



ОЦЕНКА РИСКА КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У ПАЦИЕНТОВ СО СНИЖЕННОЙ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТЬЮ МИОКАРДА. Часть 1. Маркеры миокардиального ремоделирования

В.В. Шумовец¹, А.В. Панкратов², М.Г. Колядко¹, И.И. Гринчук¹,
И.И. Русских¹, И.В. Сидоренко¹, Ю.П. Островский¹

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск¹. E-mail: Vshumaviec@gmail.com
Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск²

УДК 616.127-089.819

Ключевые слова: аорто-коронарное шунтирование, пластика митрального клапана, хроническая сердечная недостаточность, миокардиальные биомаркеры, стратификация риска хирургического вмешательства.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. В.В. Шумовец, А.В. Панкратов, М.Г. Колядко, И.И. Гринчук, И.И. Русских, И.В. Сидоренко, Ю.П. Островский. Оценка риска кардиохирургических вмешательств у пациентов со сниженной сократительной способностью миокарда. Часть 1. Маркеры миокардиального ремоделирования *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2018, Т. 2. № 2. С. 397–404.

Актуальность. Стратификация риска пациентов кардиохирургического профиля с хронической сердечной недостаточностью может быть уточнена с применением биомаркеров различных патофизиологических процессов.

Цель: определение периоперационной динамики, закономерности и выявление прогностической ценности новых кардиальных биомаркеров (миокардиального ремоделирования, миокардиального стресса, миокардиального повреждения и воспаления) у пациентов со сниженной сократительной способностью миокарда.

Материалы и методы. В группу пациентов проспективного исследования с июля 2013 года включено 358 пациентов – 84 % с ишемической болезнью сердца (ИБС) и 16 % с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). У всех пациентов выполнено плановое оперативное лечение на «открытом сердце». Была выполнена изолированная (94 пациента) или в сочетании с коронарным шунтированием (193 пациента) коррекция функциональной митральной недостаточности. Уровни биомаркеров sST2, Galectin 3, NT-proBNP, hsTnI и CRP исследовались до операции, на 1-е, 7-е и 30-е сутки после выполненной операции.

Результаты и их обсуждение. По показателям степени ремоделирования ЛЖ и профилю биомаркеров пациенты достоверно отличались в зависимости от этиологии кардиомиопатии. Исходный уровень sST2 дооперационно был выше у пациентов с ИБС по сравнению с пациентами с ДКМП 31,71 (21,5:50,26) нг/мл против 24,09 (18,4:38,31) нг/мл, $p=0,034$). В раннем послеоперационном периоде выявлена бифазная быстрая значительная достоверная динамика уровня биомаркера sST2 с средним уровнем через 24 ч после операции (255 (155,5:382,4) нг/мл, $p=0,001$) с увеличением количества детектируемого sST2 от исходного уровня в среднем 6,44 раза (233–1370 %). Не выявлено достоверной корреляционной связи между исходным уровнем sST2 и его изменением в послеоперационном периоде ($r=0,262$, $p=0,188$).

Выводы. 1. Выявлена бифазная динамика маркера миокардиального фиброза sST2 после перенесенного кардиохирургического вмешательства наиболее выраженная у пациентов ишемического профиля. 2. Учитывая значительную (до 10-кратного увеличения) быструю динамику показателей биомаркеров в раннем послеоперационном периоде, следует соблюдать сроки забора и соответственно интерпретировать результаты тестов. 3. Определение уровня sST2 может быть использовано для стратификации риска осложнений после операции у пациентов со сниженной сократительной функцией миокарда.

RISK STRATIFICATION OF CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH REDUCED MYOCARDIAL CONTRACTILITY. Part 2. Markers of myocardial stress and injury

V.V. Shumavets¹, A.V. Pankratov², M.G. Kaljadka¹,
I.I. Grinchuk¹, I.I. Russkih¹, I.V. Sidorenko¹, Y.P. Ostrovski¹

Republic Scientific and Practical Centre of Cardiology, Minsk¹
Belarusian State Medical University, Minsk²

Key words: ischemic mitral regurgitation, coronary artery bypass grafting, myocardial biomarker, surgical risk estimation.

FOR REFERENCES. V.V. Shumavets, A.V. Pankratov, M.G. Kaljadka, I.I. Grinchuk, I.I. Russkih, I.V. Sidorenko, Y.P. Ostrovski. Risk Stratification of Cardiovascular Interventions in Patients with Reduced Myocardial Contractility. Part 2. Markers of myocardial stress and injury. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*. 2018, vol. 2, № 2, pp. 397–404.



Background: Novel biomarkers now exist to potentially improve preoperative stratification models. We aimed to assess the expression and significance of novel biomarkers perioperatively in open heart surgery in patients with low ejection fraction (EF).

Methods: 358 patients with depressed left ventricle (LV) function (EF <35 %) and functional mitral regurgitation (MR) scheduled for elective surgery were included in the prospective study. Cardiomyopathy was ischemic (CAD) in 301 or idiopathic (IDCP) in 57 patients. Patients underwent either combined coronary artery bypass grafting (CABG) with mitral valve procedure (193 patients) or isolated mitral-valve repair or chordal-sparing replacement (94 patients) consequently. Plasma levels of cardiac biomarkers (ST2, NT-proBNP, hs-cTnI and CRP) were measured preoperatively and at 1st, 7th and 30th postoperative days.

