

Отдаленные сердечно-сосудистые события в зависимости от биомаркерного профиля у пациентов с инфарктом миокарда

Хамитова А. Ф.¹, Загидуллин Ш. З.¹, Лакман И. Р.², Гареева Д. Ф.¹, Загидуллин Н. Ш.^{1,2}

Острый коронарный синдром (ОКС) и его осложнения являются одной из основных причин смертности и инвалидизации в мире. Появление “новых” биомаркеров, таких как ST2, NT-proBNP и Pentraxin-3 (Ptx-3) предоставляют больше возможностей в диагностике заболеваний и в оценке прогноза их развития.

Цель. Изучение стандартных и “новых” биомаркеров при разных вариантах инфаркта миокарда (ИМ) и определение их взаимосвязи с отдаленными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями через 1 год после ИМ.

Материал и методы. У 180 пациентов, перенесших ИМ (61,4±1,7 лет), определяли уровень стандартных и “новых” (ST2, NT-proBNP, Ptx-3) биомаркеров в группах с Q/не-Q, с подъемом и без подъема сегмента ST, и через 1 год (384,3±21,2 дней) определялись конечные точки исследования (ИМ, инсульты, повторные госпитализации и сердечно-сосудистая смертность).

Результаты. Пациенты с Q-ИМ и ИМ с подъемом ST имели более высокий риск развития всех неблагоприятных сердечно-сосудистых событий ($p < 0,05$). Ptx-3 >43,9 нг/мл являлся фактором риска смертельного исхода (чувствительность 70,0%, специфичность 52,9%), а более 125,9±0,062 нг/мл (74,1% и 44,1%) — повторного ИМ.

Заключение. Биомаркеры NT-proBNP, ST2 и Ptx-3 продемонстрировали прогностическую значимость в диагностике отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(3):24–31

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-24-31>

Ключевые слова: инфаркт миокарда, отдаленный прогноз, стимулирующий фактор роста ST2, N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), пентраксин-3 (Pentaxin-3).

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Выполнены при поддержке гранта “Умник Хелснет НТИ” следующие работы: дизайн, сбор информации, анализ и интерпретация данных, построение статистических моделей.

Благодарности: зав. отделением кардиологии ГКБ № 21 д.м.н. Тулбаеву Э.Л., студенту 5 курса БГМУ Дождеву С.С., аспиранту УГАТУ Ахметвалееву Р.Р.

¹ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа; ²Уфимский государственный авиационный технический университет, Уфа, Россия.

Хамитова А.Ф. — аспирант II года очного обучения кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7496-7172, Загидуллин Ш.З. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7249-3364, Лакман И.Р. — к.тех.н., доцент кафедры вычислительной математики и кибернетики, ORCID: 0000-0001-9876-9202, Гареева Д.Ф. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-1874-8661, Загидуллин Н.Ш.* — д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): znaufal@mail.ru

AUC — площадь под кривой, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, Ptx-3 — пентраксин-3, ROC — receiver operating characteristic, CLARITY-TIMI — Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy — Thrombolysis in Myocardial Infarction, ACT — аспарата-минотрансфераза, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КАГ — коронароангиография, КФК МВ — креатинфосфокиназа МВ фракция, ЛЖ — левый желудочек, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СН — сердечная недостаточность, СД — сахарный диабет, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХС — холестерин, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 24.08.2018

Рецензия получена 14.10.2018

Принята к публикации 29.11.2018



Analysis of distant cardiovascular events depending on the biomarker profile in patients with myocardial infarction

Khamitova A. F.¹, Zagidullin Sh. Z.¹, Lakman I. R.², Gareeva D. F.¹, Zagidullin N. Sh.^{1,2}

Acute coronary syndrome (ACS) and its complications is one of the main reasons of mortality and invalidation in the world. New biomarkers, such as ST2, NT-proBNP and Pentraxin-3 (Ptx-3) present much more opportunities in the diagnostics of diseases and risk of its development.

Aim. To investigate standards and “new” biomarkers in different variants of MI and cardiovascular events in 1 year after MI.

Material and methods. In 180 patients with MI (61,4±1,7 years) we determined the serum concentration of standard and “new” (ST2, NT-proBNP, Ptx-3) biomarkers in groups with Q/non-Q, STEMI and NSTEMI and the endpoints (MI, strokes, repeated hospitalizations and sudden deaths) in 1 year (384,3±21,2 days) after MI.

Results. Patients with Q-MI and STEMI had higher risk of unfavorable cardiovascular events ($p < 0,05$). Ptx-3 >43,9 ng/ml was shown to be risk factor for sudden death (sensitivity 70,0%, specificity 52,9%), and >125,9±0,06 ng/ml (74,1% and 44,1%) — of recurrent MI.

Conclusion. NT-proBNP, ST2 and Ptx-3 showed prognostic value in the diagnostics of unfavorable cardiovascular endpoints.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(3):24–31

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-24-31>

Key words: myocardial infarction, long-term prognosis, stimulating growth factor ST2, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), Pentraxin-3 (Ptx-3).

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. The following works were carried out with the support of the grant of the “Umnik Helsnet NTI”: design, information collection, analysis and interpretation of data, construction of statistical models.

