

# Клинико-лабораторное значение стимулирующего фактора роста в стратификации риска у пациентов с инфарктом миокарда

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

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

<sup>2</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия

<sup>3</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

**П**роблема прогнозирования течения и исхода инфаркта миокарда (ИМ) остается одной из важнейших в современной кардиологии. Хорошо известно, что перенесенный ИМ у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) является пусковым фактором постинфарктного ремоделирования ЛЖ, являющегося ключевым звеном формирования и прогрессирования хронической сердечной недостаточности [1]. Раннее ремоделирование характеризуется растяжением и истончением миокарда, дилатацией и сферификацией левого желудочка. Резкое растяжение жизнеспособного миокарда поддерживает насосную функцию в условиях уменьшения сокращающейся части миокарда [1]. При поражении более 20% массы левого желудочка компенсация неадекватна. Традиционным показателем растяжения кардиомиоцитов и развития хронической сердечной недостаточности является натрийуретический пептид – NT-proBNP [2, 3]. Однако, его широкое применение ограничивают биологическая вариация показателя, зависимость от пола, возраста, индекса массы тела. Содержание NT-proBNP 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 [3] испытывающих биомеханическое напряжение [5]. ST2 является представителем семейства рецепторов интерлейкина-1. Главная функция ST2 – потенцирование ИЛ-33, обладающего антигипертрофическим и антифиброзирующим влиянием на кардиомиоциты в условиях биомеханического растяжения [6, 7]. Однако резкое увеличение уровня ST2 при повреждении сопровождается ингибированием благоприятных антигипертрофических эффектов ИЛ-33. Изучение роли ST2 в госпитальном периоде при ИМ может иметь существенное значение для прогнозирования течения госпитального периода и развития осложнений [3, 7, 8].

**Цель исследования:** определить содержание ST2, его взаимосвязь с уровнем NT-proBNP и клиническим течением инфаркта миокарда в динамике госпитального периода.

## Материалы и методы

Обследовано 88 пациента (32 мужчины и 12 женщин) с ИМ, средний возраст которых составил  $59 \pm 8,36$  лет. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

**Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, включенных в исследование**

Показатели	абс.	%
Пол/мужской	64	72,72
АГ в анамнезе	68	77,3
Отягощенный семейный анамнез ИБС	22	25
Гиперхолестеринемия	26	29,5
Клиника стенокардии до развития ИМ	38	43,2
ИМ в анамнезе	12	13,6
Острое нарушение мозгового кровообращения/ транзиторные ишемические атаки в анамнезе	8	9,1
<b>Характеристики ИМ</b>		
Q-образующий ИМ	72	81,8
Q-необразующий ИМ	16	18,2
<b>Локализация ИМ</b>		
Задняя стенка ЛЖ	60	68,2
Задняя стенка ЛЖ с захватом правого желудочка	10	11,4
Передняя стенка ЛЖ	18	20,5
<b>Осложнения госпитального периода ИМ</b>		
Острая сердечная недостаточность (по Killip):		
I класс	66	75
II класс	18	20,5
III класс	2	2,3
IV класс	2	2,3
<b>Нарушения ритма сердца</b>		
Ранняя постинфарктная стенокардия	8	9,1
<b>Сопутствующая патология</b>		
Хронический бронхит	20	22,7
Язвенная болезнь в стадии ремиссии	18	20,5
Хронический пиелонефрит	22	25

Верификацию диагноза проводили на основании клинических, электрокардиографических, эхокардиографических и биохимических характеристик ИМ.

Среди всех пациентов, включенных в исследование, анамнез 34 был отягощен артериальной гипертензией, 13 – гиперхолестеринемией, у 6 ранее уже был ИМ. У 18 больных выявлена стенокардия различного функционального класса, острые нарушения мозгового кровообращения зафиксированы у 4 пациентов. Семейный анамнез 11 человек был отягощен ИБС. Количество курящих больных составило 26 человек (Таблица 1).

