

## РОЛЬ НОВОГО БИОМАРКЕРА В ПРОГНОЗЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*В статье изложены результаты исследования роли растворимой формы стимулирующего фактора роста, экспрессирующийся геном 2, ST2 (sST2) в прогнозе сердечно сосудистых событий у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Признавая диагностическую и прогностическую значимость данного биомаркера, врачи могут использовать его, чтобы более точно оценить и стратифицировать пациентов на группы риска, оценить эффективность проводимого лечения. Наилучшим подходом для точной диагностики, управления и прогнозирования будет включение в клиническое использование многомаркерной панели.*

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, биомаркер, ST2.

U. P. Dryneuskaya, S. V. Goubkin

## THE ROLE OF NOVEL BIOMARKER IN CARDIOVASCULAR PROGNOSIS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

*Results of the role of serum concentrations of the soluble interleukin-1 receptor family member ST2 (sST2) in cardiovascular prognosis in patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation are presented in the article. By recognizing the diagnostic and prognostic significance of this biomarker, clinicians can utilize this biomarker to more accurately evaluate and risks stratify patients. The best approach for an accurate diagnosis, management, and prognosis will likely involve a multimarker panel of biomarkers.*

**Key words:** myocardial infarction, biomarker, ST2.

**Актуальность.** Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) – одна из самых тяжелых форм ИМ, при которой наблюдаются наивысшая смертность среди пациентов и высокая частота потери трудоспособности. На сегодняшний день диагностика, стратификация риска, мониторинг лечения и направленной терапии, прогноз пациентов с подтвержденным диагнозом ОИМпST все больше зависит от измерения прогностически значимых биомаркеров. ST2 (for growth STimulation expressed gene 2, стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2, также известный как IL1RL1) – член семейства рецепторов интерлейкина-1(ИЛ-1), может стать таким биомаркером [1, 2, 3]. Важно отметить, что ST2 – это растворимый белок, который экспрес-

сируется непосредственно кардиомиоцитами в ответ на стресс или повреждение (по данным литературных источников из 7000 генов ген ST2 имеет самую высокую экспрессию при механических перегрузках). Стимулирующий фактор роста имеет 2 ключевые изоформы, напрямую вовлеченные в развитие сердечно-сосудистых заболеваний: ST2L (связанный с мембраной рецептор) и sST2 (растворимая форма, которая находится в плазме крови). Ответ здоровой сердечной ткани на повреждение или механическое напряжение включает продукцию и связывание интерлейкина-33 (ИЛ-33) с ST2L. Этот процесс в свою очередь стимулирует кардиопротективный сигнальный каскад, который защищает сердце от фиброза и ремоделирования, и как следствие, развития СН.

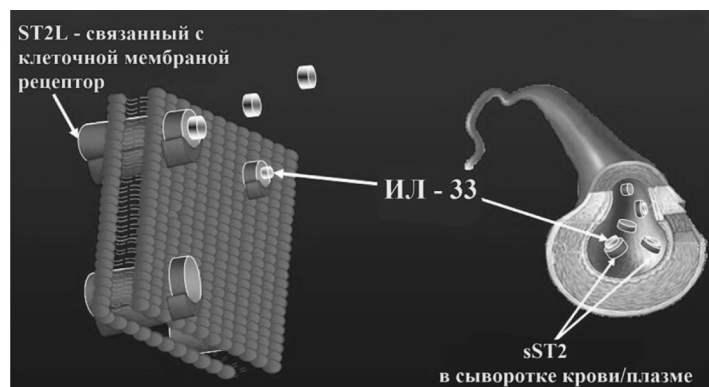


Рис. 1. Взаимодействие Ил-33 с трансмембранным рецептором, ST2L, и растворимым рецептором – приманкой, sST2. Система ST2 действует не только в качестве медиатора ИЛ-33 в его функции трансмембранной изоформы ST2L (кардиопротективный эффект), но также в качестве ингибитора ИЛ-33 через ее растворимую изоформу sST2 (устраняет кардиопротективный эффект)



Рис. 2. Влияние растворимой формы ST2 (sST2) на кардиопротективный эффект ИЛ-33

Когда уровень sST2 повышен, то происходит связывание его с ИЛ-33, что блокирует кардиопротективный эффект последнего за счет связывания с рецептором ST2L, начинается процесс развития фиброза (рис. 1 и рис. 2).

