

Роль биомаркеров повреждения и воспаления миокарда в прогнозировании ишемически-реперфузионного повреждения у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST при эндоваскулярной реваскуляризации

Русак Т. В., Гелис Л. Г., Медведева Е. А., Русских И. И., Шибeko Н. А., Курганович С. А., Геворкян Т. Т.

Цель. Оценить информативность биомаркеров (сердечного тропонина (сTnI), высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP), N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP), стимулирующего фактора роста (sST2)) как лабораторных маркеров ишемически-реперфузионного повреждения миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСпST) при эндоваскулярной реваскуляризации.

Материал и методы. В исследование включено 115 пациентов с ОКСпST, которым проводилась эндоваскулярная реваскуляризация миокарда. Для выявления информативности биомаркеров были проанализированы уровни сTnI, NT-proBNP, hsCRP, sST2 исходно, а также после реперфузионной терапии в динамике на 2 (сTnI) и 5 (sST2, hsCRP, NT-proBNP) сут. Магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением выполнялась на 5 сут. после эндоваскулярного вмешательства.

Результаты. Микрососудистая обструкция была выявлена у 54 пациентов (47%), из них у 24 (44%) пациентов обнаружено сочетание микрососудистой обструкции и геморрагического пропитывания миокарда. В 61 случае (53%) поражение микроциркуляторного русла не было зарегистрировано. Выявлено, что при повышении порогового уровня исходного значения NT-proBNP >590 пг/мл отношение шансов (ОШ) развития реперфузионного повреждения миокарда составляет 12,2 (95% доверительный интервал (ДИ) 4,81-30,92, $p < 0,001$). Кроме этого, был проведен анализ уровней биомаркеров в раннем постинфарктном периоде, при котором установлены пороговые значения индикаторов реперфузионного повреждения миокарда: для сTnI >8,1 нг/мл ОШ =7,17 (95% ДИ 3,11-16,53, $p = 0,001$), для hsCRP >14 мг/л ОШ =12,71 (95% ДИ 5,03-32,08, $p = 0,001$), для NT-proBNP >334 пг/мл ОШ =11,8 (95% ДИ 4,88-28,59, $p = 0,001$), для sST2 >41 нг/мл ОШ =7,17 (95% ДИ 3,11-16,53, $p = 0,001$). По результатам многофакторного анализа предикторами развития феноменов микрососудистого повреждения были исходные значения NT-proBNP, а также значения сTnI, hsCRP и sST2 в раннем постинфарктном периоде (чувствительность модели — 89,5%, специфичность — 83,3%).

Заключение. Таким образом, более информативными показателями в оценке риска развития феноменов микрососудистого повреждения являются исходное значение NT-proBNP, а также показатели сTnI, hsCRP, sST2 после чрескожного коронарного вмешательства.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, микрососудистая обструкция, геморрагическое пропитывание миокарда, ишемически-реперфузионное повреждение миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

Республиканский научно-практический центр “Кардиология”, Минск, Беларусь.

Русак Т.В.* — врач рентгенолог кабинета рентгеновской компьютерной диагностики рентгеновского отделения, ORCID: 0000-0003-4318-9977, Гелис Л.Г. — д.м.н., г.н.с. лаборатории хирургии сердца, ORCID: 0000-0003-0616-0315, Медведева Е.А. — к.м.н., доцент, зав. отделом консультативной работы и профилактической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7572-8264, Русских И.И. — врач лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0002-0791-8338, Шибeko Н.А. — к.м.н., доцент, зав. отделом организационно-методического отдела, ORCID: 0000-0002-4773-4429, Курганович С.А. — н.с. лаборатории хирургии сердца, ORCID: нет, Геворкян Т.Т. — врач отделения функциональной диагностики, ORCID: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

tanyarusack@yandex.ru

ГПМ — геморрагическое пропитывание миокарда, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИСА — инфаркт-связанная артерия, ИРП — ишемически-реперфузионное повреждение, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСО — микрососудистая обструкция, ОСН — острая сердечная недостаточность, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСпST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОШ — отношение шансов, СРБ — С-реактивный белок, ФМСР — феномены микрососудистого повреждения, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, АUC — площадь под кривой, hsCRP — высокочувствительный С-реактивный белок, NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона, сTnI — сердечный тропонин, sST2 — стимулирующий фактор роста.

Рукопись получена 30.06.2021

Рецензия получена 20.08.2021

Принята к публикации 25.10.2021



Для цитирования: Русак Т.В., Гелис Л.Г., Медведева Е.А., Русских И.И., Шибeko Н.А., Курганович С.А., Геворкян Т.Т. Роль биомаркеров повреждения и воспаления миокарда в прогнозировании ишемически-реперфузионного повреждения у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST при эндоваскулярной реваскуляризации. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(11):4572. doi:10.15829/1560-4071-2021-4572

Role of biomarkers of myocardial injury and inflammation in predicting ischemia-reperfusion injury in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing endovascular revascularization

Rusak T. V., Gelis L. G., Medvedeva E. A., Russkikh I. I., Shibeko N. A., Kurganovich S. A., Gevorkyan T. T.

