

О.Є. Лабінська, М.П. Галькевич,
І.М. Бігун, Х.М. Хамуляк

Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького

УДК: 616.127-005.8-036.11:547.964.4]-07

ЗНАЧЕННЯ БІОМАРКЕРІВ NT-proBNP ТА ST2 В ПРОГНОЗУВАННІ РИЗИКУ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА (огляд літератури)

Резюме. З метою діагностики та прогнозування перебігу серцево-судинних захворювань, окрім визначення серцевих тропонінів, у кардіологічній практиці все частіше використовують нові біомаркери ураження міокарда, які виявляють наявність ішемії, активність запалення, міокардіальне розтягнення та ремоделювання інтерстицію [1-3]. Зміна серцево-судинного гомеостазу в пацієнтів із гострим інфарктом міокарда відображає запальну реакцію, що виникає в умовах гемодинамічного стресу; це основа раннього та віддаленого постінфарктного ремоделювання лівого шлуночка. У цій статті описано роль біомаркерів NT-proBNP та ST2 в стратифікації ризику серцево-судинних ускладнень у післяінфарктному періоді.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, біомаркери, ST2, NT-proBNP, серцево-судинні захворювання, серцева недостатність.

Загальновизнаним на сьогодні маркером серцевої недостатності (CH) є мозковий натрійуретичний пептид (brain natriuretic peptide (BNP)), який синтезується в шлуночках серця при розтягненні кардіоміоцитів. Відомі й інші представники цієї групи гормонів — передсердний натрійуретичний пептид, що відображає секреторну активність передсердь у відповідь на розтягнення їх стінок, а також натрійуретичний пептид С-типу, який синтезується в ендотелії судин [1, 4].

У людини ген BNP розміщений на 1-й хромосомі і кодує прогормон із 108 амінокислот. Після вивільнення цей попередник ферментативно розщеплюється в крові на метаболічно неактивний фрагмент, що складається із 76 амінокислот, та біологічно активний гормон BNP, сформований 32 амінокислотами [5].

Механізм зростання вмісту в крові мозкового натрійуретичного пептиду остаточно не з'ясований, однак вважають, що основним стимулятором синтезу та секреції BNP є стрес кардіоміоцитів, зумовлений ішемією міокарда, навіть за відсутності некрозу чи дисфункції лівого шлуночка (ЛШ). Утворенню BNP сприяє дилатація

шлуночків, зумовлена підвищенням тиску в камерах серця [6]. Збільшення систолічної напруги стінок ЛШ та його діастолічне перерозтягнення розглядаються наразі домінуючою причиною підвищення концентрації BNP у плазмі крові [7].

Попередником BNP є пептид pro-BNP, який секретується (як зазначено вище) міоцитами й розщеплюється на біологічно активний гормон — натрійуретичний пептид (BNP) та N-кінцевий неактивний пептид — NT-proBNP [8, 9]. Перевага віддається визначенню в крові NT-proBNP, оскільки для нього характерна більша стабільність *in vitro*, менша біологічна варіабельність, триваліший період напіввиведення та вища концентрація в крові порівняно з BNP [10]. У плазмі дорослої людини в нормі концентрація BNP становить близько 25 пг/мл, тоді як вміст NT-proBNP може наблизитись до 200 пг/мл [8, 9].

Рівень NT-proBNP у крові підвищується впродовж перших 24 годин із моменту виникнення гострого інфаркту міокарда (ГІМ). У разі трансмурального ураження міокарда на 5-ту добу захворювання концентрація NT-proBNP у крові може повторно зростати, що пов'язують із подальшим постінфарктним ремоделюванням ЛШ [11].

Згідно з результатами дослідження Ogawa A. та співавт., у якому порівнювали рівень NT-proBNP

у пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС), через 3 години після появи симптомів у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда без елевачії сегмента ST концентрація досліджуваного біомаркера була вища, ніж у групі осіб із гострим інфарктом міокарда з елевачією сегмента ST (STEMI) [12].