Большое значение в практическом использовании sST2 имеет тот факт, что уровень данного биомаркера в плазме крови пациента не зависит от таких факторов, как возраст, пол, индекс массы тела, нарушение функции почек, наличие артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, анемии и других. В работе Dieplinger B, Januzzi J, Steinmair M, et al. было изучено влияние 49 различных лабораторных показателей плазмы крови человека (в том числе билирубин, холестерин, триглицериды, общий белок, гемоглобин) на уровень ST2. И достоверных изменений биомаркера под воздействием каждого из исследуемых факторов в ходе проведенного исследования получено не было.

Помимо этого ST2 имеет один cut-point – 35 нг/мл, что позволяет проще и точнее произвести оценку полученных значений. Рост уровня плазменного (сво-

бодного) ST2 выше 35 нг/мл свидетельствует о клинически значимых исходах, повышенном риске госпитализации или смерти [1, 2, 4].

**Цель нашего исследования:** Оценить роль нового биомаркера ST2 в прогнозе пациентов с подтвержденным диагнозом острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

**Материалы и методы.** Исследование продольное, проспективное, без контрольной группы. Уровень растворимой изоформы ST2 (sST2) в сыворотке крови измеряли у 27 пациентов с ОИМпST (средний возраст 58 лет, 59,3% мужчины), которым в качестве реперфузионной терапии по показаниям проводилось эффективное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Отбор пациентов, соответствующих критериям включения, производился в рентгеноэндоваскулярном отделении на базе УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска. Критериями включения в исследование являлось наличие следующих условий: подтвержденный диагноз ОИМпST (на основании общепринятых диагностических критериев), в качестве реперфузионной терапии по показаниям проводилось эффективное ЧКВ. Забор венозной крови (6 мл из локтевой вены в пробирку без антикоагулянта) для последующего определения в сыворотке sST2 осуществлялся на момент поступления пациента в стационар до проведения реперфузионной терапии и через 3 месяца после проведения ЧКВ. Сыворотку отделяли в течение одного часа после забора крови методом центрифугирования с последующим хранением в морозильной камере до момента проведения анализа [5]. Определение значений sST2 осуществлялось с использованием иммуноферментного анализа (ИФА) и тест-системы Presage™ ST2 Assay. Проводился анализ ультразвуковых параметров внутрисердечной гемодинамики (ЭхоКГ), определяли С-реактивный белок (СРБ), N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBN), глюкозо-лейкоцитарный индекс (ГЛИ).

**Результаты и обсуждение.** В исследование было включено 27 испытуемых. Средний возраст в группе составил 58 лет с возрастным диапазоном 51–75 лет. В процентном соотношении по половой принадлежности: 59,3% мужчины (16) и 40,7% женщины (11).

Через 3 месяца группа исследуемых была разделена на 2 подгруппы в зависимости от развития осложнений ОИМпСТ: первую подгруппу составили 12 пациентов без осложнений, вторую – 15 пациентов с различными осложнениями. Виды осложнений представлены в таблице 1.

Таблица 1. Виды осложнений ОИМпСТ

осложнения ОИМпСТ (за период госпитализации)	n (число пациентов)
• Нарушения ритма и проводимости:	
1. Выраженная синусовая брадикардия	2
2. АВ-блокада:	
II степени	1
III степени	1
3. ЖЭС	
I класс по Lowp	5
II класс по Lowp	2
4. ФП (пароксизм)	3
5. ПБПНПГ	1
6. без нарушений ритма	12
• Аневризма верхушки ЛЖ	1
• ОЛЖН (по Т. Killip):	
1. I	19
2. II	2
3. III	0
4. IV (рефлекторный КШ)	1

На рисунках 3 и 4 показано распределение исследуемых пациентов в зависимости от класса тяжести инфаркта миокарда и распределение в зависимости от инфаркт-связанной артерии (ИСА) по данным ЧКВ.

