

[https://doi.org/10.63181/ujcvs.2025.33\(1\).39-47](https://doi.org/10.63181/ujcvs.2025.33(1).39-47)  
УДК 616.12-008.318+616.12-073.7+616.12-008.46+616.125

Кулаєць Н.М., канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 2 та медсестринства,  
<https://orcid.org/0000-0003-1778-8431>

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

## Диференційований підхід до оцінки біомаркерів залежно від фенотипу серцевої недостатності

### Резюме

**Мета.** Визначити прогностичну цінність рівнів NT-proBNP, BNP, ST2, галектину-3 та їх співвідношень у пацієнтів із СН залежно від фенотипу ФВ ЛШ (HFrEF, HFmrEF, HFpEF) щодо ризику повторних госпіталізацій та однорічної смертності.

**Матеріали та методи.** Проспективне дослідження за участю 398 пацієнтів (віком 45–65 років), госпіталізованих із декомпенсацією СН. Пацієнти були розподілені на три групи: HFrEF ( $\leq 40\%$ ,  $n=167$ ), HFmrEF (41–49%,  $n=133$ ) та HFpEF ( $\geq 50\%$ ,  $n=98$ ). Рівні біомаркерів визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА). Основними кінцевими точками були повторна госпіталізація та смертність протягом року.

**Результати.** Пацієнти з HFrEF мали вищу частоту ІВ ФК за NYHA (21,0%,  $p=0,0001$ ), фібриляції передсердь (70,1%,  $p=0,0001$ ) та однорічної смертності (12,0%,  $p=0,0001$ ) порівняно з HFmrEF та HFpEF. У групі HFrEF виявлено підвищені рівні NT-proBNP (+16,2%,  $p=0,015$ ) та ST2 (43,0 [38,3–47,3] нг/мл,  $p=0,004$ ). Ризик повторної госпіталізації у HFrEF зростає при рівні NT-proBNP  $>843,0$  пг/мл (ВШ=1,82, 95% ДІ: 1,37–2,41,  $p<0,0001$ ) та NT-proBNP/ST2  $>21,61$  ( $p<0,0001$ ). У групах HFmrEF та HFpEF найбільш значущими предикторами повторної госпіталізації були BNP ( $\geq 86,18$  пг/мл,  $p=0,019$ ) та галектин-3 ( $>2,15$  нг/мл,  $p=0,0047$ ).

**Висновки.** Різні фенотипи СН мають специфічні профілі біомаркерів, що асоціюються з ризиком повторної госпіталізації та смертності. Співвідношення NT-proBNP/ST2 та NT-proBNP/BNP мають високу прогностичну цінність при HFrEF, тоді як BNP та галектин-3 є ключовими маркерами для HFmrEF та HFpEF. Отримані результати підкреслюють необхідність фенотип-орієнтованого підходу до оцінки біомаркерів для персоналізованого ведення пацієнтів із СН.

**Ключові слова:** серцева недостатність, фракція викиду, біомаркери, NT-proBNP, ST-2, галектин-3, BNP, прогност, повторна госпіталізація, смертність.

**Вступ.** Серцева недостатність (СН) залишається однією з провідних причин госпіталізацій і смертності в усьому світі, незважаючи на значний прогрес у методах діагностики та лікування [1, 2]. Згідно з актуальними даними, показники серцево-судинної смертності та повторних госпіталізацій мають суттєві відмінності залежно від фенотипу СН, зокрема наявності зниженої (HFrEF), помірно зниженої (HFmrEF) та збереженої (HFpEF) фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) [3, 4].

Біомаркери NT-proBNP, BNP, ST-2, галектин-3 є важливими маркерами ремоделювання міокарда та запалення, проте їх прогностична роль у різних фенотипах СН залишається недостатньо з'ясованою. Останні дослідження наголошують на важливості залучення біомаркерів (NT-proBNP, BNP, ST-2, галектин-3 тощо) у комплексну оцінку тяжкості захворю-

вання та прогнозування його перебігу [1, 2]. Зокрема, багаторівневе визначення та аналіз сироваткових концентрацій натрійуретичних пептидів, маркерів фіброзу (галектин-3) і запалення (ST-2) дозволяє більш інформативно стратифікувати ризики виникнення повторної госпіталізації, а також оцінити ймовірність летальності у пацієнтів із різними фенотипами СН [3]. При цьому кожен фенотип (HFrEF, HFmrEF та HFpEF) може мати характерні особливості в патогенетичних механізмах ремоделювання міокарда, що відображається у спектрі та рівнях специфічних біомаркерів [2, 4].

Водночас питання про те, які саме порогові значення біомаркерів та їх співвідношень є прогностично вагомими для різних фенотипів СН, залишається до кінця не з'ясованим. Окремі праці свідчать, що аналіз поєднаних показників (наприклад, NT-proBNP/ST-2 чи ST-2/галектин-3) може мати вищу діагностично-прогностичну точність, ніж вивчення окремо взятих маркерів [1, 2]. Тому порівняльний аналіз ролі та

прогностичної цінності цих показників у хворих HFrEF, HFmrEF і HFpEF є надзвичайно актуальним для вдосконалення персоналізованого підходу до лікування та моніторингу серцевої недостатності.

