

О. И. Жук, М. В. Колб

РЕЗУЛЬТАТЫ АПРОБАЦИИ АЛГОРИТМА ОЦЕНКИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА ПРИ ЭКСТРЕННОМ ТРОМБОЛИЗИСЕ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Научные руководители: д-р мед. наук, проф. Н. Л. Цапаева,

*И. И. Русских *, Е. В. Миронова, И. А. Козич, А. М. Короткин ***

Кафедра кардиологии и внутренних болезней,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

** Республиканский научно-практический центр «Кардиология» МЗ РБ*

*** Учреждение здравоохранения «4 городская клиническая больница», г. Минск*

Резюме. В данной статье представлены результаты апробации алгоритма оценки кардиоваскулярного риска при экстренном тромболлизисе у пациентов с острым коронарным синдромом, в результате которой сделан вывод о возможности включения маркера биомеханического стресса ST-2 в диагностический алгоритм обследования пациентов с ОКС

Ключевые слова: ST-2 ОКС тромболлизис реваскуляризация.

Resume. This article presents the results of approbation of the cardiovascular risk assessment algorithm in emergency thrombolysis in patients with acute coronary syndrome, resulting in the conclusion about the possibility of incorporating marker of biomechanical stress ST-2 in the diagnostic algorithm of examination of patients with ACS.

Keywords: ST-2 ACS thrombolysis revascularization.

Актуальность. Первичное ЧКВ является предпочтительным способом реперфузии инфаркт-связанной артерии при наличии возможности доставки пациента в ангиографический кабинет в течение 90 минут от первичного медицинского контакта (ПМК). При прогнозируемом времени от ПМК до раздутия баллона в инфаркт-связанной артерии более 90 минут, всем пациентам с ОКС и подъемом сегмента ST, не имеющим противопоказаний, в максимально ранние сроки (менее 30 минут от момента ПМК) должна быть проведена тромболитическая терапия (ТЛТ) [1]. Однако риск повторных коронарных событий даже при своевременном проведенном тромболлизисе, определяет поиск дополнительных маркеров неблагоприятных исходов ОКС для разработки алгоритмов, повышающих их диагностическую значимость [2].

Цель: оценить возможность клинической реализации разработанного алгоритма оценки кардиоваскулярного риска после экстренной тромболитической терапии с использованием маркера биомеханического стресса - ST2 у пациентов с ОКС..

Задачи:

1. Оценить потенциальную возможность включения маркера биомеханического стресса ST-2 в клинические алгоритм диагностики и лечения у пациентов с ОКС.

2. В соответствии с определенным ранее прогностически неблагоприятным уровнем ST-2 выделить группу пациентов для изменения тактики лечения.

