

## ЗНАЧЕНИЕ СТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА ST2 И NT-proBNP В ОЦЕНКЕ ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА

Дылева Ю. А.<sup>1,3</sup>, Груздева О. В.<sup>1</sup>, Акбашева О. Е.<sup>2</sup>, Учасова Е. Г.<sup>1,3</sup>, Федорова Н. В.<sup>1</sup>, Чернобай А. Г.<sup>1</sup>, Каретникова В. Н.<sup>1,3</sup>, Косарева С. Н.<sup>3</sup>, Кашталап В. В.<sup>1,3</sup>, Федорова Т. С.<sup>2</sup>, Барбараш О. Л.

**Цель.** Определить содержание ST2 и NT-proBNP в сыворотке крови пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в динамике госпитального периода и их взаимосвязь с адаптивным и дезадаптивным вариантами ремоделирования миокарда.

**Материал и методы.** Обследовано 87 пациентов (65 мужчин и 22 женщины) с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), из них 67 больных имели адаптивный, физиологический вариант, а 20 — дезадаптивный, патологический вариант ремоделирования миокарда (ДР). Средний возраст пациентов составил 59±8,36 лет. В контрольную группу вошли 30 человек. На 1-е и 12-е сутки ИМ в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом содержание ST2 и NT-proBNP с помощью тест-систем фирм Critical Diagnostics (США) и Biomedica (Словакия), соответственно. Статистический анализ данных проводился с помощью непараметрических критериев.

**Результаты.** На 1-е сутки госпитального периода ИМ концентрация ST2 и NT-proBNP увеличивалась по сравнению с контролем в 2,4 раза и в 4,5 раз, соответственно. При ДР содержание ST2 на 1-е сутки было в 1,5 раза выше, чем в группе адаптивного ремоделирования и в 5,3 раза выше в сравнении с группой контроля. На 12-е сутки в обеих группах наблюдалось снижение уровня маркера. Концентрация NT-proBNP не зависела от варианта постинфарктного ремоделирования и на 1-е сутки была повышена среди пациентов обеих групп в 1,8 раза по сравнению с группой контроля. Высокий уровень ST2 в 1-е сутки ИМ повышает риск развития ДР в 4,5 раза (ОШ=4,5, 95% ДИ=2,0-10,1, p=0,011, АУГ составила 0,81, чувствительность — 78,7%, специфичность — 69,4%), в то время как повышение содержания NT-proBNP — лишь в 2,3 раза (ОШ=2,3, 95% ДИ=2,0-2,01, p=0,032, АУГ составила 0,68, чувствительность — 69,5%, специфичность — 65,9%).

**Заключение.** Таким образом, при ИМ в 23% случаях развился вариант ДР. Высокий уровень стимулирующего фактора ST2 на 1-е сутки ИМ ассоциируется с развитием данного типа ремоделирования и позволяет прогнозировать риск его развития с большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с NT-proBNP.

Российский кардиологический журнал 2015, 12 (128): 63–71

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-63-71>

**Ключевые слова:** постинфарктное ремоделирование, стимулирующий фактор роста ST2.

<sup>1</sup>ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАН, Кемерово; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский универ-

ситет Минздрава России, Томск; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России, Кемерово, Россия.

Дылева Ю. А.\* — к.м.н., м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, Груздева О. В. — к.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, Акбашева О. Е. — д.м.н., профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии, Учасова Е. Г. — к.м.н., с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, Федорова Н. В. — аспирант, н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Чернобай А. Г. — н.с., врач ультразвуковой диагностики лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов диагностики, Каретникова В. Н. — д.м.н., зав. лабораторией патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Косарева С. Н. — аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Кашталап В. В. — к.м.н., зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Федорова Т. С. — д.м.н., профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, директор НИИ КПССЗ, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
dyleva87@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ДР — дезадаптивное ремоделирование, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, СР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ОСН — острая сердечная недостаточность, ОТС — относительная толщина стенки, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, ПР — постинфарктное ремоделирование, ТЗЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 15.10.2015

Рецензия получена 19.10.2015

Принята к публикации 26.10.2015

## SIGNIFICANCE OF STIMULATING GROWTH FACTOR ST2 AND NT-proBNP IN ASSESSMENT OF POSTINFARCTION REMODELING OF THE HEART

Dyleva Yu. A.<sup>1,3</sup>, Gruzdeva O. V.<sup>1</sup>, Akbasheva O. E.<sup>2</sup>, Uchasova E. G.<sup>1,3</sup>, Fedorova N. V.<sup>1</sup>, Chernobay A. G.<sup>1</sup>, Karetnikova V. N.<sup>1,3</sup>, Kosareva S. N.<sup>3</sup>, Kashtalap V. V.<sup>1,3</sup>, Fedorova T. S.<sup>2</sup>, Barbarash O. L.

**Aim.** To assess the levels of ST2 and NT-proBNP in serum of infarction patients (MI) in dynamics of hospital period and their relation with adaptive and desadaptive variants of myocardium remodeling.

**Material and methods.** Totally, 87 patients (65 men and 22 women) with MI with ST elevation (STEMI), of those 67 patients had adaptive, physiological variant, and 20 — desadaptive, pathological variant of myocardium remodeling (DR). Mean age of patients was 59±8,36 y. In control group entered 30 patients. At 1st and 12th day of MI we studied in blood serum via immune enzyme method the levels of ST2 and NT-proBNP with test-systems of Critical Diagnostics (USA) company and Biomedica (Slovak Resp.), respectively. Statistical analysis of the data was performed with non-parametric criteria.

