

DOI: 10.26693/jmbs02.06.063

УДК [616.127–005.8–036.11–056.257–078:57.083.185]–037–06

Боровик К. М.

ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПОВТОРНИХ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ПОДІЙ У ХВОРИХ ПРОТЯГОМ ПІВРОКУ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ГОСТРОГО ІНФАРКТА МІОКАРДА ЗА НАЯВНОСТІ ОЖИРІННЯ

Харківський національний медичний університет

Кафедра внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології

borovyk.kateryna@gmail.com

У роботі проаналізовано зв'язок рівнів галектину-3, креатинину сироватки крові, а також індексу маси тіла та об'єму талії у хворих на Q-позитивний інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння з виникненням повторних кардіоваскулярних подій протягом 6 місяців спостереження. Було встановлено, що підвищення рівнів галектину-3 та креатиніну у пацієнтів з коморбідним ожирінням дозволяє прогнозувати виникнення небажаних подій протягом півроку після перенесеного гострого інфаркту міокарда.

Ключові слова: галектин-3, креатинін, індекс маси тіла, гострий інфаркт міокарда, ожиріння.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. 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). Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України. Автор гарантує відповідальність за все, що опубліковано в статті, та відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Вступ. Гострий коронарний синдром (ГКС) на сьогоднішній день залишається однією з найбільш глобальних проблем сучасної кардіології [2]. Це обумовлено високими показниками інвалідизації та смертності населення працездатного віку. В структурі ГКС особливу увагу привертає гострий інфаркт міокарда (ГІМ). Як відомо, у патогенезі розвитку ГІМ найчастіше лежить внутрішньокоронарний тромбоз у місці атеросклеротичної бляшки з ушкодженою поверхнею, що призводить до припинення ефективного кровотоку та розвитку некрозу серцевого м'яза [4].

ГКС характеризується гострим несподіваним початком, що часто супроводжується розвитком

життєво небезпечних ускладнень, що виникають як у ранньому, так і у віддаленому періоді захворювання [10]. Саме тому стратегія визначення факторів ризику розвитку небажаних кардіоваскулярних подій у хворих, що мають в анамнезі перенесений інфаркт міокарда та супутнє ожиріння є найбільш поширеною, потребує менших економічних затрат та сприяє досягненню позитивних результатів за рахунок використання відповідних лікувальних заходів [6].

Фремінгемське дослідження, яке розпочалося в 1949 році та тривало 25 років, дозволяючи спостерігати за цілим поколінням у певному регіоні, стало першим проспективним епідеміологічним дослідженням, в якому були отримані дані для оцінки впливу факторів ризику на розвиток серцево-судинних подій [3]. Однак, автори Фремінгемської шкали ризику неодноразово попереджали, що екстраполювати результати їх досліджень на інші групи населення без урахування специфіки регіону, соціально-політичних умов, географічних та кліматичних особливостей необхідно з великою обережністю.

На сьогоднішній день пошук нових маркерів та факторів ризику виникнення небажаних кардіоваскулярних наслідків після перенесеного ГІМ у хворих, що мають коморбідні метаболічні порушення, а саме ожиріння, є ключовим завданням сучасної кардіології.

Мета дослідження. Дослідити зв'язок рівнів галектину-3, креатиніну, індексу маси тіла, об'єму талії з виникненням повторних кардіоваскулярних подій протягом 6 місяців спостереження за хворими на Q-позитивний інфаркт міокарда в залежності від наявності або відсутності супутнього ожиріння.

Об'єкт і методи дослідження. Під час дослідження було обстежено 105 пацієнтів з ГІМ віком $64,22 \pm 1,42$ років, які знаходились на лікуванні в інфарктному відділенні КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня №27». Першу групу склали 75 хворих з супутнім ожирінням, другу – 30 хворих з нормальною вагою тіла. Хворі обох груп були співставні за віком (середній вік – $62,28 \pm 1,23$ років та $66,16 \pm 1,61$ років відповідно, $p < 0,05$). Ожиріння I ст. було виявлено у

39 осіб, ожиріння II ст. – у 31 особи, ожиріння III ст. – у 5 осіб. ІМТ у групі хворих на ГІМ із супутнім ожирінням склав $35,43 \pm 0,52$ кг/м², тоді як у групі зіставлення ІМТ був на рівні $24,04 \pm 0,56$ кг/м².