**Мета.** Визначити прогностичну цінність рівнів NT-proBNP, BNP, ST-2, галектину-3 та їх співвідношень у пацієнтів із серцевою недостатністю залежно від фенотипу фракції викиду лівого шлуночка (HFrEF, HFmrEF, HFpEF) щодо ризику повторних госпіталізацій та однорічної смертності.

**Матеріали та методи.** Дослідження виконане як проспективне, згідно з положеннями Гельсінської декларації. Протокол затверджено локальним Комітетом з питань етики та деонтології Івано-Франківського національного медичного університету. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

У дослідження увійшло 398 хворих європеїдної раси віком 45–65 років, госпіталізованих із приводу декомпенсованої серцевої недостатності (СН). Критеріями включення були: підписана інформована згода та підтверджений діагноз СН стадії С (II–IV ФК за NYHA). До критеріїв виключення належали: виражені клапанні вади серця, інші некоронарогенні причини СН, тяжкі супутні ендокринні розлади, запальні захворювання, клінічно декомпенсований цукровий діабет (ЦД), хронічна хвороба нирок IV ст.

Залежно від величини фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) хворі були розподілені на три фенотипи:

Із зниженою ФВ ЛШ (HFrEF)  $\leq 40\%$  ( $n = 167$ ).

Із помірно зниженою ФВ ЛШ (HFmrEF) 41–49% ( $n = 133$ ).

Із збереженою ФВ ЛШ (HFpEF)  $\geq 50\%$  ( $n = 98$ ).

Також пацієнти були розподілені по наявності чи відсутності в них фібриляції передсердь (ФП):

Пацієнти із синусовим ритмом ( $n=172$ ).

Пацієнти із ФП ( $n = 226$ ).

Упродовж одного року фіксували випадки повторної госпіталізації (ПГ) з приводу декомпенсації СН (або необхідності внутрішньовенного застосування петлевих діуретиків) і летальність.

Рівень BNP (діапазон норми 30–2500 пг/мл) та NT-proBNP (10–35000 пг/мл) визначали з використанням швидких тест-систем (NanoEnTek, GP Getein®), а ST-2 (12,5–250,0 нг/мл) та галектину-3 (0,156–10,0 нг/мл) – методом імуноферментного аналізу (ELISA) із застосуванням напівавтоматичного аналізатора «Immunochem-2100» (High technology, США).

Для оцінки взаємозв'язків між біомаркерами розраховували співвідношення: ST-2/галектин-3 (умовні одиниці, УО), NT-proBNP/BNP (УО), NT-proBNP/ST-2 (УО) і NT-proBNP/галектин-3 (УО).

Електрокардіографію виконували в 12 стандартних відведеннях апаратом «Electrokardiograph, ECG 8820G» (Німеччина).

Добове холтеровське моніторування ЕКГ здійснювали за допомогою портативної системи «Neaso Holter ECG» (Англія).

Ехокардіографію проводили на ультразвуковому сканері «CARIS-PLUS» («Biomedice», Італія), оцінюючи кінцево-діастолічні та кінцево-систолічні розміри, об'єми лівого шлуночка, товщину міжшлуночкової перетинки й задньої стінки, діаметр лівого передсердя та правого шлуночка, обчислювали фракцію викиду ЛШ (ФВ ЛШ).

Обробку даних здійснювали у програмному середовищі «Statistica for Windows Release 10.0» та MedCalc® (Statistical Software version 22.020). Розподіл показників перевіряли за критерієм Шапіро–Уїлка; ненормально розподілені дані подавали у форматі «медіана й інтерквантильний діапазон [25–75]». Для парного порівняння груп використовували непараметричний критерій Манна–Уїтні, а для порівняння понад двох груп – дисперсійний аналіз Крускала–Уоллеса. Якісні показники аналізували за допомогою  $\chi^2$  Пірсона з поправкою Йейтса або Мантеля–Хенцеля. Різницю вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ . Прогностичну цінність біомаркерів і їх співвідношень оцінювали методом ROC-аналізу (визначали площу під кривою – AUC), із парним порівнянням різних величин.

**Результати та обговорення.** Проведений аналіз продемонстрував, що хворі із СН зі зниженою ФВ ЛШ, порівняно з пацієнтами з помірно зниженою та збереженою ФВ ЛШ, рідше мали II ФК за NYHA (18%, проти 40,6% та 54,1%, відповідно) та частіше IV ФК (21,0%;  $\chi^2 = 76,77$ ,  $p = 0,0001$ ), ФП (70,1%, проти 53,4% та 38,8%;  $\chi^2 = 25,57$ ,  $p = 0,0001$ ), а також вищу однорічну смертність (12,0%, проти 1,5% та 4,1%, відповідно;  $\chi^2 = 15,85$ ,  $p = 0,0001$ ), приблизно однакову частоту ПГ; вищі рівні NT-proBNP (на 16,2%, при  $p = 0,015$ ) та ST-2 (43,0 [38,3 – 47,3] нг/мл, проти 41,0 [35,8 – 44,6] нг/мл та 41,2 [37,0 – 44,6] нг/мл, при  $p = 0,004$ ) (Таблиця 1).