Aim. To evaluate the informative value of biomarkers (cardiac troponin I (cTnI), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NTproBNP), stimulating growth factor (ST2)) as laboratory markers of myocardial ischemia-reperfusion injury in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome (STEACS) undergoing endovascular revascularization.

Material and methods. The study included 115 patients with STEACS who underwent endovascular myocardial revascularization. To identify the informative value of biomarkers, the levels of cTnI, NTproBNP, hsCRP, sST2 were analyzed

at baseline, as well as after reperfusion therapy on the 2nd (cTnI) and 5th (sST2, hsCRP, NTproBNP) days. Contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging was performed 5 days after endovascular intervention.

Results. Microvascular obstruction was detected in 54 patients (47%), of which 24 (44%) patients had a combination of microvascular obstruction and myocardial hemorrhage. In 61 cases (53%), no microvascular damage was registered. It was found that with an increase in the threshold initial NTproBNP levels >590 pg/ml, the odds ratio (OR) of myocardial reperfusion injury was 12,2 (95% confidence

interval (CI), 4,81-30,92, $p < 0,001$). In addition, we analyzed biomarker levels in the early period after myocardial infarction, at which threshold values of reperfusion injury parameters were established as follows: for cTnI $> 8,1$ ng/ml, OR=7,17 (95% CI, 3,11-16,53, $p=0,001$); for hsCRP > 14 mg/L, OR=12,71 (95% CI, 5,03-32,08, $p=0,001$); for NTproBNP > 334 pg/ml, OR=11,8 (95% CI, 4,88-28,59, $p=0,001$); for sST2 > 41 ng/ml, OR=7,17 (95% CI, 3,11-16,53, $p=0,001$). According to multivariate analysis, predictors of microvascular injury were the initial NTproBNP values, as well as the cTnI, hsCRP, and sST2 values in the early postinfarction period (sensitivity — 89,5%, specificity — 83,3%).

Conclusion. Thus, the initial NTproBNP, as well as cTnI, hsCRP, sST2 values after percutaneous coronary intervention are more informative for assessing the risk of microvascular damage.

Keywords: acute coronary syndrome, microvascular obstruction, myocardial hemorrhage, myocardial ischemia-reperfusion injury.

Relationships and Activities: none.

Принимая во внимание частоту и прогностическое значение, инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) можно рассматривать как одну из наиболее важных проблем, с которыми сталкивается клиническая кардиология [1]. В настоящее время эндоваскулярное вмешательство является основным методом достижения реперфузии при ИМпСТ. Ранняя и успешная реваскуляризация инфаркт-связанной артерии (ИСА) позволяет остановить каскад ишемического повреждения, ограничить зону некроза сердечной мышцы, замедлить процесс её ремоделирования и увеличить электрическую стабильность миокарда, а в конечном итоге — улучшить дальнейший прогноз. В то же время, прерывая прогрессирующее ишемическое повреждение, реперфузия сама вызывает дополнительное повреждение и гибель кардиомиоцитов в зоне риска. Этот процесс известен как ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) миокарда [2].

Возникающие в процессе ишемии-реперфузии эндотелиальная дисфункция, отек перикапиллярных тканей и кардиомиоцитов, воспалительный ответ, экстравазация эритроцитов в межклеточное пространство миокарда, микроэмболизация периферического сосудистого русла атероматозными и тромботическими массами обуславливают повреждение микроциркуляторного русла, состоящее из двух феноменов: микрососудистой обструкции (МСО) и геморрагического пропитывания миокарда (ГПМ) [1, 3, 4]. Повреждение микроциркуляторного русла заключается в отсутствии адекватного кровотока в зоне успешной реканализации ИСА, характеризуется неблагоприятным прогнозом и имеет мультифакторную природу [5].

Ранее нами установлено, что дооперационными факторами риска, влияющими на развитие поражения микроциркуляторного русла при ИРП миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST (ОКСпСТ),

Republican Science-Practical Center “Cardiology”, Minsk, Belarus.

Rusak T.V.* ORCID: 0000-0003-4318-9977, Gelis L.G. ORCID: 0000-0003-0616-0315, Medvedeva E.A. ORCID: 0000-0001-7572-8264, Russkikh I.I. ORCID: 0000-0002-0791-8338, Shibeko N.A. ORCID: 0000-0002-4773-4429, Kurganovich S.A. ORCID: none, Gevorkyan T.T. ORCID: none.