Діагноз ГІМ верифікували згідно чинних критеріїв МОЗ України (наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. «Протокол надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевацією ST (інфарктом міокарда з зубцем Q)). Наявність ожиріння встановлювалась згідно класифікації ВООЗ, 1997 при ІМТ > 30 кг/м², який визначали за формулою:

$$\text{ІМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{маса тіла(ріст)}^2.$$

Критеріями виключення були гострі та хронічні запальні процеси, Q-негативний гострий інфаркт міокарда, дифузні захворювання сполучної тканини, онкологічні захворювання, супутні захворювання щитоподібної залози, наявність симптоматичних гіпертензій.

Діагностику ГІМ та його ускладнень проводили за даними клінічних та лабораторно-інструментальних досліджень на підставі рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2012). Рівень креатиніну визначався біохімічним методом за допомогою тест-систем фірми Roche Diagnostics (Швейцарія) на аналізаторі Cobas 6000.

Рівень галектина-3 визначали на 2-гу добу ГІМ в сироватці венозної крові хворих методом імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів Human Galectin-3 ELISA Kit (Китай).

Також було проведено розрахунки ризику летальності та виникнення повторного ГІМ за шкалою GRACE. Для розрахунку балів за вищезазначеною шкалою використовувалися наступні показники: вік, частота серцевих скорочувань, систолічний артеріальний тиск, рівень креатиніну, наявність елевації сегмента ST та біохімічні маркери (тропонін I), а також враховувався факт зупинки серцевої діяльності.

Отримані дані представлені як середнє арифметичне значення та статистична похибка середнього арифметичного. Оцінку розбіжностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерія Ст'юдента. Для аналізу кореляційних зв'язків вираховували коефіцієнти кореляції Пірсона. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакету статистичних програм «Microsoft Excel». Дані представлені у вигляді середніх величин та похибки середнього. Статистична значимість різних середніх визначалася за критерієм F-Фішера.

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р і Гельсінської

декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення.

Під час дослідження аналіз антропометричних параметрів виявив відмінності у групах хворих, що вивчаються. Так знайдено зростання індексу маси тіла (ІМТ) на 35,7% ($p < 0,05$), об'єму талії (ОТ) на 21,1% ($p < 0,05$), показника відношення об'єму талії до об'єму стегна (ОТ/ОС) на 12,5% ($p < 0,05$) у хворих з ГІМ та ожирінням при співставленні з пацієнтами без ожиріння. Також під час дослідження було виявлено зниження показників креатиніну крові на 9,1% ($p > 0,05$) у хворих на ізолюваний інфаркт міокарда, порівняно з хворими на ГІМ на тлі ожиріння. Порівняння балів за шкалою GRACE у хворих основної групи та групи співставлення визначили відмінності у вигляді достовірного зростання даного показника за наявності супутнього ожиріння на 10,1% ($p < 0,05$), порівняно з хворими на ГІМ без підвищеної маси тіла. Рівень галектину-3 у хворих на ГІМ та ожиріння вірогідно перевищував такий у хворих без ожиріння на 32,43% ($p < 0,05$). Отримані дані представлені у таблиці 1.

