

Прогностическая значимость комбинации новых биомаркеров в долгосрочной стратификации неблагоприятных исходов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента STГареева Д. Ф.¹, Хамитова А. Ф.¹, Лакман И. А.², Ронжин Р. П.², Зулкарнеев Р. Х.^{1,2}, Плотникова М. Р.¹, Тулбаев Э. Л.¹, Мотлох Л. Д.³, Загидуллин Н. Ш.^{1,2}

Мультимаркерный подход для оценки прогноза пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнСТ) является многообещающей стратегией.

Цель. Оценка прогностической возможности биомаркеров (растворимая форма стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (sST2), пентраксин 3 (Ptx-3) и N-терминальный пропептид натрийуретического гормона (NT-proBNP)) в стратификации риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) через 2 года наблюдения (Follow-up, FU) после ИМнСТ.

Материал и методы. У 154 пациентов с ИМнСТ при поступлении в стационар в сыворотке крови были определены концентрации биомаркеров NT-proBNP, sST2 и Ptx-3. В течение 2-летнего FU (734,2±61,2 дней) концентрации биомаркеров коррелировали с риском комбинированной конечной точки (инфаркт миокарда (ИМ) + инсульт + сердечно-сосудистая госпитализация + сердечно-сосудистая смерть).

Результаты. При анализе за 2-летний период СССР наблюдались у 81 пациента (55,1%; сердечно-сосудистая смерть: n=33 (22,1%), повторный ИМ: n=28 (18,8%), инсульт: n=8 (5,4%), госпитализации по причине сердечно-сосудистых заболеваний, отличной от ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти: n=12 (8,2%)). NT-proBNP (отношение рисков (ОР) =1,19, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,018-1,32, p<0,001) и sST2 (ОР =1,000013, 95% ДИ 1,00-1,001, p=0,007) коррелировали с СССР в отличие от Ptx-3 (ОР =1,178, 95% ДИ 0,798-1,73, p=0,434). Наиболее точный прогноз СССР был показан для модели с тремя биомаркерами (AIC=831, BIC=843, LR=12,45, p=0,033).

Заключение. После ИМнСТ, NT-proBNP и sST2, но не Ptx-3, предсказывали СССР, в то время как 3-маркерный анализ показал более высокую точность по сравнению с одно- и двухмаркерным.

Ключевые слова: ИМнСТ, сердечно-сосудистые события, сердечно-сосудистая смерть, стратификация риска, sST2, NT-proBNP, пентраксин-3.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, Россия; ²ФГБОУ ВО Уфимский авиационно-технический университет, Уфа, Россия; ³Университетская клиника внутренних болезней II, Медицинский университет Парацельса, Зальцбург, Австрия.

Гареева Д. Ф.* — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-1874-8661, Хамитова А. Ф. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7496-7172, Лакман И. А. — к.т.н., доцент кафедры вычислительной математики и кибернетики, ORCID: 0000-0001-9876-9202, Ронжин Р. П. — магистрант направления программная инженерия, ORCID: 0000-0002-7290-6480, Зулкарнеев Р. Х. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-9749-7070, Плотникова М. Р. — к.м.н., зав. отделением кардиологии Клиники БГМУ, ORCID: 0000-0001-9627-5508, Тулбаев Э. Л. — д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-1105-7542, Мотлох Л. Д. — Privat Dozent, Dr med, MD, PhD, ORCID: 0000-0002-5829-6743, Загидуллин Н. Ш. — д.м.н., профессор, директор НИИ Кардиология, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Danika09@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИМ — инфаркт миокарда, ИМнСТ — инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, КАГ — коронароангиография, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — отношение рисков, СССР — сердечно-сосудистые события, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФР — фактор риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, FU — follow-up, период наблюдения, LR — отношение правдоподобия, NT-proBNP — N-терминальный пропептид натрийуретического гормона, sST2 — растворимая форма стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, Ptx-3 — пентраксин 3.

Рукопись получена 04.06.2020

Рецензия получена 09.07.2020

Принята к публикации 17.07.2020



Для цитирования: Гареева Д. Ф., Хамитова А. Ф., Лакман И. А., Ронжин Р. П., Зулкарнеев Р. Х., Плотникова М. Р., Тулбаев Э. Л., Мотлох Л. Д., Загидуллин Н. Ш. Прогностическая значимость комбинации новых биомаркеров в долгосрочной стратификации неблагоприятных исходов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3948. doi:10.15829/1560-4071-2020-3948

Prognostic significance of a combination of novel biomarkers in the long-term stratification of adverse outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarctionGareeva D. F.¹, Khamitova A. F.¹, Lakman I. A.², Ronzhin R. P.², Zulkarnееv R. Kh.^{1,2}, Plotnikova M. R.¹, Tulbaev E. L.¹, Motloch L. D.³, Zagidullin N. Sh.^{1,2}

A multi-marker approach for assessing the prognosis of patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) is a promising strategy.

Aim. To assess the potential prognostic power of soluble growth stimulation gene-2 (sST2), pentraxin 3 (PTX3), and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in stratification of the risk of major cardiovascular events (CVE) during 2-year follow-up after STEMI.