Значение sST2 определяли до проведения эффективного ЧКВ и через 90 дней (3 месяца) после восстановления кровотока в ИСА. В группе исследуемых медиана уровней ST2 в начале лечения составила 41,4 нг/мл с диапазоном 14,0–129,2 нг/мл, в то время как средний показатель уровней ST2 через 3 месяца после проведенного эффективного ЧКВ составила 18,4 нг/мл с диапазоном 7,6–77,8 нг / мл (P = 0,001). Таким образом, медиана уровней sST2 достоверно различается до проведения ЧКВ и через 3 месяца после. По результатам исследования уровни sST2 до выполнения ЧКВ были значительно выше, чем через 3 месяца после выполнения вмешательства (31,4 [14–129.2] нг/мл против 18,4 [7.6–77.8] нг/мл

Таблица 2. Ультразвуковые параметры гемодинамики у пациентов до и через 3 месяца после проведения ЧКВ по поводу ОИМпСТ

Параметры ЭхоКГ	На момент госпитализации, среднее значение	Через 3 месяца после проведения ЧКВ, среднее значение
ФВ, % (Simpson)	51 (36–71)	59 (33–73)
КДО/ППТ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup> (LVEDVI)	50,9	61,4
КСО/ППТ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup> (LVESVI)	29,3	35,2
УО	49,3	54,5

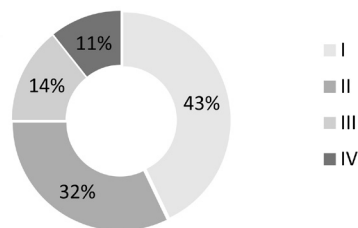


Рис. 3. Распределение пациентов в зависимости от класса тяжести ОИМпСТ

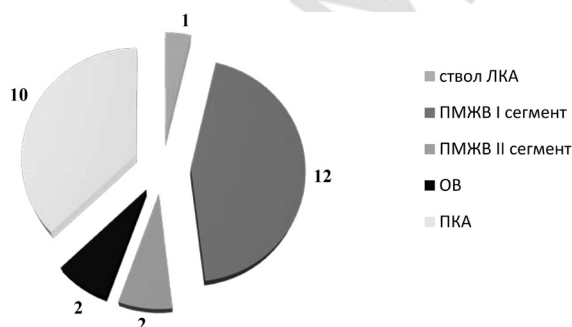


Рис. 4. Распределение пациентов в зависимости от ИСА

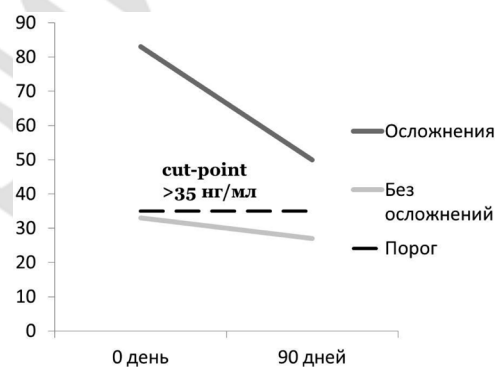


Рис. 5. Динамика абсолютных значений sST2 в подгруппах

(P = 0,001), что свидетельствует об эффективности проведенной реперфузии и сопутствующей терапии.

В ходе проводимого исследования получена разница в абсолютных показателях sST2 среди двух подгрупп пациентов: уровень биомаркера в подгруппе пациентов с развившимися осложнениями был выше, чем в группе без осложнений и выше порогового значения (cut-point) (рис. 5).

В таблице 2 отображены ультразвуковые параметры гемодинамики в исследуемой группе пациентов с ОИМпСТ до и через 90 дней (3 месяца) после проведения ЧКВ.

