

## Диагностическое значение стимулирующего фактора роста $ST_2$ в госпитальном периоде инфаркта 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>ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Определить содержание стимулирующего фактора роста ( $ST_2$ ) и его взаимосвязь с клиническим течением инфаркта миокарда (ИМ) в динамике госпитального периода.

**Материалы и методы.** Обследовали 88 пациентов с ИМ, средний возраст которых составил  $59 \pm 8,36$  года. На 1-е и 12-е сутки ИМ в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом содержание  $ST_2$  и N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP). Контрольную группу составили 30 человек.

**Результаты.** На 1-е сутки госпитального периода ИМ концентрация  $ST_2$  и NT-pro-BNP увеличивалась по сравнению с контролем в 2,4 и 4,5 раза соответственно, к 12-м суткам выявлено статистически значимое снижение уровня  $ST_2$ , в то время как уровень NT-pro-BNP не изменился. В течение госпитального периода фиксировали осложнения ИМ, по наличию которых пациентов распределили на группы благоприятного и неблагоприятного течения ИМ. Содержание  $ST_2$  при неблагоприятном исходе госпитального периода в 1-е сутки было в 2 раза выше, чем у больных с благоприятным течением ИМ, и 3,7 раза выше, чем в контрольной группе. На 12-е сутки в группах благоприятного и неблагоприятного течения ИМ наблюдалось снижение уровня маркера. В 1-е сутки ИМ уровень NT-pro-BNP у пациентов с неблагоприятным прогнозом был в 6,8 раза выше, чем в контроле, и 1,8 раза, чем в группе благоприятного течения. На 12-е сутки уровень NT-pro-BNP оставался повышенным в обеих группах. С помощью логистического регрессионного анализа выявлено, что определение  $ST_2$  в комбинации с NT-pro-BNP увеличивает их диагностическую значимость (отношение шансов 1,92 при 95% доверительном интервале от 1,7 до 3,2; площадь под характеристической кривой 0,89;  $p=0,004$ ).

**Заключение.** Более чувствительным показателем течения госпитального периода ИМ является уровень  $ST_2$  по сравнению с NT-pro-BNP. Выявлена высокая диагностическая чувствительность и специфичность комбинированного использования  $ST_2$  и NT-pro-BNP.

*Ключевые слова:* инфаркт миокарда, госпитальный период, стимулирующий фактор роста  $ST_2$ , N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP).

## Diagnostic value of the stimulating growth factor $ST_2$ during hospitalization for myocardial infarction

O.V. GRUZDEVA<sup>1</sup>, O.E. AKBASHEVA<sup>2</sup>, E.G. UCHASOVA<sup>1</sup>, YU.A. DYLEVA<sup>1</sup>, N.V. FEDOROVA<sup>1</sup>, V.N. KARETNIKOVA<sup>1,3</sup>,  
V.V. KASH TALAP<sup>1,3</sup>, O.L. BARBARASH<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia; <sup>2</sup>Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia; <sup>3</sup>Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia

**Aim.** To determine the concentration of the stimulating growth factor  $ST_2$  and its relationship to the clinical course of myocardial infarction (MI) over time during hospitalization.

**Subjects and methods.** Eighty-eight MI patients whose mean age was  $59 \pm 8.36$  years were examined. On days 1 and 12 of MI, the serum levels of  $ST_2$  and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were determined by ELISA. A control group consisted of 30 people.

**Results.** On day 1 of hospitalization for MI, the concentrations of  $ST_2$  and NT-proBNP were higher 2.4 and 4.5 times, respectively, than those in the controls; by day 12, there was a statistically significant decrease in the level of  $ST_2$  while that of NT-proBNP was unchanged. During hospitalization, the investigators recorded MI complications, according to which the patients were divided into favorable and unfavorable MI groups. On day 1 of hospitalization, the level of  $ST_2$  in the patients with unfavorable MI was twice higher than in those with favorable MI and 3.7 times higher than in the control group. On day 12, both favorable and unfavorable MI groups showed a reduction in the level of the marker. On day 1 of MI, the concentration of NT-proBNP in the patients with a poor prognosis was 6.8 times greater than in the controls and 1.8 times more than in the patients with a good prognosis. On day 12, NT-proBNP levels remained elevated in both groups. Logistic regression analysis revealed that the determination of  $ST_2$  in combination with NT-proBNP increased their diagnostic significance (odds ratio, 1.92; 95% CI, 1.7—3.2; area under characteristic curve, 0.89;  $p=0.004$ ).