**Results.** On the 1st day of hospitalization period of MI concentration of ST2 and NT-proBNP increased comparing with controls, 2,4 times and 4,5 times, respectively. In DR the level of ST2 on the 1st day was 1,5 times higher, than in the group of adaptive remodeling and 5,3 times higher comparing with the group of control. On the 12th day, in both groups there was decrease of marker level. Concentration of NT-proBNP did not relate on the type of post infarction remodeling and on the 1st day it was increased among the patients of both groups 1,8 times comparing with controls. High level of ST2 on the 1st day of MI increases the risk of DR 4,5 times (OR=4,5, 95% CI=2,0-10,1, p=0,011, АУГ was 0,81, sensitivity — 78,7%, specificity — 69,4%), though the increase of NT-proBNP — just 2,3 times (OR=2,3, 95% CI=2,0-2,01, p=0,032, АУГ was 0,68, sensitivity — 69,5%, specificity — 65,9%).

**Conclusion.** So, in MI in 23% cases there was DR variant. High level of ST2 stimulating factor on the 1st day of MI is associated with the development of this type of remodeling and makes to predict the risk with higher sensitivity and specificity comparing with NTproBNP.

**Russ J Cardiol 2015, 12 (128): 63–71**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-63-71>

Инфаркт миокарда (ИМ) сопровождается механической деформацией кардиомиоцитов, которая может иметь адаптивный и дезадаптивный характер, приводя к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. В современной кардиологии феномен ремоделирования миокарда рассматривается как сложный многоступенчатый процесс изменения структурно-геометрических характеристик левого желудочка (ЛЖ), проявляющийся в виде гипертрофии и дилатации камер сердца с развитием его систолической и диастолической дисфункции [2]. Традиционным показателем растяжения кардиомиоцитов, развития и прогрессирования ХСН является натрий-уретический пептид — NT-proBNP [3, 4]. Однако его широкое применение ограничивают биологическая вариация показателя, зависимость от пола, возраста, индекса массы тела пациента. Содержание NT-proBNP в сыворотке крови может изменяться и при других патологиях, например, при инфекционных заболеваниях, болезнях почек [4].

Более перспективным маркером раннего ремоделирования миокарда может быть новый, еще малоизученный — стимулирующий фактор роста ST2, экспрессирующийся на кардиомиоцитах, подвергающихся биомеханическому напряжению [5]. ST2 является представителем семейства рецепторов интерлейкина-1 (ИЛ-1). Главная его функция — потенцирование ИЛ-33, обладающего антигипертрофическим и антифиброзирующим влиянием на кардиомиоциты в условиях биомеханического растяжения. Однако резкое увеличение уровня ST2 в сыворотке крови при повреждении сопровождается ингибированием благоприятных антигипертрофических эффектов ИЛ-33 [6]. Изучение роли ST2 в госпитальном периоде при ИМ может иметь перспективный характер в отношении прогнозирования развития ремоделирования ЛЖ и ХСН в постинфарктном периоде.

Цель исследования — определить содержание ST2 и NT-proBNP в сыворотке крови пациентов с ИМ в динамике госпитального периода и их взаимосвязь с адаптивным и дезадаптивными вариантами ремоделирования миокарда (ДР).

### Материал и методы

Исследование выполнено на базе Научно-исследовательского института комплексных проблем сер-

**Key words:** postinfarction remodeling, stimulating growth factor ST2.

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; <sup>2</sup>Siberian State Medical University (SSMU), Tomsk; <sup>3</sup>Kemerovo State Medical Academy of the Ministry of Health, Kemerovo, Russia.

дечно-сосудистых заболеваний. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Обязательным условием включения пациента в исследование явилось подписанное им информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: наличие ИМ с подъемом сегмента ST в пределах 24 часов до поступления в клинику без возрастных ограничений.

Критерии исключения: ИМ, осложнившийся чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или коронарное шунтирование, терминальная почечная недостаточность (СКФ <15 мл/мин.), сахарный диабет и диабетические комы в анамнезе, известная онкологическая патология, наличие других заболеваний, значимо сокращающих продолжительность жизни (в том числе — системные заболевания соединительной ткани), а также другие причины ремоделирования миокарда: злокачественная артериальная гипертензия (АГ), пороки сердца, кардиомиопатии, аритмии и др.

Диагноз ИМ с подъемом сегмента ST устанавливался согласно рекомендациям ВНОК (РКО) 2007 года:

- наличие болевого синдрома ангинозного характера за грудиной продолжительностью 20 и более минут;
- элевация сегмента ST на 0,1 мВ в двух и более смежных отведениях или появление полной блокады левой ножки пучка Гиса на ЭКГ;
- повышение уровня тропонина Т более 0,1 нг/мл.

Для верификации диагноза достаточным считали наличие как минимум двух критериев, обязательным из которых являлось повышение биохимических маркеров некроза миокарда. Класс тяжести ИМ оценивали по классификации Killip (1967).

В исследование включено 87 больных (65 мужчин и 22 женщины) с ИМпST, поступивших в стационар в течение 24 часов от начала клинических проявлений в период одного календарного года. Клинико-анамнестическая характеристика их представлена в таблице 1.

Среди пациентов преобладали мужчины, в анамнезе больных чаще фиксировали АГ, курение, стенокардию, отягощенную наследственность по сердечно-сосудистой патологии.

Лечение на госпитальном этапе проведено с учетом рекомендаций ВНОК (РКО) 2007. Пациентам

при отсутствии противопоказаний в период пребывания в стационаре была назначена комбинированная коронароактивная, антитромботическая терапия в соответствии со стандартной практикой (табл. 1). Статины принимали 58 (67%) человек. В качестве реперфузионной терапии у 97% пациентов применяли первичное ЧКВ на инфаркт-зависимой артерии, у 13% — системный тромболитический стрептокиназой в дозе 1,5 млн МЕ.

Всем больным на 10-12 сутки ИМ была выполнена эхокардиография на аппарате “АЛОКА  $\alpha$  — 10 ProSound” (Япония) в М- и В-режимах, импульсно-волновом, постоянно-волновом доплеровских режимах, в режиме цветного доплеровского картирования, в режиме тканевой доплерографии и в цветовом доплеровском М-режиме (Color M-mode) с использованием ультразвукового матричного датчика 2-4 МГц. Исследование выполнялось из стандартных позиций, в положении пациента на левом боку. Оценивались следующие показатели структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы: фракция выброса (ФВ), размер левого предсердия (ЛП), конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ, конечный систолический объем (КСО) ЛЖ, размер межжелудочковой перегородки (МЖП), размер задней стенки ЛЖ. Рассчитывался индекс относительной толщины стенок (ОТС=(ТМЖП+ТЗЛЖ)/КДР ЛЖ). Все пациенты были разделены на группы адаптивного и ДР. Согласно национальным рекомендациям ВНОК (РКО) и ОССН по диагностике и лечению ХСН, адаптивным считается ремоделирование, при котором: 1) ФВ ЛЖ  $\geq 45\%$  и/или КДР ЛЖ  $< 5,5$ ; 2) ОТС = 0,3-0,45 см; 3) диастолическая дисфункция, в виде (ТМЖП+ТЗСЛЖ)=1,3-2,0 см и/или ТЗСЛЖ  $> 1,2$  и/или гипертрофический тип спектра трансмитрального доплеровского потока (ТМДП) — E/A = 1,1-2,0. В свою очередь, для ДР характерно: 1) ФВ ЛЖ  $\leq 45\%$  и/или КДР  $> 5,5$  см; 2) ОТС  $\leq 0,3$  см; 3) диастолическая дисфункция в виде (ТМЖП+ТЗСЛЖ)  $> 2,0$  см и/или E/A=1,1-2,0. Группу больных с адаптивным вариантом ремоделирования составили 67 больных, с дезадаптивным — 20 больных.

На 1-е и 12-е сутки ИМ в сыворотке крови определяли концентрацию стимулирующего фактора роста ST2 и NT-proBNP иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирм Critical Diagnostics (США) и Biomedica (Словакия), соответственно. Контрольную группу составили 30 человек без заболеваний сердечно-сосудистой системы, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.1. и SPSS 17.0 for

Таблица 1

## Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели	абс.	%
Пол мужской	65	75
Артериальная гипертензия в анамнезе	65	75
Курение	47	54
Отягощенный семейный анамнез ИБС	22	25
Гиперхолестеринемия	26	30
Клиника стенокардии до развития ИМ	30	34
ИМ в анамнезе	8	9
Острое нарушение мозгового кровообращения/ транзиторные ишемические атаки в анамнезе	6	7
Характеристики ИМ		
Q-образующий ИМ	65	75
Q-необразующий ИМ	22	25
Локализация ИМ		
Задняя стенка ЛЖ	44	51
Задняя стенка ЛЖ с захватом ПЖ	12	14
Передняя стенка ЛЖ	31	36
Осложнения госпитального периода ИМ		
Острая сердечная недостаточность (по Killip):		
I класс	67	77
II класс	18	21
III класс	1	1
IV класс	1	1
Желудочковая тахикардия	3	3
Фибрилляция предсердий	5	6
Атриовентрикулярная блокада III	3	3
Ранняя постинфарктная стенокардия	5	6
Рецидив ИМ	3	3
Сопутствующая патология		
Хронический бронхит	19	22
Язвенная болезнь в стадии ремиссии	17	20
Хронический пиелонефрит	20	23
Терапевтическое и хирургическое лечение пациентов		
$\beta$ -адреноблокаторы	82	94
иАПФ	69	79
Блокаторы $Ca^{2+}$ -каналов	60	69
Петлевые диуретики	34	39
Тиазидные диуретики	5	6
Спиронолактон	38	44
Нитраты	15	17
Аспирин	87	100
Гепарин	50	57
Клопидогрель	75	96
Статины	58	67
Тромболитическая терапия	11	13
Чрескожное коронарное вмешательство	84	97

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек.

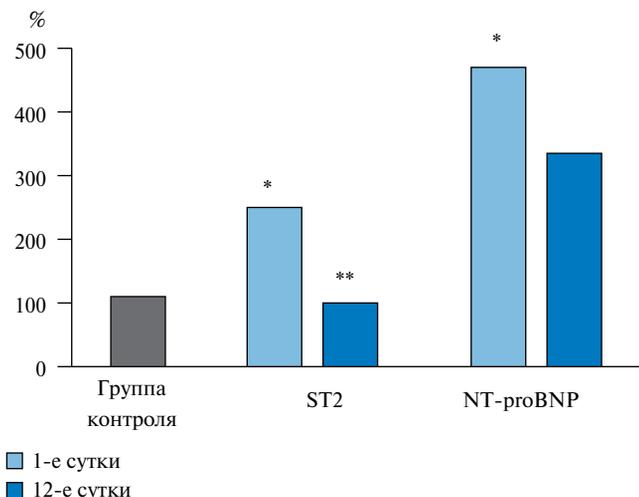
Windows. Результаты представлены в виде медианы (Me) и значений 25% и 75% квартилей (Q1;Q3). Использовали непараметрические критерии Манна-Уитни и Уилкоксона для количественных данных

Таблица 2

**Параметры структурно-функционального состояния миокарда у больных ИМпST в зависимости от варианта ПР, Ме [Q1;Q3]**

Параметры	Группа 1 (адаптивное ремоделирование) n=67	Группа 2 (деадаптивное ремоделирование) n=20	p
Фракция выброса, %	52,0 [48,0;59,0]	43,0 [35,0;45,0]	0,016
Конечный диастолический размер, см	5,4 [5,2;5,8]	6,1 [5,9;6,4]	0,023
Конечный систолический размер, см	3,9 [3,6;4,3]	5,0 [4,4;5,2]	0,021
Конечный диастолический объем, мл	147,0 [132,5;169,0]	176,5 [171,0;209,0]	0,031
Конечный систолический объем, мл	68,0 [58,0;83,5]	109,5 [88,0;124,0]	0,011
Левое предсердие, см	4,1 [3,8;4,3]	4,6 [4,0;4,7]	0,421
Правое предсердие, см	4,0 [3,8;4,4]	3,9 [3,7;4,5]	0,341
Правый желудочек, см	1,8 [1,8;1,8]	1,8 [1,8;2,0]	0,211
Межжелудочковая перегородка, см	1,1 [1,0;1,2]	1,10 [1,1;1,2]	0,029
Задняя стенка ЛЖ, см	1,1 [1,0;1,2]	1,1 [1,1;1,3]	0,137
Масса миокарда, г	277,2 [239,9;289,8]	318,9 [290,5;378,1]	0,027
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	146,9 [125,9;166,8]	159,8 [138,1;196,4]	0,204
E, см/с	56,0 [47,0;66,0]	46,0 [44,0;54,0]	0,087
A, см/с	68,5 [57,0;80,0]	65,0 [50,0;70,50]	0,133
E/A	0,7 [0,6;0,9]	0,7 [0,7;1,4]	0,099
Давление в легочной артерии, мм рт.ст.	25,0 [20,0;28,0]	29,5 [24,0;38,5]	0,251

**Сокращения:** E — максимальная скорость раннего наполнения трансмитрального кровотока, A — максимальная скорость предсердного наполнения трансмитрального кровотока, E/A — изменение отношения скорости раннего наполнения ЛЖ к скорости наполнения во время предсердной систолы.



**Рис. 1.** Концентрация стимулирующего фактора роста (ST2) и N-концевого мозгового натрий-уритического пептида (NT-проBNP) в сыворотке крови у пациентов на 1-е и 12-е сутки ИМ.

**Примечание:** \* — статистически значимые различия с группой контроля, (p≤0,05), \*\* — статистически значимые различия параметров на 12-е сутки, (p≤0,05).

с распределением, отличным от нормального. Для исследования зависимостей между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Анализ различия частот в двух независимых группах проводили при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью. Значение уровня p менее 0,05 свидетель-

ствовало о статистической значимости. Выявление наиболее информативных показателей в оценке постинфарктного ремоделирования (ПР) с определением отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (ДИ) проводили методом пошагового логистического регрессионного анализа и построением характеристической ROC-кривой с определением ее площади (AUC).

**Результаты**

На 1-е сутки госпитального периода ИМ концентрация ST2 (44,75 [24,90;93,56] нг/мл) была выше по сравнению с контрольной группой (18,81 [15,12;21,03] нг/мл) в 2,4 раза (p=0,002), содержание NT-проBNP (36,84 [24,09;89,26] фмоль/мл) превышало значения лиц контрольной группы (8,23 [5,61;11,12] фмоль/мл) в 4,5 раза (p=0,0001).

К 12-м суткам выявлено значимое снижение уровня ST2 в 2,5 раза (17,82 [15,30;23,25] нг/мл, p=0,001), в то время как уровень NT-проBNP статистически значимо не изменялся (рис. 1).

В зависимости от варианта ПР пациенты были разделены на две группы. В таблице 2 представлены результаты эхокардиографического исследования пациентов.

Как видно из представленных в таблице 2 данных, пациенты с ДР характеризовались более выраженным нарушением систолической и диастолической функции сердца, было отмечено увеличение линейных размеров полости ЛЖ. Так у пациентов 2-й группы

# St2 – новый маркер сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваний

ST2 (Growth STimulation expressed gene 2, Стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2, так же известный как IL1RL1) — новый маркер, использующийся для прогнозирования и стратификации риска развития сердечной недостаточности (СН), прогнозирования неблагоприятных исходов и смерти пациентов с подтвержденным диагнозом СН, развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в будущем в популяции в целом, а так же для мониторинга и подбора наиболее эффективной терапии больных СН.

ST2 экспрессируется в сердце в ответ на патологические изменения, вызванные хроническими заболеваниями и/или острыми повреждениями. Он отражает ремоделирование желудочков и фиброз сердца. Для достижения наилучших результатов лечения пациентов с СН, ST2 может использоваться как отдельно, так и вместе с другими кардиомаркерами, такими как натрийуретические пептиды (BNP и NT-proBNP) и Тропонин I.

**С 2013 года ST2 вошел в перечень рекомендаций АСС/АНА GUIDELINE по ЛЕЧЕНИЮ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ в США, с 2014 года — в Китае, с 2015 — на территориях Вьетнама и Тайвани.**

В результате массовой апробации маркера ведущими кардиологами мира было показано, что:

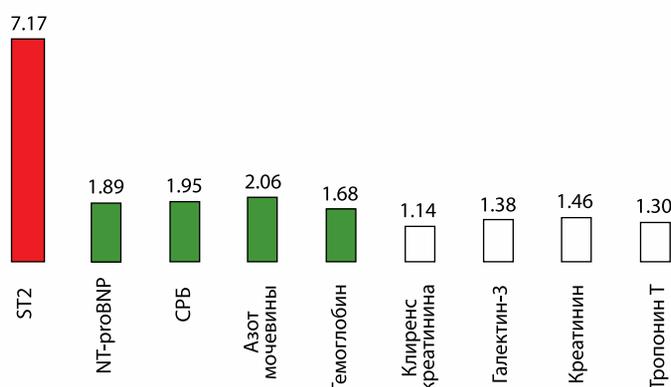
- ST2 является самым сильным прогностическим маркером СН
- В отличие от натрийуретических пептидов, уровень ST2 не зависит от таких факторов как ИМТ, пол, возраст, статус курения, наличие сопутствующих заболеваний (главным образом почечной дисфункции) и т.д. и имеет самую низкую среди основных кардиомаркеров внутри- и межиндивидуальную изменчивость.
- Выявление пациентов с повышенным ST2 в момент выписки из больницы позволяет существенно снизить риск регоспитализации и смерти, что также снижает нагрузку и затраты медицинских учреждений на лечение повторно обратившихся больных.
- Серийное измерение ST2 у больных СН позволяет увидеть ответ на выбранный курс терапии и при необходимости скорректировать лечение (замена препарата, увеличение дозы). Многие исследования подтверждают эффективность ST2-снижающей терапии (вопрос обсуждается).

## Рекомендации по использованию ST2:

- при ОСН — в момент госпитализации и при выписке.
- при ХСН — 1 раз в 3 месяца (или при каждом визите).

## Стратификация рисков смертности в течение 1 года

Rehman SU et al. Clinica Chimica Acta 2008



## ST2 и NT-proBNP при стратификации риска

Категория	Смертность	Уровень риска HR (95% CI)	p
ST2 ≤ 35 нг/мл NT-proBNP ≤ median	9,0%	1	NA
ST2 ≤ 35 нг/мл NT-proBNP > median	23,3%	2,87 (1,9-4,32)	<0,001
ST2 > 35 нг/мл NT-proBNP ≤ median	22,2%	2,70 (1,25-5,84)	0,0115
ST2 > 35 нг/мл NT-proBNP > median	38,9%	5,59 (3,61-8,66)	<0,001

Данные взяты из когорты амбулаторных пациентов с ХСН (исследование HF-ACTION, США)  
Значение median для NT-proBNP взято 852 пг/мл.  
Период наблюдения – 4 года. Felker M et al., in Press

ЗАО «БиоХимМак» предлагает уникальную тест-систему для определения ST2 производства Critical Diagnostics (США):

- **Высокочувствительный тест Presage ST2 – количественное определение концентрации sST2 методом ИФА.**

## ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА

Кат.номер	Производитель	Название
BC-1065E	Critical Diagnostics (США)	Presage® ST2 Assay, 96
BC-1066	Critical Diagnostics (США)	Presage® ST2 Control kit



ЗАО БиоХимМак

119991 Москва, Ленинские Горы, МГУ имени М.В. Ломоносова, д.1, стр. 11

телефон (495) 647-27-40, 939-10-60, факс (495) 939-09-97

e-mail: info@biochemmack.ru, www.biochemmack.ru



Таблица 3

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов в зависимости от варианта ПР ЛЖ, n (%)

Показатели	Группа 1 (адаптивное ремоделирование) n=67	Группа 2 (деадаптивное ремоделирование) n=20	p
Пол мужской	49 (73,1%)	16 (80%)	0,54
Артериальная гипертензия в анамнезе	47 (70,1%)	18 (90%)	0,04
Курение	34 (50,7%)	13 (65%)	0,28
Отягощенный семейный анамнез ИБС	5 (7,5%)	0	0,21
Гиперхолестеринемия	6 (9%)	5 (25%)	0,03
Клиника стенокардии	20 (29,9%)	10 (50%)	0,04
ИМ в анамнезе	3 (4,5%)	5 (25%)	0,01
Острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторные ишемические атаки в анамнезе	5 (7,5%)	1 (5%)	0,7
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе до ИМ	3 (4,5%)	2 (10%)	0,35
Сахарный диабет/нарушенная толерантность к глюкозе в анамнезе	8 (11,9%)	5 (25%)	0,15
Характеристика ИМ			
Q-образующий ИМ	47 (70,1%)	18 (90%)	0,33
Q-необразующий ИМ	20 (29,9%)	2 (10%)	0,14
Локализация ИМ			
Задняя стенка ЛЖ	40 (59,7%)	4 (20%)	<0,01
Задняя стенка ЛЖ с захватом ПЖ	10 (14,9%)	2 (10%)	0,11
Передняя стенка ЛЖ	17 (25,4%)	14 (70%)	<0,01
Острая сердечная недостаточность (по Killip):			
I класс	58 (86,6%)	9 (45%)	<0,01
II класс	9 (13,4%)	9 (45%)	<0,01
III класс	0	1 (5%)	-
IV класс	0	1 (5%)	-
Нарушения ритма сердца			
Желудочковая тахикардия	3 (4,5%)	0	0,36
Фибрилляция предсердий	3 (4,5%)	2 (10%)	0,37
Атриовентрикулярная блокада III степени	2 (3%)	1 (5%)	0,29
Ранняя постинфарктная стенокардия	3 (4,5%)	2 (10%)	0,35
Рецидив ИМ	2 (3%)	1 (5%)	0,66
Остановка сердца	2 (3%)	0	-
Коронарное шунтирование	0	2 (10%)	-
Смерть	1 (1,5%)	0	-
Терапия в стационаре			
β-адреноблокаторы	66 (98,5%)	20 (100%)	0,58
иАПФ	54 (80,6%)	15 (75%)	0,59
БРАТ II	6 (9%)	0	-
Блокаторы Ca <sup>2+</sup> -каналов	46 (68,7%)	14 (70%)	0,91
Петлевые Диуретики	20 (29,9%)	14 (70%)	0,01
Тиазидные диуретики	2 (3%)	3 (15%)	0,04
Калий-сберегающие диуретики (спиронолактон)	24 (35,8%)	14 (70%)	0,01
Нитраты	8 (11,9%)	7 (35%)	0,02
Аспирин	67 (100%)	20 (100%)	-
Гепарин	35 (52,2%)	15 (75%)	0,07
Клопидогрель	65 (97%)	20 (100%)	0,99
Статины	47 (70,1%)	11 (55%)	0,21
Тромболитическая терапия	8 (11,9%)	3 (15%)	0,72
Чрескожное коронарное вмешательство	64 (95,5%)	20 (100%)	0,98

**Сокращения:** БРАТ II — блокаторы рецепторов ангиотензина-II, ИБС — ишемическая болезнь сердца, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек.