Для більш детального порівняння пацієнти були також стратифіковані по наявності/відсутності ФП (Таблиця 2).

У групі хворих на СН із синусовим ритмом ( $n=172$ ) не виявлено статистично значущих відмінностей у статевому розподілі порівняно з пацієнтами, які мали СН і ФП ( $n=226$ ), однак у групі з ФП спостерігалось істотне переважання пацієнтів із більш тяжким клінічним перебігом захворювання (ФК NYHA III і IV: 62,8% та 18,6% відповідно проти 56,9% та 9,4% у групі із синусовим ритмом,  $p=0,0001$ ). У зазначеній групі також зафіксовано вищий рівень смертності (13,3% проти 8,7%;  $p=0,0001$ ). Показники BNP між обома групами достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ), тоді як концентрації NT-proBNP (886,6 [323,0–2284,1] пг/мл проти 760,0 [175,0–879,0] пг/мл;  $p=0,002$ ), ST-2 (44,4 [38,4–50,2] нг/мл проти 38,5 [35,8–43,0] нг/мл;  $p=0,019$ ) та галектину-3

Таблиця 1

Особливості перебігу серцевої недостатності у хворих із різними фенотипами захворювання (n = 398)

Показник, одиниці вимірювання	Фенотип СН			$\chi^2$ р
	Зі зниженою ФВ ЛШ ( $\leq 40\%$ ) (n = 167)	Із помірно зниженою ФВЛШ (41 – 49%) (n = 133)	Зі збереженою ФВ ЛШ ( $\geq 50\%$ ) (n = 98)	
Стать:				
– жінки, n (%)	80 (47,9)	70 (52,6)	48 (49,0)	0,693;
– чоловіки, n (%)	87 (52,1)	63 (47,4)	50 (51,0)	> 0,05
ФК NYHA: II, n (%)	30 (18,0)	54 (40,6)	53 (54,1)	76,773;
III, n (%)	102 (61,1)	79 (59,4)	45 (45,9)	0,0001
IV, n (%)	35 (21,0)	0	0	
Ожиріння, n (%)	68 (40,7)	39 (29,3)	34 (34,7)	4,233;
				> 0,05
Передожиріння, n (%)	87 (52,1)	81 (60,9)	49 (50,0)	3,388;
				> 0,05
ЦД 2 тип, n (%)	34 (20,4)	37 (27,8)	31 (31,6)	4,621;
				> 0,05
ФП, n (%)	117 (70,1)	71 (53,4)	38 (38,8)	25,572;
				0,0001
ПГ, n (%)	67 (40,1)	67 (50,4)	45 (45,9)	3,194;
				> 0,05
Смерть, n (%)	21 (12,6)	2 (1,5)	4 (4,1)	15,851;
				0,0001
BNP, пг/мл	90,5 [83,4 – 92,8]	90,5 [80,9 – 90,8]	90,5 [80,5 – 90,8]	> 0,05
NT-proBNP, пг/мл	883,0 [427,5 – 2284,1]	760,0 [320,0 – 1664,0]	760,0 [350,0 – 1357,5]	0,015
ST-2, нг/мл	43,0 [38,3 – 47,3]	41,0 [35,8 – 44,6]	41,2 [37,0 – 44,6]	0,004
Галектин-3, нг/мл	1,9 [1,3 – 2,2]	1,9 [1,5 – 2,2]	1,9 [1,5 – 2,7]	> 0,05
ST-2/Галектин-3, УО	24,3 [17,2 – 34,5]	21,5 [17,7 – 30,8]	21,1 [15,6 – 30,0]	> 0,05
NT-proBNP / BNP, УО	9,6 [3,0 – 25,2]	8,7 [3,5 – 18,3]	8,7 [4,2 – 14,3]	> 0,05
NT-proBNP / ST-2, УО	21,6 [6,6 – 48,4]	21,2 [7,4 – 37,0]	21,1 [15,6 – 32,0]	> 0,05
NT-proBNP / Галектин-3, УО	445,8 [149,1 – 1158,0]	442,8 [224,5 – 954,2]	344,9 [195,9 – 818,6]	> 0,05

(2,9 [2,3–3,2] нг/мл проти 1,8 [1,2–2,1] нг/мл,  $p=0,024$ ) виявилися вірогідно вищими у пацієнтів із ФП. Розподіл пацієнтів по масі тіла (ожиріння й передожиріння), а також співвідношення біомаркерів (ST-2/галектин-3, NT-proBNP/BNP, NT-proBNP/ST-2, NT-proBNP/галектин-3) достовірно не відрізнялися між групами ( $p>0,05$ ). Отже, наявність ФП у хворих зі СН асоціюється з більш важким клінічним перебігом і підвищеними рівнями окремих біомаркерів ремоделювання міокарда, а також вищою смертністю, що свідчить про несприятливіший прогноз незалежно від ФВ ЛШ.

