

Роль ST2 у хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST

Мета роботи – вивчити роль ST2 у хворих на інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST.

Матеріали та методи. Обстежено 65 пацієнтів, які були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Усім пацієнтам було проведено селективну коронароангіографію та стентування інфаркт-залежної артерії. Рівень ST2 визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів Presage ST2 Assay, Critical Diagnostics, США. Статистична обробка отриманих даних проведена за допомогою пакета статистичних програм Statistica 8.0 (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel 2003.

Результати та обговорення. Виявлено, що підвищення рівня ST2 свідчить про наявність раннього ремоделювання лівого шлуночка. Його рівень у жінок вище, ніж у чоловіків, що підтверджує їх більшу вразливість до коронарного ушкодження. Наявність стабільної стенокардії до інфаркту міокарда сприяє менш вираженому ремоделюванню лівого шлуночка, що обумовлено розвитком колатералей у цієї категорії хворих.

Висновки. Підвищення рівня ST2 свідчить про наявність раннього ремоделювання лівого шлуночка. Рівень ST2 при інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST вище у жінок, ніж у чоловіків, що підтверджує їх більшу вразливість до коронарного ушкодження.

Ключові слова:

гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, ST2, ремоделювання лівого шлуночка.

Однією з головних причин госпіталізації при серцево-судинних захворюваннях є розвиток гострого інфаркту міокарда (ГІМ). Дуже часто ГІМ супроводжується розвитком серцевої недостатності. При її прогресуванні клінічні симптоми посилюються внаслідок взаємодії серцевої дисфункції та неадекватності компенсаторних процесів, які включають нейрогормональну активацію, оксидативний стрес та запалення [3].

Традиційно вважалося, що прозапальні цитокіни виробляються імунною системою. Однак проведені дослідження показали наявність локальної продукції цілого переліку цитокінів у міокарді у відповідь на різні форми ушкодження серця [1].

ST2, представник сімейства інтерлейкінів, експресується в кардіоміоцитах у вигляді двох форм: мембранозв'язана ізоформа (ST2L) та розчинна ізоформа (sST2). Його ліганд, ІЛ-33, вивільнюється кардіоміоцитами та фібробластами і в нормі захищає міокард під час підвищеного навантаження тиском. Розчинний ST2 протистоїть цьому захисному механізмові та слугує «рецептором-приманкою» для ІЛ-33. Коли sST2 зв'язується з ІЛ-33, він більше не здатен взаємодіяти з мембранозв'язаною ізоформою ST2 для запобігання активації спадних сигнальних шляхів, що призводить до гіпертрофії міоцитів та ремоделювання. Вперше ST2 був досліджений у пацієнтів із STEMI, в яких достовірність патологічного ремоделювання є найбільшою [7].



**О.В. Петюніна,
М.П. Копиця,
Я.В. Гільова,
Л.Л. Петеньова,
Н.В. Титаренко**

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

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Петюніна Ольга В'ячеславівна
к. мед. н., ст. наук. співр.

61039, м. Харків,
просп. Любові Малої, 2а
E-mail: o_petyunina@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
13 січня 2017 р.

ST2 залучений до серцевої функції та дисфункції. Його дія в серцевій мускулатурі є комплексною та тісно пов'язаною з ІЛ-33. Механічне розтягнення кардіоміоцитів може посилювати вивільнення ІЛ-33 з цитоплазматичних везикул. Кардіоміоцити та кардіальні фібробласти паралельно вивільняють як ST2L, так і sST2 під час біомеханічного розтягнення ІЛ-33, що може посилювати антигіпертрофічний ефект шляхом блокування дії ангіотензину-II або фенілепінеприну на міокард.

У культурі кардіоміоцитів щурів лікування за допомогою ІЛ-33 дозволяло дозозалежно пригнічувати викликаний ішемією апоптоз шляхом підвищення експресії інгібітора апоптозу та зниження активації каспази-3, фермента, що здатний посилювати процес. При експериментальному інфаркті у щурів, викликаному лігуванням коронарних судин, присутність ST2 протидіяла позитивним ефектам ІЛ-33 у дозозалежному вигляді.

