

АЛГОРИТМ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ГОСТРОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ІЗ СУПУТНИМ ОЖИРІННЯМ ІЗ УРАХУВАННЯМ РІВНІВ КОПЕПТИНУ, MRproADM, ТРОПОНІНУ І ТА ПАРАМЕТРІВ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ*

Єрмак О. С., Кравчун П. Г., Риндіна Н. Г.

Харківський національний медичний університет, м. Харків
golubovskaya88@mail.ru

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АДМ — адреномедулін
ГЛШН — гостра лівошлуночкова недостатність
ГІМ — гострий інфаркт міокарда
ГСН — гостра серцева недостатність
ЗХ — загальний холестерин
ІМТ — індекс маси тіла
ЛПВЩ — ліпопротеїни високої щільності

ЛПДНЩ — ліпопротеїни дуже низької щільності
ЛПНЩ — ліпопротеїни низької щільності
ОЖ — ожиріння
ССЗ — серцево-судинні захворювання
ФВ — фракція викиду
ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїнів низької щільності
MRproADM — mid-regional pro-adrenomedullin

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) продовжують займати перше місце серед причин смерті в індустріально розвинених країнах. Серед них провідну роль відіграє гострий інфаркт міокарда (ГІМ), який є ключовою нозологічною формою у структурі ішемічної хвороби серця протягом багатьох років [1, 2]. ГІМ багато в чому визначає летальність, трудові втрати у більшості країн світу [3, 4].

Уявлення про зв'язок надлишку жирової тканини з ССЗ було сформовано більше 60

років назад. Щорічно близько 2,8 млн людей помирають через надмірну вагу або ожиріння (ОЖ) [5]. Незважаючи на наявність тісного взаємозв'язку ОЖ і кардіоваскулярних порушень, молекулярно-генетичні основи залишаються не цілком визначеними. Відомо, що жирова тканина секретує велику кількість біологічно активних речовин — адипокінів, які здатні чинити як місцевий ауто- і паракринний вплив, так і системну ендокринну дію, а також як сприяти, так і протидіяти розвитку ССЗ [6, 7].

*Роботу виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології і 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 (№ держреєстрації 0111U003389).

Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України.

Автори гарантують відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 25.02.15.

Стандартним діагностичним критерієм ГІМ є тропонін, який вивільняється при незворотньому пошкодженні міокарда. Створення нових поколінь надчутливих тестів для вимірювання в крові серцевих тропонінів дозволяє виявити більшість випадків ГІМ вже при надходженні хворих у стаціонар [8, 9]. Проте, зацікавленість дослідників привертають нові маркери для ранньої оцінки розвитку можливих ускладнень у хворих з ГІМ, таких як гостра серцева недостатність (ГСН) — гостра лівошлуночкова недостатність (ГЛШН). У цьому ключі цікавими є адреномедулін (АДМ) та система аргініну — вазопресину, які мають низку ефектів і можуть бути використані в якості маркерів пошкодження міокарду [10, 11].

Біологічна активність АДМ в серцево-судинній системі заключається у розширенні судин шляхом виробництва оксиду азоту, збільшення серцевого викиду і індукування діурезу. Проте, точне вимірювання АДМ до недавнього часу було проблематичним через його дуже обмежену стабільність у пробірці, що обумовило пошук більш стабільного метаболіта данного параметру, яким стала молекула середньорегіонального попередника адреномедуліну (середній фрагмент його прогормона) — mid-regional pro-adrenomedullin (MRproADM). Продемонстровано, що рівень MRproADM в плазмі крові істотно збільшується у пацієнтів з ГІМ на 2-й день від початку захворювання

($p < 0,001$) в порівнянні зі здоровими особами [12]. У дослідженні BACH MRproADM порівняно з мозковим натрійуретичним пептидом мав більш високу чутливість (73 % проти 62 %) у відношенні рівня 90-денної смертності у пацієнтів з ГСН [13].

Система аргінін — вазопресин сприяє судинному тонуусу і підтримці об'єму крові. Копептин являється стабільною С-кінцевою частиною прогормона вазопресина (попередник аргінін — вазопресина), є дуже стабільним у плазмі крові *ex vivo* при кімнатній температурі і легкий та надійний у вимірюванні [11]. Копептин виділяється в циркуляцію після ГІМ з екстремним підвищенням, а потім швидким зниженням в межах 5 днів [14]. Voors і співавт. [15] показали, що копептин є сильним маркером смертності та захворюваності у пацієнтів із серцевою недостатністю після ГІМ.