*Corresponding author: tanyarusack@yandex.ru

Received: 30.06.2021 **Revision Received:** 20.08.2021 **Accepted:** 25.10.2021

For citation: Rusak T.V., Gelis L.G., Medvedeva E.A., Russkikh I.I., Shibeko N.A., Kurganovich S.A., Gevorkyan T.T. Role of biomarkers of myocardial injury and inflammation in predicting ischemia-reperfusion injury in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing endovascular revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4572. doi:10.15829/1560-4071-2021-4572

являются курение, класс тяжести острой сердечной недостаточности (ОСН) по Killip, передняя локализация ИМ, временной интервал от начала ангинозного приступа до реваскуляризации ИСА. Интраоперационными факторами риска развития феноменов микрососудистого повреждения (ФМСП) служат локализация ИСА в бассейне передней нисходящей артерии, длина имплантируемого стента ИСА [6].

Однако установленные на сегодняшний день факторы риска развития реперфузионного повреждения миокарда не в полной мере оценивают тяжесть течения и прогноз данной категории пациентов. Более детальная стратификация риска может быть достигнута при использовании биомаркеров, отражающих различные патофизиологические процессы, происходящие при постишемическом повреждении миокарда. Одной из ответных реакций сердечной ткани на реперфузионное миокардиальное повреждение, а также на гемодинамический стресс, является секреция ряда гуморальных факторов, таких как С-реактивный белок (СРБ), стимулирующий фактор роста (sST2) и N-концевой пропептид натрийуретического гормона (NT-proBNP) [7].

Высокий уровень NT-proBNP у пациентов с ОКС является предиктором рецидива ишемии миокарда, прогрессирования сердечной недостаточности и летального исхода [7].

В последние годы особый интерес представляет новый биомаркер ST2, член семейства рецепторов интерлейкина-1, экспрессируемый различными типами клеток, прежде всего, кардиомиоцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками. Механический стресс или повреждение миокарда активируют секрецию интерлейкина-33 и его взаимодействие с мембрансвязанной формой ST2, запуская кардиозащитный процесс предотвращения фиброза, ремоделирования сердечной мышцы и развития сердечной недостаточности. sST2 нивелирует

кардиопротективный эффект интерлейкина-33 [8]. Накопление знаний о влиянии sST2 на сердечную ткань привело к тому, что оценка уровня sST2 в плазме рассматривается как новый маркер клинических состояний и сердечно-сосудистых событий. В настоящее время sST2 активно изучается у пациентов с ОКС ввиду его потенциальной прогностической значимости и многообещающей перспективы использования его в качестве компонента биомаркер-управляемой персонализированной терапии.

Патофизиологическое значение выше указанных биомаркеров, кинетика их высвобождения и роль в развитии ФМСП при реперфузии у пациентов с ОКСпST мало изучены.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастным усилением является неинвазивным методом, позволяющим с высокой точностью оценить размер инфаркта и отека сердечной ткани, выявить и оценить ФМСП. Возможность визуализировать ГПМ методом МРТ связана с патофизиологическими процессами деградации эритроцитов. В экспериментальных моделях было показано, что во время ишемии-реперфузии происходит экстравазация эритроцитов и отложение продуктов распада гемоглобина, в т.ч. кристаллов трехвалентного железа, в участках поврежденного миокарда, которые вызывают воспалительную реакцию [9]. Связь между инфамированным воспалением и наличием ГПМ известна.

Цель исследования: оценить информативность биомаркеров (сердечного тропонина (сTnI), высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP), NT-proBNP, ST2) как лабораторных маркеров ишемически-реперфузионного повреждения миокарда при эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с ОКСпST.

Материал и методы

За период с сентября 2018г по май 2021г в исследование последовательно включено 115 пациентов с ОКСпST (103 мужчины и 12 женщин), средний возраст которых составил $55 \pm 9,5$, госпитализированных в РНПЦ “Кардиология” г. Минска. Всем пациентам проводилась эндоваскулярная реваскуляризация миокарда в первые 12 ч от начала заболевания. Все пациенты получали стандартную базовую медикаментозную терапию согласно международным и национальным рекомендациям по диагностике и лечению ОКСпST.

Критериями исключения были ИМ и/или аортокоронарное шунтирование в анамнезе, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, пациенты с клаустрофобией, с имплантированными МРТ-несовместимыми устройствами. У всех пациентов перед включением в исследование было получено информирован-

ное согласие. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом РНПЦ “Кардиология”.

МРТ сердца с контрастным усилением выполнялась на 5 сут. после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) на 1,5Т магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Aera. Использовались следующие импульсные последовательности: кино-МРТ, T1-, T2-взвешенных изображений, T1-, T2-, T2*-релаксометрия, импульсная последовательность “Inversion-recovery” с отсроченным контрастированием. В качестве контрастирующего агента применялся Gd-содержащий контрастный препарат.

