

Прогностичне значення розчинного ST2 як предиктора пізнього ремоделювання лівого шлуночка після інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST



О. В. Петюніна¹, М. П. Копиця¹, О. Є. Березін²

¹ ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

² Запорізький державний медичний університет

Мета роботи — вивчити прогностичне значення розчинного ST2 (sST2) щодо розвитку патологічного ремоделювання лівого шлуночку (РМЛШ) через 6 міс після перенесеного гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI).

Матеріали і методи. Для дослідження ретроспективно відібрано 65 пацієнтів з підтвердженим STEMI, госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» в період із січня 2016 р. до червня 2018 р. після ревазуляризації міокарда. В усіх пацієнтів відбулося відновлення кровотоку ТІМІ III. Серед хворих переважали чоловіки середнім віком ($58,71 \pm 11,04$) року (83,1%). Проводили ультразвукову діагностику з визначенням поздовжнього стрейну. Рівень sST2 та N-термінального мозкового натрійуретичного пептиду визначали імуноферментним методом. За пацієнтами спостерігали протягом 6 міс. За результатами повторного обстеження виділили дві підгрупи залежно від розвитку патологічного РМЛШ: у першій групі збільшення кінцеводіастолічного об'єму ЛШ перевищувало 10% ($n = 29$), у другій — було менше ніж 10% ($n = 36$).

Результати та обговорення. За допомогою ROC-аналізу встановлено, що рівень sST2 > 35 нг/мл у стаціонарний період STEMI є предиктором патологічного РМЛШ через 6 міс після успішного перкутанного коронарного втручання (AUC = 0,672; 95% довірчий інтервал — 0,523—0,799; $p = 0,0344$, чутливість — 46,7%, специфічність — 85,7%). Одно- та мультиваріативний лог-регресійний аналіз виявив, що вміст sST2 > 35 нг/мл був незалежним предиктором розвитку пізнього РМЛШ.

Висновки. Рівень sST2 у сироватці крові понад 35 нг/мл у пацієнтів з STEMI після успішного перкутанного коронарного втручання з кровотоком в інфаркт-залежній артерії ТІМІ III асоціюється з патологічним РМЛШ, що можна використовувати для стратифікації ризику його виникнення в цій когорті хворих.

Ключові слова: інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, перкутанне коронарне втручання, розчинний ST2, ремоделювання, прогноз.

Первинне перкутанне коронарне втручання (ПКВ) є ефективним щодо запобігання ранньому ремоделюванню лівого шлуночка (РМЛШ) та поліпшенню коротко- та довготривалої виживаності у хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (ST elevation myocardial infarction — STEMI) [5]. В обсерваційних та клінічних дослідженнях виявлено, що відновлення кровотоку

в інфаркт-залежній артерії на рівні ТІМІ III статистично значущо асоціювалось зі зниженням частоти післяінфарктної стенокардії, повторних тромбозів у зоні втручання та зниженням потреби в ревазуляризації протягом 30 днів після ПКВ [10]. В останніх рекомендаціях Європейського товариства кардіологів наголошено на тому, що проведення ПКВ пацієнтам з STEMI якомога раніше асоціюється зі статистично значущим зниженням комбінованої кінцевої точки (смерть, серцева недостатність або інсульт) протягом 1 року порівняно з відкладеним втручанням [8]. Однак навіть значне поліпшення коронарної перфузії при STEMI упродовж рекомендованого періоду часу не завжди запобігає пізньому (протягом 4 міс) патологічному РМЛШ,

Петюніна Ольга Вячеславівна, к. мед. н., ст. наук. співр.
відділу профілактики та лікування невідкладних станів
E-mail: o_petyunina@ukr.net

котре асоціюється зі збільшенням кінцеводіастолічного об'єму (КДО) ЛШ та зниженням його насосної функції [25].

Розвиток пізнього РМЛШ після STEMI є результатом втрати маси кардіоміоцитів, перегрупування саркомеру, відкладання екстрацелюлярного матриксу, запалення, активації імунних клітин, що спричиняє збільшення кінцевосistolічного об'єму (КСО) та КДО ЛШ [21]. Як раннє (< 4 міс), так і пізнє (4–24 міс) РМЛШ є найчастішою причиною серцевої недостатності (СН) та асоціюється з несприятливим тривалим прогнозом [23]. Хоча своєчасно проведена ревазуляризація ефективно запобігає змінам будови ЛШ, а отже, розвитку раннього РМЛШ, даних про те, що ефективне та своєчасне відновлення коронарного кровотоку запобігає пізньому РМЛШ немає [12]. Тому доцільним є пошук лабораторних показників, котрі відображають різноманітні патофізіологічні шляхи формування сферичної трансформації ЛШ, яка відбувається у відповідь на міокардіальний стрес, та можуть бути корисними для поліпшення стратифікації ризику, персоналізованого підходу до лікування хворих для запобігання розвитку СН після STEMI [2].