Acknowledgments: Head of cardiology department of Clinical Hospital № 21, MD Tulbaev E. L., fifth-year student of the Belarusian State Medical University Dozhdev S. S., postgraduate student of Ufa State Aviation Technical University Akhmetvaleev R. R.

¹Bashkir state Medical University, Ufa; ²Ufa State Aviation University, Ufa, Russia.

Khamitova A.F. ORCID: 0000-0002-7496-7172, Zagidullin Sh. Z. ORCID: 0000-0002-7249-3364, Lakman I.R. ORCID: 0000-0001-9876-9202, Gareeva D.F. ORCID: 0000-0002-1874-8661, Zagidullin N.Sh. ORCID: 0000-0003-2386-6707.

Received: 24.08.2018 Revision Received: 14.10.2018 Accepted: 29.11.2018

Одной из основных проблем современной кардиологии и здравоохранения в целом является ишемическая болезнь сердца (ИБС) и основной причиной госпитализации при ИБС является развитие острого коронарного синдрома (ОКС) [1]. Важнейшей задачей при установлении ОКС является определение долгосрочного прогноза пациента, что необходимо для выбора тактики лечения, сроков пребывания пациента в стационаре, разработки индивидуальных программ реабилитации и вторичной профилактики. Пациенты с ОКС имеют повышенный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как повторный инфаркт миокарда (ИМ), инсульты и внезапная смерть как при госпитализации, так и в последующем периоде. Стратификация рисков при ОКС в настоящее время несовершенна и в связи с этим ведется поиск новых маркеров, в том числе лабораторных, имеющих высокую прогностическую ценность, для решения вышеуказанных задач у пациентов как в периоды ОКС, так и после его разрешения. Уровень кардиоспецифических биомаркеров коррелирует с тяжестью события, отражает динамику заболевания и эффективность проводимой терапии. Наряду с классическими биомаркерами, такими как креатинфосфокиназа-МВ фракция (КФК-МВ), аспартатаминотрансфераза (АСТ) и проч. но вошедшими в клиническую практику тропонинами Т и I, появились “новые” сывороточные биомаркеры, такие как ST2, NT-proBNP и Pentraxin-3 (Ptx-3), которые определяют механизмы повреждения ткани миокарда.

ST2, стимулирующий фактор роста, является членом семейства рецепторов интерлейкина-1. Повышение его концентрации в крови указывает на высокий риск развития неблагоприятных исходов у пациентов с ИМ и сердечной недостаточностью [2, 3]. Pentraxin-3 (Ptx-3) относится к суперсемейству пентраксинов. Повышение Ptx-3 характерно для пациентов с ИБС, в том числе при ОКС, а его высокие плазменные уровни являются предикторами неблагоприятных клинических исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Повышение уровня Ptx-3 в периферической крови ассоциируется с наличием диастолической дисфункции у пациентов как с признаками ХСН, так и с сохранённой фракцией выброса левого желудочка [4]. NT-proBNP является пептидным гормоном, секретировавшимся в ответ на растяжение кардиомиоцитов из-за повышенного давления или объема. Определение его уровня является надёжным скрининговым тестом для диагностики ХСН, стратификации риска ее развития и определения прогноза. Кроме того, NT-proBNP является важным маркером в оценке проводимой терапии.

Высокий уровень NT-proBNP является прогностическим фактором, указывающим на повышенный риск внезапной смерти, рецидива ИМ или развития ХСН не только у больных с ИМ, но и у пациентов с нестабильной стенокардией [5]. Мультимаркерный анализ при ОКС является весьма эффективным для прогностической эффективности оценки развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и лучшего контроля состояния пациентов.

Цель исследования: изучить стандартные и “новые” биомаркеры при разных вариантах ИМ и определить их взаимосвязь с отдалёнными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями через 1 год после ИМ.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе отделений реанимации, кардиологии и интенсивной терапии ГБУЗ РБ ГKB № 21 г. Уфы. Было исследовано 180 пациентов ($61,4 \pm 1,7$ лет), которые госпитализировались с диагнозом “ОКС” и в последующем был верифицирован ИМ. Верификацию диагноза проводили по клиническим, электрокардиографическим (ЭКГ), эхокардиографическим (ЭхоКГ), лабораторным и рентгенохирургическим методам исследования. Терапия ОКС проводилась в соответствии с современными клиническими рекомендациями.

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- диагноз ОКС при поступлении устанавливали согласно рекомендациям ВНОК (РКО): наличие болевого синдрома ангинозного характера за грудной продолжительностью 20 мин и более; подъем сегмента ST на 0,1 мВт 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;
- информированное согласие.