Material and methods. In 154 patients with STEMI, serum concentrations of NT-proBNP, sST2, and PTX-3 were determined upon admission to hospital. During the two-year follow-up period (734,2±61,2 days), correlation of biomarker concentrations with the risk of a composite endpoint (myocardial infarction + stroke + hospitalization due to cardiovascular disease + cardiovascular death) was analyzed.

Results. In the 2-year follow-up, CVE were observed in 81 (55,1%) patients (CV death (n=33; 22,1%), recurrent MI (n=28; 18,8%), stroke (n=8; 5,4%), hospitalization due to cardiovascular disease other than MI, stroke or cardiovascular death (n=12; 8,2%)). NT-proBNP (HR, 1,19; 95% CI, 1,018-1,32, p<0,001) and sST2 (HR, 1,00013; 95% CI, 1,00-1,001, p=0,007) correlated with CVE in contrast to PTX-3 (HR, 1,178; 95% CI, 0,798-1,73, p=0,434). The most accurate prediction of CVE was shown in the model with three biomarkers (AIC=831, BIC=843, LR=12,45, p=0,033).

Conclusion. After STEMI, NT-proBNP and sST2, but not PTX-3, predicted CVE, while 3-marker analysis showed higher accuracy compared to single- and double-marker.

Key words: STEMI, cardiovascular events, cardiovascular death, risk stratification, sST2, NT-proBNP, pentraxin-3.

Relationships and Activities: none.

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; ²Ufa State Aviation Technical University, Ufa, Russia; ³University Clinic of Internal Medicine II, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria.

Gareeva D.F.* ORCID: 0000-0002-1874-8661, Khamitova A.F. ORCID: 0000-0002-7496-7172, Lakman I.A. ORCID: 0000000198769202, Ronzhin R.P. ORCID: 0000-0002-7290-6480, Zulkarneev R. Kh. ORCID: 0000-0002-9749-7070, Plotnikova M.R. ORCID: 0000-0001-9627-5508, Tulbaev E.L. ORCID: 0000-0002-1105-7542, Motloch L.D. ORCID: 0000-0002-5829-6743, Zagidullin N.Sh. ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Corresponding author:
Danika09@mail.ru

Received: 04.06.2020 **Revision Received:** 09.07.2020 **Accepted:** 17.07.2020

For citation: Gareeva D.F., Khamitova A.F., Lakman I.A., Ronzhin R.P., Zulkarneev R. Kh., Plotnikova M.R., Tulbaev E.L., Motloch L.D., Zagidullin N.Sh. Prognostic significance of a combination of novel biomarkers in the long-term stratification of adverse outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3948. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3948

Несмотря на разработку новых стратегий лечения, ишемическая болезнь сердца остается одной из основных проблем здравоохранения во всем мире. Инфаркт миокарда (ИМ) с подъёмом сегмента ST (ИМпСТ) приводит как к осложнениям в остром периоде, так и к неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям (ССС) в долгосрочном периоде [1]. Поэтому среди этих пациентов выявление лиц с высоким риском является одной из основных целей в повседневной клинической практике.

Использование кардиоспецифических биомаркеров способствует улучшению точности диагностики состояния, а также способствует проведению стратификации риска осложнений и СССР как в период госпитализации, так и в отдалённом (1-5 лет) периоде [2]. Их концентрация коррелирует с тяжестью события, отражает динамику заболевания и эффективность проводимой терапии. Наряду с классическими биомаркерами, такими как креатинфосфокиназа-МВ, аспартатаминотрансфераза, и прочно вошедшими в клиническую практику тропонинами Т и I, появляются “новые” сывороточные биомаркеры: растворимая форма стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (sST2), пентраксин 3 (Ptx-3) и N-терминальный пропептид натрийуретического гормона (NT-proBNP), рост концентрации которых определяет разные механизмы повреждения ткани миокарда [3, 4]. Действительно, высокие уровни NT-proBNP являются прогностически значимыми при оценке риска внезапной смерти, повторного ИМ и развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) не только у пациентов с ИМ, но и у пациентов с нестабильной стенокардией [4]. Тем не менее, чувствительность и специфичность этих маркеров остается низкой [5] и, следовательно, необходимы дополнительные инструменты для оценки сердечно-сосудистых исходов.