Таблица 4

## Содержание NT-proBNP и ST2 в сыворотке крови в зависимости от варианта ПР, Ме [Q1;Q3]

Параметры	Группа контроля	Адаптивное ремоделирование		Деадаптивное ремоделирование		p
		1-е сутки	12-е сутки	1-е сутки	12-е сутки	
	1	2	3	4	5	
ST2, нг/мл	18,81 [15,12;21,03]	65,51 [26,2;77,12]	26,01 [16,09;24,88]	99,92 [44,23;114,1]	26,15 [17,41;25,32]	p <sub>1,2</sub> =0,000 p <sub>1,4</sub> =0,000 p <sub>2,3</sub> =0,015 p <sub>4,5</sub> =0,001 p <sub>2,4</sub> =0,005
NT-proBNP, фмоль/мл	8,23 [5,61;11,12]	18,66 [5,7;42,4]	5,91 [3,26;13,33]	11,22 [8,63;21,06]	6,40 [6,05;23,61]	p <sub>1,2</sub> =0,001 p <sub>1,4</sub> =0,002 p <sub>2,3</sub> =0,000

значения КДР, КСР, КДО, КСО в 1,2, 1,3, 1,2, 1,6 раза, соответственно, были выше по сравнению с 1-й группой.

Аналогичная закономерность отмечалась и при анализе объемных характеристик ЛЖ, что демонстрировало прогрессирующую дилатацию его полости. У пациентов с ДР отмечалась тенденция к увеличению массы миокарда (ММ), которая в 1,2 раза была выше, чем у пациентов с адаптивным вариантом ремоделирования. ФВ ЛЖ, оцененная по методу Simpson, у пациентов 2-й группы характеризовалась более значимым снижением и была в 1,2 раза ниже, чем у пациентов 1-й группы (табл. 2).

У пациентов с вариантом ДР выявлено снижение отношения Е/А в группе, что свидетельствует о формировании диастолической дисфункции по типу нарушенной релаксации миокарда ЛЖ. Аналогичная ситуация наблюдалась и у пациентов в группе сравнения, т.е. выраженность этих изменений не зависела от варианта ремоделирования.

В исследуемой когорте больных с ИМ и вариантом ДР, по данным медицинской документации, чаще были распространены факторы риска ИБС по сравнению с адаптивным вариантом: АГ (90%), у 50% больных — клиника стенокардии до развития ИМ. Среди пациентов с ДР в 25% случаев ранее был диагностирован ИМ (табл. 3).

Q-образующий ИМ (90%) и передняя локализация (70%) чаще регистрировались среди пациентов с патологическим вариантом ремоделирования; Q-необразующий ИМ (29,9%) и задняя локализация (59,7%), напротив, — среди больных с физиологическим вариантом ремоделирования (29,9%). При этом I классу ОСН по классификации Killip чаще соответствовали пациенты с адаптивным ремоделированием (86,6%), в то время как больные с клиническими проявлениями ОСН различной степени тяжести (II-IV классы по Killip) преобладали в группе ДР (55%). При этом среди пациентов патологического варианта ПР нарушения ритма сердца регистрировались чаще.

Таблица 5

## Взаимосвязь NT-proBNP и ST2 с параметрами эхокардиографии

Параметры	ФВ%	КДО	КСО
ST2, нг/мл	R=-0,545 P=0,001	R=0,510 P=0,003	R=0,463 P=0,000
NT-proBNP, фмоль/мл	-	R=-0,514 P=0,010	-

**Сокращения:** КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ФВ — фракция выброса.

Объем проводимой терапии в исследуемых группах не отличался, однако пациенты с ДР значимо чаще принимали петлевые, тиазидные, калийсберегающие диуретики и нитраты.

При оценке содержания в сыворотке крови стимулирующего фактора роста ST2 и NT-proBNP в зависимости от адаптивного или варианта ДР миокарда выявлены более высокие концентрации данных параметров в 1-е сутки ИМ в обеих группах по сравнению с группой контроля. Так уровень ST2 был повышен в 2,3 и 1,4 раза соответственно, NT-proBNP — в 3,5 и 5,3 раза, соответственно.

На 12-е сутки значимые изменения выявлены только при оценке динамики содержания ST2, для которого характерно снижение в обеих исследуемых группах (в 2,5 и 3,8 раза, соответственно), однако более выраженное среди пациентов с ДР. Снижение концентрации натрийуретического пептида было статистически незначимым.

При этом высокий уровень ST2, определяемый на 1-е сутки ИМ, ассоциировался с развитием патологического варианта ПР и был в 1,5 раза выше, чем в группе физиологического ремоделирования в отличие от NT-proBNP, концентрация которого была одинаковой в обеих группах на всем протяжении госпитального периода (табл. 4).

При проведении корреляционного анализа выявлены взаимосвязи между содержанием стимулирующего фактора роста ST2 и параметрами функцио-

нального состояния ЛЖ. Так обнаружены обратная корреляционная зависимость средней силы с ФВ ЛЖ и прямые зависимости средней силы с КДО и КСО (табл. 5). При этом уровень NT-proBNP обратно коррелировал только с величиной КДО.