Проведений у подальшому ROC-аналіз продемонстрував, що ПГ з приводу декомпенсації СН серед хворих із зниженою ФВ ЛШ, зростає при сироваткових рівнях NT-proBNP > 843,0 пг/мл (чутливість – 71,64%, специфічність – 66,00%,  $p < 0,0001$ ), галектину-3 > 1,30 нг/мл (чутливість – 94,03%, специфічність – 37,00%,  $p = 0,0001$ ); співвідношень: ST-2 / Галектин-3  $\leq 16,34$  УО (чутливість – 40,30%, специфічність –

96,00%,  $p < 0,0001$ ), NT-proBNP / BNP > 10,17 УО (чутливість – 71,64%, специфічність – 70,00%,  $p < 0,0001$ ) і NT-proBNP / ST-2 > 21,61 УО (чутливість – 71,64%, специфічність – 66,00%,  $p < 0,0001$ ) (Таблиця 2). Порівнюючи площі під ROC-кривими, значення співвідношення NT-proBNP / BNP має вищу прогностичну цінність, щодо ПГ у хворих із зниженою ФВ ЛШ, порівняно з NT-proBNP (0,707, проти 0,692, відповідно;  $p = 0,0164$ ) (Таблиця 3).

Ризик ПГ у хворих із помірно-зниженою ФВ ЛШ, зростає при сироватковому рівні BNP  $\geq 86,18$  пг/мл (чутливість – 49,25%, специфічність – 74,24%,  $p = 0,019$ ), галектину-3 > 2,17 нг/мл (чутливість – 44,78%, специфічність – 95,45%,  $p = 0,0261$ ) (див. таблицю 2). Порівняння площ під ROC-кривими рівнів BNP та галектину-3 не виявило різниці у прогностичній цінності, щодо ПГ у хворих із помірно зниженою ФВ ЛШ (Таблиця 4).

У групі хворих зі збереженою ФВ ЛШ, ризик ПГ зростає при сироватковому рівні галектину-3

Таблиця 2

Особливості перебігу серцевої недостатності у хворих із/без ФП (n = 398)

Показник, одиниці вимірювання	Групи хворих із СН (n = 398)		p
	СН у пацієнтів із синусовим ритмом (n=172)	СН у пацієнтів із ФП (n = 226)	
Стать:			
– жінки, n (%)	79 (39,0)	111 (49,2)	> 0,05
– чоловіки, n (%)	105 (61,0)	115 (50,8)	
ФК NYHA: II, n (%)	58 (33,7)	42 (18,6)	0,0001
III, n (%)	98 (56,9)	142 (62,8)	
IV, n (%)	16 (9,4)	42 (18,6)	
Ожиріння, n (%)	60 (34,9)	87 (38,5)	> 0,05
Передожиріння, n (%)	80 (46,5)	106 (46,9)	> 0,05
Смерть, n (%)	15 (8,7)	30 (13,3)	0,0001
BNP, пг/мл	90,5 [80,9 – 90,8]	90,5 [85,7 – 90,8]	> 0,05
NT-proBNP, пг/мл	760,0 [175,0 – 879,0]	886,6 [323,0–2284,1]	0,002
ST-2, нг/мл	38,5 [35,8 – 43,0]	44,4 [38,4 – 50,2]	0,019
Галектин-3, нг/мл	1,8 [1,2 – 2,1]	2,9 [2,3 – 3,2]	0,024
ST-2/Галектин-3, УО	21,24 [17,95 – 34,49]	24,82 [19,1 – 33,90]	> 0,05
NT-proBNP / BNP, УО	8,7 [2,3 – 10,9]	7,9 [2,8 – 25,2]	> 0,05
NT-proBNP / ST-2, УО	17,4 [3,3 – 22,7]	17,1 [4,9 – 48,4]	> 0,05
NT-proBNP / Галектин-3, УО	372,5 [205,5–671,3]	374,4 [109,2–1158,0]	> 0,05

> 2,15 нг/мл (чутливість – 57,78%, специфічність – 88,68%,  $p = 0,0047$ ) та величини співвідношення  $ST-2/Галектин-3 \leq 17,95$  УО (чутливість – 55,56%, специфічність – 83,02%,  $p = 0,0126$ ) (див. табл. 2). Порівняння площ під ROC-кривими рівня галектину-3 та співвідношення  $ST-2/Галектин-3$  не виявило різниці у прогностичній цінності, щодо ПГ у хворих зі збереженою ФВ ЛШ (Таблиця 5).

