

УДК 616.127-005.8-037

Копица Н. П., д-р мед. наук, заведующий отделом**Гилева Я. В.**, мл. науч. сотр.**Гончарь А. В.**, канд. мед. наук, науч. сотр

Отдел профилактики и лечения неотложных состояний, ГУ «Национальный институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков, Украина

Разработка многофакторной модели прогнозирования неблагоприятных исходов у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Резюме. В статье представлены результаты исследования информативности нового биомаркера ST2 в прогнозировании 30-дневной смерти у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда. Учитывая недостаточную специфичность показателя (65,7 % при чувствительности 92,3 %), построена многофакторная прогностическая модель, включающая в себя также уровень NT-proBNP, креатинина сыворотки и класса сердечной недостаточности по Killip. Описанный метод позволил повысить специфичность прогноза до 88,6 % при сохранении прежнего уровня чувствительности.

Ключевые слова: ST2, модель прогнозирования смерти, острый инфаркт миокарда.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем неотложной кардиологии является поиск информативных критериев оценки риска неблагоприятных событий с целью выбора оптимальной тактики лечения. Ведущее место в этом направлении принадлежит биомаркерам. При остром коронарном синдроме (ОКС) уже доказана диагностическая и прогностическая значимость сердечных тропонинов и мозгового натрийуретического пептида (BNP). В последнее время большое число исследований посвящено новому биомаркеру sST2 – стимулирующему фактору роста, экспрессируемый геном 2, – члену семейства рецепторов интерлейкина-1 [1, 2, 6]. Белок ST2 имеет 2 изоформы, напрямую вовлеченные в развитие сердечно-сосудистых заболеваний: растворимую форму (sST2) и мембран-связанную форму рецептора (ST2L). Специфичным лигандом ST2 является интерлейкин-33. В ответ на повреждение либо механический стресс здоровая сердечная ткань продуцирует интерлейкин-33 (IL-33), который, связываясь с ST2L, запускает кардиопротекторный сигнальный каскад, предотвращающий фиброз, ремоделирование сердца и развитие сердечной недостаточности (CH). Растворимая изоформа sST2, напротив, блокирует описанный кардиопротективный механизм, действуя в качестве рецептора-ловушки для циркулирующего IL-33 [5, 7]. Уровень sST2 увеличивается в течение 1 суток после инфаркта миокарда, достигая своего максимума к 12 часам [5]. Его преимущество заключается в том, что, в отличие от натрийуретических пептидов, уровень ST2 не зависит от пола, индекса массы тела (ИМТ), образа жизни и сопутствующих заболеваний, в т. ч. почечной дисфункции [4].

Механизм действия ST2, его значимость в патогенезе сердечно-сосудистой патологии, в частности, последствий ишемии миокарда, позволяет допу-

стить, что он будет иметь значение в прогнозировании неблагоприятных событий у пациентов после инфаркта миокарда [3, 4, 5]. Учитывая, что при ОКС задействованы различные патогенетические механизмы, а на течение заболевания влияют дополнительные факторы (пол, возраст, сахарный диабет и прочее), при построении прогностических моделей чаще всего используют многофакторный подход [3]. Поэтому использование sST2 наряду с клинико-инструментальными данными и другими биомаркерами дает возможность повысить его прогностическую значимость.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить прогностическую роль sST2, оценить информативность данного биомаркера в комбинации с другими клиническими и биохимическими показателями с целью построения многофакторной модели прогнозирования у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 83 пациента, перенесших ОИМ с подъемом сегмента ST, из них 58 мужчин (69,9 %) и 25 женщин (30,1 %), средний возраст которых составил $61,70 \pm 1,35$ лет. Всем пациентам проводилось клинико-инструментальное (ЧСС, АД, оценка класса СН по Killip, ЭКГ, ЭхоКГ, коронарорентрикулография (КВГ)) и биохимическое (креатинин, sST2, NT-proBNP) обследование. Уровень sST2 определяли с помощью иммуноферментного метода с использованием набора «Presage® ST2 Assay», Critical Diagnostics (США), а уровень N-терминального проВ-типа натрийуретического пептида (NT-proBNP) с использованием набора «Biomedica» (Словакия).