Відомо, що підвищення рівня NT-proBNP у крові прямо пропорційне важкості ГІМ та розміру ділянки некрозу [13, 14]. Концентрація цього показника в плазмі крові корелює також із кількістю уражених коронарних артерій та ступенем їх стенозу [15]. Sahinarislan A. та співавт. досліджували ці зв'язки в пацієнтів із стабільною стенокардією. Рівень NT-proBNP у пацієнтів із гемодинамічно значним звуженням вільцевих артерій був істотно вищим порівняно з пацієнтами зі стенозом <50%. Виявлено, що концентрація NT-proBNP у групі осіб із гемодинамічно значними звуженнями залежить від кількості уражених артерій ($p=0,02$) та відображає площу ішемії. Так, у пацієнтів із ураженням однієї судини концентрація NT-proBNP становила $77,9 \pm 34,9$ пг/мл, а при ураженні 2 і 3 артерій — $109,3 \pm 67,9$ та $113,3 \pm 48,1$ пг/мл відповідно [15]. На моделі трансмурального ГІМ в експериментальних тварин було показано, що через 4 години після лігування вільцевих артерій рівень експресії гена NT-proBNP зростає у 3 рази, а концентрація NT-proBNP у тканинах з ознаками, які відповідають ІМ, була підвищена [16].

Визначення рівня BNP у крові сприяє ранньому виявленню осіб, у яких наявна загроза виникнення гострої СН. Цей біомаркер може характеризувати і віддалений прогноз пацієнтів, зокрема за наявності безсимптомного перебігу СН [17]. Таким чином, його показники можуть мати прогностичне значення щодо виникнення як гострої, так і хронічної СН [17].

Wang T. та співавт. визначили прогностичне значення показників BNP у 3346 учасників Фремінгемського дослідження, період спостереження якого становив у середньому 5,2 року. Рівень BNP виявився незалежним фактором ризику виникнення фібриляції передсердь, інсультів, СН та смерті [18].

Концентрацію NT-proBNP визначають також із метою оцінки ефективності лікування. Зниження рівня цього показника в плазмі крові свідчить про сприятливий перебіг і кращий прогноз захворювання із зменшенням ризику ускладнень і повторних госпіталізацій. Відомо, що на рівень NT-proBNP впливають такі фактори, як вік, стать, індекс маси тіла, функціональний стан нирок, добовий дисбаланс гормонів та наявність інфекційних захворювань [10]. Встановлено, що рівень NT-proBNP у крові вищий за наявності ожиріння, а отже, визначення цього показника є доцільним для оцінки прогнозу в пацієнтів із ГІМ та ожирінням [19].

Jernberg T. із співавт. у дослідженні FRISC II, у якому взяли участь 2019 осіб, порівнювали неінвазивну й інвазивну тактику ведення пацієнтів із ГКС. Дослідники оцінювали такі прогностичні фактори, як кліренс креатиніну, підвищення концентрації в крові тропоніну I, С-реактивного протеїну, інтерлейкіну-6, а також фракції викиду (ФВ) ЛШ. Згідно з результатами дослідження було доведено, що NT-proBNP — незалежний предиктор летальності як у короткому, так і в довгостроковому спостереженні, а також виникло припущення, що підвищення цього маркера в крові пацієнтів із ГКС із збереженою ФВ ЛШ пов'язане з наявністю діастолічної дисфункції ЛШ. Окрім того, деяким дослідникам вдалося виявити переваги інвазивної тактики лікування порівняно з медикаментозною терапією, а також перевагу вчасної антитромбоцитарної терапії (GUSTO IV) [20].

Згідно з результатами дослідження Val-HeFT встановлено, що при рівнях BNP понад 238 пг/мл смертність пацієнтів становила 32,4%, а при його концентрації 41 пг/мл — лише 9,7% випадків. Під час оцінки цього біомаркера через 4 місяці після ІМ було виявлено, що в пацієнтів із підвищенням значень BNP на 30%, порівняно із початковим рівнем, летальність становила 19,1%, а при зниженні рівня BNP на $\geq 45\%$ — 13,6% [21].

У дослідженні Galvani M. (при багатофакторному аналізі) виявлено, що підвищення рівня NT-proBNP при госпіталізації впливає на збільшення відносного ризику смерті (впродовж 30 днів спостереження) від 2 до 7 разів, залежно від концентрації цього показника [22]. Підвищений рівень NT-proBNP виявився предиктором високої летальності та появи симптомів СН при спостереженні впродовж року, а також асоціювався з повторними проявами ГКС упродовж найближчих 30 днів, згідно з результатами дослідження GUSTO-IV [23].

За результатами багатьох досліджень вчені змогли підтвердити початкові припущення щодо значення NT-proBNP як незалежного фактора прогнозу стосовно виживаності пацієнтів, а також імовірності виникнення СН у хворих із ГКС [24].