Отек сердечной ткани определяли как очаг повышенной интенсивности магнитно-резонансного сигнала миокарда в T2-взвешенном режиме. Мионекроз оценивали на постконтрастной последовательности “Inversion-recovery”. Оценка некроза, отека миокарда проводилась на каждом срезе качественно и количественно. Осуществлялся подсчет индекса трансмуральности, равного отношению толщины включения парамагнетика в рассматриваемом сегменте миокарда к общей толщине сердечной мышцы данного сегмента. Относительный размер инфаркта (%) был получен как соотношение (абсолютная масса инфаркта (г)/масса миокарда левого желудочка (г)) $\times 100\%$.

ГПМ визуализировали как гипоинтенсивные участки на фоне миокарда с повышенной интенсивностью сигнала в T2-взвешенном режиме, а также подтверждали ГПМ снижением времени релаксации на T2*-релаксометрии (< 20 мс) [2]. Участки гипоинтенсивного магнитно-резонансного сигнала в отсроченную фазу контрастирования в зоне некроза миокарда верифицировали как МСО.

Для количественного определения концентрации сTnI и NT-proBNP использовали иммунохемилюминесцентный анализатор PATHFAST (Mitsubishi, Япония). Вычисление уровня hsCRP выполнялось с использованием биохимического анализатора ARCHITECT c4000 (Abbott, США). ST2-тест Presage использовался для определения sST2 методом иммуноферментного анализа (Critical Diagnostics, США).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением статистических пакетов MS EXCEL XP, STATSOFT STATISTICA 10.0 for Windows, SSPS 23.0 for Windows. Анализ распределения количественных признаков выполнялся с использованием критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от соответствия/несоответствия вида распределения анализируемых признаков закону нормального распределения в оценке использованы параметрические или непараметрические методы. При описании исходных характеристик групп вычисляли средние значения и стандартное отклонение или медиану и интерквартильный размах. Для выявления силы и направления связей между исследуемыми переменными использовался корреляционный анализ

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ОКСпST и ЧКВ

Исходные показатели	Группа пациентов		p
	1 группа, n=54	2 группа, n=61	
Средний возраст, лет (M±SD)	55±9,8	56±9,6	0,78
Мужской пол, n (%)	50 (92%)	53 (86%)	0,32
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	29,3±4,9	29,2±5,2	0,61
Текущие курильщики или ранее курившие, n (%)	38 (70,4%)	31 (50,8%)	0,03
Артериальная гипертензия, n (%)	39 (72,2%)	53 (86,8%)	0,05
Сахарный диабет, n (%)	6 (11,1%)	13 (24,59%)	0,14
Дислипидемия, n (%)	36 (66,6%)	42 (68,8%)	0,80
Время ишемии, мин (Me (Q1; Q3))	248 [186; 420]	186 [126; 252]	0,01
Локализация ИМ, n (%)			
Передний	30 (55,5%)	20 (32,7%)	0,01
Нижний	17 (31,4%)	38 (62,2%)	0,001
Класс ОЧН по Killip, n (%)			
1	42 (77,8%)	59 (96,7%)	
2-3	12 (22,2%)	2 (3,3%)	0,002
Класс тяжести ИМ, n (%)			
1-2	15 (27,8%)	32 (55,7%)	
3-4	39 (72,2%)	29 (44,3%)	0,007
Кровоток по шкале TIMI <1 до реваскуляризации, n (%)	45 (83,3%)	31 (50,8%)	0,002
Перфузии миокарда по шкале MBG <1 до реваскуляризации, n (%)	47 (87,0%)	36 (59,0%)	0,008
No-reflow по КАГ после стентирования, n (%)	17 (31,4%)	0	0,001
Объем некроза миокарда, выраженный в % отношении к объему миокарда левого желудочка, (Me (Q1; Q3))	21 [11,7; 29,7]	7 [3,7; 11,1]	0,001
Индекс трансмуральности, % (M±SD)	80±15	56±18	0,001

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КАГ — коронароангиография, ОЧН — острая сердечная недостаточность.

с расчетом параметрического коэффициента корреляции Пирсона и непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Прогностическую ценность предикторов оценивали путем дискриминации с помощью сравнения площадей (AUC) под ROC-кривыми. Для создания прогностических моделей использовали многофакторный пошаговый логистический регрессионный анализ. Различия между группами считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Согласно данным МРТ с контрастным усилением МСО была выявлена у 54 пациентов (47%), из них у 24 пациентов (44%) обнаружено сочетание МСО и ГПМ (1 группа). В 61 случае (53%) поражение микроциркуляторного русла не было зарегистрировано (2 группа). Клинико-anamnestическая и лабораторная характеристики лиц с ОКСпST и эндоваскулярной реваскуляризацией на момент включения в исследование представлены в таблицах 1 и 2.

Ранее нами описанные межгрупповые различия по основным клинико-anamnestическим характеристикам сохраняются и в условиях увеличения численности выборки [6]. Сохраняется направлен-

ность выявления ФМСП при более длительном периоде ишемии ($p=0,01$), передней локализации ИМ ($p=0,0003$), при классе ОЧН по Killip ≥ 2 ($p=0,002$). Феномены МСО и ГПМ ассоциировались с высокими значениями мионекроза ($p < 0,001$) (табл. 1).