Аналіз продемонстрував тенденційну прогностичну значущість рівня га-лектину-3 > 2,77 нг/мл (чутливість – 38,10%, специфічність – 92,47%,  $p = 0,06$ ), щодо однорічної смертності у хворих СН зі зниженою ФВ ЛШ (Таблиця 6). ROC-аналіз, щодо прогностичної значущості сироваткових рівнів біомаркерів та їх співвідношень у групах хворих із помірно-зниженою та зі збереженою ФВ ЛШ, відносно однорічної смертності не проводився, у зв'язку із низьким її рівнем (див. таблицю 1).

Результати проведеного дослідження підтвердили важливість стратифікації фенотипів серцевої недостатності (СН) залежно від фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), а також продемонстрували відмінності в прогностичній ролі біомаркерів (NT-proBNP, ST-2, галектин-3) та їх співвідношень. Хворі зі зниженою ФВ ЛШ (HFrfEF) мали найгірший перебіг, який виявлявся у вищій однорічній смертності та більшому відсотку пацієнтів із IV ФК за NYHA, що узгоджується з попередніми повідомленнями про високу летальність при HFrfEF [5, 6]. Встановлене підви-

щення рівнів NT-proBNP і ST-2 у групі HFrfEF свідчить про більш виражені процеси нейрогуморальної активації та запалення, які тісно пов'язані з прогресуванням дисфункції міокарда [7]. Разом із тим пацієнти з помірно зниженою (HFmrEF) та збереженою (HFpEF) ФВ ЛШ характеризувалися іншими пороговими рівнями біомаркерів та їх співвідношень щодо ризику повторної госпіталізації (ПГ). Це вказує на специфічні патогенетичні особливості HFmrEF та HFpEF, де, ймовірно, більшу роль відіграють фіброзно-запальний компонент і порушення діастолічної функції. При цьому визначення BNP та галектину-3 виявилося особливо інформативним для прогнозування ПГ у групах із HFmrEF та HFpEF. Останні рекомендації АНА/ACC/HFSA також наголошують на диференційованому підході до оцінки біомаркерів при різних формах СН і підкреслюють практичну доцільність багатоетапної стратифікації ризику [8].

Отримані нами результати підтверджують високий рівень ST-2 як прогностичного маркера у хворих зі зниженою ФВ ЛШ, що узгоджується з сучасними даними щодо його участі в імунозапальних та фібротичних процесах [9]. Водночас встановлено, що поєднаний аналіз NT-proBNP та його співвідношень із ST-2, BNP і галектином-3 може мати кращу прогностичну цінність щодо ПГ і смертності, ніж окремі маркери. Саме такий мультибіомаркерний підхід (з урахуванням особливостей фенотипу) відповідає сучасним тенденціям у клінічній практиці СН [5,6].

Таблиця 3

Прогностична цінність сироваткових рівнів біомаркерів та їх співвідношень у хворих СН із різними фенотипами захворювання, щодо повторної госпіталізації протягом року (ROC-аналіз)

Показник, одиниці вимірювання	Фенотип хворих із СН (n = 398)		
	Зі зниженою ФВ ЛШ ( $\leq 40\%$ ) (n = 167)	Із помірно зниженою ФВЛШ (41 – 49%) (n = 133)	Зі збереженою ФВ ЛШ ( $\geq 50\%$ ) (n = 68)
1	2	3	4
<b>BNP, пг/мл</b>			
точка поділу (cut-off value)	> 92,8	$\geq 86,18$	$\geq 94,6$
площа під кривою (AUC [95% ДІ])	0,517 [0,439 – 0,595]	0,615 [0,526 – 0,698]	0,506 [0,404 – 0,609]
чутливість,%	88,06	49,25	88,89
специфічність,%	27,00	74,24	20,75
P	> 0,05	0,019	> 0,05
<b>NT-proBNP, пг/мл</b>			
точка поділу (cut-off value)	> 843,0	> 320,0	> 1456
площа під кривою (AUC [95% ДІ])	0,692 [0,616 – 0,761]	0,560 [0,472 – 0,646]	0,532 [0,428 – 0,633]
чутливість,%	71,64	79,10	91,11
специфічність,%	66,00	36,36	30,19
P	< 0,0001	> 0,05	> 0,05
1	2	3	4
<b>ST-2, нг/мл</b>			
точка поділу (cut-off value)	> 48,58	> 43,04	> 29,23
площа під кривою (AUC [95% ДІ])	0,500 [0,422 – 0,578]	0,561 [0,473 – 0,647]	0,521 [0,418 – 0,623]
чутливість,%	22,39	41,79	95,56
специфічність,%	86,00	78,79	16,98
P	> 0,05	> 0,05	> 0,05
<b>Галектин-3, нг/мл</b>			
точка поділу (cut-off value)	> 1,30	> 2,17	> 2,15
площа під кривою (AUC [95% ДІ])	0,666 [0,589 – 0,737]	0,612 [0,524 – 0,695]	0,662 [0,560 – 0,755]
чутливість,%	94,03	44,78	57,78
специфічність,%	37,00	95,45	88,68
P	0,0001	0,0261	0,0047
<b>ST-2/Галектин-3, УО</b>			
точка поділу (cut-off value)	< 16,34	$\leq 17,58$	$\leq 17,95$
площа під кривою (AUC [95% ДІ])	0,678 [0,601 – 0,748]	0,588 [0,500 – 0,673]	0,644 [0,540 – 0,738]
чутливість,%	40,30	37,31	55,56
специфічність,%	96,00	92,42	83,02
P	< 0,0001	> 0,05	0,0126
<b>NT-proBNP / BNP, УО</b>			
точка поділу (cut-off value)	> 10,17	> 10,17	$\leq 18,20$