У проспективному дослідженні, яке включало пацієнтів із хронічним коронарним синдромом та збереженою ФВ ЛШ, вивчали роль NT-proBNP для стратифікації ризику в цій популяції залежно від глікемічного статусу. Показано, що високий рівень NT-proBNP може передувати гіршим наслідкам у пацієнтів із хронічним коронарним синдромом, які мають гіперглікемію [25].

У дослідженні Lupon J. та співавт. оцінювали значення NT-proBNP, високочутливого серцевого тропоніну T (hs-TnT), галектину-3, а також стимулюючого фактора росту, що експресується геном 2 (ST2) щодо виникнення патологічного ремоделювання міокарда в пацієнтів із систолічною СН. Єдиним біомаркером, що був незалежно

пов'язаний із появою такого ремоделювання, виявився ST2 [26].

ST2 (Suppression of Tumorigenicity 2) належить до сімейства рецепторів інтерлейкіну-1. Він має дві основні ізоформи: трансмембранну форму — ST2 ліганд (ST2L) та секреторну розчинну форму — sST2 (ST2). Лігандом ST2 є інтерлейкін-33 (IL-33), який виробляється у відповідь на механічний стрес або пошкодження міокарда. ST2L запускає кардіопротекторний каскад, що сприяє попередженню фіброзу, ремоделювання серця та виникнення СН, тоді як sST2, навпаки, блокує цей кардіопротекторний ефект [27]. При пошкодженні кардіоміоцитів виділяються обидві ізоформи ST2, однак переважає розчинна [28]. В умовах норми середня концентрація ST2 становить 18 нг/мл, а концентрація цього біомаркера понад 35 нг/мл вказує на підвищений ризик виникнення СН. Зростання концентрації ST2 в циркулюючій крові свідчить про високий ризик виникнення небажаних подій — повторних госпіталізацій та навіть смерті пацієнтів, не лише за наявності кардіоваскулярних захворювань та СН, але й у широкій популяції осіб загалом.

ST2 — один з основних біомаркерів ремоделювання серця та фіброзування міокарда на тлі ГКС, зокрема ІМ, який є свідченням прогресування СН [29].

У пацієнтів із хронічною СН оцінка рівня ST2 дозволяє прогнозувати динаміку процесів ремоделювання міокарда [30]. Чимало дослідників виявили кореляцію sST2 з показниками як систолічної, так і діастолічної дисфункції ЛШ у пацієнтів з ІМ на етапі стаціонарного лікування [31]. Це єдиний сучасний біомаркер, що має важливе значення в діагностиці як хронічної, так і гострої СН.

Wang Y. та співавт. дослідили, що визначення рівнів ST2, IL-33 та BNP у сироватці крові може мати велике значення для прогнозування основних небажаних кардіоваскулярних подій після черешкiрного втручання в пацієнтів із ГІМ [32].

Відомо, що вищі рівні sST2 в крові пацієнтів зі STEMI мали статистично вищий ризик летальності або прогресування застійної СН упродовж 30 днів; при цьому додаткове визначення cTnI та BNP призводило до втрати статистичної значущості [33]. Проте Sabatine і співавт. у своїй роботі показали прогностичну значущість як ST2, так і NT-proBNP. Більше того, дослідники продемонстрували, що включення обох цих біомаркерів у шкалу TIMI Risk Score підвищувало прогностичну точність моделі з 0,73 (95% ДІ, 0,68-0,78) до 0,78 (95% ДІ, 0,74-0,83), $p=0,0025$ [34].

Нещодавно оприлюднено результати дослідження, у якому проводили пряме порівняння значення ST2 та галектину-3 для довгострокового прогнозу в осіб із стабільним перебігом СН. ST2 продемонстрував незалежний зв'язок із кардіоваскулярною летальністю і значно перевищив

діагностичну цінність галектину-3 при прогнозуванні небажаних подій [35].

Роль ST2 як предиктора функціонального відновлення та ремоделювання ЛШ у пацієнтів після перенесеного ІМ у своїй роботі досліджували Weir R.A. і співавт. Вони обстежили 100 пацієнтів з ІМ і довели, що концентрація sST2 у крові позитивно корелює зі ступенем звуження вінцевих артерій. Зниження значення цього біомаркера до базального рівня відбувалося до 24-го тижня і було предиктором небажаних наслідків, які виникали через патологічне ремоделювання та погіршення функціонального стану ЛШ [36].