Критерии не включения:

- более 3 дней с момента развития ОКС,
- врожденные и приобретенные пороки сердца,
- нарушения проводимости сердца — синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада II и III степеней,
- хроническая болезнь почек 2а и более степеней тяжести,
- тромбоз легочной артерии и злокачественные новообразования в анамнезе,
- хроническая обструктивная болезнь легких и другие заболевания органов дыхания,
- острые инфекционные заболевания и обострение хронических заболеваний на момент включения в исследование,

Таблица 1

Характеристика пациентов в группе

Параметр	Значение
n	(n=180)
Возраст, лет	61,4±1,7
Пол, м/ж	136/44
КАГ, n (%)	132 (73,3%)
Тромболизис, n (%)	26 (14,4%)
Пораженные коронарные артерии:	
ПМЖА	51 (38,6%)
ОА	12 (9,1%)
ПКА	48 (36,4%)
ЛКА	1 (0,76%)
Краевая ветвь	2 (1,5%)
Многососудистое	18 (13,6%)
ИМ в анамнезе, n	42 (23,0±0,7)
Курение, n	28 (16,0%)
Сахарный диабет в анамнезе, n (%)	31 (17,0%)
Наличие АГ, n (%)	167 (92,0%)
ФВ ЛЖ по Тейхольцу, (%)	53,35±0,62
ХС, ммоль/л	5,37±0,34
ЛПНП, ммоль/л	3,37±0,2
ЛПВП, ммоль/л	1,28±0,06
ТГ, ммоль/л	1,7±0,01
Тропонин I, нг/мл	1477,0±4,7
АСТ, ммоль/л	97,5±20,9
АЛТ, ммоль/л	58,35±3,92
КФК МВ, ммоль/л	104,3±4,7

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, КАГ — коронароангиография, КФК МВ — креатинфосфокиназа МВ фракция, ЛКА — левая коронарная артерия, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ТГ — триглицериды, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХС — холестерин.

— беременность, ранний послеродовой период, период лактации.

При поступлении пациентов в стационар осуществлялся забор крови, которая центрифугировалась, и полученная сыворотка замораживалась. Определение концентрации биомаркеров NT-proBNP, ST2 и Ptx-3 проводили иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирм Critical diagnostics (США), Biomedica (Словакия) и Hycult biotech (США), соответственно. Период последующего наблюдения за пациентами составил в среднем 384,3±21,2 дней. Посредством программы “ПроМед”, телефонных контактов и личных встреч определялись первичные конечные точки исследования: повторный ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть и госпитализации в связи с ухудшением течения ИБС.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской Декларации. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России и ГБУЗ РБ ГКБ № 21 г. Уфы. До включения в исследование

Таблица 2

Параметры биомаркеров в группе

Параметр	Норма	Значение
n		180
NT-proBNP, пг/мл	0-200	1273,17±25,4
ST2, нг/мл	мужчины — 8,5-49,3, женщины — 7,1-33,5	56,9±2,5
Ptx-3, нг/мл	отсутствуют	167,7±6,5
Тропонин I, нг/мл	до 0,1	1477,0±1033

у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Данные представлены в виде средних значений (M), и ошибки средней квадратичной (m). В качестве статистических критериев для определения различий в подгруппах использовался критерий Манна-Уитни как имеющий наибольшую статистическую мощность среди непараметрических тестов при малых объемах выборок. Качественные признаки анализировались с помощью стандартного статистического критерия Хи-квадрат. Для оценки прогностического значения показателей определялись площади под ROC-кривой (AUC), пороговые значения рассчитывались с использованием ROC-кривых. Статистически значимым считалось значение при уровне значимости p<0,05. Статистическая обработка проводилась с применением пакета прикладных программ SPSS 21 и MedCalc 8.2.0.3.

При поддержке гранта “Умник Хелснет НТИ” выполнены следующие фрагменты работы: дизайн, сбор информации, построение статистических моделей, анализ и интерпретация данных.

Результаты

В общей выборке пациентов преобладали мужчины (n=136) над женщинами (n=44). Из сопутствующих заболеваний встречались артериальная гипертензия (АГ, n=167; 92%), ИМ (42; 23%), сахарный диабет (СД, 31; 17%). На протяжении всего наблюдения в стационаре проводилась стандартная терапия при ИМ, чрескожное вмешательство (ЧКВ) на инфаркт-зависимой артерии применялось у 132 (73,3%) пациентов, а при наличии противопоказаний — тромболитическая терапия (ТЛТ) — 26 (14,4%). ST2, NT-proBNP, Ptx-3 оценивались через 3 дня после поступления в стационар. В таблице 1 представлена характеристика пациентов в группе.

При проведении статистической обработки получены средние значения исследуемых нами биомаркеров, данные результаты и нормальные показатели представлены в таблице 2. В настоящее время нормативные показатели для Ptx-3 не разработаны. Все значения при ИМ в общей группе были повышены в несколько раз, в особенности тропонина I.

За период последующего наблюдения (384,3±21,2 дней) летальный исход был зарегистрирован у 22

Таблица 3

Характеристика пациентов в группах
в зависимости от Q/не-Q ИМ

Параметр	Не-Q-ИМ	Q-ИМ	p
n	31	149	
Возраст, лет	61,25±3,94	61,44±1,92	0,9094
Пол, м/ж	19/12	117/32	0,0432*
ИМ в анамнезе, (%)	7 (22,6)	35 (23,5)	0,9113
ФВ, %	56,0±2,9	52,9±1,07	0,043*
ХС, ммоль/л	4,88±0,34	5,47±0,21	0,0275*
ЛПНП, ммоль/л	2,93±0,35	3,45±0,18	0,0415*
ЛПВП, ммоль/л	1,125±0,17	1,307±0,08	0,0694
Глюкоза, ммоль/л	6,65±0,82	7,44±0,65	0,5560
СД, n (%)	4 (12,9)	27 (18,12)	0,484
Тропонин, нг/мл	656,4±686,9	1629,2±472,5	0,0137*
КФК МВ, ммоль/л	78,2±25,9	109,4±15,3	0,065
АСТ, Ед/л	61,1±23,9	105,47±20,6	0,0008**
АЛТ, Ед/л	47,26±22,7	60,7±15,6	0,0208*
NT-proBNP, пг/мл	49,46±21,5	57,15±9,02	0,013*
ST2, нг/мл	154,2±37,8	170,83±18,57	0,06
Pentraxin-3, нг/мл	819,2±506,0	1349,998±254,8	0,125

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$.