## Продовження таблиці 3

1	2	3	4
площа під кривою (AUC [95% ДІ])	0,707 [0,631 – 0,774]	0,577 [0,489 – 0,663]	0,519 [0,416 – 0,621]
чутливість,%	71,64	50,75	91,11
специфічність,%	70,00	66,67	30,19
P	< 0,0001	> 0,05	> 0,05
NT-proBNP / ST-2, УО			
точка поділу (cut-off value)	> 21,61	> 12,38	≤ 32,86
площа під кривою (AUC [95% ДІ])	0,693 [0,618 – 0,762]	0,538 [0,449 – 0,624]	0,530 [0,426 – 0,631]
чутливість,%	71,64	68,66	88,89
специфічність,%	66,00	43,94	30,19
P	< 0,0001	> 0,05	> 0,05
NT-proBNP / Галектин-3, УО			
точка поділу (cut-off value)	> 170,60	> 133,27	≤ 733,97
площа під кривою (AUC [95% ДІ])	0,570 [0,491 – 0,646]	0,530 [0,442 – 0,617]	0,597 [0,493 – 0,695]
чутливість,%	89,55	88,06	86,67
специфічність,%	36,00	25,76	39,62
P	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Таблиця 4

Порівняння прогностичної цінності сироваткових рівнів біомаркерів та їх співвідношень у хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ, щодо ПГ (ROC-криві)

Показник, одиниці вимірювання	Площа під кривою (AUC)	Різниця площ	z	p
NT-proBNP, пг/мл	0,692 [0,616 – 0,761]			
Галектин-3, нг/мл	0,666 [0,589 – 0,737]	0,025 [0,084 – 0,135]	0,45	> 0,05
NT-proBNP, пг/мл	0,692 [0,616 – 0,761]			
ST-2/Галектин-3, УО	0,678 [0,601 – 0,748]	0,014 [0,094 – 0,122]	0,25	> 0,05
NT-proBNP, пг/мл	0,692 [0,616 – 0,761]			
NT-proBNP / BNP, УО	0,707 [0,631 – 0,774]	0,015 [0,003 – 0,027]	2,40	0,0164
NT-proBNP, пг/мл	0,692 [0,616 – 0,761]			
NT-proBNP/ST-2, УО	0,693 [0,618 – 0,762]	0,002 [0,010 – 0,013]	0,32	> 0,05
Галектин-3, нг/мл	0,666 [0,589 – 0,737]			
ST-2/Галектин-3, УО	0,678 [0,601 – 0,748]	0,011 [0,024 – 0,064]	0,63	> 0,05
Галектин-3, нг/мл	0,666 [0,589 – 0,737]			
NT-proBNP / BNP, УО	0,707 [0,631 – 0,774]	0,040 [0,070 – 0,150]	0,72	> 0,05
Галектин-3, нг/мл	0,666 [0,589 – 0,737]			
NT-proBNP/ST-2, УО	0,693 [0,618 – 0,762]	0,027 [0,082 – 0,137]	0,49	> 0,05
ST-2/Галектин-3, УО	0,678 [0,601 – 0,748]			
NT-proBNP / BNP, УО	0,707 [0,631 – 0,774]	0,029 [0,080 – 0,137]	0,52	> 0,05
ST-2/Галектин-3, УО	0,678 [0,601 – 0,748]			
NT-proBNP/ST-2, УО	0,693 [0,618 – 0,762]	0,016 [0,091 – 0,123]	0,29	> 0,05
NT-proBNP / BNP, УО	0,707 [0,631 – 0,774]			
NT-proBNP/ST-2, УО	0,693 [0,618 – 0,762]	0,013 [0,004 – 0,030]	1,54	> 0,05

Таблиця 5

Порівняння прогностичної цінності сироваткових рівнів біомаркерів у хворих із СН з помірно зниженою ФВ ЛШ, щодо ПГ (ROC-криві)

Показник, одиниці вимірювання	Площа під кривою (AUC)	Різниця площ	z	P
BNP, пг/мл	0,615 [0,526 – 0,698]	0,002 [0,121 – 0,126]	0,04	> 0,05
Галектин-3, нг/мл	0,612 [0,524 – 0,695]			

Таблиця 6

Порівняння прогностичної цінності сироваткових рівнів біомаркерів та їх співвідношень у хворих із СН зі збереженою ФВ ЛШ, щодо ПГ (ROC-криві)