Results: LV EF were significantly worse in patients with IDCP compared with CAD ($28 \pm 4,4$ % vs. $36 \pm 3,9$ %, $p=0,024$). Higher baseline levels of sST2 were observed in patients with CAD ($31,71$ ($21,5:50,26$) vs. $24,09$ ($18,4: 38,31$), $p=0,034$). Postoperatively bi-phases acute changing of sST2 level was detected. There were statistically significant increases for sST2 level at first postoperative day regardless from aetiology ($28,6$ ($20,1:42,01$) vs. 255 ($155,5:382,4$), $p=0,001$). Then significant decreasing between first and 7th days were detected ($p = 0,001$) with median sST2 level – $64,47$ ($39,3:90,29$). sST2 level on 30th day decreased (median $39,53$ ($27,7:60,91$) but still was significantly elevated in comparison with pre-operatively ($p=0,011$). No significant correlation was detected between sST2 preoperatively and on postoperative days 1 and 7, with exception on postoperative day 30 ($r=0,658$, $p=0,001$).

Несмотря на значительный прогресс в последние десятилетия, смертность среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) остается высокой. Стратификация риска в данной клинической группе может быть уточнена с применением биомаркеров различных патофизиологических процессов, которые являются достоверными факторами риска смертности. Панель биомаркеров, которые в настоящее время доступны клиницистам, может предоставить информацию, по крайней мере, о семи патофизиологических процессах, которые происходят в организме пациентов с ХСН [1]. Эти данные дополняют клиническую картину и помогают определить конкретные процессы, которые вовлечены в патологический круг формирования хронической сердечной недостаточности у конкретного пациента и способствуют в определении тактики и стратегии лечения конкретного пациента [2].

Одна из основных проблем в выборе профиля биомаркеров является пропорциональное увеличение экономического бремени данной шкалы. Таким образом, добавление любого нового биомаркера к уже известной шкале риска должно быть оправдано адекватной дискриминацией, калибровкой, реклассификацией и вероятностным анализом [3, 4].

Маркеры миокардиального стресса, такие как натрий-уретические пептиды (NT-pro BNP, BNP или другие) уже более 5 лет включены и используются в рекомендации Европейского общества кардиологов как диагностическое и прогностическое средство у пациентов с сердечной недостаточностью [5].

Иные маркеры (миокардиального повреждения, миокардиального фиброза, воспаления и др.) также находятся под пристальным исследовательским вниманием. Среди них, растворимый ST2 (sST2) и галектин-3 как в 2013, так и в 2017 годах включены в рекомендации Американского общества кардиологов, как дополнительные маркеры стратификации риска у пациентов с сердечной недостаточностью [6].

ST2 – это новый биомаркер, исходно из группы рецепторов интерлейкина-1 (ИЛ-1). ST2 одновременно

отражает состояние воспаления, фиброз и миокардиальный стресс [7]. Интерлейкин 33 – цитокин, принадлежащий к семейству интерлейкина 1, обладает сходством с интерлейкином 1 и фактором роста фибробластов. Вкратце, ИЛ-33 функционирует как сигнальный медиатор-белок для клеток локальной иммунной системы в случае угрозы или повреждения ткани какими-либо патогенами, непосредственного повреждения клетки вследствие механической травмы или гибели клеток вследствие их некроза. IL-33/ST2L сигнальная активность приводит к активизации и транскрипции генов воспаления, и в конечном счете продукции воспалительных цитокино-хемокинов и индукции иммунного ответа. Фиксация IL-33 к рецептору ST2L кардиомиоцита в ответ на повреждение сердечной мышцы, например вследствие ишемического приступа, приводит к кардиопротективному эффекту (уменьшению фиброза и гипертрофии) и восстановлению функции кардиомиоцитов [8]. С другой стороны, растворимая форма sST2 функционирует как «ловушка» для молекулы IL-33. Когда молекула IL-33 фиксируется на растворимом рецепторе sST2, то она полностью теряет свои сигнальные свойства и, соответственно, свою кардиопротективную активность. Таким образом, повышенная концентрация sST2 в циркулирующей крови полностью нивелирует биологическую активность интерлейкина-33.

На 2017 год известно как минимум три исследования среди пациентов с ХСН, направленных на определение диагностической прогностической ценности панели нескольких биомаркеров и которые включали sST2 (Penn HF Study, Barcelona Study и ProBNP Out-patient Tailored Chronic Heart Failure (PROTECT) biomarker substudy). В 2 их трех показана большая диагностическая точность sST2 по сравнению с NT-proBNP для прогнозирования течения и обострения хронической сердечной недостаточности [9].

Опять-таки, все вышеперечисленные модели и калькуляторы разработаны для пациентов кардиологического профиля и включали пациентов, которым было выполнено кардиохирургическое вмешательство.



