

УДК 616.127-005.8+616-056.52:616.155.3-097.36:547.964]-07-038
DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2022.1-2.2232>

Роль біомаркерів NT-proBNP та ST2 у стратифікації ризику ускладнень у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та ожирінням

О.Є. Лабінська, О.Ю. Барнетт, М.П. Галькевич, Ю.Г. Кияк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Мета роботи – з'ясувати діагностичну цінність показників NT-proBNP (N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду) та ST2 (стимулювальний фактор росту, що експресується геном 2) і визначити їх прогностичне значення щодо виникнення серцево-судинних ускладнень (ССУ) у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ГІМ) з елевацією сегмента ST за наявності ожиріння.

Матеріали і методи. Усі пацієнти були розподілені на три групи залежно від маси тіла: I групу становили 52 пацієнти з нормальною масою тіла (середній вік $(60,83 \pm 11,94)$ року); II групу – 51 пацієнт з надлишковою масою тіла (середній вік $(62,04 \pm 8,55)$ року); III групу – 55 пацієнтів з ожирінням I–III ступеня (середній вік $(60,96 \pm 11,31)$ року). Для детальнішого дослідження було відібрано 60 пацієнтів, у яких додатково визначали концентрацію NT-proBNP та ST2 у сироватці крові імуноферментним методом за допомогою тест-систем виробництва Biomedica і Presage ST2 assay при госпіталізації і на 10-ту добу захворювання.

Результати та обговорення. Залежно від перебігу захворювання впродовж стаціонарного лікування вибірку із загальної групи ретельно обстежених пацієнтів ($n=60$) було розподілено на дві групи: А ($n=22$) – особи, в яких перебіг захворювання ускладнився появою серцево-судинних подій, Б ($n=38$) – пацієнти, у яких ГІМ був без ускладнень. При госпіталізації середні показники NT-proBNP були незначно вищими в пацієнтів із ССУ (група А) $(612,8 [489,5; 860,4]$ пг/мл) порівняно з пацієнтами без ССУ (група Б) $(598,6 [326,6; 913,1]$ пг/мл, $p>0,05$). При повторному визначенні біомаркера NT-proBNP в обох групах пацієнтів спостерігали суттєве його зниження ($p<0,01$) незалежно від перебігу ГІМ: на 44,52 % – у групі А та 68,24 % – у групі Б. Однак рівні NT-proBNP у пацієнтів групи А на 10-ту добу спостереження статистично значуще переважали відповідні показники осіб групи Б ($p<0,05$). При госпіталізації середні показники ST2 були статистично значуще вищими в пацієнтів із виявленими ССУ $(61,1 [44,8; 133,6]$ нг/мл – група А) порівняно з пацієнтами без ускладнень $(40,8 [33,1; 64,3]$ нг/мл – група Б, $p<0,05$). При повторному визначенні біомаркера ST2 в обох групах пацієнтів спостерігали значне ($p<0,001$) його зниження: відповідно до 23,7 $[18,8; 28,3]$ нг/мл і 24 $[19,7; 28,7]$ нг/мл, без статистично значущої різниці між групами.

Висновки. Біомаркер ST2 можна розглядати як предиктор виникнення ССУ в пацієнтів із ГІМ з елевацією сегмента ST у ранній післяінфарктний період. Значення NT-proBNP у пацієнтів, в яких виникали ускладнення в ранній післяінфарктний період, залишаються на 10-ту добу спостереження статистично значуще вищими порівняно з відповідними в пацієнтів, у яких небажані події не виникали. Наявність ожиріння погіршує перебіг ГІМ з елевацією сегмента ST: у таких пацієнтів вищі значення біомаркерів ремоделювання міокарда NT-proBNP та ST2 (у дебюті захворювання) і частіше виникають ускладнення в ранній післяінфарктний період (у групі з ускладненнями ожиріння відзначали статистично значуще частіше, ніж серед осіб групи без ускладнень, $p=0,02$).

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, ожиріння, серцева недостатність, NT-proBNP, ST2.

З метою діагностики та прогнозування перебігу серцево-судинних захворювань, окрім визначення серцевих тропонінів, у клінічній практиці все частіше використовують нові біомаркери ураження міокарда, які свідчать про наявність ішемії, активність запалення, міокардіальне розтягнення та ремоделювання інтерстицію [2, 27, 34].

Загальновизнаним на сьогодні маркером серцевої недостатності (СН) 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 їхніх стінок, а також натрійуретичний пептид С-типу, який синтезується в ендотелії судин [2, 6].

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 або дисфункції лівого шлуночка (ЛШ). Утворенню BNP сприяє дилатація шлуночків, зумовлена підвищенням тиску в камерах серця [37]. Збільшення систолічного напруження стінок ЛШ та його діастолічне перерозтягнення розглядаються на сьогодні як провідна причина підвищення концентрації BNP у плазмі крові [13].

BNP секретується міоцитами у вигляді пептиду-попередника pro-BNP, який розщеплюється на біологічно активний гормон – натрійуретичний пептид (BNP) та N-кінцевий неактивний пептид (NT-proBNP) [18, 38]. Перевага надається 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 [1].

Рівень NT-proBNP у крові підвищується впродовж перших 24 год з моменту виникнення інфаркту міокарда (ІМ). У випадку трансмурального ураження міокарда на 5-ту добу захворювання концентрація NT-proBNP у крові може повторно зростати, що пов'язують із подальшим післяінфарктним ремоделюванням ЛШ [21]. Визначення рівня BNP у крові сприяє ранньому виявленню осіб, у яких є загроза виникнення гострої СН. Цей біомаркер може характеризувати і віддалений прогноз пацієнтів, зокрема за наявності безсимптомного перебігу СН [31]. Таким чином, його показники можуть мати прогностичне значення щодо виникнення як гострої, так і хронічної СН.