Доказано, что мультимаркерные аналитические подходы повышают чувствительность и специфичность прогноза. Следовательно, у пациентов с ИМ они могут быть более эффективным инструментом в прогнозировании неблагоприятных СССР. “Новые” сывороточные биомаркеры, такие как sST2 и Ptx-3, недавно были представлены в качестве потенциально эффективного инструмента для улучшения стратификации риска СССР [6]. Ptx-3 относится к семейству пентраксинов, а sST2 как член семейства рецепторов интерлейкина-1 является стимулирующим фактором роста. Повышение его концентрации в крови указывает на высокий риск развития неблагоприятных исходов у пациентов с ИМ и сердечной недостаточностью [7]. Повышение Ptx-3 характерно для пациентов с наличием ишемической болезни сердца, в т.ч. при остром коронарном синдроме (ОКС), а его высокие уровни в плазме крови являются предикторами неблагоприятных клинических исходов у пациентов с ХСН как со сниженной, так и с сохранённой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [8]. Тем не менее, прогностическая способность обоих биомаркеров оценивать исход у больных после ИМ остается предметом дискуссий. В то время как уровни Ptx-3 в плазме крови предсказывают клинические исходы у пациентов с ХСН, его прогностическая ценность для долгосрочного прогноза больных после ИМ ещё не ясна. В наших предыдущих исследованиях было показано, что у пациентов с ИМпСТ высокие показатели sST2 и Ptx-3 и NT-proBNP ассоциировались с сердечно-сосудистой смертностью, а мультимаркерный подход улучшил точность стратификации данной конечной точки [9]. Вопрос о том, может ли у пациентов с ИМпСТ комбинация “новых” биомаркеров, таких как NT-proBNP с sST2 и Ptx-3, улучшить долгосрочную прогностическую точность композитной конечной точки, остается неясным.

Таблица 1
Характеристика исследуемой группы

Параметр	Значение
N	147
Пол (муж), n (%)	118 (80,3)
Возраст, лет	60,9±12,1
ФВ ЛЖ (%)	52,8±7,2
ОНМК, n (%)	5 (3,4)
ИМ в анамнезе, n (%)	34 (23,1)
АКШ, n (%)	1 (2,9)
КАГ и стентирование инфаркт-связанной артерии, n (%)	15 (44,1)
Курение, n (%)	86 (58,5)
Артериальная гипертензия, n (%)	138 (93,9)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	23 (15,6)
Стратегия реваскуляризации	
Неотложная ТЛТ, n (%)	13 (8,8)
Неотложная ТЛТ с последующей КАГ, n (%)	22 (15,0)
Неотложная КАГ, n (%)	112 (76,2)
Пораженные артерии при КАГ:	
ЛКА, n (%)	1 (0,7)
ПМЖА, n (%)	51 (38,1)
ОА, n (%)	12 (8,9)
ПКА, n (%)	48 (35,8)
Многососудистое поражение, n (%)	12 (8,9)
Лечение после выписки	
иАПФ/сартаны, n (%)	143 (97,3)
В-блокаторы, n (%)	139 (94,6)
Диуретики, n (%)	51 (34,7)
Антагонисты альдостерона, n (%)	37 (25,2)
Ивабрадин, n (%)	12 (8,1)
Статины, n (%)	139 (94,6)
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	142 (96,0)
Тиенопиридины, n (%)	138 (93,8)
— клопидогрель, n (%)	110 (78,7)
— тикагрелор, n (%)	28 (21,3)
НОАК и варфарин, n (%)	7 (4,8)

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающих ферментов, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, ЛКА — левая коронарная артерия, НОАК — новые антикоагулянты, ОА — огибающая артерия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ТЛТ — тромболитическая терапия.

Целью исследования была оценка возможностей стратификации комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки у пациентов с ИМпСТ путем комбинации сыровоточных биомаркеров NT-proBNP, sST2 и Ptx-3. В течение двухлетнего периода наблюдения определяли взаимосвязь исходных концентраций биомаркеров в сыровотке крови с частотой неблагоприятных ССС, определяемых как частота ИМ, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), сердечно-сосудистые госпитализации и смерти.

Материал и методы

В это проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование было включено 154 пациента, которые были госпитализированы в связи с ИМпСТ в первичный сосудистый центр. Диагноз устанавливался по данным электрокардиограммы (ЭКГ) и верифицировался клинически, по последующим ЭКГ, эхокардиографически, по лабораторным и данным коронароангиографии (КАГ) в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ЕОК) [10]. В зависимости от временного окна проявления симптомов и наличия КАГ больным проводилась неотложная КАГ или тромболитическая терапия. Проведение тромболитической терапии на догоспитальном этапе было обусловлено госпитализацией части пациентов из отдаленных районов и длительным временем доставки в стационар. Пациентам при отказе от КАГ и наличии нефропатии (13 пациентов из 147) проводилась только тромболитическая терапия. При появлении у пациентов признаков неэффективной тромболитической терапии КАГ выполнялось в кратчайшие сроки (табл. 1). При проведении КАГ всем 134 пациентам было выполнено стентирование ИМ-связанной артерии. Медикаментозная терапия и рекомендации по дальнейшему лечению после ИМ были проведены в соответствии с рекомендациями ЕОК [10].

Данное исследование является продолжением нашего исследования, опубликованного в январе 2020г в журнале Journal of Clinical Medicine [9] в той же когорте пациентов. В нём был проведён анализ предикторных возможностей биомаркеров только в отношении сердечно-сосудистой смертности.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Критериями включения были: возраст >18 лет и ИМпСТ в соответствии с рекомендациями ЕОК. Критериями не включения были: >48 ч от начала ОКС, тяжелая клапанная дисфункция, определяемая как тяжелая регургитация или стеноз сердечных клапанов, дилатационная кардиомиопатия, постоянная фибрилляция предсердий и/или трепетание предсердий, атриовентрикулярная блокада II-III степени по данным анамнеза и ЭКГ, имплантированный кардиостимулятор, острая легочная эмболия и недавнее (<3 лет) злокачественное заболевание, тяжелая форма хронической обструктивной болезни легких и бронхиальная астма; острые инфекционные заболевания на момент госпитализации, почечная недостаточность со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м², беременность и лактация.