Надмірний стрес стінки, що розвинувся незабаром після коронарної оклюзії, може прямо або опосередковано впливати на екстрацелюлярний матрикс (ЕЦМ). Пряме розтягнення лівого шлуночка викликає подовження та послаблення ниток колагену; непрямым шляхом розтягнення поверхні механотрансдуктерів, відомих як інтегрини, може призвести до внутрішньоклітинного вивільнення росткових факторів та цитокінів, що, в свою чергу, активує матриксні металопротеїнази (ММП), ензими, здатні ушкоджувати фіброзну покривку атеросклеротичної бляшки, викликаючи її нестабільність. Відомо, що інтерферон здатний посилювати продукцію ММП-9 у макрофагах. Сироваткові рівні ММП-9 підвищені в гострій фазі інфаркту міокарда, досягаючи максимуму концентрації в ушкодженій коронарній артерії, а не в системному кровотоку. ІЛ-33 знижує сироваткові рівні інтерферону- γ , таким чином передбачаючи активацію ММП-9, деструкцію ЕЦМ і розриву бляшки [4].

Показано, що ST2 підвищується при інфаркті міокарда й асоціюється з більш низькою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) та побічними серцево-судинними подіями. ST2 був достовірно вищим у пацієнтів з більш тяжким трансмуральним інфарктом та наявністю мікроциркуляторного ушкодження, його рівень достовірно корелював з альдостероном [9].

Мета роботи — вивчити роль ST2 у хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST.

Матеріали та методи

Обстежено 65 хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST, які були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут

терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Діагноз ГІМ встановлювали на підставі даних клінічних, електрокардіографічних та біохімічних досліджень згідно з існуючими рекомендаціями [6]. Протокол дослідження був схвалений комісією з питань етики та деонтології ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

Зразки крові для дослідження були відібрані з вени пацієнтів при госпіталізації в стаціонар та зберігались у морозильній камері при температурі -70°C . Усім пацієнтам було проведено селективну коронароангіографію (СКАГ) та стентування інфаркт-залежної артерії. Рівень ST2 визначали імуоферментним методом з використанням набору реактивів Presage ST2 Assay, Critical Diagnostics, США.

ЕхоКГ здійснювали на апараті Medison Sono Ace X6 (Корея) з використанням датчика з частотою ультразвуку 3,5 МГц. Оцінювали розмір лівого передсердя (ЛП), кінцево-діастолічний об'єм (КДО), кінцево-систолічний об'єм (КСО), кінцево-систолічний (КСД) та кінцево-діастолічний діаметр (КДД) ЛШ, масу міокарда (ММ) ЛШ, ФВ за Сімпсоном.

Статистична обробка отриманих даних проведена за допомогою пакета статистичних програм Statistica 8.0 (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel 2003. Для визначення взаємозв'язку між рівнем ST2 та досліджуваними показниками використовували кореляційний аналіз (коефіцієнт кореляції Пірсона). Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали за Т-критерієм Стюдента. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

При аналізі досліджуваних показників було виявлено вищий рівень ST2 у жінок, ніж у чоловіків ($p = 0,02$), достовірні відмінності його рівня залежно від локалізації ушкодження серця — найвищий рівень при передньому інфаркті, коли обсяг ушкодження максимальний. Достовірні відмінності отримані також за наявності цукрового діабету ($p = 0,01$). Стабільна стенокардія до інфаркту міокарда асоціювалася з більш низьким рівнем ST2, ніж у хворих без стенокардії в анамнезі ($p = 0,01$). Достовірно відрізнявся рівень ST2 у пацієнтів з ураженням двох судин порівняно з ураженням трьох і більше судин ($p = 0,002$). Клінічна характеристика обстежених хворих представлена в таблиці.