Концентрацію NT-proBNP визначають також з метою оцінювання ефективності лікування. Зниження рівня цього показника в плазмі крові свідчить про сприятливий перебіг і кращий про-

гноз захворювання, зі зменшенням ризику ускладнень і повторних госпіталізацій. Відомо, що на рівень NT-proBNP впливають такі фактори, як вік, стать, індекс маси тіла (ІМТ), функціональний стан нирок, добовий дисбаланс гормонів та наявність інфекційних захворювань [1, 7]. Встановлено, що рівень NT-proBNP у крові вищий за наявності ожиріння, тож визначення цього показника є доцільним для оцінювання прогнозу в пацієнтів з гострим ІМ та ожирінням [30].

ST2 (Suppression of Tumorigenicity 2) належить до сімейства рецепторів інтерлейкіну-1. Він має дві основні ізоформи: трансмембранну форму – ST2 ліганду (ST2L) та секреторну розчинну форму ST2 (sST2). Лігандом ST2 є інтерлейкін-33 (ІЛ-33). У відповідь на механічний стрес або пошкодження міокарда виробляється ІЛ-33, який своєю чергою з'єднується із ST2L, запускаючи кардіопротекторний каскад, що запобігає фіброзу, ремоделюванню серця та виникненню СН, у той час як sST2, навпаки, блокує цей кардіопротекторний ефект [28]. При пошкодженні кардіоміоцитів виділяються обидві ізоформи ST2, однак переважає розчинна [4]. 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 у циркулюючій крові свідчить про високий ризик виникнення небажаних подій – повторних госпіталізацій та навіть смерті пацієнтів, не лише за наявності кардіоваскулярних захворювань і СН, а й у широкій популяції осіб загалом.

Згідно з даними літератури рівень ST2, що циркулює у крові, асоціюється з підвищеним ризиком смерті від СН в пацієнтів із «недиференційованим» боєм за грудниною; цей ризик особливо високий в осіб з ішемічною хворобою серця, зокрема за наявності гострого інфаркту міокарда (ГІМ), як з елевацією сегмента ST, так і без елевації. Визначення цього біомаркера дає можливість поліпшити тактику ведення пацієнтів з ІМ, як у ранній, так і у віддалений післяінфарктний період, що є особливо важливим за наявності коморбідної патології, зокрема ожиріння або надлишкової маси тіла [12, 29].

Мета роботи – з'ясувати діагностичну цінність показників NT-proBNP та ST2 і визначити їх прогностичне значення щодо виникнення серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST за наявності ожиріння.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 158 пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST (121 чоловік і 37 жінок), госпіталізо-

Таблиця 1

Характеристика та антропометричні показники обстежених пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST (M±SD)

Показник	I група (n=52)	II група (n=51)	III група (n=55)
Вік, роки	60,83±11,94	62,04±8,55	60,96±11,31
Маса тіла, кг	71,68±6,06	83,74±8,05*	98,92±9,07 ^{#°}
Зріст, см	172,97±6,29	173,02±7,68	169,91±7,85 [°]
ІМТ, кг/м ²	23,92±0,91	28,02±1,55*	34,37±3,69 [°]

* – статистична значущість різниці показників I та II груп ($p<0,01$); # – статистична значущість різниці показників I та III груп ($p<0,01$); ° – статистична значущість різниці показників II та III груп ($p<0,01$).

ваних у відділення кардіології та реперфузійної терапії КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання “Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги”» упродовж 2020–2021 рр. Критеріями залучення в дослідження були: верифікований діагноз ГІМ з елевацією сегмента ST та підписання пацієнтом інформованої згоди на участь у дослідженні.

Усім пацієнтам проводили стандартні лабораторні обстеження (загальний аналіз крові та сечі, біохімічні дослідження з оцінкою ліпідного спектра), ЕКГ-обстеження з реєстрацією 12 відведень, а також ехокардіографію (ЕхоКГ). Для оцінювання стану коронарних артерій (передня міжшлуночкова гілка (ПМШГ) та обвідна гілка (ОГ) лівої коронарної артерії (ЛКА), права коронарна артерія (ПКА), діагональні гілки) в усіх досліджуваних осіб проводили селективну коронароангіографію. Гемодинамічно значущим вважали стеноз 50–90 %, критичним – більше 90 %.

Усі пацієнти були розподілені на три групи залежно від маси тіла (табл. 1): I група – 52 пацієнти з нормальною масою тіла (середній вік (60,83±11,94) року); II група – 51 пацієнт з надлишковою масою тіла (середній вік (62,04±8,55) року); III група – 55 пацієнтів з ожирінням I–III ступеня (середній вік (60,96±11,31) року). Для оцінки ступеня ожиріння використовували ІМТ Кетле, який розраховували за формулою: $ІМТ = m / h^2$, де m – маса тіла (кг), h – зріст (м). Згідно з класифікацією ВООЗ розрізняли: недостатню масу тіла – $ІМТ < 18,5$ кг/м², нормальну масу тіла – $ІМТ 18,5–24,9$ кг/м², надлишкову масу тіла – $ІМТ 25,0–29,9$ кг/м², ожиріння I ступеня – $ІМТ 30,0–34,9$ кг/м², ожиріння II ступеня – $ІМТ 35,0–39,9$ кг/м², ожиріння III ступеня – $ІМТ > 40,0$ кг/м².

Пацієнти всіх трьох груп були репрезентативними за віком та статистично значуще відрізнялися за середніми значеннями ІМТ ($p<0,01$).

Для детальнішого дослідження було відібрано 60 пацієнтів (які були репрезентативними щодо основної групи за клінічно-анамнестичними ознаками), у яких додатково визначали концентрацію NT-proBNP та ST2 у сироватці крові імуноферментним методом за допомогою тест-систем виробництва Biomedica (Словаччина) і Presage ST2 assay (Critical Diagnostics, США) при госпіталізації і на 10-ту добу захворювання. Повернення до референтних значень на 10-ту добу вважали сприятливим для подальшого прогнозу пацієнта. Також у цих хворих оцінювали клінічний перебіг захворювання із врахуванням серцево-судинних ускладнень, зокрема гострої СН, гострої аневіризми ЛШ, ранньої післяінфарктної стенокардії, рецидиву ІМ, порушень ритму та провідності (пароксизму фібриляції передсердь, атріовентрикулярної блокади II і III ступеня), а також інших порушень ритму (парних екстрасистол, синусових тахікардій та брадикардій). Відповідна кількість хворих I, II та III груп у цій вибірці становила 24 (підгрупа 1), 17 (підгрупа 2) та 19 (підгрупа 3) пацієнтів. Ці підгрупи (1, 2, 3) були репрезентативними щодо основних груп (I, II, III) за клінічно-анамнестичними характеристиками.