Для выявления информативности биомаркеров сTnI, NT-proBNP, hsCRP, sST2 были исследованы их уровни исходно (при поступлении) и после эндоваскулярного вмешательства на 2 (сTnI) и 5 (sST2, hsCRP, NT-proBNP) сут. (табл. 2).

Из таблицы 2 видно, что исходные уровни концентрации сTnI, NT-proBNP, sST2 были достоверно выше в группе с ФМСП ($p < 0,05$). Кроме этого, при динамической оценке исходных значений биомаркеров у лиц 1 группы в сравнении с пациентами 2 группы сохранялось статистически значимое увеличение концентрации сTnI на 2 сут. (14 [4,7; 28,4] нг/мл и 7,3 [1,02; 15,9] нг/мл, соответственно ($p=0,01$)), hsCRP на 5 сут. (35 [16; 93] мг/л и 9,0 [4,0; 26,0] мг/л, соответственно ($p < 0,001$)), NT-proBNP на 5 сут. (1318 [667; 1343] пг/мл и 292 [266; 312] пг/мл, соответственно ($p < 0,001$)), sST2 (79,7 [64,2; 91,3] нг/мл и 37 [33,0; 45,1] нг/мл, соответственно ($p < 0,001$)). Учитывая полученные данные, можно предположить, что лабораторные показатели, анализируемые после ЧКВ, мо-

Таблица 2

Уровни биомаркеров у лиц с ОКСпСТ и ЧКВ, Ме [Q1; Q3]

Показатель	1 группа, n=54	2 группа, n=61	p
сTnI исходно, нг/мл	7,0 [0,00; 19,0]	1,0 [0,00; 2,0]	0,02
сTnI на 2 сут., нг/мл	14 [4,7; 28,4]	7,3 [1,02; 15,9]	0,01
hsCRP исходно, мг/л	4,0 [2,0; 11,0]	3,0 [1,0; 8,0]	0,39
hsCRP на 5 сут., мг/л	35 [16; 93]	9,0 [4,0; 26,0]	<0,001
NT-proBNP исходно, пг/мл	2346 [2221; 2365]	589 [531; 617]	<0,001
NT-proBNP на 5 сут., пг/мл	1318 [667; 1343]	292 [266; 312]	<0,001
sST2 исходно, нг/мл	69,3 [27,8; 74,23]	32,6 [32,0; 64,2]	0,03
sST2 на 5 сут., нг/мл	79,7 [64,2; 91,3]	37 [33,0; 45,1]	<0,001

Сокращения: сTnI — сердечный тропонин, hsCRP — высокочувствительный С-реактивный белок, NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона, sST2 — стимулирующий фактор роста.

Таблица 3

Корреляционная матрица связи биомаркеров и феноменов микрососудистого повреждения у лиц с ОКСпСТ и ЧКВ (представлены корреляционные коэффициенты и уровни их значимости)

Биомаркер	Микрососудистое реперфузионное повреждение, коэффициент корреляции Спирмена, Кендалла (r)	p
сTnI исходно, нг/мл	0,25	0,01
сTnI на 2 сут., нг/мл	0,31	0,004
hsCRP на 5 сут., мг/л	0,46	0,001
NT-proBNP исходно, пг/мл	0,76	0,001
NT-proBNP на 5 сут., пг/мл	0,71	0,001
sST2 исходно, нг/мл	0,2	0,02
sST2 на 5 сут., нг/мл	0,67	0,001

Сокращения: сTnI — сердечный тропонин, hsCRP — высокочувствительный С-реактивный белок, NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона, sST2 — стимулирующий фактор роста.

гут служить диагностическими индикаторами ИРП миокарда. К тому же повышения их значений могут быть прогностически значимыми в оценке риска развития реперфузионного повреждения миокарда.

При корреляционном анализе определена сильная связь между концентрацией NT-proBNP и реперфузионным повреждением миокарда исходно ($r=0,76$, $p<0,001$) и на 5 сут. после реваскуляризации миокарда ($r=0,71$, $p<0,001$). Кроме этого, выявлена умеренная корреляционная связь ИРП с сTnI ($r=0,31$, $p=0,0004$), hsCRP ($r=0,46$, $p<0,001$) и sST2 ($r=0,67$, $p<0,001$) после ЧКВ (табл. 3).