Показник, одиниці вимірювання	Площа під кривою (AUC)	Різниця площ	z	P
Галектин-3, нг/мл	0,662 [0,560 – 0,755]	0,019 [0,025 – 0,063]	0,84	> 0,05
ST-2/Галектин-3, УО	0,644 [0,540 – 0,738]			

Таблиця 7

Прогностична цінність сироваткових рівнів біомаркерів та їх співвідношень у хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ, щодо однорічної смертності (ROC-аналіз) (n = 167)

Показник, одиниці вимірювання	Значущість	Показник, одиниці вимірювання	Значущість
BNP, пг/мл		ST-2/Галектин-3, УО	
точка поділу (cut-off value)	> 92,8	точка поділу (cut-off value)	< 12,82
ДІ))		ДІ))	
площа під кривою (AUC [95%])	0,581 [0,502 – 0,657]	площа під кривою (AUC [95%])	0,618 [0,540 – 0,692]
чутливість,%	95,24	чутливість,%	28,57
специфічність,%	23,29	специфічність,%	95,21
p	> 0,05	p	0,095
NT-proBNP, пг/мл		NT-proBNP / BNP, УО	
точка поділу (cut-off value)	> 2732	точка поділу (cut-off value)	> 11,86
ДІ))		ДІ))	
площа під кривою (AUC [95%])	0,598 [0,519 – 0,673]	площа під кривою (AUC [95%])	0,613 [0,535 – 0,687]
чутливість,%	38,10	чутливість,%	66,67
специфічність,%	91,78	специфічність,%	64,38
p	> 0,05	p	> 0,05
ST-2, нг/мл		NT-proBNP / ST-2, УО	
точка поділу (cut-off value)	> 41,37	точка поділу (cut-off value)	> 58,66
ДІ))		ДІ))	
площа під кривою (AUC [95%])	0,593 [0,515 – 0,668]	площа під кривою (AUC [95%])	0,592 [0,513 – 0,667]
чутливість,%	85,71	чутливість,%	38,10
специфічність,%	39,04	специфічність,%	90,41
p	> 0,05	p	> 0,05
Галектин-3, нг/мл		NT-proBNP / Галектин-3, УО	
точка поділу (cut-off value)	> 2,77	точка поділу (cut-off value)	≤ 84,42
ДІ))		ДІ))	
площа під кривою (AUC [95%])	0,634 [0,556 – 0,707]	площа під кривою (AUC [95%])	0,514 [0,435 – 0,591]
чутливість,%	38,10	чутливість,%	00,00
специфічність,%	92,47	специфічність,%	85,62
p	0,06	p	> 0,05

Таким чином, наше дослідження демонструє, що у хворих HFrEF найбільш значущим фактором ризику ускладнень та смертності є підвищення NT-proBNP і ST-2, а також зростання співвідношення NT-proBNP/BNP чи NT-proBNP/ST-2. У групах HFmrEF та HFpEF прогностичну роль відіграють інші порогові рівні BNP та галектину-3, що ще раз підтверджує важливість фенотипування СН у контексті підбору оптимальної тактики ведення пацієнтів. Подальші дослідження з урахуванням мультибіомаркерної оцінки можуть сприяти більш глибокому розумінню механізмів прогресування СН та покращенню клінічних результатів лікування.

#### Висновки

1. У хворих із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, порівняно з пацієнтами, які мають помірно знижену та збережену фракцію викиду лівого шлуночка, частіше діагностуються ІV ФК за NYHA та ФП; вищу однорічну смертність. Приблизно однакову частоту повторної госпіталізації; вищі рівні NT-proBNP та ST-2. Співвідношення NT-proBNP / BNP > 10,17 УО має вищу прогностичну цінність, порівняно з NT-proBNP щодо повторної госпіталізації.
2. Ризик повторної госпіталізації у хворих із помірно-зниженою ФВ ЛШ, в однаковій мірі зростає при рівнях BNP  $\geq 86,18$  пг/мл і галектину-3 > 2,17 нг/мл. За умови збереженої ФВ ЛШ ризик повторної госпіталізації зростає при рівні галектину-3 > 2,15 нг/мл чи співвідношенні ST-2/Галектин-3  $\leq 17,95$  УО.

**Перспективи подальших досліджень.** Дане дослідження обмежене невеликою кількістю хворих та малим періодом спостереження, що зменшує силу статистичних даних. Результати подальших досліджень дозволять більш точно стратифікувати групи пацієнтів, із урахуванням фенотипу серцевої недостатності та коморбідності.

**Конфлікт інтересів.** Авторка заявляє про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

**Гонорар:** не задекларовано.

**Конкурентні інтереси:** фінансуючі організації не відігравали жодної ролі при написанні статті або в рішенні подати звіт для публікації.