Материал и методы. Обследовано 16 пациентов с ОКС, средний возраст 62,5

(44; 72). На этапе СП диагноз классифицировался как «прогрессирующая стенокардия»: отсутствие признаков поражения миокарда на ЭКГ, купирование ангинозного приступа, что объясняло госпитализацию в кардиологическое отделение. Повторный ангинозный приступ, сопровождавшийся симптомами острейшего периода ИМ (липкий пот, интенсивность болевых ощущений, подъём сегмента ST на ЭКГ, гемодинамическая нестабильность (у 4 пациентов - 25%), нарушения ритма (у 9 пациентов - 56,25%) наблюдался в диапазоне 1-18 часов после госпитализации в стационар. В связи с отсутствием технических возможностей проведения экстренной коронарографии эти пациенты получили ТЛТ (альтеплаза) в течение 15-30 минут после повторного ангинозного приступа в ПИТ или АРО 4 ГКБ с констатацией эффективности тромболитика по ЭКГ-критериям, купированию болевого приступа и жизнеугрожающих аритмий (полная АВ-блокада у 1 пациента - 6,25%, частой групповой желудочковой экстрасистолии у 5 пациентов - 31,25%). До проведения ТЛТ определялся высокочувствительный тропонин (hsT1), сердечная фракция креатинфосфокиназы (МВ-КФК), С-реактивный белок (СРБ). В соответствии с разработанным алгоритмом [3] дополнительно к стандартному лабораторному протоколу оценивали уровень маркера биомеханического стресса и фиброза кардиомиоцитов - ST2. Использовались системы для забора венозной крови: вакутайнеры на 2 мл с К2 ЭДТА, двусторонняя игла 21G 1 ½ и держатель для игл. Метод взятия крови из вены через иглу непосредственно в стерильную вакуумную пробирку (вакутайнер) исключал любой контакт с кровью пациента, обеспечивал прямой ток крови во избежание гемолиза и образования микросгустков. Система позволяла при однократной венепункции производить взятие крови в несколько пробирок с различными наполнителями и для различных целей. Наличие в пробирке строго дозированного в заводских условиях вакуума обеспечивало строго определенный объем забираемой крови и стандартно воспроизводимое соотношение кровь /добавка для каждого образца. Измерение концентрации ST2 в плазме крови проводилось методом количественного иммуноферментного анализа (ИФА) (Critical Diagnostics Presage® ST2) в экстренном порядке с учетом рекомендации производителя о том, что приготовленный рабочий промывающий буфер стабилен при 2 - 8°C в течение 30 дней. Анализ проводился в 96-луночных микропланшетах, дно лунок которых покрыто моноклональными антителами. Разбавленные образцы плазмы крови вносили в соответствующие лунки микропланшета и инкубировались в течение необходимого времени. После этапов промывки реагенты удалялись из лунок микропланшета, вносились дополнительные реагенты, которые впоследствии вымывались. Аналит обнаруживался при добавлении колориметрического реагента, результирующий сигнал измерялся спектрофотометрически (при 450 нм). Длительность проведения анализа – 4-4,5 часа. ТЛТ с использованием Алтеплазы проводился из расчета 1 мг/кг (но не более 100 мг) в/венно: болюс 15 мг; последующая инфузия 0,75 мг/кг за 30 мин (но не более 50 мг), затем 0,5 мг/кг (но не более 35 мг) за 60 мин. Общая продолжительность инфузии 1,5 ч. Выбор альтеплазы обоснован высоким

сродством к фибрину, индуцирующим превращение плазминогена в плазмин, тем, что растворение фибринового сгустка не повышает склонность к кровотечению, коротким периодом полураспада (4,5 минуты).

Результаты и их обсуждение. Используя установленные в предыдущем исследовании критерии, ассоциирующиеся с кардиоваскулярным риском на госпитальном этапе - $ST2 > 40$ нг/мл были отобраны 6 пациентов (37,5%) по уровню $ST2$ для экстренной эндоваскулярной реваскуляризации миокарда в возможно ранние сроки после ТЛТ альтеплазой (в среднем ч/з 3 часа). У 2-х из шести пациентов зарегистрирована частая политопная желудочковая экстрасистолия, у 3-х – нестабильная гемодинамика, потребовавшая инотропной коррекции. Последующее течение госпитального этапа проходило без особенностей. Осложнений во время ангиопластики и стентирования, связанных с кровотечением после проведенного тромболиза, не отмечено. В таблице 1 представлена динамика маркеров ишемического повреждения миокарда, неспецифического воспаления и маркера биомеханического стресса у пациентов с ОКС, подвергшихся экстренной тромболитической реваскуляризации миокарда

Таблица 1. Динамика исследуемых показателей у пациентов с ОИМ, подвергшихся экстренной реваскуляризации миокарда