Розподіл пацієнтів за госпітальними ускладненнями наведений на рис. 1.

Наше дослідження є проспективним: за обстеженими пацієнтами і надалі триває спостереження (відслідковуються небажані явища та події). На сьогодні кінцевою точкою є 1 місяць спостереження.

Усім пацієнтам проведено стентування інфарктозалежної коронарної артерії; усі пацієнти отримують стандартну медикаментозну терапію, яка містить подвійну антитромбоцитарну терапію, статини, β -адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину II, нітрати тощо.

Медико-статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою методів описової та аналітичної статистики з використанням

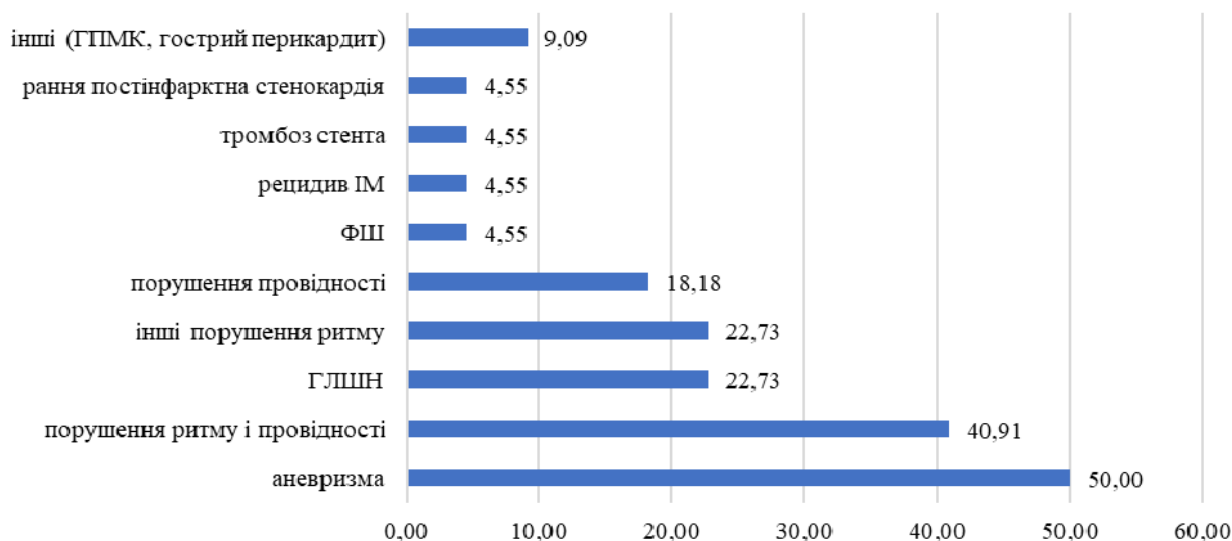


Рис. 1. Розподіл пацієнтів за госпітальними ускладненнями (%). ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу; ФШ – фібриляція шлуночків; ГЛШН – гостра лівошлуночкова недостатність.

програм Microsoft Excel 2016 та IBM SPSS Statistics 10. Розподіл пацієнтів відрізнявся від нормального за Гаусом; отже, статистична вибірка була неоднорідною, тому використовували методи непараметричної статистики. Середні показники були подані як медіана [перший; третій] кuartилі. Показники в незалежних групах порівнювали між собою за допомогою U-критерію Манна – Уїтні. Непараметричний Z-критерій Вілкоксона використовували для порівняння двох залежних груп. Відносні показники представлені у вигляді часток (%). Різницю цих показників у групах порівнювали за допомогою критерію Пірсона (χ^2). Розрахункові кореляційної взаємозалежності між досліджуваними показниками проводили методом Спірмена. Усі результати вважали статистично значущими при мінімальному рівні значущості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Наводимо результати досліджень 60 осіб відповідних підгруп (підгрупа 1, $n=24$; підгрупа 2, $n=17$; підгрупа 3, $n=19$), яким, разом із стандартним дослідженням, визначали рівні NT-proBNP та ST2. При госпіталізації середні рівні NT-proBNP статистично значуще перевищували референтні значення (125 пг/мл) в усіх трьох підгрупах пацієнтів ($p < 0,01$). Виявлено, що середні рівні NT-proBNP при госпіталізації в пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST та нормальною масою тіла (підгрупа 1) становили 452,6 [258,7; 860,4] пг/мл, в осіб з ГІМ з елевацією сегмента ST та надлишковою масою тіла (підгрупа 2) – 774,1 [481,4; 1099,0]

пг/мл, у хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST та ожирінням I–III ступеня (підгрупа 3) – 625,5 [539,0; 857,9] пг/мл (табл. 2). Слід зазначити, що середні значення NT-proBNP у пацієнтів з надлишковою масою тіла значно переважали відповідні в осіб з нормальною масою тіла ($p_{1-2} < 0,01$).

При повторному визначенні рівня NT-proBNP на 10-ту добу перебування в стаціонарі середні рівні показників у пацієнтів усіх груп були статистично значуще нижчими, порівняно з такими при госпіталізації, і становили відповідно 187,6 [112,0; 380,0] пг/мл (підгрупа 1); 301,5 [163,2; 566,7] пг/мл (підгрупа 2); 276,5 [163,2; 376,0] пг/мл (підгрупа 3). При цьому показники NT-proBNP у пацієнтів підгруп 2 і 3 були статистично значуще вищими за їхні референтні значення ($p < 0,01$), а значення NT-proBNP у пацієнтів з надлишковою масою тіла продовжували переважати відповідні в осіб з нормальною масою тіла ($p_{2-3} < 0,01$).