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ИМ — инфаркт миокарда, КФК МВ — креатинфосфокиназа МВ фракция, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ХС — холестерин.

Таблица 4

Исходы в группах в зависимости от Q/не-Q ИМ

	Все	Q-ИМ	Не-Q ИМ	p
n		33	147	
Умершие, n	22	20 (11,1%)	2 (1%)	$p < 0,001$
ИМ, n	32	29 (16%)	3 (1,6%)	$p < 0,001$
ОНМК, n	5	4 (2%)	1 (0,5%)	$p < 0,001$
Госпитализации, n	52	42 (23%)	10 (5,6%)	$p < 0,001$

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

пациентов, повторный ИМ — у 32, госпитализаций в связи с ухудшением течения ИБС — 52, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) — у 5. В ходе исследования все пациенты были разделены на несколько пар сравнения: в первой паре — по наличию/отсутствию подъема сегмента ST, во 2-й — патологического зубца Q, в 3-й и 4-й — по нормальным/выше нормальных показателям биомаркеров ST2 и NT-proBNP, соответственно.

В зависимости от Q/не-Q инфаркта миокарда. Число пациентов с Q-ИМ составило 149 человек (82,1%), а с не-Q ИМ — 31 человек (17,2%) — таблица 3. Для группы с Q-ИМ было характерно преобладание мужчин, высокий уровень общего холестерина (ХС) и липопротеидов низкой плотности

Таблица 5

Характеристика пациентов в группах
в зависимости от наличия подъема сегмента ST

Параметр	ИМбпST	ИМпST	p
n	33	147	
Возраст, лет	63,6±3,55	60,91±1,95	0,0107*
Пол, м/ж	18/15	112/29	0,1150
ИМ в анамнезе, %	8 (24,2)	34 (23,1)	0,024*
ФВ, %	56,72±2,02	52,76±1,15	0,041*
ХС, ммоль/л, среднее	5,045±0,31	5,45 ±0,22	0,7771
ЛПНП, ммоль/л	3,2±0,31	3,41±0,19	0,9420
ЛПВП, ммоль/л	1,23±0,18	1,29±0,08	0,5381
Глюкоза, ммоль/л	7,3±1,32	7,3±0,62	0,0191
СД, n (%)	8 (24,24)	23 (15,65)	0,067
Тропонин, нг/мл	732,3±823,21	1625,4±456,89	0,0744
АСТ, Ед/л	54,2±17,74	107,3±21,04	0,2110
АЛТ, Ед/л	33,62±8,92	63,9±16,30	0,0592
ST2, нг/мл	45,36±13,70	58,17±9,70	$< 0,0001^{**}$
Ptx-3, нг/мл	154,9±34,13	170,9±18,96	0,0675
NT-proBNP, пг/мл	883,3±379,49	1342,8±266,43	$< 0,0001^{**}$

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$.

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ИМ — инфаркт миокарда, КФК МВ — креатинфосфокиназа МВ фракция, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ХС — холестерин.

Таблица 6

Исходы в группах с ИМбпST/ИМпST

	n	ИМбпST	ИМпST	P
n	180	149	31	
Умершие, n	22	3 (1,6%)	19 (10,5%)	$p < 0,001$
ИМ, n	32	5 (2,7%)	27 (15%)	$p < 0,001$
ОНМК, n	5	2 (1,1%)	3 (1,6%)	$p = 0,009$
Госпитализации, n	52	8 (4,4%)	44 (24,4%)	$p < 0,001$

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

(ЛПНП) ($p = 0,0275$ и $p = 0,042$, соответственно) и значительно повышенные кардиоспецифические маркеры повреждения ($p < 0,05$). Уровни ST2 и Ptx-3 не различались достоверно между группами, однако NT-proBNP был выше в группе с Q-ИМ ($p = 0,013$).

В таблице 4 представлены конечные сердечно-сосудистые точки через 1 год. Частота конечных точек в группе с Q-ИМ достоверно выше (все $p < 0,001$): число умерших и с повторным ИМ было в 10 раз выше, а частота ОНМК и госпитализаций в связи с ухудшением течения ИБС — в 4 раза.