Оценка значимости ST2 в прогнозировании 30-дневной смертности проводилась с использованием ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic) с помощью пакета обработки данных «MedCalc». Данный метод позволяет выявить наиболее эффективный порог разделения каждого изучаемого показателя на интервалы, представляющий собой значение показателей в точке, где сумма чувствительности и специфичности данного параметра относительно результата максимальна. Увеличить эффективность прогнозирования (его чувствительность и специфичность) возможно, оценив вероятность результата на разных интервалах изменения исследуемых показателей. В самом простом случае разбивали диапазон изменения показателей на два интервала.

При построении многофакторной прогностической модели поиск значимых показателей проводился по методу Вальда – Генкина. Прогностические коэффициенты (ПК) для выбранных показателей рассчитывались по методу Гублера согласно формуле:

$$ПК = 100 \times \log (PA/PB),$$

где PA – частота попадания наблюдения в данный диапазон при состоянии А (развитие летального исхода); PB – то же самое для состояния В (выжившие больные).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Период наблюдения за пациентами составил 30 дней, на протяжении которых умерли 13 пациентов (15,7 %). При проведении статистической обработки полученных данных среднее значение уровня циркулирующего ST2 для всех пациентов составило $63,73 \pm 7,96$ нг/мл. Среднее значение ST2 в группе выживших пациентов – $47,5 \pm 5,8$ нг/мл, в группе умерших пациен-

тов – 150,9 ± 31,0 нг/мл (p ≤ 0,0001). При проведении ROC-анализа выявлено, что площадь под кривой составила 0,88; (p < 0,0001; доверительный интервал (ДИ) 95 %: 0,790–0,941). Чувствительность ST2 в предсказании летального исхода в течение 30 дней у пациентов после перенесенного ИМ составила 92,3 %, специфичность – 63 %. С целью повышения специфичности при прогнозировании неблагоприятных исходов предпринята попытка построения многофакторной прогностической модели.

При сравнении групп выживших и умерших и анализе различных клинико-биохимических показателей было выявлено 4 значимых показателя для построения модели, которая прогнозирует летальный исход через 30 дней после перенесенного инфаркта. При этом определялись следующие точки разделения: креатинин > 115 ммоль/л, СН по Killip > 1 класса, уровень NT-proBNP ≥ 1000 пг/мл и уровень ST2 ≥ 40 нг/мл. Оказалось, что уровень NT-proBNP и класс СН по Killip имели недостаточный уровень чувствительности (66,7 % и 69,2 % соответственно), а уровень креатинина и ST2 – недостаточный уровень специфичности (56,5 % и 65,7 % соответственно), но высокую чувствительность (92,3 % и 92,3 %). В связи с полученными результатами было проведено объединение показателей путем построения мультифакторной модели прогноза неблагоприятного течения ОИМ. Пороги разделения и значения прогностических коэффициентов для показателей, включенных в модель, представлены в таблице 1.

Таблица 1
Модель прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов с ОИМ

Показатель	Креатинин	ПК Креатинин	СН по Killip	ПК СН по Killip
Пороги разделения и значения прогностических коэффициентов	> 115	33	> 1	69
	≤ 115	-87	= 1	-44
Показатель	ST2	ПК ST2	NT-proBNP	ПК NT-proBNP
Пороги разделения и значения прогностических коэффициентов	≥ 40	43	≥ 1000	56
	< 40	-93	< 1000	-39

Работа алгоритма классификации происходит следующим образом: для каждого пациента определяются прогностические коэффициенты (баллы) по всем показателям, которые включены в модель в зависимости от их попадания в соответствующий диапазон. Следующий этап – суммирование полученных баллов. Таким образом, определяется суммарный диагностический коэффициент, характеризующий прогноз пациента. При положительном значении суммы ПК пациент относится к группе высокого риска вероятности развития летального исхода. При отрицательном значении суммы ПК пациент имеет большую вероятность благоприятного исхода.

