

## Зв'язок sST2 з результатом реваскуляризації та розвитком серцевої недостатності у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST

М.П. Копиця, Я.В. Гільова, І.М. Кутя, Ю.В. Родіонова, Л.Л. Петеньова

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

**Мета роботи** – дослідити взаємозв'язок між рівнем біомаркера sST2 і ступенем відновлення епікардіального кровоплину та розвитком серцевої недостатності протягом 6 місяців у хворих з гострим інфарктом міокарда (ГІМ) з елевацією сегмента ST після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ).

**Матеріали і методи.** У дослідженні взяв участь 61 пацієнт з ГІМ з елевацією сегмента ST, 51 (83,6 %) чоловік та 10 (16,4 %) жінок, середній вік становив (59,85±10,01) року. Всім пацієнтам у першу добу захворювання визначали стандартні клініко-біохімічні показники, а також рівень sST2 імуноферментним методом із використанням набору реактивів Presage ST2 Assay, Critical Diagnostics (США). Пацієнти були поділені на дві групи залежно від ступеня відновлення кровоплину в інфарктозалежній артерії (ТІМІ): до першої групи (n=12) увійшли пацієнти з ТІМІ 0, I, II, до другої групи (n=49) – з ТІМІ III.

**Результати та обговорення.** Встановлено, що рівень sST2 статистично значуще вищий у перші години захворювання в групі з невідновленим або зниженим епікардіальним кровоплином (ТІМІ 0–II) після проведення ЧКВ (p=0,003). ROC-аналіз показав, що рівень sST2 більше ніж 34,2 нг/мл, визначений у перші години захворювання, є незалежним маркером несприятливої реваскуляризації (ТІМІ 0–II) у хворих на ГІМ з чутливістю 92,3 % та специфічністю 62,5 %; площа під кривою АUC становила 0,8 (95 % довірчий інтервал 0,651–0,873; p=0,001). Під час проведення уніваріантного ( $\chi^2=17,741$ ; p=0,04) та мультіваріантного ( $\chi^2=9,293$ ; p=0,004) логістичного аналізу sST2 виявився значимим чинником несприятливого результату реваскуляризації епікардіальних судин (II).

**Висновки.** sST2 тісно взаємопов'язаний зі ступенем відновлення епікардіального кровоплину в пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST і має важливе клінічне значення як діагностичний маркер.

**Ключові слова:** гострий інфаркт міокарда, sST2, кровоплин ТІМІ.

Гострий коронарний синдром (ГКС) – найсерйозніша причина смерті у всьому світі. Про це свідчить приклад розвинених країн, в яких, попри впровадження високотехнологічних втручань, використання нових ефективних лікарських засобів та підвищення обізнаності населення для якомога раннього звернення по медичну допомогу, летальність залишається високою. Черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) забезпечує відновлення кровоплину в інфарктозалежній артерії в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ГІМ), і це значний внесок у регрес симптомів захворювання та поліпшення прогнозу.

Біомаркер sST2 (soluble suppression of tumorigenesis 2, або розчинний супресор пухлинного генезу 2) є незалежним предиктором несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів з інфарктом міокарда, проте прогностичне значення sST2 у прогнозі несприятливого результату реваскуляризації в пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST досі вивчене недостатньо [23].

Для оцінки ступеня відновлення кровоплину в інфарктозалежній артерії використовують шкалу ТІМІ (Thrombolysis In Myocardial Infarction). Важливо виявляти маркери, які дадуть змогу передбачити несприятливий перебіг реваскуляризації.

Новітній маркер sST2, представник сімейства рецепторів інтерлейкіну(IL)-1, відіграє важливу роль у процесах запалення та розвитку серцевої недостатності (СН) [14]. Доведено, що рівні sST2 підвищуються при серцево-судинному стресі і фіброзі міокарда [15, 19]. sST2 конкурентно зв'язується з IL-33 та блокує його позитивний вплив на міокард, викликаючи фіброз і СН [28, 29]. У дослідженнях [10, 18] було показано, що високий рівень sST2 є незалежним предиктором смерті в пацієнтів з ГКС як у короткостроковий, так віддалений періоди. Встановлено взаємозв'язок між високими рівнями sST2 та несприятливими серцево-судинними подіями в пацієнтів з ГІМ [10]; проте прогностичне значення sST2 у передбаченні несприятливого результату реваскуляризації в пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST до теперішнього часу вивчено недостатньо.

**Мета роботи** – дослідити взаємозв'язок між рівнем біомаркера sST2 і ступенем відновлення епікардіального кровоплину та розвитком серцевої недостатності протягом 6 місяців у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST після черешкірного коронарного втручання.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 61 пацієнт з ГІМ з елевацією сегмента ST, 51 (83,6 %) чоловік і 10 (16,4 %) жінок, середній вік становив ( $59,85 \pm 10,01$ ) року. Пацієнти були госпіталізовані протягом перших годин захворювання.

ГІМ діагностували на підставі даних клінічних, електрокардіографічних і біохімічних досліджень відповідно до Європейських рекомендацій з діагностики та лікування ГІМ з елевацією сегмента ST [2, 12]. Дослідження проводили відповідно до положень Гельсінської декларації, протокол дослідження було схвалено комісією з питань етики та деонтології. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критеріями вилучення були такі: перенесений у минулому інфаркт міокарда, встановлена до індексної події хронічна СН, тяжкі супутні хронічні захворювання (анемія, хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальна астма, цироз печінки, хронічне захворювання нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації  $< 45$  мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>), кровотечі), наявне онкологічне захворювання, оперативні втручання протягом 2 місяців до дослідження, психічні захворювання, велика депресія, нездатність розуміти суть дослідження та інформованої згоди.