Согласно ROC-анализу определены пороговые значения предикторов развития ФМСП, которые составили для исходного уровня NT-proBNP >590 пг/мл (чувствительность — 86%, специфичность — 84%, AUC — 0,89, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,78-0,99, $p<0,001$), а также для уровней биомаркеров после ЧКВ: сTnI >8,1 нг/мл (чувствительность — 72%, специфичность — 69%, AUC — 0,72, 95% ДИ 0,58-0,84, $p<0,004$), hsCRP >14 мг/л (чувствительность — 80%, специфичность — 61%, AUC — 0,75, 95% ДИ 0,63-0,87, $p<0,001$), NT-proBNP >334 пг/мл (чувствительность — 86%, специфичность — 85%, AUC — 0,86, 95% ДИ 0,75-0,97, $p<0,001$), sST2 >41

нг/мл (чувствительность — 85%, специфичность — 84%, AUC — 0,88, 95% ДИ 0,79-0,98, $p<0,0001$) (рис. 1, 2). Так, при повышении исходного значения NT-proBNP >590 пг/мл отношение шансов (ОШ) развития реперфузионного повреждения миокарда составляет 12,20 (95% ДИ 4,81-30,92, $p<0,001$). Кроме этого, был проведен анализ уровней биомаркеров после ЧКВ в динамике, при котором установлены пороговые значения индикаторов реперфузионного повреждения миокарда: для сTnI >8,1 нг/мл ОШ =7,17 (95% ДИ 3,11-16,53, $p<0,001$), для hsCRP >14 мг/л, ОШ =12,71 (95% ДИ 5,03-32,08, $p<0,001$), для NT-proBNP >334 пг/мл, ОШ =11,8 (95% ДИ 4,88-28,59, $p<0,001$), для sST2 >41 нг/мл ОШ =7,17 (95% ДИ 3,11-16,53, $p<0,001$).

По результатам многофакторного регрессионного анализа с поправкой на возраст, пол, на факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, локализацию ИМ, на шкалы TIMI и MBG, время ишемии достоверными предикторами развития феноменов микрососудистого повреждения остались исходный уровень NT-proBNP, а также значения сTnI, hsCRP, sST2 в раннем постинфарктном периоде (табл. 4). Чувствительность модели — 89,5%, специфичность — 83,3%.

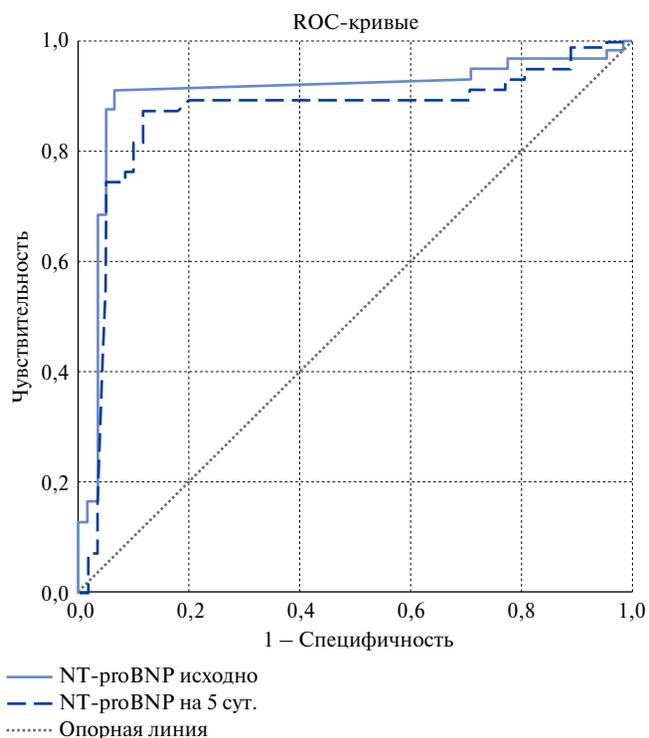


Рис. 1. ROC-анализ для отрезных точек исходного уровня NT-proBNP и на 5 сут. при ФМСП у пациентов с ОКСпСТ и ЧКВ (AUC — 0,89 и AUC — 0,86, соответственно).

Сокращение: NT-proBNP — N-концевой пролептитид натрийуретического гормона.

