

## РІВНІ РОЗЧИННОЇ МОЛЕКУЛИ ST2 У КРОВІ ХВОРИХ НА ДЕПРЕСИВНІ РОЗЛАДИ ТА СИНДРОМ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ

**А. Б. Сікора, М. І. Винник**

*Івано-Франківський національний медичний університет;  
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2;  
тел. +3800665260010; e-mail: [urecured@gmail.com](mailto:urecured@gmail.com)*

*Психічні захворювання займають чільне місце серед найбільш поширених недуг у світі. Серцева недостатність (СН) – глобальна епідемія, яка охоплює щорічно більшу кількість населення планети: у понад 37,7 млн. осіб верифікований зазначений синдром. Депресивні розлади різного ступеня виявляють у 9% – 60% пацієнтів із СН, що призводить до погіршення перебігу синдрому, зростання ризику повторних госпіталізацій та смертності. Відомо, що ST2 відноситься до родини прозапального інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), є маркером прогресування СН та предиктором несприятливого. На нинішній день наявні суперечливі дані стосовно ролі рівнів ST2 у крові хворих із синдромом СН та депресією. Мета дослідження: оцінити зв'язок між рівнем ST2 у крові пацієнтів із СН та проявами депресії. Матеріал та методи дослідження: Обстежено 129 хворих на депресію різного ступеня тяжкості на тлі синдрому СН ішемічного генезу, ФК II-IV (NYHA). Скринінг депресивних розладів проводили з використанням Госпітальної шкали тривоги та депресії, відповідно до якої, 8 та більше балів свідчили про депресію. Тяжкість депресивних розладів визначалась із урахуванням шкали Гамільтона. Проводили трансторакальну ехокардіографію; вміст у плазмі крові розчинної ST2 (sST2) та титрів N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) у крові визначали методом ІФА. Статистичний аналіз здійснювали з використанням стандартного пакету програм “Statisticafor Windows 12.0” (StatSoft, Tulsa, OK, USA). Результати дослідження. Середній вік обстежених пацієнтів склав (67,21±11,73) років; серед них – 41 жінка (31,8%). Відмічено, що рівні розчинної ST2 та NT-pro-BNP в крові хворих на депресивні розлади та СН ішемічного генезу збільшувалися зі зменшенням ФВ ЛШ. Відповідно до опитувальника Гамільтона, більшість пацієнтів із СН страждали на депресивні розлади помірної інтенсивності – 96 (74,4%) осіб. Уніваріантний кореляційний аналіз показав прямий зв'язок між рівнями розчинної ST2 у крові обстежених пацієнтів та виразністю депресивних проявів ( $r^s=0,33$ ;  $p=0,041$ ); вмістом у крові NT-pro-BNP ( $r^s=0,51$ ;*

$p=0,015$ ); частотою серцевих скорочень у спокої ( $r^s=0,31$ ;  $p=0,011$ ) та зворотний зв'язок із величиною ФВ ЛШ ( $r^s=-0,39$ ;  $p=0,043$ ).

*Висновок.* У пацієнтів із депресивними розладами та супутньою серцевою недостатністю ішемічного генезу відмічаються підвищені рівні розчинної молекули ST2 у крові, які залежать від інтенсивності проявів депресії та порушення скоротливої функції міокарда.

**Ключові слова:** депресія, серцева недостатність, ST2

### Постановка проблеми та аналіз останніх досліджень

Психічні захворювання займають чільне місце серед найбільш поширених недуг у світі. За даними дослідження The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD) 2019, значна частка серед них припадає на тривожність та депресію, що не залежить від рівня життя, статі та місця проживання [1]. Більше того, за останні три декади відмічається певний приріст зазначених станів. Незаперечним є факт, що пандемія COVID-19 призвела до зростання частки пацієнтів із депресивними та тривожними розладами. Так, нещодавно проведений систематизований огляд та мета-аналіз наявних досліджень відмітив зростання тривожності та депресії, майже, втричі: поширення тривожності – в період до COVID-19 = 8,9%; під час COVID-19 = 22,6% ( $z$ -score = 17,34;  $p < 0,001$ ), поширення депресивних розладів – в період до COVID-19 = 8,7%; під час COVID-19 = 18,3% ( $z$ -score = 15,12;  $p < 0,001$ )[2].

Серцева недостатність (СН) – глобальна епідемія, яка охоплює щорічно більшу кількість населення планети: у понад 37,7 млн. осіб верифікований зазначений синдром [3]. Депресивні розлади різного ступеня виявляють у 9% – 60% пацієнтів із СН, що призводить до погіршення перебігу синдрому, зростання ризику повторних госпіталізацій та смертності [4].

Відомо, що ST2 (growth stimulation expressed gene 2) відноситься до родини прозапального інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), є маркером прогресування СН та предиктором несприятливого прогнозу при гострому коронарному синдромі, серцевій декомпенсації, після трансплантації серця тощо [5]. На нинішній день наявні суперечливі дані стосовно ролі рівнів ST2 у крові хворих із синдромом СН та депресією.

**Мета дослідження:** оцінити зв'язок між рівнем ST2 у крові пацієнтів із СН та проявами депресії.

### Матеріал та методи дослідження

До дослідження було залучено 129 хворих на депресію різного ступеня тяжкості на тлі синдрому СН ішемічного генезу, ФК II-IV (NYHA). Діагноз СН верифікували відповідно до Настанов Європейського кардіологічного товариства (2021) [6]. Скринінг депресивних розладів проводили з використанням Госпітальної шкали тривоги та депре-

сії (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)), відповідно до якої, 8 та більше балів свідчили про депресію [7]. Тяжкість депресивних розладів визначалась із урахуванням шкали Гамільтона (Hamilton Rating Scale for Depression). Пацієнти були розділені на три групи, залежно від клінічного варіанту СН (із зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) – 47 осіб, із помірно зниженою ФВ ЛШ – 42 особи та зі збереженою ФВ ЛШ – 40 осіб). Дослідження проводили як відкрите, контрольоване, у паралельних групах, порівняльне. Усі учасники дослідження підписували інформовану згоду, а саме дослідження було дозволене комісією з питань етики.

Проводили трансторакальну ехокардіографію; ФВ ЛШ визначали методом Сімпсона. Вміст у плазмі крові розчинної ST2 (sST2) визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням набору реагентів “The Presage(®) ST2 Assay” (Critical Diagnostics, USA). Визначення титрів N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) у крові здійснювали методом ІФА з використанням набору реагентів “Biomedica Slovakiya.s.r.o” (Словаччина).

Статистичний аналіз здійснювали з використанням стандартного пакету програм “Statistica for Windows 12.0” (Stat Soft, Tulsa, OK, USA). Із метою перевірки нормальності розподілу використовували тест Шапіро-Уїлка. У випадку нормального розподілу визначали середнє арифметичне (M) та похибку середнього (m); при розподілі, відмінному від нормального, визначали медіану та 25 – 75 інтерквартильний розмах (Me [LQ; UQ]). Якісні дані виражались у вигляді частот (n) та долей (%). Порівняльний аналіз проводили з використанням критерію  $\chi^2$ . Для виявлення наявності та оцінки сили зв'язків між ознаками застосовували методи кореляційного аналізу: за Пірсоном (при нормальному розподілі) та за Спірменом (при розподілі, відмінному від нормального). Порівняння параметричних даних проводили методом t-критерію Стьюдента для залежних чи незалежних величин. При порівнянні непараметричних даних застосовували U-критерій Манна-Уїтні (незалежні величини); при аналізі залежних величин – T-критерій Вілкоксона. Відмінність вважалась вірогідною при рівні значущості  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження.** Середній вік обстежених пацієнтів склав (67,21±11,73) років; серед них – 41 жінка (31,8%). Основні клінічні характеристики пацієнтів наведені в табл. 1. Частими супутніми захворюваннями були: артеріальна гіпертензія (АГ), фібриляція передсердь (ФП), цукровий діабет 2 типу (ЦД) та хронічна хвороба нирок (ХХН). Слід зауважити, що частка пацієнтів із постійною формою ФП була вищою при СН із зниженою ФВ ЛШ ( $\chi^2=4,28$ ;  $p=0,038$ ) та зі збереженою ФВ ЛШ ( $\chi^2=6,60$ ;  $p=0,01$ ). ЦД 2 типу домінував при СН із збереженою ФВ ЛШ ( $\chi^2=3,61$ ;  $p=0,057$ ). У дослідження було залучено найбільшу кількість пацієнтів із СН III ФК (NYHA) – 92 (71,3%) осіб.

Таблиця 1. Базова клінічна характеристика обстежених хворих

Параметр	Хворі на депресію та СН, n=129		
	ФВ $\leq$ 40%, n=47	ФВ 41-49%, n=42	ФВ $\geq$ 50%, n=40
Вік, років	65,11 $\pm$ 12,74	67,46 $\pm$ 10,23 $p_{1-2}>0,05$	68,37 $\pm$ 13,11 $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
Жінки, абс (%)	13 (27,7%)	16 (38,1%) $p_{1-2}>0,05$	12 (30%) $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
АГ, абс (%)	39 (82,9%)	34 (80,6%) $p_{1-2}>0,05$	36 (90,0%) $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
ФП, абс (%)	17 (36,2%)	7 (16,7%) $p_{1-2}<0,05$	19(47,5%) $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}<0,05$
ЦД, абс (%)	11 (23,4%)	13 (30,9%) $p_{1-2}>0,05$	17 (42,5%) $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
ХХН, абс (%)	12 (25,5%)	10 (23,8%) $p_{1-2}>0,05$	9 (22,5%) $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
ФК II, абс (%)	10 (21,3%)	7 (16,7%) $p_{1-2}>0,05$	6 (15,0%) $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
ФК III, абс (%)	32 (68,1%)	30 (71,4%) $p_{1-2}>0,05$	30 (75,0%) $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
ФК IV, абс (%)	5 (10,6%)	5 (11,9%) $p_{1-2}>0,05$	4 (10,0%) $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$

Примітка: АГ – артеріальна гіпертензія, ФП – фібриляція передсердь, ЦД – цукровий діабет 2 типу, ХХН – хронічна хвороба нирок, ФК – функціональний клас СН за класифікацією NYHA

Відмічено, що рівні розчинної ST2та NT- крові хворих на депресивні розлади та СН ішемічного генезу збільшувалися зі зменшенням ФВ ЛПШ (табл. 2).

Відповідно до опитувальника Гамільтона, більшість пацієнтів із СН страждали на депресивні розлади помірної інтенсивності – 96 (74,4%) осіб.

Таблиця 2. Рівні sST2 та NT-pro-BNP в крові хворих на депресію та СН

Параметр	Хворі на депресію та СН, n=129		
	ФВ ≤ 40%, n=47	ФВ 41-49%, n=42	ФВ ≥ 50%, n=40
sST2, нг/мл	51,7 (44,9–78,7)	42,9 (34,9–68,7) p <sub>1-2</sub> <0,05	35,4 (26,8–39,7) p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>2-3</sub> <0,05
NT-pro-BNP, пг/мл	485,73±14,19	411,27±15,71 p <sub>1-2</sub> <0,05	379,84±13,93 p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>2-3</sub> <0,05

Уніваріантний кореляційний аналіз показав прямий зв'язок між рівнями розчинної ST2 у крові обстежених пацієнтів та виразністю депресивних проявів ( $r^s=0,33$ ;  $p=0,041$ ); вмістом у крові NT-pro-BNP ( $r^s=0,51$ ;  $p=0,015$ ); частотою серцевих скорочень у спокої ( $r^s=0,31$ ;  $p=0,011$ ) та зворотний зв'язок із величиною ФВ ЛШ ( $r^s=-0,39$ ;  $p=0,043$ ).

Таблиця 3. Прояви депресивних розладів у хворих із СН за даними опитувальника Гамільтона

Параметр	Хворі на депресію та СН, n=129		
	ФВ ≤ 40%, n=47	ФВ 41-49%, n=42	ФВ ≥ 50%, n=40
Незначна депресія	10 (21,3%)	11 (26,2%) p <sub>1-2</sub> <0,05	8 (20,0%) p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>2-3</sub> <0,05
Помірна депресія	35 (74,5%)	30 (71,4%) p <sub>1-2</sub> <0,05	31 (77,5%) p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>2-3</sub> <0,05
Тяжка депресія	2 (4,2%)	1 (2,4%) p <sub>1-2</sub> <0,05	1 (2,5%) p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>2-3</sub> <0,05

**Обговорення.** Експериментальні дослідження показали підвищення рівня ST2 в кардіоміоцитах, які відчувають механічне навантаження [8]. Рівень даної розчинної молекули у крові тісно пов'язаний з тяжкістю СН, незалежно від ризику, на який вказує підвищення рівня NT-pro BNP; більше того, він є динамічним та може використовуватися як маркер моніторингу захворювання і корекції терапії [9]. У нашому дослідженні ми отримали результати, які свідчать про тісний зв'язок

даного показника зі ступенем депресії та тяжкістю проявів синдрому СН. Ряд клінічних досліджень показують, що симптоми депресії та вміст у крові розчинної ST2 можуть чинити потужний вплив на прогресування СН за рахунок численних механізмів (нейрогуморальна, імунна активація тощо) [10, 11]. Більше того, показано, що рівні sST2 та депресивні симптоми є незалежними та додатковими предикторами загальної смертності та випадків повторної госпіталізації пацієнтів із СН, незалежно від ФВ ЛШ [11].

### **Висновок**

У пацієнтів із депресивними розладами та супутньої серцевою недостатністю ішемічного генезу відмічаються підвищені рівні розчинної молекули ST2 у крові, які залежать від інтенсивності проявів депресії та порушення скоротливої функції міокарда.

**Перспективи подальших досліджень:** дослідження впливу анти-депресантів на рівні розчинної ST2 у крові хворих на депресію на тлі серцевої недостатності ішемічного генезу.

### *Література*

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-1222
2. COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021;398(10312):1700-1712
3. Ziaeeian, B, Fonarow, GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *NatRevCardiol*. 2016;13(6):368-378
4. Freedland KE, Carney RM, Rich MW, Steinmeyer BC, Skala JA, Dávila-Román VG. Depression and Multiple Rehospitalizations in Patients With Heart Failure. *Clin Cardiol*. 2016;39(5):257-262
5. Fang Qiuju, Wang Zhaojun, Yuan Wei, Ding Shu, Wang Zhongqun. Correlation between soluble ST2 and coronary artery complex lesions and their severity. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2021; 26(3): 278-284
6. Mc Donagh 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):3599-3726
7. Annunziata MA, Muzzatti B, Altoè G. Defining hospital anxiety and depression scale (HADS) structure by confirmatory factor analysis: a contribution to validation for oncological settings. *AnnOncol* 2011; 22: 2330-2333
8. Diez J. Serumsoluble ST2 as a biochemical marker of acute heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008;52:1466-1467

- 
9. Boisot S, Beede J, Isakson S et al. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized HF. *J. Card. Fail.* 2008; 14(9):732–738
  10. Bayes-Genis A, deAntonio M, Galán A, et al. Combined use of high-sensitivity ST2 and NT-pro BNP to improve the prediction of death in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 32-38
  11. Xu SD, Su GH, Lu YX, Shuai XX, Tao XF, Meng YD, Luo P. Elevated-soluble ST2 and depression increased the risk of all-cause mortality and hospitalization in patients with heart failure. *Int Heart J.* 2014;55(5):445-450

*Стаття надійшла до редакційної колегії 10.01.2022 р.*

## **THE SOLUBLE ST2 BLOOD LEVEL IN PATIENTS WITH DEPRESSIVE DISORDERS AND ISCHEMIC HEART FAILURE SYNDROME**

**A. B. Sikora, M. I. Vynnyk**

*Ivano-Frankivsk National Medical University;  
76018, Ivano-Frankivsk, Galytska str., 2;  
ph. 0668019504; e-mail: [urecured@gmail.com](mailto:urecured@gmail.com)*

*Mental disorders are among the leading causes of the global health-related burden. This burden was high across the entire lifespan, for both sexes, and across many locations. Heart failure (HF) persists as an increasing global epidemic; indeed, its estimated prevalence is currently more than 37.7 million people worldwide. ST2 (growth stimulation expressed gene 2) is a member of the interleukin (IL)-1 receptor family. Recent studies revealed that elevated levels of sST2 were associated with adverse outcomes in patients with acute dyspnoea, acute coronary syndromes, and HF. The purpose of this study: to evaluate the relationship between ST2 levels in the blood of patients with heart failure and depression. Material and methods: there were examined 129 patients with depression of varying severity together with the syndrome of HF of ischemic genesis, FC II-IV (NYHA). Depressive disorders were screened using the Hospital Anxiety and Depression Scale, which showed 8 or more points to indicate depressive episodes. The severity of depressive disorders was determined using the Hamilton scale. Transthoracic echocardiography was performed; the plasma content of soluble ST2 (sST2) and the titers of the N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the blood were determined by ELISA. Statistical analysis was performed using the standard software package "Statistica for Windows 12.0" (StatSoft, Tulsa, OK, USA). Results: The average age of the examined patients was (67.21 ± 11.73) years; among them - 41 women (31.8%). It was noted that the levels of soluble ST2 and NT-pro-BNP in the blood of patients*

*with depressive disorders and HF of ischemic origin increased with decreasing LV EF. According to the Hamilton questionnaire, the majority of patients with HF suffered from depressive disorders of moderate intensity - 96 (74.4%) people. Univariate correlation analysis showed a direct relationship between soluble ST2 levels in the blood of the examined patients and the severity of depressive symptoms ( $r^s = 0.33$ ;  $p = 0.041$ ); blood content of NT-pro-BNP ( $r^s = 0.51$ ;  $p = 0.015$ ); resting heart rate ( $r^s = 0.31$ ;  $p = 0.011$ ) and feedback from LV EF ( $r^s = -0.39$ ;  $p = 0.043$ ). Conclusion. Patients with depressive disorders and concomitant heart failure of ischemic origin more often showed elevated levels of soluble ST2 molecule in the blood, which depend on the intensity of depression and impaired myocardial contractile function.*

**Key words:** *depression, heart failure, ST2.*