Залишається дискусійним і потребує більш глибокого аналізу питання участі копептину та MRproADM у розвитку ГІМ, ускладненого ГСН, у хворих із супутнім ОЖ.

Метою даного дослідження була побудова моделі, що дозволяє прогнозувати розвиток гострої серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім ожирінням на підставі визначення рівнів копептину, MRproADM, а також параметрів стандартів діагностики — тропоніну I, показників ліпідного обміну.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було включено 50 пацієнтів із ГІМ та ОЖ, середній вік яких склав $66,64 \pm 1,31$ років, які перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії та інфарктному відділенні Харківської міської клінічної лікарні № 27.

23 пацієнти мали ускладнення у вигляді розвитку ГСН (ГЛШН). Діагноз ГІМ верифікували згідно чинних критеріїв МОЗ України (наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. «Протокол надання медичної допомоги хворим з гострим коронарним синдромом без елевачії ST», Протокол надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевачією ST (інфар-

ктом міокарда з зубцем Q)). ГСН оцінювалася за класом Killip [16]. Наявність ОЖ встановлювалася згідно класифікації ВООЗ, 1997 [17] при $IMT > 30 \text{ кг/м}^2$, який визначали за формулою:

$$IMT, \text{ кг/м}^2 = \frac{\text{маса тіла}}{\text{зріст}^2}.$$

Критеріями виключення були гострі та хронічні запальні процеси, дифузні захворювання сполучної тканини, онкологічні захворювання, супутні захворювання щитоподібної залози, наявність симптоматичних гіпертензій. Копептин визначали імуноферментним методом за допомогою набо-

ру реагентів «Human Coreptin» (Biological Technology, Shanghai). MRproADM — імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «Human mid-regional proadrenomedullin (MRproADM)» (Biological Technology, Shanghai), тропонін I — імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «Troponin I» (ХЕМА, Москва). Визначення у сироватці крові рівню загального холестерину (ЗХ) та ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) проводили пероксидазним методом з використанням набору реактивів «Cholesterol Liquicolor» (фірма «Human», Германія). Ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) визначали турбідиметричним методом (по Бурштейну і Самаю).

Усім хворим була проведена ехокардіографія (ЕхоКГ). ЕхоКГ дослідження про-

водили у одно- і двомірному режимах за допомогою апарату УЗД «Радмір» T1228A (Харків, Україна). Сканування проводили датчиком з частотою 3,5 МГц із парастернальної й апікальної позицій.

Отримані дані представлені як середнє арифметичне значення та статистична похибка середнього арифметичного ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$). Оцінку розбіжностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою t-критерія Ст'юдента. Для аналізу зв'язків вираховували коефіцієнти кореляції Пірсона. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$. З метою оцінки предикторних властивостей використано ROC-криву (Receiver Operator Characteristic) [18]. Для прогнозу розвитку ГСН був використаний метод логістичної регресії [19].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними ROC-кривої MRproADM виявив предикторні властивості відносно розвитку ГСН у хворих на ГІМ із ОЖ при збільшенні його рівня > 700 нг / мл, що об-

умовлює можливість його використання як маркера розвитку ГЛШН у хворих на ГІМ із супутнім ОЖ з урахуванням високої чутливості (67 %) і специфічності (97 %) (рис. 1).

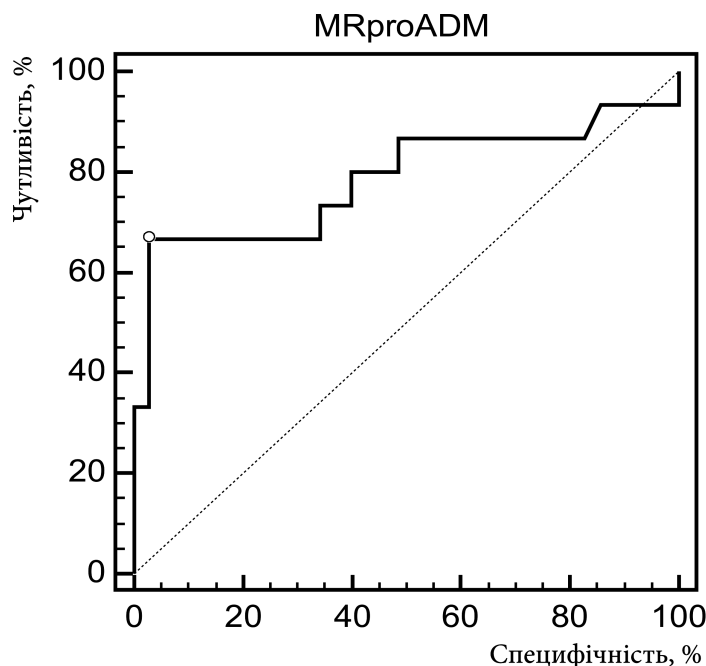


Рис. 1. Прогностична цінність MRproADM відносно розвитку гострої серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда з ожирінням.

Для побудови прогностичної моделі розвитку ГСН ми використали метод логістичної регресії. Для дихотомічної логістичної регресії прогнозована змінна має лише два значення: «1» — подія відбулася та «0» — у супротивному випадку. Результат підрахунку, який при проведенні прогнозу попадає в інтервал 0–1, 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, яка прогнозується; e — основа натуральних логарифмів 2,71; y — стандартне рівняння лінійної регресії: $y = x_1k_1 + x_2k_2 + \dots + x_nk_n + c$, де y — величина залежної змінної, x_i — значення незалежних змінних, k_i — коефіцієнти при незалежних змінних, c — константа.

У результаті проведеного аналізу взаємозв'язку досліджуваних показників із бінар-

ної змінної ГЛШН були обчислені коефіцієнти логістичного рівняння, на виході якого одержували оцінку ймовірності розвитку ГСН. При цьому, застосування покрокового методу дозволило виділити тільки ті показники, які достовірно пов'язані з прогнозованою величиною.

Відносний внесок окремих предикторів виражали величиною статистики (WaldChi-Square).

Після відсіювання менш значущих предикторів отримали наступний набір із 6 змінних для пацієнтів з ГІМ та ожирінням: копептин, тропонін I, MRproADM, ЗХ, ХС ЛПНЩ, ФВ.

При значеннях ймовірності, які перевищили показник 0,5 для пацієнта, значення змінних якого підставлені в рівняння, відносили до групи підвищеного ризику розвитку ГСН.

Розрахунок імовірності розвитку ГСН у хворих на ГІМ із супутнім ожирінням визначався за наступною формулою:

$$y = \frac{1}{1 + \exp(0,225x_1 + 2,55x_2 - 0,146x_3 - 24,42x_4 + 31,4x_5 + 1,7x_6 + 8,53)},$$

де y — вірогідність розвитку ГЛШН; x_1 — Копептин, нг/мл; x_2 — Тропонін I, нг/мл; x_3 — MRproADM, нг/мл; x_4 — ЗХ, ммоль/л; x_5 — ХС ЛПНЩ, ммоль/л; x_6 — ФВ, %

Застосування рівняння логістичної регресії дозволило виробити прогноз з чутливістю 93,3 %, специфічністю 94,3 %. Тобто, використання низки маркерів (копептин, тропонін I, MRproADM, ЗХ, ХС ЛПНЩ, ФВ) у алгоритмі прогнозу дозволили збільшити предикторну чутливість до 93 % порівняно з 67 % для моно-дослідження MRproADM. При цьому залишається висока специфічність моделі (94,3 %). Дослідження моделі прогнозу на групі хворих ($n = 50$) із ГІМ і ОЖ показало, що точність прогнозу складає 94 %, сумарний помилковий прогноз — 6 %.

Залучення до формули не тільки високо-специфічних, новітніх маркерів, а і методів стандартів діагностики, якими є ліпідний профіль, оцінка інотропної функції міокар-

да у хворих із ГІМ і ОЖ обумовлює практичну значущість запропонованої моделі.