**Conclusion.** The level of  $ST_2$  was a more sensitive indicator of hospitalization for MI than that of NT-proBNP. The combined use of  $ST_2$  and NT-proBNP was found to have a high diagnostic sensitivity and specificity.

*Keywords:* myocardial infarction; hospitalization; stimulating growth factor  $ST_2$ ; N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP).

АГ — артериальная гипертония  
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент  
АСК — ацетилсалициловая кислота  
ДИ — доверительный интервал  
ИЛ — интерлейкин  
ИМ — инфаркт миокарда  
КМЦ — кардиомиоциты  
ЛЖ — левый желудочек  
ОСН — острая сердечная недостаточность  
ОШ — отношение шансов  
РПИС — ранняя постинфарктная стенокардия

СН — сердечная недостаточность  
СРБ — С-реактивный белок  
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания  
ХСН — хроническая сердечная недостаточность  
ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство  
AUC — площадь под характеристической кривой  
NT-pro-BNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида  
ROC — характеристическая кривая  
ST<sub>2</sub> — стимулирующий фактор роста

Инфаркт миокарда (ИМ) сопровождается структурными и геометрическими изменениями сердца [1]. Раннее ремоделирование характеризуется растяжением и истончением миокарда, дилатацией левого желудочка (ЛЖ) и приобретением им сферической формы. Резкое растяжение жизнеспособного миокарда поддерживает насосную функцию в условиях уменьшения сокращающейся части миокарда [1]. При поражении более 20% массы ЛЖ компенсация неадекватна. Традиционным показателем растяжения кардиомиоцитов (КМЦ) и развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) является N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) [2–4]. Однако его широкое применение ограничивают биологическая вариация показателя, зависимость от пола, возраста, индекса массы тела. Содержание NT-pro-BNP может изменяться и при других патологиях, например, при инфекционных заболеваниях, болезнях почек [5].

Более перспективным маркером раннего ремоделирования миокарда может быть новый, еще малоизученный стимулирующий фактор роста ST<sub>2</sub>, экспрессирующийся на КМЦ [3], которые испытывают биомеханическое напряжение [6]. ST<sub>2</sub> является представителем семейства рецепторов интерлейкина (ИЛ) 1. Главная функция ST<sub>2</sub> — потенцирование ИЛ-33, оказывающего антигипертрофическое и антифиброзирующее влияние на КМЦ в

условиях биомеханического растяжения [7, 8]. Однако резкое увеличение уровня ST<sub>2</sub> при повреждении сопровождается ингибированием благоприятных антигипертрофических эффектов ИЛ-33. Изучение роли ST<sub>2</sub> в госпитальном периоде при ИМ может иметь существенное значение для прогнозирования течения госпитального периода и развития осложнений [3, 8, 9].

Цель исследования: определить содержание ST<sub>2</sub>, его взаимосвязь с уровнем NT-pro-BNP и клиническим течением ИМ в динамике госпитального периода.

## Материалы и методы

Исследование выполнено на базе ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-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 ч до поступления в клинику без возрастных ограничений.

Критерии исключения: ИМ, осложнившийся чрескожное коронарное вмешательство или коронарное шунтирование, терминальная стадия почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации <15 мл/мин), сахарный диабет и диабетические комы в анамнезе, известная онкологическая патология, а также наличие других заболеваний, значительно сокращающих продолжительность жизни (в том числе системные заболевания соединительной ткани).

Диагноз ИМ с подъемом сегмента ST устанавливали согласно рекомендациям ВНОК (РКО) от 2007 г.: наличие болевого синдрома ангинозного характера за грудиной продолжительностью 20 мин и более; подъем сегмента ST на 0,1 мВ в двух смежных отведениях и более или появление полной блокады левой ножки пучка Гиса на электрокардиограмме; повышение уровня тропонина Т более 0,1 нг/мл.

Для верификации диагноза достаточным считали наличие как минимум 2 критериев, обязательным из которых являлось повышение биохимических маркеров некроза миокарда. Класс тяжести ИМ определяли по классификации Killip (1967).

