

УДК 616.132.2-008.64-036.11-07:616.155.3-097.37-07

О. Ю. БАРНЕТТ, М. П. ГАЛЬКЕВИЧ, О. Ю. ЛАБІНСЬКА, Ю. Г. КИЯК

/Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна/

## Діагностичне значення N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду і стимулюючого фактора росту в пацієнтів з гострим коронарним синдромом

### Резюме

**Мета** – з'ясувати діагностичну цінність визначення показника стимулюючого фактора росту (ST2) у пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) та його кореляційний зв'язок з рівнем N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP).

**Матеріали та методи.** Обстежено 186 пацієнтів з ГКС, з них 81 особа з ГКС з елевацією сегмента ST (ГКСелST) і 86 осіб – з ГКС без елевації сегмента ST (ГКСбелST). Для детальнішого дослідження було відібрано 25 пацієнтів у віці  $61,67 \pm 1,13$  роки із ГКСелST (I група) і 24 пацієнти віком  $61,80 \pm 1,13$  років з ГКСбелST (II група). У них додатково визначали концентрацію NT-proBNP та ST2 у сироватці крові імуноферментним методом при поступленні в стаціонар і на 10-ту добу захворювання за допомогою тест-систем фірм Biomedica (Словаччина) і Presage ST2 assay (Critical Diagnostics, США) відповідно.

**Результати.** При поступленні у стаціонар середні рівні NT-proBNP були вищими у пацієнтів із ГКСелST ( $779,41 \pm 57,86$  пг/мл (I)), порівняно з пацієнтами із ГКСбелST ( $588,96 \pm 82,47$  пг/мл (II),  $p > 0,05$ ). При повторному визначенні NT-proBNP на 10-ту добу перебування у стаціонарі середні рівні показників становили  $369,75 \pm 55,22$  пг/мл (I) проти  $139,95 \pm 19,57$  пг/мл (II) відповідно ( $p < 0,01$ ). Рівень ST2 у сироватці крові пацієнтів із ГКСелST при поступленні у стаціонар достовірно перевищував відповідні показники у осіб з ГКСбелST ( $111,71 \pm 12,41$  нг/мл (I) проти  $77,58 \pm 6,5$  нг/мл (II),  $p < 0,05$ ). При повторному визначенні середній рівень ST2 у пацієнтів I групи становив  $33,43 \pm 4,38$  нг/мл, а у осіб II групи –  $30,20 \pm 2,05$  нг/мл ( $p > 0,05$ ).

Встановлено достовірні прямі кореляційні зв'язки середньої та високої сили між рівнями ST2 та NT-proBNP у пацієнтів з ГКСелST (I) при поступленні та на 10-ту добу перебування у стаціонарі ( $r = 0,43$  і  $r = 0,85$  при  $p < 0,05$  відповідно). У осіб з ГКСбелST (II) кореляційні зв'язки між вказаними показниками були значно слабшими ( $r = 0,35$  і  $r = 0,01$  при  $p > 0,05$ ).

**Висновки.** Збільшення рівня NT-proBNP пропорційне до розміру ділянки некрозу при гострому інфаркті міокарда. Концентрація ST2 корелює з тяжкістю симптомів серцевої недостатності при гострому коронарному синдромі. Одночасне підвищення показників ST2 і NT-proBNP дозволяє прогнозувати перебіг захворювання та розвитку серцево-судинних ускладнень.

**Ключові слова:** гострий коронарний синдром, серцева недостатність, NT-proBNP, ST2

Біомаркери відіграють важливу роль у діагностиці та прогнозуванні перебігу ряду серцево-судинних захворювань (ССЗ), в тому числі ішемічної хвороби серця. Їх поділяють на декілька груп: міокардіального розтягнення (натрійуретичний пептид), пошкодження кардіоміоцитів (високочутливі тропоніни (hs-cTn), серцевий протеїн (що зв'язує жирні кислоти (H-FABP), глутатіон-S-трансфераза P1 (GSTP1)), маркери ремоделювання міокарда (Galactin-3, ST2) і запалення (ростовий фактор диференціювання 15 (GDF-15)), білки теплового шоку (висококонсервативні білки Hsp100, Hsp90, Hsp70, Hsp60, Hsp40) і сімейство дрібних білків (Hsp27, Hsp10)), гіпоксією індукований фактор (HIF-1 $\alpha$ ), білок Klotho, а також ген ендотеліальної NO-синтази та інші [1].