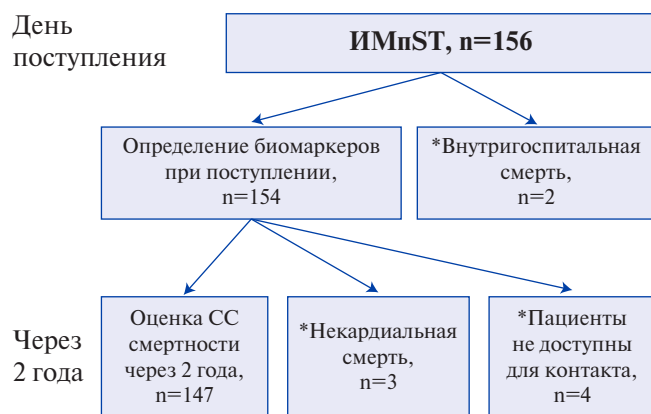


Рис. 1. Дизайн исследования.

Примечание: * — пациенты были исключены из исследования.

Сокращения: ИМnST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, СС — сердечно-сосудистый.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. В течение первых 3 часов с момента поступления у пациентов брали венозную кровь, центрифугировали и замораживали сыворотку для дальнейших анализов. Концентрацию биомаркеров NT-proBNP, sST2 и Ptx-3 анализировали с помощью иммуноферментного анализа (Critical diagnostics, США, Biomedica, Словакия, Nycult biotech, США). FU анализ проводился через 2 года $\pm$ 3 мес. (734,2 $\pm$ 61,2 дня) от ИМnST с помощью региональной информационно-аналитической медицинской системы “Промед”. Данная программа позволяет осуществлять дистанционный мониторинг выписок из стационара и свидетельств о смерти. В случае отсутствия каких-либо заметок с пациентом связывались по телефону, чтобы предотвратить потерю информации.

Композитная конечная точка (неблагоприятных ССС) была определена как частота повторных ИМ + ОНМК + госпитализации по сердечно-сосудистым причинам + сердечно-сосудистая смертность в течение периода FU. Пациенты, умершие в течение 6 дней первичной госпитализации, пациенты, умершие вследствие других причин (травмы, опухоли, рак, самоубийства и т.д.) и пациенты, с которыми связь была потеряна, были исключены из анализа. Таких пациентов было девять: 2 смерти были связаны с травмой, 1 пациент умер от рака, ещё 2 пациента умерли в течение пяти дней госпитализации. Кроме того, контакт с четырьмя пациентами был потерян вследствие переезда, и они также были исключены из анализа.

Статистический анализ был выполнен с использованием программного пакета SPSS 21 и R Studio. Данные представлены в виде средних значений (М) и стандартного отклонения. В качестве статистических критериев для определения различий в подгруппах использовался критерий Манна-Уитни как имеющий наибольшую статистическую мощность

Таблица 2

Показатели биомаркеров в общей группе

Параметр	Значение	Референсное значение
n	147	
Креатинин, ммоль/л	100,97 $\pm$ 25,28	мужчины — 80-115, женщины — 53-97
КФК-MB, ммоль/л	112,16 $\pm$ 94,47	5-24
Тропонин I, нг/мл	1625,4 $\pm$ 2882,1	0-0,1
NT-proBNP, пг/мл	1342,8 $\pm$ 1648,2	0,5-30
sST2, нг/мл	58,17 $\pm$ 60,03	мужчины — 8,5-49,3, женщины — 7,1-33,5
Ptx-3, нг/мл	170,9 $\pm$ 117,29	-

Сокращения: КФК-MB — креатинфосфокиназа фракция MB, NT-proBNP — N-терминальный пропептид натрийуретического гормона, sST2 — растворимая форма стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, Ptx-3 — пентраксин 3.

Таблица 3

ССС в группе через 2 года

	ИМnST, n=147
Умершие, n	33 (22,1%)
ИМ, n	28 (18,8%)
ОНМК, n	8 (5,4%)
Госпитализации, n	12 (8,2%)
Комбинированная точка (ССС)	81 (55,1%)

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда повторный, ИМnST — инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ССС — сердечно-сосудистые события.

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) и пороговые значения рассчитывались также с использованием ROC-кривых. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Статистическая обработка проводилась с применением пакета прикладных программ SPSS 21 и MedCalc 8.2.0.3.

Результаты

В таблице 1 представлены характеристики исследуемой когорты, а также обследование и лечение на стационарном этапе и рекомендации при выписке из стационара. Мужчины (n=118) преобладали над женщинами (n=29). Из сопутствующих заболеваний встречались артериальная гипертензия (n=167, 92%), ИМ в анамнезе (42, 23%), сахарный диабет 2 типа (31,17%). Медикаментозное лечение в стационаре и после выписки осуществлялось в соответствии с действующими рекомендациями ЕОК [10].