Усім пацієнтам у першу добу захворювання визначали стандартні клініко-біохімічні показники згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я

України від 14 вересня 2021 року № 1936. Додатково визначали рівень sST2 імуноферментним методом з використанням набору реактивів Presage ST2 Assay, Critical Diagnostics (США). Кров для визначення рівня sST2 і для оцінювання клініко-біохімічних показників, забиралася після ЧКВ протягом 24 годин.

Коронарну ангиографію проводили відразу після надходження пацієнтів до стаціонару за допомогою цифрової рентгенівської системи Integris Allura (Philips Healthcare, Best, Нідерланди), керованої променевим або стеговим судинним доступом. Коронарні артерії візуалізували з двома-трьома ортогональними проєкціями за звичайним протоколом. Для підтримки процедури контрастом Ultravist-370 (Baier Pharma GmbH, Німеччина) використовували автоматичний контрастний інжектор. Виконано первинне ЧКВ з голим металічним (bare-metal) стентом Rebel™ (Platinum Chromium Coronary Stent-System, Boston Scientific, США) до інфарктозалежної артерії.

Ехокардіографічне дослідження проводили на 2–3-тю добу захворювання на апараті Medison SonoAceX6 (Корея), оцінювали кінцевосистолічний об'єм (КСО), кінцеводіастолічний об'єм (КДО) лівого шлуночка (ЛШ), діастолічну дисфункцію ЛШ – максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення E (м/с), максимальну швидкість діастолічного наповнення передсердя A (м/с), їхнє відношення E/A та фракцію викиду (ФВ) ЛШ за Сімпсоном.

Пацієнти були розділені на дві групи відповідно до ступеня встановлення кровоплину в інфарктозалежній артерії (ТІМІ): до першої групи (n=12) увійшли пацієнти з ТІМІ 0, I, II, до другої (n=49) – з ТІМІ III.

ГІМ діагностували на підставі даних клінічних, електрокардіографічних і біохімічних досліджень відповідно до «Четвертого універсального визначення інфаркту міокарда» [25]. Протягом усього періоду лікування пацієнти отримували терапію відповідно до чинних рекомендацій Європейського товариства кардіологів [12], а саме: еноксапарин у дозі 0,1 мг/кг маси тіла двічі на добу, ацетилсаліцилову кислоту в дозі 100 мг один раз на добу, клопідогрель у дозі 75 мг один раз на добу або тикагрелор у дозі 90 мг двічі на добу, розувастатин 40 мг або аторвастатин 40–80 мг 1 раз на добу, β-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту.

Через 6 місяців спостереження оцінювали комбіновану кінцеву точку – виникнення СН.

Статистичне опрацювання отриманих даних проведено за допомогою пакета статистичних програм Statistica 8.0 (StatSoftInc, США), Microsoft Office Excel 2003. Тест Шапіро – Вілка використо-

Таблиця 1  
Клінічна характеристика хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST

Показник	Перша група (n=12)	Друга група (n=49)	p
<b>Демографічні показники та фактори ризику</b>			
Чоловіки, n (%)	10 (83,3 %)	41 (83,7 %)	0,097
Жінки, n (%)	2 (16,7 %)	8 (16,3 %)	
Вік, років	62,66±10,01	57,16±10,70	0,104
Артеріальна гіпертензія, n (%)	11 (91,7 %)	34 (69,4 %)	0,116
Цукровий діабет 2-го типу, n (%)	1 (8,3 %)	12 (24,5 %)	0,209
Куріння, n (%)	8 (66,7 %)	19 (38,8)	0,156
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	30,707±3,607	30,54±5,23	0,863
ШКФ СКD-EPI, мл/(хв · 1,73 м <sup>2</sup> )	76,718±26,604	81,69±24,57	0,498
Гіперхолестеринемія*, n (%)	8 (66,7 %)	34 (69,4 %)	0,801
<b>Локалізація ГІМ</b>			
Передній ІМ, n (%)	7 (58,33 %)	23 (46,94 %)	0,483
Задній ІМ, n (%)	5 (41,67 %)	23 (46,94 %)	0,745
Інший, n (%)	0	3 (6,12 %)	0,383
Кількість уражених судин			
Одна, n (%)	2 (16,7 %)	13 (26,5 %)	0,483
Дві, n (%)	4 (33,3 %)	15 (30,6 %)	0,857
Три, n (%)	6 (50,0 %)	21 (42,9 %)	0,660
<b>Інфарктозалежна коронарна артерія</b>			
Стовбур ЛКА, n (%)	0	2 (4,08 %)	0,481
ПМША, n (%)	7 (58,33 %)	21 (42,86 %)	0,339
ПКА, n (%)	4 (33,33 %)	24 (48,98 %)	0,335
Д1 ПМША, n (%)	1 (8,33 %)	2 (4,08 %)	0,545
Рівень біомаркерів			
Тропонін І піковий, нг/мл	32,4 [11,2–43,8]	22,4 [14,8–32,6]	0,446
sST2, нг/мл	81,39 [38,53–136,19]	29,26 [22,77–52,78]	0,003
NT-proBNP, пг/мл	232 [112–348]	247 [115–354]	0,668

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; ІМ – інфаркт міокарда; ЛКА – ліва коронарна артерія; ПМША – передня міжшлуночкова артерія; ПКА – права коронарна артерія; Д1 ПМША – перша діагональ (гілка) передньої міжшлуночкової артерії; NT-proBNP – N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду. \* Гіперхолестеринемія – рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЦ) > 4,9 ммоль/л.

ували для перевірки нормальності розподілу. Тест Фішера використовували для порівняння категоріальних змінних. При нормальному розподілі дані представляли як середнє ± стандартне відхилення. Для порівняння нормально розподілених

змінних використовували критерій Стюдента. Як описові статистики використовували непараметричні показники з огляду на відмінний від нормального розподіл ознак у групах, дані представлені як медіана, верхній і нижній квартилі. Між-

Таблиця 2

**Гемодинамічні та ультразвукові показники у хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST**

Показник	Перша група (n=12)	Друга група (n=49)	p
ЧСС за 1 хв	74,0±18,5	77,2±14,7	0,617
САТ, мм рт. ст.	117,2±22,2	144,8±27,3	0,002
ДАТ, мм рт. ст.	73,2±13,6	85,38±13,80	0,325
ЛП, см	4,2±0,4	3,9±0,5	0,322
КДО ЛШ, мл	140,2±37,4	126,7±39,9	0,480
КСО ЛШ, мл	79,8±43,5	60,1±22,3	0,328
ФВ ЛШ, %	45,05±13,84	54,9±7,7	0,041
Е/А	1,075±0,400	1,188±0,600	0,539
ММЛШ, г	263,0±60,8	238,41±70,20	0,913

ЧСС – частота серцевих скорочень, САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ЛП – ліве передсердя; КДО – кінцевий діастолічний об'єм; КСО – кінцевий систолічний об'єм; ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка.

групові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію Манна – Вітні. Оптиміальний граничний рівень sST2, що розділяє ступінь відновлення кровоплину в інфарктозалежній артерії, визначали за допомогою ROC-аналізу. Щоб знайти незалежні предиктори ступеня відновлення кровоплину в інфарктозалежній артерії (оцінка ТІМІ) застосовували логістичний регресійний аналіз. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при рівні значущості  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У *табл. 1* представлено клінічну характеристику хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST, які брали участь у дослідженні.

Порівняльний аналіз груп виявив, що за такими досліджуваними параметрами, як наявність артеріальної гіпертензії, гіперхолестеринемії, цукрового діабету 2-го типу, статусу куріння, індекс маси тіла, ШКФ, групи статистично не відрізнялися. Також групи статистично значуще не відрізнялися за локалізацією ГІМ, рівнями тропоніну I, NT-proBNP. Проте відзначали статистично значущу відмінність рівня sST2: у першій групі концентрація цього маркера більш ніж удвічі перевищила цей показник у другій групі ( $p=0,003$ ). Розподіл пацієнтів за інфарктозалежною артерією між групами статистично значуще не відрізнявся. При цьому також відзначено, що за кількістю уражених судин статистично значущої різниці в групах не було.

Показники даних ЕхоКГ та гемодинаміки представлені на *табл. 2*. Обидві групи були зіставні за практично всіма параметрами: ЧСС, ДАТ, ЛП, КДО ЛШ, КСО ЛШ, Е/А, ММЛШ ( $p > 0,05$ ). Проте групи відрізнялися за рівнями САТ та ФВ ЛШ, нижчу ФВ ЛШ та вищий рівень САТ спостерігали у хворих першої групи (ТІМІ 0–II). Це може розцінюватися як передумова подальшого несприятливого перебігу хвороби, проте такі значення САТ і ФВ можуть бути також наслідком менш ефективного відновлення кровоплину. Про причинно-наслідковий характер зв'язку цих змінних з показником ТІМІ можна стверджувати з упевненістю лише після проведення масштабніших проспективних досліджень.

Рівні sST2 та NT-proBNP залежно від локалізації оклюзії наведено в *табл. 3*. Наведені дані свідчать, що рівні біомаркерів sST2 та NT-proBNP не залежать від локалізації інфарктозалежної коронарної артерії.

Локалізація оклюзій у досліджуваних хворих за даними ЧКВ наведена на *рис. 1*.

Під час проведення ROC-аналізу було виявлено, що рівень sST2 більш як 34,2 нг/мл, визначений у перші години захворювання, є незалежним чинником несприятливої реваскуляризації (ТІМІ 0–II) у хворих з ГІМ з чутливістю 92,3 % та специфічністю 62,5 %; площа під кривою АUC становила 0,8 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,651–0,873;  $p=0,001$ ) (*рис. 2*).

За результатами уніваріантного ( $\chi^2=17,741$ ;  $p=0,040$ ) та мультіваріантного ( $\chi^2=9,293$ ;  $p=0,004$ ) логістичного аналізу виявили, що біомаркер sST2 був значущим чинником несприятливого перебігу

Таблиця 3

## Рівні sST2 та NT-proBNP залежно від локалізації оклюзії у хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST

Показник	Величина показника за умов локалізації оклюзії				p
	1	2	3	4	
	ПКА	ПМША	Д1 ПМША	Стовбур ЛКА	
sST2, нг/мл	28,123 [21,043–44,991]	30,431 [23,743–50,355]	29,820 [21,869–53,051]	24,352 [16,521–47,501]	p <sub>1-2</sub> =0,149 p <sub>1-3</sub> =0,117 p <sub>1-4</sub> =0,944 p <sub>2-3</sub> =0,822 p <sub>2-4</sub> =0,551 p <sub>3-4</sub> =0,515
NT-proBNP, пг/мл	129,532 [27,318–394,821]	100,725 [27,087–346,882]	370,853 [150,961–1939,060]	143,148 [127,181–306,943]	p <sub>1-2</sub> =0,916 p <sub>1-3</sub> =0,090 p <sub>1-4</sub> =0,550 p <sub>2-3</sub> =0,143 p <sub>2-4</sub> =0,570 p <sub>3-4</sub> =0,180

реваскуляризації епікардіальних судин (ТІМІ 0–II) шляхом ЧКВ у хворих з ГІМ (табл. 4). При цьому інші проаналізовані змінні, зокрема наявність артеріальної гіпертензії, куріння, цукрового діабету, стать, передня локалізація ГІМ, рівень загального холестерину, ФВ ЛШ, КДО ЛШ та КСО ЛШ, не мали статистично значущого зв'язку з рівнем ТІМІ ( $p > 0,05$ ).

Щоб вивчити, як досліджувані фактори впливають на розвиток СН після ЧКВ у хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST упродовж 6 місяців спостереження, провели уні- та мультіваріантний логістичний аналіз (табл. 5).

Мультіваріантний регресійний логістичний аналіз показав, що рівні sST2 є значущим чинником комбінованої кінцевої точки протягом 6 місяців спостереження ( $p < 0,001$ ). При цьому інші досліджувані параметри, як-от рівень тропоніну I, статус куріння, стать, рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ,

ХС ЛПВЩ, ТГ, наявність ЦД 2-го типу, багатосудинного ураження, значення КДО ЛШ, КСО ЛШ, САТ та ДАТ не виявилися значуще пов'язаними з розвитком комбінованої кінцевої точки. Отже підвищений рівень sST2 пов'язаний з ризиком розвитку СН протягом 6 місяців у хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST після ЧКВ.

З огляду на отримані результати можна припустити, що рівень sST2 протягом 24 годин значно пов'язаний із тяжкістю перебігу захворювання після ЧКВ, і його визначення дає змогу своєчасно підвищити ефективність терапії таких хворих.

Запальні стани відіграють важливу роль у розвитку атеросклерозу. Можливі фактори ризику низького відновлення кровоплину пов'язані із запальною активністю після ГІМ. Крім того, багатфакторні механізми відновлення нормального кровоплину роблять передбачуваність цього явища досить складною. sST2 є однією з молекул,

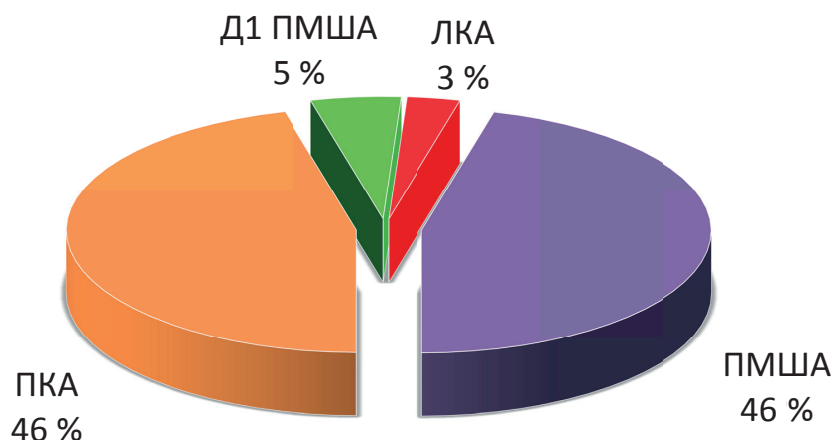


Рис. 1. Локалізація оклюзій у хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST (%).

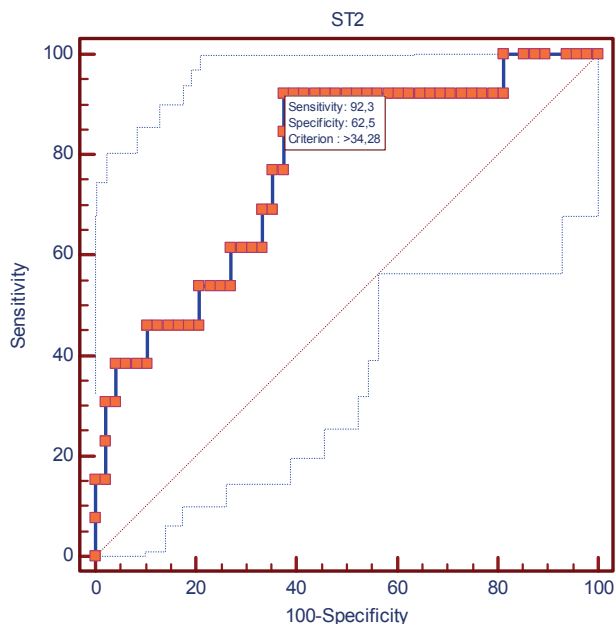


Рис. 2. Результати ROC-аналізу значущості показника sST2 як діагностичного маркера несприятливого результату ревазуляризації у хворих з ГІМ.

яка вивільняється кардіоміоцитами при ураженні міокарда. Зазначений біомаркер досить широко досліджується у хворих із СН [3, 13, 27]. Продовжується пошук асоціації sST2 з генетичними поліморфізмами при СН [1], однак його

патофізіологічні особливості при ГІМ вивчені недостатньо. Наявні дані при інфаркті міокарда суперечливі [6, 9]. У дослідженні на мишах було показано, що шлях IL-33/sST2 індукує IL-6 і IL-8 і викликає системне запалення [29]. sST2 відіграє роль у вивільненні прозапальних цитокінів з макрофагів та викликає запалення і вивільнення вільних радикалів у гострій фазі інфаркту. Це узгоджується з нашими даними, згідно з якими рівень sST2 у пацієнтів з кровоплином за шкалою TIMI 0–II є статистично значуще вищим, ніж у пацієнтів з кровоплином TIMI III ( $p=0,003$ ). Існують дослідження, в яких вивчали взаємозв'язок між запальними цитокінами і явищами зміненого коронарного потоку, що також може пояснити високі рівні ST2 [17].

Наші результати підтверджують дані досліджень, в яких вивчали роль sST2 у визначенні несприятливого перебігу ГІМ. М. Shimpo та співавтори вимірювали рівень ST2 у сироватці крові пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST у дослідженнях TIMI 14 та TIMI 23. Початковий рівень sST2 був статистично значуще вищим у пацієнтів, які померли, та у хворих, в яких розвинулася СН протягом 30 днів спостереження після індексної події. Аналізуючи виникнення несприятливих подій протягом місяця встановлено, що внутрішньолькаріарна смертність ( $p=0,001$ ) та комбінована кінцева точка смерть/СН ( $p=0,001$ ) асоціювалися з високим рівнем sST2 [22]. Наші дані не супере-

Таблиця 4

Уніваріантний та мультivarіантний логістичний аналіз впливу досліджуваних факторів на несприятливий перебіг ревазуляризації у хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST

Показник	$\beta$ -коефіцієнт	ВШ	95 % ДІ	p
<b>Уніваріантний логістичний аналіз (<math>\chi^2=17,741</math>; <math>p=0,040</math>)</b>				
sST2, нг/мл	0,028	1,0283	1,002–1,054	0,030
Артеріальна гіпертензія	3,336	28,117	0,606–1303,578	0,088
Куріння	0,896	2,451	0,201–29,824	0,481
Цукровий діабет 2-го типу	2,506	12,260	0,407–369,026	0,149
Чоловіча стать	1,146	3,148	0,082–119,595	0,536
Передня локалізація ГІМ	0,942	2,565	0,241–27,290	0,434
Загальний холестерин, ммоль/л	-0,960	0,382	0,096–1,518	0,171
КДО ЛШ, мл	-0,004	0,995	0,956–1,035	0,813
КСО ЛШ, мл	-0,018	0,981	0,908–1,060	0,633
ФВ ЛШ, %	-0,097	0,783	0,244–1,591	0,692
<b>Мультivarіантний логістичний аналіз (<math>\chi^2=9,293</math>; <math>p=0,004</math>)</b>				
sST2, нг/мл	0,016	1,017	1,003–1,030	0,017

Таблиця 5

**Фактори, що впливають на комбіновану кінцеву точку (розвиток СН) упродовж 6 місяців спостереження, у хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST**

Показник	$\beta$ -коефіцієнт	ВШ	95 % ДІ	p
<b>Уніваріантний логістичний аналіз (<math>\chi^2=59,311</math>; <math>p&lt;0,001</math>)</b>				
sST2	-0,006	1,001	1,001–1,010	0,025
Тропонін I	-1,878	1,027	1,001–1,023	0,051
Куріння	-0,533	0,688	0,0328–11,2510	0,837
Чоловіча стать	1,372	3,963	0,791–12,571	0,102
Загальний холестерин	-0,547	0,501	0,000–21438	0,932
ХС ЛПНЩ	-0,347	0,823	0,000–54889	0,918
ХС ЛПВЩ	-6,991	0,001	0,000–16327	0,409
Тригліцериди	-0,912	0,451	0,000–8,001	0,857
ЦД 2-го типу	3,137	19,822	0,941–501,285	0,059
Багатосудинне ураження	1,412	3,947	0,902–19,912	0,081
ҚДО ЛШ	0,988	0,375	0,051–2,678	0,419
КСО ЛШ	0,735	0,499	0,088–3,711	0,587
ФВ ЛШ	0,967	0,573	0,039–10,611	0,702
САТ	-0,181	0,901	0,973–1,008	0,059
ДАТ	0,292	1,2327	0,983–1,635	0,078
<b>Мультиваріантний логістичний аналіз (<math>\chi^2=29,910</math>; <math>p&lt;0,001</math>)</b>				
sST2	-0,002	1,029	1,000–1,048	0,023

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності.

чать даним літератури – визначення рівня sST2 (його рівень понад 34,2 нг/мл) дає можливість передбачити несприятливий перебіг післяінфарктного періоду ( $p=0,001$ ).

У дослідженні V.J. van den Berg та співавтори визначали рівень sST2 у пацієнтів з ГКС, після чого за ними спостерігали протягом року. Автори показали, що пацієнти зі стійким підвищенням концентрації sST2 мають вищий ризик повторного ГКС або серцевої смерті протягом одного року спостереження. При цьому повторні серійні вимірювання рівня ST2 не мали статистично кращого прогнозування кінцевої точки, ніж використання одного вимірювання в гострий період [21]. У нашому дослідженні підвищений рівень sST2 також є предиктором виникнення несприятливих подій у пацієнтів після ГІМ з елевацією сегмента ST протягом 6 місяців спостереження.

Результати нашого дослідження щодо діагностичної значущості sST2 у розвитку СН протягом 6 місяців після ЧКВ у пацієнтів з ГІМ з

елевацією сегмента ST великою мірою узгоджуються з даними, отриманими іншими дослідниками. Наприклад, T. Zhang та співавтори вивчали у своєму системному огляді значення sST2 як маркера при серцево-судинних захворюваннях, вони показали, що рівні ST2 можна використовувати як допоміжний діагностичний біомаркер СН. При цьому вони відзначили, що збільшення рівня sST2 значно пов'язане з прогресуванням СН [30].

J.A. Vroegas та співавтори встановили, що рівень sST2 був незалежним предиктором внутрішньолікарняної смерті. Також вони стверджували, що особи, які вижили, з рівнем sST2 у сироватці  $\geq 35$  нг/мл мали значно вищу концентрацію маркерів запалення, порівняно з тими, в кого рівень sST2  $< 35$  нг/мл. Отже, їхня робота певною мірою узгоджується з нашими даними про перебіг СН у пацієнтів, які перенесли ГІМ з елевацією сегмента ST. Підвищення концентрації sST2 може передбачати клінічне погіршення перебігу СН. Це

дає можливість своєчасно інтенсифікувати лікування та попередити декомпенсацію, поліпшити прогноз захворювання [7].

В іншому дослідженні, присвяченому вивченню прогностичної ролі sST2 у пацієнтів після серцево-легеневої реанімації, R. Rezar та співавтори показали, що підвищений рівень sST2 був пов'язаний з високим ризиком смерті. Автори продемонстрували, що sST2 після серцево-легеневої реанімації мав позитивну кореляцію зі смертністю протягом 30 днів і 6 місяців після зупинки серця. Так, автори стверджують, що біомаркер sST2 може забезпечити об'єктивний підхід до прогнозування несприятливої події [20].

Зв'язок маркера зі смертністю в пацієнтів із СН встановили C.G. Bahuleyan та співавтори. Дослідники вивчали прогностичне значення sST2 у пацієнтів із СН, вони показали, що в пацієнтів із СН концентрація sST2 статистично значуще корелювала із серцевою смертністю та повторною госпіталізацією з приводу погіршення перебігу СН протягом одного року спостереження [5].

Варто відзначити і результати C.C.S. Tseng та співавторів. Вони показали, що рівень sST2 підвищений у пацієнтів з тяжкою СН через прозапальний і профібротний шляхи активації. Вони ж встановили, що зменшення фіброзу та запалення в їхньому дослідженні були асоційовані зі зниженням рівня sST2, а кардіогенний шок та підвищений рівень С-реактивного білка пов'язані з вищими рівнями sST2. Вони припустили, що sST2 відіграє важливу роль у фіброзі, ремоделюванні міокарда ЛШ та прогресуванні СН, а отже підвищення рівня sST2 пов'язане з несприятливим перебігом СН [26].

Зв'язок sST2 зі смертністю у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) довели і М. Лі та співавтори у великому дослідженні за участю 3641 пацієнта. Дослідники виявили, що вищий рівень sST2 значною мірою пов'язаний із серйозними несприятливими серцево-судинними подіями та смертю від усіх причин. sST2 має значну прогностичну цінність для серцево-судинних небажаних явищ у пацієнтів з ІХС, і ці результати надають нові докази прогностичної ролі sST2. Визначення рівня sST2 додатково до встановлених факторів ризику значно поліпшило прогнозування ризику несприятливих подій та смерті від усіх причин [16]. Н.Н. Chou та співавтори, оцінюючи рівень sST2 у прогнозуванні довгострокових результатів у пацієнтів з ІХС, також встановили, що вищий рівень sST2 передбачав більш високий показник смерті від усіх причин та серйозних несприятливих серцевих подій (MACE) протягом періоду спостереження при ІХС та СН [8].

Вивчаючи sST2 у ролі предиктора несприятливих клінічних наслідків саме щодо госпітальної смертності після аортокоронарного шунтування (АКШ), М.Е. Stabler та співавтори виявили, що sST2 можна використовувати як біомаркер для виявлення пацієнтів з найбільшим ризиком внутрішньолікарняної смерті після операції АКШ, а підвищена концентрація sST2 пов'язана з внутрішньолікарняною смертністю після операції АКШ [24].

Крім ІХС і СН, білок, який ми вивчаємо, також є значущим прогностичним маркером і при вроджених вадах серця. L.W. Geenen та співавтори дійшли висновку, що є значущий зв'язок між рівнем sST2 та смертністю від усіх причин, СН, госпіталізацією, аритмією, тромбоемболічними ускладненнями або кардіологічними втручаннями з поправкою на клінічні змінні та NT-proBNP [11].

Ще одне важливе дослідження, на яке варто звернути увагу через діагностично-прогностичну роль sST2 при серцево-судинній патології, – це праця А. Aleksova та співавторів. Провівши глибокий огляд сучасних даних, автори відзначили, що високий рівень sST2 – це вагомий фактор в ідентифікації пацієнтів з ГІМ з підвищеним ризиком несприятливого ремоделювання ЛШ. Вони припустили, що таку роль sST2 реалізує через участь у активації нейрогуморальних та фіброзних патогенетичних шляхів. При цьому вони звертають увагу, що для стратифікації пацієнтів за ризиком несприятливого перебігу післяінфарктного періоду та розробки персоналізованих схем лікування слід послідовно неодноразово вимірювати рівень sST2, що дає змогу оцінити ефективність лікування та виявити кандидатів для інтенсифікації терапії [4].

Маркер, який ми досліджуємо, швидко секретується кардіоміоцитами при значному перевантаженні. Механізми індукції та регуляції експресії ST2 при ГІМ ще маловідомі. Механічне перевантаження сприяє підвищенню концентрації ST2, але водночас прозапальні цитокіни з пошкоджених тканин можуть активувати секрецію sST2 сусідніми клітинами. sST2 регулює експресію прозапальних цитокінів з макрофагів, також sST2 сприяє трансформації Т-хелперів до Th2. Отже, sST2 може сприяти гуморальним та клітинно-опосередкованим запальним реакціям і, як наслідок, загоєнню та утворенню рубця, через це впливаючи на прогноз. Крім того, існують дані, що рівень ST2 при стабільній ІХС не пов'язаний з концентрацією високочутливого С-реактивного білка. Рівні sST2 незначно корелюють з показниками кардіонекрозу, що може свідчити про те, що sST2 відображає патофізіологію, яка відрізняється від класичних



маркерів некрозу міокарда. Підвищення рівня sST2 у сироватці крові не є специфічним для ГІМ, проте рівні sST2 обернено корелюють із ФВ у пацієнтів з неішемічною СН, тому необхідні додаткові дослідження із серійними оцінками функції шлуночків, щоб визначити, чи є перевантажений міокард джерелом sST2 у пацієнтів з інфарктом міокарда.

У нашому дослідженні були деякі обмеження, такі як розмір групи досліджуваних пацієнтів, проведення ЕхоКГ на 2–3-й день після госпіталізації, використання виникнення СН як кінцевої точки, замість так званих жорстких кінцевих точок (смерть або ГКС), які не використовували, оскільки не спостерігали в жодній групі протягом 6 місяців.

Потрібно й надалі досліджувати роль sST2 та інших біомаркерів у процесах відновлення кровотоку в інфарктозалежній артерії та шукати ефективні методи попередження ускладнень.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція, дизайн дослідження – М.К.; збір та опрацювання матеріалу – І.К., Я.Г.; огляд літератури – Ю.Р.; написання статті – І.К.; редагування тексту – П.Л.*

## Література

1. Меденцева Е.А., Рудык Ю.С. Роль маркера фиброза ST2 и полиморфизма гена ангиотензиногена в прогрессировании хронической сердечной недостаточности у больных с сахарным диабетом 2 типа. *Georgian Med. News.* 2018. № 2. С. 105–112.
2. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та кардіореабілітації «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST»: наказ МОЗ України № 1936 від 14 вересня 2021. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1936282-21#n11>.
3. Abou Ezzeddine OF, McKie PM, Dunlay SM, et al. Suppression of tumorigenicity 2 in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(2):pii:e004382. doi:10.1161/JAHA.116.004382.
4. Aleksova A, Paldino A, Beltrami AP, et al. Cardiac Biomarkers in the Emergency Department: The Role of Soluble ST2 (sST2) in Acute Heart Failure and Acute Coronary Syndrome—There is Meat on the Bone. *J Clin Med.* 2019;8(2):270. doi:10.3390/jcm8020270.
5. Bahuleyan CG, Alummoottil GK, Abdullakutty J, et al. Prognostic value of soluble ST2 biomarker in heart failure patients with reduced ejection fraction – A multicenter study. *Indian Heart J.* 2018;70(1):79-84. doi: 10.1016/j.ihj.2017.09.010.
6. Bayes-Genis A, Zhang Y, Ky B. ST2 and patient prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2015;115(7):64-9. doi:10.1016/j.amjcard.2015.01.043.
7. Borovac JA, Glavas D, Susilovic Grabovac Z, et al. Circulating sST2 and catestatin levels in patients with acute worsening of heart failure: a report from the CATSTAT-HF study. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):2818-28. doi:10.1002/ehf2.12882.
8. Chou HH, Hsu LA, Juang JJ, et al. Synergistic Effects of Weighted Genetic Risk Scores and Resistin and sST2 Levels on the Prognostication of Long-Term Outcomes in Patients with Coronary Artery Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(8):4292. Published 2022 Apr 13. doi:10.3390/ijms23084292.
9. Huang WP, Zheng X, He L, Su X, Liu CW, Wu MX. Role of Soluble ST2 Levels and Beta-Blockers Dosage on Cardiovascular Events of Patients with Unselected ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(11):1282-8. doi:10.4103/0366-6999.232819.
10. 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.
11. Geenen LW, Baggen VJM, van den Bosch AE, et al. Prognostic value of soluble ST2 in adults with congenital heart disease. *Heart.* 2019;105(13):999-1006. doi:10.1136/heartjnl-2018-314168.
12. Ibanez B, James S, Agewall S, et al.; ESC Scientific Document Group. 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). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
13. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2022;27(2):625-43. doi:10.1007/s10741-021-10105-w.
14. Crnko S, Printezi MI, Jansen TPJ, et al. Prognostic biomarker soluble ST2 exhibits diurnal variation in chronic

## ВИСНОВКИ

1. Підвищений рівень біомаркера sST2 у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST після черезшкірного коронарного втручання значно пов'язаний із погіршенням кровотоку (за шкалою TIMI). Рівень sST2, визначений у перші години, у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST є додатковим важливим діагностичним маркером ефективності реваскуляризації субепікардіальної коронарної артерії, його значення понад 34,2 нг/мл – вагома підстава, що свідчить про несприятливий результат реваскуляризації.

2. Підвищений рівень sST2, визначений у першу добу, значно пов'язаний з ризиком розвитку серцевої недостатності протягом 6 місяців у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST після черезшкірного коронарного втручання.

- heart failure patients. *ESC Heart Fail.* 2020;7(3):1224-33. doi:10.1002/ehf2.12673.
15. Lepojärvi ES, Piira OP, Pääkkö E, et al. Serum PINP, PIIINP, galectin-3, and ST2 as surrogates of myocardial fibrosis and echocardiographic left ventricular diastolic filling properties. *Front Physiol.* 2015;6:200. doi:10.3389/fphys.2015.00200.
  16. Li M, Duan L, Cai Y, et al. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenesis-2 (sST2) for cardiovascular events in coronary artery disease patients with and without diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):49. doi:10.1186/s12933-021-01244-3.
  17. Liu N, Hang T, Gao X, et al. The association between soluble suppression of tumorigenicity-2 and long-term prognosis in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(9):e0238775. doi:10.1371/journal.pone.0238775.
  18. Dudek M, Kałużna-Oleksy M, Migaj J, Straburzyńska-Migaj E. Clinical value of soluble ST2 in cardiology. *Adv Clin Exp Med.* 2020;29(10):1205-10. doi:10.17219/acem/126049.
  19. Aimo A, Januzzi JL, Antoni Bayes-Genis A, et al. Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Car.* 2019;74(17):2193-203. doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1039.
  20. Rezar R, Paar V, Seelmaier C, et al. Soluble suppression of tumorigenicity 2 as outcome predictor after cardiopulmonary resuscitation: an observational prospective study. *Sci Rep.* 2021;11:21756. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01389-x>.
  21. Van den Berg VJ, Vroegindewey MM, Umans VA, et al. Persistently elevated levels of sST2 after acute coronary syndrome are associated with recurrent cardiac events. *Biomarkers.* 2022;27(3):264-9. doi:10.1080/1354750X.2022.2032350.
  22. Shimpo M, Morrow DA, Weinberg EO, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004;109(18):2186-90. doi:10.1161/01.CIR.0000127958.21003.5A.
  23. Somuncu MU, Kalayci B, Avci A, et al. Predicting long-term cardiovascular outcomes of patients with acute myocardial infarction using soluble ST2. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2020;41(2):10.1515/hmbci-2019-0062. Published 2020 Feb 29. doi:10.1515/hmbci-2019-0062.
  24. Stabler ME, Rezaee ME, Parker DM, et al. sST2 as a novel biomarker for the prediction of in-hospital mortality after coronary artery bypass grafting. *Biomarkers.* 2019;24(3):268-276. doi:10.1080/1354750X.2018.1556338.
  25. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019;40(3):237-69. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
  26. Tseng CCS, Huibers MMH, Gaykema LH, et al. Soluble ST2 in end-stage heart failure, before and after support with a left ventricular assist device. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(3):e12886. doi:10.1111/eci.12886.
  27. Villacorta H, Maisel AS. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(2):145-52. doi:10.5935/abc.20150151.
  28. Lotierzo M, Dupuy AM, Kalmanovich E, Roubille F, Cristol JP. sST2 as a value-added biomarker in heart failure. *Clin Chim Acta.* 2020;501:120-30. doi:10.1016/j.cca.2019.10.029.
  29. Vianello E, Dozio E, Tacchini L, Frati L, Corsi Romanelli MM. ST2/IL-33 signaling in cardiac fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2019;116:105619. doi:10.1016/j.biocel.2019.105619.
  30. Zhang T, Xu C, Zhao R, et al. Diagnostic Value of sST2 in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:697837. doi:10.3389/fcvm.2021.697837.

### **Soluble ST2 association with outcome of revascularization and the heart failure development in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation**

**M.P. Kopytsya, Ya.V. Hilova, I.M. Kutya, Yu.V. Rodionova, L.L. Petieniova**

L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

**The aim** – to study the relationship between the sST2 level and the degree of epicardial blood flow recovery and with the heart failure (HF) development in 6 month follow-up in patients with STEMI after PCI.

**Materials and methods.** The study involved 61 patients with STEMI – 51 (83.6 %) males and 10 (16.4 %) females, with average age of 59.85±10.01 years. Standard clinical and biochemical parameters were determined, as well as sST2 level was measured by enzyme immunoassay using a reagent kit «Presage ST2 analysis, Critical Diagnosis» (USA) in all patients, on the first day of the disease. Patients were divided into two groups depending on the degree of blood flow recovery in a culprit artery (TIMI) The first group (n=12) included patients with TIMI 0, I, II, the second group (n=49) with TIMI III.

**Results and discussion.** The sST2 level was significantly higher in the first hours of the disease in the group with unrepaired or decreased epicardial blood flow (TIMI 0–II) after PCI (p=0.003). ROC analysis showed that sST2 levels above 34.2 ng/ml, detected in the first hours of the disease, is an independent marker of adverse revascularization (TIMI 0–I) in patients with STEMI with a sensitivity of 92.3 % and a specificity of 62.5 %; the area under curve (the AUC) is 0.8 (95 % CI=0.651–0.873; p=0.001). When conducting a univariate ( $\chi^2=17.741$ ; p=0.04) and multivariate ( $\chi^2=9.293$ ; p=0.004) logistic analyzes, sST2 was a significant influencer of the unfavorable outcome of epicardial vascular revascularization (TIMI 0–II).

**Conclusions.** sST2 is highly associated with the degree of epicardial blood flow recovery in patients with STEMI and is of great clinical importance as diagnostic marker.

**Key words:** acute myocardial infarction, sST2, TIMI blood flow.