В зависимости от наличия/отсутствия подъема сегмента ST. Больные с ИМбпST были старше, чем в группе с ИМпST ($p = 0,011$). ИМ в анамнезе чаще определялся при ИМбпST ($p = 0,024$) — таблица 5. Для

Таблица 7

Характеристика пациентов в группах с нормальным/патологическим ST2

Параметр	ST2 в норме	ST2 выше нормы	p
n	84	96	
Возраст, лет	59,9±2,09	63,42±2,88	0,0107*
Пол, м/ж	68/16 (%)	68/28 (%)	0,0031
ИМ в анамнезе, (%)	16 (19,0)	26 (27,0)	0,8913
ХС, ммоль/л	5,32±0,21	5,44±0,35	0,7771
ЛНП, ммоль/л	3,35±0,20	3,41±0,29	0,9420
ЛВП, ммоль/л	1,29±0,08	1,26±0,12	0,5381
Глюкоза, ммоль/л	6,8±0,62	7,96±1	0,0191*
СД, n (%)	12 (14,3)	19 (19,7)	0,362
ФВ, %	54,16±1,28	52,56±1,71	0,0566
Тропонин, нг/мл	1554,56±639,5	1331,64±420,51	0,0744
АСТ, Ед/л	96,6±27	98,8±19,65	0,2110
АЛТ, Ед/л	53,7±19,74	64,9±17,01	0,0592
КФК МВ, ммоль/л	102,6±17,27	106,1±21,67	0,231
NT-proBNP, пг/мл	887,02±294,44	1778,61±399,19	0,0675
ST2, нг/мл	27,1±2,07	99,0±15,83	<0,0001**
Pentaxin-3, нг/мл	145,18±15,04	199,8±32,87	<0,0001**

Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,001.

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ИМ — инфаркт миокарда, КФК МВ — креатинфосфокиназа МВ фракция, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ХС — холестерин.

Таблица 8

Исходы в группе с нормальным/патологическим ST2

	Все	ST2 в норме	ST2 выше нормы	p
n	180	84	96	
Умершие, n	22	6 (3,3%)	16 (8,9%)	0,052
ИМ, n	32	15 (8,3%)	17 (9,4%)	0,98
ОНМК, n	5	1 (0,5%)	4 (2,2%)	0,226
Госпитализации, n	52	23 (12,7%)	29 (16,1%)	0,0387

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

группы ИМбпST характерны отсутствие достоверных различий по стандартным маркерам и факторам риска. В группе с ИМпST достоверно были выше значения ST2 и NT-proBNP (в обоих случаях p<0,001).

В таблице 6 представлены неблагоприятные сердечно-сосудистые точки в данных группах через 1 год. Частота изученных конечных точек была достоверно выше в группе с ИМпST: умершие (10,5% против 1,6%, p<0,001), повторный ИМ (15% против 2,7%, p<0,001), госпитализация (24,4% против 4,4%, p<0,001), ОНМК (1,6% против 1,1% p=0,009).

В зависимости от нормального/патологического ST2. Больные с высоким ST2 встречались чаще в более старшем возрасте (p=0,01) и достоверно чаще у женщин (p=0,0031) — таблица 7. Распределение

Таблица 9

Профиль пациентов в группах с нормальным/патологическим NTproBNP

Параметр	NTproBNP в норме	NTproBNP больше нормы	p
n	71	109	
Возраст, лет	55,94±2,16	64,98±2,24	<0,001***
Пол, м/ж	63/8	73/36	0,0009**
ИМ в анамнезе	12 (16,9)	30 (27,5)	0,0996
ФВ, %	57,21±1,41	51,0±1,24	0,034*
ХС, ммоль/л	5,56±0,31	5,25±0,24	0,1175
ЛПНП, ммоль/л	3,52±2,58	3,27±0,22	0,1756
ЛПВП, ммоль/л	1,28±0,13	1,28±0,08	0,6418
Глюкоза, ммоль/л	6,34±0,59	7,93±0,82	0,0146*
СД, n (%)	7 (9,84)	24 (22,01)	0,035*
Тропонин, нг/мл	1066,54±554,68	1719,06±572,42	0,1085
КФК МВ	75,0±15,3	123,1±19,18	0,029*
АСТ, Ед/л	63,39±11,24	119,83±27,61	<0,001***
АЛТ, Ед/л	43,69±8,13	67,98±21,52	0,0851
NT-proBNP, пг/мл	55,26±11,88	2042,39±297,89	0,0164*
ST2, нг/мл	42,07±7,35	64,77±12,64	0,002**
Ptx-3, нг/мл	134,85±14,33	189,53±25,16	<0,001***

Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001.

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ИМ — инфаркт миокарда, КФК МВ — креатинфосфокиназа МВ фракция, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ХС — холестерин.

Таблица 10

Исходы в группах с нормальным/патологическим NTproBNP

	Все	NTproBNP>	NTproBNP в норме	p
n		109	71	
Умершие, n	22	20 (11,1%)	2 (1,1%)	0,002**
ИМ, n	32	22 (12,2%)	10 (5,5%)	0,296
ОНМК, n	5	3 (1,6%)	2 (1,1%)	0,972
Госпитализации, n	52	30 (16,6%)	22 (12,2%)	0,956

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

пациентов в данной группе было примерно одинаковым (96 с патологическим ST и 84 — с нормальным). Достоверных различий в группах по остальным параметрам не было выявлено, кроме различий в уровне глюкозы (p<0,001) и “новых” биомаркеров — ST2 (p<0,001) и Ptx-3 (p<0,001).