В исследование включили 88 больных ИМ с подъемом сегмента ST, поступивших в стационар в течение 24 ч от начала клинических проявлений в период одного календарного года. Клинико-анамнестическая характеристика представлена в **табл. 1**.

Среди пациентов преобладали мужчины, в анамнезе больных чаще фиксировали АГ, курение, стенокардию, отягощенную

### Контактная информация:

Груздева Ольга Викторовна — д.м.н., зав. лаб. исследований гомеостаза отд. диагностики сердечно-сосудистых заболеваний НИИ КПССЗ; 650002 Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: +7(384)264-0553; e-mail: o\_gruzdeva@mail.ru

### Сведения об авторах

Акбашева Ольга Евгеньевна — д.м.н., проф. каф. биохимии и молекулярной биологии ГБОУ ВПО СибГМУ

Учасова Евгения Геннадьевна — к.м.н., с.н.с. лаб. исследований гомеостаза отд. диагностики сердечно-сосудистых заболеваний НИИ КПССЗ

Дылева Юлия Александровна — м.н.с. лаб. исследований гомеостаза отд. диагностики сердечно-сосудистых заболеваний НИИ КПССЗ

Федорова Наталья Васильевна — аспирант НИИ КПССЗ, н.с. лаб. патофизиологии мультифокального атеросклероза отд. мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ

Каретникова Виктория Николаевна — д.м.н., зав. лаб. патофизиологии мультифокального атеросклероза отд. мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ, проф. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА

Кашталап Василий Васильевич — к.м.н., зав. лаб. патофизиологии мультифокального атеросклероза отд. мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ

Барбараш Ольга Леонидовна — д.м.н., проф., директор НИИ КПССЗ, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА

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

Показатель	Абс. число	%
Пол (мужской)	64	72,72
АГ в анамнезе	68	77,3
Курение	60	68,2
Отягощенный по ишемической болезни сердца семейный анамнез	22	25
Гиперхолестеринемия	26	29,5
Клинические проявления 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
Характеристики ИМ:		
Q-образующий	72	81,8
Q-необразующий	16	18,2
Локализация ИМ:		
задняя стенка ЛЖ	35	39,8
задняя стенка ЛЖ с захватом правого желудочка	19	21,6
передняя стенка ЛЖ	34	38,6
Осложнения в госпитальный период ИМ		
ОСН (по Killip):		
I класс	66	75
II класс	16	18,2
III класс	2	2,3
IV класс	2	2,3
Нарушения ритма сердца	2	2,3
Ранняя постинфарктная стенокардия	8	9,1
Сопутствующая патология:		
хронический бронхит	20	22,7
язвенная болезнь в стадии ремиссии	18	20,5
хронический пиелонефрит	22	25
Терапевтическое и хирургическое лечение пациентов:		
β-адреноблокаторы	68	77,3
ингибиторы АПФ	76	86,4
блокаторы кальциевых каналов	75	85,2
диуретики	30	34,1
нитраты	13	14,7
АСК	87	98,9
гепарин	87	98,9
клопидогрел	81	92,1
статины	88	100
тромболитическая терапия	8	9,1
ЧКВ	80	90,9

*Примечание.* ОСН — острая сердечная недостаточность; АСК — ацетилсалициловая кислота; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; АГ — артериальная гипертензия; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) наследственность. У обследованных пациентов чаще регистрировали случаи появления Q-образующего ИМ передней и задней стенки ЛЖ. В структуре осложнений ИМ в госпитальном периоде более чем у 50% пациентов не выявлены признаки ОСН (I класс по Killip), реже встречались II и III классы ОСН по Killip. Кардиогенный шок (ОСН IV класс) за время госпитализации развился у 2 больных. У 2 пациентов регистрировали нарушения ритма сердца и проводимости; ранняя постинфарктная стенокардия (РПИС) встречалась у 8 пациентов.

Лечение больных ИМ проводили с учетом рекомендаций ВНОК (РКО) 2007 г. Пациентам в отсутствие противопоказаний в период пребывания в стационаре назначали комбинированную коронароактивную, антитромботическую терапию, включающую АСК, клопидогрел, β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антиангинальные препараты в соответствии со стандартной практикой (см. табл. 1). Статины принимали 88 человек.