Отримані результати узгоджуються з даними медичної світової літератури. У дослідженні BACH MRproADM, порівняно з мозковим натрійуретичним пептидом, проявляв більш високу чутливість (73 % проти 62 %) у відношенні рівня 90-денної смертності у пацієнтів із ГСН [18]. Прогнозування смертності протягом 14 днів при гострій серцевій недостатності було встановлено при поєднанні MR-proADM і копептину (C-статистики = 0,779, $p < 0,00001$) [21]. Крім того, взаємозв'язок копептину з дисфункцією ЛШ зберігається протягом тривалого періоду після гострої події [22].

Отримані результати свідчать про можливість використання моделі у закладах практичної охорони здоров'я з метою оптимізації діагностики ускладнень ГІМ з урахуванням наявності ОЖ.

ВИСНОВКИ

1. З метою прогнозування розвитку гострої серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда за наявності ожиріння доцільно використання моделі з урахуванням рівнів копептину, тропоніну I, MRproADM, загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, фракції викиду.
2. Розроблений алгоритм прогнозу гострої серцевої недостатності дозволяє з надійністю 94% оптимізувати діагностику ускладнень у хворих із гострим інфарктом міокарда та ожирінням з метою вибору найбільш ефективного для конкретного хворого режиму терапії.
3. Висока надійність (94%) розробленого прогностичного алгоритму з урахуванням рівнів копептину, тропоніну I, MRproADM, загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, фракції викиду дозволяє рекомендувати його для клінічного застосування.

ЛІТЕРАТУРА
(REFERENCES)

1. Semjonova IA, Semjonov AV, Ivanova TN, Golubev MJu. *Jekologija Cheloveka* 2011; 5:31-35.
2. Fu G, Jia L, Wang Y, et al. *J Int Cardiol* 2012; 25(3):223-234.
3. Veselova TN, Merkulova IN, Jarovaja EB, Ruda MJa. *Regionarnoe Krovoobrashhenie i Mikrocirkuljacija* 2013; 12(1):17-24.
4. Olimov NH, Dzhumaeva MD, Mavlonov BN. *Izvestija Akademii Nauk Respubliki Tadjikistan. Otdelenie biologicheskikh i medicinskih nauk* 2013; 1:51-56.
5. VOZ. Ozhirenie i izbytochnyj ves: inform. bjulleten' 2011; 311, available at: <http://www.who.int /media-centre /factsheets /fs311/ru/>.
6. Doncov AV. *Vestn Novyh Medicinskih Tehnologij* 2010; 17(2):115-117.
7. Kravec EB, Tjukalova LI, Garganeeva NP, et al. *Metabolicheskij sindrom — vzgljad jendokrinologa: ucheb. Posobie, Tomsk*, 2008: 156 p.
8. Apple FS, Collinson PO. *Clin Chem* 2012; 58(1):54-61.
9. Aldous SJ, Richards AM, Cullen L, et al. *Clin Chem* 2011; 57(8):1154-1160.
10. Belovol AN, Knjaz'kova II. *Serceva Nedostatnist'* 2010; 3:46-57.
11. Belovol AN, Knjaz'kova II. *Krovoobig ta Gemostaz* 2013; 3-4:87-93.
12. Kataoka Y, Miyazaki S, Yasuda S, et al. *J Cardio-vasc Pharmacol* 2010; 56(4):413.
13. Maisel A, Mueller C, Nowak R, et al. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2062-2076.
14. Morgenthaler NG. *Congest Heart Fail* 2010; 16(1):37-44.
15. Voors AA, von Haehling S, Anker SD, et al. *Eur Heart J* 2009; 30:1187-1194.
16. McMurray JV, Adamopoulos S., Anker SD. *Eur Heart J* 2012; 33:1787-1847.
17. Kravchun NO, Mysjura KV, Baljuk MO, et al. *Probl Endokryn Patologii'* 2015; 1:36-43.
18. Fawcett T. *ROC Graphs: Notes and Practical Considerations for Researchers, Kluwer Academic Publishers*, 2004.
19. Bikel P, Doksam K. *Matematicheskaja statistika, Moskva*, 1983; 1-2.
20. Maisel A, Mueller C, Nowak R, et al. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2062-2076.
21. 21 Peacock WF, Nowak R, Christenson R, et al. *Acad Emerg Med* 2011; 18:1-12.
22. Kelly D, Squire IB, Khan SQ, et al. *J Card Fail* 2008; 14:739-745.