Таблиця 1 – Динаміка показників, що вивчаються, у хворих на ГІМ в залежності від наявності або відсутності супутнього ожиріння

Показник	Пацієнти з ГІМ		P
	ОЖ+	ОЖ –	
ОТ, см	112,3±1,45	88,6±1,37	<0,05
ОТ/ОС	0,96±0,08	0,84±0,03	<0,05
ІМТ, кг/м ²	35,47±0,62	22,78±1,41	<0,05
Галектин, нг/мл	29,30±2,02	19,8±0,67	<0,05
Креатинін, мкмоль/л	98,9±7,86	90,6±5,06	>0,05
Grace, бали	136,8±4,05	122,95±4,58	<0,05

Привертає увагу той факт, що прогноз 6-місячної летальності за шкалою GRACE у групі з ожирінням був гіршим, ніж у хворих без ожиріння.

Досі залишається актуальним питання пошуку нових прогностичних параметрів та факторів ризику виникнення небажаних серцево-судинних подій.

Так, згідно даних Пархоменко О. М. та співавторів, креатинін є предиктором несприятливого прогнозу у хворих з серцево-судинною патологією, а саме з серцевою недостатністю [5]. За даними Європейського реєстру гострих коронарних синдромів (Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes), порушення функції нирок виявляють у 35% усіх пацієнтів з ГКС [7]. Збільшення концентрації креатиніну в плазмі крові на $\geq 0,5$ мг/дл у першу добу госпіталізації підвищує ризик смерті впродовж наступних 12 місяців, а зростання рівня креатиніну в плазмі крові до 1,5–2,4 мг/дл супроводжується збільшенням ризику смерті впродовж 1-го року після розвитку ГІМ в 2–3 рази [9].

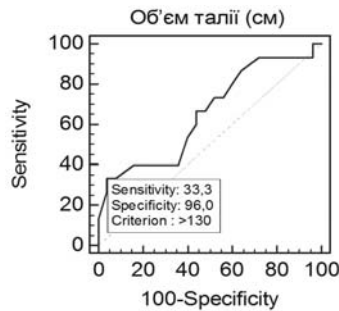


Рис. 1. Прогностична цінність об'єму талії у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння щодо розвитку повторної кардіоваскулярної події протягом 6-місячного терміну

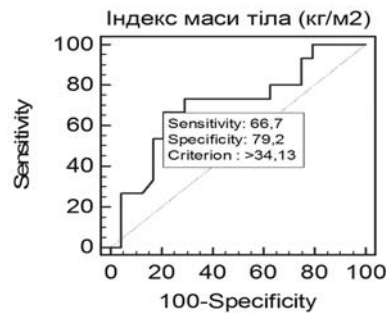


Рис. 2. Прогностична цінність індексу маси тіла у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння щодо розвитку повторної кардіоваскулярної події протягом 6-місячного терміну

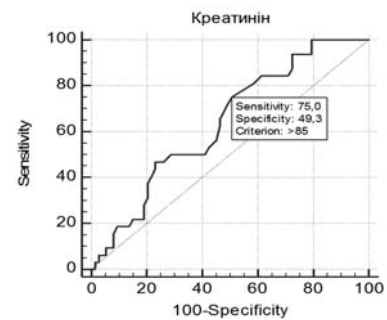


Рис. 3. Прогностична цінність креатиніну у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння щодо розвитку повторної кардіоваскулярної події протягом 6-місячного терміну

Що стосується галектину-3, у дослідженні PROVE IT-TIMI 22 було показано стійкий зв'язок даного показника з розвитком патологічного ремоделювання міокарда у пацієнтів, які мали гострий коронарний синдром в анамнезі, а також визначено галектин-3 як незалежний маркер прогресування серцевої недостатності [8]. За даними В.Й. Цілуйко та співавторів, було визначено прогностичне значення галектина-3 в розвитку кардіоваскулярних ускладнень протягом довгострокового спостереження у хворих з інфарктом міокарда правого шлуночка з контролем кінцевої точки через 30 місяців [1].

