

Роль растворимого ST2 в краткосрочном прогнозировании острой сердечной недостаточности при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST

Донирова О. С.¹, Протасов К. В.², Дониров Б. А.¹, Батунова Е. В.²

Цель. У пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) исследовать взаимосвязи растворимого ST2 (sST2) с острой сердечной недостаточностью (ОЧН) и сравнить прогностическую ценность sST2 и мозгового натрийуретического пептида в отношении данного осложнения ИМпST.

Материал и методы. У 136 больных ИМпST определяли концентрацию sST2 в сыворотке крови в первые 24 ч госпитализации. В терцилях sST2 сравнивали частоту развития ОЧН II-IV класса по Killip за период госпитализации, уровни N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), биомаркеров некроза миокарда, показатели общего и биохимического анализов крови, частоту сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска. Прогностическое значение sST2 для развития ОЧН оценивали с помощью логистической регрессии. Проводили ROC-анализ. Сравнивали площади под ROC-кривой для sST2 и NT-proBNP. Определяли отрезное значение sST2 для прогноза ОЧН.

Результаты. Средний уровень sST2 был 43,4 (33,6-73,9) нг/мл. За период наблюдения ОЧН диагностирована у 54 человек (39,7%). Частота ОЧН в 1-ом, 2-ом и 3-ем терцилях sST2 составила, соответственно, 15,6%, 33,3% и 69,7%, содержание NT-proBNP — 319 (128-1072) пг/мл, 430 (147-1140) пг/мл и 1317 (533-2386) пг/мл. Предсказательное значение принадлежности к 3-ему терцилю sST2 сохранялось при внесении поправок на возраст, пол, NT-proBNP, тропонин T, креатинфосфокиназу-MB, высокочувствительный C-реактивный белок, гемоглобин, глюкозу крови, фракцию выброса левого желудочка. Площади под ROC-кривыми для sST2 и NT-proBNP были сопоставимы (0,828 и 0,733, соответственно; $p=0,056$). Определено отрезное значение sST2, равное 64 нг/мл, выше которого отношение шансов развития ОЧН составляет 11,1 при 95% доверительном интервале 4,7-26,1.

Заключение. Увеличение sST2 в крови ассоциировано с ростом частоты развития ОЧН (Killip II-IV) у госпитализированных пациентов с острым ИМпST. Независимой предсказательной ценностью обладает sST2 в оценке риска ОЧН при ИМпST, сравнимой по силе взаимосвязи и качеству модели прогноза с NT-proBNP. Рассчитано пороговое значение sST2 для ОЧН (≥ 64 нг/мл), обеспечивающее оптимальное соотношение чувствительности, специфичности и точности прогностической модели. Полученные данные подтверждают потенциальное значение sST2 как биомаркера ОЧН при ИМпST.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность, растворимый ST2.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГАУЗ Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко, Улан-Удэ; ²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск, Россия.

Донирова О. С. — к.м.н., зав. отделением неотложной кардиологии, старший преподаватель кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-7409-9096, Протасов К. В.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-6516-3180, Дониров Б. А. — к.м.н., зав. отделением сердечно-сосудистой хирургии, доцент кафедры факультетской хирургии, ORCID: 0000-0002-7059-9632, Батунова Е. В. — м.н.с. ЦНИЛ, ORCID: 0000-0001-8665-4969.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): k.v.protasov@gmail.com

вЧРБ — высокочувствительный C-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы, ИП — интерквартильный размах, Ме — медиана, ОЧН — острая сердечная недостаточность, ОШ — отношение шансов, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ACCF/AHA — American College of Cardiology Foundation/American Heart Association, AUC — площадь под кривой (area under curve), NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, sST2 — растворимый ST2, ST2 — стимулирующий фактора роста, экспрессируемый геном 2.

Рукопись получена 24.01.2021

Рецензия получена 12.03.2021

Принята к публикации 28.03.2021



Для цитирования: Донирова О. С., Протасов К. В., Дониров Б. А., Батунова Е. В. Роль растворимого ST2 в краткосрочном прогнозировании острой сердечной недостаточности при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4308. doi:10.15829/1560-4071-2021-4308

Role of soluble ST2 in short-term prediction of acute heart failure in acute ST-elevation myocardial infarction

Donirova O. S.¹, Protasov K. V.², Donirov B. A.¹, Batunova E. V.²

Aim. To investigate the relationship of soluble ST2 (sST2) to acute heart failure (AHF) and compare the predictive value of sST2 and brain natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI).

Material and methods. In 136 STEMI patients, the serum sST2 concentration was determined during the first 24 hours of hospitalization. We assessed levels of sST2, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), incidence of Killip class II-IV AHF during hospitalization, myocardial necrosis biomarkers, parameters of complete blood count and biochemical blood tests, the incidence of cardiovascular diseases and risk factors. The predictive value of sST2 for AHF development was assessed using logistic regression. ROC analysis was performed. The areas under the ROC curve were compared for sST2 and NT-proBNP. The cut-off sST2 value was determined for predicting AHF.