Диагностические характеристики отдельных показателей и модели, полученной суммированием диагностических коэффициентов, представлены в таблице 2.

Таблица 2
Диагностические характеристики модель прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов с острым инфарктом миокарда в сравнении с отдельными маркерами

Показатель	Se	Sp	AUC	p (AUC)	OR (± 95 % CI)
NT-proBNP	66,7	81,8	0,74	0,029	9 (1,9–34,1)
СН по Killip	69,2	85,7	0,80	0,0001	13,5 (3,3–44,6)
Креатинин	92,3	56,5	0,76	< 0,0001	15,6 (1,9–62,6)
ST2	92,3	65,7	0,83	< 0,0001	23 (2,7–92)
Модель	92,3	88,6	0,93	< 0,0001	91,5 (9,6–379)

Примечание. Se – чувствительность; Sp – специфичность; AUC (Area under the ROC curve) – площадь под ROC-кривой; p (AUC) – уровень значимости отличия AUC от значения 0,5; OR (± 95 % CI) – отношение шансов с нижней и верхней границами 95 % ДИ.

Рассматривая полученное значение ПК как самостоятельного интегрального коэффициента, можно оценить его прогностические возможности. Про высокую эффективность в прогнозировании свидетельствует форма ROC-кривой и площадь под ней (рисунок 1).

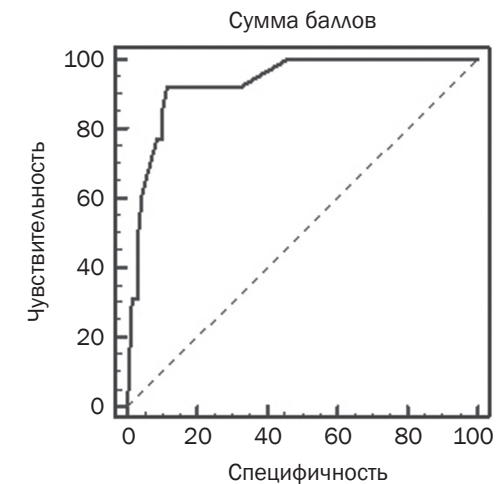


Рисунок 1
ROC-кривая для суммы диагностических коэффициентов модели при прогнозировании летального исхода у больных ОИМ через 30 дней

Эффективность прогнозирования летального исхода с помощью модели отображена на рисунке 2.

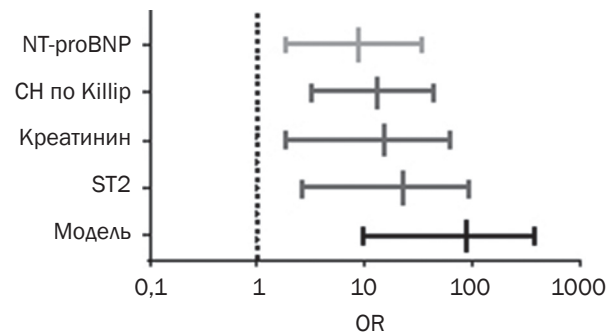


Рисунок 2
Отношение шансов летального исхода для отдельных прогностических показателей и модели, построенной с использованием диагностических коэффициентов

ОБСУЖДЕНИЕ

За последние годы накоплено достаточно данных, свидетельствующих о высокой ценности sST2 в качестве кардиального биомаркера: у больных с ОИМ концентрация sST2 прямо коррелировала с уровнем креатинфосфокиназы и отрицательно – с фракцией выброса левого желудочка [4], ее повышение ассоциировалось с увеличенной летальностью и развитием застойной сердечной недостаточности в отдаленном катамнезе наблюдения в исследованиях TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction), STEMI (ST Elevation Myocardial Infarction), CLARITY-TIMI (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy – TIMI) [2, 4, 8]. В нашем исследовании подтверждена его высокая прогностическая ценность у больных ОИМ с подъемом сегмента ST. Однако наряду с высокой чувствительностью прогноза при использовании биомаркера отмечалась его низкая специфичность. Эта особенность ST2 отмечалась и в других исследованиях.