У нашому дослідженні під час 6-місячного терміну спостереження за хворими після перенесеного ГІМ на тлі супутнього ожиріння було виявлено, що 37,56% хворих мали в анамнезі повторні події у вигляді нестабільної стенокардії (НС) та/або повторного ГІМ. У даній виборці НС було зфіксовано у 43,18%, а повторний ГІМ – у 56,82% хворих. Крім того, рівень ІМТ перевищував 30 кг/м² у всіх хворих, креатинін сироватки крові коливався в межах від 57 мкмоль/л до 276 мкмоль/л, розрахунок за шкалою GRACE перевищував 127 балів та становив у середньому 136,7±4,94 балів, а галектин-3 коливався в межах від 18,56 нг/мл до 33,74 нг/мл та складав в середньому 23,83±5,27 нг/мл.

Згідно дизайну дослідження, наступний етап був присвячений аналізу предикторних властивостей показників. За допомогою ROC-аналізу встановлено прогностичну цінність ОТ, ІМТ та креатиніну щодо повторних кардіоваскулярних подій у хворих після перенесеного ГІМ на тлі супутнього ожиріння протягом півроку спостереження. За даними ROC-кривої ОТ виявив прогностичну інформативність при його рівні більш ніж 130 см (рис. 1).

Визначена висока специфічність параметра - 96%, проте чутливість складала лише 33,3%, що деяким чином знижує його цінність. Площа під кривою (AUC) складала 0,65.

Що стосується рівня ІМТ, то даний параметр володів кращою прогностичною цінністю за рахунок чутливості 66,7% та специфічності 79,2%, AUC складала 0,704. Дані ROC-аналізу показали, що при ІМТ>34,13кг/м² можна прогнозувати кардіоваскулярні події протягом 6 місяців після перенесеного ГІМ у хворих, що мають супутнє ожиріння (рис. 2).

Деяко нижчим був показник специфічності креатиніну – 49,3%, але чутливість показала достатньо високий рівень у вигляді 75% у відношенні розвитку повторного ГІМ та/або НС протягом півроку після ГІМ, AUC складала 0,63. За даними ROC-кривої креатинін виявив предикторні властивості при рівні >85 мкмоль/л (рис. 3).

Дані щодо характеристик змінних величин представлені у таблиці 2.

Таблиця 2 – Характеристика змінних величин, що мають прогностичні властивості щодо виникнення повторних кардіоваскулярних подій у хворих на ГІМ та тлі супутнього ожиріння

Змінна (величина)	Класифікація змінної			
	Площа під кривою (AUC)	Достовірність значення p (≤0,05)	Чутливість, %	Специфічність, %
ІМТ, кг/м ²	0,704	0,02	66,7	79,2
ОТ, см	0,66	0,06	33,3	96,0
Креатинін, мкмоль/л	0,63	0,049	75	49,3
Галектин-3, нг/мл	0,83	0,04	94,4	78,9

Примітка: (Area under the ROC curve - AUC) – шкала значень площі під кривою, яка відображає якість діагностичного тесту; AUC = 0,9-1,0 – відмінна якість; AUC = 0,8-0,9 – висока якість; AUC = 0,7-0,8 – дуже добра якість; AUC = 0,6-0,7 – задовільна якість; AUC = 0,5-0,6 – незадовільна якість.

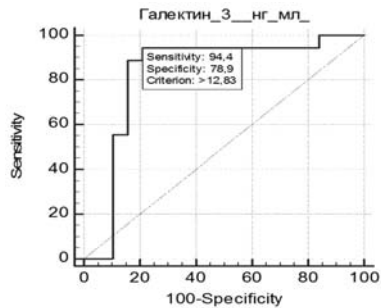


Рис. 4. Прогностична цінність галектину-3 у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння щодо розвитку повторної кардіоваскулярної події протягом 6-місячного терміну

Дослідження виявило, що додавання до шкали GRACE показників концентрації галектину-3 на другу добу захворювання на ГІМ у хворих з ожирінням призвело до можливості прогнозувати високий ризик повторної коронарної події протягом 6-місячного терміну спостереження з чутливістю 94,4% та специфічністю 78,9% при рівні галектину-3 >12,83 нг/мл, АUC склала 0,83 (рис. 4).