#### Список використаних джерел

#### References

1. Takvorian KS, Wang D, Courchesne P, Vasan RS, Benjamin EJ, Cheng S, et al. The Association of Protein Biomarkers With Incident Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2023;16(1):e009446. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009446>
2. Merino-Merino A, Gonzalez-Bernal J, Fernandez-Zoppino D, Saez-Maleta R, Perez-Rivera JA. The Role of Galectin-3 and ST2 in Cardiology: A Short Review. *Biomolecules.* 2021;11(8):1167. <https://doi.org/10.3390/biom11081167>
3. Sarhene M, Wang Y, Wei J, Huang Y, Li M, Li L, et al. Biomarkers in heart failure: the past, current and future. *Heart Fail Rev.* 2019;24(6):867-903. doi:10.1007/s10741-019-09807-z DOI: 10.1007/s10741-019-09807-z
4. Berezin AE, Berezin AA. Biomarkers in Heart Failure: From Research to Clinical Practice. *Ann Lab Med.* 2023;43(3):225-36. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09807-z>
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):e263-e421. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012>
6. Zhong X, Li X, He J, Xu Q, Yuan J, Chen R. ST2 in heart failure: A comprehensive review. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:841587. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.685904>
7. Karayannis G, Triposkiadis F, Skoularigis J, Georgoulis P, Butler J, Giamouzis G. The emerging role of Galectin-3 and ST2 in heart failure: practical considerations and pitfalls using novel biomarkers. *Curr Heart Fail Rep.* 2013;10(4):441-9. <https://doi.org/10.1007/s11897-013-0169-1>
8. Eggers KM, Lindahl B, Venge P, Lind L. B-type natriuretic peptides and their relation to cardiovascular structure and function in a population-based sample of subjects aged 70 years. *Am J Cardiol.* 2009;103(7):1032-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.12.014>
9. Amin HZ, Amin LZ, Wijaya IP. Galectin-3: a novel biomarker for the prognosis of heart failure. *Clujul Med.* 2017;90(2):129-32. <https://doi.org/10.15386/cjmed-751>

## A Differentiated Approach to the Assessment of Biomarkers Depending on the Phenotype of Heart Failure

Nadiia M. Kulaiets

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

#### Abstract

Heart failure (HF) remains a major cause of hospitalization and mortality globally. Current evidence suggests significant differences in cardiovascular outcomes based on ejection fraction (EF) phenotypes, including HF with reduced (HFrEF), mildly reduced (HFmrEF), and preserved (HFpEF) EF. Biomarkers such as NT-proBNP, BNP, ST2, and Galectin-3 provide valuable insight into myocardial remodeling and inflammation. However, the prognostic role of their ratios across different HF phenotypes remains unclear.



**Aim.** To determine the prognostic value of NT-proBNP, BNP, ST2, Galectin-3, and their ratios in patients with HF categorized by EF (HFrEF, HFmrEF, and HFpEF), regarding rehospitalization and one-year mortality risk.

**Materials and Methods.** A prospective study including 398 patients (aged 45–65 years) hospitalized for decompensated HF. Patients were classified into three groups: HFrEF ( $\leq 40\%$ ,  $n=167$ ), HFmrEF (41–49%,  $n=133$ ), and HFpEF ( $\geq 50\%$ ,  $n=98$ ). Biomarker levels were measured via enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the primary outcomes were HF-related rehospitalization and one-year mortality.

**Results.** Patients with HFrEF had a significantly higher frequency of NYHA class IV (21.0%,  $p=0.0001$ ), atrial fibrillation (70.1%,  $p=0.0001$ ), and one-year mortality (12.0%,  $p=0.0001$ ) compared to those with HFmrEF or HFpEF. HFrEF patients also had higher NT-proBNP levels (+16.2%,  $p=0.015$ ) and ST2 levels (43.0 [38.3–47.3] ng/mL,  $p=0.004$ ). Rehospitalization risk in HFrEF increased with NT-proBNP  $>843.0$  pg/mL (OR=1.82, 95% CI: 1.37–2.41,  $p<0.0001$ ) and NT-proBNP/ST2  $>21.61$  ( $p<0.0001$ ). Among HFmrEF and HFpEF patients, elevated BNP ( $\geq 86.18$  pg/mL,  $p=0.019$ ) and Galectin-3 ( $>2.15$  ng/mL,  $p=0.0047$ ) were significant predictors of rehospitalization. In patients with HF and atrial fibrillation (AF) ( $n=226$ ), compared to those with sinus rhythm ( $n=172$ ), there were more cases of advanced NYHA class (III–IV) and higher mortality. Additionally, AF was associated with elevated NT-proBNP, ST-2 and galectin-3, suggesting a more severe clinical course and worse prognosis.

**Conclusions.** Different HF phenotypes exhibit distinct biomarker profiles associated with rehospitalization and mortality risk. NT-proBNP/ST2 and NT-proBNP/BNP ratios have high prognostic value in HFrEF, whereas BNP and Galectin-3 are more predictive in HFmrEF and HFpEF. These findings highlight the importance of phenotype-specific biomarker assessment for personalized HF management.

**Keywords:** heart failure, ejection fraction, biomarkers, NT-proBNP, ST2, Galectin-3, BNP, prognosis, rehospitalization, mortality.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 26.01.2025

Після доопрацювання / Revised: 19.02.2025

Прийнято до друку / Accepted: 13.03.2025