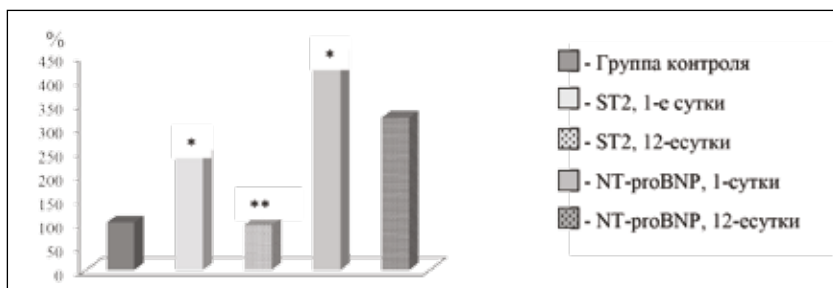
На 1-е и 12-е сутки ИМ в сыворотке крови определяли концентрацию стимулирующего фактора роста ST2 и NT-proBNP иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирм Presage ST2 assay (CriticalDiagnostics, США) и Biomedica (Словакия) соответственно. Контрольную группу составили 30 человек, сопоставимых по 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 Windows. Результаты представлены в виде медианы (Me) и значений 25% и 75% квартилей (Me: Q1; Q3). Использовали непараметрические критерии Манна–Уитни и Уилкоксона для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Анализ различия частот в двух независимых группах проводили при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью. Значение уровня  $p$  менее 0,05 свидетельствовало о статистической значимости. Выявление наиболее информативных показателей в оценке развития ИР 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 и NT-proBNP увеличивалась по сравнению с контрольной группой в 2,4 раза (44,75 (24,90; 93,56) нг/мл,  $p=0,002$ ) (18,81 (15,12; 21,03) нг/мл) и в 4,5 раза (36,84 (24,09; 89,26) фмоль/мл ( $p=0,000$ )) (8,23 (5,61; 11,12) фмоль/мл), соответственно.

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-proBNP статистически значимо не изменялся (рис. 1).



\* – статистически значимые различия с группой контроля, ( $p \leq 0,05$ );  
\*\* – статистически значимые различия параметров на 12-е сутки, ( $p \leq 0,05$ )

Рис. 1. Концентрация стимулирующего фактора роста (ST2) и N-концевого мозгового натрийуритического пептида (NT-proBNP) в плазме крови у пациентов на 1-е и 12-е сутки инфаркта миокарда

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая зависимость между уровнем ST2 и NT-proBNP в целом по группе на 1-е ( $R=0,50$ ,  $p=0,001$ ) и 12-е сутки ИМ ( $R=0,55$ ,  $p=0,0002$ ) (рис. 2).

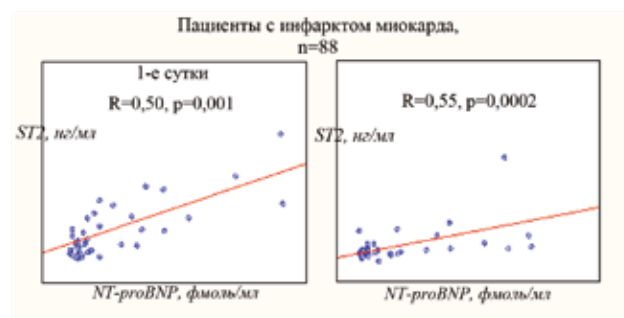


Рис. 2. Корреляционная зависимость между концентрацией ST2 и NT-proBNP у пациентов с инфарктом миокарда

Структура госпитальных осложнений при ИМ характеризовалась наличием РПИС у 8 пациентов (9,1%), нарушений ритма у 4 (4,5%), рецидивов ИМ – 6 (6,8%) и клиническими проявлениями ОШ (II–IV класс по Killip) – 22 больных (25,1%). В зависимости от течения госпитального периода все пациенты были распределены на группы благоприятного ( $n=58$ ) и неблагоприятного ( $n=30$ ) течения заболевания, в которых был проведен сравнительный анализ уровней ST2 и NT-proBNP (таблица 2).

Концентрация ST2 при неблагоприятном течении госпитального периода на 1 сутки было в 2 раза выше, чем у больных с благоприятным течением заболевания. При благоприятном течении ИМ содержание ST2 увеличивалось в 1,9 раз, а при неблагоприятном – в 3,7 раз относительно контроля (табл. 2).