У дослідженні ENTIRE-TIMI 23 встановлено, що рівень ST2 корелює з ризиком смерті від хронічної СН у майбутньому [37]. За результатами дослідження CLARITY-TIMI 28 було доведено, що підвищення рівня ST2 є предиктором смерті від СН упродовж 30 днів незалежно від показників NT-proBNP. Також відомо, що ST2 є незалежним предиктором загальної смертності пацієнтів [38]. За результатами дослідження PRAISE-2, що включало 161 пацієнта із СН неішемічного генезу ІІІ або ІV ФК за NYHA, було виявлено, що чим вищі показники ST2 в динаміці, тим вищий ризик смерті [39].

За результатами дослідження PRIDE [40], що включало 593 учасників, рівень ST2 у крові був значно вищий у хворих із хронічною СН порівняно з пацієнтами із некардіальними захворюваннями. Висока концентрація ST2 корелює з функціональним класом (ФК) СН за класифікацією NYHA, зниженою ФВ ЛШ та кліренсом креатиніну. Подібно як і з NT-proBNP, при зниженні ФВ ЛШ спостерігається підвищення концентрації ST2 порівняно з пацієнтами зі збереженою систолічною функцією ЛШ. Доцільно зауважити, що в діагностиці хронічної СН показник ST2 вважається менш інформативним біомаркером, ніж NT-proBNP [40]. Однак у дослідженні PRIDE рівень ST2 слугував важливим предиктором летальності від хронічної СН упродовж року. Було виявлено кореляцію між концентрацією ST2 та важкістю симптомів СН незалежно від етіології захворювання.

Сукупне підвищення концентрації NT-proBNP та ST2 допомагає найточніше спрогнозувати загрозу скорочення тривалості життя пацієнтів [41]. Важливе прогностичне значення показників sST2 при хронічній СН було підтверджено і в таких дослідженнях, як HF-ACTION [42] та CORONA [43]. Вчені встановили, що рівень sST2 в плазмі крові не залежить від причини хронічної СН, а також з'ясували, що стать, вік, індекс маси тіла, частота серцевих скорочень, рівень гемоглобіну та наявність фібриляції передсердь не мають значного впливу на ступінь активності цього біомаркера [44].

У дослідженні MUSIC з'ясовано, що підвищення рівнів порогових значень NT-proBNP та ST2 пов'язано з високою загрозою раптової смерті (71%) [45]. Це має надзвичайно важливе

значення, зважаючи на те, що на сьогодні жодні інші біомаркери не корелюють із ризиком раптової смерті у хворих із СН.

Важливо зазначити, що показники NT-proBNP та sST2 допомагають прогнозувати ризик смерті пацієнта без урахування таких факторів ризику, як цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, надмірна маса тіла, тютюнопаління та ін. У дослідженні Barcelona study рівень sST2 не залежав від функції нирок на відміну від показника NT-proBNP [46]. Однак корекція рівня sST2, поряд з іншими біомаркерами ушкодження міокарда, значно сприяла покращенню прогнозу життя пацієнтів із нирковою недостатністю.

Zhang K. із співавт. виявили, що одночасне визначення IL-33 та sST2 не має кращого прогностичного значення порівняно із визначенням тільки sST2 [47].

У багатоцентровому дослідженні PHFS, що включало 1141 пацієнта, sST2 мав не менш важливе значення для оцінки індивідуального ризику ускладнень, ніж NT-proBNP, окремо взятий. Однак одночасне врахування значень обох біомаркерів значно покращувало прогнозування перебігу СН [48].

Отже, sST2 — сучасний біомаркер, що відіграє важливу роль у діагностиці та прогнозуванні перебігу як хронічної, так і гострої СН. Згідно з даними літературних джерел, циркулюючий у крові ST2 асоціюється із підвищеним ризиком смерті від

СН у пацієнтів із «недиференційованим» боєм за грудниною; цей ризик особливо високий серед осіб з ішемічною хворобою серця, зокрема за наявності ГІМ, як з елевацією сегмента ST, так і без елевації. Визначення цього біомаркера дає можливість покращити тактику ведення пацієнтів з ІМ як у ранній, так і віддалений післяінфарктний період, що є особливо важливим за наявності коморбідної патології, зокрема ожиріння або надмірної маси тіла [49].

Визначення концентрації ST2 включено в рекомендації Американської асоціації серця та Американської колегії кардіологів для стратифікації серцево-судинного ризику як при гострій, так і хронічній СН (клас IIb); відмічено, зокрема, що рівень ST2 при госпіталізації є маркером важкості стану пацієнта і загрози смерті [50].

Аналізуючи результати вищезазначених досліджень, можна зробити висновок, що на сьогодні ST2 є інформативним біомаркером перебігу кардіоваскулярних захворювань. Зважаючи на це, його визначення доцільно рекомендувати для широкого застосування в клінічно-лабораторній практиці [51].

Комплексна оцінка вмісту sST2 та NT-proBNP у плазмі крові дозволить удосконалити стратифікацію ризику пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, з високим ступенем значущості прогнозувати виникнення ускладнень і, відповідно, оптимізувати лікувальну стратегію з метою зниження летальності й покращення якості життя пацієнтів.

Список використаної літератури

1. Павлов СВ, Бурлака КА. Сучасні молекулярно-генетичні маркери в діагностиці та скринінгу ефективності проведеної терапії захворювань серцево-судинної системи. Вісник проблем біології і медицини. 2018;2(144):49–55.
2. Savic-Radojevic A, Pljesa-Ercegovac M, Matic M, Simic D, Radovanovic S, Simic T. Novel Biomarkers of Heart Failure. Adv Clin Chem. 2017;79:93–152. doi: 10.1016/bs.acc.2016.09.002. Epub 2016 Nov 3. PMID: 28212715.
3. Wang X, Zhang F, Zhang C, Zheng L, Yang J. The Biomarkers for Acute Myocardial Infarction and Heart Failure. Biomed Res Int. 2020 Jan 17;2020:2018035. doi: 10.1155/2020/2018035. PMID: 32016113; PMCID: PMC6988690.
4. Daniels LB, Maisel A. B-type natriuretic peptide : time to incorporate natriuretic peptides in our practice. J. Cardiovas. Med. 2006; 7: 414–415.
5. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. N Engl J Med. 1998; 339: 321–328.
6. York M, Gupta D, Reynolds C, Farber-Eger E, Wells Q, Bachmann K, Xu M, Harrell F Jr, Wang T. B-Type Natriuretic Peptide Levels and Mortality in Patients With and Without Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2018 May 15;71(19):2079–2088. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.071. PMID: 29747827; PMCID: PMC5951190.
7. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. Eur J Heart Fail. 2004 Mar 15;6(3):257–60. doi: 10.1016/j.ejheart.2003.12.015. PMID: 14987573.
8. Luchner A, Hengstenberg C, Lowel H, Trawinski J, Baumann M, Riegger G, Schunkert H, Holmer S. N-terminal pro-brain natriuretic peptide after myocardial infarction: a marker of cardio-renal function. Hypertension. 2002;39:99–104. https://doi.org/10.1161/hy0102.100537.
9. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and Nt-proBNP in clinical routine. Heart. 2006;92:843–9. doi: 10.1136/hrt.2005.071233. PMID: 16698841; PMCID: PMC1860679.
10. Алієва АМ, Резник ЕВ, Гасанова ЕТ, Жбанів ІВ, Нікітін ІГ. Клінічне значення визначення біомаркерів крові у хворих з хронічною серцевою недостатністю. Архів внутрішньої медицини. 2018;8(5):333–45.
11. Morita E, Yasue H, Yoshimura M et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. Circulation. 2003; 88:82–91. doi: 10.1161/01.cir.88.1.82. PMID: 8319360.
12. Ogawa A, Seino Y, Yamashita T et al. Difference in elevation of N-terminal proBNP and conventional cardiac markers between patients with ST elevation vs non-ST-elevation acute coronary syndrome. Circulation. 2006;70:1372–1378.
13. Seino Y, Ogawa A, Yamashita T, Fukushima M, Ogata K, Fukumoto H, et al. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: A more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. Eur. J. Heart Failure. 2004;6:295–300.
14. Tilea I, Varga A, Serban RC. Past, Present, and Future of Blood Biomarkers for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction — Promises and Challenges. Diagnostics. 2021; 11(5):881. https://doi.org/10.3390/diagnostics11050881.
15. Sahinarslan A, Cengel A, Okay K, et al. B-type natriuretic peptide and extent of lesion on coronary angiography in stable coronary artery disease. Cor. Art Dis. 2005;16:225–29.
16. Palazzuoli A, Giannotti G, Iovine F, Nuti R. Natriuretic peptides in coronary disease with non-ST elevation: new tools ready for clinical application. Recent Pat. Cardiovasc. Drug Discov. 2007;2(1):14.
17. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Mabuchi N, Hayashi M, et al. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. Eur Heart. J. 1999 Dec; 20(24):1799–807. doi: 10.1053/ehhj.1999.1746. PMID: 10581138.

18. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2004 Feb 12;350(7):655-63. doi: 10.1056/NEJMoa031994. PMID: 14960742.
19. Tang B, Xiao Sh. Relationship between obesity and NT-proBNP and the effect on prognosis of acute myocardial infarction. *Revista Argentina de Clínica Psicológica*. 2020; XXIX(3):517-21 doi: 10.24205/03276716.2020.751.
20. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F. et al. Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease (FRISC-II) Investigators 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet*. 2006;16: 998-1004.
21. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the valsartan heart failure trial (Val-HeFT). *Circulation*. 2003;107:1276-81.
22. Galvani M, Ottani F, Oltrona L et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide on Admission Has Prognostic Value Across the Whole Spectrum of Acute Coronary Syndromes N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide on Admission Has Prognostic Value. *Circulation*. 2004;110:128-134.
23. James S, Lindahl B, Siegbahn A et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation*. 2003; 108: 275-281.
24. Hussain A, Sun W, Deswal A, de Lemos JA, McEvoy JW, Hoogeveen RC, et. al. Association of NT-ProBNP, Blood Pressure, and Cardiovascular Events: The ARIC Study. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Feb 9;77(5):559-571. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.063. PMID: 33538254; PMCID: PMC7945981.
25. Liu HH, Cao YX, Jin JL, et al. Prognostic value of NT-proBNP in patients with chronic coronary syndrome and normal left ventricular systolic function according to glucose status: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):84. Published 2021 Apr 22. doi:10.1186/s12933-021-01271-0.
26. Kozinski M, Krintus M, Kubica J, Sypniewska G. High-sensitivity cardiac troponin assays: From improved analytical performance to enhanced risk stratification. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017 May;54(3):143-172. doi: 10.1080/10408363.2017.1285268. Epub 2017 May 1. PMID: 28457177.
27. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, Zurawski G, Moshrefi M, Qin J, Li X, Gorman D, Bazan J, Kastelein R. 1IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005;23(5):479-90.
28. Berezin A, Berezin A. Soluble Suppression of Tumorigenicity 2: A Role in Biomarker-Guided Therapy of Heart Failure. *Journal of Cardiology and Therapy*. 2019; 6(1):789-92.
29. Marino R, Magrini L, Orsini F, Russo V, Cardelli P, Salerno G, et al; GREAT NETWORK. Comparison Between Soluble ST2 and High-Sensitivity Troponin I in Predicting Short-Term Mortality for Patients Presenting to the Emergency Department With Chest Pain. *Ann Lab Med*. 2017 Mar;37(2):137-146. doi: 10.3343/alm.2017.37.2.137. PMID: 28029000; PMCID: PMC5203991.
30. Iantorno M, Shlofmitz E, Rogers T, Torguson R, Kolm P, Gajana D, et. al. Should Non-ST-Elevation Myocardial Infarction be Treated like ST-Elevation Myocardial Infarction With Shorter Door-to-Balloon Time? *Am J Cardiol*. 2020 Jan 15;125(2):165-168. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.10.012. Epub 2019 Oct 29. PMID: 31740021.
31. Rehman K, Fatima F, Waheed I, Akash MSH. Prevalence of exposure of heavy metals and their impact on health consequences. *J Cell Biochem*. 2018;119:157-84.
32. Wang YP, Wang JH, Wang XL, Liu JY, Jiang FY, Huang XL, et al. Role 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; 21:2677-84.
33. Patil RS, Natarajan KU. Serum levels of the ST2 (IL-1 receptor family) to predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Indian Heart J*. 2015, 67(1):36.
34. 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. Published 2020 Feb 18. doi:10.3390/jcm9020550.
35. Valensi P, Meune C. Congestive heart failure caused by silent ischemia and silent myocardial infarction : Diagnostic challenge in type 2 diabetes. *Herz*. 2019 May;44(3):210-217. English. doi: 10.1007/s00059-019-4798-3. PMID: 30899966.
36. Richards AM, Di Somma S, Mueller T. ST2 in stable and unstable ischemic heart diseases. *Am J Cardiol*. 2015 Apr 2;115(7 Suppl):48B-58B. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.041. Epub 2015 Jan 23. PMID: 25678392.
37. Shimo 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(18):2186-90.
38. Dieplinger B, Egger M, Haltmayer M, Kleber ME, Scharnagl H, Silbernagel G, et al. Increased Soluble ST2 Predicts Long-term Mortality in Patients with Stable Coronary Artery Disease: Results from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Clin Chem* 2014;60(3):530-40.
39. Weinberg EO, Shimo M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106(23):2961-6.
40. Januzzi JL, Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):607-13.
41. Rehman SU, Martinez-Rumayor A, Mueller T, Januzzi JL. Independent and incremental prognostic value of multimarker testing in acute dyspnea: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Clin Chim Acta*. 2008;392(1-2):41-5.
42. Felker GM, Fiuzat M, Thompson V, Shaw LK, Neely ML, Adams KF. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure: association with functional capacity and long-term outcomes. *Circ Heart Fail*. 2013;6(6):1172-9.
43. Broch K, Ueland T, Nymo SH, Kjekshus J, Hulthe J, Muntendam P, et al. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(3):268-77.
44. Liu N, Hang T, Gao X, Yang W, Kong W, Lou Q, et al. (2020) The association between soluble suppression of tumorigenicity-2 and long-term prognosis in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *PLoS ONE* 15(9): e0238775. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238775>.
45. Pascual-Figal DA, Pérez-Martínez MT, Asensio-López MC, Sánchez-Más J, García-García ME, Martínez CM, Lencina M, Jara R, Januzzi JL, Lax A. Pulmonary Production of Soluble ST2 in Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2018 Dec;11(12):e005488. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005488. PMID: 30562096.
46. Bayes-Genis A, Zamora E, De Antonio M, Galan A, Villa J, Urritia A, et al. Soluble ST2 serum concentration and renal function in heart failure. *J Card Fail*. 2013;19(11):768-75 doi: 10.1016/j.cardfail.2013.09.005. PMID: 24263122.
47. Zhang K, Zhang XC, Mi YH, Liu J. Predicting value of serum soluble ST2 and interleukin-33 for risk stratification and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(19):3628-31. PMID: 24112154.
48. Ky B, French B, McCloskey K, Rame JE, McIntosh E, Shahi P, et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2011;4(2):180-7.
49. Sharim J, Daniels L. Soluble ST2 and Soluble Markers of Fibrosis: Emerging Roles for Prognosis and Guiding Therapy. *Curr Cardiol Rep*. 2020 May 19;22(6):41. doi: 10.1007/s11886-020-01288-z. PMID: 32430626.
50. Nordenskjöld AM, Lagerqvist B, Baron T, Jernberg T, Hadziosmanovic N, Reynolds HR, Tornvall P, Lindahl B. Reinfarction in Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Coronary Findings and Prognosis. *Am J Med*. 2019 Mar;132(3):335-346. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.10.007. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30367850.
51. Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, et. al.; USIK, USIC 2000, and FAST-MI investigators. Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation*. 2017 Nov 14;136(20):1908-1919. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030798. Epub 2017 Aug 27. PMID: 28844989.