АЛГОРИТМ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ГОСТРОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ІЗ СУПУТНИМ ОЖИРІННЯМ ІЗ УРАХУВАННЯМ РІВНІВ КОПЕПТИНУ, MRproADM, ТРОПОНІНУ І ТА ПАРАМЕТРІВ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ

Єрмак О. С., Кравчун П. Г., Риндіна Н. Г.

*Харківський національний медичний університет
golubovskaya88@mail.ru*

Обстежено 50 пацієнтів із гострим інфарктом міокарда та ожирінням, із яких 23 особи мали ускладнення у вигляді розвитку гострої серцевої недостатності (гострої лівошлуночкової недостатності). Отримані результати свідчать про доцільність використання моделі з урахуванням рівнів копептину, тропоніну I, MRproADM, загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, фракції викиду з метою прогнозування розвитку гострої серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда з ожирінням. Розроблений алгоритм прогнозу гострої серцевої недостатності дозволяє з надійністю 94 % оптимізувати діагностику ускладнень у хворих із гострим інфарктом міокарда і ожирінням з метою вибору найбільш ефективного для конкретного хворого режиму терапії. Висока надійність (94 %) розробленого прогностичного алгоритму з урахуванням рівнів копептину, тропоніну I, MRproADM, загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, фракції викиду дозволяє рекомендувати його для клінічного застосування.

К л ю ч о в і с л о в а: прогнозування, гостра серцева недостатність, гострий інфаркт міокарда, ожиріння.

АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С СОПУТСТВУЮЩИМ ОЖИРЕНИЕМ С УЧЕТОМ УРОВНЕЙ КОПЕПТИНА, MRproADM, ТРОПОНИНА I И ПАРАМЕТРОВ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Єрмак А. С., Кравчун П. Г., Рындина Н. Г.

*Харьковский национальный медицинский университет
golubovskaya88@mail.ru*

Обследовано 50 пациентов с острым инфарктом миокарда и ожирением, из которых у 23 пациентов развились осложнения в виде острой сердечной недостаточности (острой левожелудочковой недостаточности). Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности использования модели с учетом уровней копептина, тропонина I, MRproADM, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, фракции выброса с целью прогнозирования развития острой сердечной недостаточности у больных острым инфарктом миокарда с ожирением. Разработанный алгоритм прогноза острой сердечной недостаточности позволяет с надежностью 94 % оптимизировать диагностику осложнений у больных с острым инфарктом миокарда и ожирением с целью выбора наиболее эффективного для конкретного больного режима терапии. Высокая надежность (94 %) разработанного прогностического алгоритма с учетом уровней копептина, тропонина I, MRproADM, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, фракции выброса позволяет рекомендовать его для клинического применения.

К л ю ч е в ы е с л о в а: прогнозирование, острая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, ожирение.

PREDICTION ALGORITHM OF ACUTE HEART FAILURE DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION ACCOMPANIED WITH OBESITY ACCORDING TO THE LEVEL OF COPEPTIN, MRproADM, TROPONIN I AND LIPID METABOLISM'S PARAMETERS

A. S. Iermak, P. G. Kravchun, N. G. Ryndina

*Kharkiv National Medical University
golubovskaya88@mail.ru*

It was examined 50 patients with acute myocardial infarction (AMI) and obesity, of which 23 patients developed complications in the form of acute heart failure (acute left ventricular failure). The results show the feasibility of using a model taking into account the levels of kopeptin, troponin I, MRproADM, total cholesterol, LDL cholesterol, ejection fraction in order to predict the development of acute heart failure in patients with acute myocardial infarction with obesity. The developed algorithm of prediction acute heart failure allows the reliability of 94 % to optimize the diagnosis of complications in patients with acute myocardial infarction and obesity in order to select the most effective for a particular patient's treatment regimen. High reliability (94 %) of the developed predictive algorithm based on levels of kopeptin, troponin I, MRproADM, total cholesterol, LDL cholesterol, ejection fraction can be recommended for clinical use.

K e y w o r d s: prediction, acute heart failure, acute myocardial infarction, obesity.