На 12-е сутки от начала ИМ уровень ST2 значимо снижался у пациентов обеих групп до уровня контрольных значений.

В отличие от ST2, концентрация NT-proBNP была одинаково высокой как при благоприятном, так и при неблагоприятном течении госпитального периода до 12 суток исследования. Максимальное увеличение содержания NT-proBNP в 6,8 раз, выявлено у пациентов с неблагоприятным течением на 1 сутки заболевания.

В зарубежной научной литературе рекомендуется использовать концентрацию ST2 выше 35 нг/мл как индикаторный показатель развития неблагоприятных исходов при сердечно-сосудистой патологии.

В связи с этим на следующем этапе нашего исследования были проанализированы клиничко-анамнестиче-

**Таблица 2. Концентрация стимулирующего фактора роста (ST2) и N-концевого мозгового натрийуритического пептида (NT-proBNP) в плазме крови у пациентов с инфарктом миокарда в динамике госпитального периода**

Параметры	Группа контроля, n=30	Благоприятный исход ИМ, n=58		Неблагоприятный исход ИМ, n=30	
		1-е сутки	12-е сутки	1-е сутки	12-е сутки
ST2, нг/мл	18,81 (15,12; 21,03)	35,45 (24,44; 53,79)*	17,00 (14,78; 20,84)**	69,99 (45,87; 216,20)* #	20,20 (16,47; 39,78)**
NT-proBNP, фмоль/мл	8,23 (5,61; 11,12)	33,45 (24,34; 55,38)*	26,35 (16,68; 67,76)	56,14 (19,03; 187,90)*/**	41,66 (17,65; 161,65)

\* – статистически значимые различия с группой контроля, (p≤0,05);

\*\* – статистически значимые различия параметров на 12-е сутки, (p≤0,05);

# – статистически значимые различия параметров между пациентами с благоприятным и неблагоприятным прогнозом, (p≤0,05)

**Таблица 3. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов в зависимости от уровня ST2**

Показатели	Содержание ST2 ниже 35 нг/мл, n=32	Содержание ST2 выше 35 нг/мл, n=56	p
Пол/мужской	29 (81)	45 (87)	0,45
АГ в анамнезе	28(78)	40 (77)	0,59
Курение	16 (44)	28 (54)	0,12
Отягощенный семейный анамнез ИБС	8 (22)	12 (23)	0,65
Гиперхолестеринемия	6 (33)	7 (27)	0,45
Клиника стенокардии до развития ИМ	30 (83)	22 (42)	0,03
ИМ в анамнезе	4 (11)	8 (15)	0,23
Сахарный диабет 2-го типа в анамнезе	4 (11)	12 (23)	0,04
Осложнения госпитального периода ИМ*	5(15,6)	25 (44,6)	0,012

p – уровень значимости (p≤0,05)

\* – ОСН разных классов, нарушения ритма сердца, ранняя постинфарктная стенокардия

ческие особенности пациентов с уровнем ST2 меньше (1-я группа) и больше (2-я группа) критического уровня в 35 нг/мл (таблица 3).

В группе пациентов с концентрацией ST2 выше 35 нг/мл, согласно клинико-anamnestической характеристике, чаще встречались осложнения в госпитальном периоде – ИМ (44,6%), сахарный диабет (23%). Среди больных с уровнем ST2 меньше 35 нг/мл процент неблагоприятных факторов и госпитальных осложнений был существенно ниже.

Однако при индивидуальном анализе данных наших пациентов получено, что у 5 больных (15,6%) с неблагоприятным прогнозом концентрация ST2 была меньше 35 нг/мл, в то время как у 31 (55,4%) пациента с благоприятным прогнозом уровень ST2 был, напротив, больше 35 нг/мл. Вероятно, данное несоответствие может быть связано с изменением других факторов, связанных с повышением растяжимости миокарда, внутрисердечного объема и давления, в частности с NT-proBNP.

Результаты определения концентрации NT-proBNP в зависимости от уровня ST2 представлены в табл. 4. Показано, что на 1-е сутки концентрация NT-proBNP максимально, в 6,7 раз относительно контроля, увеличивалась

у больных, у которых концентрация ST2 была выше 35 нг/мл. Вместе с тем и при умеренном увеличении концентрации ST2 (менее 35 нг/мл) наблюдалось также повышение уровня NT-proBNP, хотя и в меньшей степени – в 4,6 раз относительно контроля. К 12-му дню уровень NT-proBNP оставался повышенным в обеих группах и существенно не различался между ними (таблица 4).

С помощью логистического регрессионного анализа было выявлено, что увеличение концентрации ST2 повышало риск развития госпитальных осложнений в 1,7 раза (ОШ 1,7; 95%-й ДИ (1,6-2,8) AUG равно 0,78, p=0,003), чувствительность – 76,9%, специфичность – 69,4%. В то же время повышение уровня NT-proBNP сопровождалось повышением развития неблагоприятного исхода лишь в 1,2 раза (ОШ 1,2; 95%-й ДИ (1,1–1,6) AUG равно 0,69, p=0,034), при этом не отличаясь высокой диагностической чувствительностью (69,6%), и специфичностью (65,3%).

Определение уровня ST2 в комбинации с NT-proBNP увеличивает их диагностическую значимость (ОШ 1,92; 95%-й ДИ (1,7–3,2). При совместном использовании этих показателей, определенными в ранние сроки развития ИМ, повышается качество модели: чувствительность – 81%, специфичность – 72%, площадь под кривой – 0,86.

## Обсуждение

ИМ сопровождается механической деформацией кардиомиоцитов, которая может иметь адаптивный и дезадаптивный характер, приводя к хронической сердечной недостаточности [1]. В ответ на увеличение напряжения стенок желудочков сердца, повышение внутрисердечного объема и давления кардиомиоциты начинают синтезировать такие факторы как NTproBNP и ST2 - показатели растяжения миокарда [3].

В нашем исследовании показано, что на 1-е сутки манифестации ИМ у больных концентрация NTproBNP возрастает в 4,5 раз (рис. 1) и остается на повышенных значениях до 12 суток исследования. Результаты согласуются с экспериментальными данными. Было показано, что при искусственно вызванном инфаркте у мышей уровень транскрипции гена BNP в области инфаркта увеличивается примерно в 5 раз в течение последующих 48 часов и остается на увеличенном уровне в течение последующих

**Таблица 4. Концентрация NT-proBNP у пациентов с инфарктом миокарда в динамике госпитального периода**

Параметры	Группа контроля, n=10	Группа I, n=32		Группа II, n=56	
		1-е сутки	12-е сутки	1-е сутки	12-е сутки
NT-proBNP, фмоль/мл	8,23 (5,61; 11,12)	38,17 (17,14; 38,30)	44,77 (14,78; 39,09)	55,96 (24,34; 56,90)#	51,65 (18,50; 67,76)

# – статистически значимые различия параметров между пациентами первой и второй групп, (p≤0,05)

3–4 недели [9, 10]. Способность кардиомиоцитов нарабатывать NTproBNP рассматривается как адаптивная реакция на повреждение. NTproBNP является антагонистом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышает натрийурез и диурез, вызывает вазодилатацию, снижает пред- и пост-нагрузку на сердце, артериальное давление, обладает антиишемическим действием [11].

NTproBNP 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 [2]. При неблагоприятном течении заболевания – РПИС, нарушении ритма, рецидивах ИМ и ОЧН (II–IV класса по Killip) – концентрация NTproBNP возрастала еще больше, в 6,8 раз относительно контрольных значений. Помимо механического растяжения желудочков, предполагается наличие и других механизмов, стимулирующих выработку NTproBNP: эпизодов ишемии различной локализации, нарушений ритма, гипертрофии миокарда, эндотелиальной дисфункции [11]. Однако как показатель неблагоприятного течения ИМ NTproBNP имел низкую диагностическую чувствительность и специфичность, повышая риск развития осложнений лишь в 1,2 раза.

Более высокую чувствительность к развитию неблагоприятных прогнозов имел стимулирующий фактор роста ST2. При его повышении на 1-е сутки риск развития неблагоприятного течения ИМ возрастал в 1,7 раз. При благоприятном течении ИМ содержание ST2 увеличивалось в 1,9 раз, а при неблагоприятном – в 3,7 раз относительно контроля (табл. 2). Повышенные уровни ST2 могут быть связаны с увеличением синтеза ST2 в кардиомиоцитах и фибробластах вследствие биомеханического напряжения [3, 12, 13].