Results. The mean sST2 level was 43,4 (33,6-73,9) ng/ml. During the follow-up period, AHF was diagnosed in 54 people (39,7%). The prevalence of AHF in

the 1st, 2nd and 3rd tertiles of sST2 was 15,6%, 33,3% and 69,7%, respectively. The NT-proBNP levels were 319 (128-1072) pg/ml, 430 (147-1140) pg/ml and 1317 (533-2386) pg/ml. The predictive value of 3rd sST2 tertile was retained adjusted for age, sex, NT-proBNP, troponin T, creatine phosphokinase-MB, high-sensitivity C-reactive protein, hemoglobin, blood glucose, left ventricular ejection fraction. The areas under the ROC curves for sST2 and NT-proBNP were comparable (0,828 and 0,733, respectively; $p=0,056$). The cut-off sST2 value was 64 ng/ml, above which the odds ratio of AHF was 11,1 (95% confidence interval, 4,7-26,1).

Conclusion. An increase in blood sST2 is associated with an increase in AHF (Killip II-IV) prevalence in hospitalized patients with acute STEMI. Soluble ST2 has an independent predictive value for AHF in STEMI, comparable in strength and predictive model quality to NT-proBNP. The cut-off sST2 value for AHF (≥ 64 ng/ml) was calculated, which provides an optimal balance of sensitivity, specificity and

accuracy of the prognostic model. These data support the potential value of sST2 as a biomarker of AHF in STEMI.

Keywords: myocardial infarction, acute heart failure, soluble ST2.

Relationships and Activities: none.

¹N. A. Semashko Republican Clinical Hospital, Ulan-Ude; ²Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia.

Donirova O. S. ORCID: 0000-0002-7409-9096, Protasov K. V.* ORCID: 0000-0002-6516-3180, Donirov B. A. ORCID: 0000-0002-7059-9632, Batunova E. V. ORCID: 0000-0001-8665-4969.

*Corresponding author:

k.v.protasov@gmail.com

Received: 24.01.2021 **Revision Received:** 12.03.2021 **Accepted:** 28.03.2021

For citation: Donirova O. S., Protasov K. V., Donirov B. A., Batunova E. V. Role of soluble ST2 in short-term prediction of acute heart failure in acute ST-elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4308. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4308

Несмотря на очевидные успехи в организации медицинской помощи и лечении инфаркта миокарда (ИМ), проблема острой сердечной недостаточности (ОСН) при ИМ остается во многом нерешенной. Развитие ОСН в острый период ИМ значительно увеличивает риск неблагоприятных исходов ИМ при краткосрочном и длительном наблюдении [1-3].

В настоящее время активно изучаются возможности биомаркер-управляемой стратегии диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Белок ST2 (growth STimulation expressed gene 2, Suppression of Tumorigenicity 2) — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, или IL1RL1, член семейства рецепторов интерлейкина-1. Имеет две изоформы — растворимую (sST2) и мембран-связанную (ST2L). В ответ на повреждение, некроз или механический стресс усиливается экспрессия интерлейкина-33, который, связываясь с мембранным ST2L, оказывает кардиопротективный эффект в виде торможения фиброза и гипертрофии миокарда. sST2 выделяется кардиомиоцитами, эндотелиальными клетками и фибробластами в условиях миокардиального стресса или повреждения. Белок блокирует защитные эффекты комплекса ST2L/интерлейкин-33 и тем самым способствует ремоделированию миокарда и развитию сердечной недостаточности (СН). Кроме того, sST2 ассоциирован с воспалением и иммунным ответом [4].

Результаты недавних исследований позволяют рассматривать sST2 как новый предиктор сердечно-сосудистых событий и клинических исходов болезней системы кровообращения [5]. Высокая значимость sST2 в прогнозе хронической СН послужила основанием для его включения, наряду с галектином-3, в рекомендации ACCF/АНА по СН (2013) как дополнительного биомаркера для диагностики и стратификации риска. Интенсивно исследуются возможности sST2 в прогнозировании острой декомпенсации СН, ее последствий и эффективности лечения [6]. Кроме того, sST2 может явиться высокоэффективным инструментом для оценки риска неблагоприятных исходов острого ИМ [7]. В то же время

предсказательное значение sST2 для возникновения и течения ОСН при ИМ с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (ИМпST) изучено недостаточно. Все это определило цель работы: у пациентов с ИМпST исследовать взаимосвязи sST2 с ОСН и сравнить прогностическую ценность sST2 и мозгового натрийуретического пептида в отношении данного осложнения ИМпST.