THE SIGNIFICANCE OF NT-proBNP AND ST2 BIOMARKERS IN PREDICTING THE RISK OF COMPLICATIONS AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION (LITERATURE REVIEW)

O.Ye. Labinska, M.P. Halkevych, I.M. Bihun, Kh.M. Khamuliak

Abstract. For the purpose of diagnosis and prediction the course of cardiovascular diseases, in addition to the determination of cardiac troponins, new biomarkers of myocardial damage are increasingly used in cardiology practice, which detect the presence of ischemia, inflammatory activity, myocardial distention, and interstitial remodeling. The change in cardiovascular homeostasis in patients with acute myocardial infarction reflects an inflammatory reaction that occurs under conditions of hemodynamic stress; this is a basis of early and long-term postinfarction remodeling of the left ventricle. This article describes the role of NT-proBNP and ST2 biomarkers in risk stratification of cardiovascular complications in the postinfarction period.

Keywords: acute myocardial infarction, cardiovascular diseases, NT-proBNP, ST2, heart failure.

Для цитування: Лабінська ОЕ, Галькевич МП, Бігун ІМ, Хамуляк ХМ. Значення біомаркерів NT-proBNP та ST2 в прогнозуванні ризику ускладнень після гострого інфаркту міокарда (огляд літератури). Практикуючий лікар, 2024. № 3, с. 18-23 DOI: 10.31793/2413-5461.2024.13-3.18

Адреса для листування: Лабінська Ольга Євгеніївна, olga.romanyuk25@gmail.com; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра сімейної медицини ФПДО, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна. Галькевич Марта Петрівна, mgalk.med@gmail.com; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра сімейної медицини ФПДО, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна. Бігун Ірина Михайлівна, irynabihun1981@gmail.com; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра сімейної медицини ФПДО, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна. Хамуляк Христина Михайлівна, hamulakh@gmail.com; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра сімейної медицини ФПДО, м. Львів.

Відомості про авторів: Лабінська Ольга Євгеніївна, докторка філософії, асистентка кафедри сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. ORCID: 0000-0002-2923-1182. Галькевич Марта Петрівна, кандидатка медичних наук, асистентка кафедри сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. ORCID: 0000-0003-0010-8751. Бігун Ірина Михайлівна, аспірантка кафедри сімейної медицини ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна. ORCID: 0000-0002-8667-8087. Хамуляк Христина Михайлівна, аспірантка кафедри сімейної медицини ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів. ORCID: 0000-0003-4616-6578.

Особистий внесок: Лабінська О.Є. — написання статті, підготовка статті до друку. Галькевич М.П. — дизайн статті, аналіз даних літератури. Бігун І.М. — збір літературного матеріалу, участь у написанні та оформленні статті. Хамуляк Х.М. — збір даних літератури, аналіз.

Фінансування: Стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Декларація: Автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань. Дана робота виконана в межах НДР «Вплив факторів ризику та інвазивних методів лікування на перебіг гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця», № державної реєстрації 0116U004512 та

«Вплив артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу, надмірної маси, куріння та субклінічного гіпотиреозу на виникнення гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця», № державної реєстрації 0120U105778.

Проходження статті: Надійшла до редакції 06.07.2024 р., прийнята на друкування 15.07.2024 р., надрукована 30.09 2024 р.

For citation: Labinska OYe, Halkevych MP, Bihun IM, Khamuliak KhM. The significance of NT-proBNP and ST2 biomarkers in predicting the risk of complications after acute myocardial infarction (literature review). The Practitioner, 2024. No 3, p. 18-23. DOI: 10.31793/2413-5461.2024.13-3.18

Correspondence address: Labinska Olha Yevgenijivna, olga.romanyuk25@gmail.com; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of FPE Family Medicine, Lviv, Pekarska street, 69, 79010, Ukraine. Halkevych Marta Petrivna, mgalk.med@gmail.com; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of FPE Family Medicine, Lviv, Pekarska street, 69, 79010, Ukraine. Bihun Irina Mykhaylivna, irynabihun1981@gmail.com; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of FPE Family Medicine, Lviv, Pekarska street, 69, 79010, Ukraine. Khamuliak Khrystyna Mykhaylivna, hamulakh@gmail.com; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Family Medicine FPGE, Lviv.

Information about the authors: Labinska Olha Yevgenijivna, PhD, assistant of the Department of FPE Family Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University. ORCID: 0000-0002-2923-1182. Halkevych Marta Petrivna, PhD, assistant of the Department of FPE Family Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University. ORCID: 0000-0003-0010-8751. Bihun Irina Mykhaylivna, PhD student, Department of FPE Family Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University. ORCID: 0000-0002-8667-8087. Khamuliak Khrystyna Mykhaylivna, PHD candidate Department of Family Medicine FPGE, Danylo Halytsky Lviv National Medical University. ORCID: 0000-0003-4616-6578.

Personal contribution: Labinska OYe — writing the article, preparation of the article for printing. Halkevych MP — article design, literature data analysis. Bihun IM — support during the writing of the article. Khamuliak KhM — collection of material, literature data analysis.

Funding: No sources of funding.

Declaration of Ethics: No conflict of interest.

Article: Received 06.07.2024, accepted 15.07.2024, published 30.09 2024.