При проведении статистической обработки получены средние значения исследуемых биомаркеров, и данные результаты представлены в таблице 2. В на-

Таблица 4

Точки отсечения биомаркеров для CCC в течение двух лет FU после ИМнСТ

Биомаркер	CCC				
	Точка отсечения	Чувствительность, %	Специфичность, %	AUC	p
NT-proBNP, пг/мл	>2247	38,8	85,7	0,625	0,020
sST2, нг/мл	>110	68,2	50,0	0,477	0,814
Ptx-3, нг/мл	>122,0	72,5	44,3	0,526	0,593

Сокращения: NT-proBNP — N-терминальный пропептид натрийуретического гормона, sST2 — растворимая форма стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, Ptx-3 — пентраксин 3, CCC — сердечно-сосудистые события.

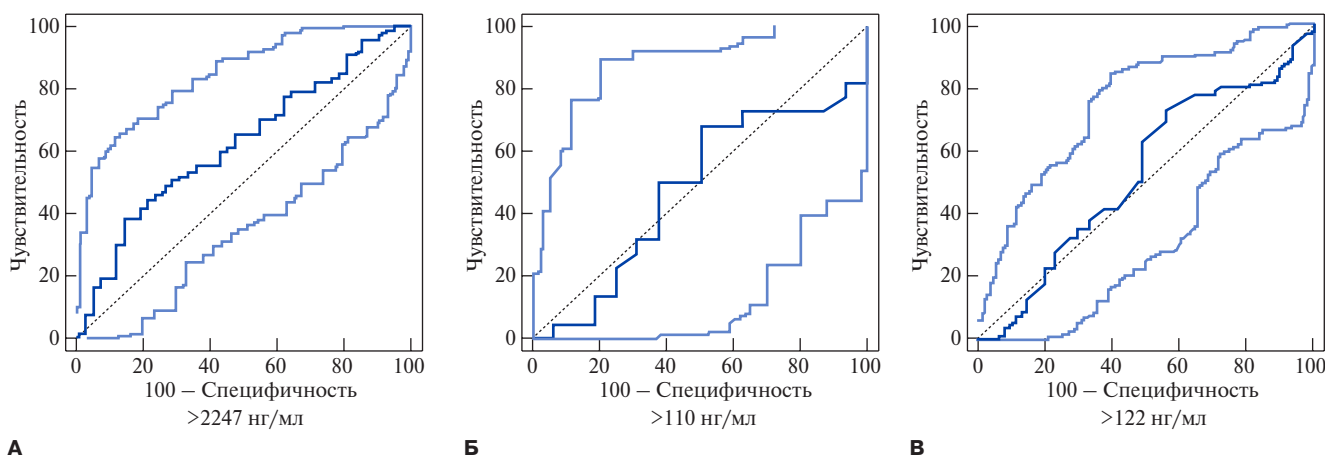


Рис. 2. Точки отсечения для CCC для биомаркеров NT-proBNP (А), sST2 (Б) и Ptx-3 (В) через два года FU после ИМнСТ при ROC-анализе.

Таблица 5

Одномерная регрессия Кокса для биомаркеров и частота развития CCC после ИМнСТ

Биомаркер	Коэффициент±SD	Отношение рисков	AUC	95% ДИ	P
Log (NT-proBNP)	0,1781±0,051	1,19	0,526	1,08-1,32	0,0006
sST2 ²	0,000013±0,000000007	1,000013	0,625	1,00-1,001	0,007
Log (Ptx-3)	0,167±0,20	1,178	0,477	0,798-1,73	0,4344

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, NT-proBNP — N-терминальный пропептид натрийуретического гормона, sST2 — растворимая форма стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, Ptx-3 — пентраксин 3.

стоящее время нормативные показатели для Ptx-3 не разработаны. Все значения при ОКС в общей группе были повышены в несколько раз и в особенности тропонина I.

За 2 года (734,2±61,2 дня) композитная точка CCC (ИМ + ОНМК + сердечно-сосудистой госпитализации и смерть) наблюдалась у 81 пациента (55,1%: сердечно-сосудистая смертность 33 (22,1%), повторный ИМ n=28 (18,8%), ОНМК n=8 (5,4%), госпитализации из-за сердечно-сосудистых причин n=12 (8,2%)) (табл. 3).

Статистический анализ проводился по описанной математической модели. Через 2 года после ИМнСТ в зависимости от CCC при ROC-анализе оценивали точки отсечения исследованных биомаркеров (табл. 4, рис. 2). Логарифмический критерий и критерий Уилкоксона-Гехана показали достоверную точки отсечения среди биомаркеров для CCC только для NT-proBNP (>2247 пг/мл, p=0,02) (табл. 5).

Были построены кривые выживаемости Каплана-Майера для частоты CCC через 2 года выше и ниже точки отсечения для исследуемых биомаркеров NT-ProBNP, sST2 и Ptx-3 (рис. 3). Показано небольшое расхождение в выживаемости между частотой CCC для NT-ProBNP и sST2, а для Ptx-3 кривые были почти идентичны.