З огляду на наведене вище перспективним напрямом досліджень є вивчення ролі біомаркера ST2 (suppression of tumorigenicity-2), представника суперсемеїства інтерлейкіну (ІЛ)-1-залежних цитокінів, який складається з трансмембранного ліганда (ST2L) та розчинної форми (sST2). Серцеві міоцити та фібробласти здатні вивільняти як ST2L, так і sST2 у відповідь на тригери (механічне розтягнення, прозапальна активація і Th-2-залежні реакції). Розчинний ST2 зв'язує ІЛ-33, який циркулює у кровотоці, та пригнічує його кардіопротекторні властивості, що спричиняє запалення, гіпертрофію, апоптоз клітин та фіброз міокарда [6]. Вміст sST2 у сироватці крові збільшений у половині пацієнтів зі STEMI та асоціюється з несприятливими серцевими подіями, підвищеним ризиком СН, серцево-судинної смерті та повторної госпіталізації незалежно від інших прогностичних показників [9]. Прогностичну значущість sST2 після STEMI недостатньо вивчено.

Мета роботи — вивчити прогностичну роль sST2, який циркулює в кровотоці хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, щодо розвитку патологічного ремоделювання лівого шлуночка через 6 міс спостереження.

Матеріали і методи

До дослідження залучили 268 пацієнтів з STEMI, госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» в період із січня 2016 р. до червня 2018 р.

Діагноз STEMI установлювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів

(2017) [8] та наказом МОЗ України № 455 від 02.07.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST».

Із 268 пацієнтів 177 (66%) відповідали критеріям залучення у дослідження: підтверджений STEMI, вік понад 18 років, відсутність протипоказань до тромболізу/ПКВ, відсутність критеріїв вилучення (інфаркт міокарда в анамнезі, хронічна серцева недостатність, відома онкологічна патологія, тяжка супутня патологія (анемія, хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальна астма, цироз печінки, хронічне захворювання нирок, клапанні вади серця, кровотеча), неможливість підписати інформовану згоду).

Після проведення ревазуляризації міокарда протягом 2–12 год від початку захворювання зі 177 пацієнтів було відібрано 65 осіб, в яких, за результатами первинного ПКВ з імплантацією bare-metal стенту (n = 33) або ПКВ після тромболітичної терапії (n = 32), кровотік був відновлений на рівні TIMI III. Ревазуляризацію проводили в Інституті загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України та обласній клінічній лікарні.

Тромболітичну терапію здійснювали за допомогою тенектеплази (до 50 мг внутрішньовенно болюсно, з урахуванням маси тіла пацієнта) або альтеплази (100 мг внутрішньовенно крапельно протягом 2 год). Усі пацієнти отримували лікування згідно з чинними рекомендаціями [8].

Дослідження проведено відповідно до положень Гельсінкської декларації. Протокол дослідження узгоджено з комісією з питань етики та деонтології ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» (протокол № 8 від 29.08.2016). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Коронарну ангіографію здійснювали на апараті «Integris Allura» із застосуванням феморального або радіального доступу. За її результатами для оцінки тяжкості атеросклеротичного ушкодження коронарних артерій досвідчений інтервенційний кардіолог розраховував бал за шкалою SYNTAX (SS) за допомогою калькулятора (www.syntaxscore.com): SS > 32 балів відповідав високому рівню, 22 бали < SS ≤ 32 балів — проміжному, SS ≤ 22 балів — низькому рівню. SS розраховували для коронарного стенозу > 50% у судині діаметром понад 1,5 мм.

Гіперхолестеринемію діагностували, якщо вміст загального холестерину (ЗХС) перевищував 5,2 ммоль/л та/або холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ) — 3,0 ммоль/л, та/або тригліцеридів (ТГ) — 1,7 ммоль/л згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з лікування дисліпідемій (2016) [3].

Ехокардіографію здійснювали впродовж стаціонарного етапу лікування пацієнта на ультразвуково-

му сканері Toshiba Arlio 500, модель TUS-A500, та через 6 міс спостереження. Оцінювали КДО і КСО ЛШ, фракцію викиду (ФВ) ЛШ за Сімпсоном, поздовжній стрейн (%). Пізні патологічне РМЛШ визначали як КДО ЛШ > 10% та/або КСО ЛШ > 10% через 6 міс після ПКВ з приводу STEMI [13].

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за допомогою формули СКД-ЕРІ. Зразки крові для визначення вмісту тропоніну I, креатинфосфокінази (КФК) та її МВ-фракції (КФК-МВ) забирали перед ПКВ та через 6 і 12 год. Визначення рівня проводили ферментативним методом з використанням пікових значень показників. Вміст ЗГХ, ХС ЛПНГ, холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ), ТГ, глюкози натще також визначали ферментативним методом.

Кров для визначення рівня sST2 і N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) центрифугували, ізолювали сироватку, заморожували при -70°C у пластикових пробірках. Вміст sST2 визначали імуноферментним методом (Presage ST2 Assay, Critical Diagnostics, США), NT-proBNP — за допомогою стандартного набору реактивів R&D Systems GmbH, Wiesbaden-Nordenstadt, Німеччина). Усі біохімічні дослідження проводили в лабораторії імуно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України».