В исследовании CLARITY-TIMI 28 сравнивали NT-proBNP и уровень ST2: ST2 лишь умеренно коррелировал с NT-proBNP ($r = 0,14$). Значения ST2 выше среднего ассоциировались с достоверно большим риском сердечно-сосудистой смерти (третий квартиль: отношение шансов 1,42; 95 % ДИ 0,68–3,57; четвертый квартиль: отношение шансов 3,57; 95 % ДИ 1,87–6,81; $P < 0,0001$). При совместном анализе ST2 с NT-proBNP статистическая достоверность повысилась с 0,82 (95 % ДИ 0,77–0,87) до 0,86 (95 % ДИ 0,81–0,90) ($P = 0,017$). Таким образом, при инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST его высокий исходный уровень является достоверным предиктором сердечно-сосудистой смертности независимо от уровня NT-proBNP. Комбинация ST2 с NT-proBNP достоверно усиливает стратификацию риска [4].

Нами произведена попытка усилить прогностическую значимость отдельного высокочувствительного маркера – ST2 – и преодолеть относительно низкую специфичность в прогнозировании летального исхода путем использования других клинико-биохимических маркеров. Использование NT-proBNP в качестве прогноза в нашем исследовании сопровождалось относительно низкой чувствительностью – 66,7 %, но сравнительно (с ST2) более высокой специ-

фичностью – 81,8 %. Объединение показателей этих двух биомаркеров, а также класса СН по Killip и уровня креатинина позволила повысить специфичность прогноза до 88,6 % при сохраненной чувствительности 92,3 %.

ВЫВОДЫ

Новый биомаркер ST2 является высокочувствительным маркером прогнозирования неблагоприятного исхода у больных ОИМ в 30-дневный период, но обладает недостаточной специфичностью. Построение мультифакторной модели прогнозирования с использованием суммы прогностических критериев, основанных на уровнях ST2, NT-proBNP, креатинина и класса СН по Killip, позволяет увеличить точность прогнозирования летального исхода у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, с чувствительностью 92,3 % и специфичностью 88,6 %.

Kopytsya M. P., Doctor of Medical Science, Head of Department

Giliova Ya. V., Junior Researcher

Honchar O. V., Ph. D., Research Assistant

Department of Prevention and Treatment Urgent Conditions, GI «The Institute of Therapy named after L. T. Malaya of the NAMS of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Multifactor prognostic model of adverse outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction

Summary. The aim of this study was to investigate the diagnostic value of ST2 in combination with other clinical and biochemical parameters, to build multivariate model for prediction of adverse outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI).

Eighty-three patients with ST-segment myocardial infarction have been observed for 30 days, including 58 men (69.9 %) and 25 women (30.1 %), mean age 61.70 ± 1.35 years. All patients underwent routine clinical, instrumental and biochemical examination. ST2 levels were determined by enzyme immunoassay using a kit «Presage® ST2 Assay», Critical Diagnostics (US).

During the observation period 13 patients died (15.7 %). 4 significant indicators for prediction of 30-days mortality have been determined with optimal cut-offs as follows: serum creatinine > 115 mmol/L, heart failure class by Killip > 1 , serum NT-proBNP ≥ 1000 pg/mL, and serum ST2 ≥ 40 ng/mL. It was found that the level of NT-proBNP and heart failure class by Killip had insufficient sensitivity (66.7 % and 69.2 %, respectively), and creatinine and ST2 levels lacked specificity (56.5 % and 65.7 %, respectively), but had high sensitivity (92.3 % and 92.3 %). Building a multivariate prognostic model using the sum of the mentioned markers improved the sensitivity for prediction of 30-days mortality in patients STEMI up to 92.3% with a specificity of 88.6%. A multivariate model improving prediction of adverse outcomes in patients with STEMI has been built.