**Натрійуретичний пептид** складається із передсердного натрійуретичного пептиду (ANP), що відображає секреторну активність передсердь, мозкового натрійуретичного пептиду (BNP), що відображає секреторну активність шлуночків, і натрійуретичного пептиду C-типу (CNP), що синтезується в ендотелії судин [2].

Відомо, що «золотим стандартом» у діагностиці хронічної серцевої недостатності (ХСН) є натрійуретичний пептид B-типу (BNP) та N-термінальний пептид BNP (NT-proBNP), як ранні маркери

міокардіального стресу і дисфункції міокарда. BNP – нейрогормон, який синтезується в міокарді шлуночків і виділяється в кров'яне русло у відповідь на дилатацію шлуночків серця та підвищення діастолічного тиску в порожнині лівого шлуночка (ЛШ) [3]. Перевага надається визначенню NT-proBNP у крові через його більш тривалий період півжиття і стабільний рівень присутності в плазмі. Визначення NT-proBNP застосовується для діагностики і оцінки ефективності кардіопротекторного лікування, а зниження його концентрації в плазмі крові пов'язують із покращенням прогнозу і зниженням ризику повторних госпіталізацій пацієнтів із СН. Концентрація NT-proBNP у здорової дорослої людини становить 200 пг/мл, а концентрація BNP – близько 25 пг/мл. Проте, згідно з даними літературних джерел, варіабельність фізіологічних меж рівнів NT-proBNP залежить від віку пацієнтів, їх статі, індексу маси тіла, добового дисбалансу гормонів, функціонального стану нирок та інфекційних захворювань [4].

Відомо, що концентрація NT-proBNP корелює з кількістю уражених вінцевих артерій, а також зі ступенем їх звуження [5]. Збільшення концентрації NT-proBNP прямо пропорційне до розміру ділянки некрозу і тяжкості гострого інфаркту міокарда [6].

У дослідженні Val-HeFT (The Valsartan Heart Failure Trial) виявлено, що у пацієнтів при показниках BNP понад 238 пг/мл летальність становила 32,4 %, тоді як при його концентрації 41 пг/мл – лише 9,7 % випадків. При аналізі цього показника через 4 місяці було виявлено, що в осіб із підвищенням BNP на 30 %, порівняно з вихідним рівнем, смертність складала 19,1 %, а при зниженні цього показника на 45 % і більше – 13,6 % [7].

**Біомаркер ST2** (стимулюючий фактор росту, який експресується геном 2 і також відомий як IL1RL1) – належить до сімейства рецепторів інтерлейкіну-1 (IL-1). Вперше він був виявлений у 1989 році [8], але тільки у 2002 році Weinberg та ін. [9] з'ясували, що ST2 можуть продукувати кардіоміоцити у відповідь на стресові чинники. Цей білок має дві ізоформи, які безпосередньо пов'язані з розвитком ССЗ: його розчинна форма (sST2) і мембранозв'язана форма рецептора (ST2L). Лігандом ST2 є інтерлейкін-33 (IL-33). У відповідь на ураження чи механічний стрес міокард продукує IL-33, який зв'язується з ST2L, запускаючи кардіопротекторний сигнальний каскад, що сприяє запобіганню фіброзу міокарда, ремоделюванню серця та розвитку СН, тоді як sST2 блокує кардіопротекторний ефект IL-33 [10]. Підвищення концентрації циркулюючого в крові ST2 вказує на високий ризик розвитку небажаних явищ, зокрема загрозу повторної госпіталізації та навіть смерті не тільки пацієнтів із СН, а й хворих із різними формами ССЗ, а також у широкій популяції загалом. У нормі середня концентрація ST2 становить 18 нг/мл, тоді як його концентрація понад 35 нг/мл свідчить про підвищений ризик розвитку СН.

За результатами дослідження ENTIRE-TIMI 23 доведено, що рівень ST2 корелює з ризиком смерті від ХСН у майбутньому [11]. У дослідженні CLARITY-TIMI 28 було встановлено, що підвищення рівня ST2 є предиктором смерті від СН через 30 днів, незалежно від показників NT-проBNP. Відомо також, що ST2 є незалежним предиктором загальної смертності пацієнтів [12].

Згідно з результатами дослідження PRIDE [13], в якому було обстежено 593 пацієнти, концентрація ST2 у сироватці крові була значно вищою в осіб із ХСН, ніж у пацієнтів із некардіальними захворюваннями. Високий рівень ST2 корелює із функціональним класом (ФК) ХСН за NYHA, зниженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ та кліренсом креатиніну. Подібно як і з NT-проBNP, при зниженні ФВ ЛШ спостерігається підвищена концентрація ST2, порівняно з пацієнтами зі збереженою систолічною функцією ЛШ. Важливо зазначити, що ST2 вважається менш інформативним маркером у діагностиці ХСН, ніж NT-проBNP [13]. Проте, в дослідженні PRIDE концентрація ST2 слугувала важливим предиктором смертності від ХСН упродовж року. Концентрація ST2 корелювала з тяжкістю симптомів СН, незалежно від етіології захворювання. Сукупне підвищення концентрації ST2 і NT-проBNP дозволяє найточніше прогнозувати тривалість життя пацієнтів [14, 15].

Ряд проведених досліджень доводить, що концентрація ST2 відіграє важливу роль при встановленні ризику декомпенсованої ХСН. Підвищення вмісту ST2 може бути однаково важливим для прогнозування розвитку як систолічної, так і діастолічної дисфункції ЛШ [14–16].

Оцінка показників ST2 у динаміці має більше прогностичне значення, ніж його одоразове визначення. У дослідженні, яке включало 150 хворих з ХСН II–IV ФК за NYHA, була встановлена важливість його визначення у динаміці для оцінки перебігу ХСН [17]. Проте, залишалось нез'ясованим, чи дозволить

лікувальна тактика, спрямована на зниження високої концентрації ST2 при ХСН, зменшити несприятливий перебіг захворювання. Було виявлено, що 2-тижнева несприятлива динаміка рівня ST2 була предиктором смерті пацієнтів, незалежно від концентрації у них NT-проBNP. В іншому дослідженні було встановлено, що рівень ST2 корелює з ризиком раптової смерті при ХСН [18].

У дослідженні PRAISE-2, в якому брав участь 161 пацієнт із СН неішемічного генезу III або IV ФК за NYHA, було виявлено, що зміни в динаміці відображають підвищений ризик смерті [19].

У багатоцентровому дослідженні PHFS [20], в якому брав участь 1141 пацієнт, при оцінці індивідуального ризику ускладнень у пацієнтів, sST2 мав не менш важливе значення, ніж NT-проBNP окремо взятий. Аналіз цих двох біомаркерів значно покращив можливість прогнозувати перебіг СН.

Показники sST2 і NT-проBNP дозволяють прогнозувати ризик смерті (без урахування таких факторів ризику як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, надмірна маса тіла, куріння, професійні шкідливості тощо). Важливо зазначити, що в дослідженні Barcelona study виявлено, що рівень sST2 не залежав від функції нирок, на відміну від NT-проBNP [21]. Корекція показників sST2, разом з іншими біомаркерами ушкодження серця, значною мірою сприяла поліпшенню прогнозу життя хворих із нирковою недостатністю. Важливе прогностичне значення показників sST2 при ХСН було підтверджене і в таких дослідженнях як HF-ACTION [22] та CORONA [23]. У дослідженні MUSIC з'ясовано, що перевищення рівнів порогових значень ST2 і NT-проBNP пов'язано з високою частотою раптової смерті (71 %) [18]. Це має дуже важливе значення, якщо брати до уваги те, що на сьогодні жоден інший біомаркер не корелює з ризиком раптової смерті у пацієнтів із СН.

Аналізуючи вказані дослідження можна зробити висновок, що ST2 відіграє не тільки надзвичайно важливу роль у прогнозуванні перебігу ХСН, а й доповнює інформацію, отриману при визначенні NT-проBNP. Визначення рівня ST2 включено в рекомендації Американської колегії кардіології / Американської асоціації серця (ACC/AHA, 2013) для стратифікації кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із гострою чи хронічною СН.

Стратегія використання інформації, отриманої при дослідженні декількох відповідних біомаркерів ушкодження міокарда, у майбутньому може сприяти покращенню лікування пацієнтів із СН [24].

**Мета** роботи – з'ясувати діагностичну цінність визначення показника ST2 у пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) та його кореляційний зв'язок з рівнем NT-проBNP.

## Матеріали та методи дослідження

Робота виконана на базі КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова». Було обстежено 186 пацієнтів з ГКС, в тому числі 81 особа (64 чоловіки і 17 жінок) з ГКС з елевацією сегмента ST (ГКСелST) і 86 осіб (60 чоловіків і 16 жінок) – з ГКС без елевації сегмента ST (ГКСбелST).

Усім пацієнтам провели стандартні лабораторні обстеження (загальні аналізи крові та сечі, біохімічні дослідження з оцінкою стану ліпідного профілю) і ЕКГ-обстеження з реєстрацією 12 основних відведень, а також ЕхоКГ. Для оцінки стану вінцевих артерій у усіх пацієнтів проводилась селективна коронарографія.

Для детальнішого дослідження було відібрано 25 пацієнтів у віці  $61,67 \pm 1,13$  роки із ГКСелST (I група) і 24 пацієнти віком  $61,80 \pm 1,13$

років з ГКСбелСТ (II група). У них додатково визначали концентрацію NT-proBNP та ST2 у сироватці крові імуноферментним методом при поступленні в стаціонар і на 10-ту добу захворювання за допомогою тест-систем фірм Biomedica (Словаччина) і Presage ST2 assay (Critical Diagnostics, США) відповідно.

Медико-статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою методів описової та аналітичної статистики з використанням програм Microsoft Excel 2016 і Statistica 10. Встановлено гаусівський тип розподілу, що дозволило для кожного з досліджуваних середніх показників (Mean) визначити стандартне відхилення по вибірці (standards deviation, SD) та похибку ( $M \pm m$ ). Порівняння двох груп середніх величин проводили за допомогою непарного критерію Стьюдента (t). Для порівняння обох груп за категоріальними змінними та частотами використовували критерій  $\chi^2$  Пірсона. Розрахунок кореляційної взаємозалежності між досліджуваними показниками проводили методом лінійної кореляції Пірсона (r). Результати вважали достовірними при мінімальному рівні значущості  $p < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

При поступленні у стаціонар середні рівні NT-proBNP були вищими у пацієнтів із ГКСелСТ (779,41 $\pm$ 57,86 пг/мл (I)) порівняно з пацієнтами з ГКСбелСТ (588,96 $\pm$ 82,47 пг/мл (II),  $p > 0,05$ ). При повторному визначенні NT-proBNP на 10-ту добу перебування у стаціонарі середні рівні показників у цих пацієнтів становили 369,75 $\pm$ 55,22 пг/мл (I) проти 139,95 $\pm$ 19,57 пг/мл (II) відповідно ( $p < 0,01$ ) (табл. 1). Отримані результати підтвердили твердження про те, що збільшення концентрації NT-proBNP корелює з розміром ділянки некрозу і тяжкістю ГКС.

Рівень ST2 у сироватці крові вказаних пацієнтів із ГКСелСТ при поступленні у стаціонар достовірно перевищував відповідні показники у осіб з ГКСбелСТ (111,71 $\pm$ 12,41 нг/мл (I) проти 77,58 $\pm$ 6,5 нг/мл (II),  $p < 0,05$ ). При повторному визначенні середній рівень ST2 у пацієнтів I групи становив 33,43 $\pm$ 4,38 нг/мл, а у осіб II групи – 30,20 $\pm$ 2,05 нг/мл ( $p > 0,05$ ).

Результати обрахунків множинної регресії (Multiple Regression Results) виявили прямий середньої сили кореляційний зв'язок між показниками ST2 та NT-proBNP у пацієнтів з ГКСелСТ (I) при поступленні у стаціонар: Multiple R=0,4315,  $p = 0,0313$  (табл. 2).

Регресійна залежність (при 95 % довірчому інтервалі) між ST2 та NT-proBNP представлена формулою: NT-proBNP = 556,9439 + 1,889xST2. Достовірність цієї залежності доведена високим значенням критерію Фішера F=5,260714, яке перевищує табличне значення (Fтабл.=3,84) (рис. 1).

У осіб I групи нами також доведено сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнями ST2 і NT-proBNP на 10-й день лікування (R=0,84765791,  $p = 0,000001$  при F=56,15940, що істотно більше за значення в таблиці Фішера (Fтабл.=3,84) (рис. 2)).

У пацієнтів із ГКСбелСТ (II) встановлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок між рівнями ST2 і NT-proBNP при поступленні у стаціонар (R=0,35474205,  $p = 0,114586$  при F=2,735199 (Fтабл.=3,84) (рис. 3) та слабкий прямий кореляційний зв'язок між цими показниками на 10-ту добу стаціонарного лікування (R=0,01355630,  $p = 0,961756$  при F=0,0023895 (Fтабл.=3,84) (рис. 4)).

## Висновки

Підвищені показники ST2 корелюють з тяжкістю гострого коронарного синдрому та наявністю ознак гострої чи хронічної сер-

цевої недостатності. Вони у більшій мірі відображають тяжкість гострого коронарного синдрому, тоді як NT-proBNP – наявність серцевої недостатності. Одночасне підвищення рівнів ST2 і NT-proBNP дозволяє прогнозувати тяжкий перебіг захворювання та загрозу появи серцево-судинних ускладнень.

**Таблиця 1.** Середні значення показників досліджуваних біомаркерів у пацієнтів з гострим коронарним синдромом

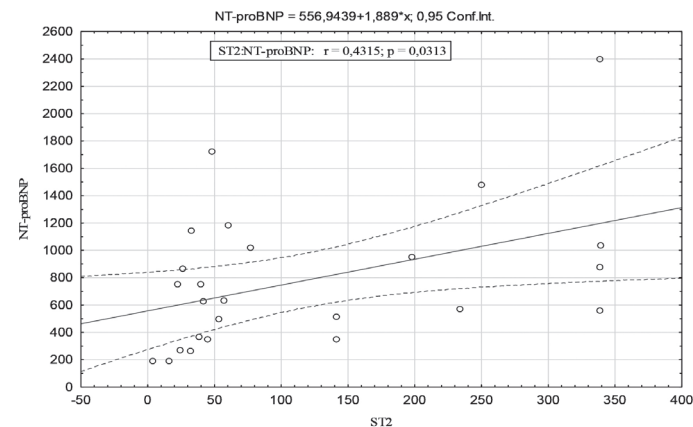
Показники	Група I (n=25)		Група II (n=24)	
	початковий рівень	на 10-й день лікування	початковий рівень	на 10-й день лікування
NT-proBNP, пг/мл	779,41 $\pm$ 57,86	369,75 $\pm$ 55,22	588,96 $\pm$ 82,47	139,95 $\pm$ 19,57*
ST2, нг/мл	111,71 $\pm$ 12,41	33,43 $\pm$ 4,38	77,58 $\pm$ 6,5*	30,20 $\pm$ 2,05

Примітка. \* – доведена ( $p < 0,05$ ) різниця між показниками груп.

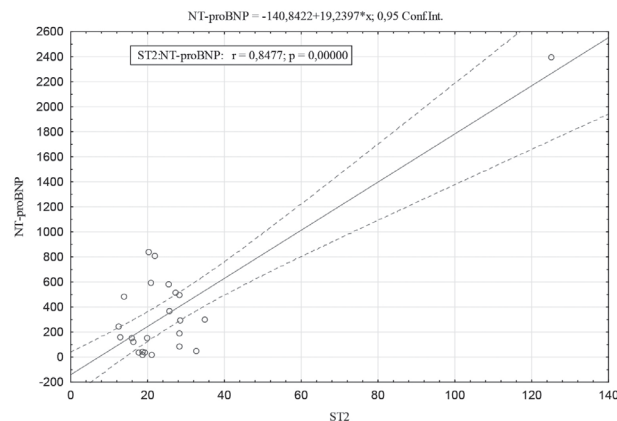
**Таблиця 2.** Кореляційні зв'язки між рівнями ST2 та NT-proBNP на першу та десятю доби перебування в стаціонарі

Групи	При поступленні в стаціонар		На 10-й день лікування	
	R	P	R	P
Група I	0,43*	0,03	0,85*	0,0001
Група II	0,35	0,11	0,01	0,96

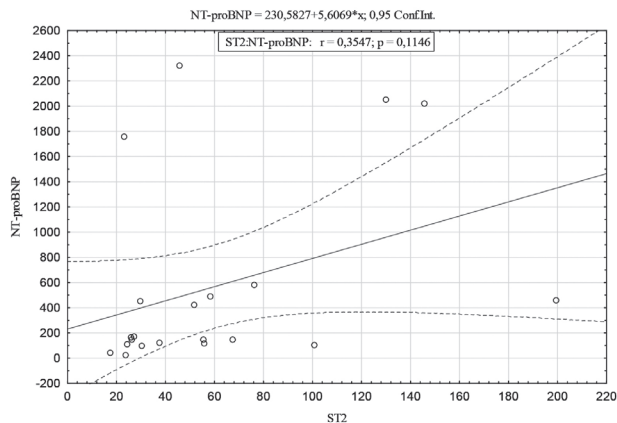
Примітка. \* – кореляційний зв'язок достовірний ( $p < 0,05$ ).