Статистичний аналіз здійснювали з використанням програми Statistica 8.0 (Stat Soft Inc, США). Дані наведено як середнє арифметичне та стандартне відхилення від нормального розподілу, медіану та міжквартильний інтервал. Для оцінки міжгрупових кількісних відмінностей застосовували метод Манна—Уїтні та Вальда—Вольфовиця. Receiver operating characteristic (ROC) криву використовували для визначення cut-off рівня sST2. Асоціації між sST2 та іншими показниками досліджували за допомогою уніваріативного лінійного регресійного аналізу. Використовували уні- та мультіваріативний лог-регресійний аналіз для визначення чинників, які можуть бути предикторами несприятливого РМЛШ через 6 міс спостереження. Розраховували β -коефіцієнт, стандартну похибку, відношення шансів (ВШ), 95% довірчий інтервал (ДІ) для кожного чинника. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими у разі $p < 0,05$.

Результати та обговорення

За даними обстеження, в 29 (44,6%) із 65 пацієнтів з STEMI КДО ЛШ збільшився більше ніж на 10% (1-ша група), у 36 (55,4%) — менше ніж на 10% (2-га група). Пацієнти обох груп були порівнянними за основними клінічними та демографічними показниками, частотою супутніх захворювань, особливостями атеросклеротичного ураження

коронарних артерій, рівнем біомаркерів некрозу та міокардіального стресу, ризиком за шкалою TIMI, призначеною медикаментозною терапією (табл. 1).

Інфаркт передньої стінки ЛШ у загальній групі спостерігався в 58,5% випадків, задньої стінки — 41,4%, але відзначено статистично значущо більшу частоту переднього інфаркту в 1-й групі, а заднього — в 2-й ($p = 0,041$).

Усі пацієнти отримували 80 мг аторвастатину, подвійну антитромбоцитарну терапію (ацетилсаліцилова кислота та клопідогрель або тікагрелор) перед процедурою. Після ПКВ були стабілізовані за допомогою ІАПФ або АРА II, β -адреноблокаторів, антиагрегантів (ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель або тікагрелор), антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (еплеренон або спіронолактон) і статинів у рекомендованих дозах. Відмінностей у схемах лікування між підгрупами не було.

Рівень sST2 у загальній групі становив 45,81 (32,23–102,47) нг/мл та був порівнянним у хворих обох груп — 53,72 (35,99–134,53) і 44,74 (28,25–77,32) нг/мл відповідно ($p = 0,234$).

Не виявлено статистично значущих відмінностей між групами під час госпіталізації та через 6 міс спостереження за величиною систолічного та діастолічного артеріального тиску, частотою серцевих скорочень (ЧСС), фракцією викиду (ФВ) ЛШ, масою міокарда (ММ) ЛШ (табл. 2). Однак через 6 міс у хворих 1-ї групи порівняно з 2-ю КДО та КСО ЛШ були більшими, а поздовжній стрейн — меншим за порівнянної величини ФВ ЛШ.

За результатами уніваріативного регресійного аналізу рівень sST2 у пацієнтів з STEMI при госпіталізації статистично значущо асоціювався з ЦД 2 типу ($r = +0,41$; $p = 0,001$), показниками поздовжнього стрейну через 6 міс ($r = -0,43$; $p = 0,001$), ФВ ЛШ через 6 міс ($r = -0,42$; $p = 0,006$), рівнем ХС ЛПВГ ($r = -0,33$; $p = 0,007$), балом за шкалою SYNTAX ($r = +0,42$; $p = 0,001$), класом гострої лівошлуночнової СН за Killip II–IV ($r = +0,44$; $p = 0,001$), піковим значенням тропоніну I ($r = +0,33$; $p = 0,001$), кількістю ушкоджених коронарних судин ($r = +0,32$; $p = 0,002$), ушкодженням лівої нижньої коронарної артерії ($r = +0,36$; $p = 0,002$) і вмістом NT-proBNP ($r = +0,31$; $p = 0,002$).

ROC-аналіз використали для визначення найбільш збалансованої cut-off точки для рівнів sST2 з оптимальною прогностичною цінністю для розвитку пізнього патологічного РМЛШ та з'ясували, що рівень біомаркера 35 нг/мл та більше у госпітальний період STEMI є предиктором патологічного РМЛШ через 6 міс спостереження після успішної ПКВ (AUC = 0,672; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,523–0,799; $p = 0,0344$; чутливість — 46,7%; специфічність — 85,7%) (рисунок).

Провели одно- та мультіваріативний лог-регресійний аналіз для визначення чинників, які можуть бути предикторами пізнього РМЛШ у пацієнтів із

Т а б л и ц я 1

Клінічна характеристика хворих на гострий інфаркт міокарда з елевациєю сегмента ST залежно від наявності патологічного ремоделювання лівого шлуночка через 6 міс спостереження