На следующем этапе конечные точки исследуемых биомаркеров анализировались методом одномерной регрессии Кокса. Для этого значения NT-proBNP и Ptx3 были представлены в логарифмическом, а для sST2 — в квадратичном видах. В таблице 4 представлены коэффициенты одномерной регрессии Кокса для CCC для исследуемых биомаркеров. Для оценки коэффициентов смертности в модели Кокса использовался метод аппроксимации Эфрона (метод частичного правдоподобия). Действительно, в одномерной регрессии Кокса биомаркеры NT-proBNP и sST2 были способны пред-

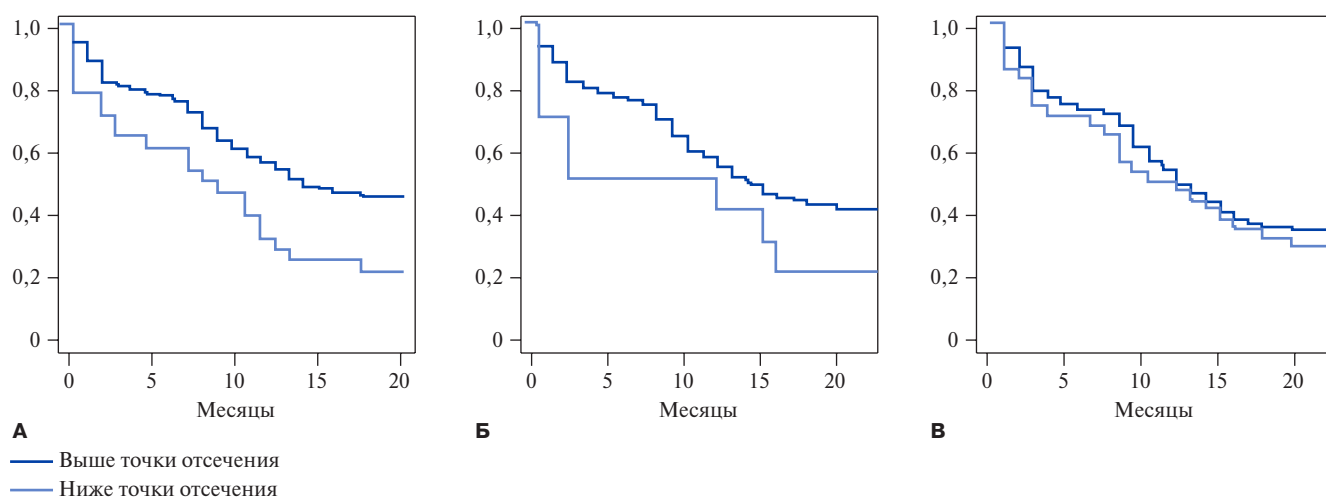


Рис. 3. Кривые выживаемости Каплана-Майера для CCC в двухлетнем анализе для NT-proBNP (А), sST2 (Б) и Ptx-3 (В).

Таблица 6

**Многофакторный регрессионный анализ ФР
для разных комбинаций биомаркеров при прогнозировании CCC через 2 года после ИМпСТ**

Биомаркеры и значение отсечения	Коэффициент±SD	ОР	95% ДИ	p
Комбинация NT-proBNP + sST2 + Ptx-3 (AIC=831, BIC=843, LR=12,45, p=0,033)				
NT-proBNP >2247 пг/мл	0,54±0,26	1,72	1,03-2,86	0,037
sST2 >110 нг/мл	-0,04±0,33	0,96	0,51-1,82	0,902
Ptx-3 >122 нг/мл	0,31±0,24	1,37	0,85-2,20	0,199
Возраст >65 лет	0,31±0,24	1,17	0,84-2,21	0,219
Мужской пол	0,121±0,22	1,13	0,72-1,74	0,599
Тропонин I	0,35±0,21	1,42	1,15-1,75	0,174
Комбинация NT-proBNP + Ptx-3 (AIC=828, BIC=838, LR=10,76, p=0,034)				
NT-proBNP >2247 пг/мл	0,54±0,26	1,72	1,03-2,86	0,037
Ptx-3 >122 нг/мл	0,31±0,24	1,36	0,86-2,15	0,196
Возраст >65 лет	0,31±0,24	1,36	0,84-2,21	0,214
Мужской пол	0,111±0,21	1,12	0,91-1,38	0,606
Тропонин I	0,37±0,20	1,45	1,19-1,77	0,160
Комбинация NT-proBNP + sST2 (AIC=830, BIC=840, LR=12,44, p=0,034)				
NT-proBNP >2247 пг/мл	0,58±0,26	1,78	1,07-2,96	0,023
sST2 >110 нг/мл	0,08±0,32	1,08	0,58-2,04	0,805
Возраст >65 лет	0,33±0,25	1,39	0,85-2,26	0,185
Мужской пол	0,15±0,23	1,16	0,92-1,46	0,521
Тропонин I	0,41±0,21	1,51	1,22-1,86	0,091
Комбинация sST2 + Ptx-3 (AIC=833, BIC=843, LR=8,27, p=0,081)				
sST2 >110 нг/мл	-0,048±0,32	1,72	0,50-1,79	0,881
Ptx-3 >122 нг/мл	0,36±0,24	1,43	0,89-2,29	0,137
Возраст >65 лет	0,48±0,23	1,61	1,04-2,52	0,034
Мужской пол	0,15±0,22	1,13	0,72-1,74	0,599
Тропонин I	0,40±0,21	1,49	1,20-1,84	0,101

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, LR — отношение правдоподобия, NT-proBNP — N-терминальный пропептид натрийуретического гормона, sST2 — растворимая форма стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, Ptx-3 — пентраксин 3.