Проведён анализ отдалённых неблагоприятных сердечно-сосудистых точек через 1 год в зависимости от концентрации ST2 в крови (табл. 8). Отмечена тенденция к повышению всех рассматриваемых точек в группе с патологическим ST2 (p>0,005).

В зависимости от нормального/патологического значения NT-proBNP. В группе с повышенным NT-proBNP пациенты были значительно старше, чем

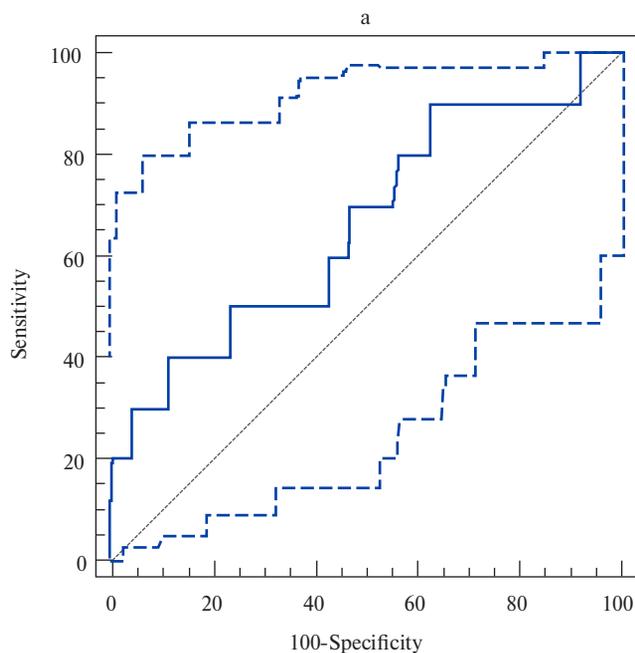


Рис. 1. Определение точки отсечения по Ptx-3 по выживаемости через 1 год после ИМ (>43,9 нг/мл, чувствительность 70,0%, специфичность 52,9%, имели AUC 0,66 с 95% ДИ: 0,586-0,729; $p=0,001$).

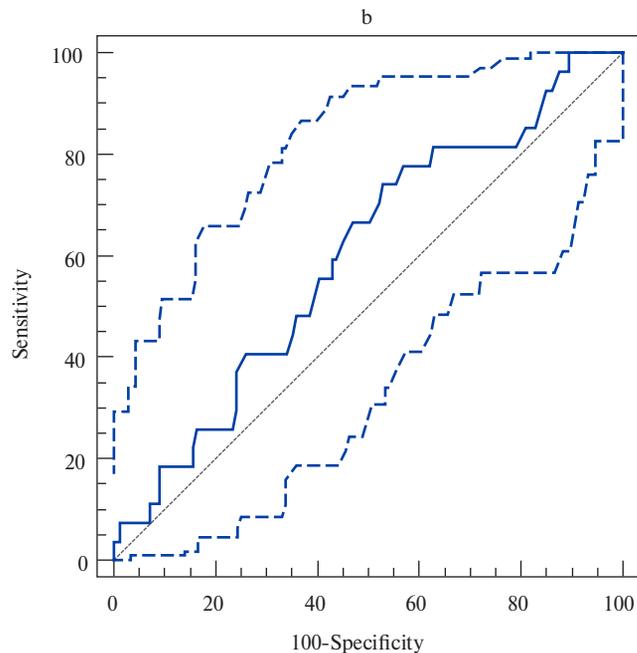


Рис. 2. ROC-анализ для определения точки отсечения по Ptx-3 по риску развития повторного ИМ через 1 год после ИМ (>125,9±0,062 нг/мл, чувствительность 74,1%, специфичность 44,1%; AUC 0,598 с 95% ДИ: 0,522-0,67; $p=0,113$).

в группе с нормальным показателем (55,94 против 64,98 лет, соответственно, $p<0,001$), и чаще повышение встречалось у женщин (табл. 9). Глюкоза была выше в группе с NT-proBNP ($p=0,015$), что соответствует разнице в частоте встречаемости частоте СД между группами ($p=0,035$). Если среди “стандартных” биомаркеров только АСТ был больше в группе высокого NT-proBNP, то все 3 “новых” биомаркера достоверно отличались между собой ($p<0,05$).

В таблице 10 представлены результаты анализа отдалённых конечных точек в зависимости от показателей данного биомаркера. Количество пациентов с повышенным уровнем NT-proBNP больше ($n=109$), при этом частота встречаемости конечных сердечно-сосудистых точек в этой группе выше, чем в группе, где NT-proBNP был в норме, однако достоверно частота конечных точек различалась только по показателю смертности (11,1% против 1,1%, $p=0,002$).

Поскольку нормативные показатели для Ptx-3 не разработаны, то в ходе нашего исследования был проведён ROC-анализ для Ptx-3 в отношении выживаемости, где определили пороговое значение >43,9 нг/мл (чувствительность 70,0%, специфичность 52,9%; AUC 0,66; 95% ДИ 0,586-0,729, $p=0,001$) — рисунок 1.

Аналогичным образом была определена точка отсечения по риску развития повторного ИМ (рис. 2). Она оказалась >125,9±0,062 нг/мл, чувствительность 74,1%, специфичность 44,1%; AUC 0,598 с 95% ДИ: 0,522-0,670; $p=0,113$).