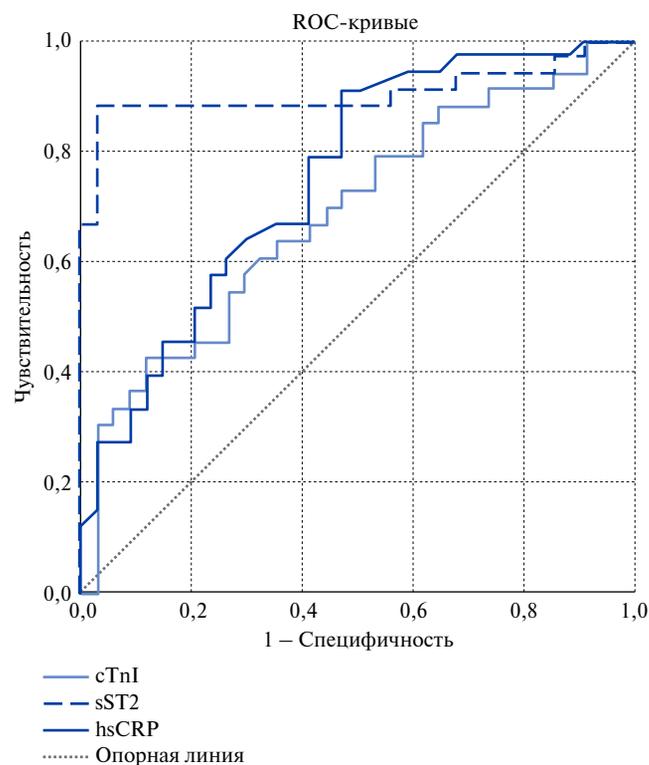


Рис. 2. ROC-анализ для отрезных точек уровней cTnI, hsCRP и sST2 на 5 сут. при ФМСП у пациентов с ОКСпСТ и ЧКВ (AUC — 0,72, AUC — 0,88 и AUC — 0,75, соответственно).

Сокращения: cTnI — сердечный тропонин, hsCRP — высокочувствительный С-реактивный белок, sST2 — стимулирующий фактор роста.

Таблица 4

Переменные в уравнении многофакторного пошагового логистического регрессионного анализа

	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Число степеней свободы	Значимость	Exp (B)	95% доверительный интервал для Exp (B)	
							Нижняя	Верхняя
Шаг 7								
	cTnI на 2 сут.	0,174	0,134	1,684	0,194	1,189	0,915	1,546
	hsCRP на 5 сут.	0,090	0,067	1,793	0,181	1,094	0,959	1,247
	NT-proBNP исходно	0,008	0,005	2,275	0,131	1,008	0,998	1,017
	sST2 на 5 сут.	0,124	0,075	2,755	0,097	1,132	0,978	1,310
	Время ишемии	2,745	1,846	2,211	0,137	15,561	0,418	579,628
	Константа	-29,431	19,539	2,269	0,132	0,000		

Сокращения: cTnI — сердечный тропонин, hsCRP — высокочувствительный С-реактивный белок, NT-proBNP — N-концевой пролептитид натрийуретического гормона, sST2 — стимулирующий фактор роста.

Обсуждение

Отсутствие адекватной перфузии миокарда, несмотря на восстановленную проходимость ИСА, объясняется микрососудистым повреждением. В нашем исследовании повреждение микроциркуляторного русла, а именно, наличие МСО и ГПМ, диагностированное методом МРТ, обнаружено у 47% пациентов, что соответствует литературным данным, где частота выявления феноменов микрососудистого повреждения у пациентов ИМпСТ и ЧКВ дости-

гает до 60% [3]. Помимо возможности точной количественной оценки функции сердца, морфологии и размера инфаркта, МРТ-визуализация стала наиболее надежным методом обнаружения МСО и единственным прижизненным методом выявления ГПМ, и все чаще используется для определения суррогатных конечных точек в клинических исследованиях. Однако проведение МРТ исследования в клинической практике затруднено в связи с ограниченной доступностью. Таким образом, поиск простых не

дорогостоящих тестов выявления и прогнозирования МСО и ГПМ может предоставить практическую и экономичную альтернативу МРТ.

В научной литературе имеются немногочисленные работы, исследующие вариативность микрососудистого повреждения миокарда и его связь с биомаркерами. Ранее сообщалась о роли уровней сTnI, NT-proBNP, hsCRP в прогнозировании МСО [10]. Примечательно, что большинство исследований ориентировались на прогнозирование только МСО. В нашем исследовании мы оценивали роль биомаркеров в диагностике и прогнозировании в совокупности феноменов микрососудистого повреждения.

Нами показано, что исходные значения сTnI, NT-proBNP, hsCRP, sST2 и их концентрации после ЧКВ были статистически выше у пациентов с ИРП ($p < 0,05$). Кроме этого, установлены пороговые значения биомаркеров исходно (NT-proBNP) и после ЧКВ в динамике (сTnI, NT-proBNP, hsCRP, sST2), просчитан относительный риск развития ФМСП. Выявлено, что при исходном значении NT-proBNP > 590 пг/мл ОШ развития реперфузионного повреждения миокарда составляет 12,20 (95% ДИ 4,81-30,92, $p < 0,001$). Проведенный анализ уровней сTnI, hsCRP, NT-proBNP и sST2 после ЧКВ установил, что ОШ развития ФМСП для сTnI $> 8,1$ нг/мл составил 7,17 (95% ДИ 3,11-16,53, $p < 0,001$), для hsCRP > 14 мг/л ОШ = 12,71 (95% ДИ 5,03-32,08, $p < 0,001$), для NT-proBNP > 334 пг/мл ОШ = 11,8 (95% ДИ 4,88-28,59, $p < 0,001$), для sST2 ≥ 41 нг/мл ОШ = 7,17 (95% ДИ 3,11-16,53, $p < 0,001$).