Показник	Уся вибірка (n = 65)	1-ша група (n = 29)	2-га група (n = 36)	p
Вік, роки	58,71 ± 11,04	56,25 ± 7,78	59,15 ± 7,52	0,133
Чоловіки	54 (83,1 %)	23 (79,3 %)	31 (86,1 %)	0,693
Артеріальна гіпертензія	42 (64,6 %)	27 (75,0 %)	15 (51,7 %)	0,091
ЦД 2 типу	9 (13,8 %)	3 (10,3 %)	6 (16,7 %)	0,710
Індекс маси тіла, кг/м ²	29,93 ± 5,24	30,62 ± 6,43	29,66 ± 4,57	0,485
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	71,6 (66,2–85,4)	70,2 (65,3–83,9)	73,1 (65,0–86,7)	0,780
Гіперхолестеринемія	38 (58,5 %)	16 (55,2 %)	22 (61,1 %)	0,629
Тютюнокуріння	24 (36,9 %)	10 (34,5 %)	14 (38,9 %)	0,714
Локалізація STEMI				
Передня	38 (58,5 %)	21 (62,1 %)	17 (45,3 %)	0,041
Задня	27 (41,5 %)	8 (27,6 %)	19 (52,8 %)	
ТІМІ-ризик	6 (4–7)	6 (5–7)	6 (4–7)	0,98
Гостра лівощлуночкова СН				
I–II клас за Killip	56 (86,2 %)	27 (93,1 %)	29 (80,6 %)	0,145
III–IV клас за Killip	9 (13,8 %)	2 (6,9 %)	7 (19,4 %)	
Кількість ушкоджених коронарних артерій				
Одна	12 (18,5 %)	3 (10,3 %)	9 (25,0 %)	0,130
Дві	10 (15,4 %)	6 (20,7 %)	4 (11,1 %)	0,473
Три	10 (15,4 %)	5 (17,2 %)	5 (13,9 %)	0,979
Ушкоджена коронарна артерія				
Ліва передня низхідна	22 (33,8 %)	9 (31,0 %)	13 (36,1 %)	0,122
Права	25 (38,5 %)	12 (41,4 %)	13 (36,1 %)	0,446
Огинаюча	13 (20,0 %)	6 (20,7 %)	7 (19,4 %)	0,886
Стовбур лівої коронарної артерії	5 (7,7 %)	2 (6,9 %)	3 (8,3 %)	0,724
Середній бал за SYNTAX				
> 32	28 (43,1 %)	12 (41,4 %)	16 (44,4 %)	0,924
22–32	29 (44,6 %)	12 (41,4 %)	17 (47,2 %)	0,886
≤ 22	8 (12,3 %)	5 (17,2 %)	3 (8,3 %)	0,126
Біомаркери некрозу та міокардіального стресу				
Пік тропоніну I, нг/мл	25 (11–33)	28 (10–39)	23 (14–31)	0,446
Пік КФК-МВ, Од/л	1226 (660–2523)	1254 (820–2462)	1213 (540–2672)	0,661
NT-proBNP, пг/мл	247 (118–388)	253 (121–375)	241 (105–344)	0,688
Медикаментозна терапія на момент виписування зі стаціонару				
ІАПФ/АРА II	61 (93,8 %)	27 (93,1 %)	34 (94,4 %)	0,921
β-Адреноблокатори	65 (100,0 %)	29 (100,0 %)	36 (100,0 %)	1,0
Статини	65 (100,0 %)	29 (100,0 %)	36 (100,0 %)	1,0
Ацетилсаліцилова кислота	63 (96,9 %)	29 (100,0 %)	34 (94,4 %)	0,921
Тієнопіридины	62 (95,4 %)	26 (89,7 %)	36 (100,0 %)	0,786
АМКР	48 (73,8 %)	20 (68,9 %)	28 (77,8 %)	0,848

Категорійні зміни наведено як кількість випадків та частка, кількісні як медіана та міжквартильний інтервал. ІАПФ – інгібітор ангіотензинперетворювального фермента; АМКР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів; АРА II – антагоніст рецепторів до ангіотензину II; ЦД – цукровий діабет.

Т а б л и ц я 2

Показники гемодинаміки хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST

Показник	Уся вибірка (n = 65)	1-ша група (n = 29)	2-га група (n = 36)	p
У стаціонарі				
САТ, мм рт. ст.	135,31 ± 29,87	127,68 ± 23,88	135,67 ± 30,24	0,250
ДАТ, мм рт. ст.	80,00 ± 13,37	77,79 ± 12,80	81,23 ± 11,56	0,260
ЧСС, на 1 хв	76,63 ± 16,64	77,50 ± 15,49	67,68 ± 12,55	0,07
КСО ЛШ, мл	65,78 ± 32,26	70,33 ± 28,92	62,60 ± 21,52	0,06
КДО ЛШ, мл	137,56 ± 38,21	138,00 ± 38,16	136,00 ± 34,04	0,17
ММЛШ, г	229,60 ± 51,43	240,30 ± 30,38	232,33 ± 64,66	0,543
Глобальний поздовжній стрейн ЛШ, %	-14,1 ± 2,0	-13,9 ± 1,8	-14,5 ± 1,9	0,664
ФВ ЛШ, %	53,10 ± 10,33	52,79 ± 8,22	53,88 ± 9,44	0,473
Через 6 міс				
САТ, мм рт. ст.	139,12 ± 30,60	136,62 ± 26,34	134,46 ± 18,70	0,630
ДАТ, мм рт. ст.	83,02 ± 15,52	77,69 ± 11,66	81,62 ± 10,48	0,429
ЧСС, на 1 хв	68,95 ± 10,30	69,78 ± 12,51	68,83 ± 12,18	0,868
КСО ЛШ, мл	70,1 ± 24,3	84,00 ± 17,62	66,60 ± 15,44	0,049
ΔКСО ЛШ, мл	6,3 ± 2,3	16,70 ± 3,90	5,4 ± 2,6	0,001
КДО ЛШ, мл	146,00 ± 27,37	161,00 ± 14,92	135,3 ± 13,4	0,048
ΔКДО ЛШ, мл	5,90 ± 1,15	14,30 ± 2,40	-0,50 ± 0,11	0,001
ММЛШ, г	255,69 ± 89,41	261,51 ± 35,24	218,98 ± 60,44	0,057
Глобальний поздовжній стрейн ЛШ, %	-13,2 ± 2,0	-11,4 ± 1,2	-14,7 ± 1,6	0,048
ФВ ЛШ, %	53,13 ± 5,70	47,78 ± 5,31	52,80 ± 4,38	0,05

САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; КДО ЛШ – кінцеводіастолічний об'єм лівого шлуночка; КСО ЛШ – кінцевосистолічний об'єм лівого шлуночка; ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка; ЧСС – частота серцевих скорочень.

STEMI після успішного ПКВ (табл. 3). За його результатами незалежними предикторами розвитку пізнього РМЛШ був рівень sST2 > 35 нг/мл, ушкодження стовбуру лівої коронарної артерії та багатосудинне ушкодження.

Установлено, що зростання рівня sST2 понад 35 нг/мл може бути незалежним предиктором несприятливого РМЛШ через 6 міс спостереження після STEMI в осіб, котрим проведено успішне ПКВ або тромболізис та ПКВ з відновленням кровотоку до ТІМІ ІІІ. Іншими значущими чинниками, котрі спричиняють дилатацію ЛШ, погіршення діастолічної функції ЛШ та зниження ФВ ЛШ, є багатосудинне ураження коронарних артерій і стеноз стовбуру лівої коронарної артерії.

Повноцінна своєчасна реваскуляризація в хворих із STEMI має підвищувати виживаність та спричиняти зворотний розвиток РМЛШ [18]. Однак у частини пацієнтів навіть після відновлення кровотоку в інфаркт-залежній артерії до рівня ТІМІ ІІІ розвивається патологічне пізнє РМЛШ, котре спричиняє прогресування СН. З огляду на це визначення вмісту sST2 під час періоду госпіталізації може поліпшити стратифікацію ризику, котрий зазвичай оцінюють за клінічними показни-

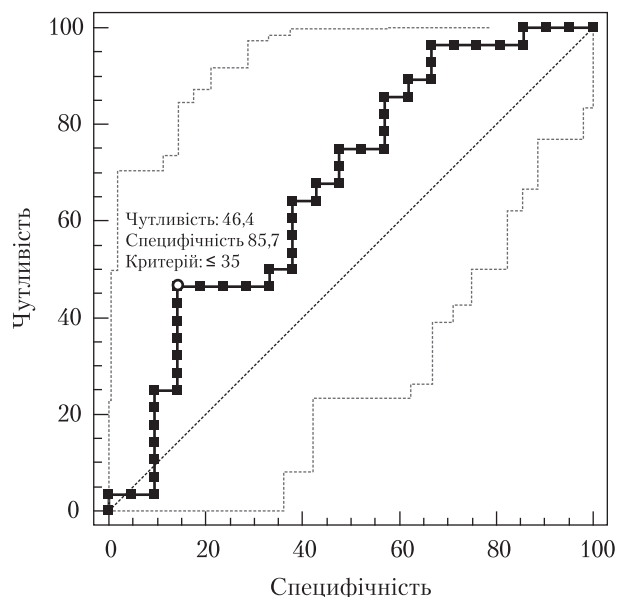


Рисунок. Прогностична модель для sST2 та пізнього несприятливого ремоделювання у хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST після перкутанного коронарного втручання та/або тромболізису/ перкутанного коронарного втручання з ТІМІ ІІІ. Результати аналізу ROC-кривої

Т а б л и ц я 3

Предиктори пізнього ремоделювання лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST після перкутанного коронарного втручання з кровотоком в інфаркт-залежній артерії ТІМІ-III

Показник	Одноваріативний лог-регресійний аналіз				Мультиваріативний лог-регресійний аналіз			
	β	СП	ВШ (95 % ДІ)	p	β	СП	ВШ (95 % ДІ)	p
ФВ ЛШ (у стаціонарі)	0,06	0,05	1,01 (1,00–1,03)	0,17	–	–	–	–
ЦД 2 типу (наявний або відсутній)	0,83	0,14	1,02 (1,01–1,04)	0,044	0,75	0,11	1,01 (1,0–1,02)	0,06
sST2 (> 35 порівняно з < 35 нг/мл)	1,49	0,25	1,16 (1,09–1,26)	0,001	1,28	0,11	1,12 (1,10–1,16)	0,002
Поздовжній стрейн (у стаціонарі)	0,73	0,20	1,03 (1,01–1,06)	0,046	0,80	0,19	1,02 (1,00–1,04)	0,052
Бал за шкалою SYNTAX	0,99	0,19	1,08 (1,03–1,15)	0,001	1,26	0,15	1,05 (1,00–1,80)	0,14
ХС ЛПНГ	–0,43	0,12	1,01 (0,98–1,03)	0,67	–	–	–	–
Клас СН за Killip (\geq III порівняно з \leq II)	0,95	0,05	1,03 (1,01–1,06)	0,048	1,03	0,03	1,02 (1,00–1,04)	0,054
Ушкодження стовбура лівої коронарної артерії	1,88	0,34	1,07 (1,02–1,12)	0,001	1,22	0,32	1,08 (1,03–1,12)	0,001
Пікове значення тропоніну I	1,06	0,11	1,02 (1,01–1,04)	0,05	–	–	–	–
Кількість ушкоджених коронарних артерій (3 порівняно з < 3)	1,17	0,38	1,04 (1,03–1,05)	0,026	1,10	0,25	1,03 (1,01–1,05)	0,048

ВШ – відношення шансів; СП – стандартна похибка.

ками, балом за шкалою SYNTAX та іншими біомаркерними моделями [1, 11, 15].

За даними клінічних досліджень, підвищений рівень sST2 був незалежним предиктором виживаності пацієнтів з різними видами СН (зі зниженою, помірно зниженою та збереженою ФВ ЛШ) у хворих на STEMI, інфаркт без елевації сегмента ST (NSTEMI) після ПКВ та тромболізу, у хворих на стабільну ІХС, фібриляцію передсердь, ЦД [4, 7, 14, 16, 17]. Прогностична цінність sST2 перевищує таку NT-proBNP, серцевих тропонінів, міоглобіну, КФК-МВ та клінічних особливостей перебігу захворювання щодо виникнення великих серцево-судинних та цереброваскулярних подій (комбінована кінцева точка: серцево-судинна смерть, нефатальний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт, ревааскуляризація з приводу зворотної ішемії) у пацієнтів з STEMI після ПКВ протягом 1 року [20, 24].

Групою дослідників на чолі з W. S. Jenkins (2017) виявлено підвищений вміст sST2 у половині з 1401 пацієнта зі STEMI, що асоціювалося зі значним зростанням ризику смерті та СН незалежно від інших прогностичних маркерів, зокрема коморбідних станів, класу гострої лівошлуночкової СН за Killip та рівня тропоніну T [9]. Однак, за висновками авторів, нині недостатньо даних щодо доцільності застосування sST2 для прогнозування розвитку пізнього РМЛШ після успішного ПКВ [9].

У нашому дослідженні найкращим предиктором розвитку пізнього патологічного РМЛШ виявився рівень sST2 понад 35 нг/мл, тоді як вік, супутній ЦД 2 типу, атеросклеротичне ураження коронарних артерій за шкалою SYNTAX, вміст NT-proBNP, піковий рівень тропоніну I несподівано не були корисними для побудови прогностичної моделі. Певною мірою це може бути зумовлене дизайном

дослідження, до котрого ми не залучали пацієнтів з повторним інфарктом міокарда та встановленою СН, для яких звичайні чинники ризику можуть бути більш значущими, ніж для наших пацієнтів.

S. Manzano-Fernández та співавт. також повідомляють про більшу прогностичну значущість вмісту sST2 порівняно з рівнем тропоніну I щодо смерті та РМЛШ упродовж 30 днів після STEMI [15]. Рівень sST2 понад 35 нг/мл, за даними P. Kohli та співавт. та M. S. Sabatine та співавт., асоціювався з ризиком смерті у цей термін як після STEMI, так і після NSTEMI [11, 19]. Про взаємозв'язок рівня sST2 > 35 нг/мл та пізнього РМЛШ ми повідомляємо вперше.

Отримані дані також доводять, що ушкодження стовбура лівої коронарної артерії та багатосудинне коронарне ураження були предикторами розвитку патологічного РМЛШ, STEMI після успішної ревааскуляризації (ТІМІ III) інфаркт-залежної артерії незалежно від вмісту sST2.

Пояснити дані, отримані в нашому дослідженні, можна ймовірним порушенням мікроваскулярної перфузії, котра часто виникає після ПКВ у хворих на STEMI. Так, R. A. Weir та співавт. (2010) повідомили про статистично значущо вищий рівень sST2 у пацієнтів з STEMI з більшою глибиною ушкодження міокарда та мікроваскулярною обструкцією [22]. Вони також дійшли висновку, що вихідний рівень sST2 у сироватці крові та його величина через 24 тиж після STEMI статистично значущо корелюють з ФВ ЛШ, а динамічні зміни рівня біомаркера – з кінцево-діастолічним індексом ЛШ, що узгоджується з результатами нашого дослідження [22].

Можливо, процеси, спричинені обструкцією судин мікроциркуляторного русла після ПКВ, у разі тяжкого атеросклерозу епікардіальних коро-

нарних артерій стають тригером для вивільнення sST2 серцевими міоцитами та фібробластами, а також спричиняють пізні РМЛШ у пацієнтів зі STEMI навіть після оптимального відновлення прохідності інфаркт-залежної артерії за допомогою ПКВ та відновлення кровотоку на рівні ТІМІ-III, що зумовлює доцільність подальшого вивчення прогностичної значущості маркера sST2 для прогнозування патологічних змін геометрії ЛШ.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О. П.;

збір і обробка матеріалу — О. П., М. К.; статистичне опрацювання даних — О. П., О. Б.;

написання тексту — О. П., М. К., О. Б.; редактування — М. К., О. Б.

Література

- Breidhardt T., Balmelli C., Twerenbold R. et al. Heart failure therapy-induced early ST2 changes may offer long-term therapy guidance // *J Card Fail.* — 2013. — Vol. 19 (12). — P. 821–828.
- Berezin A. E. Biomarkers in heart failure // *Journal of Blood & Lymph.* — 2017. — Vol. 7 (3). — P. 172–179.
- Catapano A. L., Graham I., De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // *Eur. Heart J.* — 2016. — Vol. 37 (39). — P. 2999–3058.
- Farcaş A. D., Florin P. A., Cerasela M. G. et al. Serum soluble ST2 and diastolic dysfunction in hypertensive patients // *Disease Markers.* — 2017. — Article ID 2714095.
- Fukutomi M., Toriumi S., Ogoyama Y. et al. Outcome of staged percutaneous coronary intervention within two weeks from admission in patients with ST-segment elevation myocardial infarction with multivessel disease // *Catheter Cardiovasc Interv.* — 2018. — Vol. 23. — e27896. Doi: 10.1002/ccd.27896. [Epub ahead of print]
- Hartopo A. B., Sukmasari I., Puspitawati I. The utility of point of care test for soluble st2 in predicting adverse cardiac events during acute care of ST-segment elevation myocardial infarction // *Cardiol Res Pract.* — 2018. — Vol. 2018. — 3048941.
- Huang W. P., Zheng X., He L. et al. Role of soluble ST2 levels and beta-blockers dosage on cardiovascular events of patients with unselected ST-segment elevation myocardial infarction // *Chin Med J (Engl).* — 2018. — Vol. 131 (11). — P. 1282–1288.
- Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M. J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H. et al., ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* — 2018. — Vol. 39 (2). — P. 19–177.
- Jenkins W. S., Roger V. L., Jaffe A. S. et al. Prognostic value of soluble ST2 after myocardial infarction: A community perspective // *Am. J. Med.* — 2017. — Vol. 130 (9). — P. 1112.e9–1112.e15.
- Kobayashi Y., Lønborg J., Jong A. et al., DANAMI-3-PRIMULTI, FAME, and FAMOUS-NSTEMI Study Investigators. Prognostic value of the residual SYNTAX Score after functionally complete revascularization in ACS // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2018. — Vol. 72 (12). — P. 1321–1329.
- Kohli P., Bonaca M. P., Kakkar R. et al. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial // *Clin. Chem.* — 2012. — Vol. 58 (1). — P. 257–266.
- Lopes R. D., de Barros Silva P. G. M., de Andrade Jesuino I. et al. Timing of loading dose of atorvastatin in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes: Insights from the SECURE-PCI randomized clinical trial // *JAMA - Cardiol.* — 2018. Doi: 10.1001/jamacardio.2018.3408. [Epub ahead of print].
- Lupón J., Gaggin H. K., de Antonio M. et al. Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: The ST2-R2 score // *International Journal of Cardiology.* — 2015. — Vol. 184. — P. 337–343.
- Maisel A., Richards A., Pascual-Figal D., Mueller C. Serial ST2 testing in hospitalized patients with acute heart failure // *Am. J. Cardiol.* — 2015. — Vol. 115 (7). — P. 32B–37B. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.01.038>.
- Manzano-Fernández S., Januzzi J. L., Pastor-Pérez F. J. et al. Serial monitoring of soluble interleukin family member ST2 in patients with acutely decompensated heart failure // *Cardiology.* — 2012. — Vol. 122 (3). — P. 158–166.
- Marino R., Magrini L., Orsini F. et al., NETWORK comparison between soluble ST2 and high-sensitivity troponin i in predicting short-term mortality for patients presenting to the emergency department with chest pain // *Ann. Lab. Med.* — 2017. — Vol. 37 (2). — P. 137–146.
- Miller A. M., Purves D., McCnachie A. et al. Soluble ST2 associates with diabetes but not established cardiovascular risk factors: A new inflammatory pathway of relevance to diabetes? // *PLoS ONE.* — 2012. — Vol. 7 (10). — e47830.
- Pasceri V., Patti G., Pelliccia F. et al. Complete revascularization during primary percutaneous coronary intervention reduces death and myocardial infarction in patients with multivessel disease: Meta-analysis and meta-regression of randomized trials // *JACC Cardiovasc Interv.* — 2018. — Vol. 11 (9). — P. 833–843.
- Sabatine M. S., Morrow D. A., Higgins L. J. et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal pro-hormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction // *Circulation.* — 2008. — Vol. 117. — P. 1936–1944.
- Scherthaner C., Lichtenauer M., Wernly B. et al. Multibiomarker analysis in patients with acute myocardial infarction // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2017. — Vol. 47 (9). — P. 638–648.
- Stone G. W., Gèneux P., Harrington R. A. et al. Impact of lesion complexity on peri-procedural adverse events and the benefit of potent intravenous platelet adenosine diphosphate receptor inhibition after percutaneous coronary intervention: core laboratory analysis from 10 854 patients from the CHAMPION PHOENIX trial // *Eur. Heart J.* — 2018. Doi: 10.1093/eurheartj/ehy562. [Epub ahead of print].
- Weir R. A., Millar A. M., Murphy G. E. et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 55. — P. 243–250.
- Vanezis A. P., Arnold J. R., Rodrigo G. et al. Daily remote ischaemic conditioning following acute myocardial infarction: a randomized controlled trial // *Heart.* — 2018. Doi: 10.1136/heartjnl-2018-313091. [Epub ahead of print].
- Yu J., Oh P. C., Kim M. et al. Improved early risk stratification of patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention using a combination of serum soluble ST2 and NT-proBNP // *PLoS One.* — 2017. — Vol. 12 (8). — e0182829.
- Zhao X. D., Zhao G. Q., Wang X. et al. Optimal timing of staged percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel disease // *J. Geriatr Cardiol.* — 2018. — Vol. 15 (5). — P. 356–362.

Прогностическое значение растворимого ST2 как предиктора позднего ремоделирования левого желудочка после инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST

О. В. Петюнина¹, Н. П. Копица¹, А. Е. Березин²

¹ ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков

² Запорожский государственный медицинский университет

Цель работы — изучить прогностическое значение растворимого ST2 относительно развития патологического ремоделирования левого желудочка (РМЛЖ) через 6 мес после перенесенного острого инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST (STEMI)

Материалы и методы. Для исследования ретроспективно были отобраны 65 пациентов с подтвержденным STEMI, госпитализированных в отделение интенсивной терапии ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины» в период с января 2016 г. до июня 2018 г. после реваскуляризации миокарда. У всех пациентов произошло восстановление кровотока TIMI III. Среди больных преобладали мужчины со средним возрастом ($58,71 \pm 11,04$) года (83,1 %). Проводили ультразвуковую диагностику с определением продольного стрейна. Уровень sST2 и N-терминального мозгового натрийуретического пептида определяли иммуноферментным методом. За пациентами наблюдали в течение 6 мес. По результатам повторного обследования выделили две подгруппы в зависимости от развития патологического РМЛЖ: в первой группе увеличение конечнодиастолического объема ЛЖ составило свыше 10 % ($n = 29$), во второй — было менее 10 % ($n = 36$).

Результаты и обсуждение. При помощи ROC-анализа установили, что уровень $sST2 > 35$ нг/мл в стационарный период STEMI является предиктором патологического РМЛЖ через 6 мес после успешного перкутанного коронарного вмешательства (AUC = 0,672; 95 % доверительный интервал — 0,523–0,799, $p = 0,0344$, чувствительность — 46,7 %, специфичность — 85,7 %). Одно- и мультивариативный лог-регрессионный анализ выявил, что содержание $sST2 > 35$ нг/мл было независимым предиктором развития позднего РМЛЖ.

Выводы. Уровень $sST2$ в сыворотке крови более 35 нг/мл у пациентов с STEMI после успешного перкутанного коронарного вмешательства с кровотоком в инфаркт-зависимой артерии TIMI III ассоциируется с патологическим РМЛЖ, что можно использовать для стратификации риска его возникновения в этой когорте больных.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, перкутанное коронарное вмешательство, растворимый ST2, ремоделирование, прогноз.

Prognostic significance of soluble ST2 as predictor of late left ventricular remodeling after ST-segment elevation myocardial infarction

O. V. Petyunina¹, M. P. Kopytsya¹, A. E. Berezin²

¹ L. T. Malaya National Institute of Therapy of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv

² Zaporizhzhya State Medical University

The aim — to study the prognostic value of soluble ST2 regarding the development of pathological left ventricular remodeling (LVR) 6 months after acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI)

Materials and methods. The study included 65 retrospectively selected patients with STEMI who were hospitalized in the intensive care unit of L. T. Malaya National Institute of Therapy of National Academy of Medical Sciences of Ukraine for the period from January 2016 to June 2018 after myocardial revascularization. All patients had a recovery in TIMI III blood flow. Among the patients, men with a middle age 58.71 ± 11.04 years (83.1 %) prevailed. Ultrasound diagnosis with the determination of the longitudinal strain was conducted. The level of sST2 and N-terminal cerebral natriuretic peptide was determined by ELISA. Patients were monitored for 6 months. According to the results of the re-examination, two subgroups were identified, depending on the development of pathological LVR: in the first group, the increase in the endodiastolic LV volume was more than 10 % ($n = 29$), in the second — less than 10 % ($n = 36$).

Results and discussion. Using ROC-analysis, it was established that $sST2$ level > 35 ng/ml during the hospitalization period of STEMI is a predictor of pathological LVR 6 months after successful percutaneous coronary intervention (AUC = 0.672; 95 % confidence interval — 0.523 — 0.799, $p = 0.0344$, sensitivity — 46.7 %, specificity — 85.7 %). A single and multivariate log-regression analysis revealed that $sST2 > 35$ ng/ml was an independent predictor of the development of late LVR.

Conclusions. The serum $sST2$ level of more than 35 ng/ml in patients with STEMI after successful percutaneous coronary intervention with the bloodstream in the infarct-dependent artery TIMI III is associated with abnormal LVR, which can be used to stratify its risk in this cohort of patients.

Key words: ST-segment elevation myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, soluble ST2, cardiac remodeling, prediction.