Обсуждение

Для рациональной стратификации риска у пациентов с перенесенным ИМ и получения дополнительной прогностической информации предлагается использовать в анализе два и более биомаркеров из различных патогенетических классов [6]. Большинство мультимаркерных подходов включает добавление новых перспективных биомаркеров к хорошо изученным факторам риска [7, 8].

В проведенном исследовании, наряду со стандартными биомаркерами, у 180 пациентов с ИМ было проанализировано прогностическое значение “новых” биомаркеров NT-proBNP (маркера миокардиального стресса), ST2 (маркера фиброза миокарда и ремоделирования) и Ptx-3 (маркера воспаления) в отношении развития сердечно-сосудистых событий через 1 год.

При сравнении групп с Q и не-Q ИМ факторами риска развития Q-ИМ оказались мужской пол, высокий уровень ХС и ЛПНП. Также такие биомаркеры как тропонин, КФК МВ, АСТ, АЛТ и NTproBNP были достоверно выше при Q-ИМ ($p<0,001$). Q-инфаркт миокарда характеризуется большим объемом и площадью повреждения миокарда, что уменьшает сократительную способность миокарда левого желудочка (ФВ ЛЖ меньше при Q-ИМ, $p=0,041$), увеличивает скорость развития сердечной недостаточности, риска развития фибрилляции желудочков [9] и, как было показано в нашем исследовании, приводит к увеличению частоты повторных ИМ, госпитализаций и смерти через 1 год (все $p<0,001$).

В группе с ИМпST по сравнению с группой ИМбпST более значимы оказались следующие факторы риска: высокий уровень глюкозы и наличие СД, высокая концентрация ST2 и NT-proBNP. Поскольку подъем сегмента ST характерен для более раннего периода развития ИМ, предполагается, что уровни данных маркеров связаны с процессами воспаления и развития эндотелиальной дисфункции, что способствует как развитию внутрикoronарного тромбоза, так и его дестабилизации. Это, в свою очередь, приводит к развитию ИМ, причем чаще всего трансмурального, который характеризуется на ЭКГ появлением зубца Q [9]. Соответственно, нами были получены сходные результаты по исходам с группой с Q-ИМ: достоверное повышение частоты смерти, повторного ИМ и госпитализаций (все $p < 0,01$).

В исследовании Shimpo M, et al. (2004) у пациентов с ИМсST и пациенты с более высоким уровнем ST2 в сыворотке крови показали статистически значимый, более высокий риск смерти или развития застойной сердечной недостаточности от ИМ в течение 30 дней (ОШ=1,77, 95% ДИ 1,01-3,12, $p=0,047$) [10]. В нашем исследовании в подгруппе с патологическим ST2 по сравнению с нормальными значимыми оказались факторы большего возраста, мужского пола, наличия СД, высокого уровня глюкозы и Ptx-3. Известно, что трансмембранная форма ST2 защищает миокард от перегрузки, в то время как растворимая форма ST2 препятствует этому защитному механизму, связывая интерлейкин-33, и блокирует его кардиопротекторное действие [11]. В работе Bayes-Genis A, et al. (2015), в которую были включены 1015 пациентов с ХСН преимущественно ишемической этиологии и со сниженной ФВ ЛЖ, ST2 продемонстрировал корреляцию с риском неблагоприятных событий у пациентов при различных концентрациях биомаркеров в сыворотке крови. Так, отношение рисков наступления смерти, основанное на концентрациях растворимого ST2, в верхнем терциле NT-proBNP составило 1,22 (95% ДИ: 1,08-1,37; $p=0,001$) и 2,02 — в нижнем NT-proBNP (95% ДИ: 1,61-2,52; $p=0,001$) [12]. В многоцентровом исследовании у амбулаторных пациентов с систолической ХСН, риск неблагоприятных исходов был выше при концентрациях ST2 $\geq 36,3$ нг/мл в сравнении с ST2 $< 22,3$ нг/мл (скорректированное отношение рисков составило 1,9 (95% ДИ: 1,3-2,9; $p=0,002$) [8]. В нашем исследовании высокий уровень ST2 показал слабый уровень корреляции с исследуемыми конечными точками ($p > 0,05$). Данный факт свидетельствует о том, что ST2 изолированно не может считаться фактором риска, что подтверждалось, в частности, в исследовании CLARITY-TIMI [13].

В группах с высоким NT-proBNP по сравнению с нормальным были также характерны больший

возраст, мужской пол, высокий уровень глюкозы, АСТ и всех изучаемых “новых” биомаркеров. NT-proBNP из всех конечных точек показал прогностическое значение только для смертности ($p=0,002$), а для остальных конечных точек была характерна тенденция к их повышению ($p > 0,05$). Как указано выше, отмечена низкая специфичность ST2 в отношении конечных точек после ИМ. Однако при совместном анализе ST2 с NT-proBNP прогностическая способность повысилась с 0,82 (95% ДИ 0,77-0,87) до 0,86 (95% ДИ 0,81-0,90, $p=0,017$). Комбинация ST2 с NT-proBNP достоверно улучшила точность стратификации риска [13]. Ку В, et al. (2012) также подтвердили значение ST2 как достоверного маркера риска при ХСН и улучшение прогностической оценки клинической шкалы риска в комбинации с NT-proBNP [8].