В соответствии с литературными данными, уровни сTnI, hsCRP обеспечивали аналогичное прогностическое значение в предсказании микрососудистого повреждения [10]. Обращает внимание противоречие в прогностической ценности NT-proBNP, где в сравнении с автором Feistritz H, et al. (2016) нами выявлена значительная прогностическая роль исходных значений NT-proBNP (AUC — 0,89, $p < 0,001$).

Литература/References

- Sezer M, Royen N, Umman B, et al. Coronary Microvascular Injury in Reperfused Acute Myocardial Infarction: A View From an Integrative Perspective. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7:e009949. doi:10.1161/JAHA.118.009949.
- Bochaton T, Lassus J, Pascalet A, et al. Association of myocardial hemorrhage and persistent microvascular obstruction with circulating inflammatory biomarkers in STEMI patients. *PLoS ONE*. 2021;16(1):e0245684. doi:10.1371/journal.pone.0245684.
- Niccoli G, Scalone G, Lerman A, Crea F. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2016;37(13):1024-33. doi:10.1093/eurheartj/ehv484.
- Frolov AA, Pochinka IG, Shakhov BE, et al. Coronary microvascular obstruction (the no-reflow phenomenon) during percutaneous coronary interventions in patients with myocardial infarction. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2020;24(1):18-27. (In Russ.) Фролов А. А., Починка И. Г., Шахов Б. Е. и др. Феномен коронарной микрососудистой обструкции (no-reflow) при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с инфарктом миокарда. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020;24(1):18-27. doi:10.21688/1681-3472-2020-1-18-27.
- Konijnenberg SF, Damman P, Duncker D, et al. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2020;116(4):787-805. doi:10.1093/cvr/cvz301.
- Rusak TV, Gelis LG, Medvedeva EA, et al. Risk factors of reperfusion injury of the myocardium during endovascular revascularization in patients with acute coronary

Кроме этого, авторами не проводилась прогностическая оценка sST2.

При проведении многофакторного регрессионного анализа достоверными предикторами развития феноменов микрососудистого повреждения были исходные значения NT-proBNP, а также значения сTnI, hsCRP, sST2 в раннем постинфарктном периоде (чувствительность модели — 89,5%, специфичность — 83,3%).

Настоящее исследование расширяет предыдущие результаты, поскольку мы исследовали прогностическую ценность не только сTnI и hsCRP, NT-proBNP, но и sST2.

Заключение

Присутствие феноменов микрососудистого повреждения ассоциировалось с более высокими концентрациями сTnI, NT-proBNP, hsCRP и sST2 в раннем постинфарктном периоде.

Прогностическими биомаркерами развития феноменов микрососудистого повреждения являются исходные значения NT-proBNP > 590 пг/мл (ОШ = 12,20, 95% ДИ 4,81-30,92, $p < 0,001$), а также уровни сTnI $> 8,1$ нг/мл (ОШ = 7,17, 95% ДИ 3,11-16,53, $p < 0,001$), hsCRP > 14 мг/л (ОШ = 12,71, 95% ДИ 5,03-32,08, $p < 0,001$) и sST2 ≥ 41 нг/мл (ОШ = 7,17, 95% ДИ 3,11-16,53, $p < 0,001$) в раннем постинфарктном периоде.

Для подтверждения прогностической информативности выявленных лабораторных предикторов развития ФМСП миокарда у пациентов с ОКСПСТ и ЧКВ необходимо дальнейшее исследование в этом направлении и поиск новых биомаркеров реперфузионных нарушений у пациентов с ОКСПСТ и эндоваскулярным вмешательством.

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

- syndrome. *Cardiology in Belarus*. 2020;12(5):639-55. (In Russ.) Русак Т. В., Гелис Л. Г., Медведова Е. А. и др. Факторы риска реперфузионных повреждений миокарда при эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиология в Беларуси*. 2020;12(5):639-55. doi:10.34883/Pl.2020.12.5.003.
- Gelis LG, Miadvedzeva AA, Shibeko NA. Acute coronary syndrome and biomarkers of cardiovascular risk. *Minsk: Medisont*, 2018. P. 344. (In Russ.) Гелис Л. Г., Медведова Е. А., Шибeko Н. А. Острый коронарный синдром и биомаркеры кардиоваскулярного риска. Минск: Медисонт, 2018. С. 344. ISBN: 978-985-7199-52-5.
- 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):270-82. doi:10.3390/jcm8020270.
- Kali A, Cokic I, Tang R, et al. Persistent Microvascular Obstruction After Myocardial Infarction Culminates in the Confluence of Ferric Iron Oxide Crystals, Proinflammatory Burden, and Adverse Remodeling. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:e004996. doi:10.1161/CIRCIMAGING.115.004996.
- Feistritz H, Reinstadler SJ, Klug G, et al. Multimarker approach for the prediction of microvascular obstruction after acute ST-segment elevation myocardial infarction: a prospective, observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16(1):239-48. doi:10.1186/s12872-016-0415-z.