Материал и методы

В исследование включено 136 пациентов (92 мужчины и 44 женщины) с острым ИМпST, поступившие в ГАУЗ “Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко”. Критерии включения: возраст ≥ 18 лет, верифицированный ИМпST, первые 24 ч от появления симптомов. Критерии исключения: отсутствие коронарной ангиографии, длительность ИМ > 24 ч, скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м², ранее установленные хроническая СН IIб-III стадии, дилатационная кардиомиопатия. Получено информированное согласие пациентов на проведение исследования. Протокол исследования одобрен комитетами по этике ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и ГАУЗ “РКБ им. Н.А. Семашко”.

Концентрацию sST2 в сыворотке крови определяли в первые 24 ч от момента поступления иммуноферментным методом (набор реагентов Presage® ST2 Assay, Critical Diagnostics, США). Диагноз ИМпST верифицировали по стандартным критериям. Острую левожелудочковую СН диагностировали по клиническим признакам с использованием шкалы Killip, а также дополнительных лабораторных и инструментальных данных. Определяли уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови иммуноферментным методом (набор реагентов ЗАО “Вектор-Бест”, Россия). Учитывали случаи ОСН II, III или IV класса по Killip, выявленные в период госпитализации. Медиана периода наблюдения составила 12,0 (10–12) сут.

Всем пациентам проведены экстренная коронарная ангиография, эхокардиография, повторная

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ИМпСТ в зависимости от терциля sST2

Показатель	Общая группа, n=136	1-й терциль sST2, n=45	2-й терциль sST2, n=45	3-й терциль sST2, n=46	p*
sST2, нг/мл	43,4 (33,6-73,9)	31,2 (27,5-34,4)	45,8 (41,8-52,6)	87,8 (76,3-196)	<0,001
Возрастная и гендерная характеристика					
Мужчин/женщин	92/44	33/12	28/17	31/15	0,53
Возраст, лет	65,0 (57-73)	62,0 (53-69)	65,0 (58-73)	65,5 (60-73)	0,2
Факторы кардиоваскулярного риска и сердечно-сосудистые заболевания					
Индекс массы тела, кг/м ²	27,5 (24,1-30,6)	28,4 (25,3-30,7)	27,1 (25,0-31,3)	27,2 (23,1-29,9)	0,51
Курение	51 (37,5%)	16 (35,6%)	18 (40,0%)	17 (37,0%)	0,91
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	3,2 (2,5-3,8)	3,2 (2,6-3,8)	3,3 (2,6-3,7)	3,0 (2,1-3,7)	0,39
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	23 (16,9%)	6 (13,3%)	6 (13,3%)	11 (23,9%)	0,3
Гипертоническая болезнь	100 (73,5%)	32 (71,1%)	39 (86,7%)	29 (63,0%) [§]	0,03
Сахарный диабет	30 (22,1%)	7 (15,6%)	12 (26,7%)	11 (23,9%)	0,42
ИМ в анамнезе	28 (20,6%)	9 (20,0%)	11 (24,4%)	8 (17,4%)	0,7
Фибрилляция предсердий в анамнезе	10 (7,9%)	0	5 (11,1%)	5 (10,9%)	0,07
Характеристика ИМ					
Передний ИМ	47 (34,6%)	20 (44,4%)	11 (24,4%)	16 (34,8%)	0,14
Нижний ИМ	60 (44,1%)	19 (42,2%)	22 (48,9%)	19 (41,3%)	0,73
Циркулярный ИМ	13 (9,6%)	2 (4,4%)	4 (8,9%)	7 (15,2%)	0,2
Формирование зубца Q на ЭКГ	107 (78,7%)	35 (77,8%)	34 (75,6%)	38 (82,6%)	0,7
Догоспитальный тромболизис	21 (15,4%)	11 (24,4%)	5 (11,1%)	5 (10,9%)	0,12
Стентирование ПНА	45 (33,1%)	18 (40,0%)	14 (31,1%)	13 (28,3%)	0,46
Стентирование ПКА	46 (33,8%)	14 (31,1%)	19 (42,2%)	13 (28,3%)	0,33
Многососудистое поражение	59 (43,4%)	15 (33,3%)	19 (42,2%)	25 (54,4%)	0,13
Нет обструкции коронарных артерий	5 (3,7%)	2 (4,4%)	2 (4,4%)	1 (2,2%)	0,8
ФВ ЛЖ, %	52 (45-57)	55 (49-58)	54 (48-58)	48 (44-53) [§]	0,003
Биомаркеры крови					
Тропонин Т, нг/мл	1,0 (0,2-11,3)	3,4 (0,4-25)	0,35 (0,1-1,5) [†]	1,6 (0,3-9,8) [§]	0,001
Креатинфосфокиназа-МВ, МЕ/л	23 (16-58)	26 (15-58)	18 (14-33)	27 (19-73) [§]	0,02
Гемоглобин, г/л	142 (128-153)	142 (130-150)	148 (134-154)	133 (121-150) [§]	0,03
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	10,3 (8,3-12,8)	9,7 (8,4-12,3)	10,3 (8,5-12,5)	10,6 (7,7-15,3)	0,46
Глюкоза, ммоль/л	7,2 (5,8-10,5)	6,8 (5,8-8,3)	7,1 (5,7-10,3)	8,7 (6,3-12,1)	0,04
Креатинин, мкмоль/л	78 (67-94)	78 (78-69)	77 (67-89)	82 (66-102)	0,46
вЧСРБ, МЕ/л	30,0 (21-35)	25,9 (19-32)	29,3 (20-35)	32,9 (27-37)	0,003