ST2 – член суперсемейства рецепторов интерлейкина-1 – существует в двух формах – трансмембранный рецептор (ST2L) и растворимый рецептор-ловушка (sST2). Лигандом ST2 является ИЛ-33, который способствует уменьшению процессов фиброобразования и гипертрофии в тканях, испытывающих механическую нагрузку. Умеренное увеличение концентрации ST2 носит, вероятно, защитный характер, что проявляется у больных с благоприятным течением заболевания [3, 7]. Однако при выраженном повышении ST2 развиваются неблагоприятные эффекты. Известно, что трансмембранная форма защищает миокард от перегрузки, в то время как растворимая форма ST2 препятствует этому защитному механизму, связывая ИЛ 33, и блокирует его кардиопротекторное действие [3, 14]. Вероятно, увеличение концентрации ST2 при неблагоприятном течении связано с повышением содержания растворимой формы маркера, образующейся при повреждении кардиомиоцитов. В тоже время при ИМ происходит активация гуморального и клеточного звеньев иммунного ответа, являющегося необходимым условием для рубцевания зоны некроза и способствующего увеличению уровня ST2 [7]. Увеличение концентрации стимулирующего фактора, по-видимому, обусловлено 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 благоприятным и неблагоприятным исходом ИМ. Динамика изменений ST2 отчасти похожа на динамику С-реактивного белка: ранее показано, что в остром периоде ИМ уровень СРБ резко повышается, к 12-м суткам наблюдается снижение данного маркера. Это указывает на их общую воспалительную природу. Результаты согласуются с данными исследования *Weinberg и соавторов* выполненном на экспериментальной модели ИМ (in vivo) у мышей линии C57 / BL6J, полученной путем перевязки коронарной артерии показано, что максимальная индукции транскрипции ST2 в кардиомиоцитах происходит через 2 часа, сохраняется в течение 9 часов и затем через 15 часов снижается [15].

По данным зарубежных исследований пороговый уровень ST2 у пациентов с ХСН составляет 35 нг/мл, выше которого резко повышается риск смертности в течение одного года [7, 8, 13]. Эти результаты были аналогичны данным Kohli P. и соавторов [8], которые показали, что высокий уровень ST2 (> 35 нг/мл) у пациентов с ОКС предсказал в 3 раза более высокий риск сердечно-сосудистой смерти и сердечной недостаточности в течение 30 дней и 1 года. Представляло определенный интерес изучение подобной закономерности на когорте пациентов с ИМ. В нашей работе неблагоприятные исходы раннего периода ИМ не ассоциировались с уровнем ST2 выше 35 нг /мл, поскольку осложнения были в группе пациентов с концентрацией маркера как ниже (15,5 %), так и выше (55,4%) этой границы. Вероятно, определяющее значение имеет не только уровень ST2, но и наличие других факторов, в частности, увеличение NTproBNP. Действительно, совместное использование этих двух маркеров существенно повышало диагностическую чувствительность и специфичность прогнозирования риска развития неблагоприятного течения. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования *Sabatine M.S и соавторов (2008)*, в котором неблагоприятный исход в течение 30 суток наблюдения отмечался при высоких уровнях обоих маркеров (риск смертности или развития СН был в 6.5 раз выше). При построении ROC кривой, в которой использовали уровни NTproBNP и ST2, выявление сочетанной сердечно-сосудистой смертности или СН значительно улучшилось 0,78 (95% ДИ, 0,74 к 0,83;  $p = 0,0025$ ) [13].

**Таким образом, более чувствительным показателем течения госпитального периода ИМ является концентрация ST2, по сравнению с традиционным NTproBNP. Увеличение концентрации ST2 на 1-е сутки сопровождается неблагоприятным течением госпитального периода ИМ: прогрессирующей стенокардией, нарушениями ритма, рецидивами ИМ и клиническими проявлениями ОЧН (II–IV класс по Killip). Диагностическая чувствительность ST2 возрастает при комбинировании с N-концевым мозговым натрийуретическим пептидом.**

Список литературы находится в редакции