В качестве реперфузионной терапии у пациентов применяли первичное ЧКВ на артерии, определяющий развитие ИМ, и системный тромболизис стрептокиназой в дозе 1,5 млн МЕ.

На 1-е и 12-е сутки ИМ в сыворотке крови определяли концентрацию ST<sub>2</sub> и NT-pro-BNP иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирм Presage ST<sub>2</sub> assay (Critical Diagnostics, США) и Biomedica (Словакия) соответственно. Контрольную группу составили 30 человек, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. и SPSS 17.0 for Windows. Результаты представлены в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го процентилей. Использовали непараметрические критерии Манна—Уитни и Вилкоксона 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. Различия при  $p < 0,05$  считали статистически значимыми. Выявление наиболее информативных показателей в оценке развития ИМ с определением отношения шансов (ОШ) и 95% 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  $ST_2$  и NT-pro-BNP увеличивалась по сравнению с контрольной группой в 2,4 раза: 44,75 (24,90; 93,56) нг/мл ( $p=0,002$ ) и 18,81 (15,12; 21,03) нг/мл, в 4,5 раза: 36,84 (24,09; 89,26) фмоль/мл ( $p=0,000$ ) и 8,23 (5,61; 11,12) фмоль/мл соответственно.

К 12-м суткам выявлено статистически значимое снижение уровня  $ST_2$  в 2,5 раза: 17,82 (15,30; 23,25) нг/мл;  $p=0,001$ , в то время как уровень NT-pro-BNP статистически значимо не изменялся (рис. 1).

При корреляционном анализе выявлена прямая зависимость между уровнем  $ST_2$  и NT-pro-BNP в целом по группе на 1-е ( $R=0,50$ ;  $p=0,001$ ) и 12-е ( $R=0,55$ ;  $p=0,0002$ ) сутки ИМ (рис. 2).

Структура госпитальных осложнений при ИМ представлена в табл. 1 и характеризовалась наличием ранней постинфарктной стенокардии, нарушением ритма сердца и клиническими проявлениями ОН (II–IV класс по Killip). В зависимости от течения госпитального периода всех пациентов распределили на группы благоприятного ( $n=58$ ) и неблагоприятного ( $n=30$ ) течения заболевания, в которых провели сравнительный анализ уровней  $ST_2$  и NT-pro-BNP (табл. 2).

Концентрация  $ST_2$  при неблагоприятном течении госпитального периода в 1-е сутки была в 2 раза выше, чем у больных с благоприятным течением заболевания. При благоприятном течении ИМ содержание  $ST_2$  увеличивалось в 1,9 раза, а при неблагоприятном — в 3,7 раза по сравнению с контролем (см. табл. 2). На 12-е сутки от начала ИМ уровень  $ST_2$  статистически значимо снижался у пациентов обеих групп до контрольных значений.

В отличие от  $ST_2$  концентрация NT-pro-BNP оказалась одинаково высокой как при благоприятном, так и при неблагоприятном течении госпитального периода до 12-х суток исследования. Максимальное увеличение содержания NT-pro-BNP в 6,8 раза выявлено у пациентов с неблагоприятным течением в 1-е сутки заболевания.

В зарубежной научной литературе рекомендуется использовать концентрацию  $ST_2$  выше 35 нг/мл как индикаторный показатель развития неблагоприятных исходов при ССЗ. В связи с этим на следующем этапе нашего исследования проанализированы клинико-anamnestические особенности пациентов с уровнем  $ST_2$  меньше (1-я группа) и больше (2-я группа) критического значения 35 нг/мл. В группе пациентов с концентрацией  $ST_2$  выше 35 нг/мл согласно клинико-anamnestической характеристике чаще встречались осложнения в госпитальном периоде — ИМ (44,6%), сахарный диабет (23%). Среди больных с уровнем  $ST_2$  меньше 35 нг/мл число неблагоприятных факторов и госпитальных осложнений было существенно меньше.