Имеются единичные работы по изучению динамики биомаркеров в послеоперационном периоде [10]. Определение у пациентов кардиохирургического профиля прогностической ценности новых кардиальных биомаркеров на дооперационном этапе в основном проводилось без учета проявлений сердечной недостаточности [11] или без оценки этиологического фактора [12, 13].

Целью данного исследования является определение периоперационной динамики, изучение закономерности и выявление прогностической ценности новых кардиальных биомаркеров (миокардиального ремоделирования, миокардиального стресса, миокардиального повреждения и воспаления) в ближайшем послеоперационном и отдаленном периоде после выполнения операции на открытом сердце у пациентов со сниженной сократительной способностью миокарда.

Материал и методы

Клиническая характеристика пациентов. В открытое проспективное когортное исследование с 2013 года было включено 358 пациентов с функциональной митральной недостаточностью умеренной и более степени вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) или дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). Критериями включения в исследование являлось снижение сократительной способности миокарда (фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <35 %) у пациентов с функциональной недостаточностью митрального клапана (ФМН) ≥II степени, которым планировалось выполнение оперативного лечения на открытом сердце.

Критерии исключения:

- митральная недостаточность на фоне острых расстройств коронарного кровообращения (давность инфаркта до 30 суток и т. д.);
- разрыв папиллярных мышц;
- признаки инфекционного, ревматического или дегенеративного поражения митрального клапана;
- наличие сопутствующей аортальной недостаточности 2 степени и более.

Получено одобрение локального этического комитета для проведения данного исследования.

301 пациент (средний возраст – 62,2 ± 4,9 года) имел ишемическую этиологию кардиомиопатии, а у 57 пациентов (средний возраст – 44,4 ± 9,9 года), соответственно, дилатация сердца и дисфункция клапанного аппарата была обусловлена дилатационной кардиомиопатией.

Основные демографические характеристики и факторы риска представлены в таблице 1.

Следует отметить, что пациенты с дилатационной этиологией на дооперационном периоде характеризовались более выраженной клиникой сердечной недостаточности. Так, среди пациентов с ДКМП в III–IV функциональном классе сердечной недостаточности, оцененной по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (ФК NYHA) находилось 89,1 % пациентов, что было достоверно больше, чем среди пациентов с ИБС – 71,1 % ($\chi^2=8,084$, $p=0,01$). Данные о распределении пациентов по классам ХСН в зависимости от этиологии представлены на рисунке 1.

Методы исследования. Всем пациентам выполнялось комплексное обследование, включавшее анализ жалоб, анамнез, врачебный осмотр, общеклиническое и биохимическое исследования крови и мочи. Инструментальная диагностика состояла из электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (Эхо-КГ), при

Таблица 1 – Основные факторы риска и клинко-демографические характеристики пациентов (n = 358)

Показатель	ИБС (n = 301)	ДКМП (n = 57)	p
Возраст, лет	62,2±4,9	44,4±9,9	0,001
Женщин (число, %)	25 (8,4 %)	3 (5,2 %)	0,23
Диабет (число, %)	45 (14,9 %)	6 (10,5 %)	0,13
Курение в анамнезе (число, %)	168 (55,8 %)	24 (42,1 %)	0,03
ИМТ, кг/м ²	28,6±3,86	25,6±4,83	0,21
Почечная недостаточность (число, %)	21 (6,9 %)	6 (10,5 %)	0,14
GFR, мл/мин	65±16,3	59±11,2	0,24
III и IV ФК стенокардии напряжения среди пациентов с ИБС (число, %)	221 (73,4 %)	–	–
Застойная СН (число, %)	15 (4,9 %)	10 (17,5 %)	0,013
Мерцательная аритмия (число, %)	31 (10,9 %)	12 (21,3 %)	0,02
Euroscore II	4,12 (2,46+6,7)	4,01 (2,35+5,29)	0,45
Тест 6-ти минутной ходьбы, м	349±101	292±88	0,03

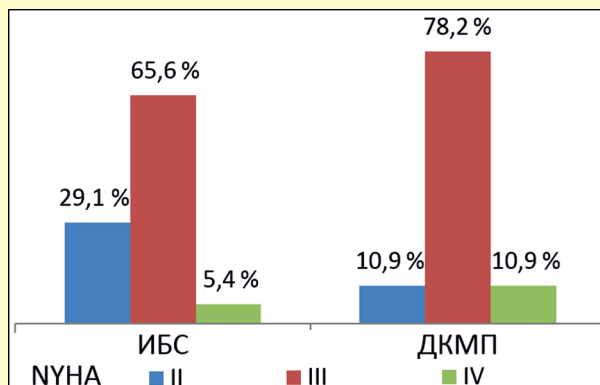


Рисунок 1 – Выраженность клиники сердечной недостаточности среди пациентов.



необходимости стресс-Эхо-КГ с добутамином или дипиридамолом, теста 6-минутной ходьбы и коронароангиографии.

Исследование биохимических маркеров крови (ST2, NT-proBNP, hsTnI, Galectin-3 и CRP) проводилось дооперационно, на 1-е послеоперационные сутки (24 ч), а также на 7-е и 30-е сутки после выполненной операции.

Эхокардиографическое исследование выполнялось на цифровом ультразвуковом аппарате кардиологического профиля Philips SONOS 5500 и General Electrics Vivid с использованием трансторакального датчика с частотой сканирования 3,5 МГц (68,72) с одновременной записью на носители с просмотром изображения в режиме off-line.

Размеры левого предсердия (ЛП), конечно-диастолический (КДР) и конечно-систолический размеры (КСР) левого желудочка анализированы из парастеральной позиции длинной оси левого желудочка. Измерение размеров левого желудочка проводилось в трех разных комплексах у больных с синусовым ритмом. Площадь ЛП (ПЛП) рассчитывалась из размеров ЛП в верхушечной четырехкамерной позиции.

Объемы ЛЖ рассчитывались по модифицированной формуле Simpson (биплановый метод дисков) для конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического объемов (КСО) ЛЖ из верхушечной четырехкамерной и двухкамерной позиций.

С помощью лабораторных методов оценивались:

- концентрация мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и высокочувствительного тропонина (hsTnI) – иммунохемилюминесцентный (метод CLEIA) экспрес-анализатор «PATHFAST TM», Mitsubishi Chemical Europe GmbH;
- sST2 – определение в плазме или сыворотке методом иммуноферментного анализа (ИФА) в форме луночного микропланшета тест-системой «The Presage® ST2 Assay», Critical Diagnostics LTD.

Характеристика выполненных операций. Все операции носили плановый характер и выполнены по стандартной методике из срединной стернотомии в условиях нормотермического 34–36° С искусственного кровообращения (ИК) или на работающем сердце. При проведении операций на «сухом» сердце применялся комплексный метод защиты миокарда на основе крови [Л.Г. Шестакова, Ю.П. Островский, 1999].

Среднее число дистальных анастомозов на одного пациента с ИБС составило 2,76±1,04. При операции в условиях искусственного кровообращения его длительность составила 97±36 минуты, а длительности ишемии 64±24 минуты.

У большинства пациентов с ИБС (193 операции) было выполнено аорто-коронарное шунтирование (АКШ) в сочетании с коррекцией митральной +/- трикуспидальной недостаточности. Однако у 69 пациентов с ИБС было выполнено изолированное АКШ, а у 39 пациентов с ИБС – только коррекция ФМН. У пациентов с ДКМП выполнялась только клапанная коррекция, однако у двух пациентов было выполнено

изолированная кардио-ресинхронизирующая терапия (CRT), что было обусловлено тяжестью их состояния.

Статистический анализ был проведен с применением общепринятых методов математической статистики. Анализ соответствия параметрам нормальности характера распределения признаков проводился при помощи теста Колмогорова-Смирнова (при $p < 0,05$ распределение признака считали отличающимся от нормального) [14]. Количественные параметры представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения среднего (s) либо в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (LQ:UQ) [15]. Категориальные переменные представлены в виде распределения или процентов (%). Размер анализируемой популяции представлен как n. Достоверность различий между параметрическими критериями оценивали с помощью непарного и парного t-теста Student или одно- и многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), между непараметрическими критериями с помощью U-теста Mann Whitney или Wilcoxon Signed Ranks Test. χ^2 -Пирсона или точный критерий Фишера использовались для сравнения различий категориальных переменных и данных таблиц 2×2. Для выявления силы и направления связей между исследуемыми переменными использовался корреляционный анализ с расчетом параметрического коэффициента корреляции Пирсона и непараметрического коэффициента корреляции Спирмена.

Критическим уровнем значимости ошибки 1-го рода (α -ошибки) при проверке статистических гипотез принято значение 0,05 в двустороннем тесте.

Анализ результатов исследования проводили на основе биостатистических методов программы MS EXCEL XP, IBM SSPS 19.0 for Windows (с модулем SSPS Regression Models).

Результаты и обсуждение

Определение динамики и изучение закономерности маркера sST2 в ближайшем послеоперационном периоде после выполнения операции на открытом сердце.

При анализе исходных показателей уровня sST2, NT-proBNP, hsTnI, Galectin-3 дооперационно отмечено неравномерное его распределение среди всех прооперированных пациентов. Данные представлены на рисунке 2. Средний уровень sST2 дооперационно составил 33,5 (20,6:86,9) нг/мл, NT-proBNP – 1183 (478:2765) пг/мл, галектина-3 – 15,75 (11,8:19,67) нг/мл, а доля пациентов с превышением 99 перцентиля уровня высокочувствительного тропонина hsTnI (0,02 нг/мл) составила 16,6 %. При этом отмечается симметричное распределение спектра всех биомаркеров. Так, при оценке sST2 и NT-proBNP большинство составляют пациенты с умеренно повышенным или нормальным его уровнем, а вторую часть составляют пациенты со значительно повышенным значением биомаркера.

На диагностическом этапе до операции сократительная левого желудочка, оцененная эхокардиографически по его фракции выброса, была достоверно ниже у пациентов с неишемической идиопатической этиологией дилатационной кардиомиопатии по сравнению с пациентами ИБС. Так ФВ ЛЖ составила 28±4,4 %



против $36 \pm 3,9$ % ($p=0,024$) соответственно. Однако, исходный уровень sST2 дооперационно был выше у пациентов с ишемическим постинфарктным ремоделированием левого желудочка ($31,71$ ($21,5:50,26$) нг/мл против $24,09$ ($18,4:38,31$) нг/мл, $p=0,034$) у пациентов с ДКМП.

В раннем послеоперационном периоде выявлено бифазная значительная динамика уровня биомаркера sST2. В первые послеоперационные сутки (24 ч) отмечен резкий статистически достоверный подъем уровня sST2, причем эта элевация не зависела от этиологии

кардиомиопатии ($28,6$ ($20,1:42,01$) нг/мл исходно против 255 ($155,5:382,4$) нг/мл в 1-й день после операции, $p=0,001$). Процент увеличения количества детектируемого sST2 от исходного уровня в среднем составил 644 ($233:1370$) %. Резкое увеличение количества детектируемого биомаркера sST2 отмечено практически у всех пациентов, за исключением двух прооперированных больных с ишемической болезнью сердца. У этих пациентов отмечено снижение уровня биомаркера.

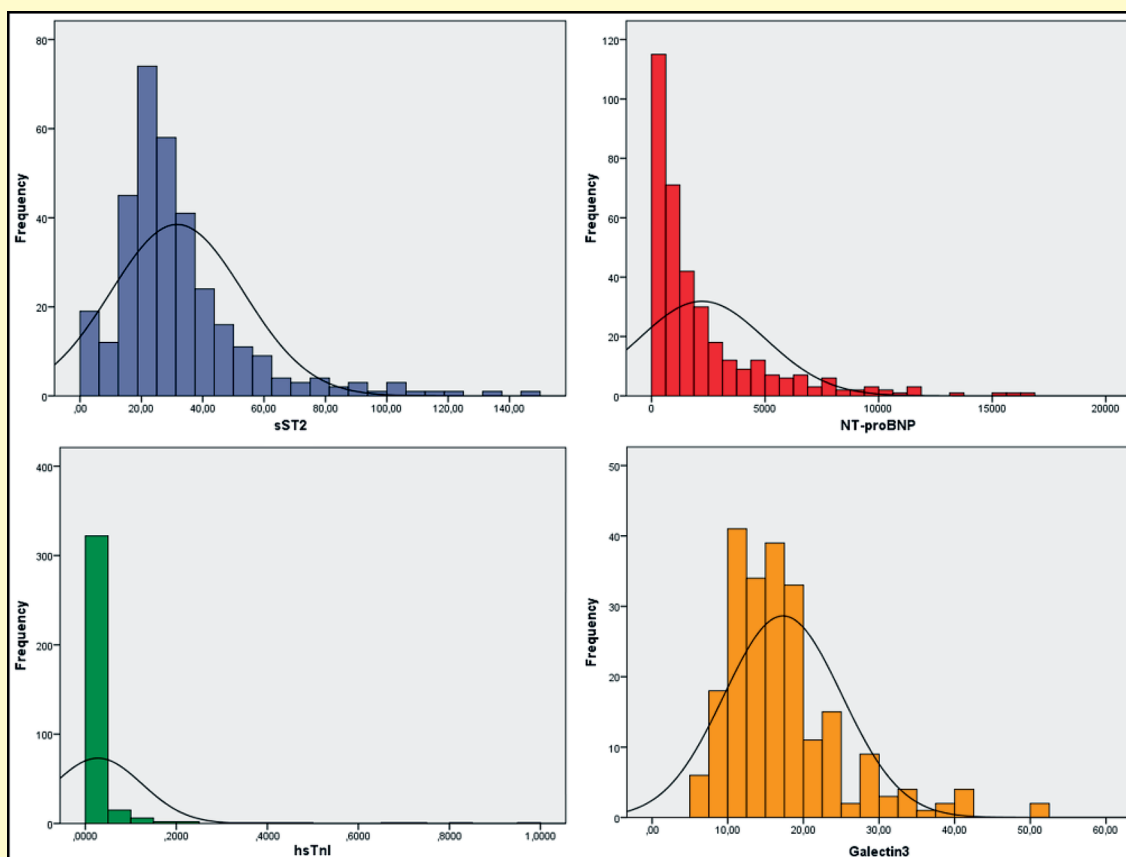


Рисунок 2 – Гистограмма распределения уровня sST2, NT-proBNP, hsTnI, Galectin-3 дооперационно.

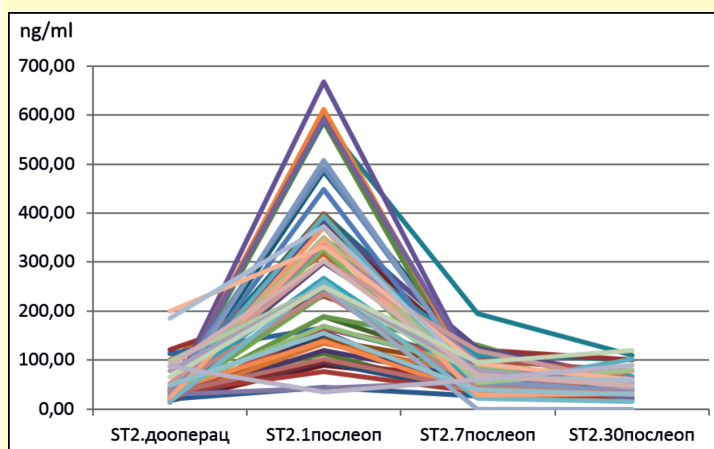


Рисунок 3 – Динамика уровня sST2 в зависимости от срока после операции.

Затем от 1-го к 7-му послеоперационному дню выявлено достоверное резкое ($p=0,001$) снижение уровня sST2. Медиана исследуемого уровня биомаркера составила $64,47$ ($39,3:90,29$) нг/мл, что было также достоверно выше исходного уровня ($p=0,001$). Процент уменьшения количества детектируемого sST2 от исходного уровня в среднем составил -258 ($-113:595$) %.

В дальнейшем снижение уровня биомаркера sST2 продолжалось более медленными темпами до 30-го послеоперационного дня с медианой равной $39,53$ ($27,7:60,91$) нг/мл. Однако это все равно было достоверно выше по сравнению с исходным дооперационным уровнем ($p=0,011$).

Динамика уровней биомаркера sST2 для каждого конкретного пациента представлена на рисунке 3.



При проведении корреляционного анализа не выявлено достоверной связи между исходным уровнем sST2 и его уровнем на 1-е и 7-е послеоперационные сутки ($r=0,262$, $p=0,188$ и $r=0,356$, $p=0,068$ соответственно). Уровень же биомаркера на 30-е сутки достоверно коррелировал с дооперационными данными ($r=0,658$, $p=0,001$). Данные корреляционного анализа представлены в таблице 2.

При проведении линейного однофакторного регрессионного анализа также не получено достоверной зависимости между исходным уровнем ($R=0,001$, $p=0,788$ и $R=0,004$, $p=0,268$ соответственно). Уровень же биомаркера на 30-е сутки достоверно зависел от дооперационных данных.

Регрессионная формула, описывающая эту зависимость, выглядит следующим образом: $sST2$ на 30 суток = $38,44 + 0,22 \cdot sST2$ дооперационно ($R=0,12$, $p=0,009$). Графическое отображение рассеяния данных и кривые регрессионного анализа представлены на рисунке 4.

Исходя из теоретической предпосылки о взаимосвязи фиброзных изменений в результате патологического ремоделирования и сократительной способности миокарда ЛЖ логично предположить о наличии связи и зависимости уровня sST2 и сократительной способностью миокарда. Однако при проведении как линейного однофакторного регрессионного анализа (рисунк 5), так и корреляционного анализа не получено достоверной зависимости между исходной фракцией выброса ЛЖ и дооперационным уровнем маркера миокардиального фиброза sST2 ($R=0,06$, $p=0,281$).

В то же время уровень биомаркера миокардиального стресса (NT-pro BNP) напрямую зависел от исходной сократительной способности миокарда ЛЖ ($R=0,31$, $p=0,003$).

Также не выявлено достоверной связи (рисунк 6) между уровнями обоих маркеров сердечной недостаточности sST2 и NT-pro BNP у пациентов на дооперационном этапе ($R=0,04$, $p=0,131$).

Как уже отмечалось, исходный уровень sST2 дооперационно был выше у пациентов с ишемическим постинфарктым ремоделированием левого желудочка по сравнению с пациентами с ДКМП, несмотря на то, что у последних отмечалась более низкая ФВ ЛЖ. Такая же тенденция сохраняется во время резкого подъема sST2 на первые послеоперационные сутки.

Так, sST2 на 1-й день после операции был вновь достоверно выше у пациентов с ишемическим ремоделированием левого желудочка ($284,92$ ($184,04; 376,34$) нг/мл против $177,5$ ($115,15; 394,02$) нг/мл у пациентов с ДКМП ($p=0,044$). Причем у пациентов с ИБС отмечен более интенсивный рост уровня sST2 по сравнению с пациентами с ДКМП.

Затем от 1-го к 7-му послеоперационному дню выявлено достоверное резкое ($p=0,001$) снижение уровня sST2 в обеих группах не зависимо от этиологии. Причем уровни исследуемого биомаркера составили $64,47$ ($41,3; 88,7$) нг/мл и $63,9$ ($34,2; 90,8$) нг/мл соответственно для пациентов с ИБС и ДКМП, что было сравнимо и достоверно уже не различалось ($p=0,802$).

Таблица 2. Корреляционная матрица уровней sST2 в раннем и отдаленном сроке после операции: корреляционные коэффициенты (r) и уровень их значимости (p)

Параметр	ST2. Дооперационно	ST2_1_сутки	ST2_7_сутки	ST2_30_сутки
ST2.дооперационно	1,00			
ST2_1_сутки	0,26 (0,19)	1,00		
ST2_7_сутки	0,36 (0,07)	0,12 (0,55)	1,00	
ST2_30_сутки	0,55 (0,001)	0,27 (0,18)	0,40 (0,04)	1,00

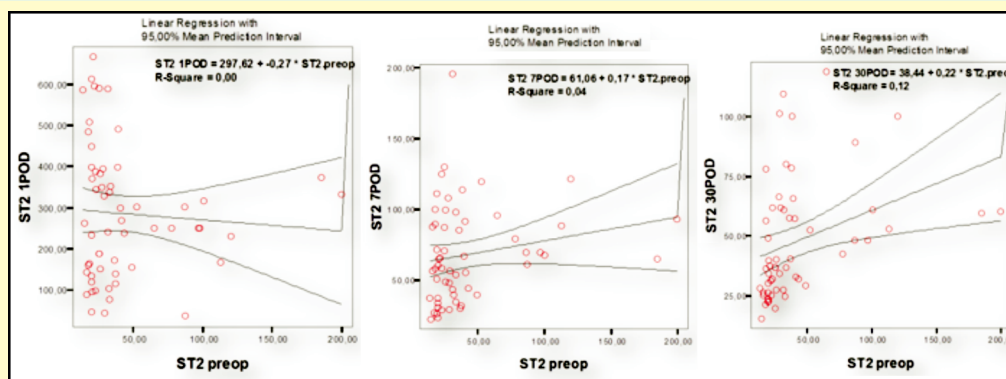


Рисунок 4 – Графики рассеяния и регрессионные кривые связи зависимости уровня sST2 на 1-е, 7-е и 30-е послеоперационные сутки и его уровнем до операции.

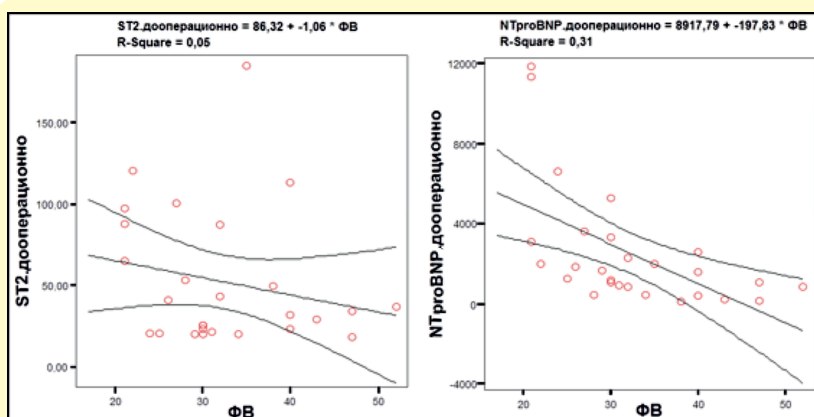


Рисунок 5 – Графики рассеяния и регрессионные кривые зависимости уровня sST2 и NT-pro BNP с сократительной функцией ЛЖ до операции.

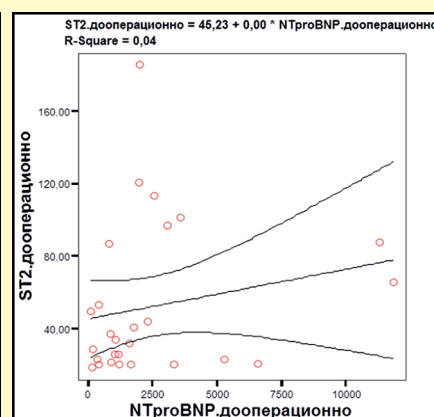


Рисунок 6 – График рассеяния и регрессионная кривая зависимости уровня sST2 и NT-pro BNP до операции.

В дальнейшем снижение уровня биомаркера sST2 продолжалось более медленными темпами до 30-го послеоперационного дня также вне зависимости от этиологии кардиомиопатии. Уровни исследуемого биомаркера составили 39,53 (31,5: 61,7) нг/мл и 38,3 (25,3: 56,9) нг/мл соответственно для пациентов с ИБС и ДКМП ($p=0,417$).

Графики динамики детектируемых уровней sST2 в послеоперационном периоде в зависимости от этиологии кардиомиопатии представлены на рисунке 7.

Заключение

- Исходный уровень sST2 дооперационно был достоверно выше у пациентов с ишемическим постинфарктым ремоделированием левого желудочка по сравнению с пациентами с ДКМП.
- В раннем послеоперационном периоде выявлена бифазная быстрая значительная достоверная динамика уровня биомаркера sST2.
- В первые 24 ч после операции в условиях ИК происходит увеличение количества детектируемого sST2 от исходного уровня в среднем 6,44 раза (233–1370 %).
- На 30-е послеоперационные сутки уровень sST2 был достоверно выше по сравнению с исходным дооперационным уровнем.
- Не выявлено достоверной корреляционной связи между исходным уровнем sST2 и его изменением в послеоперационном периоде.

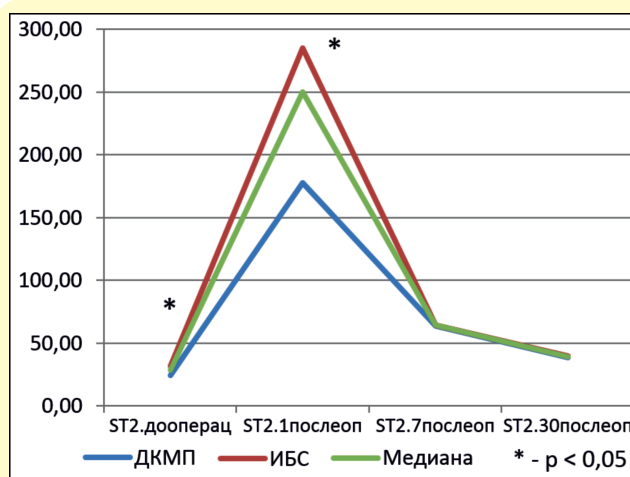


Рисунок 7 – Динамика sST2 в зависимости от этиологии кардиомиопатии.

- У пациентов с ишемической этиологией ХСН происходит достоверно более выраженные изменения концентрации sST2 на протяжении всего послеоперационного периода.
- Определение уровня sST2 может быть использовано для стратификации риска осложнений после операции у пациентов со сниженной сократительной функцией миокарда. Однако, учитывая значительную динамику показателей биомаркера в раннем послеоперационном периоде следует быть аккуратным в сроках забора и интерпретации результатов тестов.

References:

- [1] Braunwald E. Heart Failure. *JACC: Heart Failure*, 2013, vol. 1, № 1, pp. 1–20. doi:10.1016/j.jchf.2012.10.002.
- [2] Taub P.R., Daniels L.B., Maisel L.S. Usefulness of B-type natriuretic peptide levels in predicting hemodynamic and clinical decompensation. *Heart Fail Clin*, 2009, vol. 5, № 2, pp. 169–175.
- [3] Januzzi J.L. Jr., Rehman S.U., Mohammed A.A., Bhardwaj A., Barajas L., Barajas J., Kim H.N., Baggish A.L., Weiner R.B., Chen-Tournoux A., Marshall J.E., Moore S.A., Carlson W.D., Lewis G.D., Shin J., Sullivan D., Parks K., Wang T.J., Gregory S.A., Uthamalingam S., Semigran M.J. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardio*, 2011, vol. 58, № 18, pp. 1881–1889.



- [4] Lok D.J., Van Der Meer P., de la Porte P.W., Lipsic E., Van Wijngaarden J., Hillege H.L., van Veldhuisen D.J. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol*, 2010, vol. 99, № 5, pp. 323–328.
- [5] Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016, vol. 37, № 27, pp. 2129–2200.
- [6] Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E.Jr, Colvin M.M., Drazner M.H., Filippatos G.S., Fonarow G.C., Givertz M.M., Hollenberg S.M., Lindenfeld J., Masoudi F.A., McBride P.E., Peterson P.N., Stevenson L.W., Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*, 2017, vol. 70, № 6, pp. 776–803.
- [7] Miller A.M., Liew F.Y. The IL-33/ST2 pathway – A new therapeutic target in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther*, 2011, vol. 131, № 2, pp. 179–186.
- [8] Januzzi J.L.Jr., Peacock W.F., Maisel A.S., Chae C.U., Jesse R.L., Baggish A.L., O'Donoghue M., Sakhuja R., Chen A.A., van Kimmenade R.R., Lewandrowski K.B., Lloyd-Jones D.M., Wu A.H. 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 Am Coll Cardiol*, 2007, vol. 50, № 7, pp. 607–613.
- [9] Manzano-Fernández S., Mueller T., Pascual-Figal D., Truong Q.A., Januzzi J.L. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*, 2011, vol. 107, № 2, pp. 259–267.
- [10] Willems S., Sels J.W., Flier S., Versteeg D., Buhre W.F., de Kleijn D.P., Hoefer I.E., Pasterkamp G. Temporal changes of soluble ST2 after cardiovascular interventions. *Eur J Clin Invest*, 2013, vol. 43, № 2, pp. 113–120.
- [11] Polineni S., Parker D.M., Alam S.S., Thiessen-Philbrook H., McArthur E., DiScipio A.W., Malenka D.J., Parikh C.R., Garg A.X., Brown J.R. Predictive Ability of Novel Cardiac Biomarkers ST2, Galectin-3, and NT-ProBNP Before Cardiac Surgery. *J Am Heart Assoc*, 2018, vol. 7, № 14, pii: e008371. doi: 10.1161/JAHA.117.008371.
- [12] Brown J.R., Jacobs J.P., Alam S.S., Thiessen-Philbrook H., Everett A., Likosky D.S., Lobdell K., Wyler von Ballmoos M.C., Parker D.M., Garg A.X., Mackenzie T., Jacobs M.L., Parikh C.R. Utility of Biomarkers to Improve Prediction of Readmission or Mortality After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg*, 2018, Aug 4. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.06.052.
- [13] Shen J.T., Xu M., Wu Y., Wen S.H., Li X., Zhao B.C., Huang W.Q. Association of pre-operative troponin levels with major adverse cardiac events and mortality after noncardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol*, 2018, vol. 35, № 11, pp. 815–824.
- [14] Norusis M.J. *SPSS 13.0 Guide to Data Analysis*. Upper Saddle-River, N.J.: Prentice Hall, Inc, 2004, pp. 134.
- [15] Glantz S.A. *Mediko-biologicheskaya statistika* [Primer of biostatistics]: per. s angl. M.: Praktika, 1999. 119 s.

Поступила 19.07.2018