С помощью логистического регрессионного анализа выявлено, что наибольшую ассоциацию с развитием ДР ЛЖ имеет содержание ST2, оцененного на 1-е сутки развития ИМ и увеличивает риск в 4,5 раза (ОШ =4,5, 95% ДИ =2,0-10,1,  $p=0,011$ , АУС составила 0,81, чувствительность — 78,7%, специфичность — 69,4%), в то время как уровень NT-proBNP был менее значим (ОШ =2,3, 95% ДИ =2,0-2,01,  $p=0,032$ , АУС составила 0,68) и не отличался высокой диагностической чувствительностью 69,5%, и специфичностью 65,9%.

Таким образом, острый период ИМ сопровождается повышением концентрации ST2 и NT-proBNP. При этом уровень стимулирующего фактора роста ST2 имеет более выраженный характер изменения на всем протяжении госпитального периода по сравнению с NT-proBNP. Увеличение концентрации ST2 на 1-е сутки ИМ взаимосвязано с особенностями нарушений структуры и функции ЛЖ и ассоциируется с ДР ПР, в то время как уровень NT-proBNP был менее значим.

### Обсуждение

По современным представлениям, ПР, сопровождающееся изменением структуры и геометрии желудочка, проявляется в виде гипертрофии и дилатации камер сердца с развитием систолической и диастолической дисфункции. Данный процесс может протекать по адаптивному или дезадаптивному варианту [1, 2]. Адаптивный или физиологический вариант предполагает отсутствие признаков СН и незначительное изменение структуры ЛЖ. Наличие указанных симптомов и прогрессирование СН определяют патологический вариант или ДР, который является ключевым моментом формирования и прогрессирования ХСН у пациентов, перенесших ИМ [1]. В настоящем исследовании практически у каждого пятого пациента с ИМпСТ в постинфарктном периоде зафиксирован вариант ДР.

Дезадаптивные последствия после ИМ нередко способствуют неблагоприятному течению заболевания и смертности больных. Несмотря на значительный прогресс в медикаментозной терапии, прогноз у таких больных все-таки остается неблагоприятным [7].

В настоящем исследовании среди пациентов с патологическим вариантом ПР чаще фиксировались нарушения ритма сердца: фибрилляция желудочков, атриовентрикулярная блокада III степени, ранняя постинфарктная стенокардия, а также рецидивы ИМ.

Ответной реакцией миокарда ЛЖ на гемодинамический стресс (и в процессе ПР ЛЖ) является секреция ряда гуморальных факторов, прежде всего NT-proBNP — показателя растяжения миокарда [5, 8]. При этом способность кардиомиоцитов нарабатывать NT-proBNP рассматривается как адаптивная реакция на повреждение. NT-proBNP является антагонистом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышает натрий-урез и диурез, вызывает вазодилатацию, снижает пред- и пост-нагрузку на сердце, артериальное давление, обладает антиишемическим действием [9]. NT-proBNP является достаточно чувствительным к ишемии биологическим маркером, который секретируется при повреждении миокарда до появления в крови тропонинов и отражает выраженность нарушений структуры и функции миокарда [3].

Так, в настоящем исследовании уровень данного маркера был повышен в острый период ИМ. Нами показано, что на 1-е сутки ИМ концентрация NT-proBNP возрастает в 4,5 раза (рис. 1) и не снижается до контрольных значений к 12-м суткам. Результаты согласуются с экспериментальными данными, свидетельствующими о 5-ти кратном увеличении уровня транскрипции гена BNP у мышей при искусственно вызванном ИМ в течение последующих 48 часов, который оставался на высоком уровне в течение последующих 3-4 недель [10].

При делении пациентов на группы динамика уровня NT-proBNP характеризуется значимым снижением среди пациентов с адаптивным вариантом ремоделирования, при этом в группе ДР не выявлено значимой динамики.

В то же время Дядык А. И. и соавт. обнаружили статистически значимую связь уровня NT-proBNP с нарушениями структуры и функции ЛЖ в процессе его ПР. Содержание NT-proBNP было связано с формированием дилатации ЛЖ и его систолической дисфункцией, рассматриваемые как наиболее неблагоприятные факторы развития и прогрессирования СН (между индексом КСО ЛЖ и NT-proBNP ( $R=0,89$ ;  $p=0,00001$ ), между ФВ ЛЖ и NT-proBNP ( $R=-0,86$ ;  $p=0,00001$ ) [11]. Аналогичные результаты показывают и ряд других авторов [12, 13]. Однако в настоящем исследовании выявлена лишь обратная корреляция средней силы с КДО ( $R=-0,514$ ,  $p=0,010$ ).

В то же время более чувствительной была динамика стимулирующего фактора роста ST2, уровень которого резко повышался в 1-е сутки ИМ и снижался к 12-м суткам исследования. Повышение содержания ST2 может быть связано с увеличением его синтеза в кардиомиоцитах и фибробластах вследствие биомеханического напряжения [5]. Так результаты экспериментальных исследований показали, что в изолированных кардиомиоцитах, испытывающих механическую нагрузку, отмечено повышение синтеза ST2 [14]. Кроме того, концентрация стимулирую-

ющего фактора роста ST2 связана с функциональной активностью ЛЖ, величиной зоны некроза и является маркером ПР: у пациентов с СН нарушение передачи сигналов ST2 приводит к постепенному ремоделированию ткани миокарда [15]. Согласно данным исследований, уровни ST2 ассоциируются с тяжестью СН, независимо от риска, связанного с повышением уровня NT-proBNP и влияния других факторов риска (других биомаркеров) [16].

Так, уровень ST2 в нашем исследовании был значимо выше при ДР миокарда в 1-е сутки по сравнению с группой адаптивного ремоделирования. Вероятно, увеличение концентрации ST2 при ДР связано с повышением содержания растворимой формы маркера, образующейся при повреждении кардиомиоцитов. В то же время при ИМ происходит активация гуморального и клеточного звеньев иммунного ответа, являющегося необходимым условием для рубцевания зоны некроза и способствующего увеличению уровня ST2. Высокий уровень маркера может быть обусловлен также выраженной декомпенсацией гемодинамики и активацией провоспалительного статуса в условиях ишемии/реперфузии [6].

К 12-м суткам ИМ концентрация ST2 снижалась до уровня контрольных значений, при этом стирались различия между группами пациентов с адаптивным и ДР. Результаты согласуются с данными исследования Weinberg EO, et al. выполненном на экспериментальной модели ИМ (*in vivo*) у мышей линии C57/BL6J,

полученной путем перевязки коронарной артерии. В ходе этого исследования было показано, что максимальная индукция транскрипции ST2 в кардиомиоцитах происходит через 2 часа после ИМ, сохраняется в течение 9 часов и затем через 15 часов снижается [17].

Тип ДР характеризуется прогрессирующим увеличением размеров полости ЛЖ и толщины стенки. Подобные структурные перестройки влекут за собой изменение функциональных характеристик сердца: отмечается снижение сократительной способности миокарда и диастолической функции [15]. Так, нами обнаружены корреляции уровня ST2 с ФВ, КДО, КСО. Полученные данные согласуются с результатами крупномасштабных исследований, проведенных ранее по изучению ST2 при ОИМ, в которых выявлены корреляции с ФВ ЛЖ в ранние сроки после ИМ [13].

Таким образом, среди обследованных 87 пациентов дезадаптивный вариант ПР встречался в 23% случаях. Наиболее выраженной была динамика стимулирующего фактора ST2, уровень которого был резко повышен в 1-е сутки ИМ и снижался к 12-м суткам. ДР ассоциировалось с более высоким содержанием данного маркера, в отличие от NT-proBNP, концентрация которого не отличалась между группами. Согласно данным математического анализа, уровень ST2 на 1-е сутки ИМ позволяет прогнозировать риск развития ДР с более высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с NT-proBNP.

## Литература

- Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, et al. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet*. 2006; 367(9507): 356-67.
- Volkova II. Remodeling of the heart and blood vessels in ischemic heart disease. *Patologiya krovoobrascheniya i kardiokirurgiya*. 2010; 4: 96-9. Russian (Волкова И. И. Ремоделирование сердца и сосудов при ишемической болезни сердца. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2010; 4: 96-9).
- Barbarash OL, Usoltseva EN, Shafranskaya KS, et al. The ability to use N-terminal fragment brain natriuretic peptides as a marker of multifocal atherosclerosis in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation. *Russ J Cardiol*. 2012; 3(95): 12-8. Russian (Барбараш О.Л., Усольцева Е.Н., Шафранская К.С. и др. Возможность использования N-терминального фрагмента мозгового натрий-уретического пептида как маркера мультифокального атеросклероза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2012; 3(95): 12-8).
- Maries L, Manitu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). *Cardiovasc J Afr*. 2013; 24(7): 286-9.
- Ciccione MM, Cortese F, Gesualdo, M et al. Novel Cardiac Bio-Marker: ST2: A Review. *Molecules*. 2013; 18: 15314-28.
- Felker GM, Fiuzat M, Thompson V, et al. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure association with functional capacity and long-term outcomes. *Circulation: Heart Failure*. 2013; 6: 1172-9.
- Bokeriya LA, Bokeriya OL, Le TG. Electrophysiological remodeling in heart failure and various heart diseases. *Analy aritmologii*. 2010; 4: 41-8. Russian (Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Ле Т.Г. Электрофизиологическое ремоделирование миокарда при сердечной недостаточности и различных заболеваниях сердца. *Анналы аритмологии*. 2010; 4: 41-8).
- Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *New Engl. J. Med*. 2008; 358: 2148-59.
- Mathewkutty S, Sethi SS, Aneja A, et al. Biomarkers after risk stratification in acute chest pain (from the BRIC Study). *Am. J. Cardiol*. 2013; 111(4): 493-8.
- He Q, Wang D, Yang X et al. Inducible regulation of human brain natriuretic peptide promoter in transgenic mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001; 280: 368-76.
- Dyadyk AI, Grin VK, Vorobev AS, et al. Evaluation of the activity of markers of myocardial stress in predicting the development of postinfarction remodeling of the left ventricle. *Ukrainskiy kardiologicheskij jurnal*. 2010; 5: 13-8. Russian (Дядык А. И., Гринь В.К., Воробьев А.С. и др. Оценка активности маркеров миокардиального стресса в прогнозировании развития постинфарктного ремоделирования левого желудочка сердца. *Украинский кардиологический журнал*. 2010; 5: 13-8).
- Khan SQ, Dhillon O, Kelly D. Plasma N-terminal B-type natriuretic peptide as an indicator of long-term survival after acute myocardial infarction: comparison with plasma midregional proatrial natriuretic peptide: The LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) Study. *J. Amer. Coll. Cardiol*. 2008; 51: 1857-64.
- Khan SQ, Quinn P, Davies JE, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is better than TIMI risk score at predicting death after acute myocardial infarction. *Heart*. 2008; 94: 40-3.
- Januzzi J.L.Jr. ST2 as a cardiovascular risk biomarker: from the bench to the bedside. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2013; 6(4): 493-500.
- Weir RA, Miller AM, Murphy GE, et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(3):243-50.
- Januzzi J.L.Jr, Rehman S, Mueller T, et al. Importance of biomarkers for long-term mortality prediction in acutely dyspneic patients. *Clinical Chemistry*. 2010; 56(12): 1814-21.
- Weinberg EO, Shimp M, De Keulenaer GW, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002; 106: 2961-6.