Виявлено також позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ST2 та частотою серцево-судинних скорочень (ЧСС) ($r = 0,25$; $p = 0,05$), КДД ЛШ ($r = 0,31$; $p = 0,03$), КСД ЛШ ($r = 0,38$; $p = 0,007$), та негативний — з ФВ ЛШ ($r = -0,48$;

Таблиця. Клінічна характеристика обстежених хворих (M ± δ)

Показник	ST2, нг/мл	p
<i>Стать</i>		
Чоловіки — 54 (83,1 %)	73,54 ± 29,35	p = 0,02
Жінки — 11 (26,9 %)	98,41 ± 36,64	
<i>Локалізація інфаркту міокарда</i>		
1. Передній — 36 (55,4 %)	88,84 ± 33,66	p ₁₋₂ = 0,02
2. Задній — 22 (33,8 %)	69,38 ± 23,81	p ₁₋₃ = 0,003
3. Інший — 7 (10,8 %)	47,03 ± 12,74	p ₂₋₃ = 0,03
<i>Цукровий діабет</i>		
Так — 9 (13,8 %)	47,34 ± 28,72	p = 0,01
Ні — 56 (86,2 %)	82,63 ± 37,16	
<i>Паління</i>		
Так — 43 (66,2 %)	81,13 ± 41,13	p = 0,85
Ні — 22 (33,8 %)	83,16 ± 30,01	
<i>Обтяжена спадковість (для чоловіків < 55 років, для жінок < 65 років)</i>		
Так — 36 (55,4 %)	76,20 ± 37,15	p = 0,68
Ні — 29 (44,6 %)	72,69 ± 29,49	
<i>Стабільна стенокардія до інфаркту</i>		
Так — 25 (38,5 %)	47,42 ± 28,89	p = 0,01
Ні — 40 (61,5 %)	84,09 ± 47,78	
<i>Нестабільна стенокардія до інфаркту</i>		
Так — 28 (43,1 %)	76,43 ± 37,44	p = 0,83
Ні — 37 (56,9 %)	78,58 ± 43,15	
<i>Число уражених судин (за даними СКАГ)</i>		
1—12 (18,5 %)	70,50 ± 27,43	p ₁₋₂ = 0,02
2—13 (19,9 %)	118,26 ± 57,67	p ₁₋₃ = 0,09
3—12 (18,5 %)	99,75 ± 49,34	p ₁₋₄ = 0,42
> 3—28 (43,1 %)	61,79 ± 31,98	p ₂₋₃ = 0,40
		p ₂₋₄ = 0,0002
		p ₃₋₄ = 0,01

p = 0,0001), що може свідчити про участь ST2 у ранньому ремоделюванні ЛШ.

Коментуючи отримані дані, слід зауважити, що жінки виявились більш вразливими до ушкодження. Їх реакція на гемодинамічний стрес супроводжувалась більш вираженим підвищенням ST2. Дані літератури щодо цього суперечливі. Так, у дослідженні S.I. Anand та співавт. (2014) аналізували рівень ST2 при серцевій недостатності. Виявилось, що він був вище у чоловіків, ніж у жінок [2]. У дослідженні T.J. Wang та співавт. (2012) і S. Demyanets (2014) відмінностей залежно від статі не виявлено. Однак порівняння є некоректним через те, що вибірка хворих була неоднорідною [5, 8].

Наявність стабільної стенокардії до інфаркту міокарда асоціювалася з більш низьким рівнем ST2, що, можливо, пов'язано з гібернованим міокардом у цієї категорії хворих та утворенням

коллатералей. Це дозволяло адаптувати інфарктований міокард до гемодинамічного стресу та створити умови для менш вираженого ремоделювання ЛШ. Дане припущення підтверджується наявністю більших кількості та ступеня ураження коронарних судин — рівень ST2 був достовірно нижчим у хворих на багатосудинне ушкодження.

Висновки

1. Підвищення рівня ST2 свідчить про наявність раннього ремоделювання ЛШ.
2. Рівень ST2 при інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST вище у жінок, ніж у чоловіків, що підтверджує їх більшу вразливість до коронарного ушкодження.
3. Наявність стабільної стенокардії до інфаркту міокарда сприяє менш вираженому ремоделюванню ЛШ, що обумовлено більш вираженим розвитком коллатералей у цієї категорії хворих.

Конфлікт інтересів відсутній. Участь авторів: концепція та дизайн дослідження, опрацювання висновків — О.В. Петюніна, М.П. Копиця; відбір та обробка матеріалу — Я.В. Гільова; постановка імуноферментного дослідження ST2, складання бази даних — Л.Л. Петеньова; проведення ультразвукового дослідження, аналіз показників — Н.В. Титаренко.