Сроки наблюдения Показатель	Исходно/через 8-12 часов	Перед переводом на реабилитационный этап
	Прогноз благоприятного течения (n = 10)	
$ST2$ (<18 нг/мл)	30,1 (24,4; 51,8)	17,3 (14,8; 20,8)
hs ТI, (<0,01нг/мл)	0,02 (0,01; 0,04) / 6,5 (3,7-13,3)	<0,01
МВ- КВК (<24 ед/л)	24,7 (20,3 ; 30,6)	17,7 (12,3 ; 20,6)
hs СРБ, (<1 мг/л)	1,6 (0,9; 2,7)	<1 мг/л
Прогноз неблагоприятного течения (n = 6)		
$ST2$ нг/мл	58,6 (37; 74)**	20,2 (16,5; 39,7)
hs ТI, нг/мл	0,04 (0,01; 0,12)* / 6,8 (5,9-18,2)	<0,01
МВ- КВК, ед/л	26,9 (22,3 ; 34,2)	16,9 (14,6 ; 21,1)
hs СРБ, мг/л	2,3 (1,6; 4,2)*	<1 мг/л

Примечание: различия значений исходных показателей между группами с благоприятным и неблагоприятным прогнозом достоверны при уровне значимости * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Как видно из представленной таблицы 1, наиболее значимые сдвиги отмечены со стороны маркера биомеханического стресса, наблюдаемые практически сразу после состоявшейся коронарной катастрофы, в то время как максимальные изменения hs ТI наблюдались через 8-12 часов (после ТЛТ + эндоваскулярное стентирование). Используя разработанный алгоритм оценки кардиоваскулярного риска, предусматривающий использование установленного уровня $ST2 > 40$ нг/мл, как прогностически неблагоприятного, были определены пациенты с возможным осложненным течением заболевания, несмотря на urgentный тромболизис. Проведенная последующая эндоваскулярная реваскуляризация миокарда с

успешной реперфузией, позволила предотвратить жизнеугрожающие осложнения. Белок ST2 увеличивается в сыворотке крови сердца при механическом стрессе стенки желудочков практически сразу. Связь между ST2 и биомеханической деформацией в сердце была обнаружена в исследовании, установившем, что среди 7000 генов в кардиомиоцитах значительно экспрессируются гены ST2. Последовательность генов ST2 кодирует белок, который относится к семейству генов иммуноглобулиновых рецепторов интерлейкина - 1 (ИЛ-1)[4]. Белок ST2 имеет две изоформы, напрямую вовлеченные в развитие кардиоваскулярных событий: растворимая форма (sST2) и мембран-связанная форма рецептора (ST2L). Лигандом ST2 является цитокин – интерлейкин-33. Ответ здоровой сердечной ткани на повреждение или механический стресс включает продукцию и связывание интерлейкина-33 с ST2L, запуская кардиозащитный сигнальный каскад предотвращения фиброза, ремоделирования сердца и сердечной недостаточности [5]. sST2 блокирует кардиопротективный эффект интерлейкина-33, обуславливая развитие и углубление ишемии, вплоть до повреждения и некроза кардиомиоцитов. Результаты ряда исследований и наши собственные данные [6,7] позволяют рассматривать биомаркер ST2 как один из наиболее перспективных в оценке стратификации риска ранних и поздних осложнений при ОКС. Установлено, что ST2 способен прогнозировать сердечно-сосудистую смертность после ОКС [8]. После ИМ уровень ST2 коррелирует с уровнем N-концевого пропептида натрийуретического пептида, и оба этих биомаркера предсказывают риск летальных исходов, повторных ИМ или развития сердечной недостаточности [9]. Исходя из вышеизложенного, нам представляется целесообразным продолжить динамическое наблюдение в течение года с последующим сопоставительным анализом уровня ST2 и конечных точек (летальность, повторные коронарные события, развитие сердечной недостаточности). Важным аспектом клинической реализации новых лабораторных методов исследования является соответствие определенным характеристикам. Для биомаркеров, связанных с повреждением миокарда, установлены следующие требования: Высококчувствительный (высокая концентрация в миокарде, экспрессируется сразу после повреждения миокарда - для ранней диагностики, циркулирует в крови достаточно долго - для поздней диагностики). Высокоспецифичный (отсутствие вне миокарда, определяется у здоровых лиц, позволяя точно установить «нормальный» уровень биомаркера). Аналитические характеристики (стоимость метода, простота выполнения, время получения результата, достаточная точность). Клинические характеристики (возможность влиять на проводимое лечение, возможность улучшить результат лечения пациента) [10]. С этой точки зрения маркер биомеханического стресса ST2 удовлетворяет практически всем требованиям, (превосходя hsТТ по срокам экспрессии, уступая по аналитическим характеристикам - стоимость метода и время получения результата). Безусловным достоинством ST2 является возможность использовать его в прогнозировании ранних и поздних кардиоваскулярных осложнений [7].

Выводы:

1 Включение маркера биомеханического стресса ST2 в диагностический алгоритм обследования пациентов с ОКС позволяет контролировать риск развития повторных коронарных атак и своевременно провести рентгенэндоваскулярную реваскуляризацию миокарда после тромболизиса, не обеспечившего полноценное восстановление кровотока.

2 Измерение концентрации ST2 в плазме крови методом количественного иммуноферментного анализа является высокочувствительным и высокоспецифичным методом диагностики повреждения миокарда и прогнозирования ранних и поздних кардиоваскулярных осложнений.

3 Количественные параметры ST2 > 40 нг/мл, определенные как прогностически неблагоприятные, позволяют выделить пациентов, нуждающихся в изменении тактики лечения, что в конечном итоге повышает результативность лечения пациентов с ОКС.

O. I. Zhuk, M. V. Kolb

RESULTS OF APPROBATION OF THE ALGORITHM FOR ESTIMATING CARDIOVASCULAR RISK IN EMERGENCY THROMBOLYSIS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Tutors: professor N. L. Tsapaeva,

I. I. Russkih, E. V. Mironova, I. A. Kozich, A. M. Korotkin

Department of Cardiology and Internal Medicine,

Belarusian State Medical University, Minsk

**RSPC "Cardiology", Minsk*

***City Clinical Hospital №4, Minsk*

Литература

1. Клинический протокол диагностики и лечения нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда // Постановление № 117 МЗ Р Б от 30.12.2014.- Приложение 2.-18с.
2. Maisel A. S. Cardiac Biomarkers: Expert Advice for Clinicians. – New Delhi, India: JayPee Brothers, 2012. – 259 p.
3. Цапаева Н.Л. Алгоритм оценки кардиоваскулярного риска при экстренной реваскуляризации миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом /Н.Л.Цапаева [и др.] // Инструкция по применению.-Минск, 2015.-10с.
4. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction / Weinberg E. [и др.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2961–2966
5. Rehman S. Characteristics of the Novel Interleukin Family Biomarker ST2 in patients with acute heart failure / S. Rehman, R.Mueller, L.James [и др.] // J Am Coll Cardiol. – 2008. – Vol. 52. – Vol. 18. – P. 1458–1465.
6. Role of ST2 in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome in the MERLIN-TIMI 36 Trial/ P. Kohli [и др.] //Clinical Chemistry.-2012.- Vol.58.-P.1-9
7. Исследование маркера фиброза кардиомиоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом / Н.Л.Цапаева [и др.] //Евразийский журнал внутренней медицины.- 2014.-№ 01(03).- С. 23
8. Pascual-Figal D. Soluble ST2 for Predicting Sudden Cardiac Death in Patients With Chronic

70-я Международная научно-практическая конференция студентов и молодых учёных
"Актуальные проблемы современной медицины и фармации - 2016"

Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction / D.Pascual-Figal, J. Ordonez-Lianos, P.Tomel // Journal of the American College of Cardiology. – 2009.– Vol. 54. – n. 23. – P. 1428–1439

9. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction / M. Sabatine, [и др.] // Circulation.- 2008. – Vol.117. – P. 1936-1944

10. High sensitive troponin immunoassays: navigating between the scylla and charybdis / G. Lippi [и др.] // Adv Clin Chem. – 2012.- Vol. 58.-P.1-29