

УДК 616.132.2-008.6-036.11-056.257:616.127-005.8-037

**Борзова-Коссе С.І., Риндіна Н.Г.**

## **МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУ РОЗВИТКУ Q-ПОЗИТИВНОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТУ ST ЗА НАЯВНОСТІ СУПУТНЬОГО ОЖИРІННЯ**

Харківський національний медичний університет

*Важливим завданням, що лежить в основі профілактики кардіальної смерті та інших ускладнень при гострому коронарному синдромі (ГКС), є прогнозування їх розвитку та уточнення ролі нових предикторів. Останнім часом увагу дослідників привертає тромбоспондин-2, який є матрично-клітинним протеїном, що бере участь у моделюванні кардіоміоцитів. З огляду на це, в наш час, актуальним є вироблення алгоритму ризик-стратифікації пацієнтів з ГКС на підставі використання мультимаркера, що включає би данні визначення стандартних маркерів в поєднанні з новими біомаркерами, такими як тромбоспондин-2. Метою нашої роботи є побудова моделі, що дозволяє прогнозувати розвиток Q-позитивного інфаркту міокарда (ІМ) у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST за наявності супутнього ожиріння, на підставі аналізу прогностичної цінності тромбоспондину-2 та рутинних лабораторних даних пацієнтів. Модель прогнозу розвитку Q-позитивного ІМ у хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегменту ST за наявності ожиріння має високу чутливість і специфічність, що дозволяє рекомендувати його для клінічного використання.*

Ключові слова: тромбоспондин-2, гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда, ожиріння, прогнозування ризику.

*Роботу виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Профібротичні імунозапальні фактори і анемічний синдром як маркери прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність при ішемічній хворобі серця і цукровий діабет в рамках кардіоренального континуума», № держ. реєстрації 0111U003389; 2014–2016 рр.). Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України. Автор гарантує відповідальність за все, що опубліковано в статті. Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.*

### **Вступ**

Захворюваність гострими формами ішемічної хвороби серця (ІХС) і смертність при них залишається високою в усіх країнах світу, незважаючи на досягнення в області профілактики, ранньої діагностики та впровадження високотехнологічних методів лікування гострого коронарного синдрому (ГКС).

Одним з найважливіших завдань, що лежать в основі профілактики кардіальної смерті та інших ускладнень при ГКС, є прогнозування їх розвитку та уточнення ролі нових предикторів.

Визначення ступеню ризику розвитку гострого інфаркту міокарда (ГІМ) або смерті принципово важливо для вибору лікувальної тактики у відношенні хворого з гострим коронарним синдромом (ГКС) з елевацією сегмента ST. Сполучення ГКС і ожиріння ускладнює це завдання. Пацієнти з ГКС і ожирінням мають більш низький короткостроковий ризик смерті, проте це характерно для осіб більш молодого віку. При ангіографії, у цієї когорти хворих коронарний атеросклероз виявляється на більш ранній стадії, але має більш агресивний перебіг.

Оцінка стратифікації ризику розвитку несприятливого перебігу захворювання у пацієнтів з ГКС є багатогранною проблемою. В теперішній час для цього використовуються такі шкали прогнозування ризику як TIMI, PAMI, CADILLAC, GRACE, PURSUIT, STIMUL які розроблено на базі даних клінічних досліджень. [8,12,9,4,13]. Однією з найточніших вважають шкалу GRACE, розроблену на підставі міжнародного реєстру ГКС [13]. В Україні у 2013 році була розроблена шкала STIMUL [2].

Всі ці шкали дозволяють розподіляти хворих з ГКС на групи з високим, проміжним та низьким ризиком серцево-судинних подій [3].

Різні моделі оцінки ризику враховують анамнез захворювання, клінічні і електрокардіографічні дані. У пацієнтів з ознаками ГКС частина з традиційних факторів ризику (наприклад, артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, куріння) є тільки слабо прогнозуючими в плані ризику гострих коронарних подій.

В той же час прогностична роль маркерів запалення у відношенні перебігу ГКС є безсумнівним фактом [5,11]. Одночасно з цим, в існуючих прогностичних шкал є деякі обмеження, у зв'язку з чим вони не знаходять широкого розповсюдження у повсякденній практиці.

Є свідчення того, що використання більшого числа маркерів, що мають різну патофізіологічну основу (hs-СРБ, натрійуретичні пептиди (BNP і NTproBNP), D-димер і ін.), доповнює біомаркери некрозу при оцінці ризику у хворих з ГКС [14]. Останнім часом увагу дослідників привертає тромбоспондин-2, який є матрично-клітинним протеїном, що бере участь у моделюванні кардіоміоцитів. Доведено, що нестача тромбоспондину-2 порушує структуру міокардіального матриксу. Встановлений прямий взаємозв'язок між зменшенням вмісту тромбоспондину-2 і ризиком виникнення розриву стінки міокарда лівого шлуночка в перші 3 доби гострого інфаркту міокарда, що обумовлено здатністю тромбоспондину-2 знижувати активність металопротеїнази-2 і сприяти накопиченню аномальних фібрил колагена [10].

У зв'язку з цим ведеться уточнення ролі відо-

мих маркерів, що мають високу передбачувану цінність щодо ризику розвитку фатальних і нефатальних ускладнень, перебігу захворювання та моніторингу результатів лікарської терапії, а також можливість поєднання даних маркерів з метою підвищення їх прогностичної точності [14]. Відомо, що наявність гіперглікемії [7], анемії [1] та лейкоцитозу [6] у пацієнтів з ГКС свідчать про більш високий ризик і несприятливий прогноз захворювання. Це прості тести, які доступні скрізь і вважаються одними з найбільш часто виконуваних аналізів в екстреній практиці. Вони можуть бути виконані біля ліжка хворого при відсутності додаткових економічних витрат, пов'язаних з капіталовкладеннями в нову інфраструктуру або тести. У той же час, існує думка, що найчастіше в реальній практиці лікарі ігнорують отримані дані цих рутинно виконуваних і обов'язкових, відповідно до діючих рекомендацій з ведення пацієнтів з ГКС, методів обстеження в період перебування хворих в стаціонарі. Однак, необхідно відмітити, що існуючі шкали не завжди враховують патогенетичний аспект розвитку атеротромбозу і їх прогностична здатність не орієнтована на розвиток кардіоваскулярних ускладнень.

Беручи до уваги все вищевикладене, представляється актуальною вироблення алгоритму ризик-стратифікації пацієнтів з ГКС на підставі використання мультимаркера, що включав би данні визначення стандартних маркерів (кількість лейкоцитів) в поєднанні з новими біомаркерами, такими як тромбоспондин-2, передбачувана цінність яких в даний час остаточно не визначена, тим більше, що опису подібного комплексного показника в доступній літературі нами не було знайдено.

### Мета

Побудова моделі, що дозволяє прогнозувати розвиток Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегменту ST за наявності супутнього ожиріння, на підставі аналізу прогностичної цінності тромбоспондину-2 та рутинних лабораторних даних пацієнтів.

### Матеріали і методи дослідження

Обстежено 104 хворих на ГІМ, які розподілені на групи, в залежності від наявності та ступеню ожиріння. До першої групи увійшли хворі на ГІМ у поєднанні з ожирінням (n=74). Другу групу склали хворі на ГІМ без ожиріння (n=30). У якості контрольної групи обстежено 15 практично здорових осіб.

Хворі, що брали участь у дослідженнях, підписували інформовану згоду на участь у ньому.

Критеріями виключення були хворі на цукровий діабет, онкологічні захворювання, хворі з гострим порушенням мозкового кровообігу, захворюваннями сполучної тканини.

Тромбоспондин-2 визначали імунофермент-

ним методом за допомогою набору реагентів «HumanThrombospondin-2» (KonoBiotechCo., Ltd).

Всім пацієнтам було виконано визначення показників ліпідного комплексу. Зміст загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) у плазмі крові визначали ензиматичними методами, рівні ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) – розрахованим методом за формулою Фрідвальд.

Пацієнтам, що приймали участь у дослідженні було проведено ехокардіографічне обстеження, яке виконувалося на апараті Ultima PRO 30 (фірма RADMIR, Україна). За стандартними методиками, в В-режимі, були визначені кінцево-сistolічний об'єм (КСО) лівого шлуночка (ЛШ), кінцево-діастолічний об'єм (ҚДО) ЛШ та фракція викиду (ФВ). Кінцево-діастолічний розмір (ҚДР) ЛШ, кінцево-сistolічний розмір (КСР) ЛШ, товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), об'єм порожнини лівого передсердя (ЛП) вимірювали в М-режимі.

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакету статистичних програм «Microsoft Excel». Дані представлено у вигляді середніх величин та похибки середнього. Статистична значимість різних середніх визначалася за критерієм F-Фішера. Аналіз взаємозв'язків проведено за допомогою кореляції Спірмена (r).

### Результати досліджень та їх обговорення

Найбільш придатним для вирішення поставленої задачі є метод логістичної регресії. Для дихотомічної логістичної регресії прогнозована змінна має лише два значення: «1» – подія відбулася та «0» у супротивному випадку. Результат підрахунку при проведенні прогнозу попадає в інтервал 0 – 1 і може бути інтерпретований, як імовірність прогнозованої події.

Такі властивості регресійного рівняння забезпечуються застосуванням наступного регресійного рівняння (логіт-перетворення):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

де P – імовірність того, що відбудеться подія, що прогнозується;

e – основа натуральних логарифмів 2,71;

y – стандартне рівняння лінійної регресії:

$$y = x_1 * k_1 + x_2 * k_2 + \dots + x_n * k_n + c,$$

де y – величина залежної змінної,

x<sub>i</sub> – значення незалежних змінних,

k<sub>i</sub> – коефіцієнти при незалежних змінних, c – константа.

Кожний з коефіцієнтів пропорційний вкладу незалежної змінної в прогнозованому показнику. Використовувався метод покрокової регресії, що дозволяє включати в модель лише предиктори з суттєвим вкладом у прогноз.

Відносний внесок окремих предикторів вира-

жається величиною статистики (WaldChi-Square).

У модель включали рівень тромбоспондину-2 та рутинні лабораторні показники (кількість лейкоцитів і лейкоцитарна формула, рівень швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), параметри ліпідного профілю – ЛПНЩ, ЛПВЩ, ЛПДНЩ, ТГ, КА) у хворих з ГКС з елевацією сегменту ST.

Після відсівання менш значущих предикторів отримали наступний набір з 2 змінних для пацієнтів з ГКС з елевацією сегменту ST: тромбоспондин-2, кількість лейкоцитів.

Розвиток Q-позитивного ІМ кодували значенням 1, відсутність як 0. Логістична модель, що включає наведені показники дозволила прогнозувати розвиток Q-позитивного ІМ з чутливістю 98% і специфічністю 96 % (рис.).

ROC-криві для моделі представлено на рис.

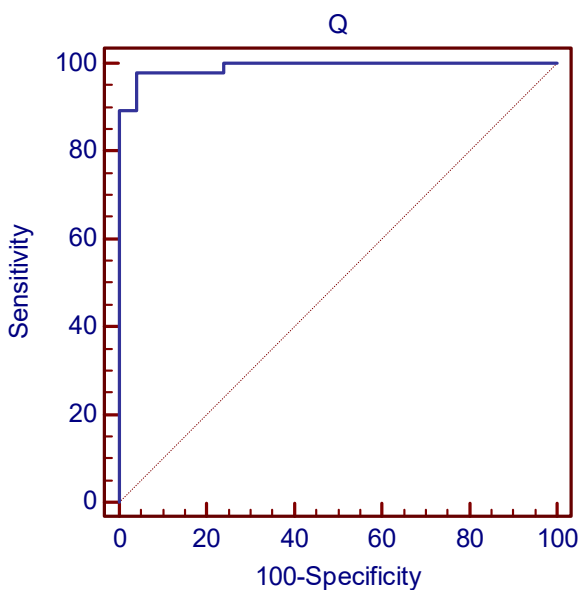


Рис. 1. ROC-криві для моделі прогнозу ІМ з зубцом Q у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST за наявності ожиріння.

Розрахунок імовірності розвитку Q-позитивного ІМ у хворих на ГКС з елевацією сегменту ST визначається за наступною формулою:

$$\text{Ризик розвитку Q-позитивного ІМ} = 1 / (1 + \exp(0,84 \times \text{Тромбоспондин-2} + 0,39 \times \text{Лейкоцити} - 39,2)),$$

де тромбоспондин-2 – концентрація тромбоспондину-2 у сироватці крові у 1-й день захворювання на ГКС з елевацією сегменту ST, нг/мл, лейкоцити – кількість лейкоцитів крові,  $10^9/\text{л}$ .

При значенні  $>0,5$  у пацієнта прогнозують розвиток Q-позитивного ІМ у хворих з ГКС з елевацією сегменту ST за наявності ожиріння.

Сумарно помилковий прогноз розвитку Q-позитивного ІМ склав лише 4 %. Отже, серед усіх показників, що вивчалися найбільшу чутливість у прогнозуванні Q-позитивного ІМ мали концентрація тромбоспондину-2 у сироватці крові у 1-й день захворювання і кількість лейкоцитів

крові, тому ми можемо стверджувати, що ці показники є маркерами ризику розвитку Q-позитивного ІМ у хворих з ГКС з елевацією сегменту ST за наявності ожиріння.

### Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Найбільш інформативними у відношенні прогнозу розвитку Q-позитивного ІМ у хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегменту ST на тлі ожиріння є тромбоспондин-2 та кількість лейкоцитів крові.

2. Модель прогнозу розвитку Q-позитивного ІМ у хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегменту ST за наявності ожиріння має високу чутливість 98% і специфічність 96 %, сумарно помилковий прогноз складає лише 4 %, що дозволяє рекомендувати його для клінічного використання.

### Література

1. Вёрткин А.Л. Особенности течения, лечения и прогноза острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST у пациентов с железодефицитной анемией / А.Л. Вёрткин, А.С. Скотников // Лечащий врач. – 2013. – № 2. – С.19-24.
2. Король С.В. Спосіб прогнозування госпітальної летальності при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST. – Пат. UA № 83743, G01N33/00. Заявка на патент № у 201304439. – Заявл. 9.04.2013, опубл. 25.09.2013. – Бюл. № 18, 2013
3. Король С.В. Шкала оцінки ризику госпітальної летальності STIMUL у пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST / С.В. Король // Український кардіологічний журнал. – 2016. – № 2. – С. 24-28
4. Morrow D.A. A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST elevation myocardial infarction: An In TIME II Substudy / D.A. Morrow, E.M. Antman, R.P. Giugliano [et al.] // Lancet. – 2001. – Vol. 358 – P. 1571–1575.
5. Kastorini C.M. Comparative analysis of cardiovascular disease risk factors influencing nonfatal acute coronary syndrome and ischemic stroke / C.M. Kastorini, E. Georgousopoulou, K.N. Vemmos [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2013. – Apr 26. S0002–9149(13)00900–4.
6. Guasti L. Neutrophils and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes and/or cardiac revascularization. A systematic review on more than 34,000 subjects / L. Guasti, F. Dentali, L. Castiglioni // Thromb Haemost. – 2011. – Vol. 106. – P. 591-599.
7. Lipton J.A. Hyperglycemia at admission and during hospital stay are independent risk factors for mortality in high risk cardiac patients admitted to an intensive cardiac care unit / J.A. Lipton, R.J. Barendse, R.T. van Domburg // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 2(4). – P. 306–313.
8. Addala S. Predicting mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (PAMI risk score) / S.Addala, C.L. Grines, S.R. Dixon [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93. – P. 629–632.
9. Halkin A. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score / A. Halkin, M. Singh, E. Nikolsky [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 1397–1405.
10. Schellings M.W. Matricellular proteins in the heart: possible role during stress and remodeling / M.W. Schellings, Y.M. Pinto, S. Heymans // Cardiovasc. Res. – 2010. – Vol. 64. – P. 24-31.
11. Goodacre S. Systematic review, meta-analysis and economic modelling of diagnostic strategies for suspected acute coronary syndrome / S. Goodacre, P. Thokala, C. Carroll [et al.] // Health Technol. Assess. – 2013. – Vol. 17(1). – P.1–188.
12. Antman E.M. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making / E.M. Antman, M. Cohen, P. Bernink [et al.] // JAMA. – 2000. – Vol. 284. – P.835–842.
13. Pieper K.S. Validity of a riskprediction tool for hospital mortality: the Global Registry of Acute Coronary Events / K.S. Pieper, J.M. Gore, G. FitzGerald [et al.] // Am. Heart J. – 2009. – Vol. 157. – P.1097–1105.
14. Mueller C. White blood cell count and long term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with very early revascularization / C. Mueller, F.J. Neumann, A.P. Perruchoud [et al.] // Heart. – 2013. – Vol. 89. – P. 389- 392.

**Рефера**

МОДЕЛЬ ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ Q-ПОЗИТИВНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ЭЛЕВАЦИЕЙ СЕГМЕНТА ST ПРИ НАЛИЧИИ СОПУТСТВУЮЩЕГО ОЖИРЕНИЯ

Борзова-Коссе С.И., Рындина Н.Г.

Ключевые слова: тромбоспондин-2, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, ожирение, прогнозирование риска.

Важным заданием, лежащим в основе профилактики кардиальной смерти и других осложнений при остром коронарном синдроме (ОКС), является прогнозирование их развития и уточнение роли новых предикторов. В последнее время внимание исследователей привлекает тромбоспондин-2, который является матрично-клеточным протеином, участвующим в моделировании кардиомиоцитов. Учитывая это, в настоящее время актуальным является создание алгоритма риск-стратификации пациентов с ОКС на основе использования мультимаркера, который включал бы данные определения стандартных маркеров в сочетании с новыми биомаркерами, такими как тромбоспондин-2. Целью нашей работы является построение модели, позволяющей прогнозировать развитие Q-позитивного инфаркта миокарда (ИМ) у больных ОКС с элевацией сегмента ST при наличии сопутствующего ожирения, на основании анализа прогностической ценности тромбоспондина-2 и рутинных лабораторных данных пациентов. Модель прогноза развития Q-положительного ИМ у больных острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST при наличии ожирения имеет высокую чувствительность и специфичность, что позволяет рекомендовать его для клинического использования.

**Summary**

MODEL TO PREDICT Q-POSITIVE MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITH ST-SEGMENT ELEVATION AND CONCOMITANT OBESITY

Borzova-Kosse S. I., Ryndina N. G.

Key words: thrombospondin-2, acute coronary syndrome, myocardial infarction, obesity, risk prediction.

An important task that is the basis of prevention of cardiac death and other complications of acute coronary syndrome (ACS) is to predict their development and clarification of the role of the new predictors. Recently researchers have been focusing their attention to thrombospondin-2, which is a matrix-cellular protein that participates in modelling of cardiomyocytes. Therefore it is important to develop the algorithms of risk stratification for patients with ACS, which would include the data of standard markers identifications in combination with new biomarkers such as thrombospondin-2. The aim of our work is to design a model to predict the development of Q-positive myocardial infarction (MI) in patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation and concomitant obesity, based on analysis of the prognostic value of thrombospondin-2 and findings of routine laboratory investigations. This model designed to predict Q-positive MI in the above mentioned patients has demonstrated high sensitivity and specificity that allows us to recommend its introducing into clinical practice.