сказывать CCC ($p < 0,01$). Биомаркер NT-proBNP ($AUC=0,8$, $p < 0,001$) показал более высокую прогностическую ценность для CCC чем sST2 ($AUC=0,625$, $p=0,02$).

На основе тестов Уилкоксона-Гехана и логарифмического анализа были проанализированы

характеристики пациентов (табл. 1 и 2) для оценки контрольных переменных, ассоциированных с CCC в течение периода FU ($p < 0,1$). Было показано, что следующие параметры ассоциировались с CCC с $p < 0,1$: NT-proBNP, sST2, Ptx-3, возраст >65 лет, мужской пол и высокий уровень тропонина I.

Биомаркеры NT-proBNP, sST2 и Ptx-3 были бинаризованы и преобразованы в фиктивные переменные в соответствии с точками отсечения, полученными выше в ROC-анализе. Это было сделано для оценки комбинированного воздействия факторов риска (ФР) на CCC в двухлетнем FU при относительно небольшом объеме исходных данных. Кроме того, дискретные переменные позволяют более точно интерпретировать соотношение рисков в модели Кокса.

На следующем этапе было проведено сравнение прогностической мощности мультимаркерных подходов (различные возможности комбинации NT-proBNP, sST2 и Ptx-3) для CCC на основе информационных критериев Акайке (AIC) и Шварца (BIC) с контрольными переменными. Переменные биомаркеров NT-proBNP, sST2 и Ptx-3 были преобразованы в двоичную форму для обеих моделей. Сравнение двух биомаркерных моделей (sST2 + NT-proBNP, sST2 + Ptx-3 и NT-proBNP + Ptx-3) и модели с тремя биомаркерами позволило найти наиболее точную возможность согласно статистическим параметрам AIC и BIC. В таблице 5 представлены результаты коэффициентов и многофакторный анализ риска модели Кокса для CCC в двухлетнем анализе FU. Наиболее точный прогноз CCC был показан для модели с тремя биомаркерами, однако с низким отношением правдоподобия (LR) 12,45 ($p=0,034$). Следует отметить, что комбинация NT-proBNP и sST2 лишь немного уступала трёхкомпонентной конечной точке с LR 12,44 ($p=0,034$, табл. 6).

Обсуждение

Для рациональной стратификации риска у пациентов с ИМпСТ и получения дополнительной прогностической информации было предположено использовать комбинацию сывороточных биомаркеров, участвующих в различных патологических реакциях при CCC [11]. Большинство мультимаркерных подходов включают добавление новых многообещающих биомаркеров к уже хорошо изученным ФР [12, 13]. Пациенты высокого риска имеют большую продолжительность госпитализации, частоту обращений в поликлинику, частоту имплантаций кардиодефибрилляторов и поэтому им рекомендована другая стратегия вторичной профилактики, реабилитации и т.п.

Вместе со стандартными биомаркерами прогностическая ценность “новых” биомаркеров NT-proBNP (маркер стресса миокарда), sST2 (маркер фиброза и ремоделирования миокарда) и Ptx-3 (маркер воспаления) была проанализирована у 147 пациентов с ИМпСТ в отношении неблагоприятных CCC через 2 года. В настоящем исследовании для конечной точки CCC точка отсечения (cut-off point) для sST2 была $>47,2$ нг/мл (отношение рисков (OR) = 1,000012, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,000-1,001,

$p=0,071$, 68,2%, 50,7%), NT-proBNP $>463,0$ (OR = 1,19, 95% ДИ 1,018-1,32, $p<0,01$, 38,8%, 85,7%). Кривые выживаемости Каплана-Майера выше и ниже точки отсечения показали расхождение кривых для NT-proBNP и sST2, но не для Ptx-3.