В настоящее время отсутствуют нормативные значения для Ptx-3 как фактора риска развития ОКС и прогностического фактора развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В нашем исследовании Ptx-3 более чем 43,9 нг/мл с чувствительностью 70,0% и специфичностью 52,9% предсказывало риск смерти в течение 1 года после ИМ. Точка отсечения для повторного ИМ оказалась значительно выше (125,9 \pm 0,062 нг/мл, чувствительность 74,1%, специфичность 44,1%). В ходе исследования Ehab K, et al. (2016) определялся уровень сывороточного Ptx-3 у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST. Пациенты с ИМ имели значительно более высокие уровни Ptx-3, чем в контрольной группе, и данный биомаркер был рекомендован как ранний маркер ОКС. При этом точка отсечения составила 4,35 нг/мл, что значительно меньше, чем в нашем исследовании, что возможно объясняется определением точек отсечения для событий в отдаленном периоде [14].

Заключение

Таким образом, был изучен биомаркерный профиль пациентов, перенесших ИМ, и отслежены отдаленные неблагоприятные сердечно-сосудистые события через 1 год. Группы пациентов с Q-ИМ и ИМпST имели достоверно более высокую частоту неблагоприятных событий (ИМ, инсультов, смертей и госпитализаций), чем с не-Q и ИМбпST, соответственно. При сравнении групп с высоким и нормальным ST2 конечные точки не различались ($p > 0,05$), а в группе с высоким и нормальным ST2 достоверно различалась частота внезапной смерти ($p=0,002$). Пороговое значение Ptx-3 $> 43,9$ нг/мл было предиктором смертельного исхода с чувствительностью 70,0% и специфичностью 52,9%, а более 125,9 \pm 0,062 нг/мл (74,1 и 44,1%) — более высокий риск развития ИМ. Биомаркеры NT-proBNP, ST2 и Ptx-3 продемонстрировали значимость в определении развития при однолетнем анализе после ИМ.

Благодарности. Выражаем благодарность зав. отделением кардиологии ГБУЗ РБ ГКБ № 21 г. Уфа д.м.н. Тулбаеву Э.Л., студенту 5 курса БГМУ Дождеву С.С., аспиранту УГАТУ Ахметвалееву Р.Р.

Финансирование. Выполнены при поддержке гранта “Умник Хелснет НТИ” следующие работы:

дизайн, сбор информации, анализ и интерпретация данных, построение статистических моделей.

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

Литература/References

1. The Demographic Yearbook of Russia. 2017: Statistical compilation/Rosstat. Moscow. 2017 pp.100-12. (In Russ.) Демографический ежегодник России. 2017: Статистический сборник/Росстат. Москва. 2017. сс.100-12.
2. Jenkins WS, Roger VL, Jaffe AS. Prognostic Value of Soluble ST2 After Myocardial Infarction: A Community Perspective. *Am J Med.* 2017;130(9):1112.e9-1112.e15. doi:10.1016/j.amjmed.2017.02.034.
3. Lupón J, de Antonio M, Galán A. Combined use of the novel biomarkers high-sensitivity troponin T and ST2 for heart failure risk stratification vs conventional assessment. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(3):234-43. doi:10.1016/j.mayocp.2012.09.016.
4. Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, et al. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(7):861-9. doi:10.1016/j.jacc.2010.10.018.
5. Magnussen C, Blankenberg S. Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance. *J Intern Med.* 2018;283(6):530-43. doi:10.1111/joim.12756.
6. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1(1):1-20. doi:10.1016/j.jchf.2012.10.002.
7. Bayes-Genis A, Richards AM, Maisel AS, et al. Multimarker testing with ST2 in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2015;115(7 Suppl):76B-80B. doi:10.1016/j.amjcard.2015.01.045.
8. Ky B, French B, Levy WC, et al. Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2012;5(2):183-90. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.965020.
9. Editorial article. The third universal definition of myocardial infarction. *Russ J Cardiol.* 2013; (2s1): 3-16. (In Russ.) Редакционная статья. Третье универсальное определение инфаркта миокарда. Российский кардиологический журнал. 2013;(2s1):3-16. doi:10.15829/1560-4071-2013-2s1-3-16.
10. Shimpo M, Morrow DA, Weinberg EO, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004;109:2186-90. doi:10.1161/01.CIR.0000127958.21003.5A.
11. Villacorta H, Maisel AS. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(2):145-52. doi:10.5935/abc.20150151.
12. Bayes-Genis A, Januzzi JL, Gaggin HK, et al. ST2 pathogenetic profile in ambulatory heart failure patients. *J Card Fail.* 2015;21(4):355-61. doi:10.1016/j.cardfail.2014.10.014.
13. Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, et al. 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(15):1936-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728022.
14. Ehab KEI, Melegya EA, Badrb A, et al. Pentraxin 3 genotyping in relation to serum levels of pentraxin 3 in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Clinical Trials and Regulatory Science in Cardiology.* 2016;13:6-13. doi:10.1016/j.ctrsc.2015.11.002.