Однако при индивидуальном анализе данных наших пациентов выявлено, что у 5 (15,6%) больных с неблаго-

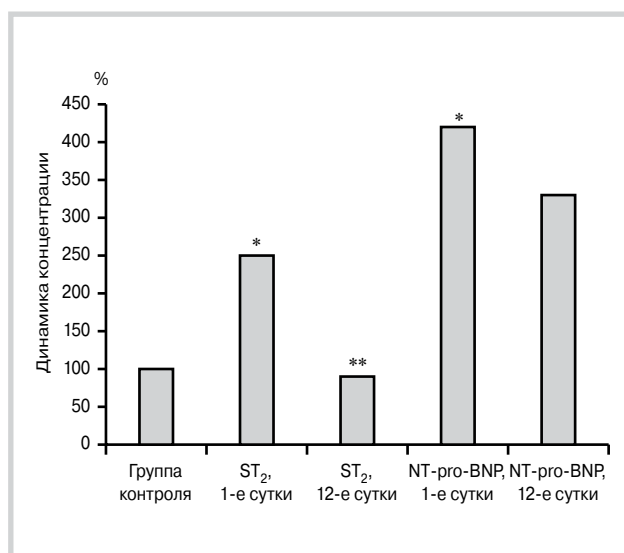


Рис. 1. Концентрация  $ST_2$  и NT-pro-BNP в плазме крови у пациентов на 1-е и 12-е сутки ИМ.

Различия \* — с группой контроля; \*\* — параметров на 12-е сутки статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

приятным прогнозом концентрация  $ST_2$  меньше 35 нг/мл, в то время как у 31 (55,4%) пациента с благоприятным прогнозом уровень  $ST_2$ , 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-pro-BNP.

Результаты определения концентрации NT-pro-BNP в зависимости от уровня  $ST_2$  представлены в табл. 3. Показано, что в 1-е сутки концентрация NT-pro-BNP максимально (в 6,7 раза по сравнению с контролем) увеличилась у больных с концентрацией  $ST_2$  выше 35 нг/мл. Вместе с тем при умеренном увеличении концентрации  $ST_2$  (менее 35 нг/мл) наблюдалось также повышение уровня NT-pro-BNP, хотя и в меньшей степени — в 4,6 раза по сравнению с контролем. К 12-му дню уровень NT-pro-BNP оставался повышенным в обеих группах и существенно не различался между ними (см. табл. 3).

С помощью логистического регрессионного анализа выявлено, что увеличение концентрации  $ST_2$  повышало риск развития осложнений в госпитальный период в 1,7 раза (ОШ 1,7 при 95% ДИ от 1,6 до 2,8; AUC 0,78;  $p=0,003$ ), чувствительность 76,9%, специфичность 69,4%. В то же время повышение уровня NT-pro-BNP сопровождалось увеличением риска развития неблагоприятного исхода лишь в 1,2 раза (ОШ 1,2 при 95% ДИ от 1,1 до 1,6; AUC 0,69;  $p=0,034$ ), при этом не отличаясь высокой диагностической чувствительностью (69,6%) и специфичностью (65,3%).

Определение уровня  $ST_2$  в комбинации с NT-pro-BNP увеличивает их диагностическую значимость (ОШ 1,92 при 95% ДИ от 1,7 до 3,2). При сочетанном использовании этих показателей, определенных в ранние сроки развития ИМ, повышается качество модели: чувствительность 81%, специфичность 72%, AUC 0,86.

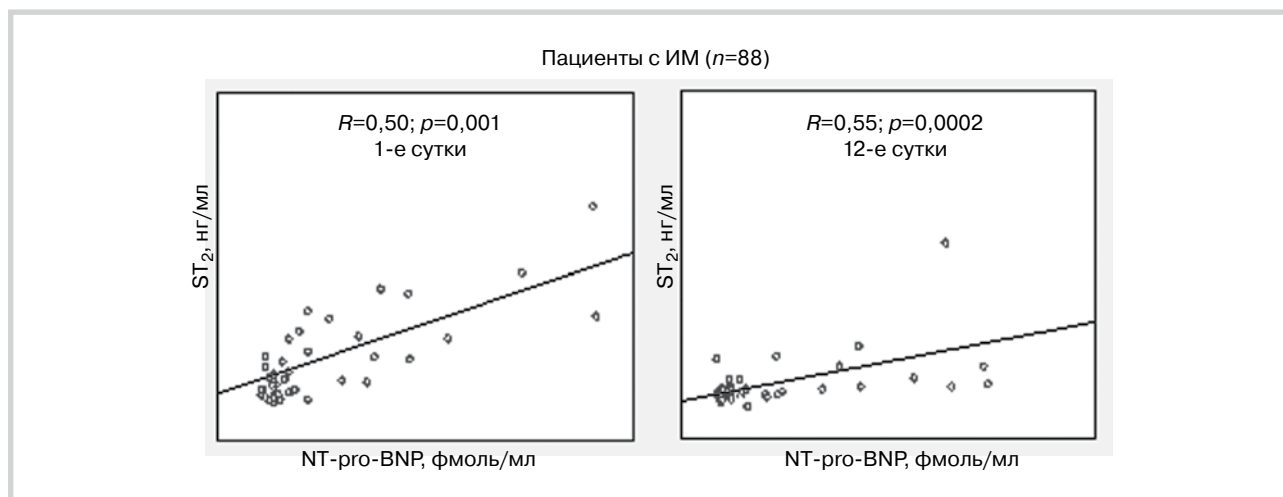


Рис. 2. Корреляция между концентрацией ST<sub>2</sub> и NT-pro-BNP у пациентов с ИМ.

Таблица 2. Концентрация ST<sub>2</sub> и NT-pro-BNP в плазме крови у пациентов с ИМ в динамике госпитального периода

Параметр	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
ST <sub>2</sub> , 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-pro-BNP, 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)

Примечание. Различия \* — с группой контроля; \*\* — параметров на 12-е сутки; # — параметров между пациентами с благоприятным и неблагоприятным прогнозом статистически значимы (p<0,05).

Таблица 3. Концентрация NT-pro-BNP у пациентов с ИМ в динамике госпитального периода

Параметр	Группа контроля (n=30)	1-я группа (n=32)		2-я группа (n=56)	
		1-е сутки	12-е сутки	1-е сутки	12-е сутки
NT-pro-BNP, 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)

Примечание. \* — статистически значимые (p<0,05) различия параметров между пациентами 1-й и 2-й групп.

## Обсуждение

ИМ сопровождается механической деформацией КМЦ, которая может иметь адаптивный и дезадаптивный характер, приводя к ХСН [1]. В ответ на увеличение напряжения стенок желудочков сердца, повышение внутрисердечного объема и давления КМЦ начинают синтезировать такие факторы, как NT-pro-BNP и ST<sub>2</sub> — показатели растяжения миокарда [3].

В нашем исследовании показано, что в 1-е сутки манифестации ИМ у больных концентрация NT-pro-BNP возрастает в 4,5 раза (см. рис. 1) и остается повышенной до 12-х суток исследования. Эти результаты согласуются с экспериментальными данными. Показано, что при искусственном вызванном инфаркте у мышей уровень транскрипции гена *BNP* в области инфаркта увеличивается примерно в 5 раз в течение последующих 48 ч и остается таковым в течение последующих 3—4 нед [10]. Способность КМЦ вырабатывать NT-pro-BNP рассматривается

как адаптивная реакция на повреждение. NT-pro-BNP является антагонистом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышает натрийурез и диурез, вызывает вазодилатацию, снижает пред- и посленагрузку на сердце, артериальное давление, оказывает антиишемическое действие [11]. NT-pro-BNP является чувствительным к ишемии биологическим маркером, который секретируется при повреждении миокарда до появления в крови тропонинов и отражает нарушение структуры и функции миокарда [2, 4]. При неблагоприятном течении заболевания (РПИС, нарушении ритма, рецидивы ИМ и ОСН IIIV класса по Killip) концентрация NT-pro-BNP возрастала еще больше — в 6,8 раза относительно контрольных значений. Помимо механического растяжения желудочков предполагается наличие других механизмов, стимулирующих выработку NT-pro-BNP: эпизодов ишемии различной локализации, нарушений ритма, гипертрофии миокарда, дисфункции эндотелия [11]. Однако как показатель неблагоприятного течения ИМ NT-pro-BNP имел низкую

диагностическую чувствительность и специфичность, повышая риск развития осложнений лишь в 1,2 раза.

Более высокую чувствительность к развитию неблагоприятных прогнозов имел  $ST_2$ . При его повышении в 1-е сутки риск развития неблагоприятного течения ИМ возрастал в 1,7 раза. При благоприятном течении ИМ содержание  $ST_2$  увеличивалось в 1,9 раза, а при неблагоприятном — в 3,7 раза относительно контроля (см. табл. 2). Повышенные уровни  $ST_2$  могут быть связаны с увеличением синтеза  $ST_2$  в КМЦ и фибробластах вследствие биомеханического напряжения [3, 12, 13].

$ST_2$  — член суперсемейства рецепторов интерлейкина-1 — существует в двух формах — трансмембранный рецептор ( $ST_2L$ ) и растворимый рецептор-ловушка ( $sST_2$ ). Лигандом  $ST_2$  является ИЛ-33, который способствует уменьшению процессов фиброобразования и гипертрофии в тканях, испытывающих механическую нагрузку. Умеренное увеличение концентрации  $ST_2$  носит, вероятно, защитный характер, что проявляется у больных с благоприятным течением заболевания [3, 8]. Однако при выраженном повышении уровня  $ST_2$  развиваются неблагоприятные эффекты. Известно, что трансмембранная форма защищает миокард от перегрузки, в то время как растворимая форма  $ST_2$  препятствует этому защитному механизму, связывая ИЛ-33, и блокирует его кардиопротекторное действие [3, 14]. Вероятно, увеличение концентрации  $ST_2$  при неблагоприятном течении ИМ связано с повышением содержания растворимой формы маркера, образующейся при повреждении КМЦ. 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  $ST_2$  [8, 15]. Увеличение концентрации стимулирующего фактора, по-видимому, обусловлено выраженной декомпенсацией гемодинамики и активацией провоспалительного статуса в условиях ишемии/реперфузии [7].

К 12-м суткам ИМ концентрация  $ST_2$  снижалась до контрольных значений, при этом стирались различия между группами пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом ИМ. Динамика изменений  $ST_2$  отчасти похожа на динамику С-реактивного белка (СРБ): 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. Эти результаты согласуются с данными исследования Е. Weinberg и соавт. [16], выполненного на экспериментальной модели ИМ (*in vivo*) у мышей линии

C57/BL6J. Путем перевязки коронарной артерии показано, что максимальная индукция транскрипции  $ST_2$  в КМЦ происходит через 2 ч, сохраняется в течение 9 ч и затем через 15 ч снижается.

По данным зарубежных исследований, пороговый уровень  $ST_2$  у пациентов с ХСН составляет 35 нг/мл, выше которого резко повышается риск смерти в течение 1 года [8, 9, 13]. Эти результаты аналогичны данным Р. Kohli и соавт. [9], которые показали, что высокий уровень  $ST_2$  (>35 нг/мл) у пациентов с острым коронарным синдромом прогнозировал в 3 раза более высокий риск смерти от ССЗ и развития сердечной недостаточности (СН) в течение 30 дней и 1 года. Представляло интерес изучение подобной закономерности на когорте пациентов с ИМ. В нашей работе неблагоприятные исходы раннего периода ИМ не ассоциировались с уровнем  $ST_2$  выше 35 нг/мл, поскольку осложнения имелись в группе пациентов с концентрацией маркера как ниже (15,5%), так и выше (55,4%) этой границы. Вероятно, определяющее значение имеет не только уровень  $ST_2$ , но и наличие других факторов, в частности увеличение концентрации NT-pro-BNP. Действительно, сочетанное использование этих двух маркеров существенно повышало диагностическую чувствительность и специфичность прогнозирования риска развития неблагоприятного течения. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования М. Sabatine и соавт. [13], в котором неблагоприятный исход в течение 30 сут наблюдения отмечался при высоких уровнях обоих маркеров (риск смерти или развития СН в 6,5 раза выше). При построении ROC-кривой, в которой использовали уровни NT-pro-BNP и  $ST_2$ , прогнозирование сочетанной смертности от ССЗ или СН значительно улучшилось (AUC 0,78 при 95% ДИ от 0,74 до 0,83;  $p=0,0025$ ).

## Заключение

Таким образом, более чувствительным показателем течения госпитального периода ИМ является концентрация  $ST_2$  по сравнению с традиционным NT-pro-BNP. Увеличение концентрации  $ST_2$  в 1-е сутки сопровождается неблагоприятным течением госпитального периода ИМ: прогрессирующей стенокардией, нарушениями ритма сердца, рецидивами ИМ и клиническими проявлениями ОСН (II–IV класс по Killip). Диагностическая чувствительность  $ST_2$  возрастает при комбинировании с NT-pro-BNP.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

- Opie L, Commerford P, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodeling. *Controvers. Cardiol.* 2006;367:33-44. doi:10.1016/s0140-6736(06)68074-4.
- Gravning J, Smedsrud MK, Omland T, Eek C, Skulstad H, Aaberge L, Bendz B, Kjekshus J, Morkrid L, Edvardsen T. Sensitive troponin assays and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in acute coronary syndrome: prediction of significant coronary lesions and long-term prognosis. *Am Heart J.* 2013;165(5):716-724. doi:10.1016/j.ahj.2013.02.008.
- Ciccone MM, Cortese F, Gesualdo M, Riccardi R, Di Nunzio D, Moncelli M, Iacoviello M, Scicchitano PA. Novel Cardiac Bio-Marker: ST2: A Review. *Molecules.* 2013;18;15314-15328. doi:10.3390/molecules181215314.
- Барбараш О.Л., Усольцева Е.Н., Шафранская К.С., Зыков М.В., Груздева О.В., Поликутина О.М., Кашталап В.В. Воз-

- возможность использования n-терминального фрагмента мозгового натрий-уретического пропептида как маркера мультифокального атеросклероза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2012;3(95):12-18.
5. Maries L, Manitiu 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):286-289.  
doi:10.5830/CVJA-2013-055.
  6. Chackerian AA, Oldham ER, Murphy EE, Schmitz J, Pflanz S, Kastelein RA. IL-1 receptor accessory protein and ST2 comprise the IL-33 receptor complex. *J Immunol*. 2007;179(4):2551-2555.  
doi:10.4049/jimmunol.179.4.2551.
  7. Felker GM, Fiuzat M, Thompson V, Shaw LK, Neely ML, Adams KF, Whellan DJ, Donahue MP, Ahmad T, Kitzman DW, Pina IL, Zannad F, Kraus WE, O'Connor CM. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure association with functional capacity and long-term outcomes. *Circulation: Heart Fail*. 2013;6:1172-1179.  
doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000207.
  8. Shimp M, Morrow DA, Weinberg EO, Sabatine MS, Murphy SA, Antman EM, Lee RT. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:2186-2190.  
doi:10.1161/01.cir.0000127958.21003.5a.
  9. Kohli P, Bonaca MP, Kakkar R, Kudinova AY, Scirica BM, Sabatine MS, Murphy SA, Braunwald E, Lee RT, Morrow DA. Role of ST2 in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome in the MERLIN-TIMI 36 Trial. *Clin Chem*. 2012;58(1):257-266.  
doi:10.1373/clinchem.2011.173369.
  10. He Q, Wang D, Yang X, Carretero OA, LaPointe MC. Inducible regulation of human brain natriuretic peptide promoter in transgenic mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280:368-376.
  11. Mathewkutty S, Sethi SS, Aneja A, Shah K, Iyengar RL, Hermann L, Khakimov S, Razzouk L, Esquitin R, Vedanthan R, Benjamin TA, Grace M, Nisenbaum R, Ramanathan K, Ramanathan L, Chesebro J, Farkouh ME. Biomarkers after risk stratification in acute chest pain (from the BRIC Study). *Am J Cardiol*. 2013;111(4):493-498.  
doi:10.1016/j.amjcard.2012.10.032.
  12. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7:827-840.  
doi:10.1038/nrd2660.
  13. Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, MacGillivray C, Guo W, Bode C, Rifai N, Cannon CP, Gerszten RE, Lee RT. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117:1936-1944.  
doi:10.1161/circulationaha.107.728022.
  14. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie ANJ, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest*. 2007;117:1538-1549.  
doi:10.1172/jci30634
  15. Каретникова В.Н., Груздева О.В., Барбараш О.Л. Роль маркеров воспаления в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента st в сочетании с нарушениями углеводного обмена. *Кардиология*. 2012;52(8):20-26.
  16. Weinberg EO, Shimp M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD, Rouleau JL, Lee RT. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106:2961-2966.  
doi:10.1161/01.cir.0000038705.69871.d9.

Поступила 13.05.2015