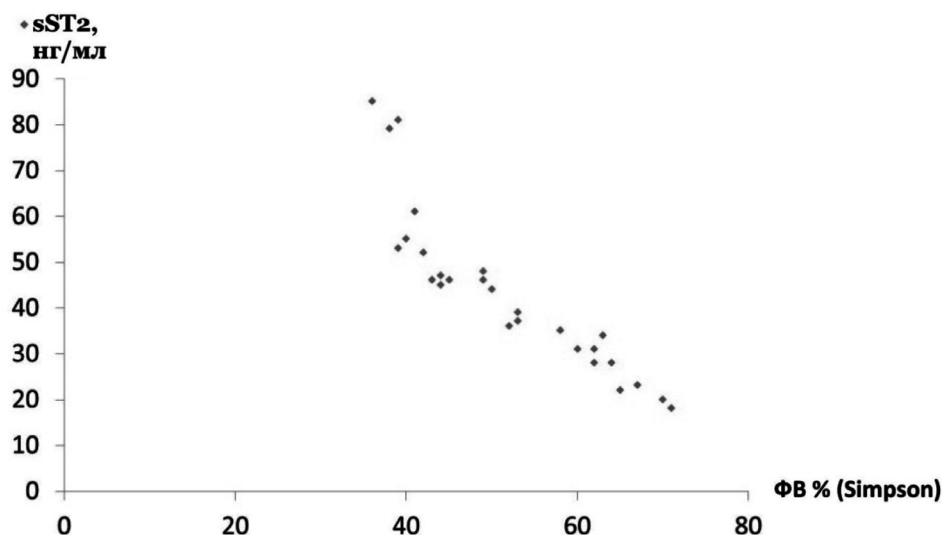


Рис. 6. Взаимосвязь между уровнем sST2 и ФВ в группе исследуемых пациентов на момент первичной госпитализации (P = 0,002)

При корреляции ультразвуковых параметров была выявлена четкая обратная связь между уровнем sST2 и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (по Simpson) (рис.6). Достоверная корреляция значений sST2 и ФВ ЛЖ (P = 0,002) в исходном состоянии до проведения реваскуляризации и через 3 месяца (P = 0,026) у пациентов с ОИМпST, что находит подтверждение в литературных данных [1, 6].

Изменение уровня sST2 коррелирует с изменением конечного диастолического индекса левого желудочка (КДО/ППТ ЛЖ, мл/м<sup>2</sup>) (P = 0,023).

Уровень sST2 был значительно выше у пациентов с многососудистым поражением и при наличии нарушений на уровне микроциркуляторного русла (1 случай slow-reflow феномена) [7].

Пациентам с исходно высоким значением СРБ и ГЛИ (> 0.9 у. е.) соответствовали более высокие показатели sST2, у данной группы пациентов класс тяжести инфаркта был выше [8, 9].

### Выводы

1. Уровень sST2 коррелирует с риском развития осложнений у пациентов с ОИМпST.

2. Существует зависимость между значением sST2 и степенью раннего постинфарктного ремоделирования миокарда. Имеет ли sST2 патофизиологическую роль в постинфарктном ремоделировании или же только идентифицирует пациентов со сниженной ФВ ЛЖ – этот момент остается не до конца изученным и, бесспорно, требует дальнейших исследований.

3. Значение ST2 может быть использовано в качестве маркера клинического улучшения, эффективности проведенной реваскуляризации и назначенной медикаментозной терапии.

### Литература

1. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction / E. Weinberg [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 2961–6.
2. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker / E. Weinberg [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 721–6.
3. 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 / J. Schmitz [et al.] // *Immunity J.* – 2005. – Vol. 23. – P. 479–90.
4. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure / S. Rehman [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52. – P. 1458–65.
5. Comparison of plasma concentrations of soluble ST2 measured by three different commercially available assay: The MBL ST2 assay, the Presage ST2 assay, and the R&D ST2 assay / T. Mueller [et al.] // *ClinicaChimicaActa*. – 2012. – Vol. 413. – P. 1493–94.
6. ST2: a novel biomarker for heart failure / A. Bhardwaj [et al.] // *Expert RenovMolDiagnos*. – 2010. – Vol. 10, № 4. – P. 459–64.32.
7. Clinical implications of the “no-reflow” phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction / H. Ito [et al.] // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93. – P. 223–8.
8. Comparison of Inflammatory Biomarkers in Outpatients with Prior Myocardial Infarction / M. Masatoshi [et al.] // *Int. Hear. J.* – 2016. – Vol. 57, № 1. – P. 11–17.
9. Глюкозо-лейкоцитарный индекс в прогнозе течения острого инфаркта миокарда/ Х. А. Бацигов [и др.] // *Международный Журнал интервенционной кардиоангиологии*. – 2008. – № 14.

Поступила 15.07.2016 г.