Висновки

1. Встановлено стійкий зв'язок між антропометричними показниками, а саме індексом маси тіла та об'ємом талії, та виникненням повторних кардіоваскулярних подій під час 6-місячного терміну спостереження за хворими на Q-позитивний інфаркт міокарда на тлі ожиріння.
2. Функціональний стан нирок, визначений за допомогою креатинінемії, та галектинемія показали предикторні властивості щодо розвитку повторного ГІМ/НС через 6 місяців після перенесеного ГІМ з елевацією сегмента ST.
3. За допомогою ROC-аналізу виявлено, що при рівні креатиніну сироватки крові >85 мкмоль/л, галектину >12,83 нг/мл, індексу маси тіла >34,13 кг/м² та об'єму талії >130 см можна прогнозувати кардіоваскулярні події протягом півроку після перенесеного гострого інфаркту міокарда у хворих, що мають супутнє ожиріння.

Перспективою подальших досліджень є оптимізація виявлення факторів ризику повторного гострого інфаркту міокарда та/або нестабільної стенокардії в осіб, що страждають на ожиріння.

References

1. Tseluyko VI, Lozovaya TA, Sasyuk OS. Galectin-3 kak faktor riska neblagopriyatnyih serdechno-sosudistyih sobyitiy pri dolgosrochnom nablyudenii u bolnyh s infarktom miokarda pravogo zheludochka na fone Q-infarkta miokarda zadney stenki levogo zheludochka. *Meditsina neotlozhnyih sostoyaniy*. 2016; 5: 70-4. [Russian].
2. Kadykova OI. Pokaznyky vuhlevodnoho obminu u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia y ozhyrinnia v zalezhnosti vid henotypiv polimorfizmu hena endotelialnoi syntazy oksydu azotu (Glu298Asp). *Eksperymentalna i klinichna medytsyna*. 2016; 1: 80-3. [Ukrainian].
3. Kulikov VA. Fremingemskoe Issledovanie Serdtsa: 65 let izucheniya prichin ateroskleroza. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2012; 11 (2): 16-24. [Russian].
4. Kravchenko AM, Pasko VS. Problemy ta suchasni mozhyvosti diahnozyky infarktu miokarda. *Novosti medytsyny u farmatsyy*. 2013; 2 (49). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/35537> [Ukrainian].
5. Parkhomenko OM, Sopko OO, Lutai YaM, Irkin OI. Ryzyk viddalenykh sertsevo-sudynnykh podii i funktsiia nyrok u khvorykh na hostryi infarkt miokarda. *Zhurnal nevrolohii im VM Mankovskoho*. 2015; 3 (4): 21-5. [Ukrainian].
6. Sichkaruk IM, Sydor ND, Kyiak YuH, ta in. Poshyrenist osnovnykh faktoriv ryzyku u khvorykh pislia infarktu miokarda. *Zaporozhskiy medytsynskiy zhurnal*. 2010; 12 (4): 37-41. [Ukrainian].
7. Gitt AK, Zahn R, Zeymer U. Risk-treatment-paradox and high mortality in STEMI with impaired renal function in clinical practice in Europe: Lessons from the Euro Heart Survey ACS Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55 (Issue 10A).
8. Grandin EW, Jarolim P, Murphy SA, Ritterova L, Cannon CP, Braunwald E, Morrow DA. Galectin-3 and the development of heart failure after acute coronary syndrome: a pilot experience from PROVE IT-TIMI 22. *Clinical Chemistry*. 2012; 58: 267-73. PMID: 22110019. DOI: 10.1373/clinchem.2011.174359.
9. Lee SH, Kim YJ, Kim W, Park JS, Shin DG, Hur SH, Kim CJ, et al. Clinical outcomes and therapeutic strategy in patients with acute myocardial infarction according to renal function: data from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry. *Circ J*. 2008; 72 (9): 1410-8. PMID: 18724014.
10. Vyshnevskaya IR, Kopytsya MP, Petyunina OV. Role of biomarkers in long-term prognosis of chronic heart failure formation in patients with acute coronary syndrome *European Heart Journal*. Lisbon, Portugal, 15-17 Oct 2016. 2016; F133 (Suppl 12): 287.