При госпіталізації концентрація ST2 у сироватці крові в пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST за наявності нормальної маси тіла становила 38,6 [33,4; 101,5] нг/мл (підгрупа 1), в осіб з ГІМ з елевацією сегмента ST за наявності надлишкової маси тіла – 53,6 [40,4; 116,2] нг/мл (підгрупа 2), в пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST та ожирінням I–III ступеня – 46,6 [39,3; 61,2] нг/мл (підгрупа 3), статистично значуще перевищуючи референтні значення в усіх підгрупах ($p < 0,05$).

При повторному визначенні середній рівень ST2 у пацієнтів підгрупи 1 становив 23,5 [19,1; 29,8] нг/мл, у осіб підгрупи 2 – 24,0 [20,5; 27,6] нг/мл, а у пацієнтів підгрупи 3 – 21,3 [17,3; 28,3] нг/мл і не перевищував порогових значень цього кардіомаркера (35 нг/мл) у всіх трьох підгрупах.

Таблиця 2

Рівні NT-proBNP і ST2 у пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST при госпіталізації і на 10-ту добу лікування (Me [Q1; Q3])

Показник	Підгрупа 1 (n=24)	Підгрупа 2 (n=17)	Підгрупа 3 (n=19)
NT-proBNP, пг/мл			
При госпіталізації	452,6 [258,7; 860,4]*	774,1 [481,4; 1099,0]*°	625,5 [539,0; 857,9]*
На 10-ту добу стаціонарного лікування	187,6 [112,0; 380,0]#	301,5 [163,2; 566,7]*#°	276,5 [163,2; 376,0]*#°
ST2, нг/мл			
При госпіталізації	38,6 [33,4; 101,5]*	53,6 [40,4; 116,2]*	46,6 [39,3; 61,2]*
На 10-ту добу стаціонарного лікування	23,5 [19,1; 29,8]#	24,0 [20,5; 27,6]#	21,3 [17,3; 28,3]#

– статистична значущість різниці показників у підгрупах на 10-ту добу стаціонарного лікування ($p < 0,001$); * – статистична значущість різниці в підгрупах між показниками та їхніми референтними значеннями ($p < 0,01$); ° – статистична значущість різниці показників між підгрупами 1 і 2, підгрупами 2 і 3 ($p < 0,01$).

Слід зазначити, що на 10-ту добу госпіталізації спостерігали статистично значуще зниження концентрації ST2 в усіх обстежених підгрупах пацієнтів, порівняно з вихідними значеннями цих показників ($p < 0,001$), без статистично значущої різниці між окремими підгрупами.

Аналіз кореляційних зв'язків та даних регресійної взаємозалежності показав, що в пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST при госпіталізації спостерігався статистично значущий прямий середньої сили кореляційний зв'язок між показниками ST2 та NT-proBNP ($r = 0,325$; $p = 0,011$) (рис. 2).

При повторному визначенні вказаних біомаркерів на 10-ту добу лікування було встановлено теж статистично значущий прямий середньої сили зв'язок між цими показниками ($r = 0,454$; $p < 0,001$) (рис. 3).

Залежно від перебігу захворювання впродовж стаціонарного лікування вибірку із загальної групи ретельно обстежених пацієнтів ($n = 60$) було розподілено на дві групи: А ($n = 22$) – особи, в яких перебіг захворювання ускладнився появою серцево-судинних подій, та Б ($n = 38$) – пацієнти, у яких гострий ІМ був без ускладнень. Порівняльна

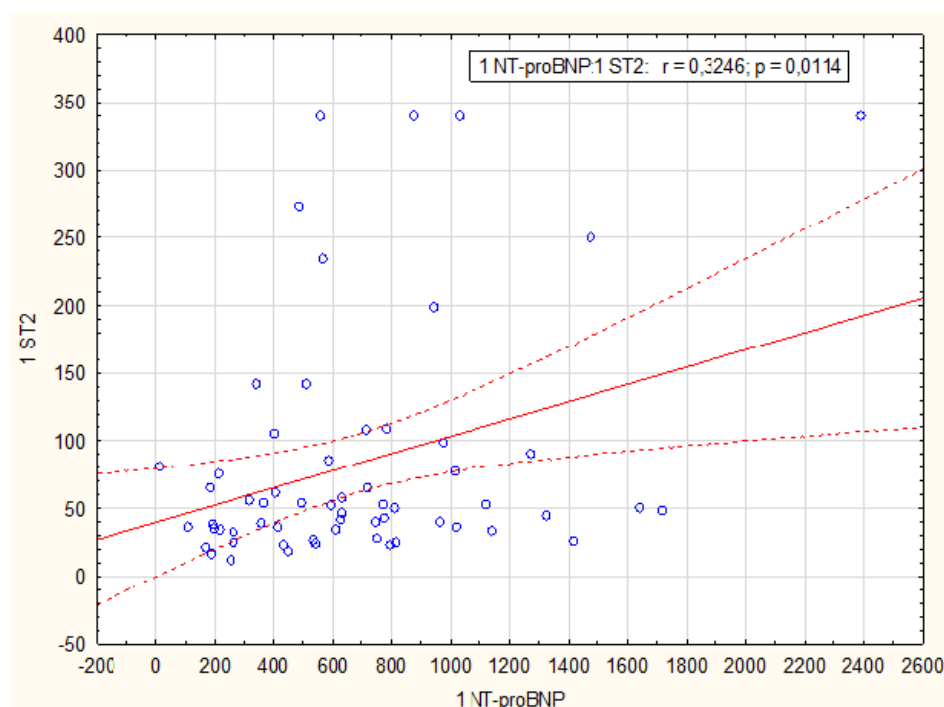


Рис. 2. Кореляційний зв'язок та дані регресійної взаємозалежності між показниками ST2 та NT-proBNP у пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST при госпіталізації.

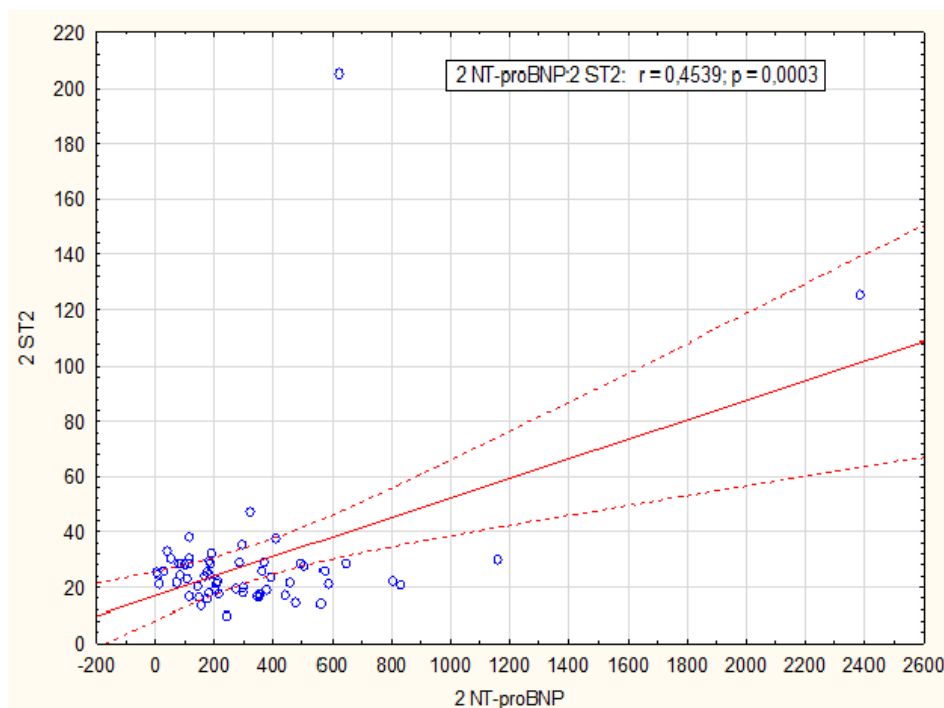


Рис. 3. Кореляційний зв'язок і дані регресійної взаємозалежності між показниками ST2 та NT-proBNP у пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST на 10-ту добу стаціонарного лікування.

характеристика клінічно-анамнестичних показників у досліджених підгрупах наведена в *табл. 3*.

Встановлено, що пацієнти із серцево-судинними ускладненнями (група А) порівняно з пацієнтами без серцево-судинних ускладнень (група Б) були молодшого віку (менше 50 років) ($p=0,04$), у них статистично значуще частіше виявляли ураження проксимального сегмента ПМШГ ЛКА та знижену фракцію викиду ЛШ ($p<0,05$). Серед цих пацієнтів статистично значуще переважали особи з ожирінням ($p=0,02$).

При госпіталізації середні показники NT-proBNP були незначно вищими в пацієнтів із серцево-судинними ускладненнями (група А) (612,8 [489,5; 860,4] нг/мл) порівняно з пацієнтами без серцево-судинних ускладнень (група Б) (598,6 [326,6; 913,1] нг/мл, $p>0,05$) (*табл. 4*).

При повторному визначенні біомаркера NT-proBNP в обох групах пацієнтів спостерігали суттєве його зниження ($p<0,01$), незалежно від перебігу гострого ІМ: на 44,52 % – у групі А та 68,24 % – у групі Б. Однак зауважимо, що показники NT-proBNP у пацієнтів групи А на 10-ту добу спостереження статистично значуще переважали відповідні в осіб групи Б ($p<0,05$).

При госпіталізації середні показники ST2 були статистично значуще вищими в пацієнтів із виявленими серцево-судинними ускладненнями (61,1 [44,8; 133,6] нг/мл – група А) порівняно з пацієнтами без ускладнень (40,8 [33,1; 64,3] нг/мл – група Б; $p<0,05$). При повторному визна-

ченні маркера ремоделювання міокарда ST2 в обох групах пацієнтів спостерігали значне ($p<0,001$) його зниження: відповідно до 23,7 [18,8; 28,3] нг/мл (А) і 24 [19,7; 28,7] нг/мл (Б), без статистично значущої різниці між групами. Оскільки в усіх пацієнтів показники ST2 на 10-ту добу стаціонарного лікування повернулися до норми, то ми розцінили це як сприятливий подальший прогноз захворювання, очевидно зумовлений стентуванням інфарктозалежної коронарної артерії. Наше дослідження є проспективним, і на цей момент за пацієнтами триває спостереження. Наступною контрольною точкою буде 5-річний період після перенесеного ІМ.

ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з даними літератури концентрація NT-proBNP у плазмі крові корелює з кількістю уражених коронарних артерій та ступенем їх стенозу [26]. У проспективному дослідженні за участю пацієнтів із хронічним коронарним синдромом і збереженою фракцією викиду ЛШ вивчали роль цього показника в стратифікації ризику у вказаній популяції пацієнтів, залежно від глікемічного статусу. Показано, що NT-proBNP може передбачити гірші наслідки в пацієнтів із хронічним коронарним синдромом, які мають гіперглікемію [17].

Результати нашого спостереження вказують, що вищий ризик виникнення серцево-судинних

Таблиця 3

Порівняльна характеристика клінічно-анамнестичних показників пацієнтів у групах із серцево-судинними ускладненнями і без ускладнень

Показник	Група А (n=22)		Група Б (n=38)		p
	n	%	n	%	
Вік					
Менше 50 років	6	27,27	3	7,89*	0,04
50–59 років	9	40,91	13	34,21	0,60
60–69 років	5	22,73	16	42,11	0,13
70 років і більше	2	9,09	6	15,79	0,46
Стать					
Чоловіки	18	81,82	32	84,21	0,81
Жінки	4	18,18	6	15,79	0,81
Скарги					
Задишка	13	59,09	16	42,11	0,20
Серцебиття	8	36,36	9	23,68	0,29
Холодний піт	9	40,91	1	2,63*	<0,001
Атиповий перебіг	3	13,64	2	5,26	0,26
Чинники ризику					
Артеріальна гіпертензія	20	90,91	37	97,37	0,27
Цукровий діабет 2-го типу	6	27,27	8	21,05	0,58
Куріння	15	68,18	22	57,89	0,43
Спадковість	4	18,18	11	28,95	0,35
Професійна шкідливість	7	31,82	16	42,11	0,43
Надмірне вживання алкоголю	9	40,91	17	44,74	0,77
Ожиріння	11	50,00	9	23,68*	0,02
Індекс вісцерального ожиріння ≥ 1,1	13	59,09	21	55,26	0,77
Дані коронароангіографії					
ЛКА стовбур	1	4,55	0	0	0,19
ПМШГ проксимальний сегмент	14	63,64	14	36,84*	<0,05
ПМШГ медіальний сегмент	8	36,36	14	36,84	0,97
ПМШГ дистальний сегмент	1	4,55	1	2,63	0,69
ОГ проксимальний сегмент	4	18,18	10	26,32	0,47
ОГ медіальний сегмент	3	13,64	6	15,79	0,82
ОГ дистальний сегмент	1	4,55	1	2,63	0,69
ПКА проксимальний сегмент	6	27,27	11	28,95	0,89
ПКА медіальний сегмент	3	13,64	11	28,95	0,18
ПКА дистальний сегмент	1	4,55	5	13,16	0,28
Діагональна гілка	5	22,73	8	21,05	0,88
Хронічні оклюзії	7	31,82	7	18,42	0,24
Проведено стентування	19	86,36	33	86,84	0,96
Рекомендовано АКШ	1	4,55	2	5,26	0,90
Дані ЕхоКГ					
Фракція викиду ЛШ ≤ 50 %	16	72,73	10	26,32*	<0,001
Знижена сегментарна скоротливість міокарда ЛШ	20	90,91	27	71,05	0,07

* – статистично значуща різниця показників між групами А і Б ($p < 0,05$). АКШ – аортокоронарне шунтування.

Таблиця 4

Рівні NT-proBNP і ST2 у пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST залежно від перебігу захворювання (при госпіталізації і на 10-ту добу лікування) (Me [Q1; Q3])

Показник	Група А (n=22)		Група Б (n=38)	
	Початковий рівень	На 10-ту добу лікування	Початковий рівень	На 10-ту добу лікування
NT-proBNP, пг/мл	612,8 [489,5; 860,4]	340 [188; 434,5] [#]	598,6 [326,6; 913,1]	190,1 [113,3; 355,3] ^{**}
ST2, нг/мл	61,1 [44,8; 133,6]	23,7 [18,8; 28,3] [#]	40,8 [33,1; 64,3] [*]	24,0 [19,7; 28,7] [#]

* – статистично значуща різниця показників між групами А та Б ($p < 0,05$); # – статистично значуща різниця показників у динаміці лікування ($p < 0,01$).

подій у ранній післяінфарктний період мали пацієнти з ураженням проксимального сегмента ПМШГ ЛКА, до того ж саме серед цих пацієнтів був випадок ураження стовбура ЛКА і залишалися статистично значущі вищими показники NT-proBNP на 10-ту добу спостереження.

У дослідженні J. Lupon та співавтори оцінювали значення NT-proBNP, високочутливого серцевого тропоніну Т (hs-TnT), галектину-3, а також стимулювального фактора росту, що експресується геном 2 (ST2), щодо зв'язку з можливістю зворотного ремоделювання міокарда в пацієнтів із систолічною СН. ST2 виявився єдиним біомаркером, що був незалежно пов'язаний з розвитком зворотного ремоделювання [16, 19]. Y. Wang. та співавтори [35] з'ясували, що визначення рівнів ST2, IL-33 та BNP у сироватці крові має велике значення для прогнозування небажаних кардіоваскулярних подій після черезшкірного коронарного втручання в пацієнтів з гострим ІМ.

У нашому дослідженні в пацієнтів групи А, в яких упродовж спостереження виникали серцево-судинні ускладнення, рівень ST2 при госпіталізації був статистично значущо вищим, ніж у пацієнтів групи Б, у яких небажані серцево-судинні події не виникали. Отже, вищі значення ST2, згідно з отриманими нами результатами, мають прогностичну цінність щодо несприятливого перебігу раннього післяінфарктного періоду.

Відомо, що підвищені рівні sST2 у крові пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST пов'язані зі статистично значущо вищим ризиком летальності та виникнення у хворих застійної СН упродовж 30 днів [22]. Sabatine і співавт. виявили прогностичну значущість як ST2, так і NT-proBNP. Вони з'ясували, що введення обох цих біомаркерів у шкалу TIMI Risk Score підвищує прогностичну точність моделі з 0,73 (95 % ДІ, 0,68–0,78) до 0,78 (95 % ДІ, 0,74–0,83), $p = 0,0025$ [25, 38].

ST2 визнаний одним із основних біомаркерів, що свідчить про ремоделювання серця та фіброзування міокарда, які виникають при гострому коронарному синдромі та прогресуванні СН [3, 20, 33]. Вказані прогностичні властивості ST2 підтверджу-

ються і результатами нашого дослідження, оскільки саме за наявності статистично значущі вищих рівнів ST2 ми виявили статистично значущі зниження фракції викиду ЛШ ≤ 50 % ($p < 0,05$).

У пацієнтів із хронічною СН оцінка рівня ST2 дозволяє прогнозувати динаміку процесів ремоделювання міокарда [10, 14, 29]. Низка дослідників виявили кореляцію ST2 з показниками як систолічної, так і діастолічної дисфункції ЛШ в пацієнтів з ІМ під час госпітального лікування [8, 11, 15]. Отже, ST2 – інформативний біомаркер, що має важливе значення в діагностиці як хронічної, так і гострої СН.

Нещодавно оприлюднено результати дослідження, в якому безпосередньо порівнювалися рівні ST2 та галектину-3 для довгострокового прогнозу в осіб зі стабільним перебігом СН. Показник ST2 мав незалежний зв'язок із кардіоваскулярною летальністю та значно перевершив галектин-3 у прогнозуванні небажаних подій [32]. Виявлено кореляцію між підвищенням концентрації ST2 та тяжкістю проявів СН, незалежно від етіології захворювання. Сукупне підвищення концентрації NT-proBNP і ST2 дає змогу найточніше спрогнозувати загрозу зменшення тривалості життя пацієнтів [24]. Очікуємо, що в нашому дослідженні в результаті тривалішого спостереження за пацієнтами ми отримаємо подібні результати.

Важливе прогностичне значення підвищення показників sST2 при хронічній СН було підтверджене в таких дослідженнях, як HF-ACTION [9] та CORONA [5]. Встановлено, що рівень sST2 у плазмі крові не залежить від етіології хронічної СН, також з'ясовано, що стать, вік, ІМТ, частота серцевих скорочень, рівень гемоглобіну і наявність фібриляції передсердь не мають значного впливу на ступінь активності біомаркера sST2 [12]. Також ми встановили, що перебіг ІМ на стаціонарному етапі статистично значущо частіше ускладнювався в пацієнтів віком менше 50 років, серед цих же осіб (група А) були статистично значущі вищими рівні ST2.

Отже, згідно з отриманими нами даними, а також результатами вищевказаних досліджень

можна зробити висновок, що sST2 є важливим предиктором несприятливого перебігу кардіоваскулярних захворювань. З огляду на це, його визначення доцільно ширше застосовувати при виконанні клінічних і наукових досліджень.

ВИСНОВКИ

1. Біомаркер ST2 можна розглядати як предиктор виникнення серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST у ранній післяінфарктний період.

2. Наявність прямого, середньої сили кореляційного зв'язку між показниками NT-proBNP та ST2 у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST, як при госпіталізації, так і через 10 днів спостереження, вказує на можливість комплексної оцінки стану ремоделювання міокарда при застосуванні цих біомаркерів, з урахуван-

ням як дилатації стінок лівого шлуночка, так і їхнього фіброзування.

3. Рівні NT-proBNP у пацієнтів, в яких виникали ускладнення в ранній післяінфарктний період, залишаються на 10-ту добу спостереження статистично значуще вищими порівняно з відповідними в пацієнтів, в яких небажані події не виникали. Ці зміни слід враховувати при визначенні довготривалої лікувальної тактики – з метою поліпшення віддаленого прогнозу, а саме запобігання прогресуванню патологічного ремоделювання міокарда.

4. Наявність ожиріння погіршує перебіг гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST: у таких пацієнтів вищі рівні біомаркерів ремоделювання міокарда NT-proBNP та ST2 (у дебюті захворювання) і частіше виникають ускладнення в ранній післяінфарктний період (в осіб групи з ускладненнями ожиріння реєстрували статистично значуще частіше, ніж у осіб групи без ускладнень, $p=0,02$).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: ідея дослідження – О.Б.; концепція і дизайн дослідження, огляд літератури, статистичне опрацювання даних, написання тексту – О.Л.; збір і опрацювання клінічного матеріалу – О.Л., М.Г.; редагування тексту – Ю.К.

Література

1. Алієва А.М., Резник Є.В., Гасанова Е.Т., Жбанів І.В., Нікітін І.Г. Клінічне значення визначення біомаркерів крові у хворих з хронічною серцевою недостатністю. *Архів внутрішньої медицини*. 2018;8(5):333–45.
2. Павлов С.В., Бурлака К.А. 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.
3. Barnett O, Polyetayeva K, Halkevych M, et al. Novel marker of myocardial remodeling ST2 and the influence of aldosterone antagonist in patients with heart failure caused by hypertension and ischemic heart disease. *J Hypertension*. 2018;36:e163. doi: 10.1097/01.hjh.0000539442.96104.62.
4. Berezin A, Berezin A. Soluble Suppression of Tumorigenicity 2: A Role in Biomarker-Guided Therapy of Heart Failure. *J Cardiol Therapy*. 2019;6(1):789–792.
5. Broch K, Ueland T, Nymo SH, et al. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(3):268–277.
6. Daniels L, Maisel A. Natriuretic peptides. *JACC*. 2007;50(25):2357–68. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.021.
7. Doust J, Pietrzak E, Dobson A, et al. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ*. 2005;330(7492):625. doi: 10.1136/bmj.330.7492.625.
8. Eggers K, Armstrong P, Califf R et al. ST2 and mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2010;159(5):788–94. doi: 10.1016/j.ahj.2010.02.022.
9. Felker G, Fiuzat M, Thompson V, et al. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure: association with functional capacity and long-term outcomes. *Circ Heart Fail*. 2013;6(6):1172–9. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000207.
10. Gaggin H, Motiwala S, Bhardwaj A, et al. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and β -blocker therapy in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6(6):1206–1213. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000457.
11. González-Del-Hoyo M, Cediell G, Carrasquer A, et al. Prognostic implications of troponin I elevation in emergency department patients with tachyarrhythmia. *Clin Cardiol*. 2019;42(5):546–52. doi: 10.1002/clc.23175.
12. Gu L, Li J. Short-term and long-term prognostic value of circulating soluble suppression of tumorigenicity-2 concentration in acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2019;39(6):BSR20182441. doi: 10.1042/BSR20182441.
13. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(3):257–60. doi: 10.1016/j.ejheart.2003.12.015.
14. Iantorno M, Shlofmitz E, Rogers T, 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;125(2):165–8. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.10.012.
15. Kercheva M, Ryabova T, Gusakova A, et al. Serum soluble ST2 and adverse left ventricular remodeling in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Med Insights Cardiol.* 2019;13:1179546819842804. doi:10.1177/1179546819842804.
 16. Kozinski M, Krintus M, Kubica J, et al. High-sensitivity cardiac troponin assays: From improved analytical performance to enhanced risk stratification. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2017;54(3):143–72. doi: 10.1080/10408363.2017.1285268.
 17. 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. doi: 10.1186/s12933-021-01271-0.
 18. Luchner A, Hengstenberg C, Lowel H, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide after myocardial infarction: a marker of cardio-renal function. *Hypertension.* 2002;39:99–104. doi: 10.1161/hy0102.100537.
 19. Lupón J, Gaggin H, de Antonio M, et al. Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: The ST2-R2 score. *Int J Cardiol.* 2015;184:337–43. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.02.019.
 20. Marino R, Magrini L, Orsini F, et al. 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;37(2):137–46. doi: 10.3343/alm.2017.37.2.137.
 21. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 1993;88(1):82–91. doi: 10.1161/01.cir.88.1.82.
 22. Patil R, Natarajan K. 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.
 23. Puymirat E, Simon T, Cayla G, 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;136(20):1908–19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030798.
 24. Rehman S, Martinez-Rumayor A, Mueller T, et al. 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. doi: 10.1016/j.cca.2008.03.002.
 25. Richards A, Di Somma S, Mueller T. ST2 in stable and unstable ischemic heart diseases. *Am J Cardiol.* 2015;115 (Suppl. 7):48B–58B. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.041.
 26. Sahinarlan A, Cengel A, Okyay K, et al. B-type natriuretic peptide and extent of lesion on coronary angiography in stable coronary artery disease. *Cor Art Dis.* 2005;16:225–9. doi: 10.1097/00019501-200506000-00003.
 27. Savic-Radojevic A, Pljesa-Ercegovac M, Matic M, et al. Novel Biomarkers of Heart Failure. *Advances Clinical Chemistry.* 2017;79:93–152. doi: 10.1016/bs.acc.2016.09.002.
 28. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-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.
 29. Sharim J, Daniels L. Soluble ST2 and Soluble Markers of Fibrosis: Emerging Roles for Prognosis and Guiding Therapy. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(6):41. doi: 10.1007/s11886-020-01288-z.
 30. 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.
 31. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, 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;20(24):1799–807. doi: 10.1053/ehj.1999.1746.
 32. Valensi P, Meune C. Congestive heart failure caused by silent ischemia and silent myocardial infarction: Diagnostic challenge in type 2 diabetes. *Herz.* 2019;44(3):210–7. doi: 10.1007/s00059-019-4798-3.
 33. Villacorta H, Maisel A. 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.
 34. Wang X, Zhang F, Zhang C, Zheng L, Yang J. The biomarkers for acute myocardial infarction and heart failure. *Biomed Res Int.* 2020;2020:2018035. doi: 10.1155/2020/2018035.
 35. Wang Y, Wang J, Wang X, et al. Role of ST 2, 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. doi: 10.1111/jcmm.13183.
 36. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart.* 2006; 92:843–849. doi: 10.1136/hrt.2005.071233.
 37. York M, Gupta D, Reynolds C, et al. B-Type natriuretic peptide levels and mortality in patients with and without heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):2079–88. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.071.
 38. Zagidullin N, Motloch L, 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.

Biomarkers NT-PROBNP and ST2 in risk stratification of patients with acute myocardial infarction and obesity**O.Ye. Labinska, O.Yu. Barnett, M.P. Halkevych, Yu.H. Kyyak**

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The aim – to find out the diagnostic value of NT-proBNP and ST2 and to determine their correlations with the development of cardiovascular (CV) complications in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) and obesity.

Materials and methods. All patients were divided into 3 groups depending on body weight: group I included 52 patients with normal body weight (mean age – 60.83 ± 11.94 years); group II – 51 patients with excess body weight (mean age – 62.04 ± 8.55 years); group III – 55 patients with obesity I–III degree (mean age 60.96 ± 11.31 years). 60 patients were selected in whose serum NT-proBNP and ST2 concentration were additionally determined twice, on admission and on the 10th day of treatment, using the test systems by Biomedica and Presage ST2 assay.

Results and discussion. Patients were divided into 2 subgroups depending on the course of the disease: group A – 22 patients with STEMI complicated with acute HF with Killip class III–IV, acute left ventricular aneurysm, rhythm and conductivity disturbances; group B – 38 patients with STEMI without CV complications. At admission to the hospital mean levels of NT-proBNP were higher in patients with CV complications ($612.8 [489.5; 860.4]$ pg/ml – group I) when compared to non CV complications patients ($598.6 [326.6; 913.1]$ pg/ml – group II, $p > 0.05$). On the 10th day of the hospitalization serum levels of NT-proBNP decreased in both groups of patients ($p < 0.01$), regardless of the course of acute myocardial infarction: on 44.52 % – in group A and 68.24 % – in group B. However, it should be noted that the values of NT-proBNP in group A on the 10th day of observation significantly exceeded the corresponding indicators in group B ($p < 0.05$). At admission to the hospital mean ST2 values were significantly higher in patients with diagnosed CV complications ($61.1 [44.8; 133.6]$ ng/ml – A) compared with patients without complications ($40.8 [33.1; 64.3]$ ng/ml – B, $p < 0.05$). When re-determining the ST2 biomarker in both groups of patients there was a significant ($p < 0.001$) decrease: to $23.7 [18.8; 28.3]$ ng/ml (A) and $24 [19.7; 28.7]$ ng/ml (B), respectively, without a significant difference between the groups.

Conclusions. The biomarker ST2 can be considered as a predictor of cardiovascular complications in patients with STEMI in the early postinfarction period. NT-proBNP values in patients with complications in the early postinfarction period remain significantly higher on the 10th day of observation compared with those in patients without complications. The presence of obesity worsens the course of STEMI: in such patients the values of biomarkers NT-proBNP and ST2 are higher and complications are significantly more common in the early post-infarction period.

Key words: acute myocardial infarction, obesity, heart failure, NT-proBNP, ST2.