myocardial injury in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(4):2010-2021. doi: 10.1093/rheumatology/keaa540
16. Chorin E, Hochstadt A, Arad U, Ghantous E, Gertel S, Levartovsky D, et al. Soluble ST2 and CXCL-10 may serve as biomarkers of subclinical diastolic dysfunction in SLE and correlate with disease activity and damage. *Lupus*. 2020;29(11):1430-1437. doi: 10.1177/0961203320947805
17. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al.; American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(2):79-108. doi: 10.1016/j.euje.2005.12.014
18. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977;55:613-618. doi: 10.1161/01.cir.55.4.613
19. Shakerian L, Kolahdooz H, Garousi M, Keyvani V, Kamal Kheder R, Abdulsattar Faraj T, et al. IL-33/ST2 axis in autoimmune disease. *Cytokine*. 2022;158:156015. doi: 10.1016/j.cyto.2022.156015
20. Margiotta DP, Navarini L, Vadacca M, Lo Vullo M, Pignataro F, Basta F, et al. The IL33/ST2 axis in Sjogren syndrome in relation to disease activity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(7):1295-1299.
21. Moreau A, Nicaise C, Awada A, Soyfoo MS. Soluble ST2 is increased in systemic lupus erythematosus and is a potential marker of lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(5):897-903. doi: 10.55563/clinexp Rheumatol/eg3a2k
22. Duan L, Chen J, Gong F, Shi G. The role of IL-33 in rheumatic diseases. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:924363. doi: 10.1155/2013/924363
23. Mok MY, Huang FP, Ip WK, Lo Y, Wong FY, Chan EY, et al. Serum levels of IL-33 and soluble ST2 and their association with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(3):520-527. doi: 10.1093/rheumatology/kep402
24. Yan C, Yu L, Zhang XL, Shang JJ, Ren J, Fan J, et al. Cytokine profiling in Chinese SLE patients: Correlations with renal dysfunction. *J Immunol Res*. 2020;2020:8146502. doi: 10.1155/2020/8146502
25. Kotsiou OS, Gourgoulialis KI, Zarogiannis SG. IL-33/ST2 axis in organ fibrosis. *Front Immunol*. 2018;9:2432. doi: 10.3389/fimmu.2018.02432
26. Yang F, Zhu P, Duan L, Yang L, Wang J. IL33 and kidney disease (review). *Mol Med Rep*. 2016;13(1):3-8. doi: 10.3892/mmr.2015.4516

Каратеев Р.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8882-2281>

Попкова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

Кириллова И.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1003-2087>

Горбунова Ю.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2024-6927>

Диатроптов М.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6404-0042>