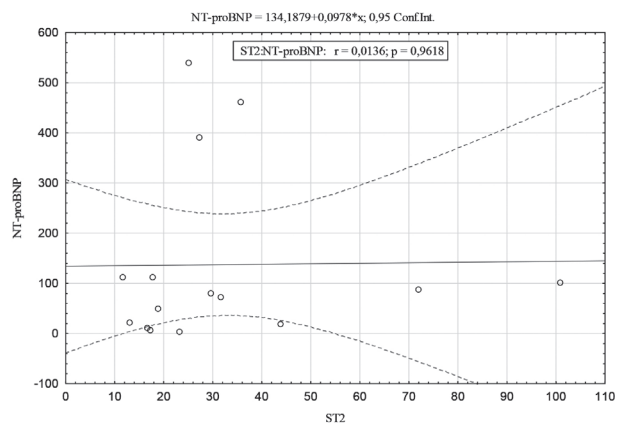
**Рис. 1.** Кореляційний зв'язок та дані регресійної взаємозалежності між показниками ST2 та NT-proBNP у пацієнтів I групи при поступленні у стаціонар



**Рис. 2.** Кореляційний зв'язок та дані регресійної взаємозалежності між показниками ST2 та NT-proBNP у пацієнтів I групи на 10-ту добу лікування



**Рис. 3.** Кореляційний зв'язок та дані регресійної взаємозалежності між показниками ST2 та NT-proBNP у пацієнтів II групи при поступленні у стаціонар



**Рис. 4.** Кореляційний зв'язок та дані регресійної взаємозалежності між показниками ST2 та NT-proBNP у пацієнтів II групи на 10-ту добу лікування

Встановлено, що підвищення концентрації NT-proBNP корелює з розміром ділянки некрозу у пацієнтів з гострим коронарним синдромом, починаючи з перших годин захворювання.

Виявлено також достовірні прямі кореляційні зв'язки середньої та високої сили між рівнями ST2 та NT-proBNP у пацієнтів з ГКСелСТ (I). У осіб з ГКСбелСТ (II) наявні лише прямі кореляційні зв'язки середньої і слабкої сили ( $p > 0,05$ ) між вказаними біомаркерами ремоделювання міокарда лівого шлуночка.

## Практичні рекомендації

Ширше використання біомаркерів ST2 та NT-proBNP у клінічній практиці сприятиме швидшій та точнішій діагностиці гострого коронарного синдрому та серцевої недостатності, а також скринінгу ефективності терапії.

## Список використаної літератури

1. Сучасні молекулярно-генетичні маркери в діагностиці та скринінгу ефективності проведеної терапії захворювань серцево-судинної системи / С. В. Павлов, К. А. Бурлака // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Т. 2 (44). – С. 49–55.
2. Daniels L. B. Natriuretic peptides / L. B. Daniels, A. S. Maisel // JACC. – 2007. – Vol. 50, No. 25. – P. 2357–2368.
3. Vanderheyden M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects / M. Vanderheyden, J. Bartunek // Eur. J. of Heart Fail. – 2004. – No. 3. – P. 261–267.
4. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью / А. М. Алиева, Е. В. Резник,

- Э. Т. Гасанова [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2018. – № 5. – С. 333–345.
5. B-type natriuretic peptide and extent of lesion on coronary angiography in stable coronary artery disease / A. Sahinarlan, A. Cengel, K. Okyay [et al.] // Cor. Art Dis. – 2005. – No. 16. – P. 225–229.
6. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: A more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure / Y. Seino, A. Ogawa, T. Yamashita [et al.] // Eur. J. Heart Failure. – 2004. – No. 6. – P. 295–300.
7. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the valsartan heart failure trial (Val-HeFT) / I. Anand, L. Fisher, Y. Chiang [et al.] // Circulation. – 2003. – No. 107. – P. 1276–1281.
8. Tominaga S. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor / S. Tominaga // FEBS Lett. – 1989. – No. 258 (2). – P. 301–304.
9. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction / E. O. Weinberg, M. Shimp, G. W. De Keulenaer [et al.] // Circulation. – 2002. – No. 106 (23). – P. 2961–2966.
10. 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. – No. 23 (5). – P. 479–490.
11. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction / M. Shimp, D. A. Morrow, E. O. Weinberg [et al.] // Circulation. – 2004. – No. 109 (18). – P. 2186–2190.
12. Increased Soluble ST2 Predicts Long-term Mortality in Patients with Stable Coronary Artery Disease: Results from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study / B. Dieplinger, M. Egger, M. Haltmayer [et al.] // Clin. Chem. – 2014. – No. 60 (3). – P. 530–540.
13. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study / J. L. Januzzi, W. F. Peacock, A. S. Maisel [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – No. 50 (7). – P. 607–613.
14. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure / S. U. Rehman, T. Mueller, J. L. Januzzi // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – No. 52 (18). – P. 1458–1465.
15. Independent and incremental prognostic value of multimarker testing in acute dyspnea: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study / S. U. Rehman, A. Martinez-Rumayor, T. Mueller, J. L. Januzzi // Clin. Chim. Acta. – 2008. – No. 392 (1–2). – P. 41–45.
16. Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure / T. Mueller, B. Dieplinger, A. Gegenhuber [et al.] // Clin. Chem. – 2008. – No. 54 (4). – P. 752–756.
17. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized heart failure / S. Boisoit, J. Beede, S. Isakson [et al.] // J. Card. Fail. – 2008. – No. 14 (9). – P. 732–738.
18. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction / D. A. Pascual-Figal, J. Ordoñez-Llanos, P. L. Tornel [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – No. 54 (23). – P. 2174–2179.
19. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker / E. O. Weinberg, M. Shimp, S. Hurwitz [et al.] // Circulation. – 2003. – No. 107 (5). – P. 721–726.
20. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure / B. Ky, B. French, K. McCloskey [et al.] // Circ. Heart. Fail. – 2011. – No. 4 (2). – P. 180–187.
21. Soluble ST2 serum concentration and renal function in heart failure / A. Bayes-Genis, E. Zamora, M. De Antonio [et al.] // J. Card. Fail. – 2013. – No. 19 (11). – P. 768–775.
22. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure: association with functional capacity and long-term outcomes / G. M. Felker, M. Fuzat, V. Thompson [et al.] // Circ. Heart. Fail. – 2013. – No. 6 (6). – P. 1172–1179.
23. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology / K. Broch, T. Ueland, S. H. Nymo [et al.] // Eur. J. Heart. Fail. – 2012. – No. 14 (3). – P. 268–277.
24. American College of Cardiology Foundation. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / C. W. Yancy, M. Jessup, B. Bozcurt [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – No. 62 (16). – P. e147–e239.

## Резюме

### Диагностическое значение N-конечного фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида и стимулирующего фактора роста у пациентов с острым коронарным синдромом

О. Ю. Барнетт, М. П. Галькевич, О. Е. Лабинская, Ю. Г. Кияк

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина

**Цель** – определить диагностическую ценность определения показателя стимулирующего фактора роста (ST2) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и его корреляционную связь с уровнем N-конечного фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

**Материалы и методы.** Обследовано 186 пациентов с ОКС, среди них 81 лицо с ОКС с элевацией сегмента ST (ОКСэлСТ) и 86 лиц – с ОКС без элевации сегмента ST (ОКСбэлСТ). Для более детального исследования было отобрано 25 пациентов в возрасте  $61,67 \pm 1,13$  года с ОКСэлСТ (I группа) и 24 пациента в возрасте  $61,80 \pm 1,13$  лет с ОКСбэлСТ (II группа). У них дополнительно определяли концентрацию NT-proBNP и ST2 в сыворотке крови иммуноферментным методом при поступлении в стационар и на 10-е сутки заболевания с помощью тест-систем фирм Biomedica (Словакия) и Presage ST2 assay (Critical Diagnostics, США) соответственно.

**Результаты.** При поступлении в стационар средние уровни NT-proBNP были выше у пациентов с ОКСэлСТ ( $779,41 \pm 57,86$  пг/мл (I)), в сравнении с пациентами с ОКСбэлСТ ( $588,96 \pm 82,47$  пг/мл (II),  $p > 0,05$ ). При повторном определении NT-proBNP на 10-е сутки пребывания в стационаре средние уровни показателей составляли  $369,75 \pm 55,22$  пг/мл (I) против  $139,95 \pm 19,57$  пг/мл (II) соответственно ( $p < 0,01$ ). Уровень ST2 в сыворотке крови пациентов с ОКСэлСТ при поступлении в стационар достоверно превышал соответствующие показатели у лиц с ОКСбэлСТ ( $111,71 \pm 12,41$  нг/мл (I) против  $77,58 \pm 6,5$  нг/мл (II),  $p < 0,05$ ). При повторном определении средний уровень ST2 у пациентов I группы составлял  $33,43 \pm 4,38$  нг/мл, а у лиц II группы –  $30,20 \pm 2,05$  нг/мл ( $p > 0,05$ ).

Установлена достоверная прямая корреляционная связь средней и высокой силы между уровнями ST2 и NT-proBNP у пациентов с ОКСэлСТ (I) при поступлении и на 10-е сутки пребывания в стационаре ( $r = 0,43$  и  $r = 0,85$  при  $p < 0,05$  соответственно). У лиц с ОКСбэлСТ (II) корреляционная связь между указанными показателями была значительно слабее ( $r = 0,35$  и  $r = 0,01$  при  $p > 0,05$ ).

**Выводы.** Увеличение уровня NT-proBNP пропорционально размеру участка некроза при остром инфаркте миокарда. Концентрация ST2 коррелирует с тяжестью симптомов сердечной недостаточности при остром коронарном синдроме. Одновременное повышение показателей ST2 и NT-proBNP позволяет прогнозировать ход заболевания и развитие сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, сердечная недостаточность, NT-proBNP, ST2

## Summary

### Diagnostic value of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide and stimulating growth factor in patients with acute coronary syndrome

O. Y. Barnett, M. P. Halkevych, O. Y. Labinska, Y. H. Kyiak

Danylo Haltsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

**Aim.** To determine levels of stimulating growth factor (ST2) and its correlation with levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with acute coronary syndrome (ACS).

**Materials and methods.** 186 patients with admitting diagnosis of ACS were examined (81 with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) and 86 with non ST-segment myocardial infarction (NSTEMI)). For further investigation we choose 25 patients (mean age  $61,67 \pm 1,13$ ) with STEMI (group I) and 24 patients (mean age  $61,80 \pm 1,13$ ) with NSTEMI (group II). In serum of those patients we determined levels of NT-proBNP and ST2 on days 1 and 10 of hospitalisation using a commercial assays (Biomedica, Slovakia and Critical Diagnostics, USA respectively).

**Results.** On the day 1 of hospitalisation patients with STEMI showed higher serum levels of NT-proBNP ( $779,41 \pm 57,86$  pg/ml (I)) in comparison with NSTEMI group ( $588,96 \pm 82,47$  pg/ml (II)) ( $p > 0,05$ ). On the day 10<sup>th</sup> of hospitalisation mean levels of NT-proBNP were  $369,75 \pm 55,22$  pg/ml (I) and  $139,95 \pm 19,57$  pg/ml (II) respectively ( $p < 0,01$ ). Level of ST2 was significantly increased in the serum of patients with STEMI on the day 1 of hospitalisation as compared with NSTEMI group ( $111,71 \pm 12,41$  ng/ml (I) and  $77,58 \pm 6,5$  ng/ml (II),  $p < 0,05$ ) respectively. On day 10<sup>th</sup> of hospitalisation in serum of patient from group I ST2 levels were  $33,43 \pm 4,38$  ng/ml whereas in participants from group II ST2 levels were  $30,20 \pm 2,05$  ng/ml ( $p > 0,05$ ).

We have shown a strong linear correlation between serum levels of ST2 and NT-proBNP in patients with STEMI (I) on first and 10<sup>th</sup> days of hospitalisations ( $r = 0,43$  and  $r = 0,85$ ;  $p < 0,05$  respectively). In group II levels of those markers correlates considerably weaker ( $r = 0,35$  and  $r = 0,01$ ;  $p > 0,05$ ).

**Conclusions.** Increased level of NT-proBNP corresponds to the size of necrotic area in myocardial infarction, whereas level of ST2 correlates with severity of heart insufficiency symptoms by ACS. Increased levels of both ST2 and NT-proBNP allows to predict disease progression and possible complications.

**Key words:** acute coronary syndrome, heart failure, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), stimulating growth factor ST2