Список літератури

1. Протасов В.Н., Скворцов А.А., Кошкина Д.Е. и др. Использование современных биомаркеров в стратификации риска пациентов с сердечной недостаточностью // Кардиологический вестник. — 2014. — № 4. — С. 100—107.
2. Anand S.I., Rector T.S., Kuskowski M. et al. Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial // Circ. Heart Failure. — 2014. — Vol. 7. — P. 418—426.
3. Bonnie K., French B., McCloskey K. et al. High sensitive ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure // Circulation: Heart Failure. — 2011. — Vol. 4. — P. 180—187.
4. Ciccone M.M., Cortese F., Gesualdo M. et al. A novel cardiac bio-marker: ST2: a review // Molecules. — 2013. — Vol. 18. — P. 15324—15328.
5. Demyanets S., Speidl V.S., Tentzeris I. et al. Soluble ST2 and Interleukin-33 in coronary artery disease: relation to disease activity and adverse outcome // Plos ONE. — 2014. — 9(4). — P. e95055. Doi:10.1371/journal.pone.0095055
6. Hamm C.W., Bassand J.-P., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart J. — 2012. — Vol. 33. — P. 2569—2619.
7. Kohli P., Bonaca M.P., Kakkar R. et al. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERILIN-TIMI 36 trial // Clin. Chem. — 2012. — Vol. 58, N 1. — P. 257—266.
8. Wang T.J., Wollert K.C., Larson M.G. et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress. The Frammingham Heart Study // Circulation. — 2012. — Vol. 126. — P. 1596—1604.
9. Weir R.A., Miller A.M., Murphy G.E. et al. Serum soluble ST2 // J. Am. Coll. Cardiol. — 2010. — Vol. 55. — P. 243—250.

О.В. Петюнина, Н.П. Копица, Я.В. Гилева, Л.Л. Петенева, Н.В. Титаренко

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Роль ST2 у больных с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST

Цель работы — изучить роль ST2 у больных с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST.

Материалы и методы. Обследованы 65 пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины». Всем пациентам проводилась селективная коронароангиография и стентирование инфаркт-зависимой артерии. Уровень ST2 определяли иммуноферментным методом с использованием набора реактивов Presage ST2 Assay, Critical Diagnostics, США. Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета статистических программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel 2003.

Результаты и обсуждение. Выявлено, что повышение ST2 свидетельствует о наличии раннего ремоделирования левого желудочка. Его уровень у женщин выше, чем у мужчин, что подтверждает их большую уязвимость к коронарному повреждению. Наличие стабильной стенокардии до инфаркта миокарда способствует менее выраженному ремоделированию левого желудочка, что обусловлено развитием коллатералей у этой категории больных.

Выводы. Повышение уровня ST2 свидетельствует о наличии раннего ремоделирования левого желудочка. Уровень ST2 при инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST выше у женщин, чем у мужчин, что подтверждает их большую уязвимость к коронарному повреждению.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, ST2, ремоделирование левого желудочка.

O.V. Petyunina, M.P. Kopytsya, Ya.V. Hilova, L.L. Peteniowa, N.V. Tytarenko

SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of NAMS of Ukraine», Kharkiv

The role of ST2 in patients with acute myocardial infarction with ST elevation

Objective — to investigate the role of ST2 in patients with acute myocardial infarction with ST elevation (STEMI).

Materials and methods. The study involved 65 patients hospitalized to the Intensive Care Unit of SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of NAMS of Ukraine». The selective coronary angiography with stenting of infarction depending artery were performed to all patients. The ST2 levels were detected with ELISA with the use of reactive Presage ST2 Assay, Critical Diagnostics, USA. Statistical data processing was carried out using the package Statistica 8.0 statistical software (StatSoft Inc, USA), Microsoft Office Excel 2003).

Results and discussion. It has been established that increased ST2 levels testified about the early remodelling of left ventricle. It levels in women was higher than in men, proving their greater vulnerability to the coronary injury. The presence of stable angina before myocardial infarction contributes to the lower ST2 levels, confirming the development of collaterals in this group of patients.

Conclusions. The increased ST2 levels testify the presence of the early LV remodelling. The ST2 levels after the STEMI was higher in women than in men, proving their greater vulnerability to the coronary injury.

Key words: acute myocardial infarction with ST elevation, ST2, left ventricular remodelling.