В исследовании Bayes-Genis A, et al. (2015) у 1015 пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ sST2 продемонстрировал долгосрочную стратификацию риска у пациентов с различными концентрациями биомаркеров других патогенетических классов в сыворотке крови [10]. Таким образом, отношение риска смерти на основе растворимой формы sST2 составило 1,22 (95% ДИ 1,08-1,37; $p=0,001$) в верхнем терциле NT-proBNP и 2,02 (95% ДИ 1,61-2,52; $p=0,001$) в нижнем терциле NT-proBNP. В многоцентровом исследовании с 1141 амбулаторными пациентами с систолической сердечной недостаточностью риск сердечно-сосудистых исходов был выше при концентрации sST2 $\geq 36,3$ нг/мл по сравнению со sST2 $<22,3$ нг/мл (OR 1,9; 95% ДИ 1,3-2,9; $p=0,002$) [12]. Этот факт свидетельствует о том, что сам по себе sST2 не может рассматриваться как ФР, что было подтверждено в исследовании CLARITY-TIMI [4]. Ehab K, et al. (2016) определяли уровень сывороточного Ptx-3 у пациентов с ИМпСТ. У пациентов с ИМпСТ уровень Ptx-3 был значительно выше, чем у группы сравнения, и его рекомендовали в качестве раннего маркера ИМ [13]. Точка отсечения была 4,35 нг/мл, также ниже, чем в нашем исследовании. Как указано выше, во время ИМ отмечается низкая специфичность sST2 по отношению к конечным точкам [4]. Однако для комбинации sST2 и NT-proBNP прогностическая способность повышалась с 0,82 (95% ДИ 0,77-0,87) до 0,86 (95% ДИ 0,81-0,90, $p=0,017$). Комбинация sST2 и NT-proBNP значительно улучшила точность стратификации риска. Высокий Ptx-3 предсказывал долговременную смертность в нескольких проспективных обсервационных исследованиях [14, 15]. В наших предыдущих исследованиях у пациентов с ИМпСТ уже была показана значимость сочетания биомаркеров sST2 + Ptx-3 + NT-proBNP в диагностике сердечно-сосудистой смертности [2, 9]. В другом схожем по дизайну с нашим исследованием, AUC составлял 0,872 для sST2 (чувствительность 76,27% и специфичность 85,92%) и 0,902 для NT-proBNP (96,61%, 77,69%), а уровни sST2 в сыворотке и NT-proBNP были независимым ФР для CCC [16]. У 1401 пациента с ИМпСТ медиана sST2 составила 48,7 нг/мл, и более высокие значения были связаны с большим избыточным риском смерти и сердечной недостаточности независимо от других прогностических показателей при 5-летнем наблюдении [7].

В настоящем исследовании у 147 пациентов со ИМпСТ в 2-летнем FU-анализе мы исследовали способность сывороточных биомаркеров sST2,

Ptx-3 и NT-proBNP стратифицировать риск развития неблагоприятных CCC. Через 2 года после ИМ NT-proBNP и sST2 по отдельности предсказывали сердечно-сосудистые события, и двухмаркерное сочетание NT-proBNP и sST2 было значимым в прогнозировании CCC (LR=12,44, $p=0,034$). Трёхкомпонентная комбинированная конечная точка NT-proBNP + sST2 + Ptx-3 (LR=12,45, $p=0,033$) незначительно превосходила комбинацию NT-proBNP + sST2. Таким образом, была показана эф-

фективность новых биомаркеров в прогнозировании CCC после ИМ в течение 2-летнего периода.

Ограничениями исследования являются относительно небольшой размер выборки и короткий период FU, что ограничивает статистические возможности анализа.

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

Литература/References

- Dégano IR, Salomaa V, Veronesi G, et al. Acute Myocardial Infarction Trends in Europe (AMITIE) Study Investigators. Twenty-five-year trends in myocardial infarction attack and mortality rates, and case-fatality, in six European populations. *Heart*. 2015;101(17):1413-21. doi:10.1136/heartjnl-2014-307310.
- Khamitova AF, Dozhdev SS, Zagidullin SZ, et al. Serum biomarkers in heart failure and cardiovascular mortality prediction. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2018;24(1):101-7. (In Russ.) Хамитова А.Ф., Дождев С.С., Загидуллин Ш.З. и др. Значение сывороточных биомаркеров в прогнозировании развития сердечной недостаточности и смертности. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(1):101-7. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-101-107.
- Aydin S, Ugur K, Aydin S, et al. Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag*. 2019;17;15:1-10. doi:10.2147/VHRM.S166157.
- 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.
- James S, Lindback J, Tilly J, et al. Troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(6):1146-54. doi:10.1016/j.jacc.2006.05.056.
- Karakas MF, Buyukkaya E, Kurt M, et al. Serum pentraxin 3 levels are associated with the complexity and severity of coronary artery disease in patients with stable angina pectoris. *J Investig Med*. 2013;61(2):278-85. doi:10.2310/JIM.0b013e31827c2971.
- Jenkins WS, Roger VL, Jaffe AS, et al. 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.
- 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;15;57(7):861-9. doi:10.1016/j.jacc.2010.10.018.
- Zagidullin N, Motloch LJ, Gareeva D, et al. Combining Novel Biomarkers for Risk Stratification of Two-Year Cardiovascular Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Med*. 2020;9(2):550. doi:10.3390/jcm9020550.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119-177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- 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.
- 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.
- El Melegry EK, Badr EA, El Kersh AM, 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.ctsc.2015.11.002.
- Altay S, Cakmak HA, Kemaloglu Oz T, et al. Long-term prognostic significance of pentraxin-3 in patients with acute myocardial infarction: 5-year prospective cohort study. *Anatol J Cardiol*. 2017;17:202-9. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2016.7307.
- Akgul O, Baycan OF, Bulut U, et al. Long-term prognostic value of elevated pentraxin 3 in patients undergoing primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2015;26:592-7. doi:10.1097/MCA.0000000000000280.
- Wang YP, Wang JH, Wang XL, et al. Roles of ST2, IL-33 and BNP in predicting major adverse cardiovascular events in acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *J Cell Mol Med*. 2017;21(11):2677-84. doi:10.1111/jcmm.13183.