УДК [616.127-005.8-036.11-056.257-078:57.083.185]-037-06

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОВТОРНЫХ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ В ТЕЧЕНИЕ ПОЛУГОДА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА ПРИ НАЛИЧИИ ОЖИРЕНИЯ

Боровик Е. Н.

Резюме. В работе проанализирована связь уровней галектина-3, креатинина сыворотки крови, а также индекса массы тела и окружности талии у больных с Q-позитивным инфарктом миокарда на фоне сопутствующего ожирения с возникновением повторных кардиоваскулярных событий в течение 6-месячного срока

наблюдения. Было установлено, что повышение уровня галектина-3 и креатинина у пациентов с коморбидным ожирением позволяет прогнозировать возникновение нежелательных событий в течение полугода после перенесенного острого инфаркта миокарда.

Ключевые слова: галектин-3, креатинин, индекс массы тела, острый инфаркт миокарда, ожирение.

UDC [616.127–005.8–036.11–056.257–078:57.083.185]–037–06

Risk Factors of Recurrent Cardiovascular Events in Patients during Half-year after Acute Myocardial Infarction in the Presence of Obesity

Borovyk K. M.

Abstract. To date, the search for new markers and risk factors for recurrent cardiovascular events in patients with metabolic disorders, namely obesity, is a key challenge of modern cardiology.

The aim of the study was to investigate the association of galectin-3 and creatinine levels, body mass index, waist volume with recurrence of cardiovascular events during 6 months of observation of patients with Q-positive acute myocardial infarction (AMI), depending on the presence or absence of concomitant obesity.

The object and methods of research. During the study, 105 patients with AMI aged 64.22 ± 1.42 years were examined. The first group consisted of 75 patients with concomitant obesity, the second – of 30 patients with normal body weight. Obesity of the 1st level was detected in 39 people, 31 persons had obesity of the 2nd level, and obesity of the 3rd level was in 5 people. The level of creatinine was determined by the biochemical method. The level of galectin-3 was determined by method of immunoassay analysis. The calculations of the mortality risk and the occurrence of a repeated myocardial infarction were also performed on the GRACE scale.

Results. Our study lasted 6-months. During this period we viewed the patients after AMI with concomitant obesity, 37.56% of patients had recurrent events in the form of unstable angina and / or recurrent AMI. In this sample, unstable angina was fixed in 43.18% cases, and a second-time AMI – in 56.82% of patients. In addition, the body mass index level exceeded $30 \text{ kg} / \text{m}^2$ in all patients, serum creatinine ranged from $57 \mu\text{mol/l}$ to $276 \mu\text{mol/l}$, the GRACE score was higher than 127 points and averaged 136.7 ± 4.94 points, while galectin-3 ranged from $18.56 \text{ ng} / \text{ml}$ to $33.74 \text{ ng} / \text{ml}$ and averaged $23.83 \pm 5.27 \text{ ng/ml}$.

Using ROC analysis, it was found out that at serum creatinine levels $> 85 \mu\text{mol/L}$, galectin $> 12.83 \text{ ng/ml}$, body mass index $> 34.13 \text{ kg/m}^2$ and waist volume $> 130 \text{ cm}$, it is possible to predict cardiovascular events within six months after acute myocardial infarction in patients with concomitant obesity.

Conclusions. We established a stable relationship between the anthropometric indicators, namely the body mass index and waist volume, and the serum levels of creatinine and galectin-3 with the occurrence of repeated recurrent cardiovascular events during the 6-month follow-up period for patients with Q-positive myocardial infarction on the background of obesity.

Keywords: galectin-3, creatinine, body mass index, acute myocardial infarction, obesity.

Стаття надійшла 28.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування