

УДК 616.127-005.8-037-036.6
DOI: 10.15587/2313-8416.2014.31916

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ В БЛИЖАЙШИЙ И ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОДЫ

© Н. П. Копица, И. Р. Вишневская

В настоящее время в лечении острого коронарного синдрома подчеркивается важность ранней стратификации риска с целью выявления наиболее «уязвимых» пациентов. Для повышения прогностической значимости общепринятой шкалы риска GRACE предложено использование нового биомаркера GDF-15. Полученные данные свидетельствуют об эффективности разработанной мультифакторной модели с включением нового биомаркера

Ключевые слова: острый коронарный синдром, биомаркеры, прогноз, стратификация, риск, шкалы, инфаркт миокарда, стресс, воспаление, цитокины

Currently, during the treatment of acute coronary syndrome is emphasized the importance of early risk stratification to identify the most "vulnerable" patients. The use of new biomarker GDF-15 is proposed to improve the prognostic significance of the common GRACE risk scale. The obtained data testify to the effectiveness of developed multifactor model with the inclusion of new biomarker

Keywords: acute coronary syndrome, biomarkers, prognosis, stratification, risk, scale, myocardial infarction, stress, inflammation, cytokines

1. Введение

В современных рекомендациях по лечению острого коронарного синдрома (ОКС) сделан акцент на необходимость ранней стратификации риска с целью выявления наиболее «уязвимых» пациентов и выбора наиболее оптимальной тактики лечения. Разработанные принципы управления рекомендуют стандартизованный подход, который предусматривает использование проверенных шкал стратификации риска при ОКС, таких как Глобальный регистр острых коронарных событий (GRACE). Однако прогностическая точность данной шкалы требует ее усовершенствования.

2. Постановка проблемы

Несмотря на то, что шкалы стратификации риска ОКС на сегодняшний день имеют рутинное использование, их прогностическая точность недостаточна, так как в них не учитываются очень важные патогенетические механизмы ОКС. Такие состояния как воспаление, деформация миокарда играет значительную роль в прогнозе развития неблагоприятных событий, однако они не учтены в имеющихся шкалах риска. Возможно, включение в известные шкалы данных новых биомаркеров, отражающих важные патогенетические механизмы, повысит их прогностическую ценность. Особый интерес сосредоточен на использовании биомаркеров, которые являются одновременно отражением несколько патофизиологических процессов (воспале-

ние, окислительный стресс, миокардиальная деформация, ишемия) [1]. Использование новых биомаркеров может дать важную прогностическую информацию, независимую от традиционных факторов риска, и быть полезным для рестратификации риска конкретного больного, персонализированной диагностики и тактики лечения.

3. Литературный обзор

На сегодняшний день активно изучаются различные биомаркеры, которые дают большие надежды, одним из которых является growth differentiation factor 15 (GDF 15), участвующий в регуляции воспалительных реакций и апоптозе, что необходимо для образования, дифференциации и восстановления тканей в различных органах. GDF 15 является стресс-индуцированным маркером, [2], макрофаг – ингибирующим цитокином-1, относящимся к надсемейству белков трансформирующего фактора роста β . Был проведен целый ряд исследований [3], где GDF 15 подтвердил свое функциональное значение в сердечно-сосудистой системе. В ряде исследований, где была оценена роль GDF 15 в стратификации риска больных ОКС (GUSTO-IV, FRISC-2, ASSENT-2, AMI) [4, 5], была показана его прогностическая значимость в различных периодах заболевания. Ретроспективные исследования показали, что высокие уровни GDF-15 связаны с повышенным риском смерти и/или инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с ОКС [6].

Таким образом, в большинстве исследований высокий уровень циркулирующего GDF 15 отмечался у больных высокого риска развития осложнений у больных ОКС. На сегодня было проведено много исследований (Val-HeFT) [5, 7] касательно роли GDF 15 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Отмечено, что повышение GDF 15 свидетельствует о наличии как общего стресса, так и связанного с нитрозативным и цитокиновым механизмами. В основе понимания роли GDF 15 в патофизиологии развития ССЗ лежат доклинические данные о его защитном эффекте для миокарда во время развития стресса. Он выделяется из кардиомиоцитов в ответ на ишемию и реперфузию в мышечной модели и экспрессируется в зоне инфаркта в миокарде человека [8]. Введение рекомбинантного GDF 15 в зоне инфаркта угнетает воспалительные реакции с помощью контрегуляторных цитокинов. GDF-15 был выявлен не только в зоне инфаркта миокарда, но и в атеросклеротических бляшках [9]. Однако, роль GDF 15 в оценке отдаленного прогноза смерти у пациентов с ОКС изучена недостаточно.

4. Цель данного исследования, материалы и методы выполнения исследования

Целью данной работы стало разработать высокоспецифичную мультифакторную модель оценки риска ближайшего и отдаленного исходов ОКС, с последующим определением тактики лечения в первые часы заболевания, используя шкалу GRACE и биомаркер GDF 15.

Материалы и методы: исследование было проведено в отделе острого инфаркта миокарда ГУ «Национальный Институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины». Отказ от подписания информированного согласия, кардиогенный шок, тяжелая почечная и печеночная недостаточность были критерием исключения. Обследовано 73 пациента с ОКС, которые поступили в первые сутки от начала заболевания, 55 мужчин и 18 женщин, средний возраст 61,8 года \pm 1,3 года. По данным клинической картины, изменения на ЭКГ и уровня тропонина I среди пациентов с ОКС у 18 пациентов была диагностирована нестабильная стенокардия (НС), у 14 пациентов – инфаркт миокарда без зубца Q (не-Q-IM), у 38 пациентов – инфаркт миокарда с зубцом Q (Q-IM), 3 пациента выбыли из исследования. Период наблюдения составил 6 месяцев. Конечной точкой была смерть в течении 6 месяцев от начала развития заболевания. Получено и обработано 95 % информации от включенных в исследование пациентов. Через 6 месяцев (\pm 2 недели) был произведен телефонный звонок. Образцы сыворотки крови были взяты у пациентов из вены при поступлении и сохранялись при температуре -20 °С. Всем больным было проведено стандартное обследование. Лабораторные методы обследования: общеклинический и биохимический анализ крови, определение маркера некроза миокарда – тропонин I, дополнительно был определен уровень биомаркера – GDF 15. За нормальное значение GDF 15 принимался

его уровень меньше 1200 пг/мл [5]. Всем больным проводилась электрокардиограмма в 12 отведениях, эхокардиографическое исследование, коронаро-вентрикулография с ангиопластикой/стентированием проведена 45 больным. Для стратификации риска использовалась шкала GRACE, которая включает восемь переменных, определенных при поступлении (возраст, частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление, концентрация креатинина сыворотки, класс Killip, остановка сердца, наличие отклонения ST-сегмента, и повышения сердечных ферментов/маркеров). Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Статистика 6.0 с использованием критерия Стьюдента.

5. Апробация результатов исследований

При проведении статистической обработки определены средние значения GDF 15: в группе НС уровень GDF 15 составил 2421 \pm 406 пг/мл, в группе больных ОИМ без Q – 2923 \pm 473 пг/мл, у больных с ОИМ с Q – 5443 \pm 877 пг/мл. Достоверная разница в уровне GDF 15 отмечалась только у больных с НС и ОИМ с Q ($p \leq 0,05$). При стратификации риска по шкале GRACE больные с НС вошли в группу низкого ишемического риска (до 109 баллов по шкале), больные ОИМ без Q в группу умеренного – (109–140 баллов), а больные ОИМ с Q соответствовали группе высокого риска (>161 баллов). Установлена корреляционная взаимосвязь средней силы между уровнем GDF 15 и показателями госпитальной летальности по шкале GRACE в баллах ($r=0,5$; $p < 0,01$).

В течение периода наблюдения 8 человек достигло конечной точки: за период госпитализации умерло 7 больных (10 %), в течение 6 месяцев умер 1 больной.

При оценке риска по шкале GRACE группа умерших соответствовала высокому риску смерти, а группа выживших умеренному риску смерти в госпитальный период. Установлена зависимость между уровнем GDF 15 и неблагоприятным прогнозом. Средний уровень GDF 15 в группе выживших составил 3692 \pm 482 пг/мл, в группе умерших – 8573 \pm 2559 пг/мл ($p < 0,01$). Уровень GDF 15 у больных умерших в течение 6 месяцев после ОКС достоверно отличался от показателей в группе выживших ($p < 0,0001$).

Влияние 60 переменных, клинических, инструментальных и лабораторных показателей было оценено на выживаемость пациентов. Для идентификации основных факторов риска неблагоприятного исхода был использован метод пошаговой логистической регрессии, выделено 3 наиболее прогностически значимых показателя: шкала GRACE, баллы 6-ти месячной летальности (площадь под кривой (AUC) 0.95; $p < 0.00001$; 95 % доверительный интервал (ДИ): 0.870–0.988), передний Q-позитивный инфаркт миокарда (AUC 0.75; $p < 0.001$; 95 % ДИ: 0.633 – 0.848), GDF 15 (AUC 0.8; $p < 0.001$; 95 % ДИ: 0.704–0.899).

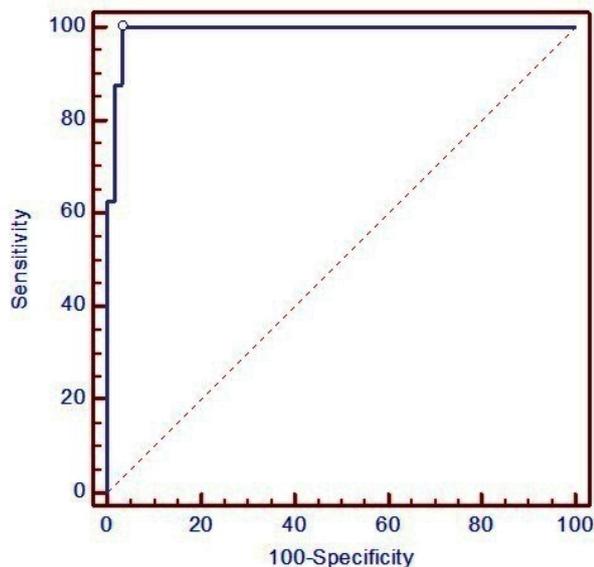


Рис. 1. ROC – кривая логистической модели

Была построена логистическая модель для прогнозирования риска 6-ти месячной летальности (AUC 0.97; $p < 0.0000001$) (рис. 1). Течение и риск летального исхода ОКС оценивался по формуле, которая имеет следующий вид:

$$\text{Исход} = 1 / (1 + e^{(29,289 - 5,899 \times X1 - 0,139 \times X2 - 0,28 \times X3)}),$$

где $X1$ – передний инфаркт миокарда с зубцом Q, его наличие кодируется единицей «1», отсутствие нулем «0»; $X2$ – баллы по шкале GRACE: оценка риска 6-ти месячной летальности; $X3$ – GDF 15.

При этом, используя формулу, сначала у больного определяют значение каждого отдельно взятого прогностического критерия, а потом с помощью формулы рассчитывают прогностическое значение переменной «Исход».

При значении переменной «Исход» $> 0,5$ прогнозируют высокий риск летального исхода, а при значении меньше, чем 0,5 прогнозируют благоприятное течение ОКС и свидетельствуют о выживаемости пациента в течение 6 месяцев.

Эта модель с чувствительностью 88 % и специфичностью 98 % может предсказать 6-ти месячную летальность у пациентов после перенесенного ОКС.

В данном исследовании повышение уровня GDF 15 ассоциировалось с риском смерти в течение 6 месяцев. Добавление GDF 15 к шкале GRACE повысило её прогностическую значимость, что можно проследить по увеличению площади под кривой с 0,95 до 0,97. Новым является то, что на основе анализа клинико-биохимических данных разработана прогностическая модель, которая включает показатели шкалы GRACE, локализацию и глубину (Q-позитивный) инфаркта миокарда и уровень специфического биомаркера GDF 15. Показатели, которые выбраны в качестве прогностических критериев, имели достоверные статистические отличия в группе выживших и в группе умерших в течение 6-ти месячного периода

наблюдения. Ограничением данного исследования является небольшие выборки в исследовательских группах.

6. Выводы

Разработанная мультифакторная модель стратификации риска ОКС с использованием шкалы GRACE и нового биомаркера GDF 15 позволяет уже в первые сутки заболевания с большей точностью выявлять наиболее «уязвимых» пациентов как в госпитальный, так и в отдаленный период, что требует для предупреждения неблагоприятных исходов применения наиболее оптимальных медикаментозных и интервенционных стратегий лечения.

Литература

1. Lange, R. A. Can You Predict What Happens When EuroSCORE Weds Biomarker? [Text] / A. R. Lange // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 61, Issue 6. – P. 682–684. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.028
2. Bootcov, M. R. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the *tgf-b* superfamily [Text] / M. R. Bootcov, A. R. Bauskin, S. M. Valenzuela, A. G. Moore, et. Al. // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1997. – Vol. 94, Issue 21. – P. 11514–11519. doi: 10.1073/pnas.94.21.11514
3. Wollert, K. C. Prognostic Value of Growth-Differentiation Factor-15 in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome [Text] / K. C. Wollert, T. Kempf, T. Peter, S. Olofsson, S. James, N. Johnston et. al. // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 962–971. doi: 10.1161/circulationaha.106.650846
4. Xu, J. GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation [Text] / J. Xu // Circulation Research. – 2006. – Vol. 98, Issue 3. – P. 342–350. doi: 10.1161/01.res.0000202804.84885.d0
5. Bonaca, M. P. Growth Differentiation Factor-15 And Risk Of Recurrent Events In Patients Stabilized After Acute Coronary Syndrome: Observations From PROVE IT-TIMI 22 [Text] / M. P. Bonaca, D. A. Morrow, E. Braunwald // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2011. – Vol. 31, Issue 1. – P. 203–210. doi: 10.1161/atvbaha.110.213512
6. Kempf, T. Growth differentiation factor-15 for risk stratification in patients with stable and unstable coronary heart disease: results from the AtheroGene study [Text] / T. Kempf, J. M. Sinning, A. Quint, C. Bickel, C. Sinning, et al. // Circulation: Cardiovascular Genetics. – 2009. – Vol. 2, Issue 3. – P. 286–292. doi: 10.1161/circgenetics.108.824870
7. Anand, I. S. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial [Text] / I. S. Anand, T. Kempf, T. S. Rector, H. Tapken, T. Allhoff, et al. // Circulation. – 2010. – Vol. 122, Issue 14. – P. 1387–1395. doi: 10.1161/circulationaha.109.928846
8. Xu, J. Gdf15/mic-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with smad protein activation [Text] / J. Xu // Circulation Research. – 2006. – Vol. 98, Issue 3. – P. 342–350. doi: 10.1161/01.res.0000202804.84885.d0
9. Kempf, T. GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice [Text] / T. Kempf, A. Zarbock, C. Widera, S. Butz et. al. // Nature Medicine. – 2011. – Vol. 17, Issue 5. – P. 581–588. doi: 10.1038/nm.2354

References

1. Lange, R. A. (2013). Can You Predict What Happens When EuroSCORE Weds Biomarker?. *Journal of the American College of Cardiology*, 61 (6), 682–684. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.028
2. Bootcov, M. R. (1997). MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the *tgf-b* superfamily. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94 (21), 11514–11519. doi: 10.1073/pnas.94.21.11514
3. Wollert, K. C., Kempf, T., Peter, T., Olofsson, S., James, S., Johnston, N. et al. (2007). Prognostic Value of Growth-Differentiation Factor-15 in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Circulation*, 115, 962–971. doi: 10.1161/circulationaha.106.650846
4. Xu, J. (2006). GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation. *Circulation Research*, 98 (3), 342–350. doi: 10.1161/01.res.0000202804.84885.d0
5. Bonaca, M. P., Morrow, D. A., Braunwald, E. (2011). Growth Differentiation Factor-15 And Risk Of Recurrent Events In Patients Stabilized After Acute Coronary Syndrome: Observations From PROVE IT-TIMI 22. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 31, 203-210. doi: 10.1161/atvbaha.110.213512
6. Kempf, T., Sinning, J. M., Quint, A., Bickel, C., Sinning, C. et al. (2009). Growth differentiation factor-15 for risk stratification in patients with stable and unstable coronary heart disease: results from the AtheroGene study. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 2 (3), 286–292. doi: 10.1161/circgenetics.108.824870
7. Anand, I. S., Kempf, T., Rector, T. S., Tapken, H., Allhoff, T. et al. (2010). Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation*, 122, 1387–1395. doi: 10.1161/circulationaha.109.928846
8. Xu, J. (2006). Gdf15/mic-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with smad protein activation. *Circulation Research*, 98 (3), 342–350. doi: 10.1161/01.res.0000202804.84885.d0
9. Kempf, T., Zarbock, A., Widera, C., Butz, S. et al. (2011). GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice. *Nature Medicine*, 17 (5), 581–588. doi: 10.1038/nm.2354

Дата надходження рукопису 20.11.2014

Копица Николай Павлович, доктор медичинських наук, заслужений лікар України, завідувачий відділом, Відділ гострого інфаркту міокарда, Государственное Учреждение «Национальный Институт Терапии имени Л. Т. Малой Национальной академии медичинських наук України», пр. Постышева, 2-а, г. Харьков, Україна, 61039
E-mail: n_kopitsa@ukr.net

Вишневская Ирина Руслановна, молодший науковий співробітник, Відділ гострого інфаркту міокарда, Государственное Учреждение «Национальный Институт Терапии им. Л. Т. Малой Национальной академии медичинських наук України», пр. Постышева, 2-а, г. Харьков, Україна, 61039
E-mail: ivichenka@gmail.com

УДК: 616.34-008.6-036.1-06:616.233-007.272-02
DOI: 10.15587/2313-8416.2014.31506

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКУ У ПАЦІЄНТІВ НА БРОНХООБСТРУКТИВНУ ПАТОЛОГІЮ

© С. В. Коваленко

В статті розглядаються питання клінічного перебігу частоті коморбідної патології – хронічного обструктивного захворювання легень, бронхіальної астми і синдрому подразненого кишечника. Встановлені гендерні, вікові особливості та варіанти перебігу СПК при різних стадіях і типах загострення ХОЗЛ та БА, взаємообтяжливий вплив поєднаної патології, що потребує адекватної корекції вже існуючих стандартів діагностики та лікування

Ключові слова: синдром подразненого кишечника, хронічна бронхообструктивна патологія

The paper deals with the clinical course of frequent comorbid diseases – chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma and irritable bowel syndrome. There were established gender and age peculiarities and variants of course IBS at different stages and types of exacerbation of COPD and BA, codeteriorative impact of comorbidity that requires an adequate correction of existing standards of diagnosis and treatment

Keywords: irritable bowel syndrome, chronic broncho-obstructive pathology

1. Вступ

В теперішній час більшість хронічних хвороб внутрішніх органів характеризуються ко- або поліморбідністю у одного хворого [1]. Синергізм

несприятливої дії на організм окремих патологічних станів значно змінює клінічну картину кожного з них [2]. Все це створює труднощі як при встановленні клінічного діагнозу, так і, особливо, при проведенні