Keywords: ST2, model prediction of death, acute myocardial infarction.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders / H. E. Barksby, S. R. Lea, P. M. Preshaw, [et al.] // Clin Exp Immunol. – 2007. – Vol. 149. – P. 217–225.
2. Interleukin 33 and ST2 in non-ST-elevation myocardial infarction: comparison with Global Registry of Acute Coronary Events Risk Scoring and NT-proBNP / O. S. Dhillon, H. K. Narayan, P. A. Quinn, [et al.] // Am Heart J. –2011. – Vol. 161. – P. 1163–1170.

3. Multimarker risk stratification in patients with acute myocardial infarction [Electronic resource] / M. L. O'Donoghue, D. A. Morrow, C. P. Cannon, [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5. – Mode to access: jaha.ahajournals.org/content/5/5/e002586.abstract. – Last access: 2016. – Title from the screen.
4. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction / M. S. Sabatine, D. A. Morrow, L. J. Higgins, [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 1936–1944.
5. Sadoshima J. The cellular and molecular response of cardiac myocytes to mechanical stress / J. Sadoshima, S. Izumo // *Annu Rev Physiol.* – 1997. – Vol. 59. – P. 551–571.
6. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system / S. Sanada, D. Hakuno, L. J. Higgins, [et al.] // *J Clin Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 1538–1549.
7. 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 / J. Schmitz, A. Owyang, E. Oldham, [et al.] // *Immunity.* – 2005. – Vol. 23. – P. 479–490.
8. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction / M. Shimpo, D. A. Morrow, E. O. Weinberg, [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 2186–2190.

REFERENCES

1. Barksby H. E., Lea S. R., Preshaw P. M., Taylor J. J. (2007) The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. *Clin Exp Immunol*, vol. 149, pp. 217–225.
2. Dhillon O. S., Narayan H. K., Quinn P. A., Squire I. B., Davies J. E., Ng L. L. (2011) Interleukin 33 and ST2 in non-ST-elevation myocardial infarction: comparison with Global Registry of Acute Coronary Events Risk Scoring and NT-proBNP. *Am Heart J*, vol. 161, pp. 1163–1170.
3. O'Donoghue M. L., Morrow D. A., Cannon C. P., Jarolim P., Desai N. R., Sherwood M. W., Murphy S. A., Gerszten R. E., Sabatine M. S. (2016) Multimarker risk stratification in patients with acute myocardial infarction. *J Am Heart Assoc.* vol. 5. Available at: jaha.ahajournals.org/content/5/5/e002586.abstract (accessed 2 February 2016).
4. Sabatine M. S., Morrow D. A., Higgins L. J., MacGillivray C., Guo W., Bode C., Rifai N., Cannon C. P., Gerszten R. E., Lee R. T. (2008) Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*, vol. 117, pp. 1936–1944.
5. Sadoshima J., Izumo S. (1997) The cellular and molecular response of cardiac myocytes to mechanical stress. *Annu Rev Physiol*, vol. 59, pp. 551–571.
6. Sanada S., Hakuno D., Higgins L. J., Schreiter E. R., McKenzie A. N., Lee R. T. (2007) IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest*, vol. 117, pp. 1538–1549.
7. Schmitz J., Owyang A., Oldham E., Song Y., Murphy E., McClanahan T. K., Zurawski G., Moshrefi M., Qin J., Li X., Gorman D. M., Bazan J. F., Kastelein R. A. (2005) 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*, vol. 23, pp. 479–490.
8. Shimpo M., Morrow D. A., Weinberg E. O., Sabatine M. S., Murphy S. A., Antman E. M., Lee R. T. (2004) Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation*, vol. 109, pp. 2186–2190.

Статья поступила в редакцию 01.11.2016 г.