Примечание: данные представлены в виде Ме (ИР) или абсолютного количества (n) и доли в %; * — для различий показателей в терцилях sST2, † — p₁₋₂<0,01, § — p₂₋₃<0,01, || — p₁₋₃<0,01.

Сокращения: вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИМ — инфаркт миокарда, ИР — интерквартильный размах, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭКГ — электрокардиограмма, sST2 — растворимый ST2.

электрокардиография. Принимали во внимание локализацию ИМ, способ ревазуляризации, данные коронарной ангиографии, формирование зубца Q на электрокардиограмме. Оценивали антропометрические данные, частоту курения, наличие ССЗ и диабета в анамнезе. Учитывали уровень тропонина Т и активность креатинфосфокиназы-МВ, количество лейкоцитов, концентрацию гемоглобина, глюкозы, высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), креатинина в крови, скорость клубочковой фильтрации по СКД-ЕРІ. Рассчитывали летальность среди пациентов с ОСН.

Вычисляли средние значения или частоты вышеуказанных показателей (в %) в общей группе и в тер-

цилях sST2. Взаимоотношения sST2 и ОСН анализировали с помощью логистической регрессии с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). В качестве ковариаты (независимой переменной) использовали принадлежность к терцилю sST без поправки (однофакторная модель 1), с поправкой на пол и возраст (многофакторная модель 2) и с поправкой на пол, возраст, NT-проBNP и другие факторы, статистически значимо различающиеся в терцилях sST по результатам сравнительного анализа (многофакторная модель 3).

С помощью ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) строили ROC-кривые, рассчитывали и сравнивали площади под кривой (AUC — area under curve)

Таблица 2

Характеристика ОЧН у пациентов с ИМпСТ в зависимости от терциля sST2

Показатель	Общая группа, n=136	1-й терциль sST2, n=45	2-й терциль sST2, n=45	3-й терциль sST2, n=46	p*
ОЧН (Killip II, III, IV)	54 (39,7%)	7 (15,6%)	15 (33,3%)	32 (69,7%) [§]	<0,0001
Отек легкого (Killip III)	29 (21,3%)	4 (8,9%)	7 (15,6%)	18 (39,1%)	0,001
Кардиогенный шок (Killip IV)	19 (14,0%)	0	5 (11,1%)	14 (30,4%)	0,0001
NT-proBNP, пг/мл	549 (203-1402)	319 (128-1072)	430 (147-1140)	1317 (533-2386) [§]	0,001

Примечание: данные представлены в виде Ме (ИП) или абсолютного количества (n) и доли в %, * — для различий средних и относительных показателей в терцилях, § — $p_{2-3}<0,01$, || — $p_{1-3}<0,01$.

Сокращения: ИП — интерквартильный размах, ОЧН — острая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, sST2 — растворимый ST2.

Таблица 3

ОШ развития ОЧН в зависимости от принадлежности к терцилю sST2

Показатель	1-й терциль sST2, n=45	2-й терциль sST2, n=45		3-й терциль sST2, n=46	
		ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p
ОЧН (Killip II, III, IV)					
Модель 1	1,0	2,7 [0,98-7,5]	0,054	12,4 [4,5-34,5]	<0,001
Модель 2	1,0	2,5 [0,9-7,2]	0,09	11,7 [4,0-33,6]	<0,001
Модель 3	1,0	1,2 [0,3-4,6]	0,8	5,5 [1,5-20,3]	0,01

Примечание: модель 1 — однофакторная регрессионная модель, включающая в качестве ковариаты принадлежность к терцилю sST2; модель 2 — многофакторная модель, включающая принадлежность к терцилю sST2, пол и возраст; модель 3 — многофакторная модель, включающая принадлежность к терцилю sST2, пол, возраст, показатели, средние значения которых различались в терцилях sST2.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОЧН — острая сердечная недостаточность, ОШ — отношение шансов, sST2 — растворимый ST2.

для sST2 и NT-proBNP как предикторов ОЧН. Определяли пороговое (отрезное) значение sST2 для прогноза ОЧН. Вычисляли ОШ (95% ДИ) развития ОЧН у больных ИМпСТ с уровнем sST2, равным или выше порогового.

Использовали непараметрические методы статистики. Средние значения отображали в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха (ИП). Статистическую значимость различий в выборках оценивали по критериям Краскелла-Уоллеса, Манна-Уитни, Фишера, хи-квадрат, хи-квадрат Пирсона. При парных сравнениях в трех выборках учитывали поправку Бонферрони. Применяли пакеты прикладных программ “Statistica 12.0”, “IBM SPSS Statistics 23”.

Результаты

В анализ включено 136 человек. Средний возраст составил 65 (57-73) лет. Стентирование инфарктсвязанной артерии произведено 96 (70,6%) пациентам, баллонная ангиопластика без имплантации стента — 7 (5,1%), тромболизис — 22 (16,2%), из них 18 — в рамках фармакоинвазивного подхода. На момент сбора крови для определения sST2 и NT-proBNP все пациенты получали двойную антитромбоцитарную и антикоагулянтную терапию, 20 человек (14,7%) с клиникой ОЧН находились на инотропной поддержке допамином.

Медиана sST2 составила 43,4 (33,6-73,9) нг/мл, размах значений — от 8,9 до 766 нг/мл. Исследуемая

группа разделена на терцили в соответствии с уровнем sST2. В первый терциль вошли пациенты с sST2 <37 нг/мл, во второй — с sST2 в интервале от 37 до 64 нг/мл, в третий — с sST2 ≥64 нг/мл. В таблице 1 представлена клиническая характеристика изучаемой группы в целом и в зависимости от терциля sST2.

Из таблицы следует, что подгруппы по терцилям sST2 не различались по возрасту и полу, сердечно-сосудистым факторам риска и заболеваниям (кроме гипертонической болезни), а также характеристике ИМ. По мере увеличения sST2 нарастали концентрации глюкозы и вЧСРБ, снижались фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и уровень гемоглобина. Минимальные средние значения тропонина Т и креатинфосфокиназы-МВ отмечены во 2-ом терциле sST2.

Острая СН II-IV класса по Killip развилась у 54 человек (39,7%). Отек легкого (Killip III) диагностирован у 29 человек, кардиогенный шок (Killip IV) — у 19 человек. У 14 пациентов за время наблюдения отмечены эпизоды ОЧН, соответствующие обоим вариантам ОЧН. Определены частота ОЧН и медианы NT-proBNP в общей группе и в терцилях sST2 (табл. 2).

Как видно из таблицы, частота ОЧН и уровень NT-proBNP увеличивались по мере роста концентрации sST2, достигая максимальных значений в 3-ем терциле.

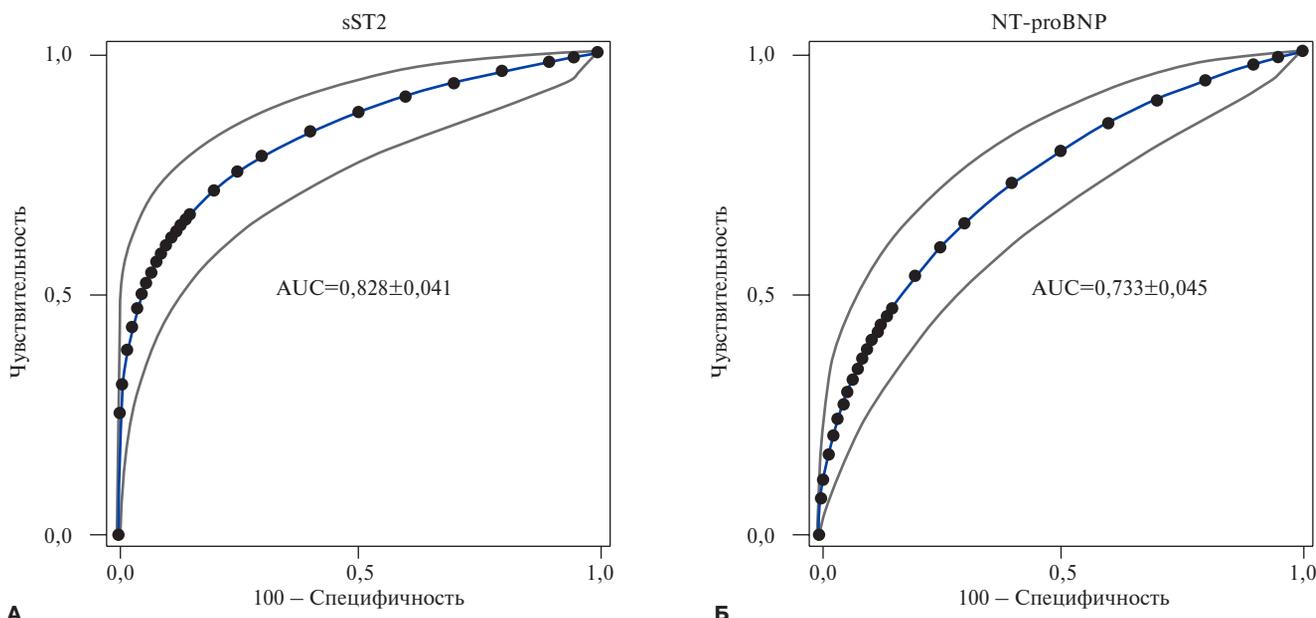


Рис. 1. ROC-кривые и площади под кривой для sST2 (А) и NT-proBNP (Б).

Сокращения: AUC — площадь под кривой (area under curve), NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, sST2 — растворимый ST2.

Среди пациентов, у которых были зафиксированы эпизоды ОЧН, за период госпитализации умерло 12 человек (22,2% среди больных с ОЧН, 8,8% среди общей выборки). Распределение умерших в терцилях sST2 составило 0, 1 (2,2%) и 11 (23,9%) пациентов ($p < 0,0001$). В таблице 3 представлены результаты логистического регрессионного анализа отношений между терцилями sST2 и ОЧН без коррекции на влияние других предикторов (модель 1), с поправкой на возраст и пол (модель 2), с поправкой на NT-proBNP, тропонин Т, креатинфосфокиназу-МВ, вчСРБ, гемоглобин, глюкозу крови, ФВ ЛЖ (модель 3).

Как следует из таблицы 3, риск развития ОЧН существенно увеличивается у пациентов из 3-его терциля sST2. Прогностическая ценность принадлежности к 3-ему терцилю sST2 сохранялась после поправки на пол и возраст (модель 2), а также после полной коррекции с учетом NT-proBNP и других лабораторно-инструментальных показателей (модель 3). Умеренное повышение sST2 в пределах 2-го терциля не увеличивало шанс развития ОЧН.

Для сравнительной оценки sST2 и NT-proBNP как предикторов ОЧН при ИМпСТ, а также для определения порогового значения sST2 были построены ROC-кривые и рассчитаны AUC (рис. 1).

Площадь под ROC-кривой для sST2 была достоверно больше, чем для NT-proBNP ($p = 0,056$). При очень хорошем качестве модели (AUC = $0,828 \pm 0,041$) установлено пороговое значение sST2 в 64 нг/мл с 70% чувствительностью, 83% специфичностью и 76% точностью модели в прогнозировании ОЧН. ОШ развития ОЧН у больных ИМпСТ с уровнем sST2 ≥ 64 нг/мл составило 11,1 (95% ДИ 4,7-26,1).

Обсуждение

По результатам данной работы можно сделать три основных вывода. Во-первых, sST2 явился высокоинформативным предиктором развития ОЧН в течение госпитального периода ИМпСТ. Во-вторых, значимость sST2 в прогнозе ОЧН была не ниже, чем у NT-proBNP — традиционного маркера СН. В-третьих, отрезным значением sST2 для ОЧН явился уровень ≥ 64 нг/мл.

Анализ данных показал, что у больных ИМпСТ по мере увеличения sST2 частота ОЧН нарастала, достигая 70% в 3-ем терциле sST2. Соответственно, у пациентов данной подгруппы наиболее часто встречались отек легкого и кардиогенный шок, а уровни NT-proBNP были наибольшими. Указанная ассоциация сохраняла свою значимость после поправки на пол, возраст и другие ковариаты. Результаты работы подтверждают сведения других авторов, согласно которым sST2 явился независимым предиктором СН и сердечно-сосудистой смерти при остром ИМпСТ среди 1258 пациентов из когорты исследования CLARITY-TIMI 28. В данном клиническом испытании, в отличие от изученной нами выборки, всем пациентам проводилась тромболитическая терапия [8]. Аналогичные результаты получены в исследованиях TIMI 14 и ENTIRE-TIMI 23, согласно которым частота смерти и/или СН при остром ИМ была тесно ассоциирована с уровнем sST2, определенном в первые сутки от начала ИМ [9]. В литературе нами не найдено данных о влиянии лекарственных препаратов, используемых при остром ИМ, на концентрацию sST2 в крови, что может увеличивать диагностическую и прогностическую значимость биомаркера.

ROC-анализ продемонстрировал высокое качество однофакторной модели развития ОЧН при ИмпСТ с sST2 в качестве предиктора (площадь под ROC-кривой 0,828). Наиболее близкое к полученному нами значение AUC для sST2, равное 0,872, получено при изучении исходов ИМ у 180 пациентов, подвергнутых коронарной ангиопластике. Однако в состав комбинированной конечной точки входили рецидив ИМ, стенокардия, тяжелая аритмия и смертельный исход, но не ОЧН [10]. По другим данным AUC для прогноза рецидива ИМ или смерти у пациентов с ИМ достигала 0,938 [11].

При внесении поправки на уровень NT-proBNP ассоциация sST2 и ОЧН сохранялась. Площадь под ROC-кривой для sST2 была недостоверно больше, чем для NT-proBNP (0,828 и 0,733, соответственно), что указывает, как минимум, на одинаковое качество моделей прогноза. Таким образом, значение sST2 как предиктора ОЧН в изученной нами выборке не уступало NT-proBNP — общепризнанному биомаркеру СН. Данные исследований по сравнению предсказательной ценности sST2 и NT-proBNP по отношению к ОЧН противоречивы. В одной из работ включение в модель NT-proBNP приводило к снижению прогностического значения sST2 [6]. По другим данным качество модели прогноза на основе sST2 (по AUC) при ИМ было ниже, чем на основе NT-proBNP [10, 12]. Однако в большинстве работ на эту тему значимость sST2 для прогноза неблагоприятных исходов ОЧН не зависела от NT-proBNP и не снижалась при включении обоих биомаркеров в модель при увеличении ее точности [13, 14], что явилось обоснованием концепции мультимаркерных систем стратификации риска, в т.ч. при ИмпСТ [8, 12].

Независимость прогностического значения sST2 от NT-proBNP можно объяснить различными механизмами увеличения их секреции при ИМ. Если NT-proBNP выделяется в ответ на растяжение миокарда, то sST2 — это маркер иммуноопосредованного воспаления, фиброза миокарда и миокардиального стресса (что объясняет выявленную нами ассоциацию с вЧСРБ и ФВ ЛЖ) [4, 5]. Следует отметить еще одну особенность sST2. Отсутствовала его взаимосвязь с полом, возрастом, индексом массы тела, функцией почек, другими общепризнанными факторами кардиоваскулярного риска, сопутствующими ССЗ, биомаркерами некроза миокарда, объемом и уровнем поражения коронарных артерий. Это аргумент в пользу того, что sST2 и традиционные биомаркеры отражают разные патофизиологические процессы в миокарде. Все это повышает самостоятельную прогностическую ценность и применимость sST2 в клинической практике.

Численное пороговое значение sST2 (>35 нг/мл) установлено только для оценки прогноза хронической СН. При остром ИМ общепризнанные границы “нормы” sST2 неизвестны. В отдельных исследованиях определялось его отрезное значение.

По разным данным оно составило >27,2 нг/мл для сердечно-сосудистой смертности в течение двух лет [15], >36,4 нг/мл для прогноза повторного ИМ или смерти в ближайшие 180 сут. [11]. При включении СН в модель в качестве прогнозируемой переменной величина точки отсечения возрастала у пациентов с ИМ до 48,7 нг/мл при оценке пятилетнего риска смерти и СН [16] и до 58,5 нг/мл для СН, общей смертности и повторного нефатального ИМ в течение года после события [17]. У пациентов с острой одышкой для верификации ОЧН в качестве порогового предложен уровень sST2 >70 нг/мл [4]. Нами установлено отрезное значение sST2 в 64 нг/мл (полностью совпавшее с границей верхнего терциля sST2), выше которого риск развития ОЧН при краткосрочном наблюдении увеличивается в 11 раз. Установленный критерий обеспечивал приемлемые чувствительность (70%), специфичность (83%) и точность прогноза (76%). Близость полученного порогового значения к вышеприведенным свидетельствует о низкой биологической вариабельности sST2 и на российской популяции подтверждает воспроизводимость результатов оценки изучаемого биомаркера.

Таким образом, sST2 дополняет и расширяет, но не превосходит возможности NT-proBNP в стратификации риска ОЧН при ИмпСТ. Перспективой для практического использования sST2 может явиться разработка мультимаркерных моделей прогнозирования осложнений ИМ с включением в качестве независимых предикторов NT-proBNP, sST2 и других высокоинформативных биомаркеров. По данным некоторых авторов, комбинация sST2 и NT-proBNP значительно улучшила точность стратификации риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение двух лет после ИМ [12]. Необходимость внедрения sST2 в практику продиктована и тем, что sST2, по сравнению с натрийуретическими пептидами, менее зависим от функции почек, массы тела, имеет более низкую, чем NT-proBNP вариабельность концентрации [18].

Заключение

Увеличение sST2 в крови ассоциировано с ростом частоты развития ОЧН (Killip II-IV) у госпитализированных пациентов с острым ИмпСТ. Независимой предсказательной ценностью sST2 обладает в оценке риска ОЧН при ИмпСТ, сравнимой по силе взаимосвязи и качеству модели прогноза с NT-proBNP. Рассчитано пороговое значение sST2 для ОЧН (≥ 64 нг/мл), обеспечивающее оптимальное соотношение чувствительности, специфичности и точности прогностической модели. Полученные данные подтверждают потенциальное значение sST2 как биомаркера ОЧН при ИмпСТ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Erlikh AD. Novel score for mortality risk prediction 6 months after acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3416. (In Russ.) Эрлих А. Д. Новая шкала прогнозирования смертельных исходов через 6 месяцев после острого коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3416. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3416.
- Singh M, White J, Hasdai D, et al. Long-term outcome and its predictors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated by shock: insights from the GUSTO-I trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(18):1752-8. doi:10.1016/j.jacc.2007.04.101.
- Zykov MV, Kashtalap VV, Bykova IS, et al. Comorbidity in acute heart failure complicating myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3427. (In Russ.) Зыков М. В., Кашталап В. В., Быкова И. С. и др. Коморбидность при инфаркте миокарда, осложненном острой сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):3427. doi:10.15829/1560-4071-2020-3427.
- Aleksova A, Paldino A, Beltrami AP, et al. Cardiac Biomarkers in the Emergency Department: The Role of Soluble ST2 (sST2) in Acute Heart Failure and Acute Coronary Syndrome-There is Meat on the Bone. *J Clin Med*. 2019;8(2):270. doi:10.3390/jcm8020270.
- Dudek M, Kałużna-Oleksy M, Migaj J, Straburzyńska-Migaj E. Clinical value of soluble ST2 in cardiology. *Adv Clin Exp Med*. 2020;29(10):1205-10. doi:10.17219/acem/126049.
- Tang WH, Wu Y, Grodin JL, et al. Prognostic Value of Baseline and Changes in Circulating Soluble ST2 Levels and the Effects of Nesiritide in Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4(1):68-77. doi:10.1016/j.jchf.2015.07.015.
- Barbarash O, Gruzdeva O, Uchasova E, et al. Prognostic Value of Soluble ST2 During Hospitalization for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Ann Lab Med*. 2016;36(4):313-9. doi:10.3343/alm.2016.36.4.313.
- O'Donoghue ML, Morrow DA, Cannon CP, et al. Multimarker risk stratification in patients with acute myocardial infarction. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5):e002586. doi:10.1161/JAHA.115.002586.
- Shimpo M, Morrow DA, Weinberg EO, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:2186-90. doi:10.1161/01.CIR.0000127958.21003.5A.
- Wang YP, Wang JH, Wang XL, et al. Roles of ST2, IL-33 and BNP in predicting major adverse cardiovascular events in acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *J Cell Mol Med*. 2017;21(11):2677-84. doi:10.1111/jcmm.13183.
- Zhang K, Zhang XC, Mi YH, Liu J. Predicting value of serum soluble ST2 and interleukin-33 for risk stratification and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(19):3628-31.
- Gareeva DF, Khamitova AF, Lakman IA, et al. Prognostic significance of a combination of novel biomarkers in the long-term stratification of adverse outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3948. (In Russ.) Гареева Д. Ф., Хамитова А. Ф., Лакман И. А. и др. Прогностическая значимость комбинации новых биомаркеров в долгосрочной стратификации неблагоприятных исходов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3948. doi:10.15829/1560-4071-2020-3948.
- Lassus J, Gayat E, Mueller C, et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *Int J Cardiol*. 2013;168:2186-94. doi:10.1016/j.ijcard.2013.01.228.
- Zhang M, Meng Q, Qi X, et al. Comparison of multiple biomarkers for mortality prediction in patients with acute heart failure of ischemic and nonischemic etiology. *Biomark Med*. 2018;12(11):1207-17. doi:10.2217/bmm-2018-0123.
- Zagidullin N, Motloch LJ, Gareeva D, et al. Combining Novel Biomarkers for Risk Stratification of Two-Year Cardiovascular Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Med*. 2020;9(2):550. doi:10.3390/jcm9020550.
- Jenkins WS, Roger VL, Jaffe AS, et al. Prognostic Value of Soluble ST2 After Myocardial Infarction: A Community Perspective. *Am J Med*. 2017;130(9):1112.e9-1112.e15. doi:10.1016/j.amjmed.2017.02.034.
- Liu X, Hu Y, Huang W, et al. Soluble ST2 for Prediction of Clinical Outcomes in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Receiving Primary PCI. *Int Heart J*. 2019;60(1):19-26. doi:10.1536/ihj.18-020.
- Skvortsov AA, Narusov OYu, Muksinova MD, et al. Clinical significance of serial biomarkers activity determination after acute heart failure decompensation: sST2 NT-proBNP role during long-term follow-up. *Kardiologiya*. 2018;58(S12):27-41. (In Russ.) Скворцов А. А., Нарусов О. Ю., Муksiнова М. Д. и др. Клиническое значение серийного определения активности современных биомаркеров у больных после декомпенсации сердечной недостаточности: роль sST2 и NT-проBNP при длительном наблюдении. *Кардиология*. 2018;58(S12):27-41. doi:10.18087/cardio.2634.